



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101959854 A

(43) 申请公布日 2011. 01. 26

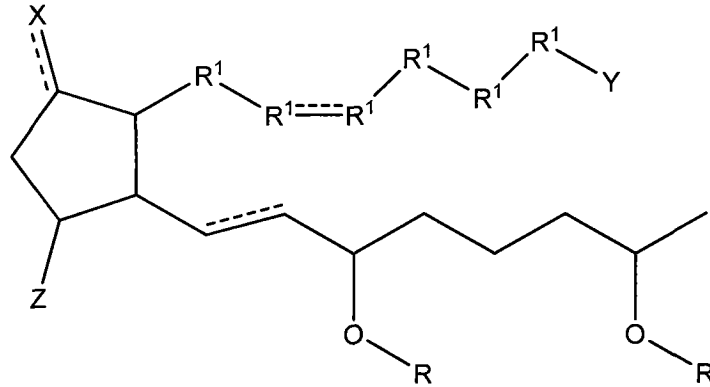
(21) 申请号 200980107923. 4 *A61K 31/192* (2006. 01)
(22) 申请日 2009. 02. 03 *A61K 31/047* (2006. 01)
(30) 优先权数据 *A61P 27/06* (2006. 01)
61/026, 179 2008. 02. 05 US *A61P 27/02* (2006. 01)
12/363, 996 2009. 02. 02 US
(85) PCT申请进入国家阶段日
2010. 09. 06
(86) PCT申请的申请数据
PCT/US2009/032943 2009. 02. 03
(87) PCT申请的公布数据
W02009/100057 EN 2009. 08. 13
(71) 申请人 阿勒根公司
地址 美国加利福尼亚
(72) 发明人 R·M·伯克
(74) 专利代理机构 北京北翔知识产权代理有限公司 11285
代理人 张广育 姜建成
(51) Int. Cl.
C07C 405/00 (2006. 01)

权利要求书 2 页 说明书 20 页

(54) 发明名称
具有前列腺素活性的取代环戊烷

(57) 摘要
11, 15, 19- 三羟基 -9- 卤代前列腺素类似物及其作为降眼压剂的应用。降眼压剂可用于治疗多种不同的高眼压病症, 例如手术后和激光小梁切除术后的高眼压事件、青光眼, 并可用作术前辅助药物。

1. 一种由下式表示的化合物：



其中虚线代表存在或不存在一个键；

Y 具有 0-14 个碳原子,其是一个有机酸官能团,或其酰胺或酯;羟甲基或其醚;或者一个四唑基官能团;

X 为卤素、= O、= S、-SH、-CF₃、-CN、= CH₂ 或者具有 1-6 个碳原子的 = CH- 烷基或 = C-(烷基)₂;

Z 为卤素、-OH、-OR、-SH、-CF₃ 或 -CN;

R¹ 各自独立地为 O、S、CH₂, 或者如果 R¹ 与另一个 R¹ 形成双键,那么其二者均为 CH, 条件是不存在 O-O、S-O 和 O-S, 并且

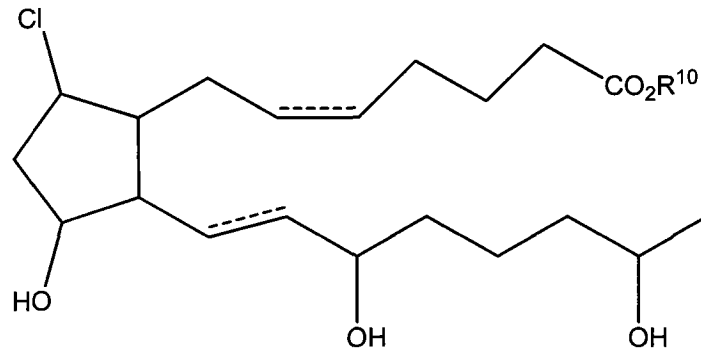
R 各自独立地为 -H、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 羟烷基或 C₁₋₆ 酰基。

2. 权利要求 1 的化合物,其中 X 为 Cl 或 F。

3. 权利要求 1 的化合物,其中 Z 为 OH。

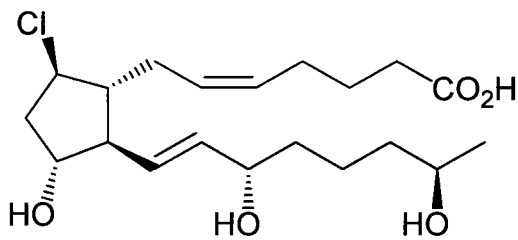
4. 权利要求 2 的化合物,其中 Z 为 OH。

5. 权利要求 4 的化合物,由下式表示：

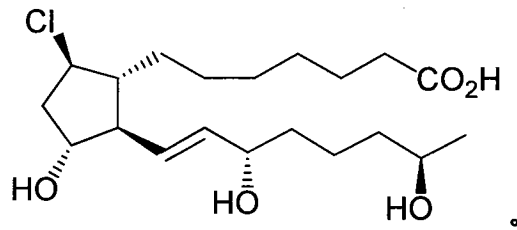


其中 R¹⁰ 为 H 或 C₁₋₆ 烷基。

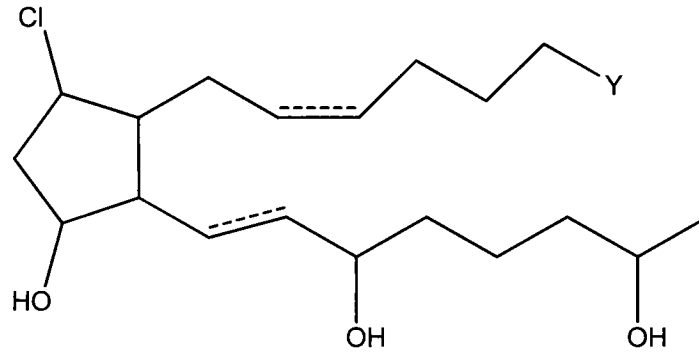
6. 权利要求 5 的化合物,由下式表示：



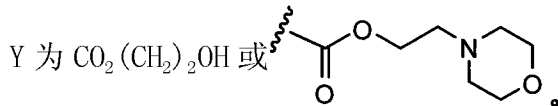
7. 权利要求 5 的化合物,由下式表示：



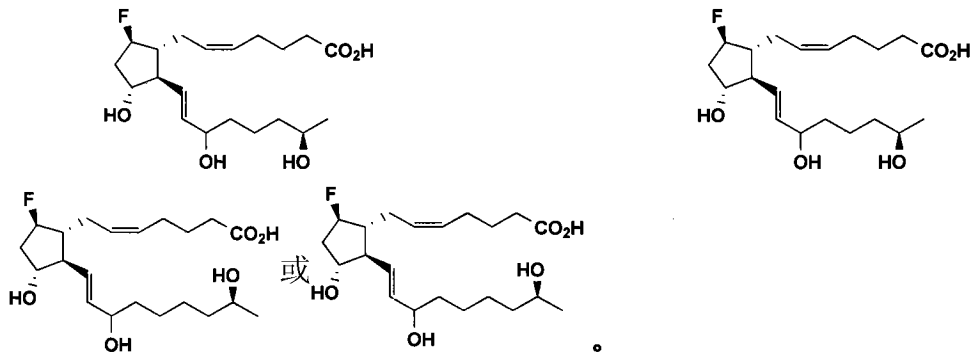
8. 一种由下式表示的化合物：



其中虚线代表存在或不存在一个键,并且



9. 一种由下式表示的化合物：



10. 一种降低眼内压的方法,包括将权利要求 1-9 任一项的化合物给予需要其的哺乳动物。

11. 一种治疗青光眼或高眼压的方法,包括将权利要求 1-9 任一项的化合物给予需要其的哺乳动物。

12. 一种生成毛发或改善毛发外观的方法,包括将权利要求 1-9 任一项的化合物给予需要其的哺乳动物。

13. 权利要求 1-9 任一项的化合物在制造治疗青光眼或高眼压的药剂中的应用。

14. 权利要求 1-9 任一项的化合物在制造生成毛发或改善毛发外观的药剂中的应用。

具有前列腺素活性的取代环戊烷

[0001] 相关申请数据

[0002] 本申请要求 2008 年 2 月 5 日提交的序列号为 61/026, 179 的美国临时专利申请以及 2009 年 2 月 2 日提交的序列号为 12/363, 996 的美国临时专利申请的优先权, 所述申请据此以引用的方式全文纳入本文。

发明内容

[0003] 降眼压剂可用于治疗多种不同的高眼压病症, 例如手术后和激光小梁切除术后的高眼压事件、青光眼, 并可用作术前辅助药物。

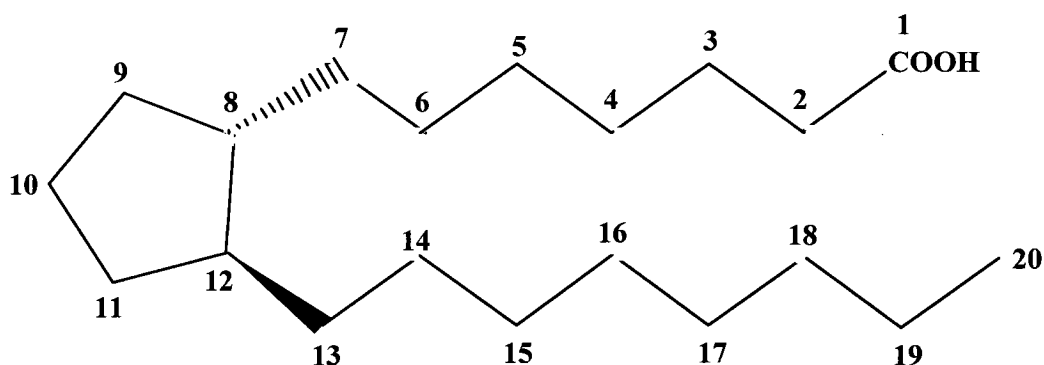
[0004] 青光眼是一种特征为眼内压增高的眼部疾病。基于青光眼的病因, 已将其分为原发性或继发性。例如, 成人的原发性青光眼 (先天性青光眼) 可为开角型或者急性或慢性闭角型。继发性青光眼由诸如葡萄膜炎、眼内肿瘤或增大性白内障等预先存在的眼部疾病所引起。青光眼在所有 40 岁以上人群中的患病率约为 2%, 它可能在逐渐发展多年后才会造成视力的快速丧失。

[0005] 原发性青光眼的根本原因尚不清楚。增高的眼内张力是由房水外流受阻而导致的。在慢性开角型青光眼中, 前房及其解剖结构看起来均为正常, 但房水的排出受到阻碍。在急性或慢性闭角型青光眼中, 前房变浅, 滤角变窄, 虹膜可在施莱姆管 (canal of Schlemm) 的入口处堵塞小梁网。瞳孔的扩大可将虹膜根部推向远离滤角的一方, 并可能造成瞳孔阻滞, 因此促发急性发作。前房角狭窄的眼部易有不同严重程度的急性闭角型青光眼发作。

[0006] 房水由后房流向前房并随后流入施莱姆管的过程中受到的任何干扰均会导致继发性青光眼。眼前段的炎性疾病可能导致虹膜膨隆的完全虹膜后粘连, 从而阻止房水流出, 并可能使渗出物堵塞流出管道。其他常见原因有眼内肿瘤、增大性白内障、视网膜中央静脉阻塞、眼创伤、手术操作和眼内出血。

[0007] 最近, 对于不需进行外科手术的病例, 首选前列腺素和前列腺酰胺 (prostamide) 来治疗青光眼。某些类花生酸及其衍生物是目前市售用于治疗青光眼的药物。类花生酸及衍生物包括多种生物学上重要的化合物, 如前列腺素及其衍生物。前列腺素可被描述为具有如下结构式的前列烷酸的衍生物:

[0008]

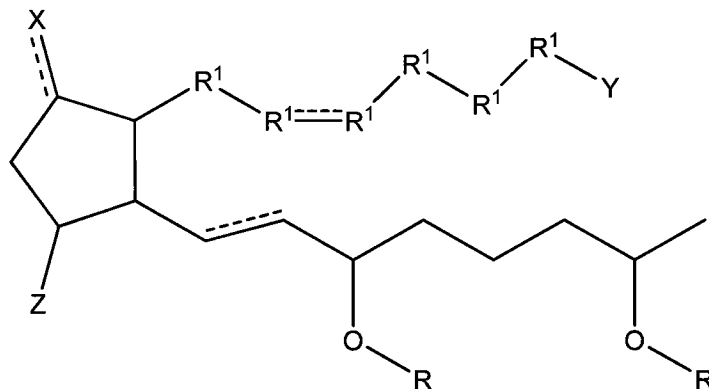


[0009] 根据前列腺烷酸骨架的结构和其脂环上所带的取代基, 已知有多种类型的前列腺

素。根据侧链上的不饱和键的数目以及根据脂环上取代基的构型可以进一步分类,前者通过前列腺素属类后的数字下标表示(如前列腺素 E₁ (PGE₁)、前列腺素 E₂ (PGE₂)),后者通过 α 或 β 表示(如前列腺素 F_{2α} (PGF_{2β}))。

[0010] 本文公开了由下式表示的化合物:

[0011]



[0012] 其中虚线代表存在或不存在一个键;

[0013] Y 具有 0-14 个碳原子,其为一个有机酸官能团,或其酰胺或酯;羟甲基或其醚;或者四唑基官能团;

[0014] X 为卤素、= O、= S、-SH、-CF₃、-CN、= CH₂ 或者具有 1-6 个碳原子的 = CH- 烷基或 = C-(烷基)₂;

[0015] Z 为卤素、-OH、-OR、-SH、-CF₃ 或 -CN;

[0016] R¹ 各自独立地为 O、S、CH₂, 或者如果 R¹ 与另一个 R¹ 形成双键,那么其二者均为 CH, 条件是不存在 O-O、S-O 和 O-S, 并且

[0017] R 各自独立地为 -H、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 羟烷基或 C₁₋₆ 酰基。

[0018] 这些化合物可用于降低眼内压。眼内压的降低已被证明可延缓或防止原发性开角型青光眼的发生,并且可延缓或防止原发性开角型青光眼患者的进一步视力丧失。因此,这些化合物还可用于治疗青光眼。这些化合物还可用于生成毛发,包括如下的一种或多种:增加个体毛发的数量、增加个体毛发的长度以及增加个体毛发的宽度或厚度。这些化合还可用于改善毛发的外观,包括增加其光泽度、亮度或有关光反射或散射的其他性能,以及改变毛发的颜色,包括使毛发由灰色或白色变为原来在变灰或变白之前的颜色,例如红、棕或黑色。

[0019] 不同类型的合适剂型和药剂是本领域熟知的,并可容易地得到调整以适于递送本文所公开的化合物。例如,可将所述化合物溶解或悬浮于缓冲至合适 pH 的水溶液或乳液中,并对哺乳动物的眼部局部给药(参见 US7,091,231)。

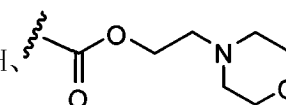
[0020] 对于本公开文本而言,“治疗”、“进行治疗”或“疗法”是指化合物、组合物、治疗性活性剂或药物在疾病或其他不良病症的诊断、治愈、缓解、处理或预防中的应用。

[0021] 除非另有指明,提及一种化合物时,应当宽泛地将其解释为包括具有所述结构或化学名称的化学实体的化合物、可药用盐、前药、互变异构体、替代固体形式、非共价复合物,以及它们的结合。

[0022] 可药用盐是适于对动物或人体给药的母体化合物的任何盐。可药用盐还指由于给予酸、其他盐或可转化为酸或盐的前药而可在体内形成的任何盐。盐包括所述化合物的一

种或多种离子形式,如共轭酸或碱,这些形式伴随一种或多种对应的反荷离子。盐可来自或包含一种或多种去质子化酸性基团(如羧酸)、一种或多种质子化碱性基团(如胺),或上述两者(如两性离子)。

[0023] 前药是一种在给药后能转化为治疗活性化合物的化合物。例如,转化可通过酯基或一些其他生物学不稳定基团的水解而进行。前药的制备是本领域中是熟知的。例如, Richard B. Silverman, *Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*, 2d Ed., Elsevier Academic Press: Amsterdam, 2004, 第 496-557 页的“Prodrugs and Drug Delivery Systems”一章提供了有关该主题的进一步细节。特别是,考虑了具有例如甲基、乙基、异丙基等基团的烷基酯。还考虑了含有极性基团例如羟基或吗啉基的前药。这些前

药的实例包括含有 $-\text{CO}_2(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ 、 等部分的化合物。

[0024] 互变异构体是彼此处于快速平衡的异构体。例如,互变异构体可通过质子、氢原子或氢阴离子的转移而关联。

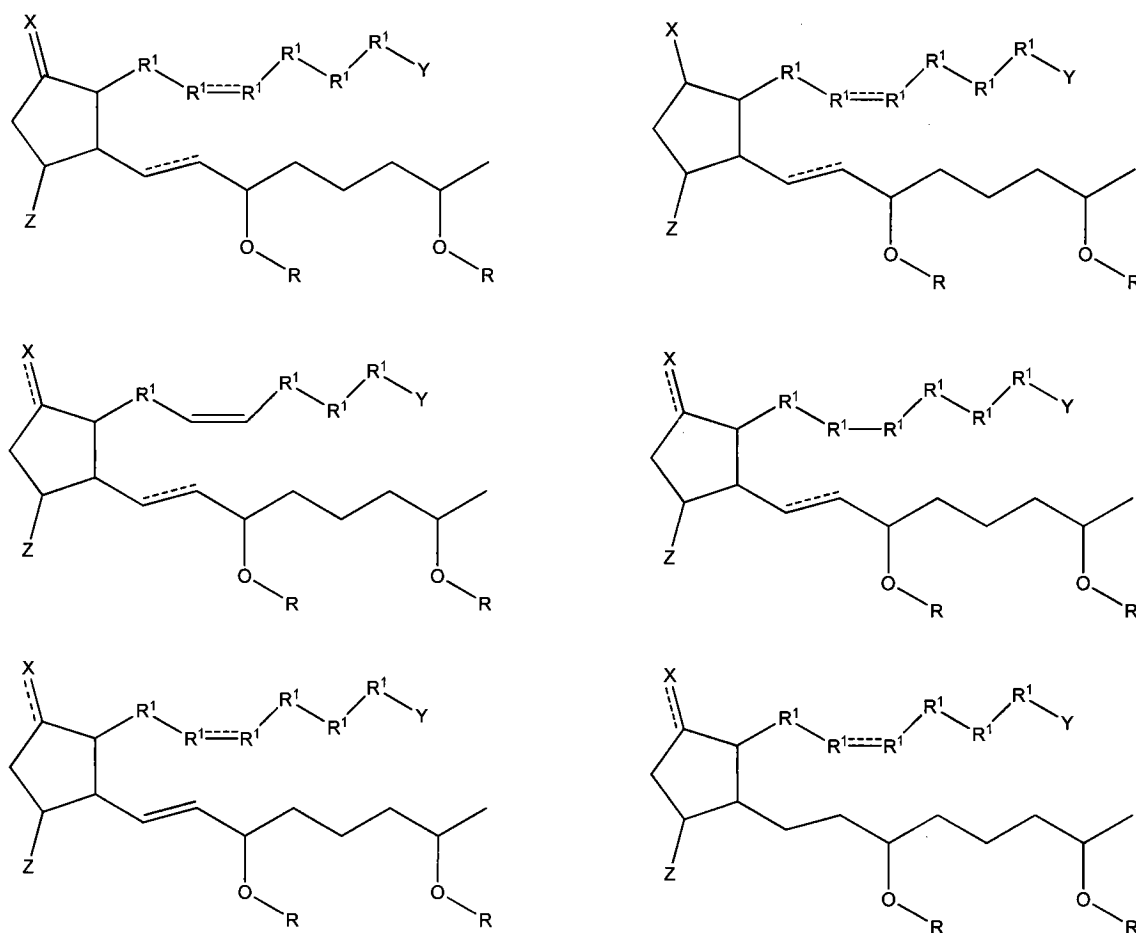
[0025] 除非明确地毫无疑义地示出了立体化学,否则一个结构意在包括纯的或以任何可能的混合物形式存在的所有可能的立体异构体。

[0026] 替代固体形式是与可通过实施本文所述方法而产生的固体形式不同的固体形式。例如,替代固体形式可为多晶型物、不同种类的无定形固体形式、玻璃形式等。

[0027] 非共价复合物为可在所述化合物和一种或多种其他化学物类之间形成的、在所述化合物和所述其他化学物类之间无共价键合相互作用的复合物。它们在所述化合物和所述其他化学物类之间可具有、也可不具有特定比例。实例可包括溶剂化物、水合物、电荷转移复合物等。

[0028] 虚线代表存在或不存在一个键。因此,考虑了如下结构式的化合物。

[0029]



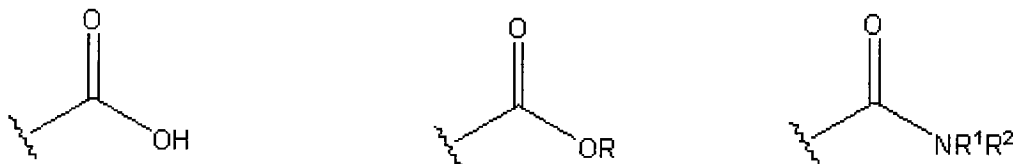
[0030] Y 是一个有机酸官能团或者其酰胺或酯 ;或者 Y 是羟甲基或其醚 ;或者 Y 是一个四唑基官能团。对于本公开文本, Y 限定为具有 0-14 个碳原子、0-5 个氧原子、0-2 个氮原子、0-2 个硫原子、0-1 个磷原子以及任意数量的必需氢原子。

[0031] 有机酸官能团是有机分子上的酸性官能团。有机酸官能团可包含碳、硫或磷的氧化物,但不意欲限于此。因此,在某些化合物中, Y 为羧酸、磺酸或膦酸官能团,但不意欲以任何方式限制本发明的范围。

[0032] 有机酸官能团的酯和酰胺含有与酸的核心原子直接连接的氮或氧原子,其中所述氧原子不属于 -OH 基团的一部分。所述酸的核心原子是与有机酸官能团中的 -OH 或 -SH 键合的原子。例如,羧酸、硫酸和膦酸官能团的酯或酰胺如下所示。

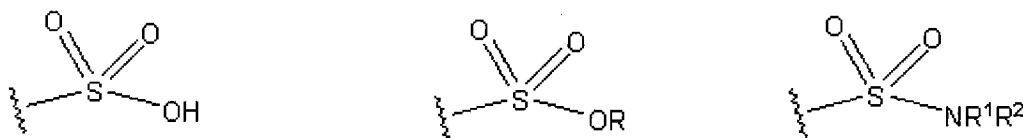
[0033] 酸酯酰胺

[0034]



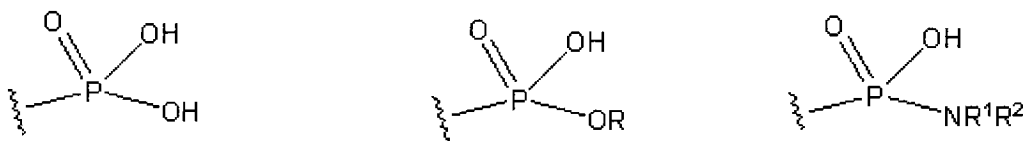
[0035] 羧酸羧酸酯羧酸酰胺

[0036]



[0037] 硫酸硫酸酯硫酸酰胺

[0038]



[0039] 磷酸磷酸酯磷酸酰胺

[0040] 酰胺还可具有 $-\text{SO}_2-$ 部分。例如,考虑了酰胺 $-\text{CONHSO}_2\text{R}^3$, 其中 R^3 为 1-14 个碳原子烷基。R、 R^1 、 R^2 和 R^3 为烃基,但限制条件是 Y 不可具有多于 14 个的碳原子。

[0041] 烃基是由碳和氢组成的部分,包括但不限于:

[0042] a. 烷基,其为不含双键或三键的烃基,例如:

[0043] • 直链烷基,如甲基、乙基、正丙基、正丁基、正戊基、正己基等,

[0044] • 支链烷基,如异丙基、叔丁基和其他支链丁基异构体、支链戊基异构体等,

[0045] • 环烷基,如环丙基、环丁基、环戊基、环己基等,

[0046] • 直链、支链和 / 或环烷基的结合;

[0047] b. 烯基,其为具有一个或多个双键的烃基,包括直链、支链或环状烯基;

[0048] c. 炔基,其为具有一个或多个三键的烃基,包括直链、支链或环状炔基;

[0049] d. 未取代或烃基取代的苯基;以及

[0050] e. 烷基、烯基和 / 或炔基的结合

[0051] C_{1-6} 烃基是具有 1、2、3、4、5 或 6 个碳原子的烃基。

[0052] C_{1-6} 烷基是具有 1、2、3、4、5 或 6 个碳原子的烷基,例如甲基、乙基、丙基异构体、丁基异构体、戊基异构体和己基异构体等;

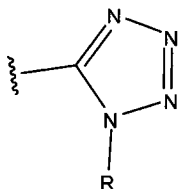
[0053] 未取代的四唑基官能团具有两种互变形式,它们在水性介质或生物介质中可快速互变,因而彼此等同。这些互变异构体如下所示:

[0054]

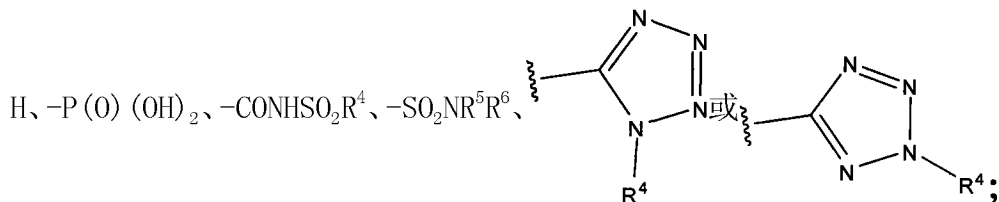


[0055] 此外,如果 R^2 为 C_1-C_6 烷基、苯基或联苯基,那么所述四唑基官能团还可能有其他异构形式,例如如下图所示的形式。最多 14 个碳原子的未取代或烃基取代的四唑基均被认为在术语“四唑基”的范围内。

[0056]



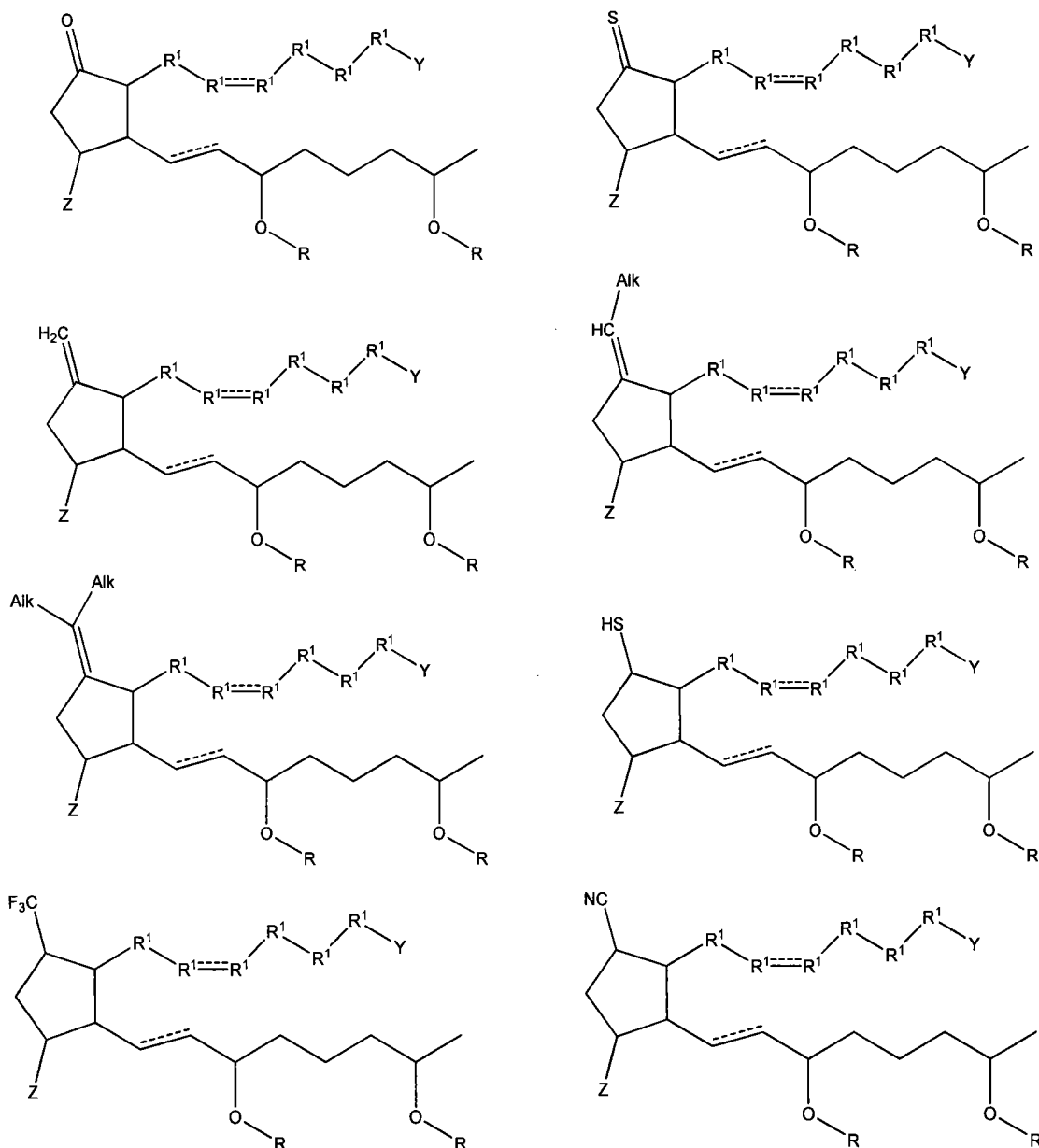
[0057] 在一个实施方案中, Y 为 $-\text{CO}_2\text{R}^4$ 、 $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2$ 、 $-\text{CONH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}$



[0058] 其中 R⁴、R⁵ 和 R⁶ 独立地为 H、C₁-C₆ 烷基、C₁₋₆ 羟烷基、未取代的苯基或未取代的联苯基,条件是 Y 具有不多于 14 个的碳原子。

[0059] X 为卤素、= O、= S、-SH、-CF₃、-CN、= CH₂ 或者具有 1-6 个碳原子的 = CH- 烷基或 = C-(烷基)₂。因此,考虑了如下结构式的化合物。

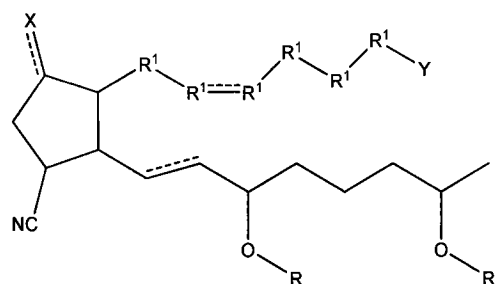
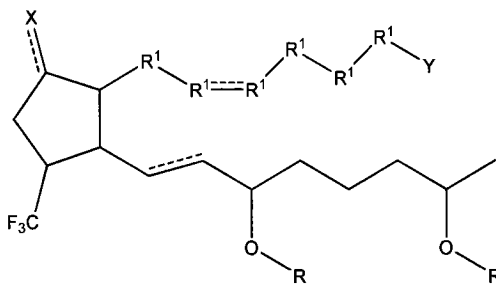
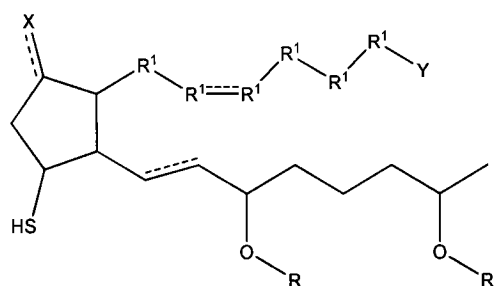
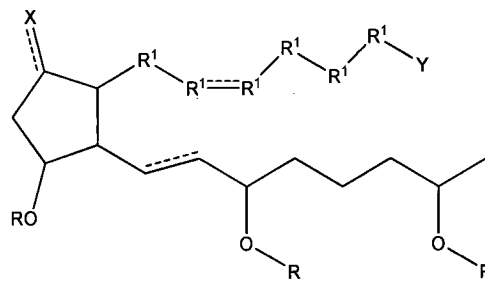
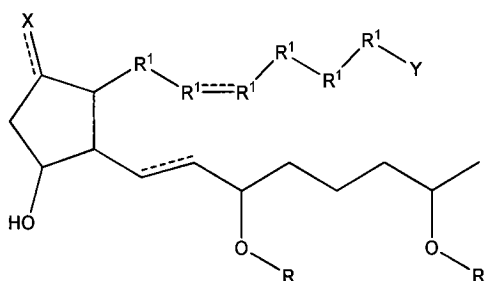
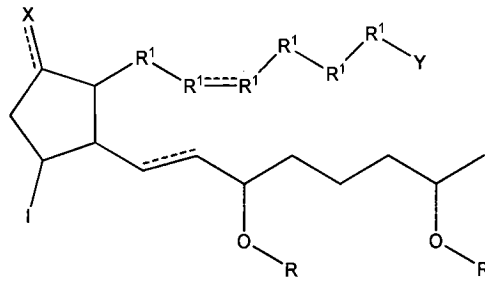
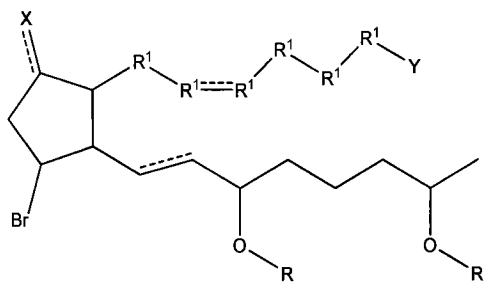
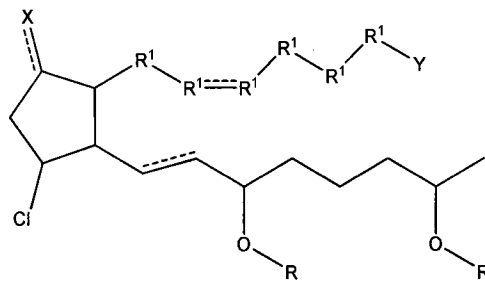
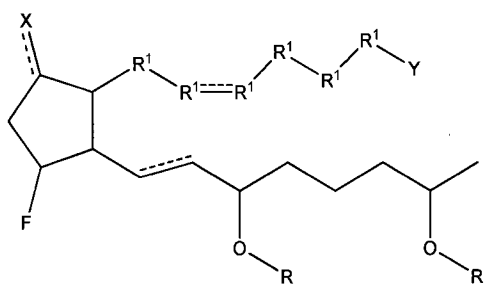
[0060]



[0061] Alk = 烷基

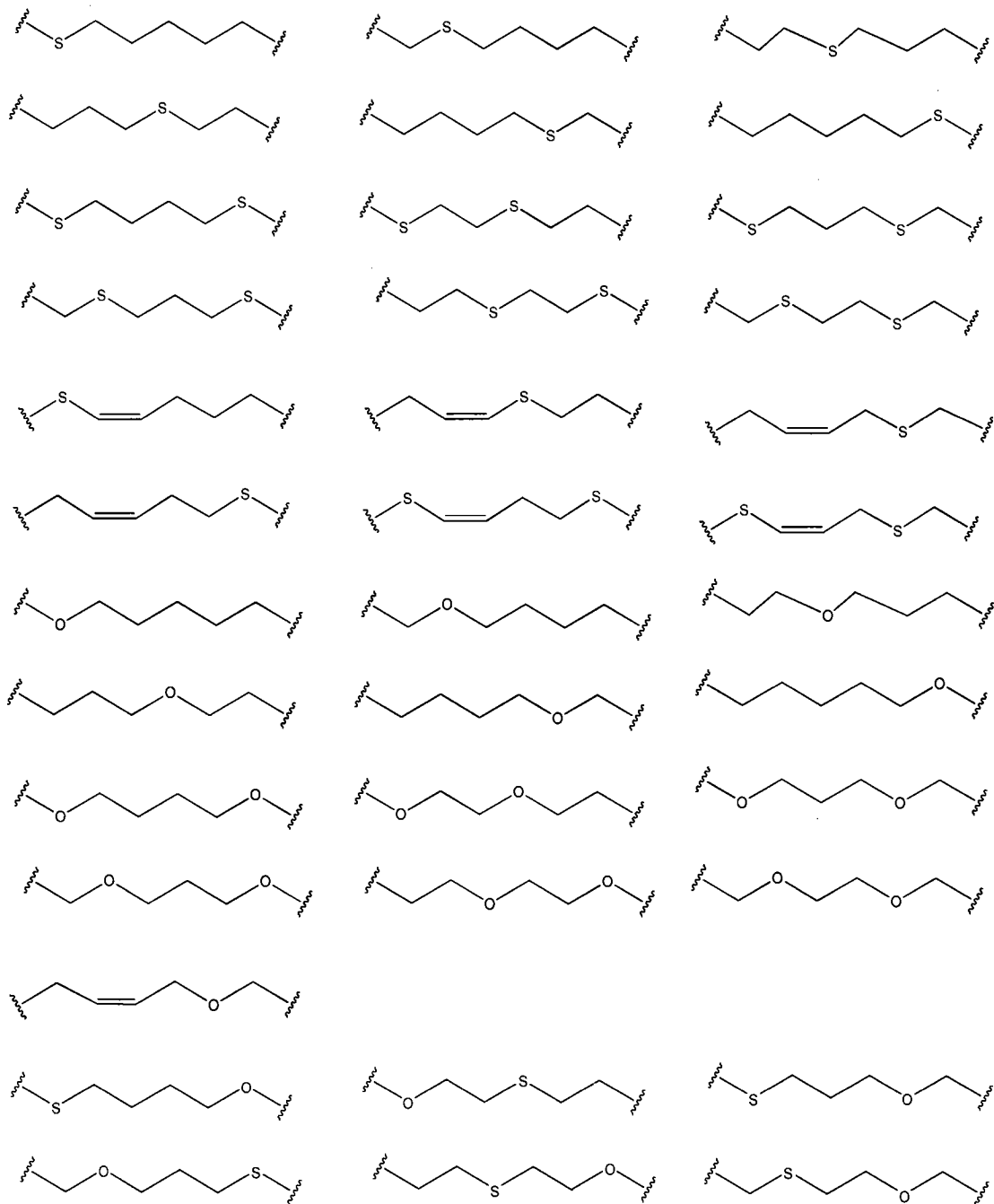
[0062] Z 为卤素、-OH、-OR、-SH、-CF₃ 或 -CN。因此,考虑了如下结构式的化合物。

[0063]



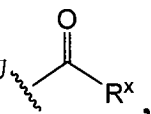
[0064] R^1 各自独立地为 O、S、 CH_2 ，或者如果 R^1 与另一个 R^1 形成双键，那么其二者均为 CH，条件是不存在 O-O、S-O 和 O-S。因此，由 R^1 基团形成的链可为如下所示的结构之一。

[0065]



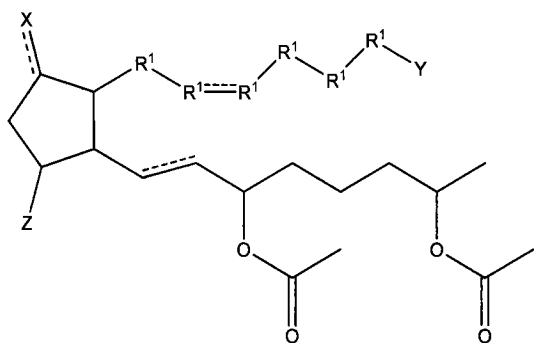
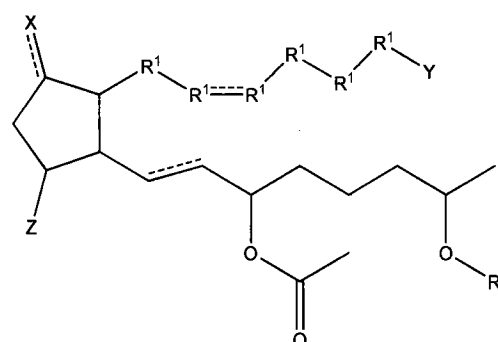
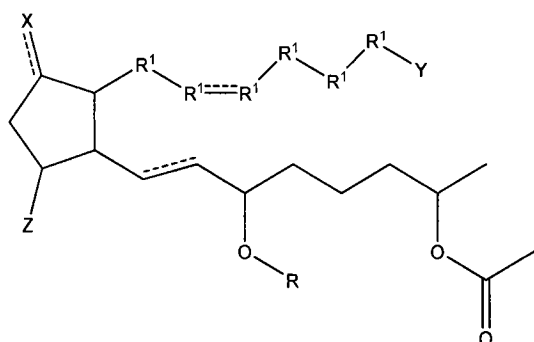
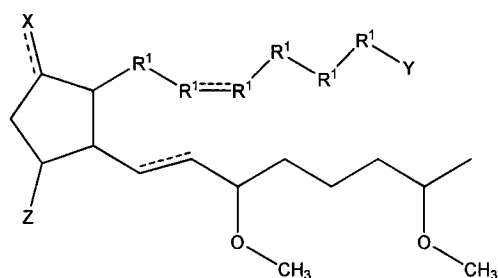
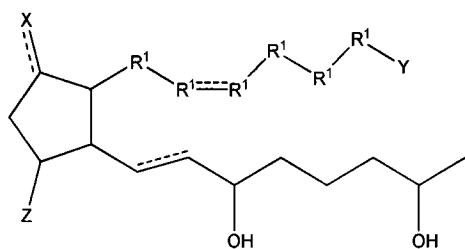
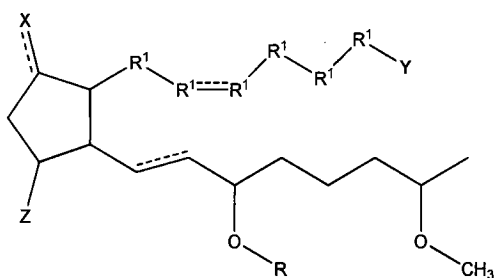
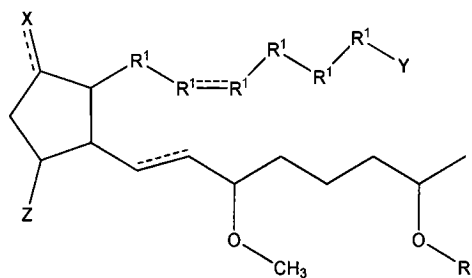
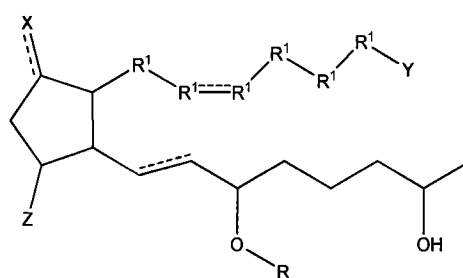
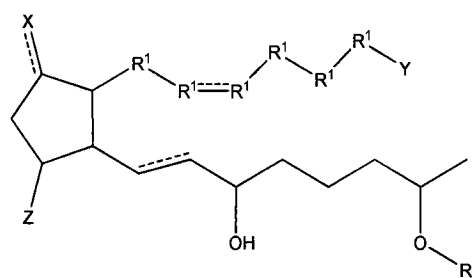
[0066] R各自独立地为-H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 羟烷基或 C_{1-6} 酰基。

[0067] 羟烷基为连接有羟基的烷基。所述羟基可连接在任何位置上。 C_{1-6} 羟烷基具有1-6个碳原子。

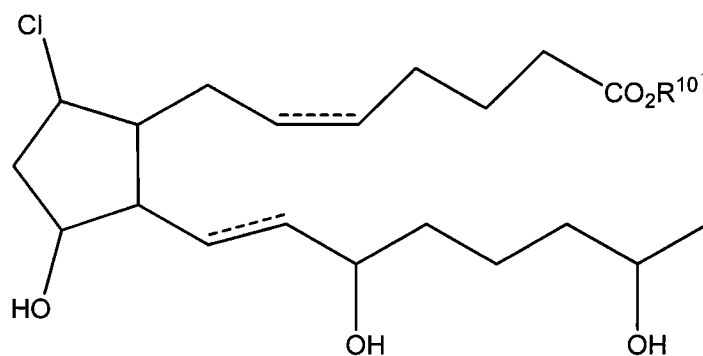
[0068] 酰基为  其中 R^x 为羟基。 C_{1-6} 酰基具有1-6个碳原子。

[0069] 适用的实施方案的结构式如下所示。

[0070]



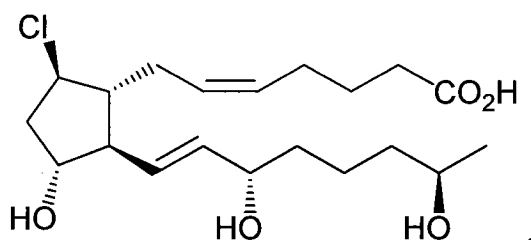
- [0071] 在一个实施方式中, X 为 Cl。
- [0072] 在另一个实施方案中, Z 为 OH。
- [0073] 在另一个实施方案中, Z 为 OH。
- [0074] 另一个实施方案是由下式表示的化合物：
- [0075]



[0076] 其中 R^{10} 为 H 或 C_{1-6} 烷基。

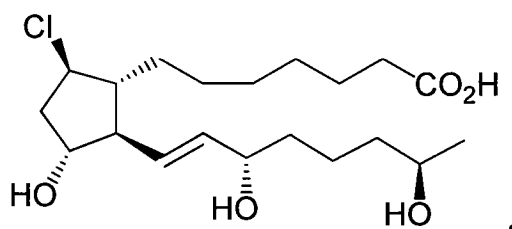
[0077] 另一个实施方案是由下式表示的化合物：

[0078]



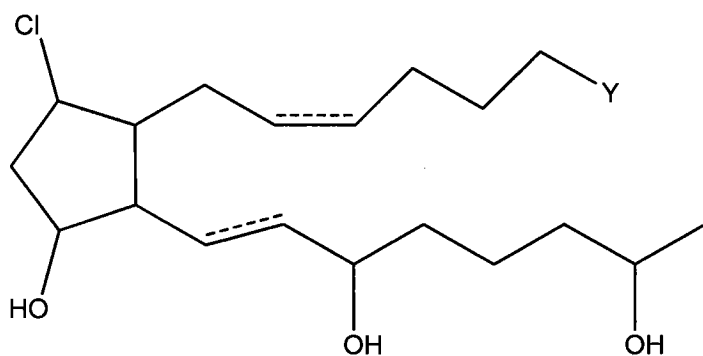
[0079] 另一个实施方案是由下式表示的化合物：

[0080]

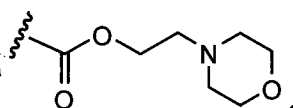


[0081] 另一个实施方案是由下式表示的化合物：

[0082]



[0083] 其中虚线代表存在或不存在一个键, 并且 Y 为 $CO_2(CH_2)_2OH$ 或



[0084] 另一个实施方案是降低眼内压的方法, 包括将本文公开的化合物给予需要其的哺乳动物。

[0085] 另一个实施方案是一种治疗青光眼或高眼压的方法, 包括将本文公开的化合物给予需要其的哺乳动物。

[0086] 另一个实施方案是一种生成毛发或改善毛发外观的方法, 包括将本文公开的化合

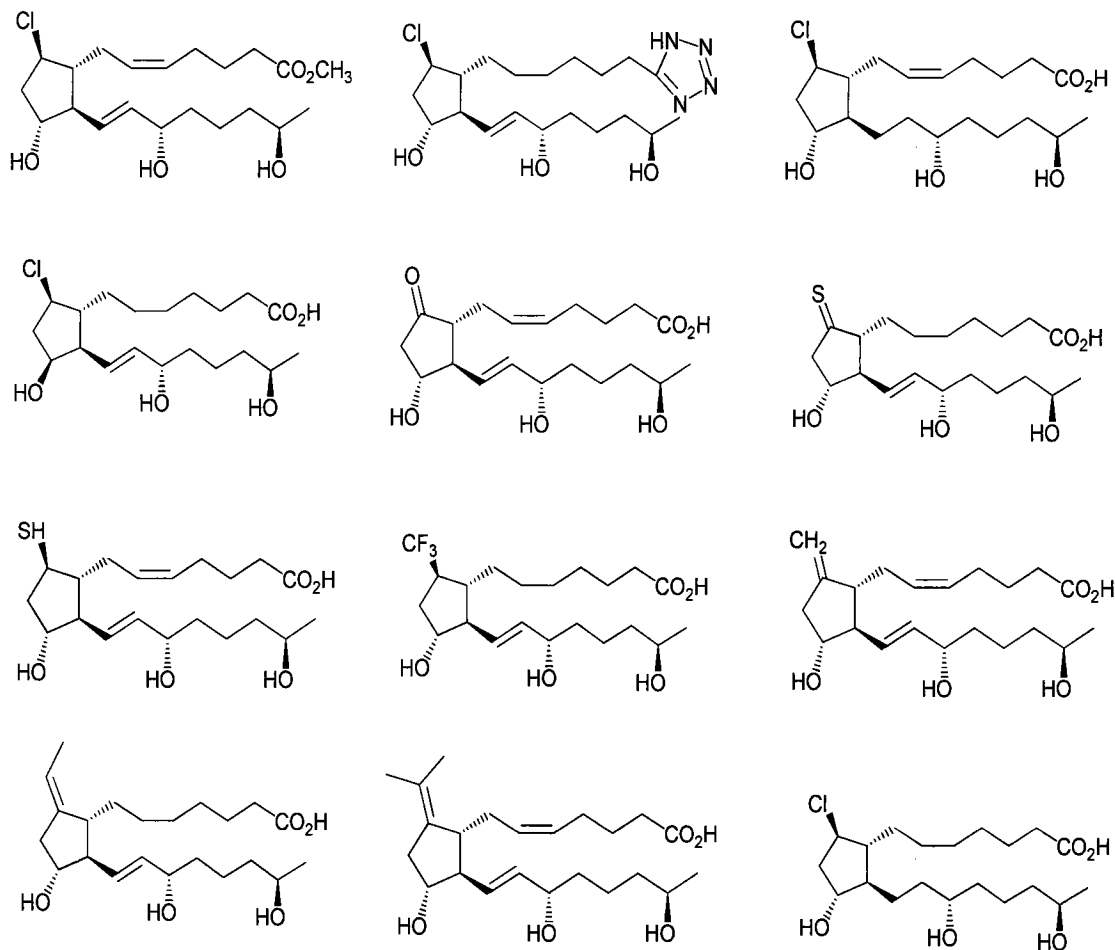
物给予需要其的哺乳动物。

[0087] 另一个实施方案是本文公开化合物在制造治疗青光眼或高眼压的药剂中的应用。

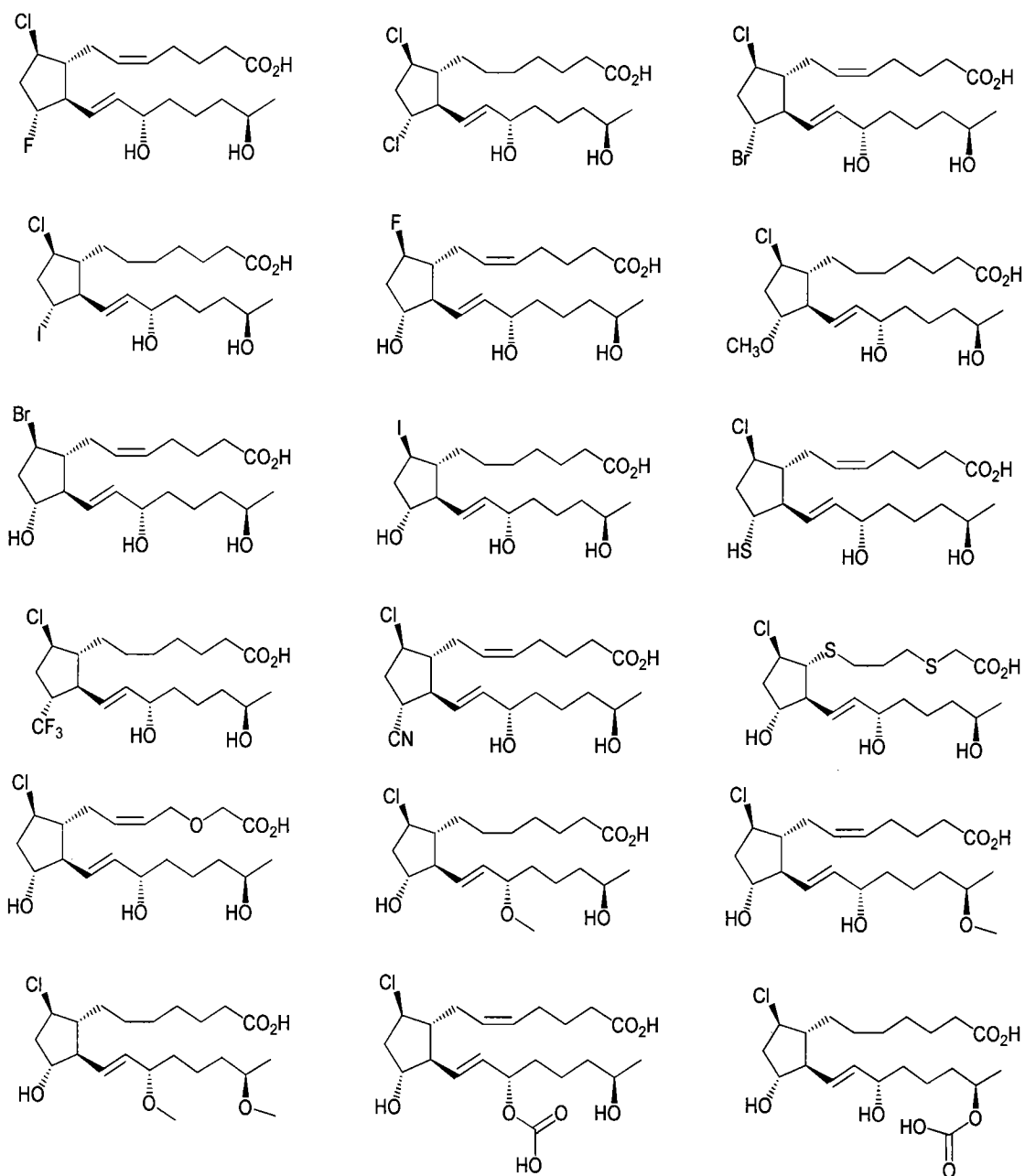
[0088] 另一个实施方案是本文公开的化合物在制造生成毛发或改善毛发外观的药剂中的应用。

[0089] 适用的化合物的其他可能的实例如下所示。

[0090]



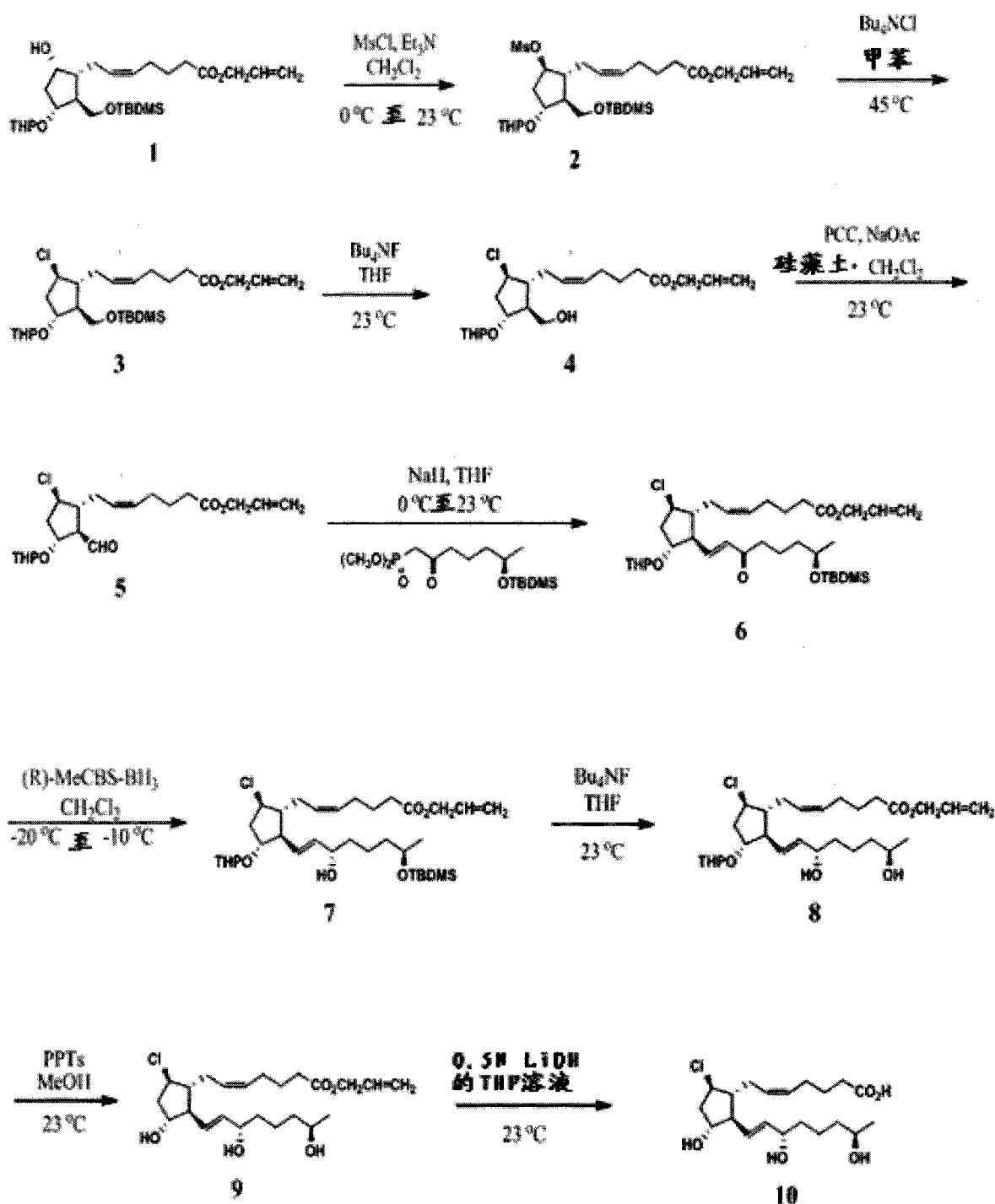
[0091]



[0092] 合成方法

[0093] 路线 1

[0094]



[0095] (Z)-7-((1R,2S,3R,5S)-2-((叔丁基二甲基甲硅氧基)甲基)-5-(甲基磺酰氧基)-3-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)环戊基)庚-5-烯酸烯丙酯 (2)。

[0096] 在快速搅拌下于 0°C 向甲硅烷基醚 1 (5g, 10mmol) 和三乙胺 (5g, 49.5mmol) 的 40mL 二氯甲烷溶液中逐滴加入 2mL (25.8mmol) 甲磺酰氯。滴加完成后, 移除冰浴, 将反应混合物在室温搅拌 1 小时。TLC 分析显示无起始物质剩余 (20% EtOAc-己烷, $R_f = 0.5$)。将所述混合物通过 50g 的硅胶过滤, 并用 250mL 1 : 1 的己烷 : EtOAc 洗涤。将滤液真空浓缩, 得到 6.2g (产率 107%) 含有若干溶剂和三乙胺盐酸盐的甲磺酸酯 2 粗品。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 0.04 (s, 6H), 0.87 (s, 9H), 1.25 (m, 1H), 1.44-1.84 (m, 9H), 1.85-2.38 (m, 10H),

2.99 (s, 1.3H), 3.03 (s, 1.3H), 3.14 (s, 1.7H), 3.48 (m, 1H), 3.68 (m, 2H), 3.85 (m, 1.5H), 4.10 (m, 0.6H), 4.20 (m, 0.6H), 4.58 (m, 3H), 5.06 (m, 1H), 5.26 (m, 2H), 5.42 (m, 2H), 5.91 (m, 1H)。

[0097] (Z)-7-((1R,2S,3R,5R)-2-((叔丁基二甲基甲硅氧基)甲基)-5-氯-3-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)环戊基)庚-5-烯酸烯丙酯(3)。

[0098] 将 10mmol 甲磺酸酯 2 和 11.15g(40mmol) 四正丁基氯化铵的 200mL 甲苯溶液在 45℃ 下搅拌 20 小时,然后在 23℃ 下再搅拌 40 小时。然后将反应混合物用乙酸乙酯(250mL) 稀释并转移到 1L 大小的分液漏斗中。将有机层用水(2×500mL)、盐水(200mL) 洗涤,用无水硫酸钠(100g) 干燥,然后过滤。将滤液真空浓缩,得到 4.7g 粗产物。将粗混合物在 120g 容量的硅胶柱上快速柱层析纯化(FCC),用 5% EtOAc-95% 己烷(1.5L)、10% EtOAc-90% 己烷(500mL)、然后用纯乙酸乙酯进行洗脱,得到 1.48g(29%) 的氯化物 3; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.04 (s, 6H), 0.89 (s, 9H), 3.4-3.77 (m, 3H), 3.78-4.2 (m, 3H), 4.3-4.7 (m, 3H), 5.2-5.58 (m, 4H), 5.93 (m, 1H)。还获得了 2.2g 极性更强的副产物。将此副产物在 120g 硅胶上进一步使用 20% EtOAc-80% 己烷、然后 1L 40% EtOAc-己烷洗脱而进行 FCC 纯化,得到 690mg 去甲硅烷基氯化物 3; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.42-1.98 (m, 12H), 2.0-2.48 (m, 8H), 3.45-4.44 (m, 6H), 4.54-4.76 (m, 3H), 5.20-5.55 (m, 4H), 5.91 (m, 1H)。

[0099] (Z)-7-((1R,2S,3R,5R)-5-氯-2-(羟甲基)-3-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)环戊基)庚-5-烯酸烯丙酯(4)。

[0100] 将 1.46g(2.8mmol) 的甲硅烷基醚 3 的 10mL 1.0M TBAF/THF 溶液在 25℃ 下搅拌 3 小时。然后真空除去 THF 溶剂,将残余油状物置于乙酸乙酯(100mL) 中,用 2×75mL 饱和氯化铵水溶液、盐水洗涤,并用无水硫酸铵(50g) 干燥。然后将混合物过滤,并将滤液真空浓缩,得到 1.18g(定量产率) 醇 4,其无需纯化即可用于下一步骤; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.42-1.98 (m, 12H), 2.0-2.48 (m, 8H), 3.45-4.44 (m, 6H), 4.54-4.76 (m, 3H), 5.20-5.55 (m, 4H), 5.91 (m, 1H)。

[0101] (Z)-7-((1R,2R,3R,5R)-5-氯-2-甲酰基-3-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)环戊基)庚-5-烯酸烯丙酯(5)。

[0102] 将 690mg(1.72mmol) 醇 4 的 4mL 二氯甲烷溶液用移液管加入到 PCC(650mg, 3.0mmol)、乙酸钠(325mg, 3.96mmol) 和硅藻土(1.23g) 在 7mL DCM 中的混合物中。再用 3mL DCM 冲洗移液管以完成转移。将混合物在 25℃ 下密封搅拌 3 小时。将所述混合物通过 25g 硅胶过滤进行后处理,然后用 250mL 1:4 的 EA:己烷洗涤。将滤液真空浓缩,得到 500mg(产率 72%) 粗醛 5 油状物; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.45-1.85 (m, 10H), 2.04-3.00 (m, 10H), 3.51 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 4.07 (m, 1H), 4.59 (m, 4H), 5.26 (m, 1H), 5.45 (m, 1H), 5.92 (m, 1H), 9.75 (dd, $J = 2.1, 9\text{Hz}$, 1H)。

[0103] (Z)-7-((1R,2R,3R,5R)-2-((R,E)-8-(叔丁基二甲基甲硅氧基)-7-甲基-3-氧辛-1-烯基)-5-氯-3-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)环戊基)庚-5-烯酸烯丙酯(6)。

[0104] 在 0℃ 下向 56mg(1.35mmol) 氢化钠(60%油分散体) 的 1mL THF 的悬浮液中加入 (6R)-6-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]-2-氧庚基膦酸二甲酯(550mg, 1.57mmol) 的 1mL THF 溶液。将混合物在 0℃ 下搅拌 30 分钟,然后逐滴加入醛 5(500mg, 1.25mmol) 的 1mL THF 溶液。用 2mL THF 洗涤含有醛 5 的注射器以完成添加,然后将混合物在 25℃ 下搅拌

3 小时。加入饱和氯化铵水溶液 (50mL) 以对反应进行后处理,并用乙酸乙酯 (2×75mL) 萃取水层。将乙酸乙酯层合并,然后用盐水洗涤,用 30g 无水硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩,得到 920mg 粗产物。通过使用 40g 硅胶柱用 10% EtOAc-己烷洗脱来进行快速柱层析纯化,得到 490mg (63%) 纯化的烯酮 (enone) 6; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.04 (s, 6H), 0.88 (s, 9H), 1.12 (d, $J = 6\text{Hz}$, 3H), 1.36-1.80 (m, 13H), 1.98-2.42 (m, 9H), 2.54 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 3.44 (m, 1H), 3.78 (m, 2H), 3.90-4.30 (m, 2H), 4.57 (m, 3H), 5.20-5.52 (m, 4H), 5.91 (m, 1H), 6.14 (m, 1H), 6.74 (m, 1H). LC-MS625.48 [$\text{M}^+ + \text{CH}_3\text{CN}$]。

[0105] (Z)-7-((1R,2R,3R,5R)-2-((3S,7R,E)-7-(叔丁基二甲基甲硅氧基)-3-羟基辛-1-烯基)-5-氯-3-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)环戊基)庚-5-烯酸烯丙酯 (7)。

[0106] 将烯酮 6 (398mg, 0.64mmol) 的 7mL 二氯甲烷溶液冷却至 -20°C , 并快速搅拌, 同时一次性加入固体 (R)-甲基 CBS-硼烷复合物 (290mg, 1.0mmol)。将所得溶液在 -20°C 至 -10°C 下搅拌 1 小时。此时 TLC 分析显示无起始物质剩余, 将反应混合物用 2mL 甲醇终止反应, 移除冷却浴, 然后将混合物在 20°C 下搅拌 60 分钟。将混合物真空浓缩以除去溶剂, 残留产物在硅胶 (40g Silicycle 色谱柱) 上通过 FCC 纯化, 得到 270mg (15S)-醇 7; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.03 (s, 6H), 0.87 (s, 9H), 1.10 (d, $J = 6\text{Hz}$, 3H), 1.20-1.97 (m, 18H), 2.0-2.4 (m, 8H), 3.45 (m, 1H), 3.80 (m, 2H), 3.90-4.15 (m, 3H), 4.59 (m, 3H), 5.20-5.70 (m, 6H), 5.92 (m, 1H)。

[0107] (Z)-7-((1R,2R,3R,5R)-5-氯-2-((3S,7R,E)-3,7-二羟基辛-1-烯基)-3-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)环戊基)庚-5-烯酸烯丙酯 (8)。

[0108] 将甲硅烷基醚 7 (270mg, 0.43mmol) 溶液与 2mL (2mmol) 1.0MTBAF/THF 在小瓶中于 30°C 下搅拌 20 小时。TLC 表明了大部分起始物已去甲硅烷基化, 然后将反应真空浓缩。将残余粗产物置于 50mL 乙酸乙酯中, 依次用饱和氯化铵 (50mL)、盐水 (50mL) 洗涤, 并用 10g 无水硫酸钠干燥。将混合物过滤并真空浓缩。将残余产物在 20g 硅胶上使用 1:1 己烷:EtOAc、然后使用纯 EtOAc 洗脱通过快速柱层析纯化。将合适的级分合并, 除去溶剂, 得到 175mg (79%) 纯二醇 8 油状物。 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.18 (d, $J = 6\text{Hz}$, 3H), 1.38-1.84 (m, 13H), 1.91 (m, 1H), 2.00-2.40 (m, 11H), 3.47 (m, 1H), 3.81 (m, 2H), 3.99 (m, 1H), 4.09 (m, 2H), 4.54-4.72 (m, 3H), 5.21-5.66 (m, 6H), 5.92 (m, 1H)。

[0109] (Z)-7-((1R,2R,3R,5R)-5-氯-2-((3S,7R,E)-3,7-二羟基辛-1-烯基)-3-羟基环戊基)庚-5-烯酸烯丙酯 (9)。

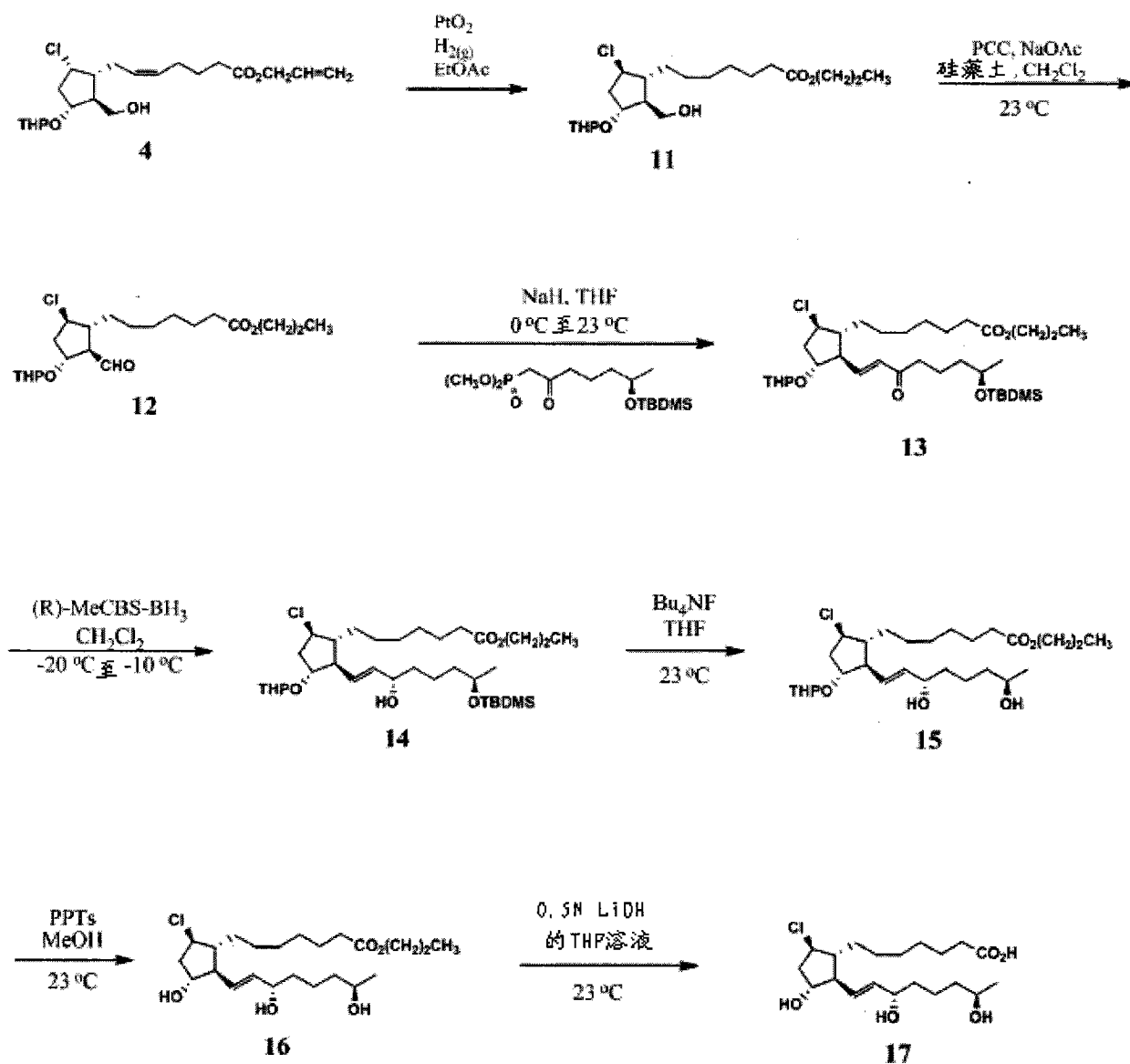
[0110] 在装有磁力搅拌子的 20mL 小瓶中加入溶有 175mg (0.34mmol) THP-醚 8 的 5mL 甲醇溶液。然后向此溶液中加入 300mg (1.20mmol) 对甲苯磺酸吡啶盐, 并将该混合物在 22°C 下搅拌 7.5 小时。通过 TLC 采样检测反应 (在 EtOAc 中, 产物的 R_f 为 0.6), 然后真空浓缩除去甲醇进行后处理。将残留产物溶解于乙酸乙酯中, 并通过 22g 硅胶柱过滤, 使用乙酸乙酯 (350mL) 将所述极性产物从盐中洗脱出来。浓缩滤液, 得到 125mg 产物三醇 9 油状物; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.18 (d, $J = 6.3\text{Hz}$, 3H), 1.34-1.62 (m, 5H), 1.69 (m, 2H), 1.84-2.38 (m, 11H), 2.47 (br s, 1H), 3.53 (br s, 1H), 3.70 (br s, 1H), 3.79 (br m, 1H), 3.99 (m, 1H), 4.08 (m, 2H), 4.57 (m, 2H), 5.18-5.60 (m, 6H), 5.91 (m, 1H)。

[0111] (Z)-7-((1R,2R,3R,5R)-5-氯-2-((3S,7R,E)-3,7-二羟基辛-1-烯基)-3-羟基环戊基)庚-5-烯酸 (10)。

[0112] 将77mg (0.18mmol) 酯9的1.4mL THF溶液在25℃下用400 μL (0.18mmol) 氢氧化钾水溶液 (0.5M) 和0.4mL 甲醇水解5小时。加入200 μL 1.0M的盐酸将混合物酸化并真空除去残留的水。将残留产物在10g 硅胶上通过FCC使用100% EtOAc、5% 甲醇：95% EtOAc、然后用10% 甲醇：90% 乙酸乙酯洗脱而纯化。从适当的级分中分离出49mg 游离酸10 (产率70%) 油状物；¹H NMR (丙酮-d₆) : 1.11 (d, J = 6.3Hz, 3H), 1.45 (m, 6H), 1.67 (m, 2H), 1.91 (m, 1H), 2.09–2.37 (m, 8H), 2.86 (br s, 4H), 3.71 (m, 1H), 4.12 (m, 3H), 5.54 (m, 4H)。

[0113] 路线2

[0114]



[0115] 7-((1R,2S,3R,5R)-5-氯-2-(羟甲基)-3-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)环戊基)庚酸丙酯(11)。

[0116] 在Parr装置中于30psi的氢气下将1g (2.49mmol) 醇4的13mLEtOAc溶液与亚当斯催化剂(22mg) 搅拌21小时。然后以EtOAc为溶剂将混合物通过硅胶柱过滤以除去催化剂。然后将滤液真空浓缩,得到丙酯11油状物(990mg); ¹H NMR (CDCl₃) : 0.94 (t, J = 7.3Hz, 3H), 1.20–1.94 (m, 31H), 2.17 (m, 2H), 2.32 (m, 4H), 3.46–4.12 (m, 8H), 4.03 (t, J = 6.6Hz,

2H), 4.13-4.38 (m, 2H), 4.59 (m, 1H), 4.73 (m, 1H)。

[0117] 7-((1R, 2R, 3R, 5R)-5-氯-2-甲酰基-3-(四氢-2H-吡喃-2-基氧)环戊基)庚酸丙酯 (12)。

[0118] 将 700mg (1.73mmol) 醇 11 的 4mL 二氯甲烷溶液通过移液管加入 PCC (700mg, 3.23mmol)、乙酸钠 (350mg, 4.26mmol) 和硅藻土 (1.3g) 在 7mL DCM 中的混合物中。再用 3mL DCM 冲洗移液管以完成转移。将混合物在 30°C 下密封搅拌 1.5 小时。将所述混合物通过 20g 硅胶过滤进行后处理, 然后用 200mL 1 : 4 的 EA : 己烷洗涤。将滤液真空浓缩, 得到 500mg 粗醛 12。再在 10g 硅胶上进行 FCC 纯化, 得到 380mg 纯化的醛 12 油状物 (产率 54%) ; ¹H NMR (CDCl₃) : 0.93 (t, J = 7.2Hz, 3H), 1.31 (m, 10H), 1.42-1.90 (m, 17H), 1.94-2.44 (m, 4H), 2.28 (t, J = 7.5Hz, 2H), 2.52 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 3.48 (m, 2H), 3.81 (m, 2H), 4.01 (t, J = 6.6Hz, 3H), 4.06 (m, 1H), 4.5-4.64 (m, 2H), 9.75 (m, J = 2.1, 9Hz, 1H)。

[0119] 7-((1R, 2R, 3R, 5R)-2-((R, E)-7-(叔丁基二甲基甲硅氧基)-3-氧辛-1-烯基)-5-氯-3-(四氢-2H-吡喃-2-基氧)环戊基)庚酸丙酯 (13)。

[0120] 在 0°C 下向 56mg (1.35mmol) 氢化钠 (60% 油分散体) 的 1mL THF 的悬浮液中加入 (6R)-6-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]-2-氧庚基膦酸二甲酯 (550mg, 1.57mmol) 的 1mL THF 溶液。将混合物在 0°C 下搅拌 30 分钟, 然后逐滴加入醛 12 (500mg, 0.94mmol) 的 1mL THF 溶液。用 2mL THF 冲洗含有醛 12 的注射器以完成添加, 将混合物在 25°C 下搅拌 3 小时。加入饱和氯化铵水溶液 (50mL), 以对反应进行后处理, 并用乙酸乙酯 (2×75mL) 萃取水层。将乙酸乙酯层合并, 然后用盐水洗涤, 用 30g 无水硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩, 得到 880mg 粗产物。使用 30g 硅胶柱用 10% EtOAc-己烷洗脱以进行快速柱层析纯化, 得到 425mg (71%) 纯化的烯酮 13 ; ¹H NMR (CDCl₃) : 0.04 (s, 6H), 0.88 (s, 9H), 0.93 (t, J = 7.5Hz, 3H), 1.12 (d, J = 6.3Hz, 3H), 1.22-1.84 (m, 24H), 1.97 (m, 1H), 2.19 (t, J = 6.3Hz, 1H), 2.24-2.58 (m, 6H), 3.45 (m, 1H), 3.79 (m, 2H), 4.02 (m, 3H), 4.19 (m, 1H), 4.57 (m, 1H), 6.14 (m, 1H), 6.75 (m, 1H)。

[0121] 7-((1R, 2R, 3R, 5R)-2-((3S, 7R, E)-7-(叔丁基二甲基甲硅氧基)-3-羟基辛-1-烯基)-5-氯-3-(四氢-2H-吡喃-2-基氧)环戊基)庚酸丙酯 (14)。

[0122] 将烯酮 13 (425mg, 0.67mmol) 的在 7mL 二氯甲烷溶液冷却至 -30°C, 并快速搅拌, 同时一次性地加入固体 (R)-甲基 CBS-硼烷复合物 (350mg, 1.20mmol)。将所得溶液在 -30°C 至 -20°C 下搅拌 1 小时。此时 TLC 分析显示无起始物质剩余, 用 2mL 甲醇使反应混合物终止反应, 移除冷却浴, 将混合物在 25°C 下搅拌 60 分钟。将混合物真空浓缩以除去溶剂, 残留产物在硅胶上通过 FCC 纯化 (40g Silicycle 色谱柱, 500mL 的 10% EA-己烷, 然后 500mL 的 20% EA-己烷), 得到 316mg (产率 74%) 的 (15S)-醇 14 ; ¹H NMR (CDCl₃) : 0.04 (s, 6H), 0.87 (s, 9H), 0.93 (t, J = 6Hz, 3H), 1.10 (d, J = 4.8Hz, 3H), 1.24-1.88 (m, 24H), 2.10-2.32 (m, 4H), 3.45 (m, 1H), 3.80 (m, 2H), 4.03 (m, 4H), 4.61 (dt, J = 2.4, 14.4Hz, 1H), 5.56 (m, 2H)。

[0123] 7-((1R, 2R, 3R, 5R)-5-氯-2-((3S, 7R, E)-3,7-二羟基辛-1-烯基)-3-(四氢-2H-吡喃-2-基氧)环戊基)庚酸丙酯 (15)。

[0124] 将甲硅烷基醚 14 (316mg, 0.50mmol) 与 2mL 1.0M TBAF/THF 在小瓶中于 35°C 下搅拌 9.5 小时。TLC 表明大部分起始物已去甲硅烷基化, 将反应真空浓缩。将残留粗产物置于 50mL 乙酸乙酯中, 依次用饱和氯化铵 (50mL)、盐水洗涤 (50mL), 并用 10g 无水硫酸钠干

燥。将混合物过滤并真空浓缩。将残留产物在 40g 硅胶上使用 1 : 1 的己烷 : EtOAc、然后用纯 EtOAc 洗脱而快速柱层析纯化。将合适的级分合并, 除去溶剂, 得到 218mg (84%) 二醇 15 油状物; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.94 (t, $J = 7.5\text{Hz}$, 3H), 1.18 (d, $J = 6.3\text{Hz}$, 3H), 1.31 (m, 6H), 1.42-1.90 (m, 19H), 2.10-2.50 (m, 7H), 3.48 (m, 1H), 3.72-4.16 (m, 7H), 4.64 (dt, 1H), 5.57 (m, 2H)。

[0125] 7-((1R, 2R, 3R, 5R)-5-氯-2-((3S, 7R, E)-3, 7-二羟基辛-1-烯基)-3-羟基环戊基)庚酸丙酯 (16)。

[0126] 在装有磁力搅拌子的 20mL 小瓶中加入溶有 218mg (0.42mmol) THP-醚 15 的 5mL 甲醇溶液。然后向此溶液中加入 350mg (1.39mmol) 对甲苯磺酸吡啶盐, 将混合物在 25°C 下搅拌 8 小时。通过 TLC 采样检测反应 (在 EtOAc 中, 产物的 R_f 为 0.5) 并通过真空浓缩进行后处理除去甲醇。将残留产物置于乙酸乙酯中, 通过 20g 硅胶过滤, 用 300mLEtOAc 洗脱。浓缩滤液, 得到 156mg 产物, 将所述产物在 25g 硅胶上使用 1 : 1EA-己烷、然后用 100% EA 洗脱而进一步 FCC 纯化, 得到 140mg 产物三醇 16 油状物; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.94 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H), 1.17 (d, $J = 6\text{Hz}$, 3H), 1.22-1.72 (m, 18H), 1.91 (m, 2H), 2.05-2.36 (m, 4H), 3.30 (br s, 1H), 3.78 (m, 1H), 4.02 (m, 5H), 4.5 (m, 2H), 5.50 (m, 2H)。 $^{13}\text{C NMR}$: 10.53, 21.52, 22.09, 23.74, 25.03, 26.83, 29.08, 29.49, 32.90, 34.42, 36.75, 38.52, 43.59, 53.53, 57.75, 60.98, 66.06, 67.50, 72.56, 74.98, 133.27, 135.79, 174.24。

[0127] 7-((1R, 2R, 3R, 5R)-5-氯-2-((3S, 7R, E)-3, 7-二羟基辛-1-烯基)-3-羟基环戊基)庚酸 (17)。

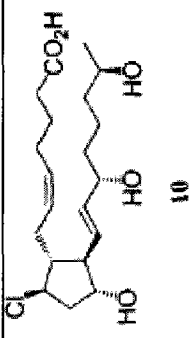
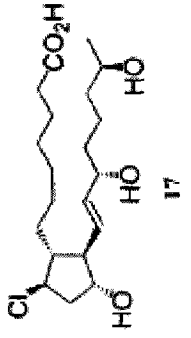
[0128] 将 137mg (0.31mmol) 酯 16 的 2mL THF 溶液在 25°C 下使用 800 μL (0.40mmol) 氢氧化锂水溶液 (0.5M) 和 1mL 甲醇水解 6 小时。加入 400 μL 1.0M 的盐酸将混合物酸化至 pH 5-6 并在真空下除去残留的水。将残留产物在 10g 硅胶上使用 8% 甲醇 : 92% EtOAc、然后用 10% 甲醇 : 90% 乙酸乙酯洗脱而进行 FCC 纯化。从适当的级分中分离出 110mg 游离酸 17 油状物 (产率 88%); $^1\text{H NMR}(\text{丙酮}-d_6)$: 1.13 (d, $J = 6.3\text{Hz}$, 3H), 1.16-1.68 (m, 13H), 1.86 (m, 1H), 2.0-2.24 (m, 3H), 2.29 (t, $J = 7.5\text{Hz}$, 2H), 3.73 (m, 1H), 4.09 (m, 3H), 5.56 (m, 2H)。 LC-MS 373.3 [$\text{M}^+ + 1 - \text{H}_2\text{O}$]。

[0129] 体外试验

[0130] 2006 年 10 月 26 日提交的序列号为 11/553, 143 的美国专利申请描述了获得下表 1 和表 2 中体外数据所用的方法, 该申请以引用的形式纳入本文中。

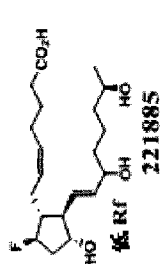
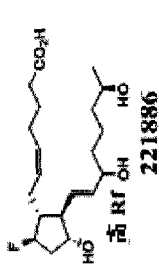
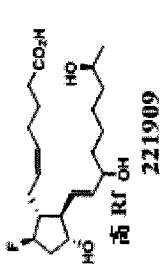
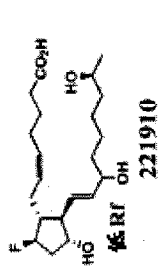
[0131]

表 1

化合物	EP ₂						EP ₄			EP ₁	EP ₃	DP ₂	TP
	cAMP		Ca ²⁺ 信号		结合		Ca ²⁺ 信号		结合				
	EC ₅₀ (nM)	% PGE ₂	EC ₅₀ (nM)	% Inh	EC ₅₀ (nM)	% PGE ₂	EC ₅₀ (nM)	% Inh	EC ₅₀ (nM)				
 <p>10</p>	0.03	107	4	99	25	107	46	81	885	13	6	1816	178
 <p>17</p>	1.47	100	109	78	1219	99	727	29					

[0132]

表 2

AGN-#	cAMP			EP ₂ Ca ²⁺ 信号			EP ₄ Ca ²⁺ 信号			结合			TP EC ₅₀ (nM)	
	EC ₅₀ (nM)	%PG E ₂	EC ₅₀ (nM)	%Inh	EC ₅₀ (nM)	%PGE ₂	EC ₅₀ (nM)	%Inh	EC ₅₀ (nM)	%Inh	EC ₅₀ (nM)	EC ₅₀ (nM)		EP ₁ EC ₅₀ (nM)
 221885	0.2	97	9	95	338	106	154	42	>10K	41	26	4900	34	
 221886	10			52	8307			37	>10K	1231	633		205	
 221909	14.5	87	413	67	3498	88	1304	15	>10K	223	123		631	
 221910	0.2	102	4	98	165	100	86	32	>10K	7	0.3	910	71	