



(10) 授权公告号 CN 114805322 B

(45) 授权公告日 2025. 05. 30

(21) 申请号 202210653392.6

(22) 申请日 2017.06.30

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 114805322 A

(43) 申请公布日 2022.07.29

(30) 优先权数据
62/357031 2016.06.30 US

(62) 分案原申请数据
201780052964.2 2017.06.30

(73) 专利权人 卫材R&D管理有限公司
地址 日本东京都

(72) 发明人 C.E.蔡斯 H-W.蔡 A.恩多
F.G.方 D-S.金

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001

专利代理师 王颖煜 彭昶

(51) Int.Cl.
C07D 407/04 (2006.01)
C07D 307/28 (2006.01)
C07F 7/18 (2006.01)
C07F 9/6561 (2006.01)
C07D 493/04 (2006.01)
C07D 493/22 (2006.01)
C07D 493/18 (2006.01)

(56) 对比文件
US 2012029213 A1, 2012.02.02
PubChem.PubChem CID 10501910.
《PubChem》.2006, 第1-6页.

审查员 杨杰

权利要求书3页 说明书100页

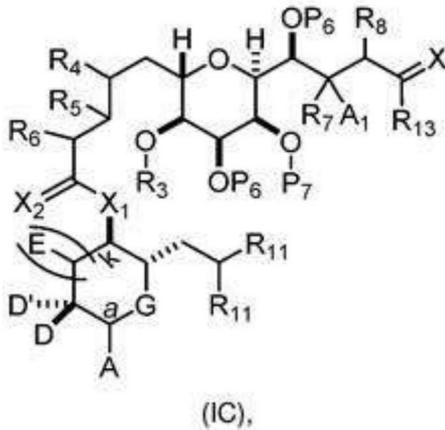
(54) 发明名称

可用于合成软海绵素大环内酯类及其类似物的普林斯反应和中间体

(57) 摘要

本发明涉及可用于合成软海绵素大环内酯类及其类似物的普林斯反应和中间体,具体地,本发明提供了通过环化反应策略合成软海绵素大环内酯或其类似物的方法。本发明的策略包括使中间体经历普林斯反应条件以得到大环内酯。本发明还提供了可用作合成软海绵素大环内酯或其类似物的中间体的化合物及其制备方法。

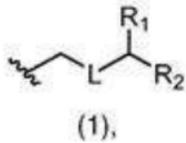
1. 式 (IC) 的化合物



或其盐或互变异构体,

其中

D和D'各自独立地为H或OP₁,条件是D和D'中仅有一个为OP₁,其中P₁为H或C₁₋₆烷基;和A为式(1)的基团:



其中

L为-(CH(OP₂))-;

R₁为H,或R₁和P₁结合形成键;

R₂为-(CH₂)_nOP₅,其中P₂为H或羟基保护基,和P₅为H或羟基保护基;或P₂和P₅与其各自所连接的原子一起结合形成缩酮、环状碳酸酯、二羰基-二氧化或亚甲硅烷基-二氧化;E为C₁₋₆烷基;

G为0;

n为0、1或2;

k为0或1;

X₁为-CH(Y)-或-CH₂-或-O-;

X₂为=O;

Y为SO₂R_C,其中R_C为C₆₋₁₀芳基;

R₃和R₅结合形成键,且R₄和R₆各自为H;或R₃为H或羟基保护基,R₅和R₆与其各自所连接的原子一起结合形成双键,和R₄为H;

每个P₆独立地为羟基保护基,或两个P₆与其各自所连接的原子一起结合形成缩酮或缩醛;每个R₁₁独立地为-OP₁₀,或

两个R₁₁结合形成氧代,其中P₁₀为C₁₋₆烷基;

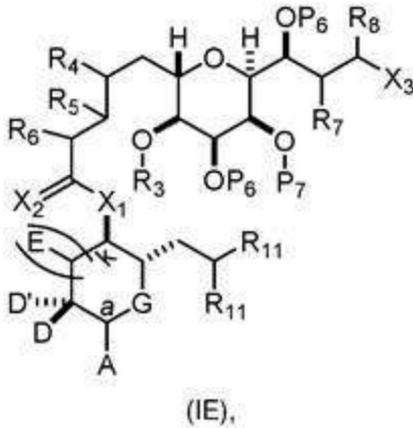
R₁₃为H或-CH₂P(O)(OR_E)₂,其中每个R_E在存在时独立地为C₁₋₆烷基;

X为=O或X与其所连接的碳原子结合形成-(CH(OP₉))- ,其中P₉为H或羟基保护基;

A₁为H,和:

P₇和R₇结合形成键,和R₈为H。

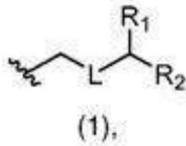
2. 式 (IE) 的化合物:



或其盐或互变异构体,

其中

D和D'各自独立地为H或OP₁,条件是D和D'中仅有一个为OP₁,其中P₁为H或C₁₋₆烷基;和A为式(1)的基团:



其中

L为-(CH(OP₂))_n-;

R₁为H,或R₁和P₁结合形成键;

R₂为-(CH₂)_nOP₅,其中P₂为H或羟基保护基,和P₅为H或羟基保护基;或P₂和P₅与其各自所连接的原子一起结合形成缩酮、环状碳酸酯、二羰基-二氧化或亚甲硅烷基-二氧化;E为H或C₁₋₆烷基;

G为O;

n为0、1或2;

k为0或1;

X₁为-CH(Y)-或-CH₂-或-O-;

X₂为=O;

Y为SO₂R_C,其中R_C为C₆₋₁₀芳基;

R₃和R₅结合形成键,且R₄和R₆各自为H;或R₃为H或羟基保护基,R₅以及R₆与其各自所连接的原子一起结合形成双键,和R₄为H;

R₇和P₇结合形成键,和R₈为H;

每个P₆独立地为羟基保护基,或两个P₆与其各自所连接的原子一起结合形成缩酮或缩醛;每个R₁₁独立地为-OP₁₀,或

两个R₁₁结合形成氧代,其中P₁₀为C₁₋₆烷基;

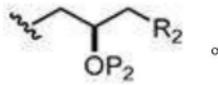
X₃为-CH₂OP_A、-CH=CH₂或-CH(OP_A)CH₂OP_A,其中每个P_A独立地为H或羟基保护基,或两个P_A结合形成缩醛、缩酮、环状亚甲硅烷基、环状碳酸酯或环状硼酸酯。

3. 权利要求2所述的化合物,其中每个P_A为H,或两个P_A结合形成缩醛、缩酮、环状亚甲硅

烷基、环状碳酸酯或环状硼酸酯。

4. 权利要求1至3中任一项所述的化合物,其中每个 R_{11} 为 $-OP_{10}$,其中 P_{10} 为 C_{1-6} 烷基。

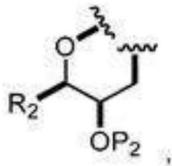
5. 权利要求1至3中任一项所述的化合物,其中由a指定的立体中心为(R),和A具有下列结构:



6. 权利要求1至3中任一项所述的化合物,其中k为0和 X_1 为 $-CH_2-$ 。

7. 权利要求1至3中任一项所述的化合物,其中n为0。

8. 权利要求1至3中任一项所述的化合物,其中A和D结合形成下列结构:



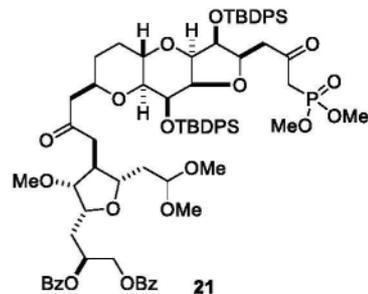
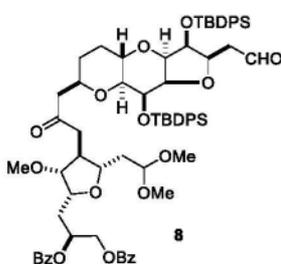
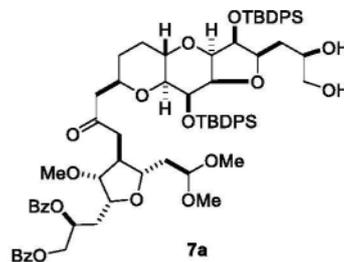
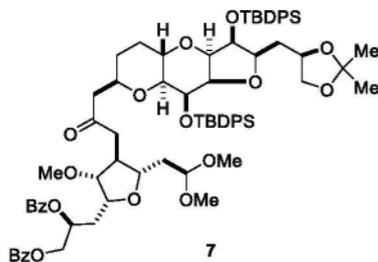
其中连接氧原子的键起源于D所连接的碳原子,和其中n为2。

9. 权利要求1至3中任一项所述的化合物,其中k为1。

10. 权利要求1至3中任一项所述的化合物,其中 X_1 为 $-O-$ 。

11. 权利要求1至3中任一项所述的化合物,其中 R_5 和 R_6 与其各自所连接的原子一起结合形成双键, R_4 为H,和 R_3 为羟基保护基。

12. 化合物,其选自:



可用于合成软海绵素大环内酯类及其类似物的普林斯反应和 中间体

[0001] 本申请是申请日为2017年6月30日,申请号为201780052964.2,名称为“可用于合成软海绵素大环内酯类及其类似物的普林斯反应和中间体”的发明专利申请的分案申请。

背景

[0002] 本发明涉及可用于合成药理学活性大环内酯化合物的中间体,以及合成大环内酯化合物的方法。软海绵素B (Halichondrin B) 是最初从海绵冈田软海绵 (*Halichondria okadai*) 分离的有效抗癌剂,并随后在南海海绵 (*Axinella sp.*)、东印度洋海绵 (*Phakellia carteri*) 和 *Lissodendoryx sp.* 中发现。软海绵素B的完整合成公布于1992年 (Aicher, T. D. 等人, *J. Am. Chem. Soc.* 114:3162-3164)。进一步的合成和构效关系的研究公开于美国专利号 5,338,865 和 5,436,238, 以及公开于 Towle 等人, *Annual Meeting of the American Association for Cancer Research*, 4月6-10日, 2002, 5721 和 Wang 等人, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 10:1029-1032, 2000。甲磺酸艾日布林 (也称为 Halaven®, E7389, 和 B1939 的甲磺酸盐) 是非紫杉烷类微管动力学抑制剂,其是结构简化的软海绵素B 合成类似物。用于合成某些软海绵素B 类似物和中间体的方法和中间体描述于:国际公布号 WO 2005/118565、WO 2009/046308、WO 2009/064029 和 WO 2009/124237; 美国专利号 6,214,865; Austad 等人, *Synlett* 24(3):333-337, 2013; Austad 等人, *Synlett*. 24(3):327-332, 2013; 和 Chase 等人, *Synlett* 24(3):323-326, 2013。需要合成软海绵素及其类似物 (如大环内酯类似物) 的新方法。

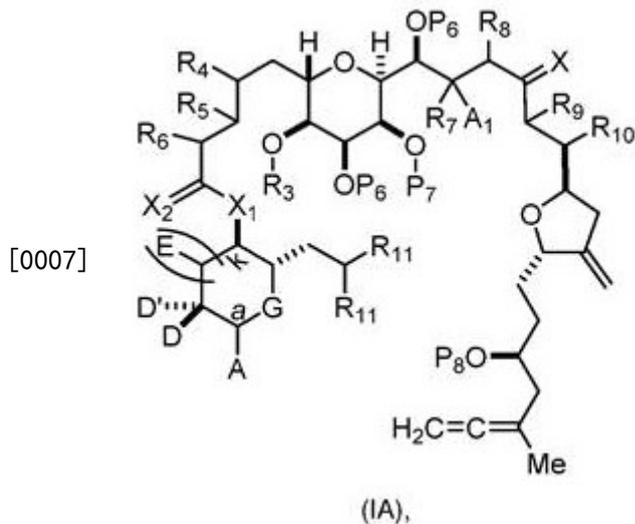
发明概述

[0003] 通常,本发明提供了制备在合成软海绵素大环内酯或其类似物中的大环中间体的方法。特别地,本文公开的方法可用于通过在中间体上进行的丙二烯-普林斯反应 (allene-Prins reaction) 形成 C.26-C.27 键来制备软海绵素大环内酯或其类似物。本发明还提供了可用于本文所述反应的中间体。

[0004] 一方面,本发明提供了制备在合成软海绵素大环内酯或其类似物中的大环中间体的方法,该方法包括使式 (IA) 的中间体与 $R_{12}OH$ 和路易斯酸反应,该反应通过在软海绵素大环内酯或其类似物的结构中形成键生成大环中间体。

[0005] 其中 R_{12} 为任选取代的酰基;

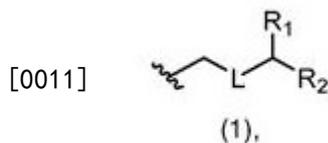
[0006] 其中式 (IA) 的化合物为:



[0008] 或其盐或互变异构体，

[0009] 其中

[0010] D和D'各自独立地为H、任选取代的烷基、或 OP_1 ，条件是D和D'中仅有一个为 OP_1 ，其中 P_1 为H、烷基或羟基保护基；和A为式(1)的基团或 C_{1-6} 饱和的或 C_{2-6} 不饱和的烃骨架，所述骨架为未取代的或具有1-10个取代基，所述取代基独立地选自：氰基、卤素、叠氮基、氧代和 Q_1 ，所述式(1)的基团具有结构：



[0012] 其中

[0013] L为 $-(CH(OP_2))-$ 、 $-(C(OH)(OP_2))-$ 或 $-C(O)-$ ；

[0014] R_1 为H，或 R_1 和 P_1 结合形成键；

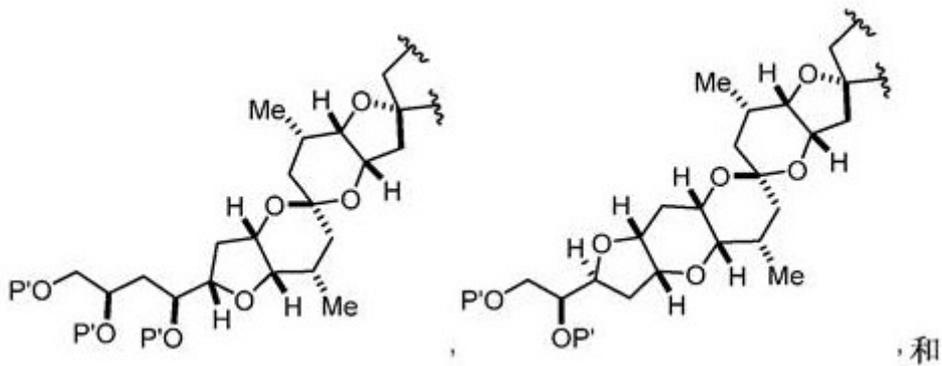
[0015] (i) R_2 为H，其中 P_2 为不存在、H、任选取代的烷基、或羟基保护基；

[0016] (ii) R_2 为 $-(CH_2)_nNP_3P_4$ ，其中 P_3 为N-保护基，和(a) P_2 为不存在、H、任选取代的烷基、或羟基保护基，和 P_4 为N-保护基，或(b) P_2 和 P_4 结合形成亚烷基(alkylidene)；

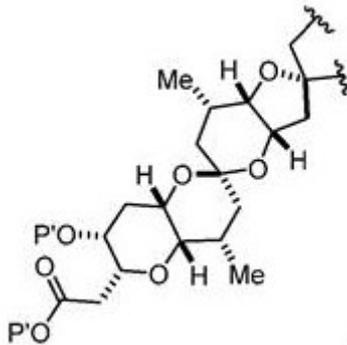
[0017] (iii) R_2 为 $-(CH_2)_nOP_5$ ，其中 P_2 为不存在、H、任选取代的烷基、或羟基保护基，和 P_5 为H、任选取代的烷基、或羟基保护基；或 P_2 和 P_5 与其各自所连接的原子一起结合形成缩酮、环状碳酸酯、二羰基-二氧化或亚甲硅烷基-二氧化；或

[0018] (iv) R_2 和 P_2 结合形成任选取代的亚乙基或选自以下的结构：

[0019]



[0020]



[0021] 其中每个P' 独立地为H或羟基保护基；

[0022] E为H、任选取代的烷基或任选取代的烷氧基；

[0023] G为O、S、CH₂或NR_N，其中 R_N为H、N-保护基或任选取代的烷基；

[0024] 每个Q₁独立地为OR_A、SR_A、SO₂R_A、OSO₂R_A、NR_BR_A、NR_B(CO)R_A、NR_B(CO)(CO)R_A、NR_B(CO)NR_BR_A、NR_B(CO)OR_A、(CO)OR_A、O(CO)R_A、(CO)NR_BR_A或O(CO)NR_BR_A，其中R_A和R_B各自独立地为H、烷基、卤代烷基、羟基烷基、氨基烷基、芳基、卤代芳基、羟基芳基、烷氧基芳基、芳基烷基、烷基芳基、卤代芳基烷基、烷基卤代芳基、(烷氧基芳基)烷基、杂环基或杂环基-烷基；

[0025] n在存在时为0、1或2；

[0026] k为0或1；

[0027] X₁为-CH(Y)-、-CH₂-或-O-，

[0028] X₂为=O，或X₂与其所连接的碳原子一起为-(C(R_X)₂)₂-；其中每个R_X独立地为H、-OR_{X1}或-SR_{X1}，条件是至少一个R_X在存在时为-OR_{X1}或-SR_{X1}；其中每个R_{X1}独立地为任选取代的烷基，或两个R_{X1}结合形成任选取代的亚烷基，条件是当X₁为-O-时，X₂为=O；

[0029] Y为SO₂R_C或COOR_C，其中当Y为SO₂R_C时，R_C为任选取代的芳基或任选取代的不可烯醇化的烷基，并且当Y为COOR_C时，R_C为任选取代的烷基、任选取代的芳基或任选取代的芳基烷基；

[0030] R₃和R₅结合形成键，并且R₄和R₆各自为H；或者R₃为H或羟基保护基，R₅以及R₄和R₆中的一个与其各自所连接的原子一起结合形成双键，并且剩余的R₄或R₆为H；

[0031] A₁和R₇结合形成氧代，P₇为H或羟基保护基，和R₈为H；

[0032] 或者

[0033] A₁为H或OP''，和：[0034] (a) P₇为H或羟基保护基，且R₇和R₈与其各自所连接的原子一起结合形成双键；

[0035] 或

[0036] (b) P_7 和 R_7 结合形成键,且 R_8 为H或 OP'' ”;

[0037] (i) 每个 P_6 独立地为H或羟基保护基,或两个 P_6 与其各自所连接的原子一起结合形成缩酮或缩醛;X为=O或X与其所连接的碳原子结合形成 $-(CH(OP_9))-$,其中 P_9 为H或羟基保护基;并且每个 R_{11} 为 $-OP_{10}$ 或两个 R_{11} 结合形成氧代,其中 P_{10} 为烷基或羟基保护基;

[0038] (ii) P_6 和X均与其各自所连接的原子一起结合形成缩酮, P_7 和 R_7 结合形成键,并且 R_8 为H或 OP'' ”;并且每个 R_{11} 为 $-OP_{10}$ 或两个 R_{11} 结合形成氧代,其中 P_{10} 为烷基或羟基保护基;或

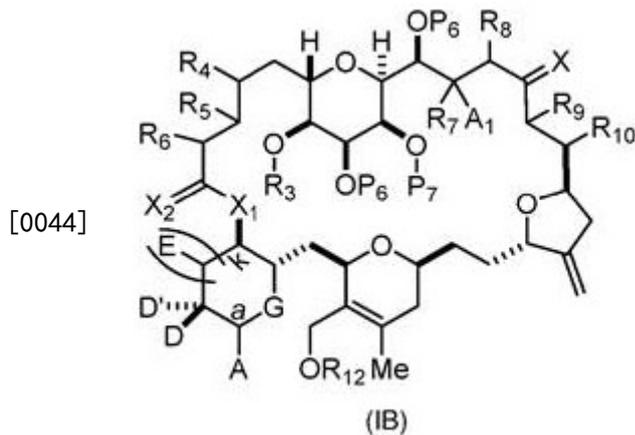
[0039] (iii) 两个 P_6 和两个 R_{11} 与其所连接的原子一起结合形成缩醛;和X为=O或X与其所连接的碳原子结合形成 $-(CH(OP_9))-$,其中 P_9 为H或羟基保护基;

[0040] R_9 为H、 OP'' 或Y,和 R_{10} 为H;或 R_9 和 R_{10} 与其各自所连接的原子一起结合形成双键;

[0041] 每个 P'' 在存在时独立地为H或羟基保护基;和

[0042] P_8 为H或甲硅烷基;和

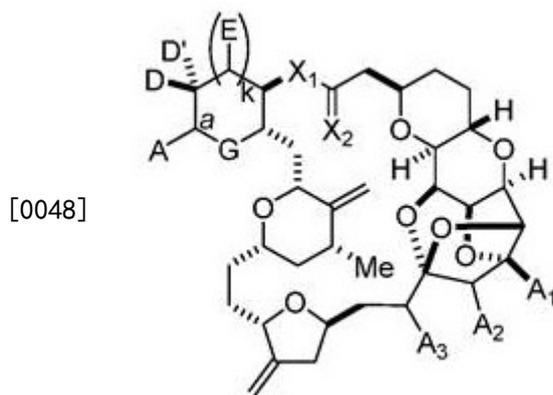
[0043] 其中在软海绵素大环内酯或其类似物的合成中的大环中间体为式 (IB) 的化合物:



[0045] 或其盐或互变异构体。

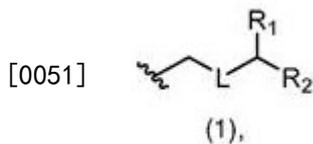
[0046] 在一些实施方案中,所述路易斯酸是亲氧的路易斯酸(例如,三氟化硼或其溶剂化物)。

[0047] 在另一方面,本发明提供了一种制备软海绵素大环内酯或其类似物或其盐的方法:



[0049] 其中

[0050] D和D'各自独立地为H、任选取代的烷基、或 OP_1 ,条件是D和D'中仅有一个为 OP_1 ,其中 P_1 为H、烷基或羟基保护基;和A为式(1)的基团或 C_{1-6} 饱和的或 C_{2-6} 不饱和的烃骨架,所述骨架为未取代的或具有1-10个取代基,所述取代基独立地选自:氰基、卤素、叠氮基、氧代和 Q_1 ,所述式(1)的基团具有结构:



[0052] 其中

[0053] L为 $-(CH(OP_2))-$ 、 $-(C(OH)(OP_2))-$ 或 $-C(O)-$;

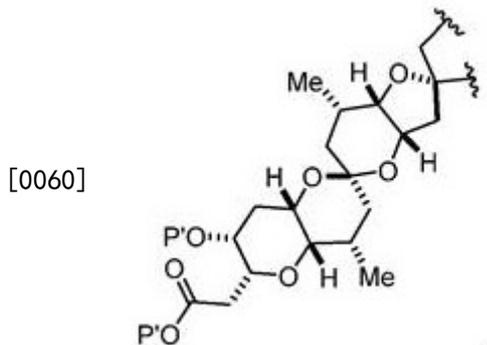
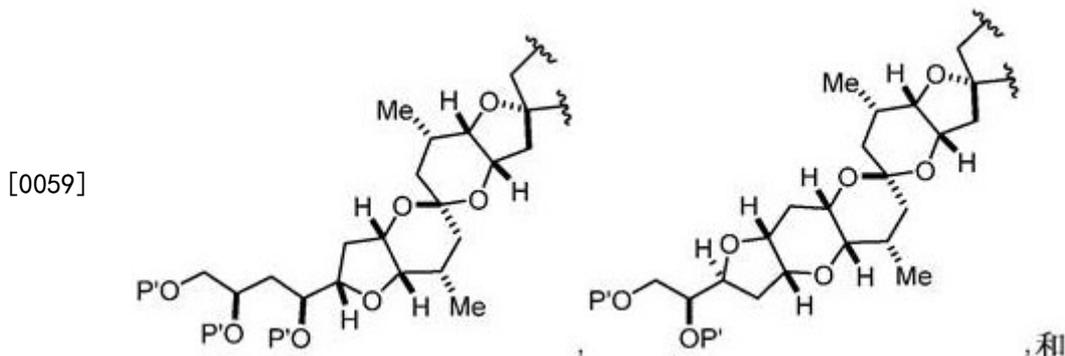
[0054] R_1 为H,或 R_1 和 P_1 结合形成键;

[0055] (i) R_2 为H,其中 P_2 为不存在、H、任选取代的烷基、或羟基保护基;

[0056] (ii) R_2 为 $-(CH_2)_nNP_3P_4$,其中 P_3 为H或N-保护基,且(a) P_2 为不存在、H、任选取代的烷基、或羟基保护基,和 P_4 为H或N-保护基,(b) P_2 和 P_4 结合形成亚烷基,或(c) P_2 和 P_4 各自为H;

[0057] (iii) R_2 为 $-(CH_2)_nOP_5$,其中 P_2 为不存在、H、任选取代的烷基、或羟基保护基,且 P_5 为H、任选取代的烷基、或羟基保护基;或 P_2 和 P_5 与其各自所连接的原子一起结合形成缩酮、环状碳酸酯、二羰基-二氧化或亚甲硅烷基-二氧化;或

[0058] (iv) R_2 和 P_2 结合形成任选取代的亚乙基或选自以下的结构:



[0061] 其中每个P'独立地为H或羟基保护基;

[0062] A_1 、 A_2 和 A_3 各自独立地为H或 OP'' ,其中每个P''独立地为H或羟基保护基;

[0063] E为H、任选取代的烷基或任选取代的烷氧基;

[0064] G为O、S、 CH_2 或 NR_N ,其中 R_N 为H、N-保护基或任选取代的烷基;

[0065] 每个 Q_1 独立地为 OR_A 、 SR_A 、 SO_2R_A 、 OSO_2R_A 、 $NR_B R_A$ 、 $NR_B (CO) R_A$ 、 $NR_B (CO) (CO) R_A$ 、 $NR_B (CO) NR_B R_A$ 、 $NR_B (CO) OR_A$ 、 $(CO) OR_A$ 、 $O (CO) R_A$ 、 $(CO) NR_B R_A$ 或 $O (CO) NR_B R_A$ ，其中 R_A 和 R_B 各自独立地为H、烷基、卤代烷基、羟基烷基、氨基烷基、芳基、卤代芳基、羟基芳基、烷氧基芳基、芳基烷基、烷基芳基、卤代芳基烷基、烷基卤代芳基、(烷氧基芳基)烷基、杂环基或杂环基-烷基；

[0066] n在存在时为0、1或2；

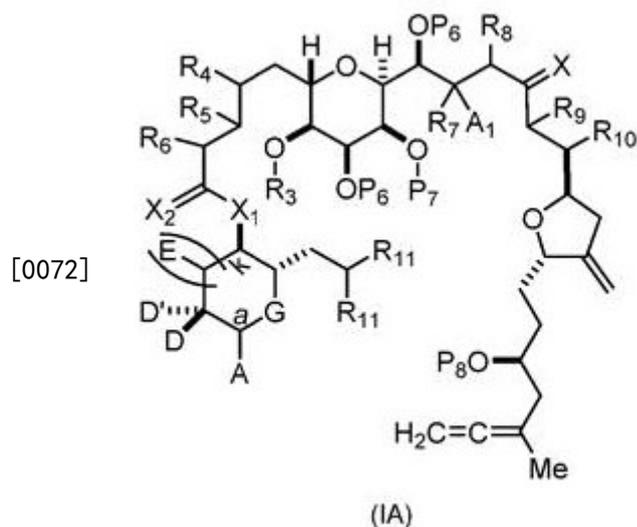
[0067] k为0或1；

[0068] X_1 为 $-CH_2-$ 或 $-O-$ ，和

[0069] X_2 为0；

[0070] 所述方法通过如下方式进行：

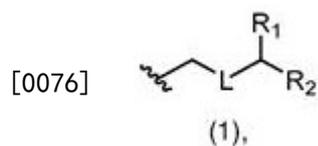
[0071] (A) 由式 (IA) 的化合物和 $R_{12}OH$ 生成式 (IB) 的化合物，其中 R_{12} 为任选取代的酰基，并且式 (IA) 的化合物具有下列结构：



[0073] 或其盐或互变异构体，

[0074] 其中

[0075] D和D' 各自独立地为H、任选取代的烷基、或 OP_1 ，条件是D和D' 中仅有一个为 OP_1 ，其中 P_1 为H、烷基或羟基保护基；和A为式 (1) 的基团或 C_{1-6} 饱和的或 C_{2-6} 不饱和的烃骨架，所述骨架为未取代的或具有1-10个取代基，所述取代基独立地选自：氰基、卤素、叠氮基、氧代和 Q_1 ，所述式 (1) 的基团具有结构：



[0077] 其中

[0078] L为 $-(CH(OP_2))-$ 、 $-(C(OH)(OP_2))-$ 或 $-C(O)-$ ；

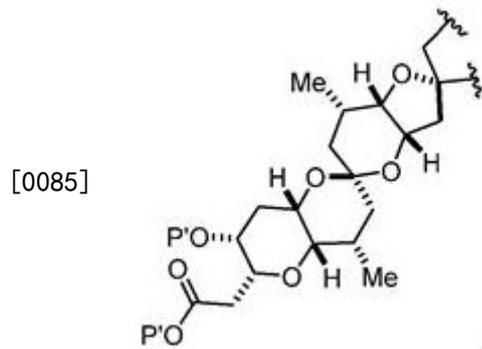
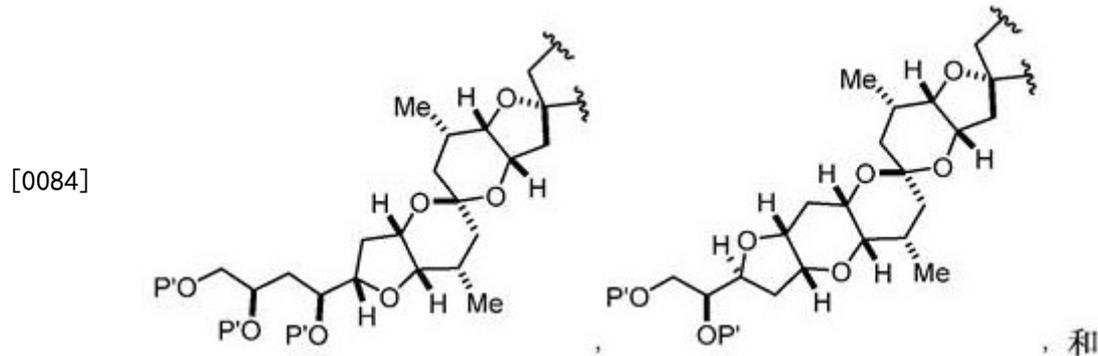
[0079] R_1 为H，或 R_1 和 P_1 结合形成键；

[0080] (i) R_2 为H，其中 P_2 为不存在、H、任选取代的烷基、或羟基保护基；

[0081] (ii) R_2 为 $-(CH_2)_n NP_3 P_4$ ，其中 P_3 为N-保护基，和(a) P_2 为不存在、H、任选取代的烷基、或羟基保护基，和 P_4 为N-保护基，或(b) P_2 和 P_4 结合形成亚烷基；

[0082] (iii) R_2 为 $-(CH_2)_nOP_5$,其中 P_2 为不存在、H、任选取代的烷基、或羟基保护基,和 P_5 为H、任选取代的烷基、或羟基保护基;或 P_2 和 P_5 与其各自所连接的原子一起结合形成缩酮、环状碳酸酯、二羰基-二氧化或亚甲硅烷基-二氧化;或

[0083] (iv) R_2 和 P_2 结合形成任选取代的亚乙基或选自以下的结构:



[0086] 其中每个 P' 独立地为H或羟基保护基;

[0087] E 为H、任选取代的烷基、或任选取代的烷氧基;

[0088] G 为O、S、 CH_2 或 NR_N ,其中 R_N 为H、N-保护基或任选取代的烷基;

[0089] 每个 Q_1 独立地为 OR_A 、 SR_A 、 SO_2R_A 、 OSO_2R_A 、 $NR_B R_A$ 、 $NR_B (CO) R_A$ 、 $NR_B (CO) (CO) R_A$ 、

[0090] $NR_B (CO) NR_B R_A$ 、 $NR_B (CO) OR_A$ 、 $(CO) OR_A$ 、 $O (CO) R_A$ 、 $(CO) NR_B R_A$ 或 $O (CO) NR_B R_A$,其中 R_A 和 R_B 各自独立地为H、烷基、卤代烷基、羟基烷基、氨基烷基、芳基、卤代芳基、羟基芳基、烷氧基芳基、芳基烷基、烷基芳基、卤代芳基烷基、烷基卤代芳基、(烷氧基芳基)烷基、杂环基、或杂环基-烷基;

[0091] n 在存在时为0、1或2;

[0092] k 为0或1;

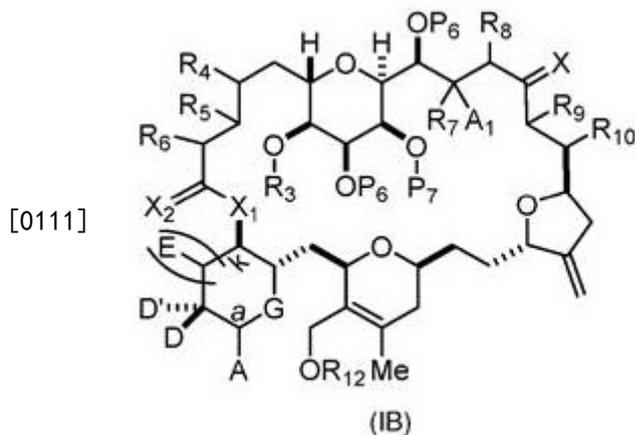
[0093] X_1 为 $-CH(Y)-$ 、 $-CH_2-$ 或 $-O-$,

[0094] X_2 为0,或 X_2 与其所连接的碳原子一起为 $-(C(R_X)_2)-$;其中每个 R_X 独立地为H、 $-OR_{X1}$ 或 $-SR_{X1}$,条件是至少一个 R_X 在存在时为 $-OR_{X1}$ 或 $-SR_{X1}$;其中每个 R_{X1} 独立地为任选取代的烷基,或两个 R_{X1} 结合形成任选取代的亚烷基,条件是当 X_1 为 $-O-$ 时, X_2 为0;

[0095] Y 为 SO_2R_C 或 $COOR_C$,其中,当 Y 为 SO_2R_C 时, R_C 为任选取代的芳基或任选取代的不可烯醇化的烷基,和当 Y 为 $COOR_C$ 时, R_C 为任选取代的烷基、任选取代的芳基或任选取代的芳基烷基;

[0096] R_3 和 R_5 结合形成键,并且 R_4 和 R_6 各自为H;或 R_3 为H或羟基保护基, R_5 以及 R_4 和 R_6 中的一个与其各自所连接的原子一起结合形成双键,并且剩余的 R_4 或 R_6 为H;

- [0097] A_1 和 R_7 结合形成氧代, P_7 为H或羟基保护基,和 R_8 为H;
 [0098] 或
 [0099] A_1 为H或 OP'' ,和:
 [0100] (a) P_7 为H或羟基保护基,且 R_7 和 R_8 与其各自所连接的原子一起结合形成双键;
 [0101] 或
 [0102] (b) P_7 和 R_7 结合形成键,和 R_8 为H或 OP'' ;
 [0103] (i) 每个 P_6 独立地为H或羟基保护基,或两个 P_6 与其各自所连接的原子一起结合形成缩酮或缩醛; X 为=O或 X 与其所连接的碳原子结合形成 $-(CH(OP_9))-$,其中 P_9 为H或羟基保护基;和每个 R_{11} 为 $-OP_{10}$ 或两个 R_{11} 结合形成氧代,其中 P_{10} 为烷基或羟基保护基;
 [0104] (ii) P_6 和 X 均与其各自所连接的原子一起结合形成缩酮, P_7 和 R_7 结合形成键,和 R_8 为H或 OP'' ;并且每个 R_{11} 为 $-OP_{10}$ 或两个 R_{11} 结合形成氧代,其中 P_{10} 为烷基或羟基保护基;
 或
 [0105] (iii) 两个 P_6 和两个 R_{11} 与其所连接的原子一起结合形成缩醛;和 X 为=O或 X 与其所连接的碳原子结合形成 $-(CH(OP_9))-$,其中 P_9 为H或羟基保护基;
 [0106] R_9 为H、 OP'' 或Y,和 R_{10} 为H;或 R_9 和 R_{10} 与其各自所连接的原子一起结合形成双键;
 [0107] 每个 P'' 在存在时独立地为H或羟基保护基;和
 [0108] P_8 为H或甲硅烷基;
 [0109] 和
 [0110] 式(IB)的化合物具有下列结构:

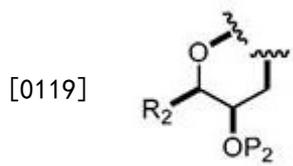


- [0112] 或其盐或互变异构体;
 [0113] 其中
 [0114] R_{12} 为任选取代的酰基;和
 [0115] (B) 由化合物(IB)生成软海绵素大环内酯或其类似物。
 [0116] 在某些实施方案中,生成式(IB)的化合物包括使式(IA)的化合物与 $R_{12}OH$ 和路易斯酸(例如亲氧的路易斯酸(例如,三氟化硼或其溶剂化物))反应。在特定的实施方案中,生成软海绵素大环内酯或其类似物包括使式(IB)的化合物与烯丙基还原剂反应。在进一步的实施方案中, R_3 和 R_5 结合形成键,并且 R_4 和 R_6 各自为H。在一些实施方案中, R_5 和 R_6 与其各自所连接的原子一起结合形成双键, R_4 为H,和 R_3 为羟基保护基。在其它实施方案中,每个 P_6 为羟基保护基,和 X 为=O或 X 与其所连接的碳原子结合形成 $-(CH(OP_9))-$ 。在又其它实施方案中, R_7

和 P_7 结合形成键,和 R_8 为H。在仍其它实施方案中, P_7 为羟基保护基,且 R_7 和 R_8 与其各自所连接的原子一起结合形成双键。在一些实施方案中, R_9 为H或 SO_2R_C ,和 R_{10} 为H。在其它实施方案中, P_8 为甲硅烷基。在特定的实施方案中,每个 R_{11} 为 $-OP_{10}$,其中 P_{10} 为烷基。在某些实施方案中, G 为O。在进一步的实施方案中, D 为H。在又进一步的实施方案中, D' 为 OP_1 ,其中 P_1 为烷基。在其它实施方案中,由 a 指定的立体中心为 (R) ,和A具有下列结构:



[0118] 在又其它实施方案中, k 为0和 X_1 为 $-CH_2-$ 。在仍其它实施方案中, R_2 为 $-(CH_2)_nNP_3P_4$ 或 $-(CH_2)_nOP_5$,其中 n 为0。在进一步的实施方案中,A和D结合形成下列结构:



[0120] 其中连接氧原子的键起源于式(IA)中的D所连接的碳原子,和

[0121] 其中 R_2 为 $-(CH_2)_nNP_3P_4$ 或 $-(CH_2)_nOP_5$,其中 n 为2。

[0122] 在一些实施方案中, k 为1,和E为任选取代的烷基。在特定的实施方案中, X_1 为 $-O-$ 。

[0123] 本发明的方法可用于制备艾日布林或其盐(例如,甲磺酸艾日布林)。式(IA)、(IB)、(IC)、(IE)、(IJ)或(IN)的化合物,其中 k 为0, X_1 为 $-CH(Y)-$ 或 $-CH_2-$, D 为H, D' 为 OP_1 , G 为0,和A具有下列结构:



[0125] 其中

[0126] (i) R_2 为 $-(CH_2)_nNP_3P_4$,其中 n 为0, P_3 为H或N-保护基,且 P_2 和 P_4 结合形成亚烷基或 P_2 为H、任选取代的烷基或羟基保护基,和 P_4 为N-保护基;或

[0127] (ii) R_2 为 $-(CH_2)_nOP_5$,其中 n 为0, P_2 为H、任选取代的烷基、或羟基保护基,和 P_5 为H、任选取代的烷基、或羟基保护基;或 P_2 和 P_5 与其各自所连接的原子一起结合形成缩酮、环状碳酸酯、二羰基-二氧化、或亚甲硅烷基-二氧化;

[0128] 可用于合成艾日布林或其盐(例如,甲磺酸艾日布林)。

[0129] 在式(IA)、(IB)、(IC)、(IE)、(IJ)或(IN)的某些实施方案中, k 为0, X_1 为 $-CH(Y)-$ 或 $-CH_2-$, D 为H, D' 为 OP_1 , G 为0,和A具有下列结构:



[0131] 其中

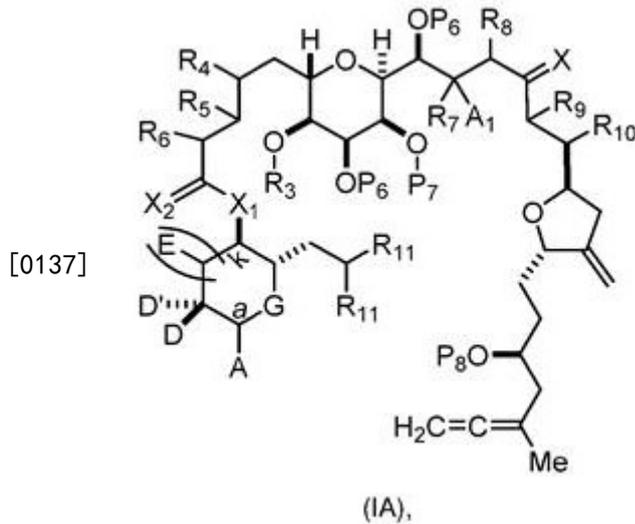
[0132] (i) R_2 为 $-(CH_2)_nNP_3P_4$,其中 n 为0, P_3 为N-保护基,且 P_2 和 P_4 结合形成亚烷基;或

[0133] (ii) R_2 为 $-(CH_2)_nOP_5$,其中 n 为0, P_2 为H、任选取代的烷基、或羟基保护基,和 P_5 为H、任选取代的烷基、或羟基保护基;或 P_2 和 P_5 与其各自所连接的原子一起结合形成缩酮、环状碳酸酯、二羰基-二氧化或亚甲硅烷基-二氧化;

[0134] 可用于合成艾日布林或其盐(例如,甲磺酸艾日布林)。

[0135] 在另一方面,本发明提供了式 (IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IDa)、(IDb)、(IDc)、(IDd)、(IE)、(IF)、(IH)、(IHa)、(IHb)、(IJ) 或 (IN) 的化合物。

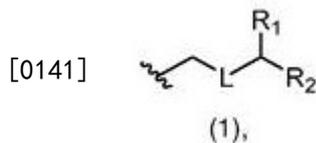
[0136] 式 (IA) 的化合物的结构如下:



[0138] 或其盐或互变异构体,

[0139] 其中

[0140] D和D' 各自独立地为H、任选取代的烷基、或 OP_1 ,条件是D和D' 中仅有一个为 OP_1 ,其中 P_1 为H、烷基或羟基保护基;和A为式 (1) 的基团或 C_{1-6} 饱和的或 C_{2-6} 不饱和的烃骨架,所述骨架为未取代的或具有1-10个取代基,所述取代基独立地选自:氰基、卤素、叠氮基、氧代和 Q_1 ,所述式 (1) 的基团具有结构:



[0142] 其中

[0143] L为 $-(CH(OP_2))-$ 、 $-(C(OH)(OP_2))-$ 或 $-C(O)-$;

[0144] R_1 为H,或 R_1 和 P_1 结合形成键;

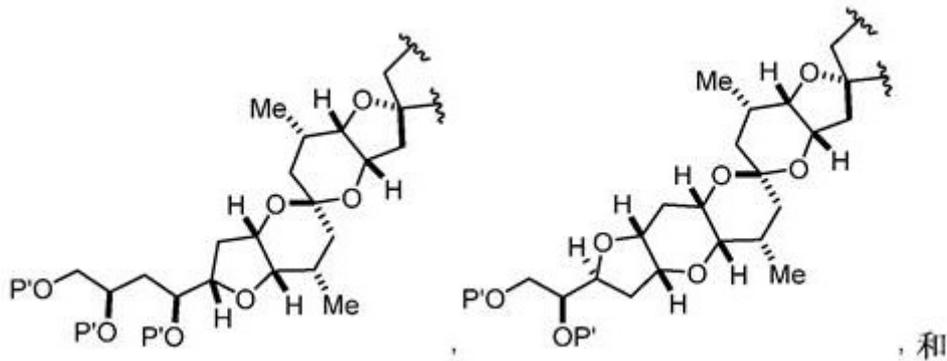
[0145] (i) R_2 为H,其中 P_2 为不存在、H、任选取代的烷基、或羟基保护基;

[0146] (ii) R_2 为 $-(CH_2)_nNP_3P_4$,其中 P_3 为N-保护基,和(a) P_2 为不存在、H、任选取代的烷基、或羟基保护基,和 P_4 为N-保护基,或(b) P_2 和 P_4 结合形成亚烷基;

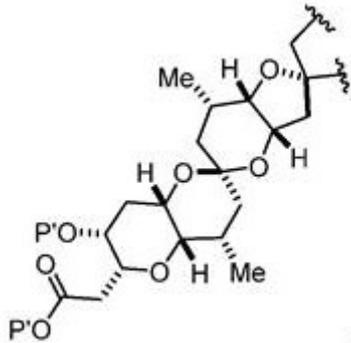
[0147] (iii) R_2 为 $-(CH_2)_nOP_5$,其中 P_2 为不存在、H、任选取代的烷基、或羟基保护基,和 P_5 为H、任选取代的烷基、或羟基保护基;或 P_2 和 P_5 与其各自所连接的原子一起结合形成缩酮、环状碳酸酯、二羰基-二氧化或亚甲硅烷基-二氧化;或

[0148] (iv) R_2 和 P_2 结合形成任选取代的亚乙基或选自以下的结构:

[0149]



[0150]



[0151] 其中每个P' 独立地为H或羟基保护基；

[0152] E为H、任选取代的烷基或任选取代的烷氧基；

[0153] G为O、S、CH₂或NR_N, 其中R_N为H、N-保护基或任选取代的烷基；

[0154] 每个Q₁独立地为OR_A、SR_A、SO₂R_A、OSO₂R_A、NR_BR_A、NR_B(CO)R_A、NR_B(CO)(CO)R_A、NR_B(CO)NR_BR_A、NR_B(CO)OR_A、(CO)OR_A、O(CO)R_A、(CO)NR_BR_A或O(CO)NR_BR_A, 其中R_A和R_B各自独立地为H、烷基、卤代烷基、羟基烷基、氨基烷基、芳基、卤代芳基、羟基芳基、烷氧基芳基、芳基烷基、烷基芳基、卤代芳基烷基、烷基卤代芳基、(烷氧基芳基)烷基、杂环基或杂环基-烷基；

[0155] n在存在时为0、1或2；

[0156] k为0或1；

[0157] X₁为-CH(Y)-、-CH₂-或-O-；

[0158] X₂为=O, 或X₂与其所连接的碳原子一起为-(C(R_X)₂)-; 其中每个R_X独立地为H、-OR_{X1}或-SR_{X1}, 条件是至少一个R_X在存在时为-OR_{X1}或-SR_{X1}; 其中每个R_{X1}独立地为任选取代的烷基或两个R_{X1}结合形成任选取代的亚烷基, 条件是当X₁为-O-时, X₂为=O;

[0159] Y为SO₂R_C或COOR_C, 其中, 当Y为SO₂R_C时, R_C为任选取代的芳基或任选取代的不可烯醇化的烷基, 并且当Y为COOR_C时, R_C为任选取代的烷基、任选取代的芳基或任选取代的芳基烷基;

[0160] R₃和R₅结合形成键, 且R₄和R₆各自为H; 或R₃为H或羟基保护基, R₅以及R₄和R₆中的一个与其各自所连接的原子一起结合形成双键, 并且剩余的R₄或R₆为H;

[0161] A₁和R₇结合形成氧代, P₇为H或羟基保护基, 和R₈为H;

[0162] 或

[0163] A₁为H或OP'', 和:[0164] (i) P₇为H或羟基保护基, 且R₇和R₈与其各自所连接的原子一起结合形成双键;

[0165] 或

[0166] (ii) P_7 和 R_7 结合形成键,和 R_8 为H或 OP'' ”;

[0167] (i) 每个 P_6 独立地为H或羟基保护基,或两个 P_6 与其各自所连接的原子一起结合形成缩酮或缩醛; X 为=O或 X 与其所连接的碳原子结合形成 $-(CH(OP_9))-$,其中 P_9 为H或羟基保护基;并且每个 R_{11} 为 $-OP_{10}$,或两个 R_{11} 结合形成氧代,其中 P_{10} 为烷基或羟基保护基;

[0168] (ii) P_6 和 X 均与其各自所连接的原子一起结合形成缩酮, P_7 和 R_7 结合形成键,和 R_8 为H或 OP'' ”;并且每个 R_{11} 为 $-OP_{10}$,或两个 R_{11} 结合形成氧代,其中 P_{10} 为烷基或羟基保护基;或

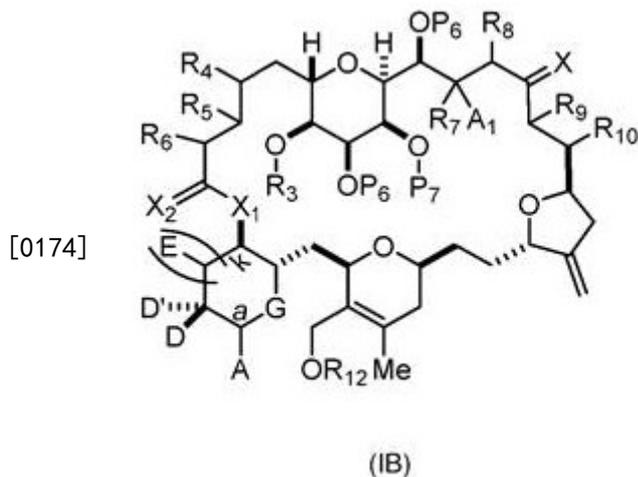
[0169] (iii) 两个 P_6 和两个 R_{11} 与其所连接的原子一起结合形成缩醛;和 X 为=O或 X 与其所连接的碳原子结合形成 $-(CH(OP_9))-$,其中 P_9 为H或羟基保护基;

[0170] R_9 为H、 OP'' 或 Y ,和 R_{10} 为H;或 R_9 和 R_{10} 与其各自所连接的原子一起结合形成双键;

[0171] 每个 P'' 在存在时独立地为H或羟基保护基;和

[0172] P_8 为H或甲硅烷基。

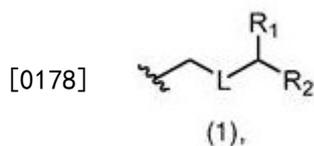
[0173] 式 (IB) 的化合物的结构如下:



[0175] 或其盐或互变异构体,

[0176] 其中

[0177] D 和 D' 各自独立地为H、任选取代的烷基、或 OP_1 ,条件是 D 和 D' 中仅有一个为 OP_1 ,其中 P_1 为H、烷基、或羟基保护基;和 A 为式 (1) 的基团或 C_{1-6} 饱和的或 C_{2-6} 不饱和的烃骨架,所述骨架为未取代的或具有1-10个取代基,所述取代基独立地选自:氰基、卤素、叠氮基、氧代和 Q_1 ,所述式 (1) 的基团具有结构:



[0179] 其中

[0180] L 为 $-(CH(OP_2))-$ 、 $-(C(OH)(OP_2))-$ 或 $-C(O)-$;

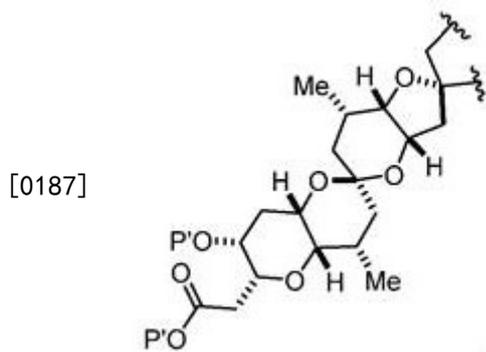
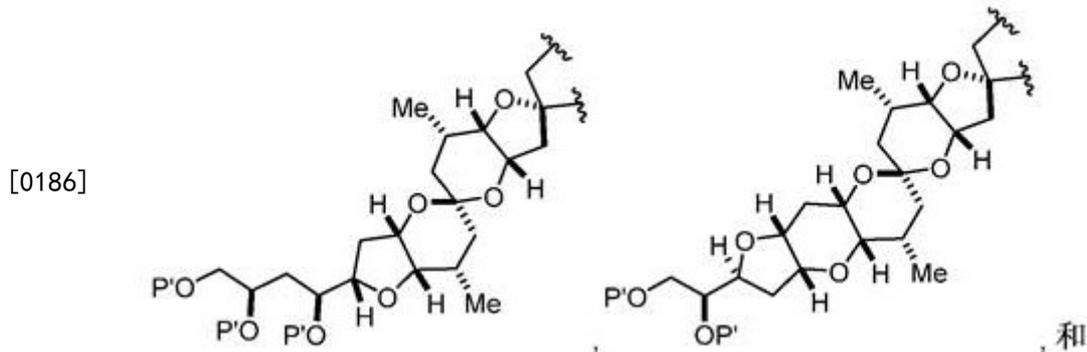
[0181] R_1 为H,或 R_1 和 P_1 结合形成键;

[0182] (i) R_2 为H,其中 P_2 为不存在、H、任选取代的烷基、或羟基保护基;

[0183] (ii) R_2 为 $-(CH_2)_nNP_3P_4$,其中 P_3 为N-保护基,和(a) P_2 为不存在、H、任选取代的烷基、或羟基保护基,和 P_4 为N-保护基或(b) P_2 和 P_4 结合形成亚烷基;

[0184] (iii) R_2 为 $-(CH_2)_nOP_5$,其中 P_2 为不存在、H、任选取代的烷基、或羟基保护基,和 P_5 为H、任选取代的烷基、或羟基保护基;或 P_2 和 P_5 与其各自所连接的原子一起结合形成缩酮、环状碳酸酯、二羰基-二氧化或亚甲硅烷基-二氧化;或

[0185] (iv) R_2 和 P_2 结合形成任选取代的亚乙基或选自以下的结构:



[0188] 其中每个 P' 独立地为H或羟基保护基;

[0189] E 为H、任选取代的烷基或任选取代的烷氧基;

[0190] G 为O、S、 CH_2 或 NR_N ,其中 R_N 为H、N-保护基或任选取代的烷基;

[0191] 每个 Q_1 独立地为 OR_A 、 SR_A 、 SO_2R_A 、 OSO_2R_A 、 $NR_B R_A$ 、 NR_B 、 $(CO)R_A$ 、 NR_B 、 $(CO)R_A$ 、 NR_B 、 $(CO)NR_B R_A$ 、 NR_B 、 $(CO)OR_A$ 、 $(CO)OR_A$ 、 $O(CO)R_A$ 、 $(CO)NR_B R_A$ 或 $O(CO)NR_B R_A$,其中 R_A 和 R_B 各自独立地为H、烷基、卤代烷基、羟基烷基、氨基烷基、芳基、卤代芳基、羟基芳基、烷氧基芳基、芳基烷基、烷基芳基、卤代芳基烷基、烷基卤代芳基、(烷氧基芳基)烷基、杂环基或杂环基-烷基;

[0192] n 在存在时为0、1或2;

[0193] k 为0或1;

[0194] X_1 为 $-CH(Y)-$ 、 $-CH_2-$ 或 $-O-$;

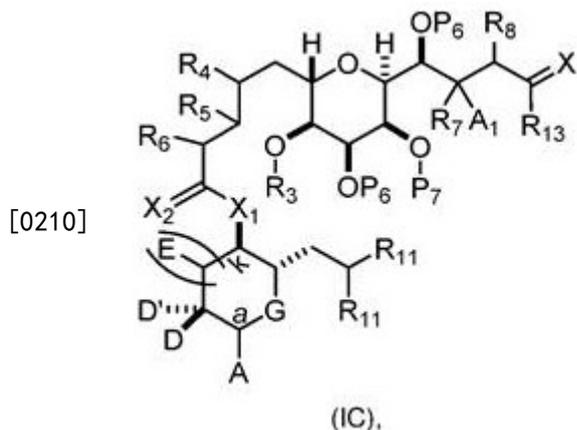
[0195] X_2 为O,或 X_2 与其所连接的碳原子一起为 $-(C(R_X)_2)-$;其中每个 R_X 独立地为H、 $-OR_{X1}$ 或 $-SR_{X1}$,条件是至少一个 R_X 在存在时为 $-OR_{X1}$ 或 $-SR_{X1}$;其中每个 R_{X1} 独立地为任选取代的烷基或两个 R_{X1} 结合形成任选取代的亚烷基,条件是当 X_1 为 $-O-$ 时, X_2 为O;

[0196] Y 为 SO_2R_C 或 $COOR_C$,其中当 Y 为 SO_2R_C 时, R_C 为任选取代的芳基或任选取代的不可烯醇化的烷基,并且当 Y 为 $COOR_C$ 时, R_C 为任选取代的烷基、任选取代的芳基或任选取代的芳基烷基;

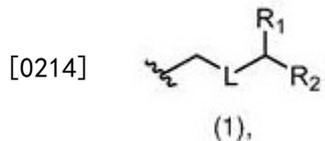
[0197] R_3 和 R_5 结合形成键,且 R_4 和 R_6 各自为H;或 R_3 为H或羟基保护基, R_5 以及 R_4 和 R_6 中的一个与其各自所连接的原子一起结合形成双键,并且剩余的 R_4 或 R_6 为H;

[0198] A_1 和 R_7 结合形成氧代, P_7 为H或羟基保护基,和 R_8 为H;

- [0199] 或
- [0200] A_1 为H或 OP'' ,和:
- [0201] (a) P_7 为H或羟基保护基,且 R_7 和 R_8 与其各自所连接的原子一起结合形成双键;
- [0202] 或
- [0203] (b) P_7 和 R_7 结合形成键,和 R_8 为H或 OP'' ;
- [0204] (i) 每个 P_6 独立地为H或羟基保护基或两个 P_6 与其各自所连接的原子一起结合形成缩酮或缩醛; X 为=O或 X 与其所连接的碳原子结合形成 $-(CH(OP_9))-$,其中 P_9 为H或羟基保护基;或
- [0205] (ii) P_6 和 X 均与其各自所连接的原子一起结合形成缩酮, P_7 和 R_7 结合形成键,和 R_8 为H或 OP'' ;
- [0206] R_9 为H、 OP'' 或 Y ,和 R_{10} 为H;或 R_9 和 R_{10} 与其各自所连接的原子一起结合形成双键;
- [0207] 每个 P'' 在存在时独立地为H或羟基保护基;和
- [0208] R_{12} 为任选取代的酰基。
- [0209] 式(1C)的化合物的结构如下:



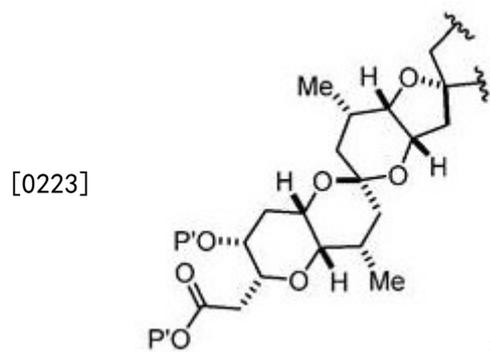
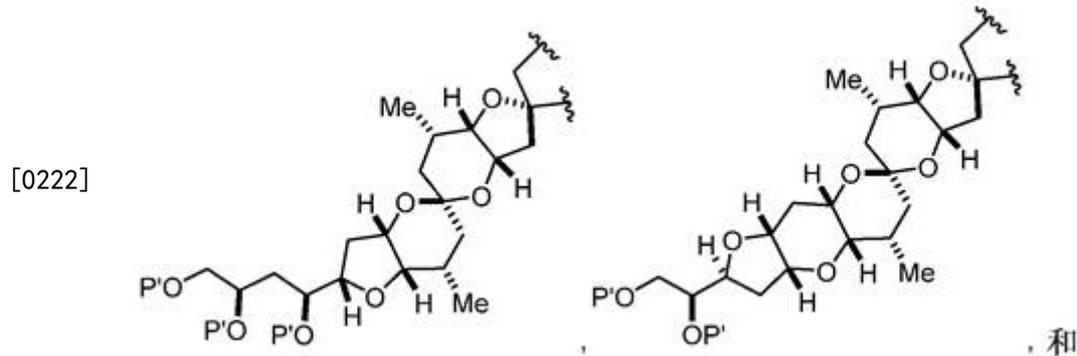
- [0211] 或其盐或互变异构体,
- [0212] 其中
- [0213] D 和 D' 各自独立地为H、任选取代的烷基、或 OP_1 ,条件是 D 和 D' 中仅有一个为 OP_1 ,其中 P_1 为H、烷基或羟基保护基;和 A 为式(1)的基团或 C_{1-6} 饱和的或 C_{2-6} 不饱和的烃骨架,所述骨架为未取代的或具有1-10个取代基,所述取代基独立地选自:氰基、卤素、叠氮基、和 Q_1 ,所述式(1)的基团具有结构:



- [0215] 其中
- [0216] L 为 $-(CH(OP_2))-$ 或 $-C(O)-$;
- [0217] R_1 为H,或 R_1 和 P_1 结合形成键;
- [0218] (i) R_2 为H,其中 P_2 为不存在、H、任选取代的烷基、或羟基保护基;
- [0219] (ii) R_2 为 $-(CH_2)_n NP_3 P_4$,其中 P_3 为N-保护基,和 (a) P_2 为不存在、H、任选取代的烷基、或羟基保护基,和 P_4 为N-保护基,或 (b) P_2 和 P_4 结合形成亚烷基;

[0220] (iii) R_2 为 $-(CH_2)_nOP_5$,其中 P_2 为不存在、H、任选取代的烷基、或羟基保护基,和 P_5 为任选取代的烷基或羟基保护基;或 P_2 和 P_5 与其各自所连接的原子一起结合形成缩酮、环状碳酸酯、二羰基-二氧化、或亚甲硅烷基-二氧化;或

[0221] (iv) R_2 和 P_2 结合形成任选取代的亚乙基或选自以下的结构:



[0224] 其中每个 P' 独立地为羟基保护基;

[0225] E 为H、任选取代的烷基或任选取代的烷氧基;

[0226] G 为O、S、 CH_2 或 NR_N ,其中 R_N 为H、N-保护基或任选取代的烷基;

[0227] 每个 Q_1 独立地为 OR_A 、 SR_A 、 SO_2R_A 、 OSO_2R_A 、 $NR_B R_A$ 、 NR_B 、 $(CO)R_A$ 、 NR_B 、 $(CO)R_A$ 、 NR_B 、 $(CO)NR_B R_A$ 、 NR_B 、 $(CO)OR_A$ 、 $(CO)OR_A$ 、 $O(CO)R_A$ 、 $(CO)NR_B R_A$ 或 $O(CO)NR_B R_A$,其中 R_A 和 R_B 各自独立地为烷基、卤代烷基、羟基烷基、氨基烷基、芳基、卤代芳基、羟基芳基、烷氧基芳基、芳基烷基、烷基芳基、卤代芳基烷基、烷基卤代芳基、(烷氧基芳基)烷基、杂环基或杂环基-烷基;

[0228] n 在存在时为0、1或2;

[0229] k 为0或1;

[0230] X_1 为 $-CH(Y)-$ 或 $-CH_2-$;

[0231] X_2 为O,或 X_2 与其所连接的碳原子一起为 $-(C(R_X)_2)-$;其中每个 R_X 独立地为H、 $-OR_{X1}$ 或 $-SR_{X1}$,条件是至少一个 R_X 在存在时为 $-OR_{X1}$ 或 $-SR_{X1}$;其中每个 R_{X1} 独立地为任选取代的烷基或两个 R_{X1} 结合形成任选取代的亚烷基;

[0232] Y 为 SO_2R_C 或 $COOR_C$,其中,当 Y 为 SO_2R_C 时, R_C 为任选取代的芳基或任选取代的不可烯醇化的烷基,并且当 Y 为 $COOR_C$ 时, R_C 为任选取代的烷基、任选取代的芳基或任选取代的芳基烷基;

[0233] R_3 和 R_5 结合形成键,且 R_4 和 R_6 各自为H;或 R_3 为H或羟基保护基, R_5 以及 R_4 和 R_6 中的一个与其各自所连接的原子一起结合形成双键,并且剩余的 R_4 或 R_6 为H;

[0234] (a) 每个 P_6 独立地为羟基保护基,或两个 P_6 与其各自所连接的原子一起结合形成

缩酮或缩醛；

[0235] 每个 R_{11} 独立地为 $-OP_{10}$ ，或

[0236] 两个 R_{11} 结合形成氧代，其中 P_{10} 为烷基或羟基保护基；

[0237] 或

[0238] (b) 两个 P_6 和两个 R_{11} 与其所连接的原子一起结合形成缩醛；

[0239] R_{13} 为H或 $-CH_2P(O)(OR_E)_2$ ，其中每个 R_E 在存在时独立地为任选取代的烷基、任选取代的芳基或任选取代的芳基烷基；

[0240] X为=O或X与其所连接的碳原子结合形成 $-(CH(OP_9))-$ ，其中 P_9 为H或羟基保护基；

[0241] A_1 和 R_7 结合形成氧代， P_7 为H或羟基保护基，和 R_8 为H；

[0242] 或

[0243] A_1 为H或 OP'' ，和：

[0244] (i) P_7 为H或羟基保护基，且 R_7 和 R_8 与其各自所连接的原子一起结合形成双键；

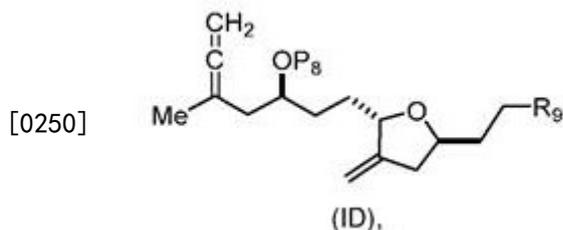
[0245] 或

[0246] (ii) P_7 和 R_7 结合形成键，和 R_8 为H或 OP'' ；

[0247] 和

[0248] 每个 P'' 在存在时独立地为H或羟基保护基。

[0249] 式(ID)的化合物的结构如下：

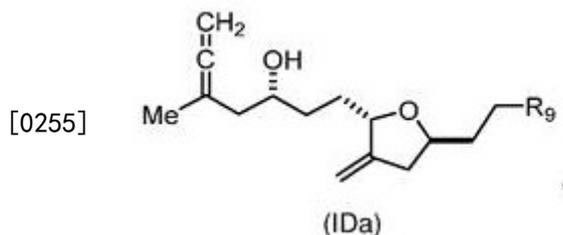


[0251] 其中

[0252] P_8 为H或羟基保护基；和

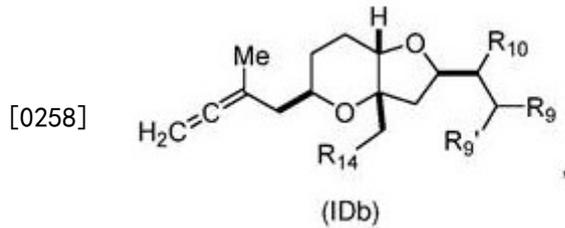
[0253] R_9 为 SO_2R_C 或 $COOR_C$ ，当 R_9 为 SO_2R_C 时， R_C 为任选取代的芳基或任选取代的不可烯醇化的烷基，并且当 R_9 为 $COOR_C$ 时， R_C 为任选取代的烷基、任选取代的芳基或任选取代的芳基烷基。

[0254] 式(IDa)的化合物的结构如下：



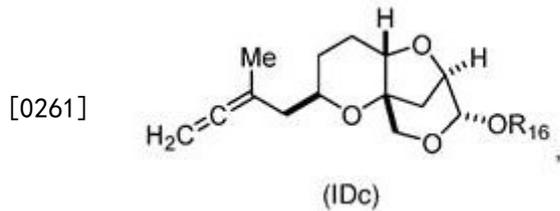
[0256] 其中 R_9 为 SO_2R_C 或 $COOR_C$ ，当 R_9 为 SO_2R_C 时， R_C 为任选取代的芳基或任选取代的不可烯醇化的烷基，并且当 R_9 为 $COOR_C$ 时， R_C 为任选取代的烷基、任选取代的芳基或任选取代的芳基烷基。

[0257] 式(IDb)的化合物的结构如下：



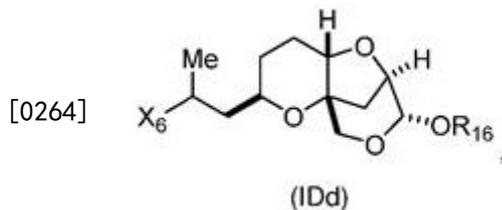
[0259] 其中 R_9' 和 R_{10} 均为H,或 R_9' 和 R_{10} 结合形成双键; R_{14} 为羟基、卤素(例如碘)或拟卤素(三氟甲磺酸酯);和 R_9 为 SO_2R_C 或 $COOR_C$,当 R_9 为 SO_2R_C 时, R_C 为任选取代的芳基或任选取代的不可烯醇化的烷基,并且当 R_9 为 $COOR_C$ 时, R_C 为任选取代的烷基、任选取代的芳基或任选取代的芳基烷基。

[0260] 式(IDc)的化合物的结构如下:



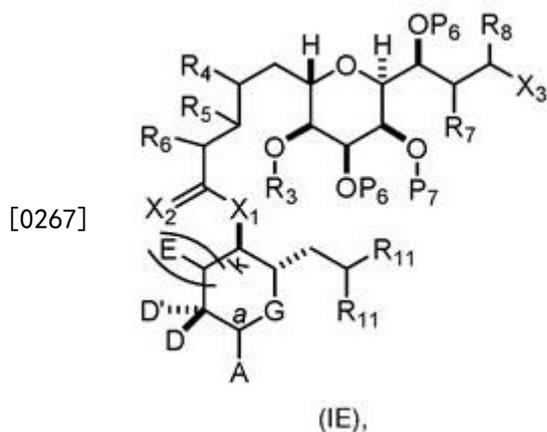
[0262] 其中 R_{16} 为H、羟基保护基或任选取代的烷基。

[0263] 式(IDd)的化合物的结构如下:



[0265] 其中 X_6 为 $-C(R_{17})=CH_2$ 或 $-C(O)-Me$,其中 R_{17} 为拟卤素(例如三氟甲磺酸酯)或卤素;和 R_{16} 为H、羟基保护基或任选取代的烷基。

[0266] 式(IE)的化合物的结构如下:

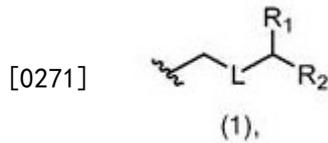


[0268] 或其盐或互变异构体,

[0269] 其中

[0270] D和D'各自独立地为H、任选取代的烷基、或 OP_1 ,条件是D和D'中仅有一个为 OP_1 ,其中 P_1 为H、烷基或羟基保护基;和A为式(1)的基团或 C_{1-6} 饱和的或 C_{2-6} 不饱和的烃骨架,所述

骨架为未取代的或具有1-10个取代基,所述取代基独立地选自:氰基、卤素、叠氮基和 Q_1 ,所述式(1)的基团具有结构:



[0272] 其中

[0273] L为 $-(CH(OP_2))-$ 或 $-C(O)-$;

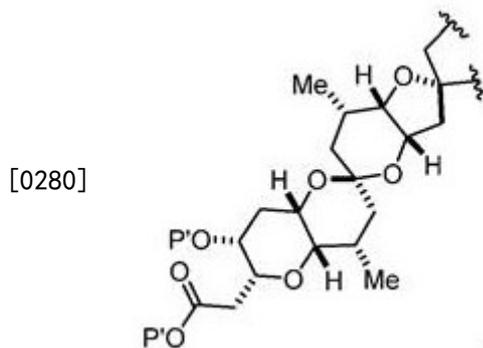
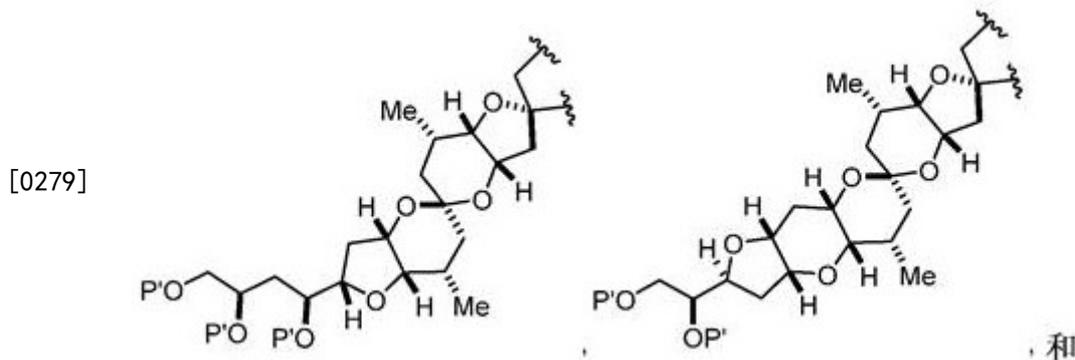
[0274] R_1 为H,或 R_1 和 P_1 结合形成键;

[0275] (i) R_2 为H,其中 P_2 为不存在、H、任选取代的烷基、或羟基保护基;

[0276] (ii) R_2 为 $-(CH_2)_nNP_3P_4$,其中 P_3 为N-保护基,和(a) P_2 为不存在、H、任选取代的烷基、或羟基保护基,和 P_4 为N-保护基或(b) P_2 和 P_4 结合形成亚烷基;

[0277] (iii) R_2 为 $-(CH_2)_nOP_5$,其中 P_2 为不存在、H、任选取代的烷基、或羟基保护基,和 P_5 为任选取代的烷基或羟基保护基;或 P_2 和 P_5 与其各自所连接的原子一起结合形成缩酮、环状碳酸酯、二羰基-二氧化或亚甲硅烷基-二氧化;或

[0278] (iv) R_2 和 P_2 结合形成任选取代的亚乙基或选自以下的结构:



[0281] 其中每个 P' 独立地为羟基保护基;

[0282] E为H、任选取代的烷基或任选取代的烷氧基;

[0283] G为O、S、 CH_2 或 NR_N ,其中 R_N 为H、N-保护基或任选取代的烷基;

[0284] 每个 Q_1 独立地为 OR_A 、 SR_A 、 SO_2R_A 、 OSO_2R_A 、 $NR_B R_A$ 、 NR_B 、 $(CO)R_A$ 、 $NR_B(CO)R_A$ 、 $NR_B(CO)(CO)R_A$ 、 $NR_B(CO)NR_B R_A$ 、 $NR_B(CO)OR_A$ 、 $(CO)OR_A$ 、 $O(CO)R_A$ 、 $(CO)NR_B R_A$ 或 $O(CO)NR_B R_A$,其中 R_A 和 R_B 各自独立地为烷基、卤代烷基、羟基烷基、氨基烷基、芳基、卤代芳基、羟基芳基、烷氧基芳基、芳基烷基、烷基芳基、卤代芳基烷基、烷基卤代芳基、(烷氧基芳基)烷基、杂环基或杂环基-烷基;

[0285] n在存在时为0、1或2；

[0286] k为0或1；

[0287] X_1 为-CH(Y)-或-CH₂-；

[0288] X_2 为0, 或 X_2 与其所连接的碳原子一起为-(C(R_X)₂)-；其中每个R_X独立地为H、-OR_{X1}或-SR_{X1}, 条件是至少一个R_X在存在时为-OR_{X1}或-SR_{X1}；其中每个R_{X1}独立地为任选取代的烷基, 或两个R_{X1}结合形成任选取代的亚烷基；

[0289] Y为SO₂R_C或COOR_C, 其中当Y为SO₂R_C时, R_C为任选取代的芳基或任选取代的不可烯醇化的烷基, 并且当Y为COOR_C时, R_C为任选取代的烷基、任选取代的芳基或任选取代的芳基烷基；

[0290] R₃和R₅结合形成键, 且R₄和R₆各自为H；或R₃为H或羟基保护基, R₅以及R₄和R₆中的一个与其各自所连接的原子一起结合形成双键, 并且剩余的R₄或R₆为H；

[0291] R₇和P₇结合形成键, 和R₈为H；或P₇为羟基保护基, 且R₇和R₈与其各自所连接的原子一起结合形成双键；

[0292] (i) 每个P₆独立地为羟基保护基, 或两个P₆与其各自所连接的原子一起结合形成缩酮或缩醛；

[0293] 每个R₁₁独立地为-OP₁₀, 或

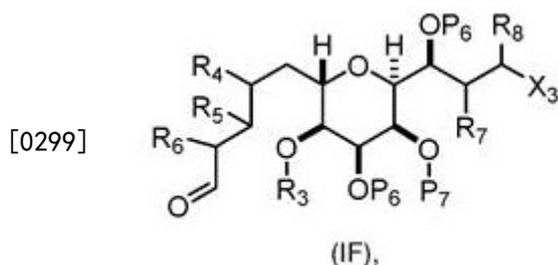
[0294] 两个R₁₁结合形成氧代, 其中P₁₀为烷基或羟基保护基；

[0295] 或

[0296] (ii) 两个P₆和两个R₁₁与其所连接的原子一起结合形成缩醛；和

[0297] X_3 为-CH₂OP_A、-CH=CH₂或-CH(OP_A)CH₂OP_A, 其中每个R_E为任选取代的烷基、任选取代的芳基或任选取代的芳基烷基, 并且其中每个P_A独立地为H或羟基保护基, 或两个P_A结合形成保护的环二醇。

[0298] 式(IF)的化合物的结构如下：



[0300] 其中

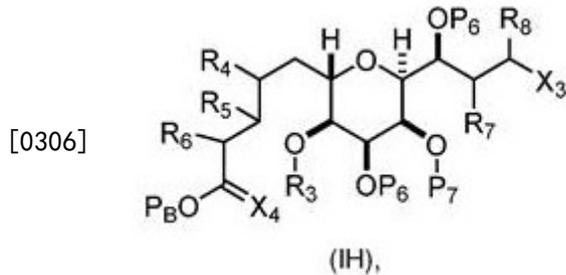
[0301] X_3 为-CHO、-CH₂OP_A、-CH=CH₂或-CH(OP_A)CH₂OP_A；

[0302] R₃和R₅结合形成键, 且R₄和R₆各自为H；或R₃为H或羟基保护基, R₅以及R₄和R₆中的一个与其各自所连接的原子一起结合形成双键, 并且剩余的R₄或R₆为H；

[0303] R₇和P₇结合形成键, 和R₈为H；或P₇为羟基保护基, 且R₇和R₈与其各自所连接的原子一起结合形成双键；和

[0304] 每个P₆独立地为羟基保护基, 或两个P₆与其各自所连接的原子一起结合形成缩酮或缩醛。

[0305] 式(IH)的化合物的结构如下：



[0307] 或其盐,

[0308] 其中

[0309] X_3 为 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OP}_A$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 或 $-\text{CH}(\text{OP}_A)\text{CH}_2\text{OP}_A$;

[0310] X_4 为 $=\text{O}$,或 X_4 与其所连接的碳原子一起结合形成 $-\text{CH}_2-$;

[0311] R_3 和 R_5 结合形成键,且 R_4 和 R_6 各自为H;或 R_3 为H或羟基保护基, R_5 以及 R_4 和 R_6 中的一个与其各自所连接的原子一起结合形成双键,并且剩余的 R_4 或 R_6 为H;

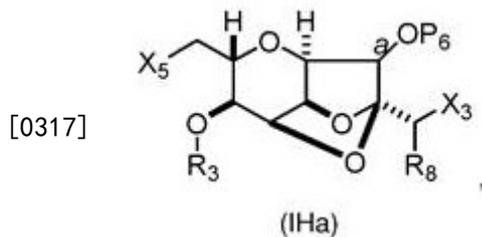
[0312] R_7 和 P_7 结合形成键,和 R_8 为H;或 P_7 为羟基保护基,且 R_7 和 R_8 与其各自所连接的原子一起结合形成双键;

[0313] 每个 P_6 独立地为羟基保护基,或两个 P_6 与其各自所连接的原子一起结合形成缩酮或缩醛;

[0314] 每个 P_A 独立地为H或羟基保护基,或两个 P_A 结合形成保护的环二醇;和

[0315] P_B 为H、羟基保护基或任选取代的烷基。

[0316] 式(IHa)的化合物的结构如下:



[0318] 其中

[0319] a 将碳氧键确定为 || 或 ||| ,

[0320] X_3 为 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OP}_A$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 或 $-\text{CH}(\text{OP}_A)\text{CH}_2\text{OP}_A$;

[0321] X_5 为 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 或 $-\text{CH}(\text{R}_4)-\text{CH}(\text{R}_5)-\text{CH}(\text{R}_6)-\text{C}(\text{X}_4)\text{OP}_B$;

[0322] X_4 为 $=\text{O}$,或 X_4 与其所连接的碳原子一起结合形成 $-\text{CH}_2-$;

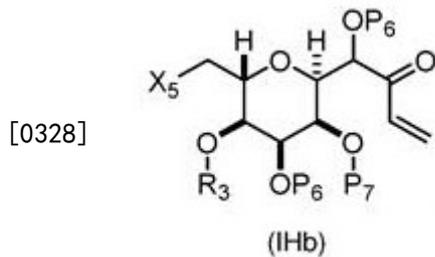
[0323] R_3 和 R_5 结合形成键,且 R_4 和 R_6 各自为H;或 R_3 为H或羟基保护基, R_5 以及 R_4 和 R_6 中的一个与其各自所连接的原子一起结合形成双键,并且剩余的 R_4 或 R_6 为H;

[0324] P_6 为羟基保护基,或两个 P_6 ;

[0325] 每个 P_A 独立地为H或羟基保护基,或两个 P_A 结合形成保护的环二醇;和

[0326] P_B 为H、羟基保护基或任选取代的烷基。

[0327] 式(IHb)的化合物的结构如下:



[0329] 其中

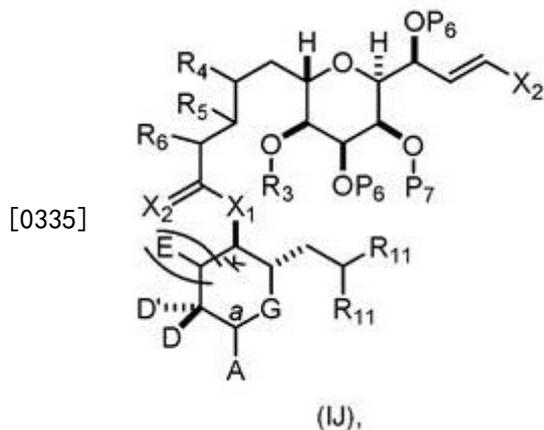
[0330] X_5 为 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 或 $-\text{CH}(\text{R}_4)-\text{CH}(\text{R}_5)-\text{CH}(\text{R}_6)-\text{C}(\text{X}_4)\text{OP}_B$;

[0331] X_4 为 $=\text{O}$,或 X_4 与其所连接的碳原子一起结合形成 $-\text{CH}_2-$;

[0332] R_3 和 R_5 结合形成键,且 R_4 和 R_6 各自为 H ;或 R_3 为 H 或羟基保护基, R_5 以及 R_4 和 R_6 中的一个与其各自所连接的原子一起结合形成双键,并且剩余的 R_4 或 R_6 为 H ;和

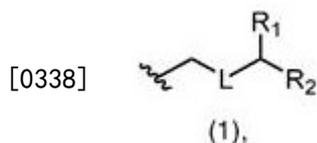
[0333] P_6 和 P_7 各自独立地为羟基保护基,或一个 P_6 和 P_7 与其各自所连接的原子一起结合形成缩酮(例如,一个 P_6 和 P_7 结合形成亚环己基(cyclohexylidene))并且剩余的 P_6 为羟基保护基;或两个 P_6 与其各自所连接的原子一起结合形成缩酮,和 P_7 为羟基保护基。

[0334] 式(IJ)的化合物的结构如下:



[0336] 其中

[0337] D 和 D' 各自独立地为 H 、任选取代的烷基、或 OP_1 ,条件是 D 和 D' 中仅有一个为 OP_1 ,其中 P_1 为 H 、烷基或羟基保护基;和 A 为式(1)的基团或 C_{1-6} 饱和的或 C_{2-6} 不饱和的烃骨架,所述骨架为未取代的或具有1-10个取代基,所述取代基独立地选自:氰基、卤素、叠氮基和 Q_1 ,所述式(1)的基团具有结构:



[0339] 其中

[0340] L 为 $-(\text{CH}(\text{OP}_2))-$ 或 $-\text{C}(\text{O})-$;

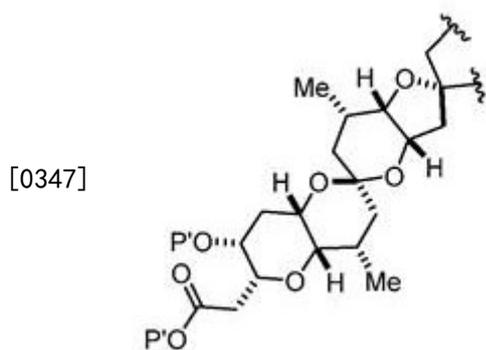
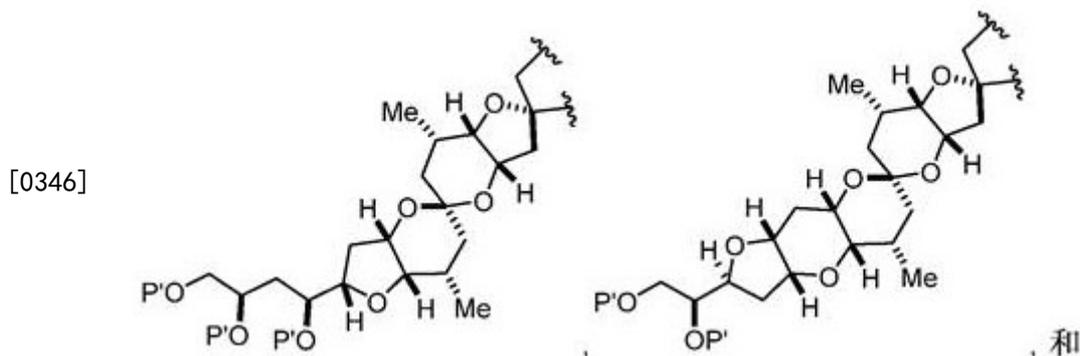
[0341] R_1 为 H ,或 R_1 和 P_1 结合形成键;

[0342] (i) R_2 为 H ,其中 P_2 为不存在、 H 、任选取代的烷基或羟基保护基;

[0343] (ii) R_2 为 $-(\text{CH}_2)_n\text{NP}_3\text{P}_4$,其中 P_3 为 N -保护基,和(a) P_2 为不存在、 H 、任选取代的烷基或羟基保护基,和 P_4 为 N -保护基,或(b) P_2 和 P_4 结合形成亚烷基;

[0344] (iii) R_2 为 $-(CH_2)_nOP_5$,其中 P_2 为不存在、H、任选取代的烷基或羟基保护基,和 P_5 为任选取代的烷基或羟基保护基;或 P_2 和 P_5 与其各自所连接的原子一起结合形成缩酮、环状碳酸酯、二羰基-二氧化或亚甲硅烷基-二氧化;或

[0345] (iv) R_2 和 P_2 结合形成任选取代的亚乙基或选自以下的结构:



[0348] 其中每个 P' 独立地为羟基保护基;

[0349] E 为H、任选取代的烷基或任选取代的烷氧基;

[0350] G 为O、S、 CH_2 或 NR_N ,其中 R_N 为H、N-保护基或任选取代的烷基;

[0351] 每个 Q_1 独立地为 OR_A 、 SR_A 、 SO_2R_A 、 OSO_2R_A 、 $NR_B R_A$ 、 $NR_B (CO) R_A$ 、 $NR_B (CO) (CO) R_A$ 、 $NR_B (CO) NR_B R_A$ 、 $NR_B (CO) OR_A$ 、 $(CO) OR_A$ 、 $O (CO) R_A$ 、 $(CO) NR_B R_A$ 或 $O (CO) NR_B R_A$,其中 R_A 和 R_B 各自独立地为烷基、卤代烷基、羟基烷基、氨基烷基、芳基、卤代芳基、羟基芳基、烷氧基芳基、芳基烷基、烷基芳基、卤代芳基烷基、烷基卤代芳基、(烷氧基芳基)烷基、杂环基或杂环基-烷基;

[0352] n 在存在时为0、1或2;

[0353] k 为0或1;

[0354] X_1 为 $-CH(Y)-$ 、 $-CH_2-$ 或 $-O-$;

[0355] X_2 为O,或 X_2 与其所连接的碳原子一起为 $-(C(R_X)_2)-$;其中每个 R_X 独立地为H、 $-OR_{X1}$ 或 $-SR_{X1}$,条件是至少一个 R_X 在存在时为 $-OR_{X1}$ 或 $-SR_{X1}$;其中每个 R_{X1} 独立地为任选取代的烷基,或两个 R_{X1} 结合形成任选取代的亚烷基,条件是当 X_1 为 $-O-$ 时, X_2 为O;

[0356] Y 为 SO_2R_C 或 $COOR_C$,其中,当 Y 为 SO_2R_C 时, R_C 为任选取代的芳基或任选取代的不可烯醇化的烷基,并且当 Y 为 $COOR_C$ 时, R_C 为任选取代的烷基、任选取代的芳基或任选取代的芳基烷基;

[0357] R_3 和 R_5 结合形成键,且 R_4 和 R_6 各自为H;或 R_3 为H或羟基保护基, R_5 以及 R_4 和 R_6 中的一个与其各自所连接的原子一起结合形成双键,并且剩余的 R_4 或 R_6 为H;

[0358] (i) 每个 P_6 独立地为羟基保护基,或两个 P_6 与其各自所连接的原子一起结合形成

缩酮或缩醛；

[0359] 每个 R_{11} 独立地为 $-OP_{10}$ ，或

[0360] 两个 R_{11} 结合形成氧代，其中 P_{10} 为烷基或羟基保护基；

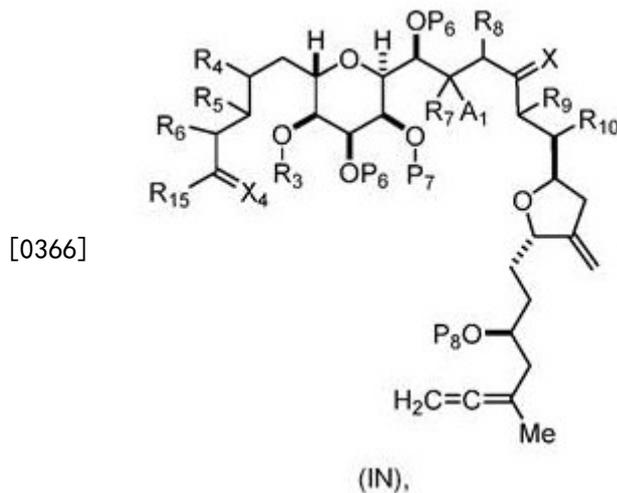
[0361] 或

[0362] (ii) 两个 P_6 和两个 R_{11} 与其所连接的原子一起结合形成缩醛；

[0363] P_7 为羟基保护基；和

[0364] X_2 为卤素或拟卤素。

[0365] 式(IN)的化合物的结构如下：



[0367] 或其盐或互变异构体，

[0368] 其中

[0369] R_3 和 R_5 结合形成键，且 R_4 和 R_6 各自为H；或 R_3 为H或羟基保护基， R_5 以及 R_4 和 R_6 中的一个与其各自所连接的原子一起结合形成双键，并且剩余的 R_4 或 R_6 为H；

[0370] A_1 和 R_7 结合形成氧代， P_7 为H或羟基保护基，和 R_8 为H；

[0371] 或

[0372] A_1 为H或 OP'' ，和：

[0373] (i) P_7 为H或羟基保护基，且 R_7 和 R_8 与其各自所连接的原子一起结合形成双键；

[0374] 或

[0375] (ii) P_7 和 R_7 结合形成键，和 R_8 为H或 OP'' ；

[0376] 每个 P'' 在存在时独立地为H或羟基保护基；

[0377] 每个 P_6 独立地为H或羟基保护基，或两个 P_6 与其各自所连接的原子一起结合形成缩酮或缩醛，和 X 为=O或 X 与其所连接的碳原子结合形成 $-(CH(OP_9))-$ ，其中 P_9 为H或羟基保护基；或 P_6 和 X 均与其各自所连接的原子一起结合形成缩酮；其中，当 P_6 和 X 均与其各自所连接的原子一起结合形成缩酮时， P_7 和 R_7 结合形成键，和 R_8 为H或 OP'' ；

[0378] R_9 为H、 SO_2R_C 或 $COOR_C$ ，和 R_{10} 为H；或 R_9 和 R_{10} 与其各自所连接的原子一起结合形成双键，其中，当 R_9 为 SO_2R_C 时， R_C 为任选取代的芳基或任选取代的不可烯醇化的烷基，并且当 R_9 为 $COOR_C$ 时， R_C 为任选取代的烷基、任选取代的芳基或任选取代的芳基烷基；

[0379] R_{15} 为H或 $-OP_{11}$ ，其中 P_{11} 为H、羟基保护基或任选取代的烷基；

[0380] X_4 为=O或与其所连接的碳原子一起为 $-CH_2-$ ，条件是当 R_{15} 为H时， X_4 为=O；和

[0381] P_8 为H或甲硅烷基。

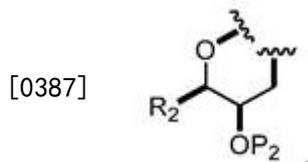
[0382] 在一些实施方案中,每个 P_A 为H,或两个 P_A 结合形成保护的环二醇。在其它实施方案中, A_1 为H。在又其它实施方案中,每个 R_{11} 为 $-OP_{10}$,其中 P_{10} 为烷基。在仍其它实施方案中, R_9 为H或 SO_2R_C ,和 R_{10} 为H。在某些实施方案中, R_9 为 SO_2R_C 。在进一步的实施方案中, P_8 为甲硅烷基。在特定的实施方案中, P_6 为羟基保护基,和X为=O或X与其所连接的碳原子结合形成 $-(CH(OP_9))-$ 。在某些实施方案中, R_3 和 R_5 结合形成键,且 R_4 和 R_6 各自为H。在进一步的实施方案中, R_5 和 R_6 与其各自所连接的原子一起结合形成双键, R_4 为H,和 R_3 为羟基保护基。在又进一步的实施方案中, R_7 和 P_7 结合形成键,和 R_8 为H。在仍进一步的实施方案中, P_7 为羟基保护基,且 R_7 和 R_8 与其各自所连接的原子一起结合形成双键。在某些实施方案中, A_3 为H。在特定的实施方案中, A_2 为H。

[0383] 在进一步的实施方案中,由a指定的立体中心为(R),和A具有下列结构:



[0385] 在又进一步的实施方案中,k为0和 X_1 为 $-CH_2-$ 。在仍进一步的实施方案中, R_2 为 $-(CH_2)_nNP_3P_4$ 或 $-(CH_2)_nOP_5$,其中n为0。

[0386] 在其它实施方案中,A和D结合形成下列结构:



[0388] 其中连接氧原子的键起源于式(IA)中的D所连接的碳原子,和其中 R_2 为 $-(CH_2)_nNP_3P_4$ 或 $-(CH_2)_nOP_5$,其中n为2。

[0389] 在又其它实施方案中,k为1,和E为任选取代的烷基。在仍其它实施方案中, X_1 为 $-O-$ 。

[0390] 在式(IA)、(IB)、(IC)、(IE)、(IJ)或(IN)的化合物的某些实施方案中,k为0,D为H, D' 为 OP_1 ,和A具有下列结构:



[0392] 其中

[0393] (i) R_2 为 $-(CH_2)_nNP_3P_4$,其中n为0, P_3 为H或N-保护基,且 P_2 和 P_4 结合形成亚烷基;或

[0394] (ii) R_2 为 $-(CH_2)_nOP_5$,其中n为0, P_2 为H、任选取代的烷基、或羟基保护基,和 P_5 为H、任选取代的烷基、或羟基保护基;或 P_2 和 P_5 与其各自所连接的原子一起结合形成缩酮、环状碳酸酯、二羰基-二氧化或亚甲硅烷基-二氧化。

[0395] 在式(IA)、(IB)、(IC)、(IE)、(IJ)或(IN)的化合物的特定实施方案中,k为0,D为H, D' 为 OP_1 和A具有下列结构:



[0397] 其中

[0398] (i) R_2 为 $-(CH_2)_nNP_3P_4$,其中 n 为0, P_3 为N-保护基,且 P_2 和 P_4 结合形成亚烷基;或

[0399] (ii) R_2 为 $-(CH_2)_nOP_5$,其中 n 为0, P_2 和 P_5 各自独立地为H、任选取代的烷基、或羟基保护基;或 P_2 和 P_5 与其各自所连接的原子一起结合形成缩酮、环状碳酸酯、二羰基-二氧化或亚甲硅烷基-二氧化。

[0400] 在又一方面,本发明提供了化合物1、2、3、5、7、7a、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、21、23、24、25、27、28、29、31、32、33、34、35、36、36b、36c、37、38、39、40、41、43、44、44a、45、47、47a、47b、47c、48、49、50、50a、51、52、53、54、55、56、57、58、59、61、62、63、66、67、68、69、70、71、72、73、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86和87。

[0401] 定义

[0402] 可用于本发明的化合物可以是同位素标记的化合物。有用的同位素包括氢、碳、氮和氧(例如, 2H 、 3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 和 ^{17}O)。同位素标记的化合物可通过使用容易获得的同位素标记的试剂代替非同位素标记的试剂合成化合物来制备。

[0403] 对于任何下述化学定义,原子符号后的数字表示在特定化学部分中存在的该元素的原子总数。如可理解的,可视需要存在本文所述的其它原子(例如氢原子)或取代基以满足原子的化合价。例如,未取代的 C_2 烷基具有式 $-CH_2CH_3$ 。当与本文定义的基团一起使用时,提及碳原子数包括缩醛和缩酮基团中的二价碳,但不包括酰基、酯、碳酸酯或氨基甲酸酯基团中的羰基碳。提及杂芳基中的氧、氮或硫原子数则仅包括形成杂环的一部分的那些原子。

[0404] “缩醛”是指 $-O-(CHR)-O-$,其中R为H、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的芳基或任选取代的芳基烷基,或R基团为连接至如图1所示的中间体内或软海绵素大环内酯或其类似物内列举的碳原子的键。

[0405] “乙酰基(acetyl)”是指酰基,其中R为 $-CX_nH_{3-n}$,其中 n 为0、1、2或3,并且每个X独立地为烷氧基或卤素,条件是当 n 为3时,每个X独立地为卤素,和当 n 为2时,两个X基团均独立地为卤素或两个X基团均独立地为烷氧基。乙酰基可以被取代(即, n 为1、2或3)或未被取代(即, n 为0)。

[0406] “酰基”是指 $-C(O)R$,其中R是H、烷基、烯基、芳基或芳基烷基。在示例性酰基中,R是H、 C_{1-12} 烷基(例如, C_{1-8} 、 C_{1-6} 、 C_{1-4} 、 C_{2-7} 、 C_{3-12} 或 C_{3-6} 烷基)、 C_{2-12} 烯基(例如, C_{2-8} 、 C_{2-6} 、 C_{2-4} 、 C_{3-12} 或 C_{3-6} 烯基)、 C_{6-20} 芳基(例如, C_{6-14} 、 C_{6-10} 、 C_{8-20} 或 C_{8-14} 芳基)、单环 C_{1-6} 杂芳基(例如,单环 C_{1-4} 或 C_{2-6} 杂芳基)、 C_{4-19} 杂芳基(例如, C_{4-10} 杂芳基)、 (C_{6-14}) 芳基(C_{1-6})烷基、 (C_{1-6}) 杂芳基(C_{1-6})烷基、或 (C_{4-9}) 杂芳基(C_{1-6})烷基。如本文中定义,酰基中存在的任何杂芳基具有1-4个独立选自O、N和S的杂原子。酰基可以是未取代的或取代的(例如,任选取代的酰基)。在任选取代的酰基中,取代基R是H、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的芳基或任选取代的芳基烷基。在一些实施方案中,酰基为 C_{2-10} 酰基。

[0407] “酰化剂”是指与胺或羟基反应分别生成酰胺或酯的化合物。酰化剂具有式 $R-LG$,其中R是酰基,和LG是卤素、碳酸酯或 $-OR'$,其中R'是酰基。

[0408] “醇盐”是指阴离子化合物 RO^- ,其中R是烷基。醇盐的平衡离子可以是碱金属阳离子、碱土金属阳离子或四烷基铵阳离子。醇盐可以与烷基相同的方式任选被取代。

[0409] “烷氧基”是指 $-OR$,其中R是烷基。烷氧基可以与烷基相同的方式任选被取代。

[0410] “烷氧基烷基”是指 $-OR$,其中R是被烷氧基取代的烷基。烷氧基烷基的各部分可以

与烷基相同的方式任选被取代。

[0411] “烷氧基芳基”是指-R'(R)_n,其中n为1或2,R'为亚芳基且R为烷氧基,如本文所定义。R'还可以与芳基相同的方式任选被取代。R"可以与烷基相同的方式任选被取代。

[0412] “烷氧基烷基”是指-R'(R)(R'')_n,其中n为1至3的整数,R'为亚烷基,R"为亚芳基,且R''为烷氧基,如本文所定义。R'可以与烷基相同的方式任选被取代。R"还可以与芳基相同的方式任选被取代。R''可以与烷基相同的方式任选被取代。

[0413] 除非另外指定,否则“烷基”是指1-12个碳的直链或支链饱和环状(即,环烷基)或非环状烃基。在一些实施方案中,烷基为C₁₋₆烷基。示例性烷基包括C₁₋₈、C₁₋₆、C₁₋₄、C₂₋₇、C₃₋₁₂和C₃₋₆烷基。具体实例包括甲基、乙基、1-丙基、2-丙基、2-甲基-1-丙基、1-丁基、2-丁基等。烷基可以被1、2、3或4个选自卤素、羟基、烷氧基、芳氧基、芳基烷基氧基、氨基、氧代、烷硫基、亚烷基二硫基、烷基氨基、[烯基]烷基氨基、[芳基]烷基氨基、[芳基烷基]烷基氨基、二烷基氨基、甲硅烷基、磺酰基、氰基、硝基、羧基和叠氮基的取代基任选取代。

[0414] “烷基氨基”是指-NHR,其中R是烷基。“[烯基]烷基氨基”是指-NRR',其中R是烷基,且R'是烯基。“[芳基]烷基氨基”是指-NRR',其中R是烷基,且R'是芳基。“[芳基烷基]烷基氨基”是指-NRR',其中R是烷基,且R'是芳基烷基。“二烷基氨基”是指-NR₂,其中各R是独立选择的烷基。

[0415] “烷基芳基”是指-R'(R)_n,其中n为1至3的整数,R'为亚芳基,且R"为烷基。烷基芳基可以对各R'和R"基团定义相同的方式任选被取代。

[0416] “亚烷基”是指多价烷基。亚烷基基团可以与烷基相同的方式任选被取代。亚烷基可以是二价亚烷基。例如,C₁亚烷基是-CH₂-。

[0417] “亚烷基二硫基”是指-S-亚烷基-S-。亚烷基二硫基可以与亚烷基相同的方式任选被取代。

[0418] “烷基卤代芳基”是指-R'(R)_n-R'',其中n为1至5的整数和R'为亚芳基,R"为卤素,且R''为亚烷基,如本文所定义。R'还可以与芳基相同的方式任选被取代。R''还可以与烷基相同的方式任选被取代。

[0419] “烷硫基”是指-SR,其中R是烷基。烷硫基可以与烷基相同的方式任选被取代。

[0420] 除非另外指定,否则“烯基”是指2-12个碳且含有一个或多个碳-碳双键的直链或支链的环状或非环状的烃基。在一些实施方案中,烯基为C₂₋₆烯基。示例性烯基包括C₂₋₈、C₂₋₇、C₂₋₆、C₂₋₄、C₃₋₁₂和C₃₋₆烯基。具体实例包括乙烯基(ethenyl)(即乙烯基(vinyl))、1-丙烯基、2-丙烯基(即,烯丙基)、2-甲基-1-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基(即,巴豆基)等。烯基可以与烷基相同的方式任选被取代。在本文的任何上下文中使用的烯基还可被芳基取代。

[0421] “酰胺基”是指-NHR,其中R是酰基。酰胺基可以与酰基相同的方式任选被取代。

[0422] “缩醛胺”是指-O-CR₂-NR'-,其中每个R独立地为H、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的芳基、或任选取代的芳基烷基,或两R基一起是任选取代的亚烷基,且R'是H或N-保护基。特别地,R'可以是N-保护基(例如,Boc)。

[0423] “氨基”是指-NR₂,其中N与R₂结合形成叠氮基,或每个R独立地为H或N-保护基,或两R结合形成N-保护基。当各R是H时,氨基可以是未掩蔽的,或当至少一个R不是H时,是掩蔽的。因此,任选被掩蔽的氨基可以是掩蔽的或未被掩蔽的氨基。

[0424] “氨基烷基”是指-R'(R)_n,其中n为1或2,R'为亚烷基,且R"为氨基,如本文所定

义。R' 可以与烷基相同的方式任选被取代。

[0425] “芳基”是指具有一个或多个芳环的单环或多环的环系统,其中该环系统是碳环的。示例性芳基包括C₆₋₂₀、C₆₋₁₅、C₆₋₁₀、C₈₋₂₀和C₈₋₁₅芳基。优选的芳基是C₆₋₁₀芳基。碳环芳基的具体实例包括苯基、茛满基、茛基、萘基、菲基、蒽基和芴基。芳基可任选被1、2、3、4或5个选自烷基、烯基、芳基、芳基烷基、卤素、烷氧基、芳氧基、芳基烷基氧基、烷硫基、亚烷基二硫基、烷基氨基、[烯基]烷基氨基、[芳基]烷基氨基、[芳基烷基]烷基氨基、二烷基氨基、甲硅烷基、磺酰基、氰基、硝基、羧基和叠氮基的取代基取代。

[0426] “芳基烷基”是指-R' R",其中R' 是亚烷基,且R"是芳基。芳基烷基可以与对各R' 和R"基团定义相同的方式任选被取代。

[0427] “芳基烷基氧基”是指-OR,其中R是芳基烷基。芳基烷基氧基可以与对芳基烷基定义相同的方式任选被取代。

[0428] “亚芳基”是指多价芳基。亚芳基可以与芳基相同的方式任选被取代。例如C₆亚芳基为亚苯基。

[0429] “芳氧基”是指-OR,其中R是芳基。芳氧基可以与芳基相同的方式任选被取代。

[0430] “叠氮基”是指-N₃。

[0431] “硼酸酯”是指-OB(R)O-,其中R是烷基、烯基、芳基、芳基烷基、烷氧基或2,6-二乙酰胺基苯基。硼酸酯可以是取代的,当R是取代的烷基、取代的烯基、取代的芳基、取代的芳基烷基或取代的烷氧基时。或者,硼酸酯可以是未取代的,当R是未取代的烷基、未取代的烯基、芳基、未取代的芳基烷基、未取代的烷氧基或2,6-二乙酰胺基苯基时。

[0432] “氨基甲酸酯(carbamate)”是指下述基团:当为羟基保护基时,具有式-OC(O)NR₂,或当为胺保护基时,具有式-NR'-C(O)OR,其中各R和R' 独立是H、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的芳基或任选取代的芳基烷基。

[0433] “碳酸酯”是指-OC(O)OR,其中R是任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的芳基或任选取代的芳基烷基。

[0434] “羰基”是指-C(O)-。

[0435] “羧基”是指游离酸、离子化或盐形式的-C(O)OH。

[0436] “羧酸”是指R-OH,其中R是任选取代的酰基。

[0437] “羧酸酐”是指R-O-R,其中每个R独立地为任选取代的酰基。

[0438] “环碳酸酯”是指作为环一部分的-OC(O)O-。

[0439] “二羰基”是指-C(O)-C(O)-。二羰基-二氧基(dioxo)为-OC(O)-COO-。

[0440] “酯”是指-OC(O)R,其中-C(O)R是任选取代的酰基。

[0441] “醚”是指-OR,其中R是烷基、烯基、芳基烷基、甲硅烷基或2-四氢吡喃基。醚可以如对各R基的定义任选被取代。

[0442] “软海绵素大环内酯”是指包括如图1所示的碳1-30结构的内酯,其中碳29和30形成五或六元环的一部分。

[0443] “卤代烷基”是指-R'(R")_n,其中n为1至5的整数且R' 为亚烷基和R"为卤素,如本文所定义。R' 还可以与烷基相同的方式任选被取代。

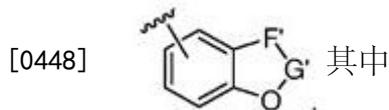
[0444] “卤代芳基”是指-R'(R")_n,其中n为1至5的整数且R' 为亚芳基和R"为卤素,如本文所定义。R' 还可以与芳基相同的方式任选被取代。

[0445] “卤代芳基烷基”是指-R' (R" (R"'))_n),其中n为1至5的整数和R' 为亚烷基,R" 为亚芳基,且R" 为卤素,如本文所定义。R' 还可以与烷基相同的方式任选被取代。R" 还可以与芳基相同的方式任选被取代。

[0446] “卤素”是指氟、氯、溴或碘。

[0447] “杂环基团”是指5-、6-或7-元环,除非另有指明,包含一个、两个、三个或四个独立选自氮、氧和硫的杂原子。所述5-元环具有零至一个双键,和所述6-和7-元环具有零至二个双键。某些杂环基包含1至9个碳原子。其它这样的基团可包含至多12个碳原子。术语“杂环基”还代表具有桥连多环结构的杂环化合物,其中一个或多个碳和/或杂原子桥连两个非相邻的单环成员,如奎宁环基。术语“杂环基”包括双环、三环和四环基团,其中任意上述杂环与一个、两个或三个碳环(如芳环、环己烷环、环己烯环、环戊烷环、环戊烯环)稠合,或与另一单环杂环稠合,所述另一单环杂环例如吡啶基、喹啉基、异喹啉基、四氢喹啉基、苯并呋喃基、苯并噻吩基等。稠合杂环的例子包括托品烷和1,2,3,5,8,8a-六氢中氮茛。杂环基包括吡咯基、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、吡啶基、哌啶基、高哌啶基(homopiperidinyl)、吡嗪基、哌嗪基、嘧啶基、哒嗪基、噁唑基、噁唑啉基、噁唑烷基、异噁唑基、异噁唑啉基、吗啉基、硫代吗啉基、噻唑基、噻唑啉基、异噻唑基、异噻唑啉基、吡啶基、喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑啉基、异噻唑基、异吡啶基、三唑基、四唑基、噁二唑基、嘌呤基、噻二唑基(如1,3,4-噻二唑)、四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢噻吩基、二氢噻吩基、二氢吡啶基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、吡喃基、二氢吡喃基、二噻唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基等。杂环基的其它例子还包括:2,3,4,5-四氢-2-氧代-噁唑基;2,3-二氢-2-氧代-1H-咪唑基;2,3,4,5-四氢-5-氧代-1H-吡唑基(如2,3,4,5-四氢-2-苯基-5-氧代-1H-吡唑基);2,3,4,5-四氢-2,4-二氧代-1H-咪唑基(如2,3,4,5-四氢-2,4-二氧代-5-甲基-5-苯基-1H-咪唑基);2,3-二氢-2-硫代(thioxo)-1,3,4-噁二唑基(如2,3-二氢-2-硫代-5-苯基-1,3,4-噁二唑基);4,5-二氢-5-氧代-1H-三唑基(如4,5-二氢-3-甲基-4-氨基-5-氧代-1H-三唑基);1,2,3,4-四氢-2,4-二氧代吡啶基(如1,2,3,4-四氢-2,4-二氧代-3,3-二乙基吡啶基);2,6-二氧代-哌啶基(如2,6-二氧代-3-乙基-3-苯基哌啶基);1,6-二氢-6-氧代嘧啶基;1,6-二氢-4-氧代嘧啶基(如2-(甲硫基)-1,6-二氢-4-氧代-5-甲基嘧啶-1-基);1,2,3,4-四氢-2,4-二氧代嘧啶基(如1,2,3,4-四氢-2,4-二氧代-3-乙基嘧啶基);1,6-二氢-6-氧代-哒嗪基(如1,6-二氢-6-氧代-3-乙基哒嗪基);1,6-二氢-6-氧代-1,2,4-三嗪基(如1,6-二氢-5-异丙基-6-氧代-1,2,4-三嗪基);2,3-二氢-2-氧代-1H-吡啶基(如3,3-二甲基-2,3-二氢-2-氧代-1H-吡啶基和2,3-二氢-2-氧代-3,3'-螺丙烷-1H-吡啶-1-基);1,3-二氢-1-氧代-2H-异吡啶基;1,3-二氢-1,3-二氧代-2H-异吡啶基;1H-苯并吡唑基(如1-(乙氧基羰基)-1H-苯并吡唑基);2,3-二氢-2-氧代-1H-苯并咪唑基(如3-乙基-2,3-二氢-2-氧代-1H-苯并咪唑基);2,3-二氢-2-氧代-苯并噁唑基(如5-氯-2,3-二氢-2-氧代-苯并噁唑基);2,3-二氢-2-氧代-苯并噻唑基;2-氧代-2H-苯并吡喃基;1,4-苯并二氧杂环己烷基;1,3-苯并二氧杂环己烷基;2,3-二氢-3-氧代,4H-1,3-苯并噻嗪基;3,4-二氢-4-氧代-3H-喹啉基(如2-甲基-3,4-二氢-4-氧代-3H-喹啉基);1,2,3,4-四氢-2,4-二氧代-3H-喹啉基(如1-乙基-1,2,3,4-四氢-2,4-二氧代-3H-喹啉基);1,2,3,6-四氢-2,6-二氧代-7H-嘌呤基(如1,2,3,6-四氢-1,3-二甲基-2,6-二氧代-7H-嘌呤基);1,2,3,6-四氢-2,6-二氧代-1H-嘌呤基(如1,2,3,6-四

氢-3,7-二甲基-2,6-二氧化-1*H*-嘌呤基);2-氧代苯并[*c,d*]吡啶基;1,1-二氧化-2*H*-萘并[1,8-*c,d*]异噻唑基;以及1,8-亚萘基二甲酰胺基(naphthylenedicarboxamido)。还包括下式的杂环基团:



[0449] F' 选自 $-CH_2-$ 、 $-CH_2O-$ 和 $O-$, 且 G' 选自 $-C(O)-$ 和 $-(C(R') (R''))_v-$, 其中各 R' 和 R'' 独立选自氢或一至四个碳原子的烷基, 且 v 为 1 至 3, 和包括例如 1,3-苯并二氧杂环戊烷基、1,4-苯并二氧杂环己烷基等基团。此处所提及的任何杂环基团可被一、二、三、四或五个独立选自以下的取代基任选取代: (1) 烷酰基 (如甲酰基、乙酰基等); (2) 烷基 (如烷氧基亚烷基、烷基亚硫酸基亚烷基、氨基亚烷基、叠氮基亚烷基、酰基亚烷基、卤代亚烷基 (如全氟烷基)、羟基亚烷基、硝基亚烷基或硫代烷氧基亚烷基); (3) 烯基; (4) 炔基; (5) 烷氧基 (如全氟烷氧基); (6) 烷基亚硫酸基; (7) 芳基; (8) 氨基; (9) 芳基-亚烷基; (10) 叠氮基; (11) 环烷基; (12) 环烷基-亚烷基; (13) 环烯基; (14) 环烯基-亚烷基; (15) 卤代; (16) 杂环基 (如杂芳基); (17) (杂环基) 氧基; (18) (杂环基) 氮基 (aza); (19) 羟基; (20) 氧代; (21) 硝基; (22) 硫基; (23) 硫代烷氧基; (24) $-(CH_2)_q CO_2 R^A$, 其中 q 为 0 至 4 的整数, 且 R^A 选自 (a) 烷基、(b) 芳基、(c) 氢, 以及 (d) 芳基-亚烷基; (25) $-(CH_2)_q CONR^B R^C$, 其中 q 为 0 至 4 的整数并且其中 R^B 和 R^C 独立选自 (a) 氢、(b) 烷基、(c) 芳基, 以及 (d) 芳基-亚烷基; (26) $-(CH_2)_q SO_2 R^D$, 其中 q 为 0 至 4 的整数并且其中 R^D 选自 (a) 烷基、(b) 芳基, 以及 (c) 芳基-亚烷基; (27) $-(CH_2)_q SO_2 NR^E R^F$, 其中 q 为 0 至 4 的整数并且其中各 R^E 和 R^F 独立选自 (a) 氢、(b) 烷基、(c) 芳基, 以及 (d) 芳基-亚烷基; (28) 巯基; (29) 芳氧基; (30) 环烷氧基; (31) 芳基烷氧基; (31) 杂环基-亚烷基 (如杂芳基-亚烷基); (32) 甲硅烷基; (33) 氰基; 以及 (34) $-S(O)R^H$, 其中 R^H 选自 (a) 氢、(b) 烷基、(c) 芳基和 (d) 芳基-亚烷基。在一些实施方案中, 这些基团各自可如本文所描述被进一步取代。例如, 所述芳基- C_1 -亚烷基或杂环基- C_1 -亚烷基的亚烷基还可被氧代基进一步取代得到相应的芳酰基和 (杂环) 酰基 (oy1) 取代基。此外, 当杂环基存在于本发明的生物可逆基团中时, 其可被如本文所定义连接于缀合部分、亲水官能团或辅助部分的酯、硫代酯或二硫化物基取代。

[0450] 此处所用的“杂环基烷基”表示被杂环基团取代的烷基。所述杂环基团和烷基部分可如本文对各基团所描述被取代。

[0451] “羟基烷基”是指 $-R' (R'')_n$, 其中 n 为 1 或 2, R' 为亚烷基且 R'' 为羟基, 如本文所定义。 R' 还可以与烷基相同的方式任选被取代。

[0452] “羟基芳基”是指 $-R' (R'')_n$, 其中 n 为 1 或 2, R' 为亚芳基且 R'' 为羟基, 如本文所定义。 R' 还可以与芳基相同的方式任选被取代。

[0453] “羟基”是指 $-OH$ 。

[0454] “羟基保护基”是指能够保护其连接的氧原子免于反应或成键的任何基团。羟基保护基是本领域已知的, 例如, 见述于: Wuts, Greene 的 *Protective Groups in Organic Synthesis* (有机合成中的保护基), Wiley-Interscience, 第 4 版, 2006。示例性保护基 (具有与其连接的氧原子) 独立选自酯类、碳酸酯类、氨基甲酸酯类、磺酸酯类和醚类。在示例性酯羟基保护基中, 酰基的 R 是 C_{1-12} 烷基 (例如, C_{1-8} 、 C_{1-6} 、 C_{1-4} 、 C_{2-7} 、 C_{3-12} 和 C_{3-6} 烷基)、 C_{2-12} 烯基 (例如, C_{2-8} 、 C_{2-6} 、 C_{2-4} 、 C_{3-12} 和 C_{3-6} 烯基)、碳环 C_{6-20} 芳基 (例如, C_{6-15} 、 C_{6-10} 、 C_{8-20} 和 C_{8-15} 芳

基)、单环 C_{1-6} 杂芳基(例如, C_{1-4} 和 C_{2-6} 杂芳基)、 C_{4-19} 杂芳基(例如, C_{4-10} 杂芳基)、(C_{6-15})芳基(C_{1-6})烷基、(C_{4-19})杂芳基(C_{1-6})烷基或(C_{1-6})杂芳基(C_{1-6})烷基。用于酯类的酰基的具体实例包括甲酰基、苯甲酰基甲酰基、乙酰基(例如,未取代的或氯代乙酰基、三氟乙酰基、甲氧基乙酰基、三苯基甲氧基乙酰基和对氯苯氧基乙酰基)、3-苯基丙酰基、4-氧代戊酰基、4,4-(亚乙基二硫基)戊酰基、新戊酰基(Piv)、乙烯基新戊酰基、巴豆酰基、4-甲氧基-巴豆酰基、萘酰基(例如,1-或2-萘酰基)和苯甲酰基(例如,未取代或取代的,例如,对甲氧基苯甲酰基、邻苯二甲酰基(包括盐,例如三乙基胺和钾盐)、对溴苯甲酰基和2,4,6-三甲基苯甲酰基)。如本文所定义,酯中存在的任何杂芳基具有1-4个独立选自O、N和S的杂原子。在示例性碳酸酯羟基保护基中,R是 C_{1-12} 烷基(例如, C_{1-8} 、 C_{1-6} 、 C_{1-4} 、 C_{2-7} 、 C_{3-12} 和 C_{3-6} 烷基)、 C_{2-12} 烯基(例如, C_{2-8} 、 C_{2-6} 、 C_{2-4} 、 C_{3-12} 和 C_{3-6} 烯基)、碳环 C_{6-20} 芳基(例如, C_{6-15} 、 C_{6-10} 、 C_{8-20} 和 C_{8-15} 芳基)、单环 C_{1-6} 杂芳基(例如, C_{1-4} 和 C_{2-6} 杂芳基)、 C_{4-19} 杂芳基(例如, C_{4-10} 杂芳基)、(C_{6-15})芳基(C_{1-6})烷基、(C_{4-19})杂芳基(C_{1-6})烷基或(C_{1-6})杂芳基(C_{1-6})烷基。具体实例包括甲基、9-苄基甲基、乙基、2,2,2-三氯乙基、2-(三甲基甲硅烷基)乙基、2-(苯基磺酰基)乙基、乙烯基、烯丙基、叔丁基、对硝基苄基和苄基碳酸酯类。如本文所定义,碳酸酯中存在的任何杂芳基具有1-4个独立选自O、N和S的杂原子。在示例性氨基甲酸酯羟基保护基中,每个R独立地为H、 C_{1-12} 烷基(例如, C_{1-8} 、 C_{1-6} 、 C_{1-4} 、 C_{2-7} 、 C_{3-12} 和 C_{3-6} 烷基)、 C_{2-12} 烯基(例如, C_{2-8} 、 C_{2-6} 、 C_{2-4} 、 C_{3-12} 和 C_{3-6} 烯基)、碳环 C_{6-20} 芳基(例如, C_{6-15} 、 C_{6-10} 、 C_{8-20} 和 C_{8-15} 芳基)、单环 C_{1-6} 杂芳基(例如, C_{1-4} 和 C_{2-6} 杂芳基)、 C_{4-19} 杂芳基(例如, C_{4-10} 杂芳基)、(C_{6-15})芳基(C_{1-6})烷基、(C_{4-19})杂芳基(C_{1-6})烷基或(C_{1-6})杂芳基(C_{1-6})烷基。具体实例包括N-苄基和N-甲基-N-(邻硝基苄基)的氨基甲酸酯类。如本文所定义,氨基甲酸酯基团中存在的任何杂芳基具有1-4个独立选自O、N和S的杂原子。示例性醚羟基保护基包括 C_{1-12} 烷基(例如, C_{1-8} 、 C_{1-6} 、 C_{1-4} 、 C_{2-7} 、 C_{3-12} 和 C_{3-6} 烷基)、 C_{2-12} 烯基(例如, C_{2-8} 、 C_{2-6} 、 C_{2-4} 、 C_{3-12} 和 C_{3-6} 烯基)、(C_{6-15})芳基(C_{1-6})烷基、(C_{4-19})杂芳基(C_{1-6})烷基、(C_{1-6})杂芳基(C_{1-6})烷基、(C_{1-6})烷氧基(C_{1-6})烷基、(C_{1-6})烷硫基(C_{1-6})烷基、(C_{6-10})芳基(C_{1-6})烷氧基(C_{1-6})烷基和甲硅烷基(例如,三(C_{1-6} 烷基)甲硅烷基、三(C_{6-10} 芳基或 C_{1-6} 杂芳基)甲硅烷基、二(C_{6-10} 芳基或 C_{1-6} 杂芳基)(C_{1-6} 烷基)甲硅烷基和(C_{6-10} 芳基或 C_{1-6} 杂芳基)二(C_{1-6} 烷基)甲硅烷基)。烷基醚类的具体实例包括甲基和叔丁基,且烯基醚的实例是烯丙基。醚羟基保护基可用于保护羧基(例如,用 C_{1-12} 烷基(例如, C_{1-8} 、 C_{1-6} 、 C_{1-4} 、 C_{2-7} 、 C_{3-12} 和 C_{3-6} 烷基)、(C_{6-15})芳基(C_{1-6})烷基、(C_{1-6})烷氧基(C_{1-6})烷基、(C_{1-6})烷硫基(C_{1-6})烷基、或(C_{6-10})芳基(C_{1-6})烷氧基(C_{1-6})烷基)。可用作醚羟基保护基的烷氧基烷基类和烷硫基烷基类的实例包括甲氧基甲基、甲硫基甲基、(2-甲氧基乙氧基)甲基和 β -(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基。可用作醚羟基保护基的芳基烷基的实例包括苄基、对甲氧基苄基(MPM)、3,4-二甲氧基苄基、三苯基甲基(三苯甲基)、邻硝基苄基、对硝基苄基、对卤代苄基、2,6-二氯苄基、对氰基苄基、萘基甲基和2-和4-吡啶甲基醚。甲硅烷基醚类的具体实例包括三甲基甲硅烷基(TMS)、三乙基甲硅烷基(TESE)、叔丁基二甲基甲硅烷基(TBS)、叔丁基二苯基甲硅烷基(TBDPS)、三异丙基甲硅烷基(TIPS)和三苯基甲硅烷基(TPS)醚。芳基烷基氧基烷基醚的实例是苄基氧基甲基醚。如本文所定义,醚基中存在的任何杂芳基具有1-4个独立选自O、N和S的杂原子。邻位或1,3-二醇可用二醇保护基保护(例如,生成“环状被保护的二醇”),所述二醇保护基例如缩醛(例如,含有 C_{1-6} 亚烷基)、缩酮(例如,含有 C_{3-6} 亚烷基或 C_{3-6} 环烷基)、环状亚甲硅烷基、环状碳酸酯、和环状硼酸酯。缩醛和缩酮基的实例包括亚甲基-二氧基、乙叉基-二氧基、苄叉基-二氧基、

异丙叉基-二氧基、环己叉基-二氧基和环戊叉基-二氧基。环状亚甲硅烷基的实例是二-叔丁基亚甲硅烷基。另一种二醇保护基是1,1,3,3-四异丙基硅氧烷二基。环状硼酸酯的实例包括甲基、乙基、苯基和2,6-二乙酰胺基苯基硼酸酯。保护基可以如本领域已知被取代；例如，芳基和芳基烷基（例如苯基、苄基、萘基或吡啶基）可以被C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、硝基、氰基、羧基或卤素取代。烷基（例如甲基、乙基、异丙基、正丙基、叔丁基、正丁基和仲丁基）和烯基（例如乙烯基和烯丙基）也可被氧代、芳基磺酰基、卤素和三烷基甲硅烷基取代。优选的保护基是TBS和Piv。在不同的条件下除去正交(orthogonal)的保护基，如本领域已知。

[0455] “酰亚胺基(imido)”是指-NR₂，其中每个R独立地为任选取代的酰基。

[0456] “缩酮”是指-O-CR₂-O-，其中每个R独立地为任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的芳基或任选取代的芳基烷基，或两个R基团一起为任选取代的亚烷基，或每个R基团为连接至如图1所示的中间体内或软海绵素大环内酯或其类似物内列举的碳原子的键。

[0457] “大环”是指含有至少一个n-元环的化合物，其中n等于或大于10。

[0458] “不可烯醇化的”是指单独或与其连接的基团结合都不可能通过去质子化/再质子化顺序形成烯醇的基团。例如，“不可烯醇化的烷基”可通过季碳原子（即，不与氢原子键合的碳原子）键合于砜基团或羰基基团。

[0459] “N-保护基”是指保护分子中的氮原子在化学合成期间免于参与一个或多个非所需反应（例如，氧化反应或某些亲核和亲电取代）的基团。常用的N-保护基公开于Wuts, Greene's的Protective Groups in Organic Synthesis (有机合成中的保护基团), Wiley-Interscience, 第4版, 2006。示例性N-保护基包括：酰基（例如，甲酰基、乙酰基、三氟乙酰基、丙酰基、新戊酰基、叔丁基乙酰基、2-氯乙酰基、2-溴乙酰基、三氟乙酰基、三氯乙酰基、酞酰基、邻硝基苯氧基乙酰基、 α -氯丁酰基、苯甲酰基、4-氯苯甲酰基和4-溴苯甲酰基）；含磺酰基的基团（例如，苯磺酰基、对甲苯磺酰基、邻硝基苯磺酰基和对硝基苯磺酰基）；形成氨基甲酸酯的基团（例如，苄基氧基羰基、对氯苄基氧基羰基、对甲氧基苄基氧基羰基、对硝基苄基氧基羰基、2-硝基苄基氧基羰基、对溴苄基氧基羰基、3,4-二甲氧基苄基氧基羰基、3,5-二甲氧基苄基氧基羰基、2,4-二甲氧基苄基氧基羰基、4-甲氧基苄基氧基羰基、2-硝基-4,5-二甲氧基苄基氧基羰基、3,4,5-三甲氧基苄基氧基羰基、1-(对联苯基)-1-甲基乙氧基羰基、 α,α -二甲基-3,5-二甲氧基苄基氧基羰基、二苯甲基氧基羰基、叔丁氧基羰基、二异丙基甲氧基羰基、异丙氧基羰基、乙氧基羰基、甲氧基羰基、烯丙基氧基羰基、2,2,2-三氯乙氧基羰基、苯氧基羰基、4-硝基苯氧基羰基、苄基-9-甲氧基羰基、环戊基氧基羰基、金刚烷基氧基羰基、环己基氧基羰基和苯基硫代羰基）、芳基烷基（例如，三苯基甲基）；甲硅烷基（例如，三甲基甲硅烷基）；和形成亚胺的基团（例如，二苯基亚甲基）。优选的N-保护基是乙酰基、苯甲酰基、苯基磺酰基、对甲苯磺酰基、对硝基苯磺酰基、邻硝基苯磺酰基、叔丁氧基羰基(Boc)和苄基氧基羰基(Cbz)。

[0460] “氧代”或(O)是指=O。

[0461] “药学上可接受的盐”是指合理的医学判断范围内的盐，其适合用于与人和动物的组织接触而无过度的毒性、刺激、过敏反应等，且匹配合理的效益/风险比。药学上可接受的盐是本领域公知的。例如，药学上可接受的盐见述于：Berge等人, J. Pharmaceutical Sciences 66:1-19, 1977,以及Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use (药用盐:性质、选择和用途), (Eds. P.H. Stahl和C.G. Wermuth), Wiley-VCH,

2008。代表性酸加成盐包括乙酸盐、己二酸盐、藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢溴酸盐、盐酸盐、氢碘酸盐、2-羟基-乙磺酸盐、乳糖酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、扑酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐、十一烷酸盐、戊酸盐等。优选的是甲磺酸盐。

[0462] “拟卤素”是指 $-O-SO_2R$ ，其中R为任选取代的烷基、任选取代的芳基或任选取代的芳基烷基。拟卤素的非限制性实例包括三氟甲磺酸酯和九氟丁磺酸酯(nonaflate)。

[0463] “甲硅烷基”是指 $-SiR_3$ ，其中各R独立是烷基、烯基、芳基或芳基烷基。甲硅烷基的实例包括三(C₁₋₆烷基)甲硅烷基、三(C₆₋₁₀芳基或C₁₋₆杂芳基)甲硅烷基、二(C₆₋₁₀芳基或C₁₋₆杂芳基)(C₁₋₆烷基)甲硅烷基和(C₆₋₁₀芳基或C₁₋₆杂芳基)二(C₁₋₆烷基)甲硅烷基。应当理解，当甲硅烷基包括两个或更多个烷基、烯基、芳基、杂芳基或芳基烷基时，独立地选择这些基团。如本文所定义，甲硅烷基中存在的任何杂芳基具有1-4个独立选自O、N和S的杂原子。甲硅烷基可以对各R基团的定义相同的方式任选被取代。

[0464] “亚甲硅烷基”是指 $-SiR_2-$ ，其中各R独立是烷基、烯基、芳基、芳基烷基或烷氧基。“二烷基亚甲硅烷基”是指其中各R是烷基的亚甲硅烷基。亚甲硅烷基可以对各R基团的定义相同的方式任选被取代。“亚甲硅烷基-二氧基”为具有式 $-O-SiR_2-O-$ 的基团。

[0465] “强碱”是指布朗斯台德碱，其共轭酸的pKa大于或等于13。强碱的非限制性实例包括烷基碱金属(例如，丁基锂或施洛瑟碱(Schlosser's base))、格氏试剂(Grignard reagent)(例如，烷基卤化镁)、碱金属或碱土金属醇盐(例如，叔醇盐，例如叔丁醇盐)、碱金属或碱土金属酰胺(例如，二异丙基酰胺、四甲基哌啶或双(三甲基甲硅烷基)酰胺)和膦腈碱(例如，Schwesinger碱)。碱金属酰胺的非限制性实例为二异丙基氨基锂、四甲基哌啶锂、双(三甲基甲硅烷基)氨基锂、双(三甲基甲硅烷基)氨基钠和双(三甲基甲硅烷基)氨基钾。

[0466] “磺酰胺”是指 $-NR$ ，其中R是磺酰基。

[0467] “磺酸酯”是指 $-OS(O)_2R$ ，其中R是任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的芳基或任选取代的芳基烷基。在示例性磺酸酯中，R是C₁₋₁₂烷基(例如，C₁₋₈、C₁₋₆、C₁₋₄、C₂₋₇、C₃₋₁₂或C₃₋₆烷基)、C₂₋₁₂烯基(例如，C₂₋₈、C₂₋₆、C₂₋₄、C₃₋₁₂或C₃₋₆烯基)、碳环C₆₋₂₀芳基(例如，C₆₋₁₅、C₆₋₁₀、C₈₋₂₀或C₈₋₁₅芳基)、单环C₁₋₆杂芳基(例如，C₁₋₄和C₂₋₆杂芳基)、C₄₋₁₉杂芳基(例如，C₄₋₁₀杂芳基)、(C₆₋₁₅)芳基(C₁₋₆)烷基、(C₄₋₁₉)杂芳基(C₁₋₆)烷基或(C₁₋₆)杂芳基(C₁₋₆)烷基。如本文所定义，磺酸酯基团中的任何杂芳基具有1-4个独立选自O、N和S的杂原子。

[0468] “磺酰基”是指 $-S(O)_2R$ ，其中R是任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的芳基、任选取代的芳基烷基、或甲硅烷基。磺酰基的优选的R基与上述对磺酸酯描述的那些相同。

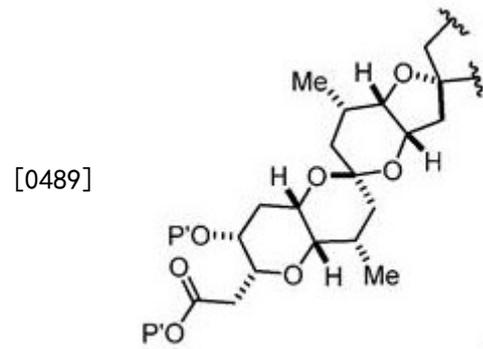
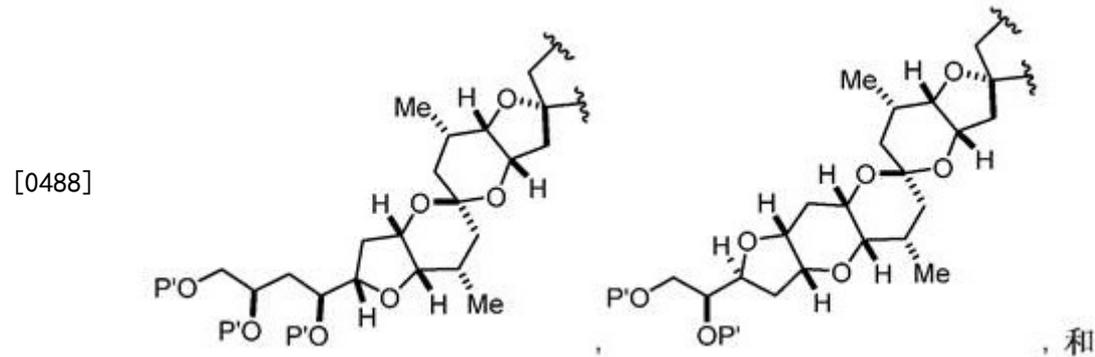
[0469] “硫缩醛”是指 $-S-(CHR)-S-$ ，其中R是H、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的芳基或任选取代的芳基烷基。

[0470] “硫缩酮”是指 $-S-(CR_2)-S-$ ，其中各R独立是任选取代的烷基、任选取代的烯基、任

烷基、或羟基保护基,和 P_4 为H或N-保护基,或(b) P_2 和 P_4 结合形成亚烷基(alkylidene),或(c) P_2 和 P_4 各自为H;

[0486] (iii) R_2 为 $-(CH_2)_nOP_5$,其中 P_2 为不存在、H、任选取代的烷基、或羟基保护基,和 P_5 为H、任选取代的烷基、或羟基保护基;或 P_2 和 P_5 与其各自所连接的原子一起结合形成缩酮、环状碳酸酯、二羰基-二氧化或亚甲硅烷基-二氧化;或

[0487] (iv) R_2 和 P_2 结合形成任选取代的亚乙基或选自以下的结构:



[0490] 其中每个 P' 独立地为H或羟基保护基;

[0491] A_1 、 A_2 和 A_3 各自独立地为H或 OP'' ,其中每个 P'' 独立地为H或羟基保护基;

[0492] E 为H、任选取代的烷基或任选取代的烷氧基;

[0493] G 为O、S、 CH_2 或 NR_N ,其中 R_N 为H、N-保护基或任选取代的烷基;

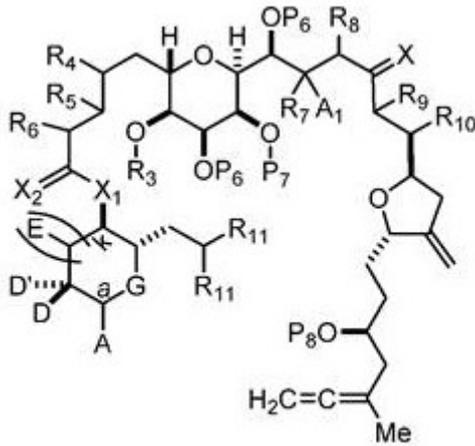
[0494] 每个 Q_1 独立地为 OR_A 、 SR_A 、 SO_2R_A 、 OSO_2R_A 、 $NR_B R_A$ 、 NR_B 、 $(CO)R_A$ 、 NR_B 、 $(CO)R_A$ 、 NR_B 、 $(CO)NR_B R_A$ 、 NR_B 、 $(CO)OR_A$ 、 $(CO)OR_A$ 、 $O(CO)R_A$ 、 $(CO)NR_B R_A$ 或 $O(CO)NR_B R_A$,其中 R_A 和 R_B 各自独立地为H、烷基、卤代烷基、羟基烷基、氨基烷基、芳基、卤代芳基、羟基芳基、烷氧基芳基、芳基烷基、烷基芳基、卤代芳基烷基、烷基卤代芳基、(烷氧基芳基)烷基、杂环基或杂环基-烷基;

[0495] k 为0或1;和

[0496] n 为0、1或2。

[0497] 软海绵素大环内酯或其类似物的制备包括式(IA)的化合物、 $R_{12}OH$ (R_{12} 可以为任选取代的酰基)和路易斯酸(例如,亲氧的路易斯酸(例如,三氟化硼或其溶剂化物)之间的反应以生成式(IB)的化合物。式(IA)的化合物具有下列结构:

[0498]



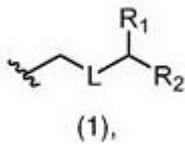
(IA),

[0499] 或其盐或互变异构体,

[0500] 其中

[0501] D和D'各自独立地为H、任选取代的烷基、或OP₁,条件是D和D'中仅有一个为OP₁,其中P₁为H、烷基、或羟基保护基;和A为式(1)的基团或C₁₋₆饱和的或C₂₋₆不饱和的烃骨架,所述骨架为未取代的或具有1-10个取代基,所述取代基独立地选自:氰基、卤素、叠氮基、氧代和Q₁,所述式(1)的基团具有结构:

[0502]



(1),

[0503] 其中

[0504] L为-(CH(OP₂))-、-(C(OH)(OP₂))-或-C(O)-;

[0505] R₁为H,或R₁和P₁结合形成键;

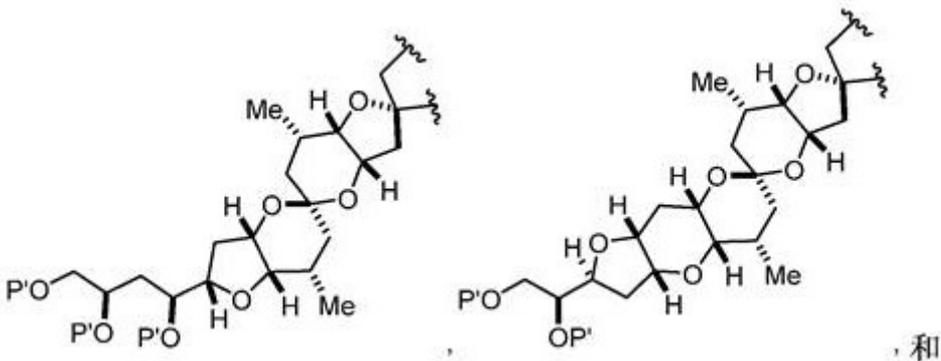
[0506] (i) R₂为H,其中P₂为不存在、H、任选取代的烷基、或羟基保护基;

[0507] (ii) R₂为-(CH₂)_nNP₃P₄,其中P₃为N-保护基,和(a) P₂为不存在、H、任选取代的烷基、或羟基保护基,和P₄为N-保护基,或(b) P₂和P₄结合形成亚烷基;

[0508] (iii) R₂为-(CH₂)_nOP₅,其中P₂为不存在、H、任选取代的烷基、或羟基保护基,和P₅为H、任选取代的烷基、或羟基保护基;或P₂和P₅与其各自所连接的原子一起结合形成缩酮、环状碳酸酯、二羰基-二氧化或亚甲硅烷基-二氧化;或

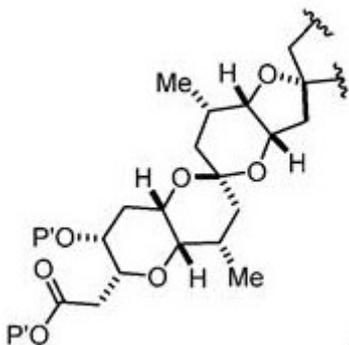
[0509] (iv) R₂和P₂结合形成任选取代的亚乙基或选自以下的结构:

[0510]



,和

[0511]



[0512] 其中每个P' 独立地为H或羟基保护基；

[0513] E为H、任选取代的烷基或任选取代的烷氧基；

[0514] G为O、S、CH₂或NR_N, 其中R_N为H、N-保护基或任选取代的烷基；

[0515] 每个Q₁独立地为OR_A、SR_A、SO₂R_A、OSO₂R_A、NR_BR_A、NR_B(CO)R_A、NR_B(CO)(CO)R_A、NR_B(CO)NR_BR_A、NR_B(CO)OR_A、(CO)OR_A、O(CO)R_A、(CO)NR_BR_A或O(CO)NR_BR_A, 其中R_A和R_B各自独立地为H、烷基、卤代烷基、羟基烷基、氨基烷基、芳基、卤代芳基、羟基芳基、烷氧基芳基、芳基烷基、烷基芳基、卤代芳基烷基、烷基卤代芳基、(烷氧基芳基)烷基、杂环基或杂环基-烷基；

[0516] n在存在时为0、1或2；

[0517] k为0或1；

[0518] X₁为-CH(Y)-、-CH₂-或-O-, 和X₂为=O或X₂与其所连接的碳原子一起为-(C(R_X)₂)-; 其中每个R_X独立地为H、-OR_{X1}或-SR_{X1}, 条件是至少一个R_X在存在时为-OR_{X1}或-SR_{X1}; 其中每个R_{X1}独立地为任选取代的烷基, 或两个R_{X1}结合形成任选取代的亚烷基, 条件是当X₁为-O-时, X₂为=O; 和其中Y为SO₂R_C或COOR_C, 其中当Y为SO₂R_C时, R_C为任选取代的芳基或任选取代的不可烯醇化的烷基, 和当Y为COOR_C时, R_C为任选取代的烷基、任选取代的芳基、或任选取代的芳基烷基；

[0519] R₃和R₅结合形成键, 且R₄和R₆各自为H; 或R₃为H或羟基保护基, R₅以及R₄和R₆中的一个与其各自所连接的原子一起结合形成双键, 并且剩余的R₄或R₆为H;

[0520] A₁和R₇结合形成氧代, P₇为H或羟基保护基, 和R₈为H;

[0521] 或

[0522] A₁为H或OP'', 和:[0523] (i) P₇为H或羟基保护基, 且R₇和R₈与其各自所连接的原子一起结合形成双键;

[0524] 或

[0525] (ii) P₇和R₇结合形成键, 和R₈为H或OP'';

[0526] (i) 每个P₆独立地为H或羟基保护基, 或两个P₆与其各自所连接的原子一起结合形成缩酮或缩醛; X为=O或X与其所连接的碳原子结合形成-(CH(OP₉))- , 其中P₉为H或羟基保护基; 并且每个R₁₁为-OP₁₀, 或两个R₁₁结合形成氧代, 其中P₁₀为烷基或羟基保护基 (例如, 甲基硅烷基);

[0527] (ii) P₆和X均与其各自所连接的原子一起结合形成缩酮, P₇和R₇结合形成键, 并且R₈为H或OP''; 和每个R₁₁为-OP₁₀, 或两个R₁₁结合形成氧代, 其中P₁₀为烷基或羟基保护基 (例如, 甲基硅烷基); 或

[0528] (iii) 两个P₆和两个R₁₁与其所连接的原子一起结合形成缩醛; 和X为=O或X与其所

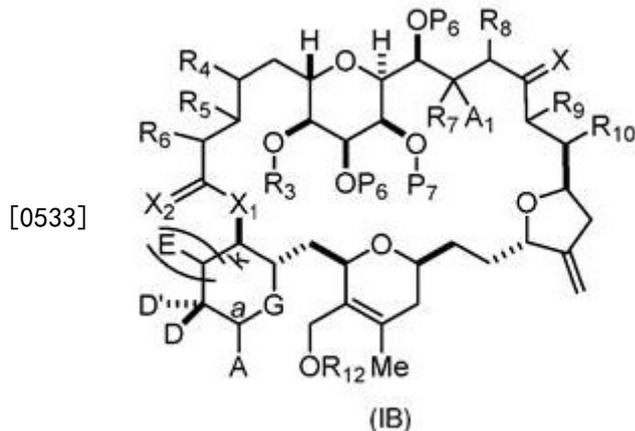
连接的碳原子结合形成 $-(CH(OP_9))-$, 其中 P_9 为 H 或羟基保护基;

[0529] R_9 为 H、 OP'' 或 Y, 和 R_{10} 为 H; 或 R_9 和 R_{10} 与其各自所连接的原子一起结合形成双键;

[0530] P_8 为 H 或甲硅烷基; 和

[0531] 每个 P'' 在存在时独立地为 H 或羟基保护基。

[0532] 式 (IB) 的化合物具有下列结构:



[0534] 或其盐或互变异构体,

[0535] 其中 R_{12} 为任选取代的酰基, 并且所有其它变量如式 (IA) 的化合物所定义。

[0536] 典型地, 用于将式 (IA) 的化合物转化为式 (IB) 的化合物的反应条件是本领域已知用于普林斯反应的那些。

[0537] 由式 (IB) 的化合物制备软海绵素大环内酯或其类似物进一步包括使式 (IB) 的化合物与烯丙基还原剂反应以生成软海绵素大环内酯或其类似物。

[0538] 在软海绵素大环内酯、其类似物、式 (IA) 或式 (IB) 中, G 可以为 0。在软海绵素大环内酯、其类似物、式 (IA) 或式 (IB) 中, D 可以为 H。在软海绵素大环内酯、其类似物、式 (IA) 或式 (IB) 中, D' 可以为 OP_1 , 其中 P_1 可以为烷基 (例如, 甲基)。

[0539] 在软海绵素大环内酯类似物、式 (IA) 或式 (IB) 中, k 可以为 0, 和 X_1 可以为 $-CH_2-$ 。在软海绵素大环内酯、式 (IA) 或式 (IB) 中, k 可以为 1, 和 X_1 可以为 $-O-$ 。

[0540] 在软海绵素大环内酯、其类似物、式 (IA) 或式 (IB) 中, E 可以为任选取代的烷基。

[0541] 在软海绵素大环内酯、其类似物、式 (IA) 或式 (IB) 中, A_1 可以为 H。

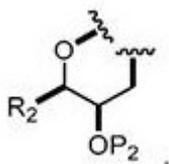
[0542] 在软海绵素大环内酯、其类似物、式 (IA) 或式 (IB) 中, 由 a 指定的立体中心可以为 (R), 和 A 可以具有下列结构:



[0544] 在软海绵素大环内酯、其类似物、式 (IA) 或式 (IB) 的进一步实施方案中, k 为 0 和 X_1 为 $-CH_2-$ 。在软海绵素大环内酯、其类似物、式 (IA) 或式 (IB) 的又进一步实施方案中, R_2 为 $-(CH_2)_n NP_3 P_4$ 或 $-(CH_2)_n OP_5$, 其中 n 为 0。

[0545] 或者, 在软海绵素大环内酯、其类似物、式 (IA) 或式 (IB) 中, A 和 D 可以结合形成下列结构:

[0546]



[0547] 其中连接氧原子的键起源于与软海绵素大环内酯、其类似物、式 (IA) 或式 (IB) 中的 D 所连接的碳原子。在软海绵素大环内酯、其类似物、式 (IA) 或式 (IB) 的仍进一步实施方案中, R_2 为 $-(CH_2)_nNP_3P_4$ 或 $-(CH_2)_nOP_5$, 和 n 为 2。

[0548] 在软海绵素大环内酯、其类似物、式 (IA) 或式 (IB) 的其它实施方案中, k 为 1, 和 E 为任选取代的烷基。在软海绵素大环内酯、其类似物、式 (IA) 或式 (IB) 的仍其它实施方案中, X_1 为 $-O-$ 。

[0549] 如果在式 (IA) 的化合物中, R_3 为 H 或羟基保护基, R_5 以及 R_4 和 R_6 中的一个与其各自所连接的原子一起结合形成双键, 并且剩余的 R_4 或 R_6 为 H, 则用路易斯酸 (例如, 亲氧的路易斯酸) 和 $R_{12}OH$ 处理式 (IA) 的化合物可以生成式 (IB) 的化合物, 其中 R_3 和 R_5 结合形成键, 且 R_4 和 R_6 各自为 H。

[0550] 软海绵素大环内酯或其类似物的制备可以包括进一步的步骤, 取决于 A_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 X 、 X_1 、 P_6 和 P_7 的性质。

[0551] 某些式 (IA) 或式 (IB) 的化合物的制备可以进一步包括将式 (IA) 或式 (IB) 的化合物 (其中 A_1 为 H, 且 R_7 和 R_8 结合形成双键) 转化为式 (IA) 或式 (IB) 的化合物 (其中 R_7 和 A_1 结合形成 O)。在非限制性的实例中, 可以使用亲核过氧化物试剂 (如叔丁基过氧化氢) 将式 (IA) 或式 (IB) 的化合物 (其中 R_7 和 R_8 结合形成双键) 中的烯酮转化为 C. 12-C. 13 环氧化物, 然后可以使用本领域已知的方法 (例如通过与双齿膦配体和 Pd (0) 源反应) 将其转化为式 (IA) 或式 (IB) 的化合物 (其中 A_1 和 R_7 结合形成氧代) (参见例如 Muzart, J., *Eur. J. Org. Chem.*, 4717-4741, 2011)。因此, 可以制备其中 A_1 为 OP'' 的式 (IA) 或式 (IB) 的化合物。其它转化可以包括 α -氧化以生成其中 R_8 和/或 R_9 为 OP'' 的式 (IA) 或式 (IB) 的化合物。

[0552] 如果在式 (IA) 或式 (IB) 的化合物中, X_1 为 $-CH(Y)-$ 和/或 R_9 为 SO_2R_c 或 $COOR_c$, 则软海绵素大环内酯或其类似物的合成可以进一步包括本文所述的脱羧反应 (当 X_1 为 $-CH(Y)-$, 和 Y 为 $COOR_c$ 和/或 R_9 为 $COOR_c$ 时) 或脱砷反应 (当 X_1 为 $-CH(Y)-$ 和 Y 为 SO_2R_c 和/或 R_9 为 SO_2R_c 时)。脱羧或脱砷反应可以在式 (IA) 或式 (IB) 的化合物上或在式 (IB) 的化合物的下游中间体上进行 (例如在使式 (IB) 的化合物与烯丙基还原剂反应后)。

[0553] 如果在式 (IA) 或式 (IB) 的化合物中, 其中 R_9 和 R_{10} 与其各自所连接的原子一起结合形成双键, 则软海绵素大环内酯或其类似物的合成可以进一步包括本文所述的 1, 4-还原 (例如使用 Stryker 试剂)。1, 4-还原可以在式 (IA) 或式 (IB) 的化合物或在式 (IB) 的化合物的下游中间体上进行。因此, 可以制备其中 R_9 和 R_{10} 均为 H 的式 (IA) 或式 (IB) 的化合物。

[0554] 如果在式 (IA) 或式 (IB) 的化合物中, X 与其所连接的碳原子结合形成 $-(CH(OP_9))-$, 其中 P_9 为 H, 则软海绵素大环内酯或其类似物的合成可以进一步包括使该式 (IB) 的化合物与能够将醇转化为羰基的氧化剂反应以生成式 (IB) 的化合物, 其中 X 为 $=O$ 。或者, 用能够将醇转化为羰基的氧化剂处理可以在式 (IB) 的化合物的下游中间体上进行 (例如在使式 (IB) 的化合物与烯丙基还原剂反应后)。其中将 X 转化为氧代的反应也可以在大环化反应之前或在式 (IA) 的化合物上进行。

[0555] 如果在式 (IB) 的化合物中, 每个 P_6 为H和X为=O, 则软海绵素大环内酯或其类似物的合成可以进一步包括使该式 (IB) 的化合物与布忍司特酸 (例如pKa为 5 ± 3 的布忍司特酸) 反应以生成式 (IB) 的化合物, 其中 P_6 和X均与其各自所连接的原子一起结合形成缩酮。或者, 用布忍司特酸 (例如pKa为 5 ± 3 的布忍司特酸) 处理可以在式 (IB) 的化合物的下游中间体上进行 (例如在使式 (IB) 的化合物与烯丙基还原剂反应后)。

[0556] 如果在式 (IB) 的化合物中, 每个 P_6 为羟基保护基 (例如甲硅烷基) 和X为=O, 则软海绵素大环内酯或其类似物的合成可以进一步包括使该式 (IB) 的化合物与羟基保护基去除剂 (例如氟化物源, 如果 P_6 为甲硅烷基的话) 反应以生成式 (IB) 的化合物, 其中每个 P_6 为H和X为=O, 然后用布忍司特酸 (例如pKa为 5 ± 3 的布忍司特酸) 处理以生成式 (IB) 的化合物, 其中 P_6 和X均与其各自所连接的原子一起结合形成缩酮。或者, 用羟基保护基去除剂处理 (例如氟化物源, 如果 P_6 为甲硅烷基的话) 可以在式 (IB) 的化合物的下游中间体上进行 (例如在使式 (IB) 的化合物与烯丙基还原剂反应后)。

[0557] 如果在式 (IB) 的化合物中, 每个 P_6 为H, X为=O, P_7 为H, 且 R_7 和 R_8 与其各自所连接的原子一起结合形成双键, 则软海绵素大环内酯或其类似物的合成可以进一步包括使该式 (IB) 的化合物与布忍司特酸 (例如pKa为 5 ± 3 的布忍司特酸) 反应以生成式 (IB) 的化合物, 其中 P_6 和X均与其各自所连接的原子一起结合形成缩酮, 且 R_7 和 R_8 与其各自所连接的原子一起结合形成双键。或者, 用布忍司特酸 (例如pKa为 5 ± 3 的布忍司特酸) 处理可以在式 (IB) 的化合物的下游中间体上进行 (例如在使式 (IB) 的化合物与烯丙基还原剂反应后)。

[0558] 如果软海绵素大环内酯类似物含有A, 其为式 (1) 的基团, 其中L为 $-\text{CH}(\text{OH})-$, R_1 为H, 和 R_2 为 $-(\text{CH}_2)_n\text{NP}_3\text{P}_4$ (例如艾日布林或其盐), 并且在式 (IB) 的化合物中, A为式 (1) 的基团, 其中L为 $-\text{CH}(\text{OH})-$, R_1 为H和 R_2 为 $-(\text{CH}_2)_n\text{OP}_5$, 其中 P_5 为H, 则软海绵素大环内酯类似物的合成可以包括本文所述的胺化作用。在一些实施方案中, 软海绵素大环内酯类似物为艾日布林或其盐 (例如甲磺酸艾日布林)。

[0559] 如果软海绵素大环内酯类似物为甲磺酸艾日布林, 则合成可以进一步包括本文所述的艾日布林的成盐作用。

[0560] 鉴于本文公开的发明和本领域的知识, 可以容易地识别另外的保护基团操作。特别地, 本领域技术人员将认识到, 如果用羟基保护基保护醇, 则其中醇被氧化成羰基的转化可能需要使醇脱保护 (例如, 通过用羟基保护基去除剂处理), 除非这种脱保护在氧化反应条件下原位发生。同样地, 本领域技术人员将认识到, 对包含伯醇或仲醇的化合物进行的氧化转化可能需要保护伯醇或仲醇, 如果要保留这样的醇并且如果伯醇或仲醇易于在存在用于氧化转化的条件下氧化的话。

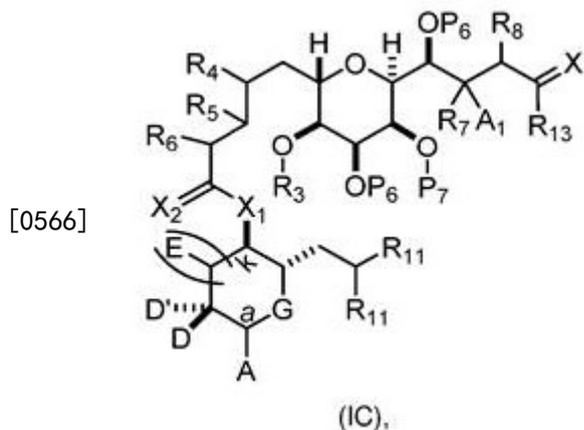
[0561] 中间体的合成

[0562] 式 (IA) 的化合物可以使用例如公开在下列中的方法和中间体制备: 美国专利号5, 338, 865; 5, 436, 238; 和6, 214, 865; 国际专利申请公开号W0 2015/066729和W0 2016/179607; 以及Towle等人, *Annual Meeting of the American Association for Cancer Research*, 4月6-10日, 2002, 5721; Wang等人, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 10:1029-1032, 2000; Aicher等人, *J. Am. Chem. Soc.*, 114:3162-3164, 1992; Ueda等人, *J. Am. Chem. Soc.*, 136:5171-5176; 和Yamamoto等人, *J. Am. Chem. Soc.*, 134:893-896, 2012; 其各自通过引用整体并入本文。

[0563] 通过式 (IC) 的化合物合成

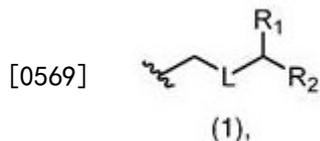
[0564] 式 (IA) 的化合物 (其中 X_1 为 $-\text{CH}(\text{Y})-$ 或 $-\text{CH}_2-$) 可以通过使式 (IC) 的化合物 (其中 R_{13} 为 H) 与式 (ID) 的化合物反应制备, 将其用强碱 (例如氨基碱金属或烷基锂) 处理。

[0565] 式 (IC) 的化合物具有下列结构:



[0567] 其中

[0568] D和D'各自独立地为H、任选取代的烷基、或 OP_1 , 条件是D和D'中仅有一个为 OP_1 , 其中 P_1 为H、烷基、或羟基保护基; 和A为式(1)的基团或 C_{1-6} 饱和的或 C_{2-6} 不饱和的烃骨架, 所述骨架为未取代的或具有1-10个取代基, 所述取代基独立地选自: 氰基、卤素、叠氮基和 Q_1 , 所述式(1)的基团具有结构:



[0570] 其中

[0571] L为 $-(\text{CH}(\text{OP}_2))-$ 或 $-\text{C}(\text{O})-$;

[0572] R_1 为H, 或 R_1 和 P_1 结合形成键;

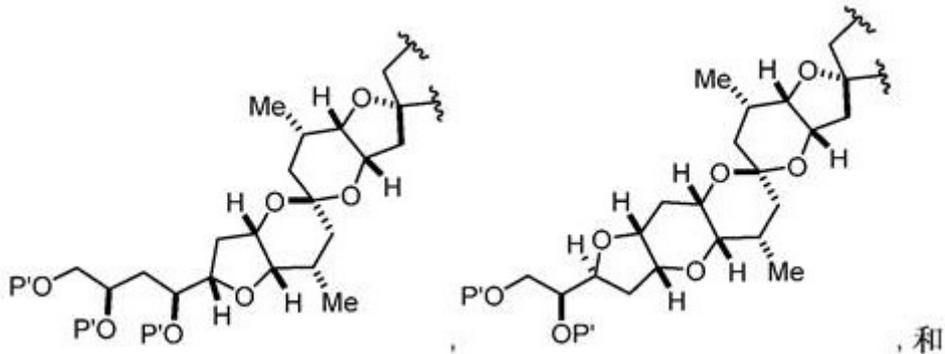
[0573] (i) R_2 为H, 其中 P_2 为不存在、H、任选取代的烷基、或羟基保护基;

[0574] (ii) R_2 为 $-(\text{CH}_2)_n\text{NP}_3\text{P}_4$, 其中 P_3 为N-保护基, 和 (a) P_2 为不存在、H、任选取代的烷基、或羟基保护基, 和 P_4 为N-保护基, 或 (b) P_2 和 P_4 结合形成亚烷基;

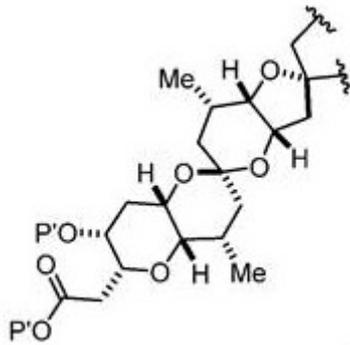
[0575] (iii) R_2 为 $-(\text{CH}_2)_n\text{OP}_5$, 其中 P_2 为不存在、H、任选取代的烷基、或羟基保护基, 和 P_5 为任选取代的烷基或羟基保护基; 或 P_2 和 P_5 与其各自所连接的原子一起结合形成缩酮、环状碳酸酯、二羰基-二氧化或亚甲硅烷基-二氧化; 或

[0576] (iv) R_2 和 P_2 结合形成任选取代的亚乙基或选自以下的结构:

[0577]



[0578]



[0579] 其中每个P' 独立地为羟基保护基；

[0580] E为H、任选取代的烷基或任选取代的烷氧基；

[0581] G为O、S、CH₂或NR_N，其中R_N为H、N-保护基或任选取代的烷基；

[0582] 每个Q₁独立地为OR_A、SR_A、SO₂R_A、OSO₂R_A、NR_BR_A、NR_B(CO)R_A、NR_B(CO)(CO)R_A、NR_B(CO)NR_BR_A、NR_B(CO)OR_A、(CO)OR_A、O(CO)R_A、(CO)NR_BR_A或O(CO)NR_BR_A，其中R_A和R_B各自独立地为烷基、卤代烷基、羟基烷基、氨基烷基、芳基、卤代芳基、羟基芳基、烷氧基芳基、芳基烷基、烷基芳基、卤代芳基烷基、烷基卤代芳基、(烷氧基芳基)烷基、杂环基或杂环基-烷基；

[0583] n在存在时为0、1或2；

[0584] k为0或1；

[0585] X₁为-CH(Y)-或-CH₂-

[0586] X₂为=O，或X₂与其所连接的碳原子一起为-(C(R_X)₂)-；其中每个R_X独立地为H、-OR_{X1}或-SR_{X1}，条件是至少一个R_X在存在时为-OR_{X1}或-SR_{X1}；其中每个R_{X1}独立地为任选取代的烷基、或两个R_{X1}结合形成任选取代的亚烷基；

[0587] Y为SO₂R_C或COOR_C，其中，当Y为SO₂R_C时，R_C为任选取代的芳基或任选取代的不可烯醇化的烷基，并且当Y为COOR_C时，R_C为任选取代的烷基、任选取代的芳基或任选取代的芳基烷基；

[0588] R₃和R₅结合形成键，且R₄和R₆各自为H；或R₃为H或羟基保护基，R₅以及R₄和R₆中的一个与其各自所连接的原子一起结合形成双键，并且剩余的R₄或R₆为H；

[0589] R₁₃为H或-CH₂P(O)(OR_E)₂，其中每个R_E在存在时独立地为任选取代的烷基、任选取代的芳基或任选取代的芳基烷基；

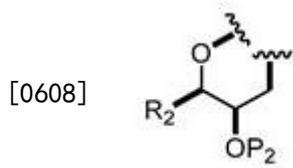
[0590] (i) 每个P₆独立地为羟基保护基，或两个P₆与其各自所连接的原子一起结合形成缩酮或缩醛；

[0591] 每个R₁₁独立地为-OP₁₀，或

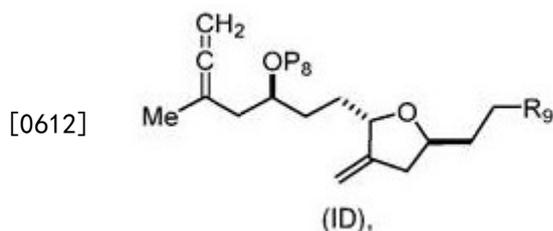
- [0592] 两个 R_{11} 结合形成氧代,其中 P_{10} 为烷基或羟基保护基(例如甲硅烷基);
- [0593] 或
- [0594] (ii) 两个 P_6 和两个 R_{11} 与其所连接的原子一起结合形成缩醛;
- [0595] X 为=O或 X 与其所连接的碳原子结合形成 $-(CH(OP_9))-$,其中 P_9 为H或羟基保护基;
- [0596] A_1 和 R_7 结合形成氧代, P_7 为H或羟基保护基,和 R_8 为H;
- [0597] 或
- [0598] A_1 为H或 OP'' ,和:
- [0599] (i) P_7 为H或羟基保护基,且 R_7 和 R_8 与其各自所连接的原子一起结合形成双键;
- [0600] 或
- [0601] (ii) P_7 和 R_7 结合形成键,和 R_8 为H或 OP'' ;
- [0602] 和
- [0603] 每个 P'' 在存在时独立地为H或羟基保护基。
- [0604] 在式(IC)中,由 a 指定的立体中心可以为(R),和A可以具有下列结构:



- [0606] 在式(IC)的某些实施方案中, k 为0和 X_1 为 $-CH_2-$ 。在式(IC)的特定实施方案中, R_2 为 $-(CH_2)_n NP_3 P_4$ 或 $-(CH_2)_n OP_5$,其中 n 为0。
- [0607] 或者,在式(IC)中,A和D可以结合形成下列结构:



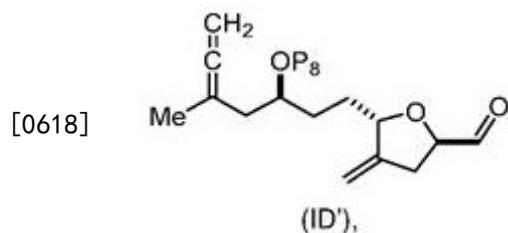
- [0609] 其中连接氧原子的键起源于与式(IC)中的D所连接的碳原子。在式(IC)的一些实施方案中, R_2 为 $-(CH_2)_n NP_3 P_4$ 或 $-(CH_2)_n OP_5$,和 n 为2。
- [0610] 在式(IC)的其它实施方案中, k 为1,和E为任选取代的烷基。在式(IC)的仍其它实施方案中, X_1 为 $-O-$ 。
- [0611] 式(ID)的化合物具有下列结构:



- [0613] 其中
- [0614] P_8 为H或羟基保护基;和
- [0615] R_9 为 $SO_2 R_c$ 或 $COOR_c$,当 R_9 为 $SO_2 R_c$ 时, R_c 为任选取代的芳基或任选取代的不可烯醇化的烷基,和当 R_9 为 $COOR_c$ 时, R_c 为任选取代的烷基、任选取代的芳基或任选取代的芳基烷基。
- [0616] 或者,式(IA)的化合物(其中 X_1 为 $-CH(Y)-$ 或 $-CH_2-$)可以通过使式(IC)的化合物(其中 X 为=O和 R_{13} 为 $-CH_2 P(O)(OR_E)_2$)与式(ID')的化合物在Horner-Wadsworth-Emmons反应条件

下反应制备。

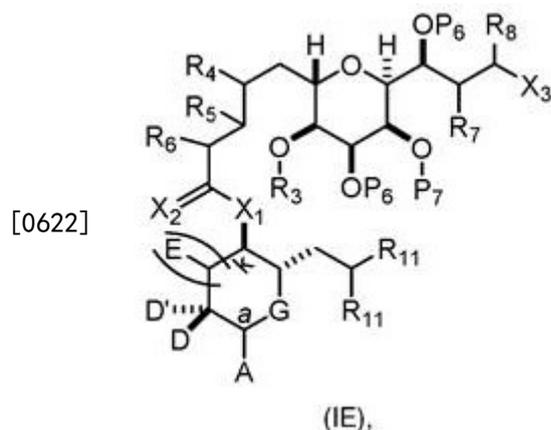
[0617] 式 (ID') 的化合物具有下列结构:



[0619] 其中P₈为H或羟基保护基。

[0620] 式 (IC) 的化合物 (其中X为=O和R₁₃为H) 可以与 (R_EO)₂P(O)-CH=N⁺=N⁻ (例如 Seyferth-Gilbert试剂) 反应以生成式 (IC) 的化合物, 其中X为=O和R₁₃为-CH₂P(O)(OR_E)₂。

[0621] 式 (IC) 的化合物可以由式 (IE) 的化合物制备



[0623] 其中

[0624] X₃为-CH₂OP_A、-CH=CH₂或-CH(OP_A)CH₂OP_A, 其中每个P_A独立地为H或羟基保护基, 或两个P_A结合形成保护的环二醇; R₇和P₇结合形成键, 和R₈为H; 或P₇为羟基保护基, 且R₇和R₈与其各自所连接的原子一起结合形成双键; 和所有其它变量如式 (IC) 的化合物所定义。

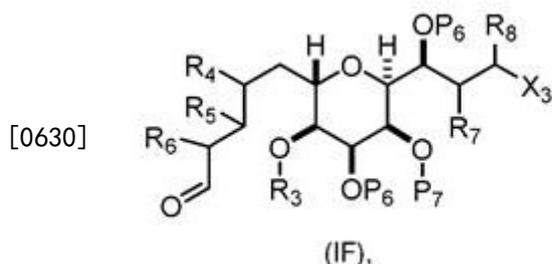
[0625] 由式 (IE) 的化合物制备式 (IC) 的化合物可以通过使式 (IE) 的化合物 (其中X₃为-CH(OP_A)CH₂OP_A, 和两个P_A都为H) 与二醇断裂剂 (例如过碘酸或其盐如NaIO₄) 反应以生成式 (IC) 的化合物 (其中X为=O, 和R₁₃为H) 来进行。

[0626] 某些式 (IC) 的化合物的制备可以进一步包括将式 (IC) 的化合物 (其中A₁为H, R₇和R₈结合形成双键, 和X为=O) 转化为其中R₇和A₁结合形成O的式 (IC) 的化合物。在非限制性的实例中, 可以使用亲核过氧化物试剂如叔丁基过氧化氢将式 (IC) 的化合物 (其中R₇和R₈结合形成双键) 中的烯醛转化为C.12-C.13环氧化物, 然后可以使用本领域已知的方法例如通过与双齿膦配体和Pd(0)源反应将其转化为其中A₁和R₇结合形成氧代的式 (IC) 的化合物 (参见例如Muzart, J., *Eur. J. Org. Chem.*, 4717-4741, 2011)。因此, 可以制备其中A₁为OP^{''}的式 (IC) 的化合物。其它转化可以包括α-氧化以生成其中R₈为OP^{''}的式 (IC) 的化合物。

[0627] 如果在式 (IE) 的化合物中, 至少一个P_A为羟基保护基, 或两个P_A结合形成保护的环二醇, 则式 (IE) 的化合物可以用羟基保护基去除剂 (例如布忍司特酸 (如p-TsOH), 如果两个P_A结合形成被保护为缩酮的二醇的话) 处理以制备式 (IE) 的化合物, 其中两个P_A为H。

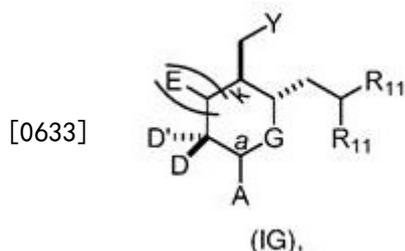
[0628] 式 (IE) 的化合物可以通过使式 (IF) 的化合物与式 (IG) 的化合物反应制备, 将其用强碱 (例如氨基碱金属或烷基锂) 处理。在该反应之前, 根据下列程序, 可以将式 (IF) 的化合物 (其中 X_3 为 $-\text{CH}(\text{OP}_A)\text{CH}_2\text{OP}_A$, 且两个 P_A 都为 H) 转化为式 (IF) 的化合物 (其中 X_3 为 $-\text{CH}_2\text{OP}_A$, 其中 P_A 为羟基保护基)。式 (IF) 的化合物 (其中 X_3 为 $-\text{CH}(\text{OP}_A)\text{CH}_2\text{OP}_A$, 和两个 P_A 都为 H) 可以与二醇断裂剂 (例如过碘酸或其盐, 如 NaIO_4) 反应以生成式 (IF) 的化合物 (其中 X_3 为 $-\text{CHO}$), 其在用 1,2-还原剂还原并被羟基保护基保护时可以提供式 (IF) 的化合物 (其中 X_3 为 $-\text{CH}_2\text{OP}_A$, 其中 P_A 为羟基保护基)。对于还原步骤, 邻近式 (IF) 中的 R_6 的醛可以使用本领域已知的适合用于保护羰基的保护基保护。

[0629] 式 (IF) 的化合物具有下列结构:



[0631] 其中 X_3 为 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OP}_A$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 或 $-\text{CH}(\text{OP}_A)\text{CH}_2\text{OP}_A$, 并且所有其它变量如式 (IE) 的化合物所定义。

[0632] 式 (IG) 的化合物具有下列结构:



[0634] 其中所有变量如式 (IE) 所定义。

[0635] 在式 (IG) 中, 由 a 指定的立体中心可以为 (R), 和 A 可以具有下列结构:



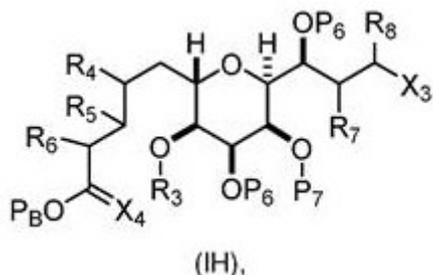
[0637] 在式 (IG) 的某些实施方案中, k 为 0 和 X_1 为 $-\text{CH}_2-$ 。在式 (IG) 的特定实施方案中, R_2 为 $-(\text{CH}_2)_n\text{NP}_3\text{P}_4$ 或 $-(\text{CH}_2)_n\text{OP}_5$, 其中 n 为 0。

[0638] 式 (IG) 的化合物可以使用本领域已知的方法例如描述于 WO 2015/066729 中的那些制备。

[0639] 式 (IF) 的化合物可以通过使式 (IH) 的化合物 (其中 X_4 与其所连接的碳原子一起结合形成 $-\text{CH}_2-$) 与能够将醇氧化为羰基的氧化剂反应制备。或者, 式 (IF) 的化合物可以通过使式 (IH) 的化合物 (其中 X_4 为 $=\text{O}$ 和 P_B 为羟基保护基或任选取代的烷基) 与 1,2-还原剂 (例如 DIBAL) 反应制备。

[0640] 式 (IH) 的化合物具有下列结构:

[0641]

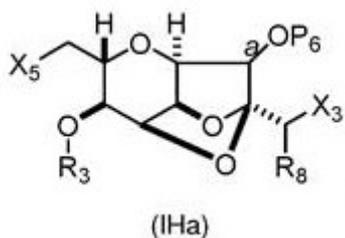


[0642] 其中 P_B 为H、羟基保护基或任选取代的烷基, X_4 为=O或 X_4 与其所连接的碳原子一起结合形成 $-CH_2-$,并且所有剩余的变量如式(IF)的化合物所定义。

[0643] 在式(IH)的一些实施方案中, R_3 和 R_5 结合形成键。在特定的实施方案中, P_7 和 R_7 结合形成键。

[0644] 式(IH)的化合物(其中 R_7 和 P_7 结合形成键)可以由式(IHa)的化合物制备

[0645]



[0646] 其中 X_5 为 $-CH=CH_2$ 或 $-CH(R_4)-CH(R_5)-CH(R_6)-C(X_4)OP_B$, a 将碳氧键确定为 || 或 ||| ,并且剩余的变量如式(IH)的化合物所定义。

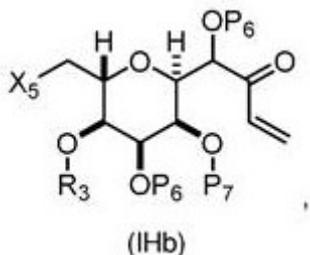
[0647] 在式(IHa)的一些实施方案中, X_3 为 $-CH_2OP_A$ 。在特定的实施方案中, R_8 为H。

[0648] 式(IHa)的化合物可以与含氢硅烷(例如 Et_3SiH 、 Ph_2SiH_2 、 Ph_2MeSiH 或PMHS)和酸(例如布忍司特酸(如三氟乙酸)或路易斯酸(如三氟化硼乙醚))反应以还原缩酮,从而生成式(IH)的化合物,如果 X_5 为 $-CH(R_4)-CH(R_5)-CH(R_6)-C(X_4)OP_B$ 的话。如果式(IHa)的化合物中的 X_5 为 $-CH=CH_2$,则式(IH)的化合物的制备可以进一步包括操作 X_5 ,由此将 $-CH=CH_2$ 转化为 $-CH(R_4)-CH(R_5)-CH(R_6)-C(X_4)OP_B$ 。例如,该转化可以包括硼氢化/氧化,然后是烯化反应(例如,与 $P_B O-C(O)-CH_2-P(O)(OR_p)_2$ 的Horner-Wadsworth-Emmons反应,其中 R_p 为任选取代的烷基)。

[0649] 如果式(IHa)中的 a 将键确定为 ||| ,则式(IHa)的化合物可以经差向异构化反应(例如使用反应次序,包括将基团 $-CH(OP_6)$ -氧化为羰基,然后还原,并用羟基保护基保护)以提供式(IHa)的化合物,其中 a 为 || 。

[0650] 式(IHa)的化合物(其中 X_3 为 $-CH_2OP_A$)可以由式(IHb)的化合物制备:

[0651]



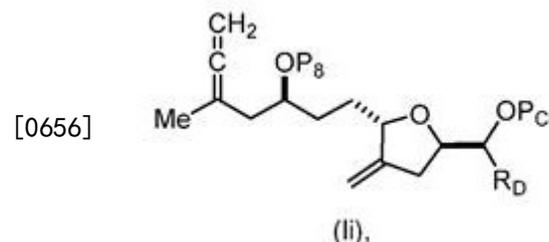
[0652] 其中 P_6 和 P_7 各自独立地为羟基保护基,或者 P_6 和 P_7 与其各自所连接的原子一起结

合形成缩酮（例如一个 P_6 和 P_7 结合形成亚环己基），并且剩余的 P_6 为羟基保护基；或者两个 P_6 与其各自所连接的原子一起结合形成缩酮，且 P_7 为羟基保护基。

[0653] 式 (IHb) 的化合物可以经oxa-Michael加成，然后从 OP_6 和 OP_7 去除羟基保护基，同时进行缩酮反应（例如使用羟基保护基去除剂（例如布忍司特酸（如对甲苯磺酸））以提供式 (IHa) 的化合物。

[0654] 也可以使用本领域已知的方法制备式 (IH) 的化合物，例如WO 2015/066729和WO 2005/118565中描述的那些。

[0655] 式 (ID) 的化合物可以由式 (Ii) 的化合物制备：



[0657] 其中

[0658] P_8 为H或羟基保护基；

[0659] (i) P_C 为H或羟基保护基，和 R_D 为 $-CH_2OP_D$ ，其中 P_D 为H或羟基保护基；或 P_C 和 P_D 结合形成保护的环二醇；或

[0660] (ii) P_C 和 R_D 与其各自所连接的原子一起结合形成羰基。

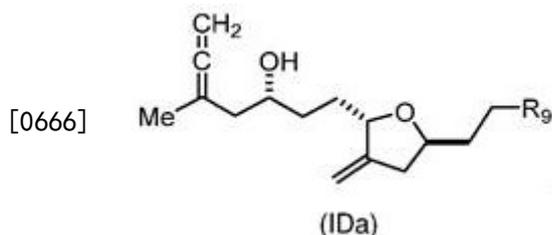
[0661] 由式 (Ii) 的化合物合成式 (ID) 的化合物，其中 P_8 为羟基保护基，且 P_C 和 R_D 与其各自所连接的原子一起结合形成羰基，可以包括使式 (Ii) 的化合物与去质子化的 $R_9-CH_2-P(O)(OR_E)_2$ 反应以生成产物，将其用1,4-还原剂（例如 $LiHBEt_3$ ）处理可以得到式 (ID) 的化合物，其中 R_E 为任选取代的烷基、任选取代的芳基或任选取代的芳基烷基；和 R_9 为 SO_2R_C 或 $COOR_C$ ，其中，当 R_9 为 SO_2R_C 时， R_C 为任选取代的芳基或任选取代的不可烯醇化的烷基，并且当 R_9 为 $COOR_C$ 时， R_C 为任选取代的烷基、任选取代的芳基或任选取代的芳基烷基。式 (Ii) 的化合物和 $R_9-CH_2-P(O)(OR_E)_2$ 之间的反应可以在本领域已知用于Horner-Wadsworth-Emmons反应的还原条件下进行。例如，可以使用强碱（例如氨基碱金属）原位将 $R_9-CH_2-P(O)(OR_E)_2$ 去质子化，然后加入式 (Ii) 的化合物。

[0662] 如果在式 (Ii) 的化合物中， P_C 为H和 R_D 为 $-CH_2OP_D$ ，其中 P_D 为H，式 (ID) 或式 (ID') 的化合物的合成可以包括使该式 (Ii) 的化合物与二醇断裂剂（例如过碘酸或其盐，如 $NaIO_4$ ）反应以生成式 (Ii) 的化合物，其中 P_C 和 R_D 与其各自所连接的原子一起结合形成羰基。

[0663] 式 (ID') 的化合物相应于式 (Ii) 的化合物，其中 P_C 和 R_D 与其各自所连接的原子一起结合形成羰基。

[0664] 式 (Ii) 的化合物可以使用本领域已知的方法例如WO 2015/066729和WO 2005/118565所述的方法制备。

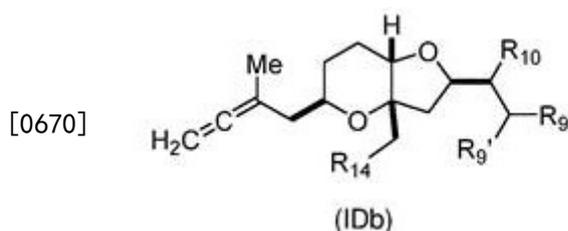
[0665] 或者，式 (ID) 的化合物可以由式 (IDa) 的化合物制备：



[0667] 其中 R_9 如式(ID)所定义。

[0668] 式(IDa)的化合物可以通过仲醇的差向异构化(例如通过与 P_8-OH 进行Mitsunobu反应,其中 P_8 为羟基保护基,例如对硝基苄基)转化为式(ID)的化合物,其中 P_8 为羟基保护基。如果期望其中 P_8 为H的式(ID)的化合物,则可以用羟基保护基去除剂处理式(ID)的化合物(其中 P_8 为羟基保护基)以生成其中 P_8 为H的式(ID)的化合物。

[0669] 式(IDa)的化合物可以通过使式(IDb)的化合物(其中 R_{14} 为卤素(例如碘)或拟卤素,且 R_9' 和 R_{10} 各自为H)经Vasella碎裂反应条件(例如Zn和乙酸水溶液)制备。式(IDb)的化合物具有下式:

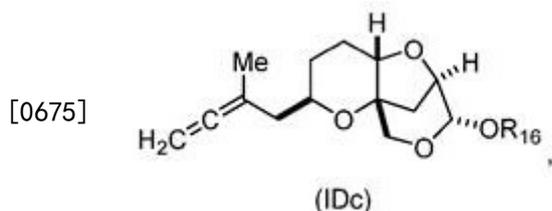


[0671] 其中 R_9' 和 R_{10} 均为H,或 R_9' 和 R_{10} 结合形成双键; R_{14} 为羟基、卤素(例如碘)或拟卤素(例如三氟甲磺酸酯);和 R_9 如式(ID)所定义。

[0672] 式(IDb)的化合物(其中 R_9' 和 R_{10} 均为H)可以通过用1,4-还原剂(例如 $LiBH_4$)处理式(IDb)的化合物(其中 R_9' 和 R_{10} 结合形成双键)制备。

[0673] 式(IDb)的化合物(其中 R_{14} 为羟基)可以通过与适当的拟卤素酐(例如三氟甲磺酸酐)在碱性条件(例在大体积碱如Hünig碱存在下)下反应转化为式(IDb)的化合物(其中 R_{14} 为拟卤素)。可以用卤化盐(例如碘化钠或叔丁基碘化铵)处理式(IDb)的化合物(其中 R_{14} 为拟卤素)以生成其中 R_{14} 为卤素(例如碘)的式(IDb)的化合物。两个反应可以以一锅法进行。

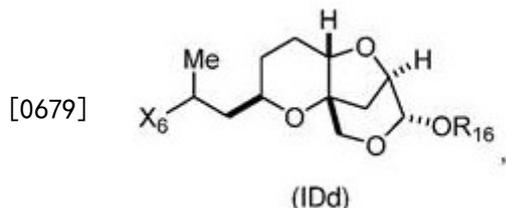
[0674] 式(IDb)的化合物(其中 R_{14} 为羟基,且 R_9' 和 R_{10} 结合形成双键)可以通过与 $R_9-CH_2-P(O)(OR_E)_2$ (其中每个 R_E 独立地为任选取代的烷基)进行Horner-Wadsworth-Emmons反应由式(IDc)的化合物(其中 R_{16} 为H)制备。式(IDc)的化合物具有下式:



[0676] 其中 R_{16} 为H、羟基保护基或任选取代的烷基。

[0677] 式(IDc)的化合物(其中 R_{16} 为羟基保护基或任选取代的烷基)可以通过使用酸催化的水解(例如使用布忍司特酸水溶液和极性有机溶剂如THF的混合物)转化为式(IDc)的化合物(其中 R_{16} 为H)。

[0678] 式 (IDc) 的化合物 (其中 R_{16} 为任选取代的烷基或羟基保护基) 可以通过 $H-R_{17}$ 的金属催化的净消除 (例如使用 Pd (0)、MOP 配体和 Hünig 碱) 由式 (IDd) 的化合物 (其中 X_6 为 $-C(R_{17})=CH_2$) 制备。式 (IDd) 的化合物具有下式:

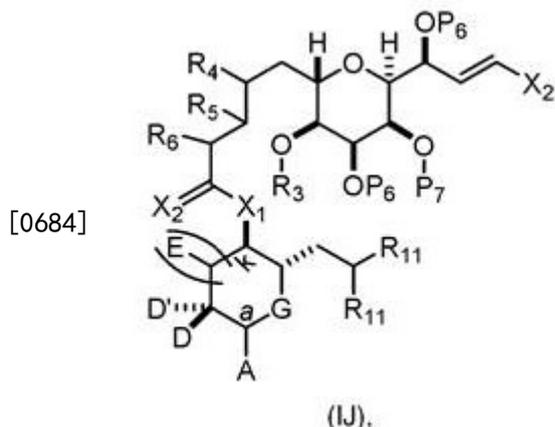


[0680] 其中 X_6 为 $-C(R_{17})=CH_2$ 、 $-C(O)-Me$ 或氰基, 其中 R_{17} 为拟卤素 (例如三氟甲磺酸酯) 或卤素; 和 R_{16} 如式 (IDc) 所定义。

[0681] 式 (IDd) 的化合物 (其中 R_{16} 为 H 和 X_6 为氰基) 在本领域中 (例如在 WO 2009/046308 中) 是已知的。式 (IDd) 的化合物 (其中 R_{16} 为 H) 可以与过量的 $R_{16}-OH$ 经酸催化的反应以得到式 (IDd) 的化合物 (其中 R_{16} 为羟基保护基或任选取代的烷基)。式 (IDd) 的化合物 (其中 X_6 为氰基, 和 R_{16} 为羟基保护基或任选取代的烷基) 可以与甲基的亲核源 (例如 $MeLi \cdot LiBr$) 反应以得到式 (IDd) 的化合物 (其中 X_6 为 $-C(O)-Me$)。式 (IDd) 的化合物 (其中 X_6 为 $-C(O)-Me$) 可以与拟卤素的亲电源 (例如 $PhNTf_2$ 和大体积碱如 NaHMDS) 或卤素的亲电源 (例如亚磷酸三苯酯、卤素单质、和碱 (例如三乙胺)) 反应以得到式 (IDd) 的化合物 (其中 X_6 为 $-C(R_{17})=CH_2$)。

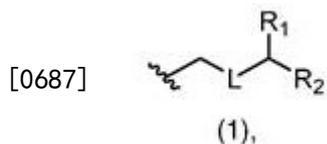
[0682] 通过式 (IJ) 的化合物合成

[0683] 式 (IA) 的化合物可以通过使式 (IJ) 的化合物与式 (IK) 的化合物在本文所述的 Nozaki-Hiyama-Kishi 反应条件下反应制备。式 (IJ) 的化合物具有下式:



[0685] 其中

[0686] D 和 D' 各自独立地为 H、任选取代的烷基、或 OP_1 , 条件是 D 和 D' 中仅有一个为 OP_1 , 其中 P_1 为 H、烷基或羟基保护基; 和 A 为式 (1) 的基团或 C_{1-6} 饱和的或 C_{2-6} 不饱和的烃骨架, 所述骨架为未取代的或具有 1-10 个取代基, 所述取代基独立地选自: 氰基、卤素、叠氮基和 Q_1 , 所述式 (1) 的基团具有结构:



[0688] 其中

[0689] L为 $-(CH(OP_2))_n-$ 或 $-C(O)-$;

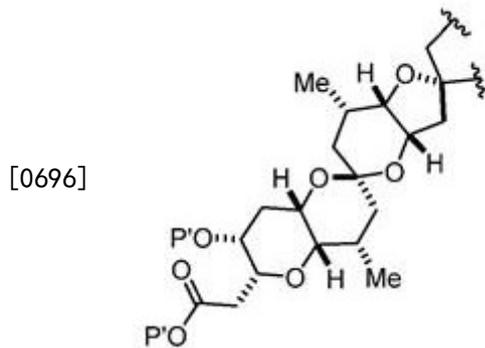
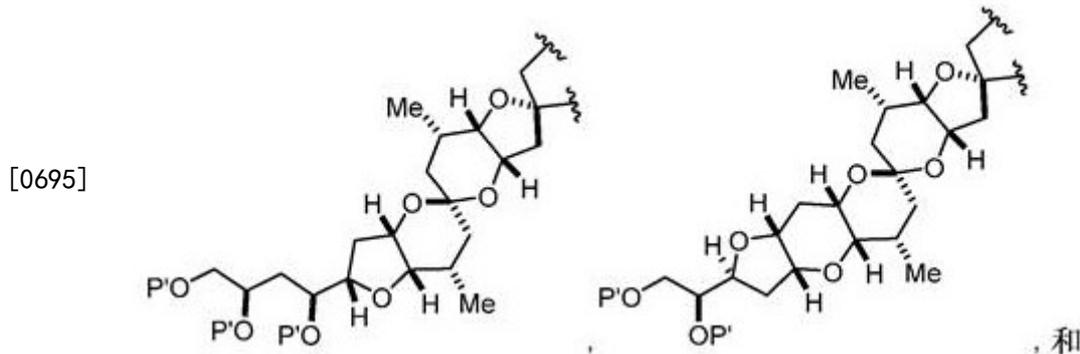
[0690] R_1 为H,或 R_1 和 P_1 结合形成键;

[0691] (i) R_2 为H,其中 P_2 为不存在、任选取代的烷基、或羟基保护基;

[0692] (ii) R_2 为 $-(CH_2)_nNP_3P_4$,其中 P_3 为N-保护基,和(a) P_2 为不存在、H、任选取代的烷基、或羟基保护基,和 P_4 为N-保护基,或(b) P_2 和 P_4 结合形成亚烷基;

[0693] (iii) R_2 为 $-(CH_2)_nOP_5$,其中 P_2 为不存在、任选取代的烷基、或羟基保护基,和 P_5 为任选取代的烷基或羟基保护基;或 P_2 和 P_5 与其各自所连接的原子一起结合形成缩酮、环状碳酸酯、二羰基-二氧化或亚甲硅烷基-二氧化;或

[0694] (iv) R_2 和 P_2 结合形成任选取代的亚乙基或选自以下的结构:



[0697] 其中每个P'独立地为羟基保护基;

[0698] E为H、任选取代的烷基或任选取代的烷氧基;

[0699] G为O、S、 CH_2 或 NR_N ,其中 R_N 为H、N-保护基或任选取代的烷基;

[0700] 每个 Q_1 独立地为 OR_A 、 SR_A 、 SO_2R_A 、 OSO_2R_A 、 $NR_B R_A$ 、 NR_B 、 $(CO)R_A$ 、 $NR_B(CO)R_A$ 、 $NR_B(CO)OR_A$ 、 $(CO)OR_A$ 、 $O(CO)R_A$ 、 $(CO)NR_B R_A$ 或 $O(CO)NR_B R_A$,其中 R_A 和 R_B 各自独立地为烷基、卤代烷基、羟基烷基、氨基烷基、芳基、卤代芳基、羟基芳基、烷氧基芳基、芳基烷基、烷基芳基、卤代芳基烷基、烷基卤代芳基、(烷氧基芳基)烷基、杂环基或杂环基-烷基;

[0701] n在存在时为0、1或2;

[0702] k为0或1;

[0703] X_1 为 $-CH(Y)-$ 、 $-CH_2-$ 或 $-O-$,和 X_2 为=O或 X_2 与其所连接的碳原子一起为 $-(C(R_X)_2)-$;其中每个 R_X 独立地为H、 $-OR_{X1}$ 或 $-SR_{X1}$,条件是至少一个 R_X 在存在时为 $-OR_{X1}$ 或 $-SR_{X1}$;其中每个 R_{X1} 独立地为任选取代的烷基,或两个 R_{X1} 结合形成任选取代的亚烷基,条件是当 X_1 为 $-O-$ 时, X_2 为=O;和其中Y为 SO_2R_C 或 $COOR_C$,其中当Y为 SO_2R_C 时, R_C 为任选取代的芳基或任选取代的不可烯醇化的烷基,并且当Y为 $COOR_C$ 时, R_C 为任选取代的烷基、任选取代的芳基或任选取代的

芳基烷基；

[0704] R_3 和 R_5 结合形成键,且 R_4 和 R_6 各自为H;或 R_3 为H或羟基保护基, R_5 以及 R_4 和 R_6 中的一个与其各自所连接的原子一起结合形成双键,并且剩余的 R_4 或 R_6 为H;

[0705] (i) 每个 P_6 独立地为羟基保护基,或者两个 P_6 与其各自所连接的原子一起结合形成缩酮或缩醛;

[0706] 每个 R_{11} 独立地为 $-OP_{10}$,或者

[0707] 两个 R_{11} 结合形成氧代,其中 P_{10} 为烷基或羟基保护基(例如甲硅烷基);

[0708] 或者

[0709] (ii) 两个 P_6 和两个 R_{11} 与其所连接的原子一起结合形成缩醛;

[0710] 每个 P_7 独立地为羟基保护基;和

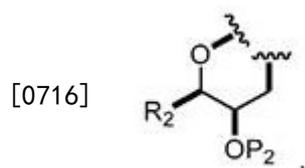
[0711] X_2 为卤素或拟卤素。

[0712] 在式(IJ)中,由 a 指定的立体中心可以为(R),和A可以具有下列结构:



[0714] 在式(IJ)的某些实施方案中, k 为0和 X_1 为 $-\text{CH}_2-$ 。在式(IJ)的特定实施方案中, R_2 为 $-(\text{CH}_2)_n\text{NP}_3\text{P}_4$ 或 $-(\text{CH}_2)_n\text{OP}_5$,其中 n 为0。

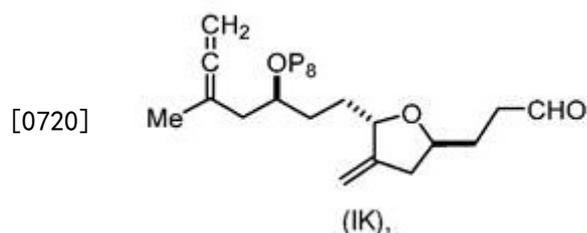
[0715] 或者,在式(IJ)中,A和D可以结合形成下列结构:



[0717] 其中连接氧原子的键起源于式(IJ)中的D所连接的碳原子。在式(IJ)的一些实施方案中, R_2 为 $-(\text{CH}_2)_n\text{NP}_3\text{P}_4$ 或 $-(\text{CH}_2)_n\text{OP}_5$,和 n 为2。

[0718] 在式(IJ)的其它实施方案中, k 为1,和E为任选取代的烷基。在式(IJ)的仍其它实施方案中, X_1 为 $-O-$ 。

[0719] 式(IK)的化合物具有下列结构:

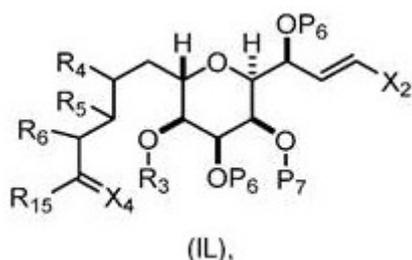


[0721] 其中 P_8 为羟基保护基。

[0722] 式(IK)的化合物可以使用本领域已知的方法制备,例如描述于WO 2015/066729和WO 2005/118565中的方法。

[0723] 式(IJ)的化合物(其中 X_1 为 $-\text{CH}(\text{Y})-$ 或 $-\text{CH}_2-$)可以由式(IG)的化合物和式(IL)的化合物(其中 R_{15} 为H,和 X_4 为 $=O$)制备。式(IL)的化合物具有下列结构:

[0724]



[0725] 或其盐,

[0726] 其中 R_{15} 为H或 $-OP_{11}$,和 P_{11} 为H、羟基保护基、或任选取代的烷基; X_4 为=O,或与其所连接的碳原子一起为 $-\text{CH}_2-$;并且所有剩余的变量 如式(IJ)的化合物所定义;条件是当 R_{15} 为H时, X_4 为=O。

[0727] 式(IL)的化合物可以使用本领域已知的方法制备,例如描述于国际专利申请号W0 2005/118565和W0 2015/066729以及美国专利号5,338,865;5,436,238;和6,214,865中的方法。

[0728] 式(IJ)的化合物(其中 X_1 为 $-\text{CH}(Y)-$ 或 $-\text{CH}_2-$)的合成包括使式(IL)的化合物(其中 R_{15} 为H,和 X_4 为=O)与式(IG)的化合物反应,将其用强碱(例如氨基碱金属或烷基锂)处理并随后通过使用能够将醇转化为羰基的氧化剂(例如Dess-Martin过碘烷)将由醛基形成的醇氧化。

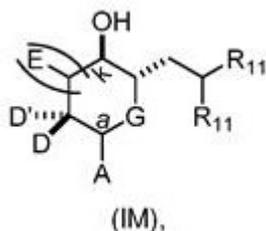
[0729] 如果要制备式(IJ)的化合物(其中 X_1 为 $-\text{CH}_2-$),则该式(IJ)的化合物的合成可以进一步包括使式(IJ)的化合物(其中 X_1 为 $-\text{CH}(Y)-$)经本文所述的脱羧(如果Y为 COOR_c)或脱砜(如果Y为 SO_2R_c)反应条件。

[0730] 式(IJ)的化合物(其中 X_1 为 $-\text{O}-$)可以通过使式(IL)的化合物(其中 R_{15} 为 $-OP_{11}$, P_{11} 为H,和 X_4 与其所连接的碳原子一起为 $-\text{CH}_2-$)与式(IM)的化合物在酯化反应条件(例如本文所述的Yamaguchi酯化或使用EDCI/DMAP,例如描述于Namba和Kishi,*J. Am. Chem. Soc.*, 127:15382-15383, 2005中)下反应制备。

[0731] 式(IL)的化合物(其中 R_{15} 为 $-OP_{11}$, P_{11} 为H,和 X_4 与其所连接的碳原子一起为 $-\text{CH}_2-$)可以与能够将羟基氧化为羰基的氧化剂反应以得到式(IL)的化合物(其中 R_{15} 为H和 X_4 为=O)。可以使用Pinnick氧化将式(IL)的化合物(其中 R_{15} 为H和 X_4 为=O)氧化以得到式(IL)的化合物(其中 R_{15} 为 $-OP_{11}$, P_{11} 为H和 X_4 为=O)。式(IL)的化合物(其中 X_4 为=O, R_{15} 为 $-OP_{11}$,和 P_{11} 为羟基保护基或任选取代的烷基)可以用1,2-还原剂(例如DIBAL)处理以得到式(IL)的化合物(其中 R_{15} 为 $-OP_{11}$, P_{11} 为H,和 X_4 与其所连接的碳原子一起为 $-\text{CH}_2-$)。式(IL)的化合物(其中 X_4 为=O,和 R_{15} 为H)可以通过使式(IL)的化合物(其中 X_4 为=O, R_{15} 为 $-OP_{11}$,和 P_{11} 为羟基保护基或任选取代的烷基)与1,2-还原剂在本领域已知的用于将酯转化为醛的条件(例如与DIBAL在低温(例如约 -80°C 至约 -50°C)下反应)下反应制备。

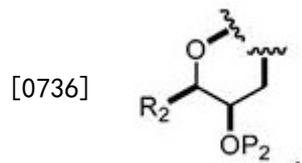
[0732] 式(IM)的化合物具有下列结构:

[0733]



[0734] 其中每个 R_{11} 独立地为 $-OP_{10}$,或两个 R_{11} 结合形成氧代,其中 P_{10} 为烷基或羟基保护基(例如甲硅烷基);并且所有剩余的变量如式(IM)所定义。

[0735] 在式(IM)中,A和D可以结合形成下列结构:



[0737] 其中连接氧原子的键起源于式(IM)中的D所连接的碳原子。在式(IM)的一些实施方案中, R_2 为 $-(CH_2)_nNP_3P_4$ 或 $-(CH_2)_nOP_5$,和n为2。

[0738] 在式(IM)的其它实施方案中,k为1,并且E为任选取代的烷基。在式(IM)的仍其它实施方案中, X_1 为 $-O-$ 。

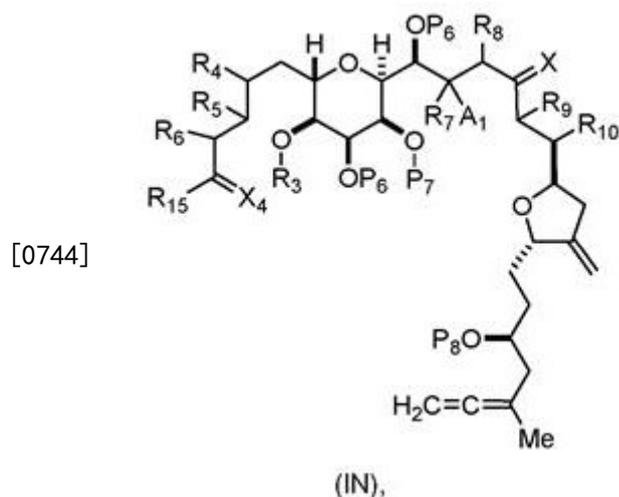
[0739] 式(IL)和(IM)的化合物可以使用本领域已知的方法制备,例如描述于国际专利申请号W0 2005/118565和W0 2015/066729以及美国专利号5,338,865和5,436,238中的方法。

[0740] 通过式(IN)的化合物合成

[0741] 式(IA)的化合物(其中 X_1 为 $-O-$)可以通过使式(IN)的化合物(其中 R_{15} 为 $-OP_{11}$ 和 P_{11} 为H)与式(IM)的化合物反应制备。该反应可以使用本领域已知的酯化反应条件(例如Yamaguchi酯化,其可以包括使用2,4,6-三氯苯甲酰氯、胺碱(例如Hünig碱)和催化量的4-二甲基氨基吡啶)进行。Yamaguchi酯化反应条件例如描述于Aicher等人,*J. Am. Chem. Soc.*, 114:3162-3164, 1992中。或者,酯化条件可以包括使用碳二亚胺试剂(例如EDCI)和路易斯碱催化剂(例如DMAP);该转化的非限制性实例描述于Namba和Kishi,*J. Am. Chem. Soc.*, 127:15382-15383, 2005中。

[0742] 式(IA)的化合物(其中 X_1 为 $-CH(Y)-$)可以通过使式(IN)的化合物(其中 R_{15} 为H)与式(IG)的化合物反应制备,将其用强碱(例如氨基碱金属或烷基锂)处理。

[0743] 式(IN)的化合物具有下列结构:



[0745] 或其盐,

[0746] 其中 R_{15} 为H或 $-OP_{11}$,其中 P_{11} 为H、羟基保护基、或任选取代的烷基; X_4 为 $=O$ 或与其所连接的碳原子一起为 $-CH_2-$;并且所有剩余的变量如式(IA)所定义;条件是当 R_{15} 为H时, X_4 为 $=O$ 。

[0747] 式 (IN) 的化合物 (其中 R_{15} 为 $-OP_{11}$, P_{11} 为 H, 和 X_4 与其所连接的碳原子一起为 $-CH_2-$) 可以与能够将羟基氧化为羰基的氧化剂反应以得到式 (IN) 的化合物 (其中 R_{15} 为 H, 和 X_4 为 $=O$)。可以使用 Pinnick 氧化将式 (IN) 的化合物 (其中 R_{15} 为 H, 和 X_4 为 $=O$) 氧化以得到式 (IN) 的化合物 (其中 R_{15} 为 $-OP_{11}$, P_{11} 为 H, 和 X_4 为 $=O$)。可以用 1,2-还原剂 (例如 DIBAL) 处理式 (IN) 的化合物 (其中 X_4 为 $=O$, R_{15} 为 $-OP_{11}$ 和 P_{11} 为羟基保护基或任选取代的烷基) 以得到式 (IN) 的化合物 (其中 R_{15} 为 $-OP_{11}$, P_{11} 为 H, 和 X_4 与其所连接的碳原子一起为 $-CH_2-$)。式 (IN) 的化合物 (其中 X_4 为 $=O$, 和 R_{15} 为 H) 可以通过使式 (IN) 的化合物 (其中 X_4 为 $=O$, R_{15} 为 $-OP_{11}$, 和 P_{11} 为羟基保护基或任选取代的烷基) 与 1,2-还原剂在本领域已知用于将酯转化为醛的条件 (例如与 DIBAL 在低温 (例如约 -80°C 至约 -50°C) 下反应) 下反应制备。

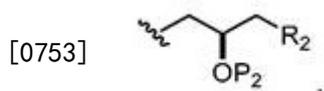
[0748] 式 (IN) 的化合物 (其中 R_{15} 为 $-OP_{11}$, 和 P_{11} 为羟基保护基或任选取代的烷基) 可以由式 (ID) 的化合物和式 (IH) 的化合物 (其中 P_B 为羟基保护基或任选取代的烷基, X_3 为 $-CHO$, 和 X_4 为 $=O$) 制备。

[0749] 由式 (IH) 的化合物和式 (ID) 的化合物合成式 (IN) 的化合物 (其中 R_{15} 为 $-OP_{11}$) 可以包括使式 (IH) 的化合物与式 (ID) 的化合物反应, 将其用强碱 (例如氨基碱金属或烷基锂) 处理以生成含有醇的产物, 除去 P_B (例如如果 P_B 为酰基 (例如新戊酰基), 使用 1,2-还原剂) 并随后氧化 (例如使用能够将醇转化为羰基的氧化剂进行连续氧化, 然后进行 Pinnick 氧化) 可以提供式 (IN) 的化合物。

[0750] 或者, 式 (IN) 的化合物可以由式 (IL) 的化合物和式 (IK) 的化合物制备。例如, 式 (IL) 的化合物 (其中 X_4 为 $=O$, R_{15} 为 $-OP_{11}$, 和 P_{11} 为羟基保护基) 可以与式 (IK) 的化合物在 Nozaki-Hiyama-Kishi 反应条件下反应以生成式 (IN) 的化合物 (其中 R_{15} 为 $-OP_{11}$, 和 P_{11} 为羟基保护基; R_7 和 R_8 与其各自所连接的原子一起结合形成双键; 和 X 与其所连接的碳原子结合形成 $-(CH(OP_9))-$, 其中 P_9 为 H)。然后, 脱保护和与能够将醇转化为羰基的氧化剂反应可以提供式 (IN) 的化合物 (其中 X 为 $=O$ 和 R_{15} 为 $-OP_{11}$, 和 P_{11} 为 H)。

[0751] 某些式 (IN) 的化合物的制备可以进一步包括将式 (IN) 的化合物 (其中 A_1 为 H, R_7 和 R_8 结合形成双键, 和 X 为 $=O$) 转化为其中 R_7 和 A_1 结合形成 O 的式 (IN) 的化合物。在非限制性的实例中, 可以使用亲核过氧化物试剂如叔丁基过氧化氢将式 (IN) 的化合物 (其中 R_7 和 R_8 结合形成双键) 中的烯醛转化为 C.12-C.13 环氧化物, 然后可以使用本领域已知的方法, 例如通过与双齿膦配体和 Pd(0) 源反应将其转化为式 (IN) 的化合物 (其中 A_1 和 R_7 结合形成氧代) (参见例如 Muzart, J., *Eur. J. Org. Chem.*, 4717-4741, 2011)。因此, 可以制备其中 A_1 为 OP'' 的式 (IN) 的化合物。其它转化可以包括 α -氧化以生成其中 R_8 和/或 R_9 为 OP'' 的式 (IN) 的化合物。

[0752] 在式 (IA)、(IB)、(IC)、(IE)、(IJ) 或 (IN) 的某些实施方案中, k 为 0, X_1 为 $-CH(Y)-$ 或 $-CH_2-$, D 为 H, D' 为 OP_1 , G 为 O , 和 A 具有下列结构:



[0754] 其中

[0755] (i) R_2 为 $-(CH_2)_n NP_3 P_4$, 其中 n 为 0, P_3 为 H 或 N-保护基, 且 P_2 和 P_4 结合形成亚烷基或 P_2 为 H、任选取代的烷基或羟基保护基和 P_4 为 N-保护基; 或

[0756] (ii) R_2 为 $-(CH_2)_n OP_5$, 其中 n 为 0, P_2 为 H、任选取代的烷基、或羟基保护基, 和 P_5 为 H、

任选取代的烷基、或羟基保护基；或 P_2 和 P_5 与其各自所连接的原子一起结合形成缩酮、环状碳酸酯、二羰基-二氧化或亚甲硅烷基-二氧化；

[0757] 可用于合成艾日布林或其盐(例如甲磺酸艾日布林)。

[0758] 在式(IA)、(IB)、(IC)、(IE)、(IJ)或(IN)的特定实施方案中, k 为0, X_1 为 $-\text{CH}(Y)-$ 或 $-\text{CH}_2-$, D 为H, D' 为 OP_1 , G 为O,和A具有下列结构:



[0760] 其中

[0761] (i) R_2 为 $-(\text{CH}_2)_n\text{NP}_3\text{P}_4$,其中 n 为0, P_3 为N-保护基,且 P_2 和 P_4 结合形成亚烷基或 P_2 为H、任选取代的烷基或羟基保护基,和 P_4 为N-保护基;或

[0762] (ii) R_2 为 $-(\text{CH}_2)_n\text{OP}_5$,其中 n 为0, P_2 为H、任选取代的烷基、或羟基保护基,和 P_5 为H、任选取代的烷基、或羟基保护基;或 P_2 和 P_5 与其各自所连接的原子一起结合形成缩酮、环状碳酸酯、二羰基-二氧化或亚甲硅烷基-二氧化;

[0763] 可用于合成艾日布林或其盐(例如甲磺酸艾日布林)。

[0764] 在式(IA)、(IB)、(IC)、(IE)、(IJ)或(IN)的化合物的进一步实施方案中, k 为0, D 为H, D' 为 OP_1 ,和A具有下列结构:



[0766] 其中

[0767] (i) R_2 为 $-(\text{CH}_2)_n\text{NP}_3\text{P}_4$,其中 n 为0, P_3 为N-保护基,且 P_2 和 P_4 结合形成亚烷基;或

[0768] (ii) R_2 为 $-(\text{CH}_2)_n\text{OP}_5$,其中 n 为0, P_2 和 P_5 各自独立地为H、任选取代的烷基、或羟基保护基;或 P_2 和 P_5 与其各自所连接的原子一起结合形成缩酮、环状碳酸酯、二羰基-二氧化或亚甲硅烷基-二氧化。

[0769] 掩蔽胺和胺暴露剂(amine unmasking agent)

[0770] 用于本发明方法的化合物可含有掩蔽或未掩蔽的胺(例如,在软海绵素大环内酯类似物的结构的C.35碳,例如艾日布林)。未掩蔽的胺是 $-\text{NH}_2$ 。可以使用本领域已知的方法掩蔽胺,例如通过用N-保护基保护胺。或者,可以将胺掩蔽为含氮基团,其可以与胺暴露剂反应以提供胺。含氮基团的非限制性实例包括叠氮化物和酰亚胺(例如邻苯二甲酰亚胺)。胺暴露剂可以是本领域已知的用于从胺中除去N-保护基的那些。在一个非限制性实例中,可以使用本领域已知的胺暴露剂除去Boc基团,所述胺暴露剂例如布忍司特酸(如,在1,4-二噁烷或三氟乙酸中的HCl)。当将胺掩蔽为叠氮化物时,可以通过使含有所述掩蔽胺的化合物经受Staudinger反应条件(例如,通过与膦,如三烷基膦、二烷基芳基膦、烷基二芳基膦或三芳基膦)或使含有掩蔽胺的化合物与还原剂(例如 LiAlH_4)反应来暴露胺。当将胺掩蔽为酰亚胺(例如,邻苯二甲酰亚胺)时,可以通过与本领域已知的胺暴露剂例如肼反应来暴露胺。

[0771] 能够将醇转化为羰基的氧化剂

[0772] 能够将醇转化为羰基的氧化剂在本领域中是已知的。这些氧化剂的非限制性实例包括Dess-Martin过碘烷、TEMPO(在漂白剂或BAIB存在下)、二甲基钨化合物(例如一氯二甲

基氯化铈)、三烷醇铝与过量酮(例如丙酮)和催化的四丙基过钨酸铵(TPAP)(在*N*-甲基吗啉氧化物存在下)。二甲基钨化合物可以在已知用于Parikh-Doering氧化、Swern氧化、Corey-Kim氧化或Pfitzner-Moffatt氧化的条件下原位制备。或者,二甲基钨化合物可以通过三氯乙酸酐和二甲基亚砷之间的反应原位制备。可以在本领域已知的用于Oppenauer氧化的条件下,使用三烷醇铝和过量的酮(例如丙酮)进行醇到羰基(例如酮)的氧化反应。也可以用MnO₂氧化烯丙基和苄基醇。

[0773] 还原剂

[0774] 可在本发明的方法中使用的还原剂是本领域已知的那些。还原剂可以是电子转移还原剂、金属氢化物或非金属氢化物。电子转移还原剂的非限制性实例包括氧化态(0)的碱金属、氧化态(0)的碱土金属、碱性arenides、镧系元素(II)盐(例如,SmI₂)、Zn(0)、Fe(0)和Mn(0)。金属氢化物和非金属氢化物的非限制性实例包括硼氢化物化合物(例如,NaBH₄、LiBH₄、LiHBET₃、selectrides(例如,三仲丁基硼氢化锂(L-selectride)) and 硼烷(例如,9-BBN和**高山硼烷(alpine borane)**)、铝氢化物化合物(例如,LiAlH₄、Red-Al®和铝烷(例如,二异丁基氢化铝(DIBAL)))、含氢硅烷(例如,PMHS和Ph₂SiH₂)、氢化锡烷(hydrostannane)(例如,Bu₃SnH)、铜氢化物络合物(例如,斯瑞克试剂(Stryker's reagent))、钯氢化物络合物、铂氢化物络合物、铱氢化物络合物、铑氢化物络合物和钨氢化物络合物。还原剂可以原位形成,例如,铜氢化物络合物可以通过铜盐与例如硼氢化物化合物或含氢硅烷的反应来形成。因此,一些还原剂(例如,硼氢化物化合物、含氢硅烷和氢化锡烷)可以与催化量的金属盐(例如,Cu、Pd、Pt、Ir、Rh或Ru盐)组合使用。或者,催化性还原剂可以是与醇组合的金属盐(例如,异丙醇铝或钨络合物),其在无需中间金属氢化物的情况下进行含羰基化合物的转移氢化。转移氢化反应的非限制性实例包括Meerwein-Ponndorf-Verley还原(例如,利用异丙醇铝/异丙醇)和Ru-催化的转移氢化(例如,Hashiguchi等, J. Am. Chem. Soc., 117:7562-7563, 1995)。

[0775] 当底物是 α,β -不饱和的羰基或砷化合物(例如, α,β -烯酮或乙烯砷)时,还原剂可以是1,2-还原剂或1,4-还原剂。例如, α,β -不饱和的羰基化合物和1,2-还原剂之间的反应可提供例如烯丙型醇(或烯丙型胺,若起始化合物是烯酰胺),而 α,β -不饱和的羰基化合物和1,4-还原剂之间的反应可提供 α,β -饱和的化合物,并可在对反应混合物进行后处理后保持羰基完整。1,2-还原剂的非限制性实例包括金属氢化物和非金属氢化物,例如,铝氢化物化合物、硼氢化物化合物(例如,具有NaBH₄的CeCl₃)和钨氢化物络合物。1,4-还原剂的非限制性实例包括硼氢化物化合物(例如LiHBET₃和三仲丁基硼氢化锂(L-selectride))、氢化锡烷、铜氢化物络合物(例如,斯瑞克试剂)、钯氢化物络合物、铂氢化物络合物、铱氢化物络合物、铑氢化物络合物、和钨氢化物络合物。

[0776] 具有烯丙型离去基团(例如,羧酸酯基、卤素、或磺酸酯基)的化合物可以用烯丙型还原剂处理以将离去基团替换为氢原子。烯丙型还原剂的非限制性实例是与甲酸盐(例如,甲酸三烷基铵)组合的钯盐或络合物(例如Pd(PPh₃)₄)。

[0777] 羟基保护基和羟基保护基去除剂

[0778] 羟基保护基可以如本文所定义。特别地,羟基保护基可以是酰基、磺酰基、芳基烷基(例如,苄基或对甲氧基苄基)、芳基(例如,对甲氧基苯基)或任选取代的甲硅烷基(例如,TMS、TES、TBS、TIPS、TBDS或TPS)。可以选择羟基保护基、羟基保护剂和羟基保护反应条件

以选择性保护化合物中的特定羟基基团,同时保持其它羟基不受保护。选择化合物的羟基保护基可有助于后续的脱保护策略,因为一些羟基保护基可以利用合适的羟基保护基去除剂在其它羟基保护基存在下除去。这些策略中涉及选择甲硅烷基羟基保护基的一些见述于例如Silicon-Based Blocking Agents, Gelest, Inc., 2011。

[0779] 羟基保护基去除剂是可以与具有被保护的羟基的化合物反应以提供具有脱保护的羟基的化合物的那些试剂。羟基保护基去除剂和脱保护反应条件可以是本领域已知的那些。在一个非限制性实例中,被掩蔽为甲硅烷基醚的羟基可以通过与氟化物源(例如,氟化物盐,例如KF或TBAF)反应来去掩蔽。或者,被保护为TMS或TES醚的羟基可以通过与布忍司特酸(例如,羧酸)反应脱保护。在另一个非限制性实例中,被保护为酯的羟基可以通过与碱(例如,碱金属氢氧化物(如氢氧化锂、氢氧化钠或氢氧化钾))或 C_{1-6} 醇盐(例如,碱金属 C_{1-6} 醇盐或碱土金属 C_{1-6} 醇盐)反应脱保护。或者,被保护为酯的羟基(例如新戊酰酯)可以通过与1,2-还原剂(例如DIBAL-H)反应脱保护。在又一个非限制性实例中,被保护为芳基烷基醚(例如,1-芳基烷-1-基醚)的羟基可以利用还原反应(例如,与Pd/C和 H_2 ,或与Na/NH₃)脱保护。或者,被保护为烷氧基-芳基烷基醚(例如,MPM醚)的羟基可以通过与2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌(DDQ)的反应脱保护。在又一个非限制性实例中,被保护为烷氧基烷基醚(例如,1-烷氧基烷-1-基)或THP醚的羟基可以通过与布忍司特酸的反应脱保护。环状被保护的二醇(例如缩醛或缩酮(例如,2-烷基-1,3-二氧杂环戊烷、2,2-二烷基-1,3-二氧杂环戊烷、2-烷基-1,3-二噁烷、或2,2-二烷基-1,3-二噁烷))可以通过与布忍司特酸(例如,羧酸)反应脱保护。

[0780] 脱羧和脱砜

[0781] 脱羧反应的条件可以是本领域已知的那些,例如Krapcho脱羧或包括脱保护的顺序,如果 R_c 不是H,则通过将 R_c 转化为H并随后进行典型脱羧(protodecarboxylation)。脱砜反应的条件可以是本领域已知的那些。例如,脱砜反应可包括使式(IA)或式(IB)的化合物或式(IA)或式(IB)的化合物的下游中间体与电子转移还原剂(例如,SmI₂;Cr(III)盐和Mn(0);或Mg(0))接触。对于示例性脱砜条件,参见W02009/064029。

[0782] Nozaki-Hiyama-Kishi反应

[0783] 可用于本文所述转化的Nozaki-Hiyama-Kishi反应条件可以是本领域已知的那些。Nozaki-Hiyama-Kishi反应可包括使底物(醛和乙烯基卤化合物或拟卤化物)与Cr(II)盐和Ni(II)盐反应。辅助配体可与金属盐组合使用。在一个非限制性实例中,取代的1,10-邻二氮杂菲可与Ni(II)盐组合使用。手性辅助配体可用于使反应具有立体选择性。在一个非限制性实例中,手性N-(二氢噁唑基-苯基)-磺酰胺类可与Cr(II)盐一起用于控制羰基碳的立体化学,在Nozaki-Hiyama-Kishi反应的过程中向其中加入乙烯基亲核试剂。

[0784] 成盐

[0785] 成盐反应条件是本领域已知的。艾日布林的成盐可以提供艾日布林的药学上可接受的盐(例如,甲磺酸艾日布林)。特别地,成盐反应可以包括使艾日布林与布忍司特酸(例如,药学上可接受的布忍司特酸(如甲磺酸))接触以提供艾日布林的药学上可接受的盐(例如,Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, ed.: Stahl and Wermuth, Wiley-VCH/VHCA, Weinheim/Zurich, 2002)。艾日布林的药学上可接受的盐,例如甲磺酸艾日布林,可以通过本领域已知的方法形成,例如在化合物的最终分

离和纯化过程中原位形成,或者通过使游离碱基团与合适的有机酸反应单独形成。在一个实例中,用MsOH和NH₄OH在水和乙腈中的溶液处理艾日布林。浓缩混合物。将残余物溶于DCM-戊烷中,并将溶液加入无水戊烷中。过滤所得沉淀物并在高真空下干燥以提供甲磺酸艾日布林。

[0786] 差向异构化

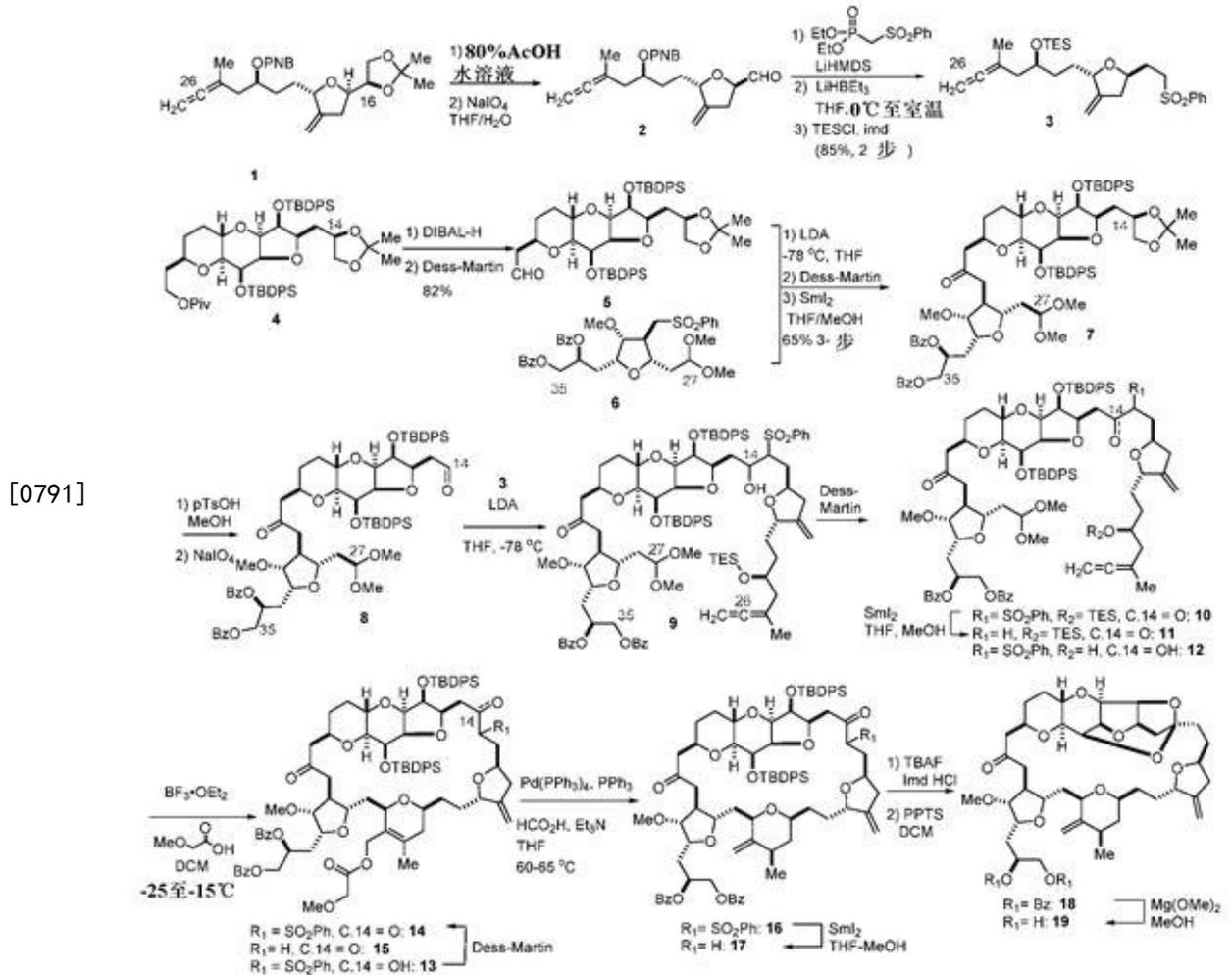
[0787] 差向异构化反应可用于转化具有非所需的立体化学特性的立体异构中心。例如,通过差向异构化,R立体异构中心可以被转变为S立体异构中心,反之亦然。与一个氢原子和一个羟基键合的立体异构sp³-碳的差向异构化可以通过反应顺序实现,该反应顺序包括将羟基氧化为羰基之后进行1,2-还原反应。1,2-还原反应可非对映选择性地提供所需的立体化学特性,或该反应可以利用手性催化剂、手性助剂或手性还原剂完成。手性还原剂的非限制性实例包括高山硼烷(alpine borane)和布来品硼(prapine borane)。包括手性催化剂的1,2-还原反应的非限制性实例为Corey-Bakshi-Shibata还原、Noyori氢化、和Noyori转移氢化。氧化/还原反应顺序可以利用动态动力学拆分来原位进行。动态动力学拆分可进一步包括与羟基保护剂反应,其从还原/氧化平衡中除去所需的立体异构体。在一个非限制性实例中,手性仲醇的动态动力学拆分可包括:利用η⁵-Ph₅CpRu(CO)₂H的还原/氧化平衡,其联合脂酶(例如,来自南极假丝酵母(Candida Antarctica)的脂酶B,参见例如Martin-Matute等人, *J. Am. Chem. Soc.*, 127:8817-8825, 2005)催化的利用乙酸异丙烯基酯的对映选择性酯化。

[0788] 差向异构化也可以对含有四氢吡喃-2-基-乙醛部分的化合物进行,其中吡喃环的碳2表现出非所需的立体化学特性。使该化合物与L-脯氨酸接触可提供两种立体异构体之间的平衡。否则,非平衡的立体异构中心存在于化合物中,最稳定的立体异构体会相对于与该最稳定的立体异构体处于平衡的一种或多种其它立体异构体以较大量存在。

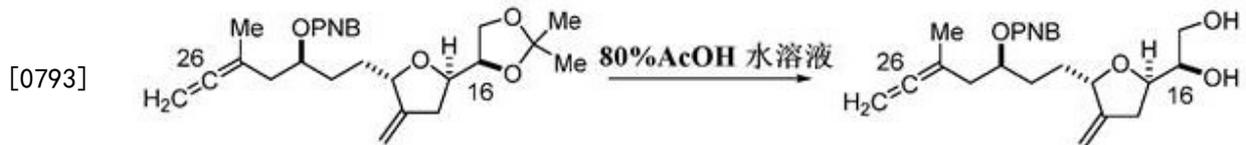
[0789] 下述实施例旨在阐明本发明。它们不旨在以任何方式限制本发明。

实施例

[0790] 实施例1 -通过式(IC)的化合物制备软海绵素大环内酯类似物



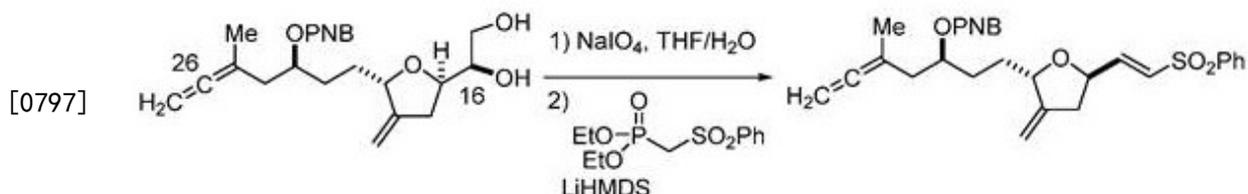
[0792] 4-硝基苯甲酸(S)-1-((2S,5R)-5-((R)-1,2-二羟基乙基)-3-亚甲基四氢呋喃-2-基)-5-甲基庚-5,6-二烯-3-基酯



[0794] 在环境温度下向4-硝基苯甲酸(S)-1-((2S,5R)-5-((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-基)-3-亚甲基四氢呋喃-2-基)-5-甲基庚-5,6-二烯-3-基酯 (0.70 g, 1.53 mmol) 的乙酸 (8 mL) 溶液中加入水 (2 mL)。在环境温度搅拌所得混合物直至已消耗所有原料。完成后,将反应混合物真空浓缩并与甲苯共沸两次以得到0.62 g目标产物。

[0795] ¹H NMR (400 MHz, 氯仿 -d) δ ppm 1.56 - 1.70 (m, 2 H) 1.73 (t, J=3.13 Hz, 3 H) 1.81 - 1.94 (m, 2 H) 2.25 - 2.32 (m, 1 H) 2.37 - 2.47 (m, 1 H) 2.50 - 2.59 (m, 1 H) 2.60 - 2.70 (m, 1 H) 3.51 - 3.59 (m, 1 H) 3.60 - 3.68 (m, 1 H) 3.69 - 3.76 (m, 1 H) 4.04 - 4.14 (m, 1 H) 4.42 - 4.50 (m, 2 H) 4.50 - 4.59 (m, 1 H) 4.84 (q, J=2.21 Hz, 1 H) 5.02 (q, J=1.95 Hz, 1 H) 5.31 - 5.39 (m, 1 H) 8.16 - 8.23 (m, 2 H) 8.26 - 8.32 (m, 2 H)

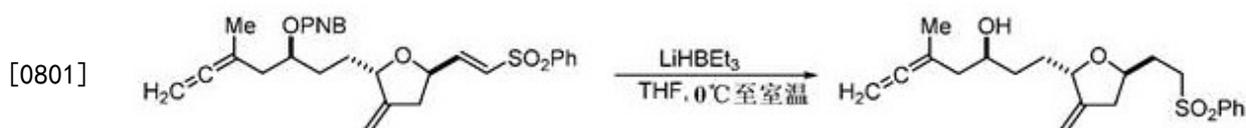
[0796] 4-硝基苯甲酸(S)-5-甲基-1-((2S,5R)-3-亚甲基-5-((E)-2-(苯基磺酰基)乙烯基)四氢呋喃-2-基)庚-5,6-二烯-3-基酯



[0798] 在环境温度下将4-硝基苯甲酸((S)-1-((2S,5R)-5-((R)-1,2-二羟基乙基)-3-亚甲基四氢呋喃-2-基)-5-甲基庚-5,6-二烯-3-基酯(0.62 g, 1.49 mmol)溶于THF(12.4 mL)。然后加入水(6.20 mL)和过碘酸钠(0.953 g, 4.46 mmol)。在环境温度搅拌所得混合物直至已消耗所有原料。完成后,将反应混合物用MTBE(30mL)稀释,用30%(w/v) NaCl水溶液(15 mL)洗涤两次,并经MgSO₄干燥。过滤并真空浓缩提供573 mg 4-硝基苯甲酸(S)-1-((2S,5R)-5-甲酰基-3-亚甲基四氢呋喃-2-基)-5-甲基庚-5,6-二烯-3-基酯。将粗产物溶于THF(8.6 mL)并冷却至-78°C。在单独的烧瓶中,在0°C将((苯基磺酰基)甲基)膦酸二甲酯(589 mg, 2.23 mmol)溶于THF(7 mL)并用1.0 M LiHMDS(2304 μl, 2.304 mmol)处理20 min。在-78°C将所得溶液加至醛溶液。搅拌所得反应混合物直至已消耗所有醛。完全转化后,用饱和NH₄Cl水溶液(9 mL)和水(3 mL)淬灭反应。将所得混合物温热至环境温度并用MTBE(每次12 mL)萃取两次。将合并的有机层用30% NaCl水溶液(10 mL)洗涤并经MgSO₄干燥。过滤,真空浓缩并通过硅胶柱色谱使用20 - 50%梯度的乙酸乙酯/正庚烷作为洗脱剂纯化,提供438 mg目标产物,其为无色油状物。

¹H NMR (400 MHz, 氯仿 -d) δ ppm 1.60 - 1.75 (m, 5 H) 1.80 - 1.92 (m, 2 H) 2.21 - 2.30 (m, 1 H) 2.33 - 2.54 (m, 2 H) 2.78 - 2.98 (m, 1 H) 4.42 - 4.48 (m, 2 H) 4.48 - 4.56 (m, 1 H) 4.61 - 4.75 (m, 1 H) 4.87 (d, J=1.95 Hz, 1 H) 5.00 - 5.10 (m, 1 H) 5.24 - 5.47 (m, 1 H) 6.54 (dd, J=15.05, 1.76 Hz, 1 H) 6.92 (dd, J=14.85, 3.91 Hz, 1 H) 7.49 - 7.58 (m, 2 H) 7.58 - 7.68 (m, 1 H) 7.80 - 7.95 (m, 2 H) 8.11 - 8.23 (m, 2 H) 8.24 - 8.33 (m, 2 H)

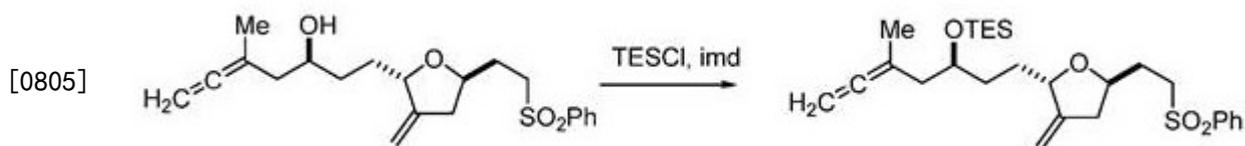
[0800] (S)-5-甲基-1-((2S,5R)-3-亚甲基-5-(2-(苯基磺酰基)乙基)四氢呋喃-2-基)庚-5,6-二烯-3-醇



[0802] 将4-硝基苯甲酸(S)-5-甲基-1-((2S,5R)-3-亚甲基-5-((E)-2-(苯基磺酰基)乙烯基)四氢呋喃-2-基)庚-5,6-二烯-3-基酯(438 mg, 0.837 mmol)溶于THF(15 mL)并冷却至0°C。加入1.0 M 三乙基硼氢化锂(Super hydride)/THF(3.35 mL, 3.35 mmol),并使所得混合物升至环境温度。原料完全消耗后,加入饱和NH₄Cl水溶液(30 mL)。用MTBE(每次30 mL)萃取所得混合物两次。将合并的有机层用30%(w/v) NaCl水溶液(10 mL)洗涤并经MgSO₄干燥。过滤,真空浓缩并通过硅胶柱色谱使用30 - 50%梯度的乙酸乙酯/正庚烷作为洗脱剂纯化提供280 mg目标产物,其为无色油状物。

[0803] ¹H NMR (400 MHz, 氯仿 -d) δ ppm 1.48 - 1.66 (m, 3 H) 1.69 (t, J=3.12 Hz, 3 H) 1.83 - 1.94 (m, 2 H) 2.06 (dt, J=5.08, 2.54 Hz, 2 H) 2.19 - 2.31 (m, 1 H) 2.43 (d, J=2.73 Hz, 1 H) 2.64 - 2.76 (m, 1 H) 3.05 - 3.17 (m, 1 H) 3.20 - 3.32 (m, 1 H) 3.65 - 3.78 (m, 1 H) 4.01 - 4.14 (m, 1 H) 4.32 (br s, 1 H) 4.58 - 4.69 (m, 2 H) 4.85 (q, J=2.21 Hz, 1 H) 4.98 (q, J=1.95 Hz, 1 H) 7.52 - 7.60 (m, 2 H) 7.61 - 7.68 (m, 1 H) 7.88 - 7.92 (m, 2 H)

[0804] 三乙基(((S)-5-甲基-1-((2S,5R)-3-亚甲基-5-(2-(苯基磺酰基)乙基)四氢呋喃-2-基)庚-5,6-二烯-3-基)氧基)硅烷



[0806] 在0℃向(S)-5-甲基-1-((2S,5R)-3-亚甲基-5-(2-(苯基磺酰基)乙基)四氢呋喃-2-基)庚-5,6-二烯-3-醇 (0.14 g, 0.372 mmol)的二氯甲烷 (4 mL)溶液中加入咪唑 (101 mg, 1.4 mmol)和三乙基氯硅烷 (0.127 mL, 0.744 mmol)。在环境温度搅拌所得反应混合物直至已消耗所有原料。完成后,用饱和NH₄Cl溶液 (10 mL)淬灭反应。将所得混合物用MTBE (20 mL)萃取,用30% (w/v) NaCl水溶液 (5 mL)洗涤并经MgSO₄干燥。过滤,真空浓缩,并通过硅胶柱色谱使用0 - 25%梯度的乙酸乙酯/正庚烷作为洗脱剂纯化提供128 mg 目标产物,其为无色油状物。

¹H NMR (400 MHz, 氯仿 -d) δ ppm 0.57 (q, J=8.08 Hz, 6 H) 0.94 (t, J=7.82 Hz, 9 H) 1.44 - 1.58 (m, 4 H) 1.67 (t, J=3.13 Hz, 3 H) 1.79 - 1.95 (m, 2 H) 1.99 - 2.07 (m, 1 H) 2.07 - 2.16 (m, 1 H) 2.18 - 2.30 (m, 1 H) 2.63 - 2.72 (m, 1 H) 3.05 - 3.18 (m, 1 H) 3.24 - 3.37 (m, 1 H) 3.72 - 3.87 (m, 1 H) 3.96 - 4.06 (m, 1 H) 4.21 - 4.33 (m, 1 H) 4.48 - 4.60 (m, 2 H) 4.83 (d, J=1.95 Hz, 1 H) 4.97 (d, J=1.95 Hz, 1 H) 7.49 - 7.59 (m, 2 H) 7.61 - 7.71 (m, 1 H) 7.84 - 7.95 (m, 2 H).

[0808] 2-((2R,3S,3aR,4aS,7R,8aS,9S,9aR)-3,9-双((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2-((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-基)甲基)十氢呋喃并[3,2-b]吡喃并[2,3-e]吡喃-7-基)乙醛

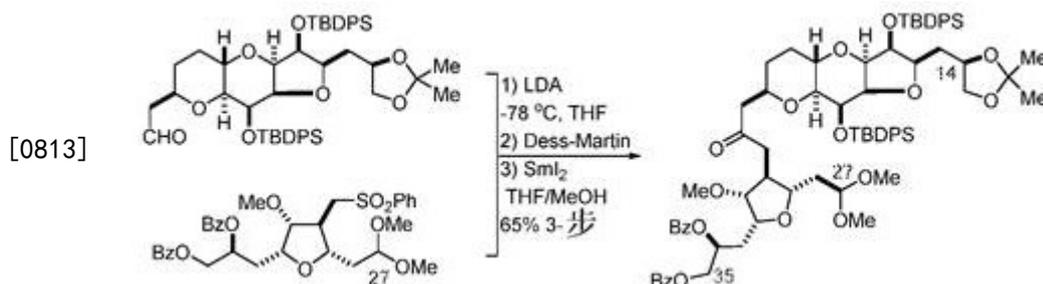


[0810] 在-78℃向新戊酸2-((2R,3S,3aR,4aS,7R,8aS,9S,9aR)-3,9-双((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2-((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-基)甲基)十氢呋喃并[3,2-b]吡喃并[2,3-e]吡喃-7-基)乙基酯 (0.100 g, 0.107 mmol)的二氯甲烷 (2.0 mL)溶液中加入1.0 M Dibal-H/甲苯 (0.214 mL, 0.214 mmol)。在-78℃搅拌反应混合物直至已消耗所有原料。完成后,用甲醇 (0.043 mL, 1.07 mmol)和罗谢尔盐 (0.453 g)的水 (2.0 mL)溶液淬灭反应。使所得混合物升至环境温度过夜。留出有机层,并用二氯甲烷 (4.00 mL)萃取水层两次。将合并的有机层经MgSO₄干燥。过滤并真空浓缩提供89 mg [2-((2R,3S,3aR,4aS,7R,8aS,9S,9aR)-3,9-双((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2-((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-基)甲基)十氢呋喃并[3,2-b]吡喃并[2,3-e]吡喃-7-基)乙醇]。在环境温度将粗产物溶于二氯甲烷 (1.8 mL)并用碳酸氢钠 (43.9 mg, 0.523 mmol)和Dess-Martin过碘烷 (111 mg, 0.261 mmol)处理。一旦反应完成,就加入MTBE (1.8 mL)、饱和NaHCO₃水溶液 (8% w/v) (1 mL)、水 (0.5 mL)和硫代硫酸钠 (165 mg, 1.05 mmol)。在环境温度搅拌所得混合物1 h并分离各层。将有机层用30% NaCl水溶液 (1 mL)洗涤并经

MgSO₄干燥。过滤,真空浓缩并通过硅胶柱色谱使用正庚烷和乙酸乙酯的2/1混合物作为洗脱剂纯化提供73 mg目标产物,其为白色泡沫固体。

¹H NMR (400 MHz, 氯仿 -d) δ ppm 1.09 (s, 9 H) 1.11 (s, 9 H) 1.21 - 1.30 (m, 6 H) 1.32 - 1.44 (m, 3 H) 1.58 - 1.68 (m, 1 H) 1.82-1.90 (m, 1 H) 1.96 - 2.20 (m, 1 H) 2.10 - 2.29 (m, 2 H) 3.05 (dd, J=9.57, 3.71 Hz, 1 H) 3.17 - 3.26 (m, 1 H) 3.64 - 3.83 (m, 4 H) 3.85 - 3.92 (m, 1 H) 3.99 - 4.09 (m, 1 H) 4.14 - 4.20 (m, 1 H) 4.23 (t, J=5.28 Hz, 1 H) 4.36 (dd, J=6.45, 3.71 Hz, 1 H) 7.29 - 7.41 (m, 12 H) 7.68 - 7.80 (m, 8 H) 9.54 (br s, 1 H).

[0812] 二苯甲酸(R)-3-((2R,3R,4S,5S)-4-(3-((2R,3S,3aR,4aS,7R,8aS,9S,9aR)-3,9-双((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2-((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-基)甲基)十氢呋喃并[3,2-b]吡喃并[2,3-e]吡喃-7-基)-2-氧代丙基)-5-(2,2-二甲氧基乙基)-3-甲氧基四氢呋喃-2-基)丙烷-1,2-二基酯

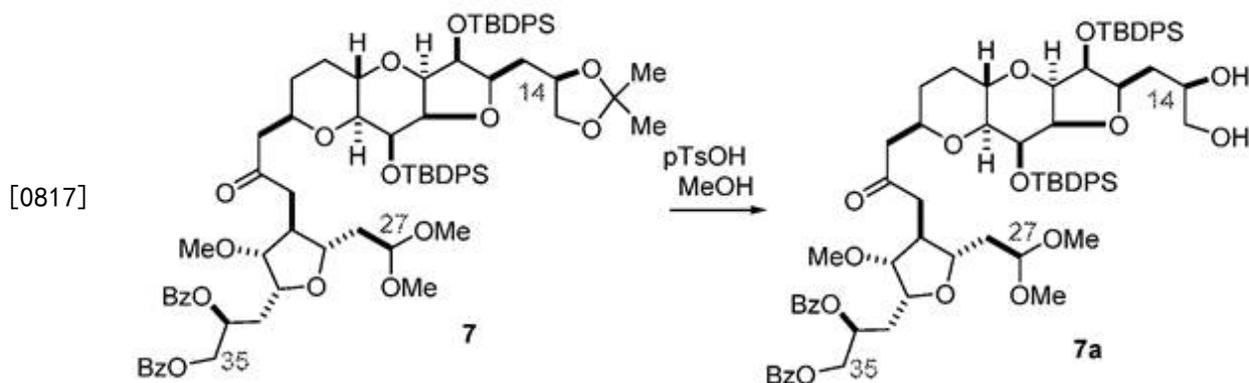


[0814] 在-78°C向二苯甲酸(S)-3-((2R,3R,4S,5S)-5-(2,2-二甲氧基乙基)-3-甲氧基-4-((苯基磺酰基)甲基)四氢呋喃-2-基)丙烷-1,2-二基酯(593 mg, 0.946 mmol)的THF(3.6 mL)溶液中加入0.35 M 二异丙基氨基锂(LDA)/THF(2.65 mL, 0.927 mmol)。1 h后,加入2-((2R,3S,3aR,4aS,7R,8aS,9S,9aR)-3,9-双((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2-((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-基)甲基)十氢呋喃并[3,2-b]吡喃并[2,3-e]吡喃-7-基)乙醛(358 mg, 0.422 mmol)的正庚烷(5.4 mL)溶液。在-78°C搅拌反应混合物直至已消耗所有醛。完成后,用饱和NH₄Cl水溶液(7 mL)淬灭反应。用MTBE(50 mL)萃取所得混合物两次。将合并的有机层用30% (w/v) NaCl水溶液(4 mL)洗涤并经MgSO₄干燥。过滤,真空浓缩并通过硅胶柱色谱使用33 - 66%梯度的乙酸乙酯/正庚烷作为洗脱剂纯化提供576 mg被副产物污染的二苯甲酸(2R)-3-((2R,3R,4S,5S)-4-((1S)-3-((2R,3S,3aR,4aS,7R,8aS,9S,9aR)-3,9-双((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2-((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-基)甲基)十氢呋喃并[3,2-b]吡喃并[2,3-e]吡喃-7-基)-2-羟基-1-(苯基磺酰基)丙基)-5-(2,2-二甲氧基乙基)-3-甲氧基四氢呋喃-2-基)丙烷-1,2-二基酯。在环境温度将粗产物(658 mg)溶于二氯甲烷(13 mL)并用碳酸氢钠(0.187 g, 2.229 mmol)和Dess-Martin过碘烷(0.473 g, 1.115 mmol)处理。在环境温度搅拌反应混合物直至已消耗所有原料。完成后,加入MTBE(30 mL)、饱和NaHCO₃水溶液(15 mL)、饱和Na₂S₂O₃水溶液(10 mL)和水(10 mL)。在环境温度搅拌所得混合物1 h并分离各层。留出有机层,并用MTBE(30 mL)萃取水层。将合并的有机层用30% (w/v) NaCl水溶液(10 mL)洗涤并经MgSO₄干燥。过滤并真空浓缩提供0.590g二苯甲酸(R)-3-((2R,3R,4S,5S)-4-((S)-3-((2R,3S,3aR,4aS,7R,8aS,9S,9aR)-3,9-双((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2-((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-基)甲基)十氢呋喃并[3,2-b]吡喃并[2,3-e]吡喃-7-基)-2-氧代-1-(苯基磺酰基)丙基)-5-(2,2-二甲氧基乙基)-3-甲氧基四氢呋喃-2-基)丙烷-1,2-二

基酯,其为白色泡沫固体。将粗酮产物溶于THF/甲醇 (9/6 mL)并冷却至-78℃。加入0.1 M SmI₂/THF (18.0 mL, 1.80 mmol)直至绿色持续。一旦反应完成,就加入饱和罗谢尔盐水溶液 (30 mL)、MTBE (7.2 mL)和水 (4 mL)。历经4 h将所得混合物温热至环境温度。分离有机层并用MTBE (7.2 mL)萃取水层。将合并的有机层用30% (w/v) NaCl水溶液 (2.4 mL)洗涤并经MgSO₄干燥。过滤,真空浓缩,并通过硅胶柱色谱使用33 - 88%梯度的乙酸乙酯/正庚烷作为洗脱剂纯化,提供353 mg目标产物,其为白色泡沫固体。

¹H NMR (400 MHz, 氯仿 -d) δ ppm 1.07 (s, 9 H) 1.10 (s, 9 H) 1.22 - 1.45 (m, 6 H) 1.57 - 1.66 (m, 1 H) 1.73 - 1.95 (m, 4 H) 1.97 - 2.07 (m, 1 H) 2.12 - 2.30 (m, 5 H) 2.31 - 2.41 (m, 1 H) 3.03 (dd, J=9.57, 3.32 Hz, 1 H) 3.17 - 3.22 (m, 1 H) 3.23 (s, 3 H) 3.25 (s, 3 H) 3.33 (s, 3 H) 3.29 - 3.39 (m, 1 H) [0815] 3.40 - 3.49 (m, 1 H) 3.64 (t, J=6.45 Hz, 1 H) 3.68 - 3.79 (m, 3 H) 3.81 - 3.90 (m, 2 H) 3.98 - 4.08 (m, 1 H) 4.09 - 4.17 (m, 1 H) 4.21 (t, J=5.28 Hz, 1 H) 4.31 (dd, J=6.64, 3.52 Hz, 1 H) 4.43 (dd, J=7.62, 3.71 Hz, 1 H) 4.55 (d, J=4.69 Hz, 2 H) 5.53 - 5.64 (m, 1 H) 7.28 - 7.45 (m, 16 H) 7.50 - 7.59 (m, 2 H) 7.67 - 7.73 (m, 6 H) 7.78 (d, J=6.64 Hz, 2 H) 8.00 (d, J=7.43 Hz, 2 H) 8.05 (d, J=7.43 Hz, 2 H).

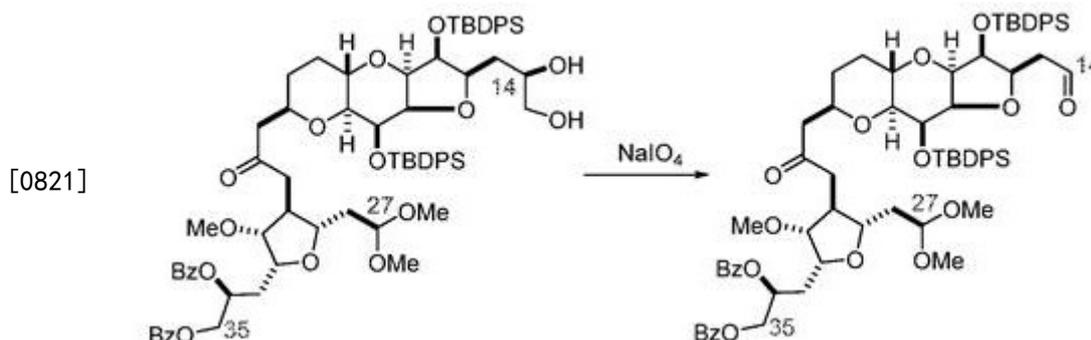
[0816] 二苯甲酸(R)-3-((2R,3R,4S,5S)-4-(3-((2R,3S,3aR,4aS,7R,8aS,9S,9aR)-3,9-双((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2-((R)-2,3-二羟基丙基)十氢吡喃并[3,2-b]吡喃并[2,3-e]吡喃-7-基)-2-氧代丙基)-5-(2,2-二甲氧基乙基)-3-甲氧基四氢吡喃-2-基)丙烷-1,2-二基酯。化合物7a



[0818] 在环境温度向二苯甲酸(R)-3-((2R,3R,4S,5S)-4-(3-((2R,3S,3aR,4aS,7R,8aS,9S,9aR)-3,9-双((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2-((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-基)甲基)十氢吡喃并[3,2-b]吡喃并[2,3-e]吡喃-7-基)-2-氧代丙基)-5-(2,2-二甲氧基乙基)-3-甲氧基四氢吡喃-2-基)丙烷-1,2-二基酯 (87 mg, 0.065 mmol)的甲醇 (5 mL)溶液中加入对甲苯磺酸一水合物 (3.10 mg, 0.016 mmol)。搅拌反应混合物直至已消耗所有原料。完成后,用饱和NaHCO₃水溶液 (5 mL)和水 (5 mL)淬灭反应。用MTBE (每次10 mL)萃取所得混合物两次,并将合并的有机层用30% (w/v) NaCl水溶液 (2 mL)洗涤并经MgSO₄干燥。过滤,真空浓缩并通过硅胶柱色谱使用50 - 100%梯度的乙酸乙酯/正庚烷作为洗脱剂纯化,提供51 mg目标产物。

[0819] ¹H NMR (400 MHz, 氯仿 -d) δ ppm 1.06 (s, 9 H) 1.08 (s, 9 H) 1.33 - 1.48 (m, 2 H) 1.59 - 1.67 (m, 1 H) 1.70 - 1.95 (m, 4 H) 1.99 - 2.04 (m, 1 H) 2.07 - 2.31 (m, 5 H) 2.32 - 2.42 (m, 1 H) 2.75 (d, J=5.08 Hz, 1 H) 3.02 (dd, J=9.97, 4.49 Hz, 1 H) 3.22 (s, 3 H) 3.24 (s, 3 H) 3.29 - 3.33 (m, 1 H) 3.34 (s, 3 H) 3.38 (br s, 3 H) 3.57 (dd, J=6.64, 4.69 Hz, 1 H) 3.62 (t, J=4.89 Hz, 1 H) 3.67 - 3.77 (m, 1 H) 3.86 (br s, 3 H) 4.05 (td, J=10.26, 4.49 Hz, 1 H) 4.23 (s, 2 H) 4.43 (dd, J=7.62, 3.71 Hz, 1 H) 4.55 (d, J=5.08 Hz, 2 H) 5.54 - 5.66 (m, 1 H) 7.29 - 7.43 (m, 16 H) 7.49 - 7.59 (m, 2 H) 7.61 - 7.69 (m, 6 H) 7.72 - 7.78 (m, 2 H) 7.97 - 8.01 (m, 2 H) 8.02 - 8.08 (m, 2 H)

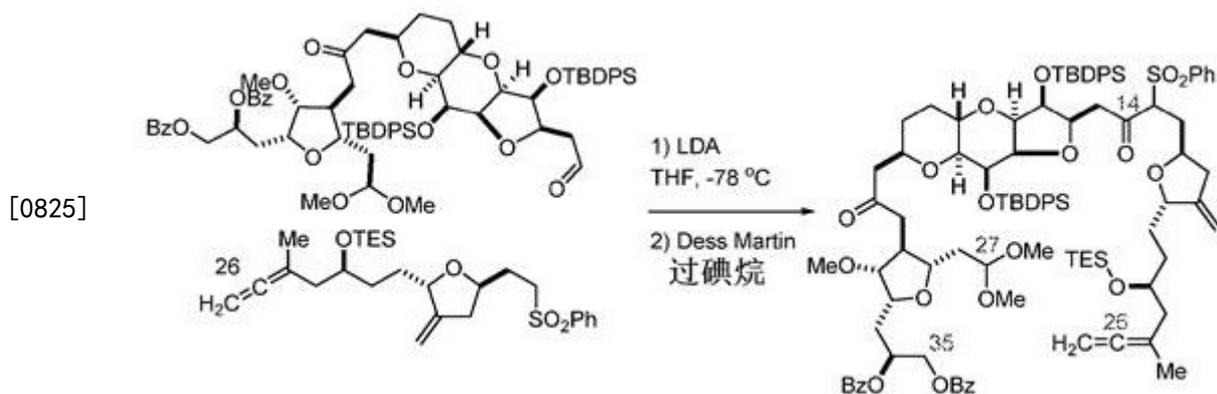
[0820] 二苯甲酸(R)-3-((2R,3R,4S,5S)-4-(3-((2R,3S,3aR,4aS,7R,8aS,9S,9aR)-3,9-双((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2-(2-氧代乙基)十氢呋喃并[3,2-b]吡喃并[2,3-e]吡喃-7-基)-2-氧代丙基)-5-(2,2-二甲氧基乙基)-3-甲氧基四氢呋喃-2-基)丙烷-1,2-二基酯



[0822] 在环境温度向二苯甲酸(R)-3-((2R,3R,4S,5S)-4-(3-((2R,3S,3aR,4aS,7R,8aS,9S,9aR)-3,9-双((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2-((R)-2,3-二羟基丙基)十氢呋喃并[3,2-b]吡喃并[2,3-e]吡喃-7-基)-2-氧代丙基)-5-(2,2-二甲氧基乙基)-3-甲氧基四氢呋喃-2-基)丙烷-1,2-二基酯 (51 mg, 0.039 mmol) 的 THF (2 mL) 溶液中加入水 (0.7 mL, 39 mmol) 和过碘酸钠 (50.6 mg, 0.237 mmol)。搅拌反应混合物直至已消耗所有原料。完成后,用30% (w/v) NaCl水溶液 (5 mL) 淬灭反应。用MTBE (12 mL) 萃取所得混合物并用30% (w/v) NaCl水溶液 (3 mL) 洗涤有机层两次并经MgSO₄干燥。过滤并真空浓缩提供 48 mg 目标产物,其为白色泡沫固体。将粗产物用于下一步而不经进一步纯化。

[0823] ¹H NMR (400 MHz, 苯 -d₆) δ ppm 1.19 (s, 9 H) 1.30 (s, 9 H) 1.35 - 1.44 (m, 2 H) 1.75 (dd, J=16.61, 4.89 Hz, 1 H) 1.85 - 1.92 (m, 1 H) 1.92 - 1.99 (m, 2 H) 2.08 - 2.22 (m, 3 H) 2.27 - 2.44 (m, 2 H) 2.50 - 2.61 (m, 2 H) 2.78 - 2.85 (m, 1 H) 2.85 - 2.93 (m, 1 H) 2.99 (dd, J=7.23, 4.10 Hz, 1 H) 3.12 - 3.17 (m, 1 H) 3.15 (s, 3 H) 3.18 - 3.21 (m, 1 H) 3.23 (s, 3 H) 3.28 (s, 3 H) 3.33 (d, J=3.13 Hz, 1 H) 3.62 - 3.75 (m, 2 H) 3.95 - 4.02 (m, 1 H) 4.05 (dd, J=6.45, 5.28 Hz, 1 H) 4.12 (dd, J=7.62, 2.54 Hz, 2 H) 4.24 (q, J=6.38 Hz, 1 H) 4.48 - 4.62 (m, 2 H) 4.76 (dd, J=7.23, 4.10 Hz, 1 H) 5.84 - 5.97 (m, 1 H) 6.92 - 6.98 (m, 2 H) 6.99 - 7.08 (m, 4 H) 7.19 - 7.38 (m, 12 H) 7.72 - 7.79 (m, 2 H) 7.82 - 7.95 (m, 6 H) 8.12 (d, J=7.43 Hz, 2 H) 8.17 (d, J=6.64 Hz, 2 H) 9.59 (s, 1 H)

[0824] 二苯甲酸(2R)-3-((2R,3R,4S,5S)-4-(3-((2R,3S,3aR,4aS,7R,8aS,9S,9aR)-3,9-双((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2-(4-((2R,5S)-5-((S)-5-甲基-3-((三乙基甲硅烷基)氧基)庚-5,6-二烯-1-基)-4-亚甲基四氢呋喃-2-基)-2-氧代-3-(苯基磺酰基)丁基)十氢呋喃并[3,2-b]吡喃并[2,3-e]吡喃-7-基)-2-氧代丙基)-5-(2,2-二甲氧基乙基)-3-甲氧基四氢呋喃-2-基)丙烷-1,2-二基酯

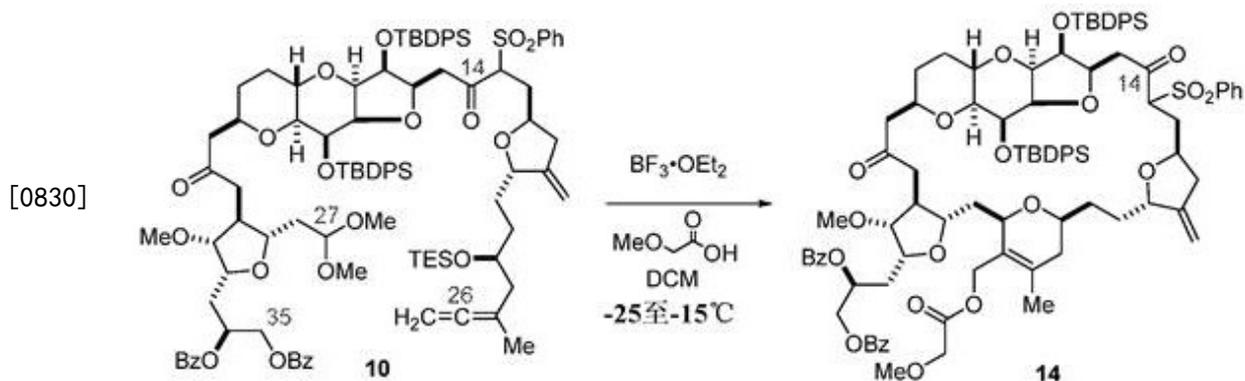


[0826] 在-78℃向三乙基(((S)-5-甲基-1-((2S,5R)-3-亚甲基-5-(2-(苯基磺酰基)乙基)四氢呋喃-2-基)庚-5,6-二烯-3-基)氧基)硅烷 (25.09 mg, 0.051 mmol)的THF (1.5 mL)溶液中加入0.35 M LDA/THF (0.156 mL, 0.055 mmol)。在-78℃下30 min后,加入二苯甲酸(R)-3-((2R,3R,4S,5S)-4-(3-((2R,3S,3aR,4aS,7R,8aS,9S,9aR)-3,9-双((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2-(2-氧代乙基)十氢呋喃并[3,2-b]吡喃并[2,3-e]吡喃-7-基)-2-氧代丙基)-5-(2,2-二甲氧基乙基)-3-甲氧基四氢呋喃-2-基)丙烷-1,2-二基酯 (43 mg, 0.034 mmol)的THF (1.5mL)溶液。在-78℃搅拌30 min后,用饱和NH₄Cl水溶液 (3 mL)、水 (2 mL)和MTBE (5 mL)处理反应混合物。使所得混合物升至环境温度并分离各层。用MTBE (10 mL)萃取水层,并将合并的有机层用30% (w/v) NaCl水溶液 (2 mL)洗涤两次并经MgSO₄干燥。过滤,真空浓缩,并通过硅胶柱色谱使用15 - 50%梯度的乙酸乙酯/正庚烷作为洗脱剂纯化,提供36 mg 二苯甲酸(2R)-3-((2R,3R,4S,5S)-4-(3-((2R,3S,3aR,4aS,7R,8aS,9S,9aR)-3,9-双((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2-(2-羟基-4-((2R,5S)-5-((S)-5-甲基-3-((三乙基甲硅烷基)氧基)庚-5,6-二烯-1-基)-4-亚甲基四氢呋喃-2-基)-3-(苯基磺酰基)丁基)十氢呋喃并[3,2-b]吡喃并[2,3-e]吡喃-7-基)-2-氧代丙基)-5-(2,2-二甲氧基乙基)-3-甲氧基四氢呋喃-2-基)丙烷-1,2-二基酯和起始醛的混合物,将其用于下一步而不经进一步纯化。

[0827] 在环境温度向粗产物的二氯甲烷 (1 mL)溶液中加入碳酸氢钠 (10.35 mg, 0.123 mmol)和Dess-Martin过碘烷 (26.1 mg, 0.062 mmol)。搅拌6 h后,将反应混合物用MTBE (5 mL)稀释并用饱和NaHCO₃水溶液 (3 mL)和饱和Na₂S₂O₃水溶液 (2 mL)处理。将所得混合物搅拌20 min并分离各层。用MTBE (12 mL)萃取水层并将合并的有机层用30% (w/v) NaCl水溶液洗涤两次并经MgSO₄干燥。过滤,真空浓缩,并通过硅胶柱色谱使用33 - 50%梯度的乙酸乙酯/正庚烷作为洗脱剂纯化,提供24 mg目标产物,其为1:1非对映异构混合物。

[0828] ¹H NMR (400 MHz, 氯仿 -d) δ ppm 0.49 - 0.64 (m, 6 H) 0.90 - 1.00 (m, 9 H) 1.04 - 1.14 (m, 18 H) 1.20 - 1.55 (m, 7 H) 1.60 - 1.64 (m, 1.5 H) 1.65 - 1.70 (m, 1.5 H) 1.71 - 2.70 (m, 18 H) 2.97 - 3.09 (m, 1 H) 3.22 (s, 1.5 H) 3.22 (s, 1.5 H) 3.24 (s, 1.5 H) 3.24 (s, 1.5 H) 3.25 - 3.31 (m, 1 H) 3.33 (s, 3 H) 3.36 - 3.48 (m, 1 H) 3.49 - 3.63 (m, 1 H) 3.65 - 3.90 (m, 3 H) 3.94 - 4.30 (m, 8 H) 4.39 - 4.45 (m, 1 H) 4.48 - 4.53 (m, 1 H) 4.53 - 4.58 (m, 3 H) 4.80 (br d, J=8.99 Hz, 1 H) 4.88 - 4.98 (m, 1 H) 5.52 - 5.64 (m, 1 H) 7.27 - 7.83 (m, 31 H) 8.00 (br d, J=7.43 Hz, 2 H) 8.05 (br d, J=7.82 Hz, 2 H)

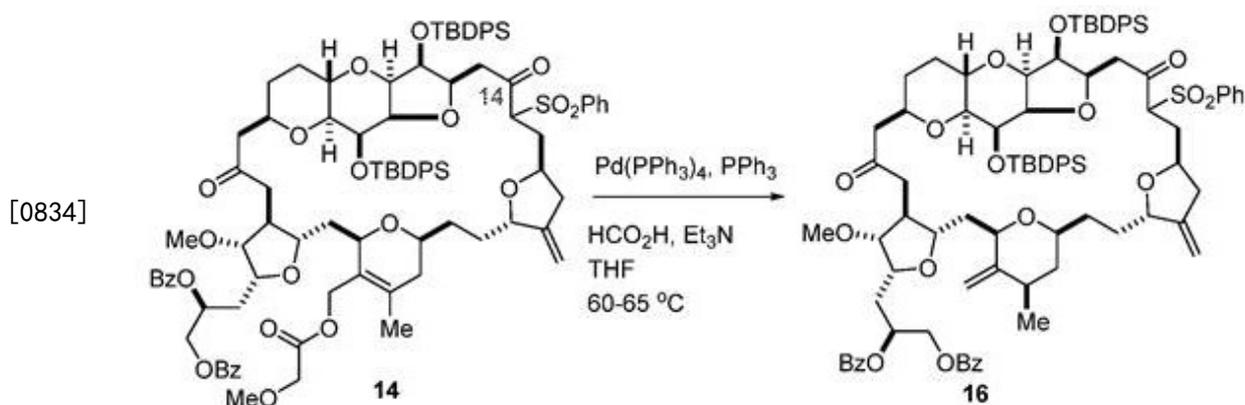
[0829] 化合物14



[0831] 在 -18°C 向二苯甲酸(2R)-3-((2R,3R,4S,5S)-4-(3-((2R,3S,3aR,4aS,7R,8aS,9S,9aR)-3,9-双((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2-(4-((2R,5S)-5-((S)-5-甲基-3-((三乙基甲硅烷基)氧基)庚-5,6-二烯-1-基)-4-亚甲基四氢呋喃-2-基)-2-氧代-3-(苯基磺酰基)丁基)十氢呋喃并[3,2-b]吡喃并[2,3-e]吡喃-7-基)-2-氧代丙基)-5-(2,2-二甲氧基乙基)-3-甲氧基四氢呋喃-2-基)丙烷-1,2-二基酯(12 mg, 5.484 μmol)的二氯甲烷(2.4 mL)溶液中加入甲氧基乙酸(0.017 mL, 0.219 mmol)和 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (5.6 μL , 0.044 mmol)。在 -25°C 至 -15°C 搅拌反应混合物直至环化完成。完成后,用饱和 NaHCO_3 水溶液(5 mL)淬灭反应。用MTBE(10 mL)萃取所得混合物两次。将合并的有机层用30% (w/v) NaCl 水溶液(3 mL)洗涤并经 MgSO_4 干燥。过滤,真空浓缩并通过硅胶柱色谱使用10 - 40%梯度的乙酸乙酯/正庚烷作为洗脱剂纯化,提供5.5 mg目标产物,其为3:2 非对映异构混合物。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 氯仿 $-d$) δ ppm 0.93 (s, 5 H) 0.99 (s, 4 H) 1.11 (s, 4 H) 1.13 (s, 5 H) 1.31 - 1.58 (m, 9 H) 1.70 (s, 1.2 H) 1.74 (s, 1.8 H) 1.74-2.12 (m, 6 H) 2.19 (br t, $J=6.25$ Hz, 2 H) 2.27 - 2.78 (m, 7 H) 2.95 (t, $J=9.18$ Hz, 0.4 H) 3.07 (t, $J=8.99$ Hz, 0.6 H) 3.32 (s, 1.8 H) 3.34 (s, 1.2 H) 3.35 - 3.39 (m, 2 H) 3.41 (s, 1.2 H) 3.42 (s, 1.8 H) 3.49 - 3.55 (m, 1 H) 3.56 - 3.62 (m, 1 H) 3.64 - 3.90 (m, 4 H) 3.99 (s, 0.8 H) 3.99 (s, 1.2 H) 4.01 - 4.10 (m, 2 H) 4.20 - 4.44 (m, 3 H) 4.50 - 4.59 (m, 2 H) 4.60 - 4.73 (m, 2 H) 4.77 (s, 0.4 H) 4.82 (s, 0.6 H) 4.87 (s, 0.4 H) 4.96 (s, 0.6 H) 5.50 - 5.64 (m, 1 H) 7.27 - 7.81 (m, 31 H) 7.96 - 8.10 (m, 4 H)

[0833] 化合物16

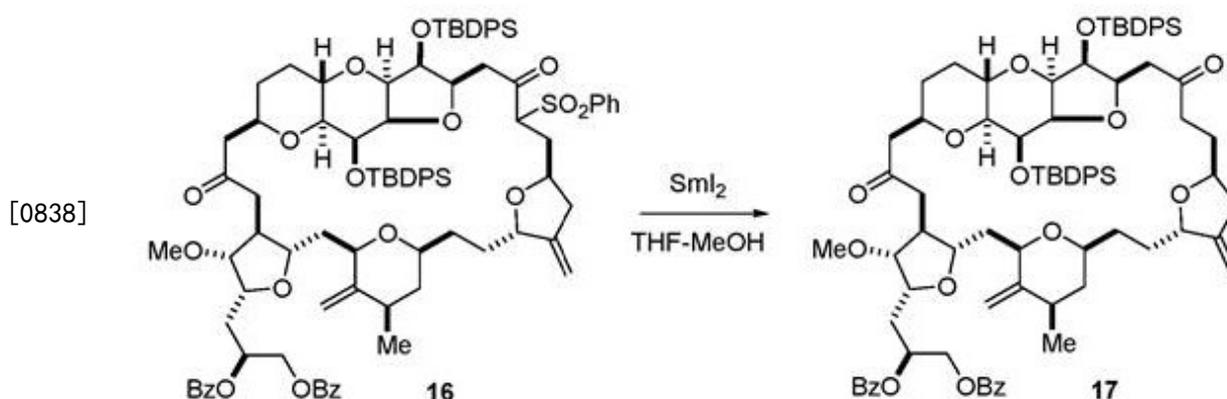


[0835] 向化合物14(5.5 mg, 3.309 μmol)的THF(1 mL)溶液中加入甲酸(6.35 μL , 0.165 mmol)、三乙胺(0.023 mL, 0.165 mmol)以及 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (1.147 mg, 0.993 μmol)和三苯基膦(1.041 mg, 3.971 μmol)的THF(0.1 mL)溶液。将所得混合物在 $60-65^\circ\text{C}$ 搅拌过夜并冷却至环境温度。将反应混合物用MTBE(10 mL)稀释,用饱和 NaHCO_3 水溶液(3 mL)

洗涤并经MgSO₄干燥。过滤,真空浓缩并通过硅胶柱色谱使用30 - 50%梯度的乙酸乙酯/正庚烷作为洗脱剂纯化,提供1.8 mg目标产物 (2:1 非对映异构混合物)。

[0836] ¹H NMR (400 MHz, 氯仿 -d) δ ppm 0.94 (s, 6H) 0.98 (s, 3 H) 1.03 (br d, J=6.25 Hz, 3 H) 1.10 (s, 3 H) 1.12 (s, 6 H) 1.27-1.76 (m, 8H) 1.90- 2.12 (m, 7 H) 2.21 (br t, J=6.25 Hz, 2 H) 2.27 - 2.82 (m, 8 H) 2.95 - 3.03 (m, 0.33 H) 3.10 (t, J=9.18 Hz, 0.66 H) 3.37 (s, 2 H) 3.38 (s, 1 H) 3.34 - 3.43 (m, 1 H) 3.44 - 3.51 (m, 1 H) 3.52 - 3.57 (m, 0.33 H) 3.60 - 3.86 (m, 5 H) 3.88-4.06 (m, 3 H) 4.13 - 4.21 (m, 2 H) 4.27 (t, J=6.25 Hz, 0.66 H) 4.32 (t, J=6.84 Hz, 0.33H) 4.54 - 4.62 (m, 3 H) 4.71 (s, 0.33 H) 4.74 (s, 0.66 H) 4.78 (s, 0.33 H) 4.81 (s, 0.33 H) 4.84 (br s, 1.3 H) 4.87 (br s, 0.33 H) 4.95 (s, 0.66 H) 5.59 - 5.67 (m, 1 H) 7.27 - 7.74 (m, 31 H) 7.98 - 8.02 (m, 2 H) 8.05 (br d, J=7.03 Hz, 2 H)

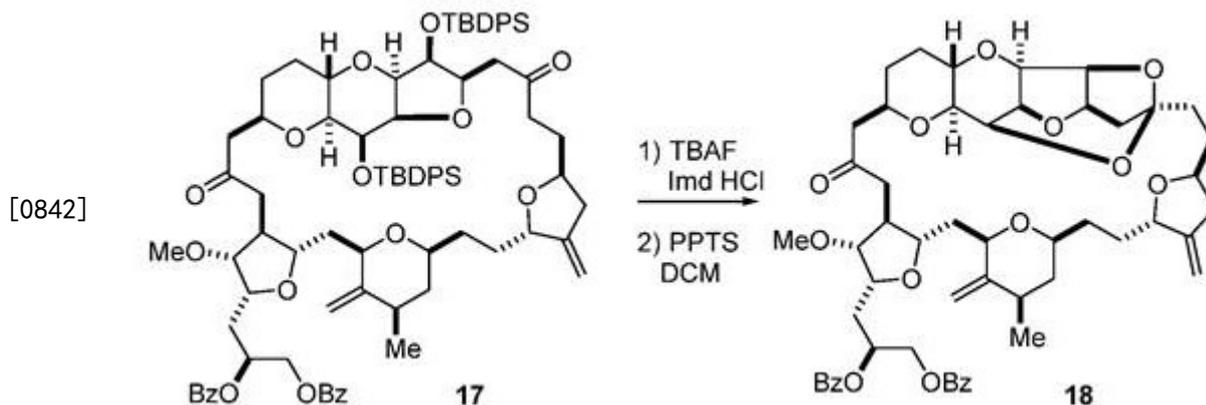
[0837] 化合物17



[0839] 在-78℃向化合物16 (1.8 mg, 1.144 μmol)的THF (0.5 mL)/甲醇 (0.25 mL)溶液中加入0.1 M 二碘化钐/THF (0.057 mL, 5.718 μmol)直至绿色持续。将反应混合物在-78℃搅拌10 min,并用饱和罗谢尔盐水溶液 (3 mL)和MTBE (5 mL)以及水 (2 mL)处理。将所得混合物温热至环境温度然后用MTBE (7 mL)萃取。将有机层用30% (w/v) NaCl水溶液 (3 mL)洗涤并经MgSO₄干燥。过滤,真空浓缩并通过硅胶柱色谱使用10 - 33%梯度的乙酸乙酯/正庚烷作为洗脱剂纯化,提供1.4 mg目标产物。

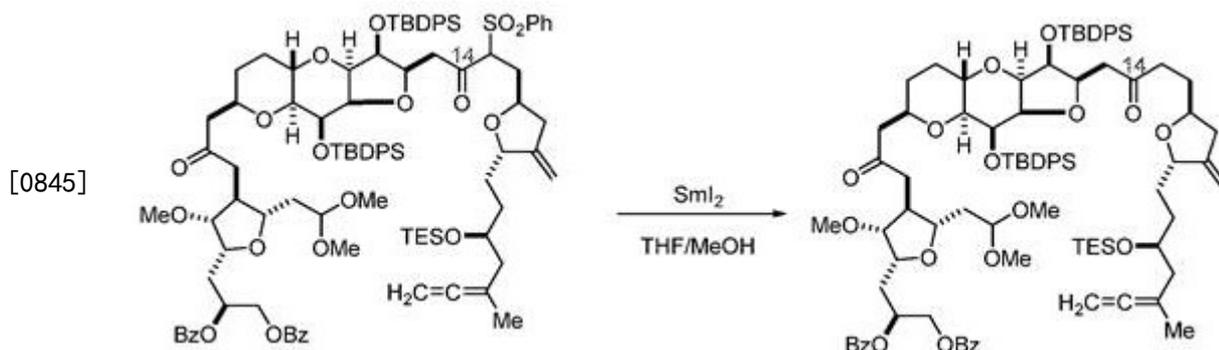
[0840] ¹H NMR (400 MHz, 氯仿 -d) δ ppm 0.98 (s, 9 H) 1.03 (br d, J=6.25 Hz, 3 H) 1.06 (s, 9 H) 1.27 - 2.15 (m, 11 H) 2.20 - 2.33 (m, 3 H) 2.56 - 2.81 (m, 5 H) 2.89-2.94 (m, 1H) 3.02 - 3.12 (m, 2 H) 3.41 (s, 3 H) 3.45 - 3.48 (m, 2 H) 3.68 (dd, J=5.86, 4.69 Hz, 1 H) 3.76 (br d, J=8.60 Hz, 2 H) 3.79 - 3.86 (m, 2 H) 3.86 - 3.96 (m, 2 H) 4.03 (dd, J=8.99, 3.52 Hz, 1 H) 4.10 - 4.19 (m, 1 H) 4.30 - 4.39 (m, 2 H) 4.55 - 4.60 (m, 2 H) 4.76 (s, 1 H) 4.82 (br s, 1 H) 4.85 (s, 1 H) 4.95 (d, J=1.17 Hz, 1 H) 5.57 - 5.66 (m, 1 H) 7.27 - 7.67 (m, 26 H) 8.01 (d, J=7.43 Hz, 2 H) 8.05 (d, J=7.43 Hz, 2 H).

[0841] 化合物18



[0843] 在环境温度向于小瓶中的化合物17 (1.4 mg, 0.976 μmol) 中加入THF (280 μL) 和N,N-二甲基乙酰胺 (98 μL)。加入TBAF (1.0 M, 于THF中, 49 μL , 0.049 mmol) 和咪唑盐酸盐 (2.6 mg, 0.024 mmol) 的混合物。在环境温度将所得混合物搅拌15 h, 然后用30% (w/v) NaCl水溶液 (2 mL) 和MTBE (3 mL) 处理。分离各层, 并用MTBE (每次3 mL) 萃取水层两次。真空浓缩合并的有机层。在环境温度将残余物溶于二氯甲烷 (0.5 mL) 并加入PPTS (0.9 mg, 3.6 μmol)。一旦原料已消耗, 就将反应混合物通过硅胶柱色谱使用庚烷/乙酸乙酯 (1/1) 和乙酸乙酯作为洗脱剂纯化以得到0.6 mg目标产物, 通过用真实可靠的样品进行NMR分析而确认。

[0844] 二苯甲酸(S)-3-((2R,3R,4S,5S)-4-(3-((2R,3S,3aR,4aS,7R,8aS,9S,9aR)-3,9-双((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2-(4-((2S,5S)-5-((S)-5-甲基-3-((三乙基甲硅烷基)氧基)庚-5,6-二烯-1-基)-4-亚甲基四氢呋喃-2-基)-2-氧代丁基)十氢呋喃并[3,2-b]吡喃并[2,3-e]吡喃-7-基)-2-氧代丙基)-5-(2,2-二甲氧基乙基)-3-甲氧基四氢呋喃-2-基)丙烷-1,2-二基酯

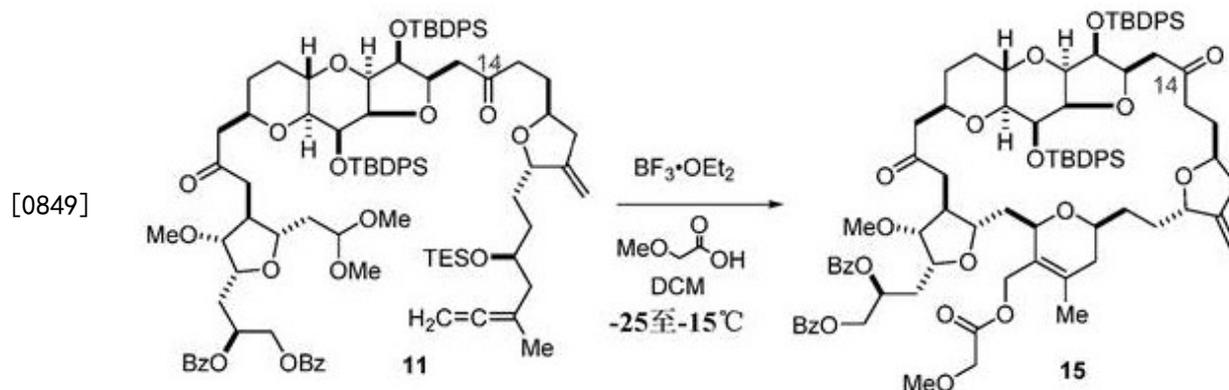


[0846] 在-78 $^{\circ}\text{C}$ 向二苯甲酸(S)-3-((2R,3R,4S,5S)-4-(3-((2R,3S,3aR,4aS,7R,8aS,9S,9aR)-3,9-双((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2-(4-((2R,5S)-5-((S)-5-甲基-3-((三乙基甲硅烷基)氧基)庚-5,6-二烯-1-基)-4-亚甲基四氢呋喃-2-基)-2-氧代-3-(苯基磺酰基)丁基)十氢呋喃并[3,2-b]吡喃并[2,3-e]吡喃-7-基)-2-氧代丙基)-5-(2,2-二甲氧基乙基)-3-甲氧基四氢呋喃-2-基)丙烷-1,2-二基酯 (12 mg, 6.856 μmol) 的THF (1.2 mL)/甲醇 (0.4 mL) 溶液中加入二碘化钐的THF溶液 (0.1 M, 0.34 mL, 34 μmol), 直至绿色持续。将反应混合物在-78 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌10 min, 并用饱和罗谢尔盐水溶液 (1.5 mL)、MTBE (3 mL) 和水 (1 mL) 处理。将所得混合物温热至环境温度并用MTBE (7 mL) 萃取。将有机层用30% (w/v) NaCl水溶液 (3 mL) 洗涤并经MgSO₄干燥。过滤, 真空浓缩并通过硅胶柱色谱使

用33 - 50%梯度的乙酸乙酯/正庚烷作为洗脱剂纯化,提供6.0 mg目标产物。

¹H NMR (400 MHz, 氯仿 -d) δ ppm 0.60 (q, J=7.82 Hz, 6 H) 0.96 (t, J=7.82 Hz, 9 H) 1.05 (s, 9 H) 1.06 (s, 9 H) 1.32 - 1.67 (m, 8 H) 1.69 (t, J=3.13 Hz, 3 H) 1.73 - 1.89 (m, 2 H) 1.90 - 1.98 (m, 1 H) 2.02 - 2.45 (m, 12 H) 2.54 - 2.64 (m, 1 H) 2.73 - 2.80 (m, 2 H) 2.97 (dd, J=9.77, 3.13 Hz, 1 H) 3.23 (s, 3 H) 3.24 (s, 3 H) 3.33 (br s, 4 H) 3.39 - 3.48 (m, 1 H) 3.52 - 3.63 (m, 2 H) 3.66 - 3.77 (m, 1 H) 3.78 - 3.93 (m, 3 H) 4.04 - 4.16 (m, 1 H) 4.18 - 4.25 (m, 2 H) 4.27 - 4.32 (m, 1 H) 4.35 (q, J=6.12 Hz, 1 H) 4.42 (dd, J=7.62, 3.71 Hz, 1 H) 4.51 - 4.58 (m, 4 H) 4.82 (d, J=1.56 Hz, 1 H) 4.95 (d, J=1.95 Hz, 1 H) 5.52 - 5.63 (m, 1 H) 7.26 - 7.46 (m, 16 H) 7.50 - 7.57 (m, 2 H) 7.63 - 7.70 (m, 6 H) 7.72 - 7.79 (m, 2 H) 7.98 - 8.01 (m, 2 H) 8.03 - 8.06 (m, 2 H)

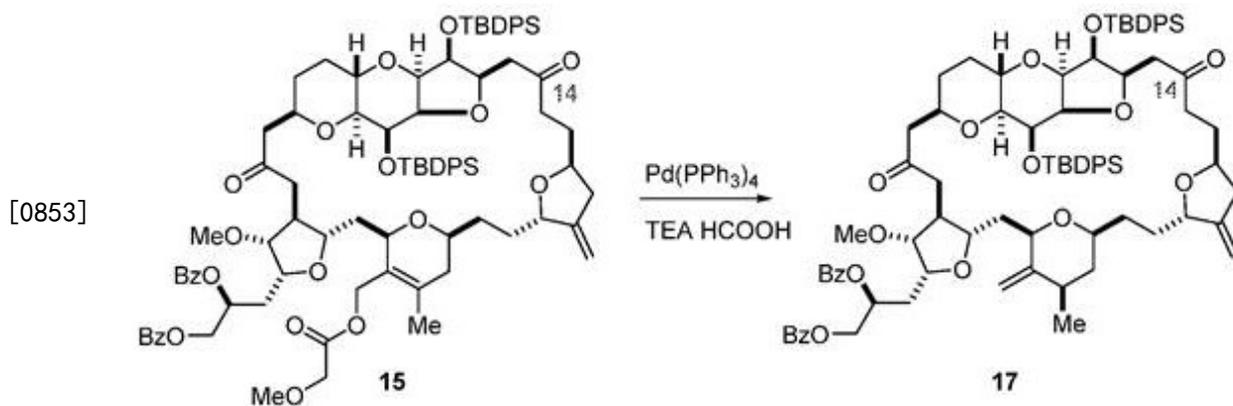
[0847] 化合物15



[0850] 在 -25 °C向二苯甲酸(R)-3-((2R,3R,4S,5S)-4-(3-((2R,3S,3aR,4aS,7R,8aS,9S,9aR)-3,9-双((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2-(4-((2S,5S)-5-((S)-5-甲基-3-((三乙基甲硅烷基)氧基)庚-5,6-二烯-1-基)-4-亚甲基四氢呋喃-2-基)-2-氧代丁基)十氢呋喃并[3,2-b]吡喃并[2,3-e]吡喃-7-基)-2-氧代丙基)-5-(2,2-二甲氧基乙基)-3-甲氧基四氢呋喃-2-基)丙烷-1,2-二基酯 (6.0 mg, 3.726 μmol)的二氯甲烷 (1.8 mL)溶液中加入甲氧基乙酸 (8.6 μL , 0.112 mmol)和 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (3.8 μL , 0.03 mmol)。在 -20 °C至 -15 °C搅拌反应混合物,并通过TLC监测反应。完成后,用饱和 NaHCO_3 水溶液 (2 mL)淬灭反应。用MTBE (10 mL)萃取所得混合物两次。将合并的有机层用30% (w/v) NaCl 水溶液 (2 mL)洗涤并经 MgSO_4 干燥。过滤,真空浓缩,并通过硅胶柱色谱使用10 - 40%梯度的乙酸乙酯/正庚烷作为洗脱剂纯化,提供2.8 mg目标产物。

¹H NMR (400 MHz, 氯仿 -d) δ ppm 0.98 (s, 9 H) 1.07 (s, 9H) 1.40 - 1.70 (m, 4 H) 1.73 (s, 3 H) 1.75 - 2.11 (m, 11 H) 2.20 (t, J=6.45 Hz, 2 H) 2.23 - 2.31 (m, 1 H) 2.49 (br d, J=2.74 Hz, 1 H) 2.50-2.55 (m, 1 H) 2.58 - 3.10 (m, 4 H) 2.92 - 3.02 (m, 1 H) 3.03 - 3.12 (m, 2 H) 3.39 (s, 3 H) 3.37-3.42 (m, 1 H) 3.42 (s, 3 H) 3.45 - 3.51 (m, 2 H) 3.63 - 3.70 (m, 2 H) 3.74 - 3.89 (m, 3 H) 3.94 (ddd, J=11.43, 7.72, 3.52 Hz, 1 H) 4.00 (s, 2 H) 4.04 (dd, J=8.79, 3.71 Hz, 1 H) 4.11 - 4.26 (m, 2 H) 4.33 (t, J=6.64 Hz, 2 H) 4.56 (d, J=4.69 Hz, 2 H) 4.60 - 4.72 (m, 2 H) 4.82 (s, 1 H) 4.95 (s, 1 H) 5.54 - 5.67 (m, 1 H) 7.29 - 7.45 (m, 16 H) 7.49 - 7.57 (m, 2 H) 7.57 - 7.70 (m, 8 H) 7.98 - 8.02 (m, 2 H) 8.02 - 8.08 (m, 2 H)

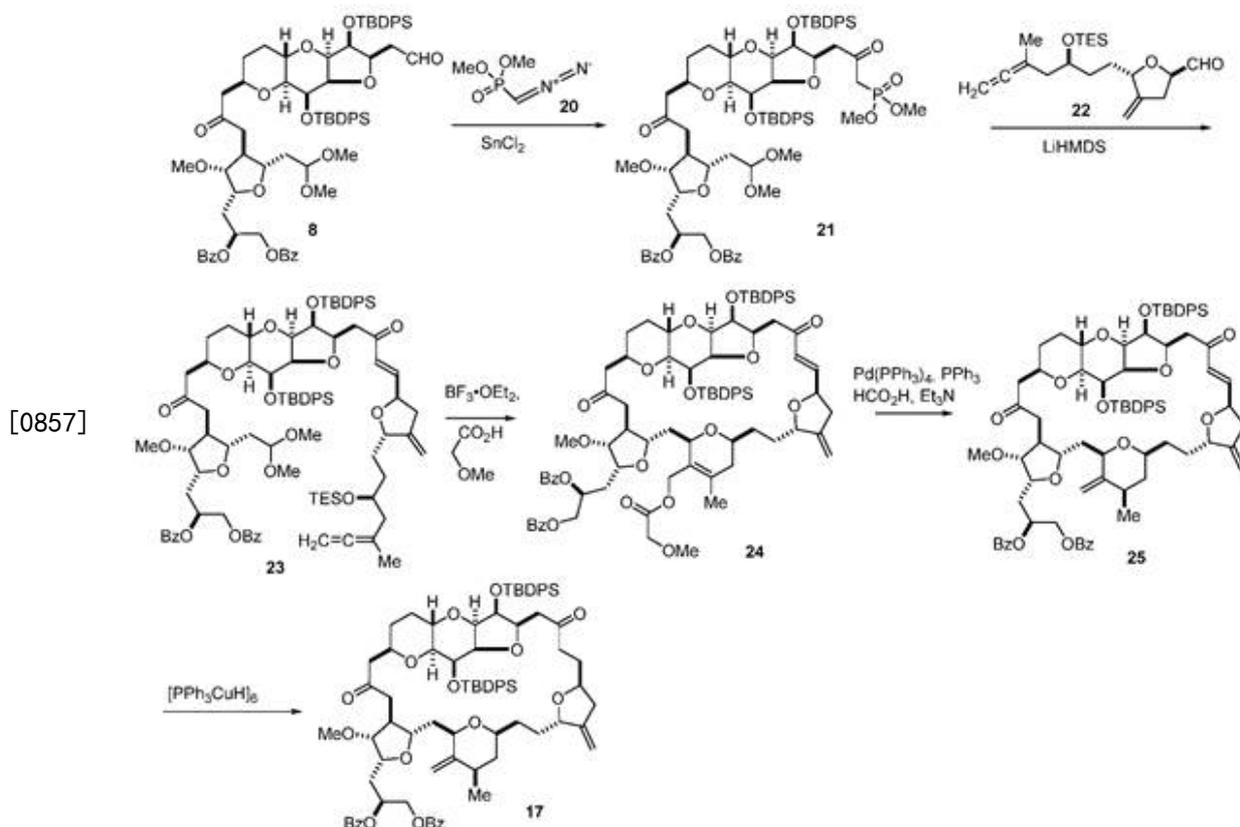
[0851] 化合物17



[0854] 向化合物15 (1.3 mg, 0.85 μmol)的THF (0.5 mL)溶液中加入甲酸 (1.6 μL , 0.043 mmol)、三乙胺 (6.0 μL , 0.043 mmol)以及Pd(Ph₃P)₄ (0.5 mg, 0.42 μmol)和三苯基膦 (0.5 mg, 1.7 μmol)的THF (0.1 mL)溶液。将所得混合物在60-65°C搅拌过夜并冷却至环境温度。将反应混合物用MTBE (5 mL)稀释,用饱和NaHCO₃水溶液 (1 mL)和30% (w/v) NaCl水溶液 (1 mL)洗涤,并经MgSO₄干燥。过滤,真空浓缩,并通过硅胶柱色谱使用20 - 50%梯度的乙酸乙酯/正庚烷作为洗脱剂纯化,提供0.2 mg目标产物,通过与真实可靠样品进行NMR比较而确认。

[0855] 经化合物(IC)的替代合成

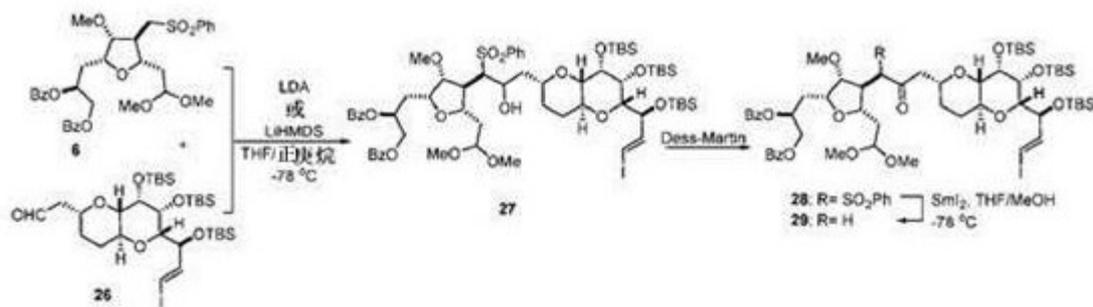
[0856] 化合物17也可以根据以下反应顺序由化合物8制备。



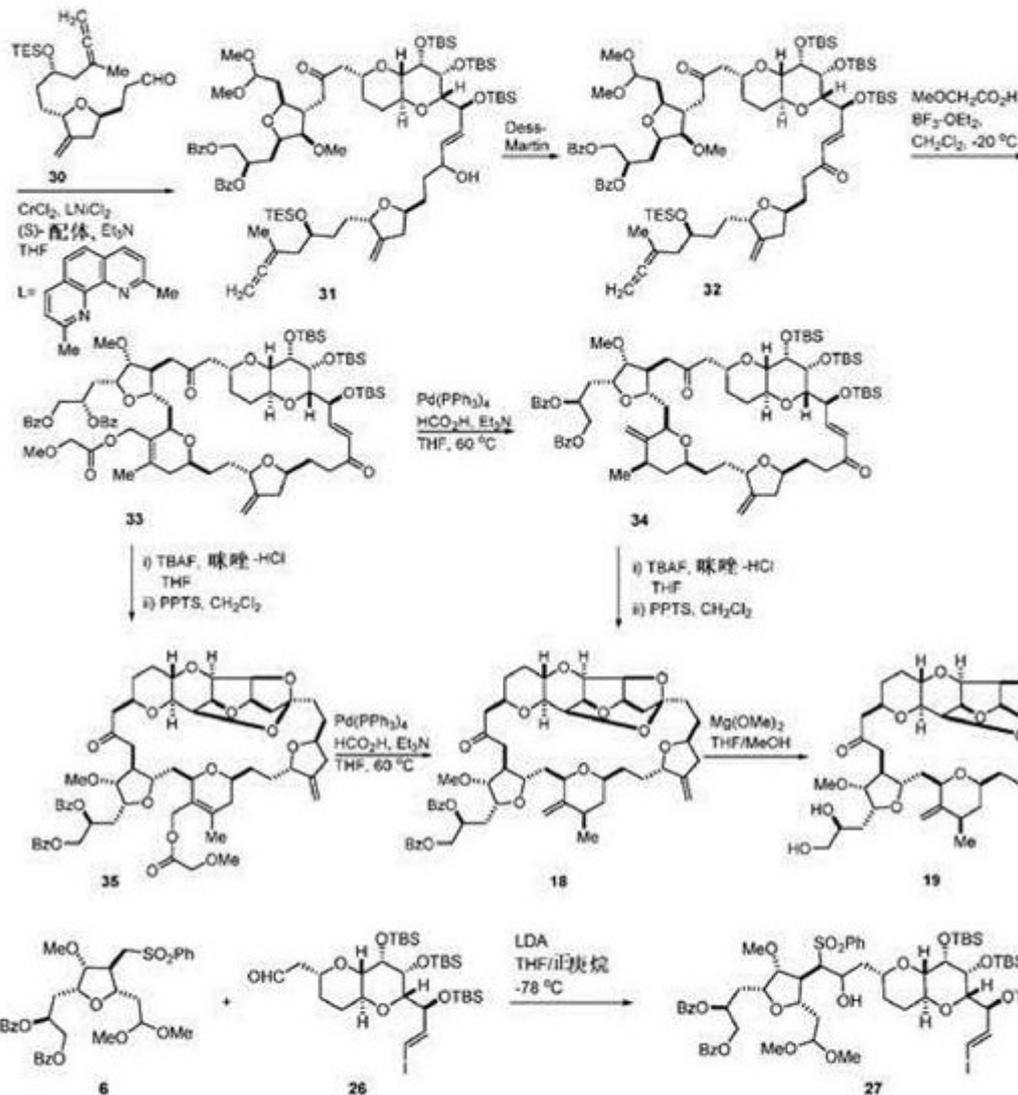
[0858] 如上述方案所阐明的,化合物8可以与Seyferth-Gilbert试剂20在SnCl₂的存在下反应以得到化合物21,其在与强碱(例如LiHMDS)和化合物22反应后可以得到化合物23。可以使化合物23与亲氧的路易斯酸和羧酸经普林斯反应以得到化合物24,其在烯丙基还原

(例如Pd-催化的烯丙基还原)和1,4-还原(例如用Stryker试剂)后得到化合物17。

[0859] 实施例2 -通过式(IJ)的化合物制备软海绵素大环内酯类似物



[0860]

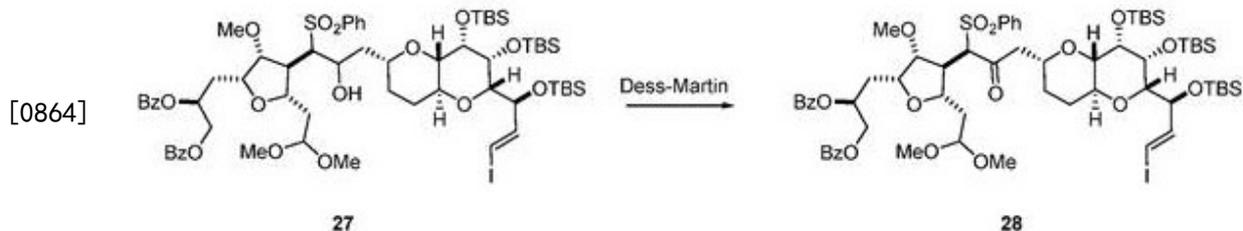


[0861]

[0862] 二苯甲酸(2S)-3-((2R,3R,4S,5S)-4-((1R)-3-((2R,4aS,6S,7R,8S,8aS)-7,8-双((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-6-((S,E)-1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-碘烯丙基)八氢吡喃并[3,2-b]吡喃-2-基)-2-羟基-1-(苯基磺酰基)丙基)-5-(2,2-二甲氧基乙基)-3-甲氧基四氢呋喃-2-基)丙烷-1,2-二基酯

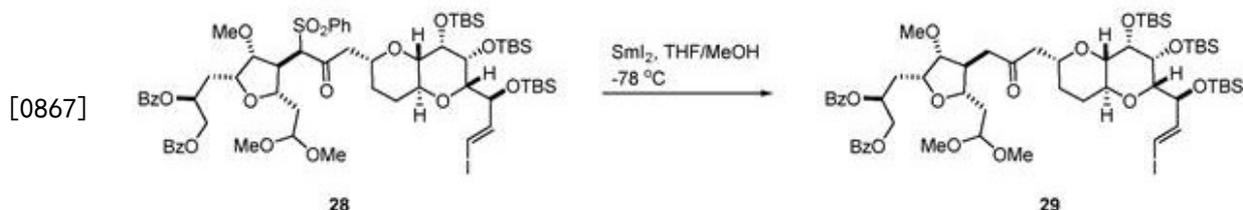
[0863] 将二苯甲酸(S)-3-((2R,3R,4S,5S)-5-(2,2-二甲氧基乙基)-3-甲氧基-4-((苯基磺酰基)甲基)四氢呋喃-2-基)丙烷-1,2-二基酯(4.95 g, 7.89 mmol)(与THF共沸两次)

的THF (40.5 mL)溶液冷却至 -78°C ,并用新制备的二异丙基氨基锂(LDA, 19.7 mL, 0.40 M)处理,保持内部温度低于 -68°C 。在 -78°C 搅拌30 min后,用2-((2*R*, 4*aS*, 6*S*, 7*R*, 8*S*, 8*aS*)-7,8-双((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-6-((*S*,*E*)-1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-碘烯丙基)八氢吡喃并[3,2-*b*]吡喃-2-基)乙醛(4.50 g, 6.07 mmol)的正庚烷(54.0 mL)溶液处理混合物15 min,保持内部温度低于 -65°C 。在 -78°C 搅拌混合物2 h,此时用饱和 NH_4Cl 水溶液(45.0 mL)淬灭反应并用甲基叔丁基醚(MTBE, 45.0 mL)萃取两次。将有机层合并,经 MgSO_4 干燥并真空浓缩以得到标题化合物(8.6 g, 104%)。



[0865] 二苯甲酸(*S*)-3-((2*R*, 3*R*, 4*S*, 5*S*)-4-((*R*)-3-((2*R*, 4*aS*, 6*S*, 7*R*, 8*S*, 8*aS*)-7,8-双((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-6-((*S*,*E*)-1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-碘烯丙基)八氢吡喃并[3,2-*b*]吡喃-2-基)-2-氧代-1-(苯基磺酰基)丙基)-5-(2,2-二甲氧基乙基)-3-甲氧基四氢呋喃-2-基)丙烷-1,2-二基酯

[0866] 将粗二苯甲酸(2*R*)-3-((2*R*, 3*R*, 4*S*, 5*S*)-4-((1*S*)-3-((2*R*, 4*aS*, 6*S*, 7*R*, 8*S*, 8*aS*)-7,8-双((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-6-((*S*,*E*)-1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-碘烯丙基)八氢吡喃并[3,2-*b*]吡喃-2-基)-2-羟基-1-(苯基磺酰基)丙基)-5-(2,2-二甲氧基乙基)-3-甲氧基四氢呋喃-2-基)丙烷-1,2-二基酯(10.8 g, 7.88 mmol)的 CH_2Cl_2 (162 mL)溶液用Dess-Martin过碘烷(4.01 g, 9.45 mmol)处理,并在室温搅拌2 h。用饱和 NaHCO_3 水溶液(86 mL)和20% (w/v) Na_2SO_3 水溶液(86 mL)淬灭反应。用MTBE(86 mL)萃取混合物两次。将有机层合并,经 MgSO_4 干燥,并真空浓缩以得到标题化合物(11.23 g, 104%)。

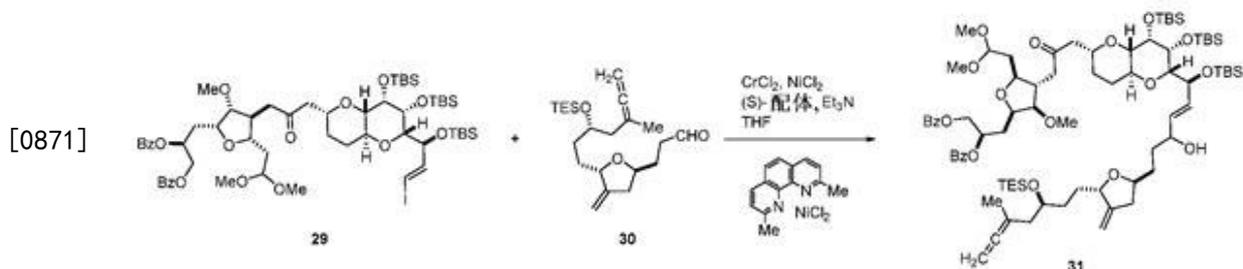


[0868] 二苯甲酸(*S*)-3-((2*R*, 3*R*, 4*S*, 5*S*)-4-(3-((2*R*, 4*aS*, 6*S*, 7*R*, 8*S*, 8*aS*)-7,8-双((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-6-((*S*,*E*)-1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-碘烯丙基)八氢吡喃并[3,2-*b*]吡喃-2-基)-2-氧代丙基)-5-(2,2-二甲氧基乙基)-3-甲氧基四氢呋喃-2-基)丙烷-1,2-二基酯

[0869] 将粗二苯甲酸(*R*)-3-((2*R*, 3*R*, 4*S*, 5*S*)-4-((*S*)-3-((2*R*, 4*aS*, 6*S*, 7*R*, 8*S*, 8*aS*)-7,8-双((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-6-((*S*,*E*)-1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-碘烯丙基)八氢吡喃并[3,2-*b*]吡喃-2-基)-2-氧代-1-(苯基磺酰基)丙基)-5-(2,2-二甲氧基乙基)-3-甲氧基四氢呋喃-2-基)丙烷-1,2-二基酯(10.75 g, 7.87 mmol)在THF(82 mL)和甲醇(56 mL)的混合物中的溶液冷却至 -78°C ,并用0.1 M SmI_2/THF (197 mL, 19.7 mmol)处理40 min,保持内部温度低于 -60°C 。在 -78°C 搅拌所得混合物1 h。用40% (w/v) 罗

谢尔盐的水溶液 (153 mL) 淬灭反应, 并将所得混合物温热至室温。用碳酸钾 (32.6 g, 236 mmol) 处理后, 将混合物在室温搅拌 30 min 并用 MTBE (108 mL) 萃取两次。将有机层合并, 用盐水洗涤, 并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱 (乙酸乙酯/正庚烷=10%至25%) 纯化以得到标题化合物 (6.65 g, 69%, 经3步)。

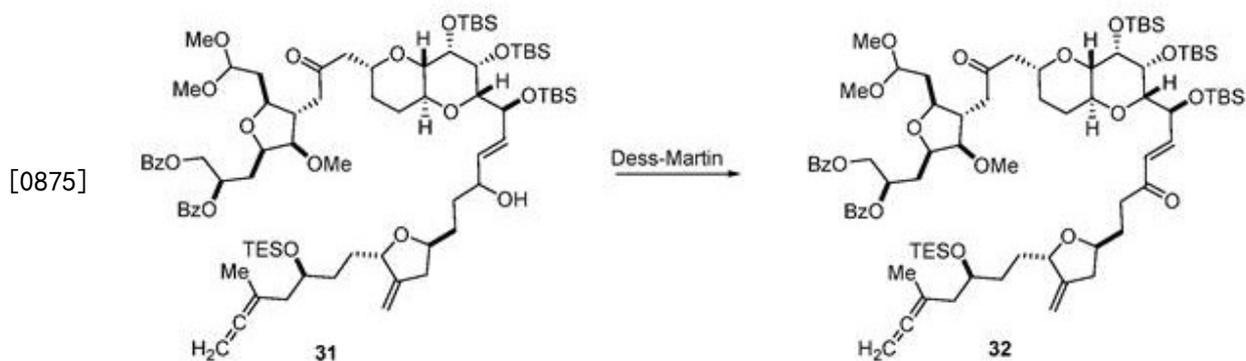
¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm -0.01 (s, 3H), 0.01 (s, 3H), 0.02 (s, 3H), 0.08 (s, 6H), 0.09 (s, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.91 (s, 9H), 0.92 (s, 9H), 1.21-1.40 (m, 2H), 1.67-1.76 (m, 1H), 1.82-1.97 (m, 3H), 2.12-2.25 (m, 2H), 2.34 (dd, $J=16.61, 4.89$ Hz, 1H), 2.42-2.46 (m, 3H), 2.66 (dd, $J=16.41, 7.82$ Hz, 1H), 2.92 (dd, $J=9.57, 2.15$ Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.39-3.48 (m, 2H), 3.49-3.57 (m, 1H), 3.77-3.94 (m, 4H), 4.03 (s, 1H), 4.45 (dd, $J=6.64, 4.69$ Hz, 1H), 4.55 (d, $J=5.08$ Hz, 2H), 4.87 (dd, $J=8.01, 3.32$ Hz, 1H), 5.50-5.67 (m, 1H), 6.27 (d, $J=14.46$ Hz, 1H), 6.84 (dd, $J=14.46, 7.82$ Hz, 1H), 7.35-7.48 (m, 4H), 7.49-7.63 (m, 2H), 7.91-8.11 (m, 4H).



[0872] 二苯甲酸 (2R) -3- ((2R, 3R, 4S, 5S) -4- (3- ((2R, 4aS, 6S, 7R, 8S, 8aS) -7,8-双((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基) -6- ((1S, E) -1- ((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基) -4-羟基-6- ((2S, 5S) -5- ((S) -5-甲基-3- ((三乙基甲硅烷基)氧基)庚-5,6-二烯-1-基) -4-亚甲基四氢呋喃-2-基)己-2-烯-1-基)八氢吡喃并[3,2-b]吡喃-2-基) -2-氧代丙基) -5- (2,2-二甲氧基乙基) -3-甲氧基四氢呋喃-2-基)丙烷-1,2-二基酯

[0873] 将三颈瓶用氮气净化并装入 (S) -N- (2- (4-异丙基-4,5-二氢噁唑-2-基) -6-甲基苯基)甲磺酰胺 ((S) -配体, 2.42 g, 8.16 mmol)。用氮气净化 5 min 后, 加入氯化亚铬 (1.00 g, 8.16 mmol)。用氮气净化 5 min 后, 将混合物加热至 35°C 并用 Et₃N (1.14 mL, 8.16 mmol) 处理, 保持内部温度低于 35°C。将混合物在 30 - 35°C 搅拌 1 h。冷却至 0°C 后, 将混合物用氯化镍 (II) 2,9-二甲基-1,10-邻二氮杂菲络合物 (0.069 g, 0.20 mmol), 以及 3- ((2S, 5S) -5- ((S) -5-甲基-3- ((三乙基甲硅烷基)氧基)庚-5,6-二烯-1-基) -4-亚甲基四氢呋喃-2-基)丙醛 (1.066 g, 2.815 mmol) 和二苯甲酸 (R) -3- ((2R, 3R, 4S, 5S) -4- (3- ((2R, 4aS, 6S, 7R, 8S, 8aS) -7,8-双((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基) -6- ((S, E) -1- ((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基) -3-碘烯丙基)八氢吡喃并[3,2-b]吡喃-2-基) -2-氧代丙基) -5- (2,2-二甲氧基乙基) -3-甲氧基四氢呋喃-2-基)丙烷-1,2-二基酯 (2.5 g, 2.04 mmol) 的 THF (11.25 mL) 溶液处理。将混合物在 0°C 搅拌 5 min 并在室温搅拌 16 h。冷却至 0°C 后, 将混合物用 1,2-乙二胺 (2.05 mL, 30.6 mmol) 处理并在室温搅拌 1 h。将混合物用水 (25 mL) 和正庚烷 (37.5 mL) 处理。分离有机层, 并用 MTBE (30.0 mL) 萃取水层两次。将有机层合并, 经 MgSO₄ 干燥, 并真空浓缩。将残余物用 2-丙醇 (约 10 mL) 处理并在室温搅拌 1 h。将沉淀的配体滤出并用 2-丙醇冲洗。真空浓缩滤液。将残余物通过硅胶柱色谱 (乙酸乙酯/正庚烷=10%至40%) 纯化以得到标题化合物 (1.398 g, 46%, 两种异构体的混合物)。

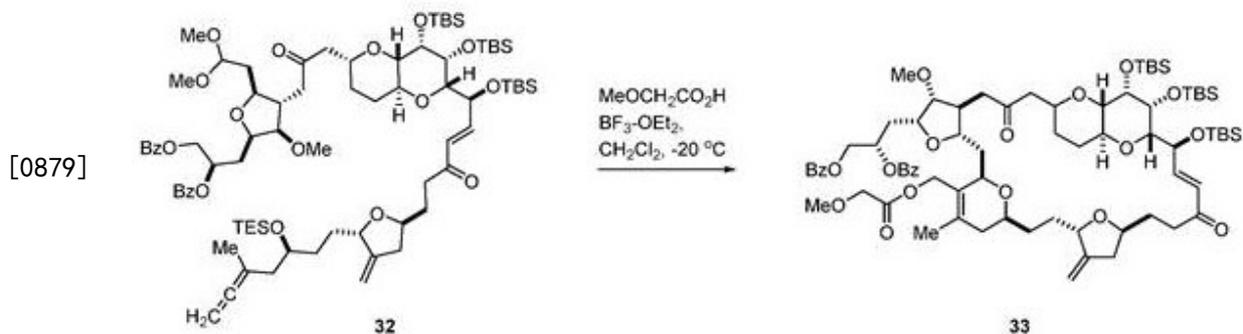
[0874] ¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d, 两种异构体的混合物) δ ppm -0.01 (s, 6H), 0.01-0.04 (m, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.08-0.12 (m, 6H), 0.59 (q, *J*=8.08 Hz, 6H), 0.79-0.87 (m, 9H), 0.88-0.92 (m, 9H), 0.92-0.94 (m, 9H), 0.96 (t, *J*=8.21 Hz, 9H), 1.48-1.66 (m, 12H), 1.68 (t, *J*=2.93 Hz, 3H), 1.77-1.85 (m, 1H), 1.85-1.92 (m, 2H), 2.06-2.35 (m, 7H), 2.41-2.52 (m, 3H), 2.58-2.73 (m, 2H), 2.87-2.97 (m, 1H), 3.26 (2s, 6H), 3.35 (s, 3H), 3.38-3.42 (m, 1H), 3.43-3.60 (m, 2H), 3.73-3.85 (m, 3H), 3.86-3.94 (m, 2H), 3.96-4.07 (m, 2H), 4.31-4.40 (m, 1H), 4.42-4.47 (m, 1H), 4.50-4.64 (m, 4H), 4.83 (s, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.99-5.10 (m, 1H), 5.49-5.62 (m, 1H), 5.62-5.75 (m, 1H), 5.78-5.99 (m, 1H), 7.35-7.47 (m, 4H), 7.48-7.64 (m, 2H), 7.93-8.13 (m, 4H).



[0876] 二苯甲酸(R)-3-((2*R*, 3*R*, 4*S*, 5*S*)-4-(3-((2*R*, 4*aS*, 6*S*, 7*R*, 8*S*, 8*aS*)-7,8-双((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-6-((*S*,*E*)-1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-6-((2*S*, 5*S*)-5-((*S*)-5-甲基-3-((三乙基甲硅烷基)氧基)庚-5,6-二烯-1-基)-4-亚甲基四氢呋喃-2-基)-4-氧代己-2-烯-1-基)八氢吡喃并[3,2-*b*]吡喃-2-基)-2-氧代丙基)-5-(2,2-二甲氧基乙基)-3-甲氧基四氢呋喃-2-基)丙烷-1,2-二基酯

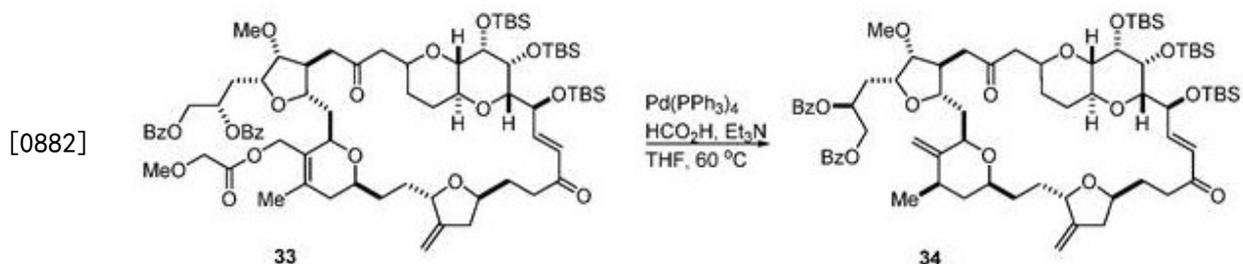
[0877] 将二苯甲酸(2*R*)-3-((2*R*, 3*R*, 4*S*, 5*S*)-4-(3-((2*R*, 4*aS*, 6*S*, 7*R*, 8*S*, 8*aS*)-7,8-双((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-6-((1*S*,*E*)-1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-4-羟基-6-((2*S*, 5*S*)-5-((*S*)-5-甲基-3-((三乙基甲硅烷基)氧基)庚-5,6-二烯-1-基)-4-亚甲基四氢呋喃-2-基)己-2-烯-1-基)八氢吡喃并[3,2-*b*]吡喃-2-基)-2-氧代丙基)-5-(2,2-二甲氧基乙基)-3-甲氧基四氢呋喃-2-基)丙烷-1,2-二基酯(0.957 g, 0.647 mmol)的CH₂Cl₂(9.6 mL)溶液用碳酸氢钠水溶液(0.163 g, 1.94 mmol)和Dess-Martin过碘烷(0.33 g, 0.78 mmol)处理。将混合物在室温搅拌40 min。用20% (w/v) Na₂SO₃水溶液(7.66 mL)和饱和NaHCO₃水溶液(7.66 mL)淬灭反应。用MTBE(9.57 mL)萃取混合物两次。将有机层合并,用盐水(9.6 mL)洗涤,并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱(乙酸乙酯/正庚烷=10%至40%)纯化以得到标题化合物(828 mg, 87%)。

[0878] ¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm -0.03 (s, 3H), -0.01 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.11 (s, 6H), 0.58 (q, *J*=7.43 Hz, 6H), 0.86 (s, 9H), 0.92 (s, 9H), 0.93 (s, 9H), 0.96 (t, *J*=7.82 Hz, 9H), 1.47-1.66 (m, 7H), 1.68 (t, *J*=3.32 Hz, 3H), 1.71-1.84 (m, 4H), 1.85-1.93 (m, 2H), 2.05-2.17 (m, 2H), 2.18-2.34 (m, 5H), 2.52-2.78 (m, 5H), 2.86-2.97 (m, 1H), 3.26 (2s, 6H), 3.28-3.32 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.37-3.45 (m, 1H), 3.46-3.56 (m, 1H), 3.73-3.86 (m, 2H), 3.87-3.97 (m, 3H), 3.97-4.07 (m, 2H), 4.33 (br s, 1H), 4.39-4.49 (m, 1H), 4.51-4.63 (m, 4H), 4.83 (s, 1H), 4.96 (s, 1H), 5.04-5.18 (m, 1H), 5.49-5.66 (m, 1H), 6.29 (d, *J*=16.02 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J*=16.22, 7.23 Hz, 1H), 7.33-7.48 (m, 4H), 7.48-7.62 (m, 2H), 7.97-8.13 (m, 4H).



[0880] 化合物33. 将二苯甲酸 (*R*)-3-((2*R*, 3*R*, 4*S*, 5*S*)-4-(3-((2*R*, 4*aS*, 6*S*, 7*R*, 8*S*, 8*aS*)-7,8-双((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-6-((*S*,*E*)-1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-6-((2*S*, 5*S*)-5-((*S*)-5-甲基-3-((三乙基甲硅烷基)氧基)庚-5,6-二烯-1-基)-4-亚甲基四氢呋喃-2-基)-4-氧代己-2-烯-1-基)八氢吡喃并[3,2-*b*]吡喃-2-基)-2-氧代丙基)-5-(2,2-二甲氧基乙基)-3-甲氧基四氢呋喃-2-基)丙烷-1,2-二基酯 (0.10 g, 0.068 mmol) 的 CH₂Cl₂ (22 mL) 溶液冷却至 -25 °C, 并用甲氧基乙酸 (0.104 mL, 1.36 mmol) 和 BF₃ · OEt₂ (0.026 mL, 0.20 mmol) 处理。将混合物在 -25 °C 至 -15 °C 搅拌 3 h。加入另外的 BF₃ · OEt₂ (0.017 mL, 0.135 mmol), 并在 -15 至 -25 °C 继续搅拌另外 1 h。用饱和 NaHCO₃ 水溶液 (20 mL) 淬灭反应。用 MTBE (20 mL) 萃取混合物两次。将有机层合并, 用盐水洗涤, 并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱 (乙酸乙酯/正庚烷=10%至40%) 纯化以得到标题化合物 (26 mg, 28%)。

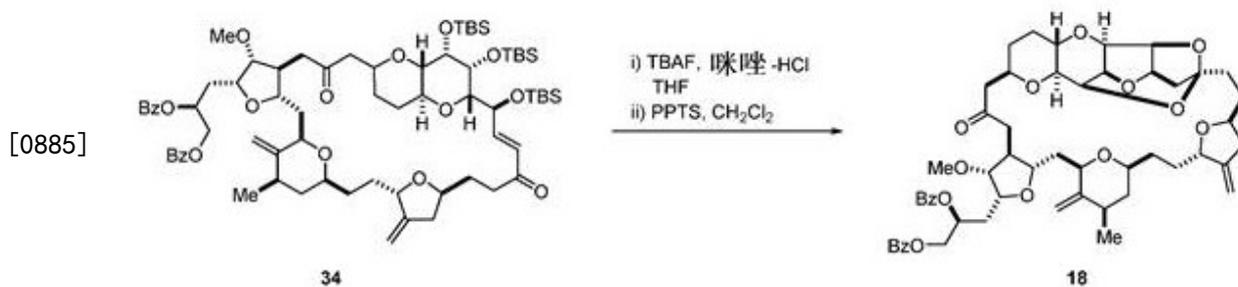
¹H NMR (400 MHz, 氯仿 -*d*) δ ppm -0.05 (s, 3H), 0.03 (s, 3H), 0.12 (s, 9H), 0.16 (s, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.93 (s, 9H), 0.96 (s, 9H), 1.29-1.43 (m, 3H), 1.44-1.55 (m, 2H), 1.62-1.80 (m, 5H), 1.73 (s, 3H), 1.80-2.02 (m, 5H), 2.13-2.23 (m, 2H), 2.24-2.36 (m, 1H), 2.38-2.51 (m, 3H), 2.51-2.61 (m, 1H), 2.63-2.75 (m, 3H), 2.83 (dd, *J*=16.41, 6.64 Hz, 1H), 2.92 (dd, *J*=9.38, 1.95 Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.35-3.44 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.49-3.63 (m, 2H), 3.72-3.85 (m, 1H), 3.85-3.94 (m, 2H), 3.98 (s, 2H), 4.00-4.08 (m, 3H), 4.16-4.24 (m, 1H), 4.25-4.33 (m, 1H), 4.45-4.59 (m, 2H), 4.61-4.75 (m, 1H), 4.83 (br s, 1H), 4.94-5.05 (m, 2H), 5.48-5.73 (m, 1H), 6.34 (d, *J*=16.02 Hz, 1H), 7.19-7.29 (m, 1H), 7.34-7.48 (m, 4H), 7.49-7.61 (m, 2H), 7.91-8.16 (m, 4H).



[0883] 化合物34. 向 Pd(Ph₃P)₄ (2.1 mg, 1.80 μmol) 和三苯基膦 (1.9 mg, 7.2 μmol) 在 THF (1.0 mL) 中的混合物中加入化合物 33 (25 mg, 0.018 mmol) 的 THF (1.0 mL) 溶液、甲酸 (0.017 mL, 0.45 mmol) 和三乙胺 (0.063 mL, 0.45 mmol)。将混合物在 60 °C 搅拌 3 天 (d)。加入另外的 Pd(Ph₃P)₄ (2.1 mg, 1.8 μmol)、三乙胺 (0.063 mL, 0.45 mmol) 和甲酸 (0.017 mL, 0.45 mmol), 并在 60 °C 继续搅拌 1 天。将混合物用 MTBE 稀释并用饱和 NaHCO₃ 水溶液洗涤。将有机层真空浓缩并通过硅胶柱色谱 (乙酸乙酯/正庚烷=10%-25%) 纯

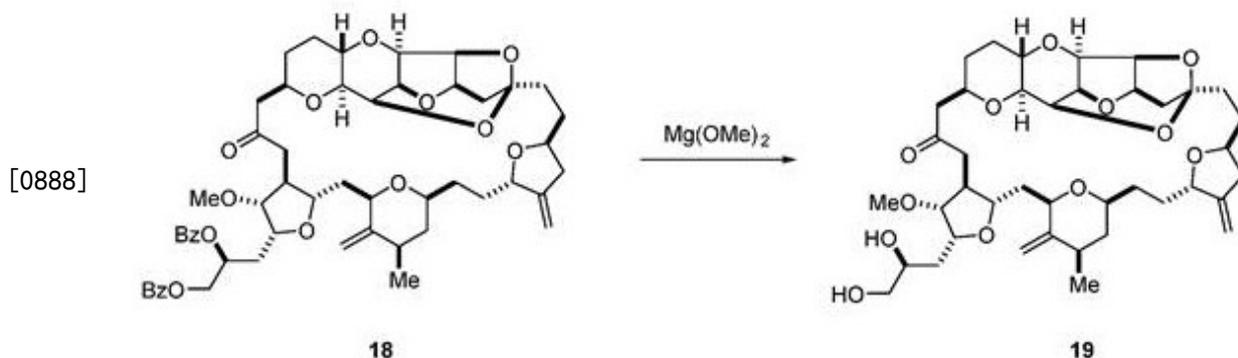
化以得到标题化合物 (17 mg, 73%)。

[0884] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 氯仿 $-d$) δ ppm -0.06 (s, 3H), 0.02 (s, 3H), 0.11 (s, 9H), 0.18 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.95 (s, 9H), 0.98 (s, 9H), 1.07 (d, $J=6.25$ Hz, 3H), 1.24-1.34 (m, 2H), 1.35-1.45 (m, 1H), 1.47-1.56 (m, 3H), 1.56-1.64 (m, 1H), 1.64-1.73 (m, 3H), 1.74-1.84 (m, 3H), 1.85-1.94 (m, 1H), 1.96-2.04 (m, 1H), 2.15-2.36 (m, 4H), 2.43-2.58 (m, 3H), 2.59-2.77 (m, 4H), 2.83 (dd, $J=16.02, 7.03$ Hz, 1H), 2.92 (dd, $J=9.38, 1.95$ Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.37-3.46 (m, 1H), 3.48-3.60 (m, 2H), 3.71-3.84 (m, 2H), 3.84-3.94 (m, 2H), 3.96-4.10 (m, 4H), 4.21 (br s, 1H), 4.51-4.64 (m, 2H), 4.76 (s, 1H), 4.84 (br s, 2H), 4.95-5.10 (m, 2H), 5.52-5.71 (m, 1H), 6.35 (d, $J=16.41$ Hz, 1H), 7.34-7.47 (m, 4H), 7.50-7.64 (m, 2H), 7.91-8.13 (m, 4H).

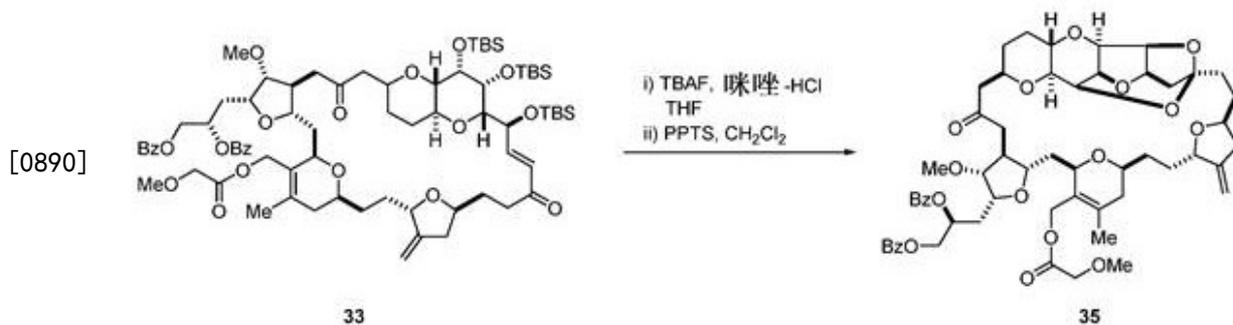


[0886] 化合物18. 将咪唑盐酸盐 (0.011 g, 0.11 mmol)和1 M 四丁基氟化铵 (TBAF)/THF (0.23 mL, 0.23 mmol)的混合物用THF (0.46 mL)稀释并用化合物34 (0.023 g, 0.018 mmol)的THF (0.69 mL)溶液处理。在室温搅拌2天后,将混合物用甲苯 (2.3 mL)和水 (1.2 mL)处理。分离有机层并用甲苯 (1.2 mL)和THF (1.2 mL)的混合物萃取水层两次。将有机层合并并真空浓缩。将残余物与乙腈 (1.2 mL)共沸两次。

[0887] 将残余物溶于 CH_2Cl_2 (3 mL),用PPTS (0.045 g, 0.18 mmol)处理,并在室温搅拌1天。将混合物真空浓缩并通过硅胶柱色谱(乙酸乙酯/正庚烷=10%至80%)纯化以得到标题化合物(12 mg, 72%)。



[0889] 化合物19. 将化合物18 (0.012 g, 0.013 mmol)在THF (0.024 mL)和甲醇 (0.48 mL)的混合物中的溶液用6-10% (w/v) $\text{Mg}(\text{OMe})_2$ /甲醇 (0.051 g, 0.038 mmol)处理,并将所得混合物在室温搅拌20 h.加入另外的6-10% $\text{Mg}(\text{OMe})_2$ /甲醇 (0.051 g, 0.038 mmol)并在室温继续搅拌另外1天。浓缩后,将混合物通过硅胶柱色谱(乙酸乙酯/正庚烷=30%-100%,然后5% MeOH/乙酸乙酯)纯化以得到标题化合物(4 mg, 43%)。

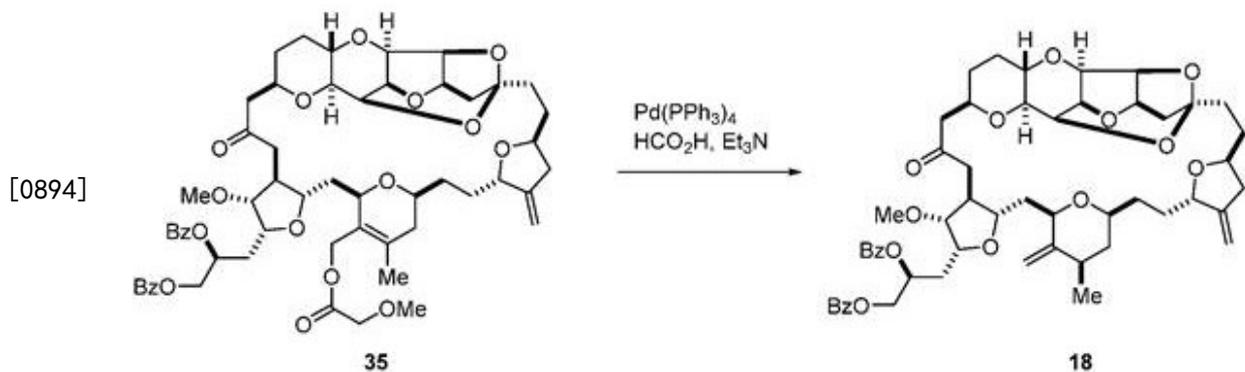


[0891] 化合物35. 将咪唑盐酸盐 (0.022 g, 0.21 mmol) 和1 M TBAF/THF (0.44 mL, 0.44 mmol) 的混合物用THF (0.94 mL) 稀释并用化合物33 (0.094 g, 0.068 mmol) 的THF (2.256 mL) 溶液处理。将混合物在室温搅拌7天。用甲苯 (2.35 mL) 和水 (2.35 mL) 稀释后,分离有机层,并用甲苯 (1.6 mL) 和THF (1.6 mL) 的混合物萃取水层两次。将有机层合并,真空浓缩,并与乙腈(4.7 mL) 共沸两次。

[0892] 将残余物溶于 CH_2Cl_2 (3.55 mL),用对甲苯磺酸吡啶鎓盐 (PPTS, 0.094 g, 0.37 mmol) 处理,并在室温搅拌1天。加入另外的PPTS (0.094 g, 0.37 mmol),并在室温继续搅拌另外3天。浓缩后,将混合物溶于乙酸乙酯并通过玻璃滤器过滤以除去不溶固体 (PPTS)。将滤液真空浓缩并通过硅胶柱色谱(乙酸乙酯/正庚烷=10%至80%) 纯化以得到标题化合物 (18 mg, 26%)。

[0893] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 氯仿 -d)

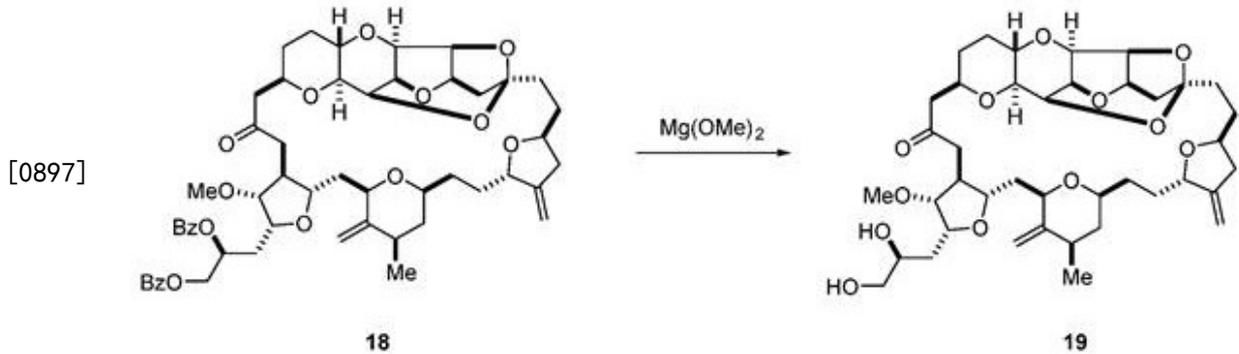
δ ppm 1.29-1.48 (m, 3H), 1.50-1.71 (m, 4H), 1.74 (s, 3H), 1.78-2.35 (m, 13H), 2.37-2.61 (m, 3H), 2.68-2.81 (m, 2H), 2.82-2.96 (m, 1H), 3.38-3.46 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 3.48-3.59 (m, 1H), 3.68-3.76 (m, 1H), 3.77-3.84 (m, 1H), 3.85-3.96 (m, 2H), 3.97-4.07 (m, 4H), 4.08-4.21 (m, 2H), 4.24-4.37 (m, 3H), 4.50-4.62 (m, 3H), 4.62-4.70 (m, 2H), 4.76 (d, $J=12.51$ Hz, 1H), 4.87 (br s, 1H), 5.01 (br s, 1H), 5.45-5.71 (m, 1H), 7.32-7.47 (m, 4H), 7.48-7.62 (m, 2H), 7.90-8.14 (m, 4H).



[0895] 化合物18. 向 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (2.0 mg, 1.8 μmol) 和三苯基膦 (1.8 mg, 7.0 μmol) 在THF (0.72 mL) 中的混合物中加入化合物35 (0.018 g, 0.018 mmol)、甲酸 (0.013 mL, 0.35 mmol) 和三乙胺 (0.049 mL, 0.35 mmol) 的THF (0.72 mL) 溶液。将混合物在60 $^\circ\text{C}$ 搅拌20 h。加入另外的三乙胺 (0.049 mL, 0.35 mmol) 和甲酸 (0.013 mL, 0.35 mmol),并在60 $^\circ\text{C}$ 继续搅拌另外2.5天。用MTBE稀释后,将混合物用饱和 NaHCO_3 水溶液洗涤。将有机层真空浓缩并通过硅胶柱色谱(乙酸乙酯/正庚烷=10%至80%) 纯化以得到标题化合物 (18 mg)。

¹H

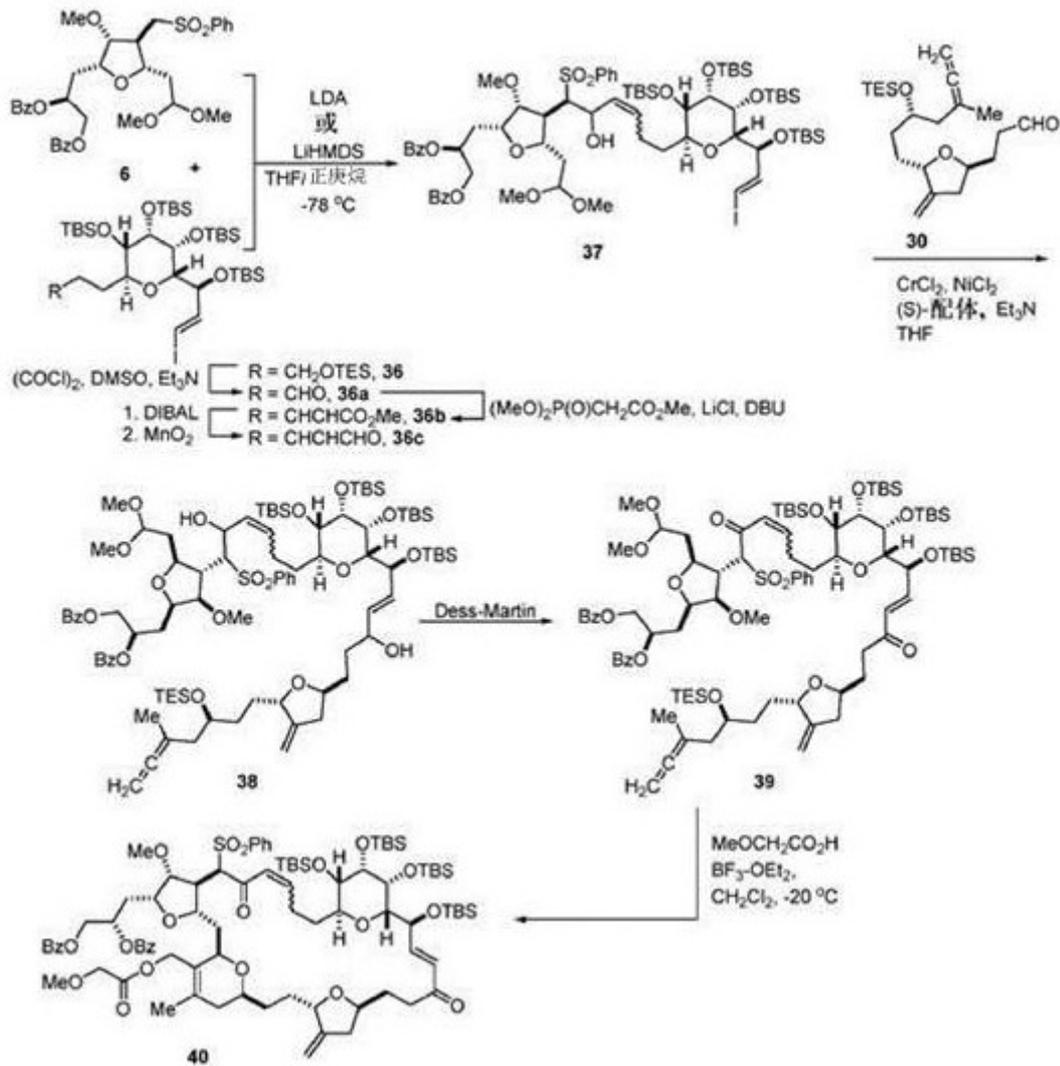
[0896] NMR (400 MHz, 氯仿 -d) δ 1.08 (d, $J=6.25$ Hz, 3H), 1.28-1.35 (m, 2H), 1.36-1.48 (m, 3H), 1.56-1.62 (m, 1H), 1.63-1.77 (m, 3H), 1.81-1.99 (m, 3H), 2.05-2.34 (m, 11H), 2.37-2.53 (m, 3H), 2.67 (dd, $J=16.22, 9.97$ Hz, 1H), 2.78-2.89 (m, 2H), 3.32 (d, $J=3.52$ Hz, 1H), 3.39-3.46 (m, 3H), 3.51-3.64 (m, 2H), 3.72-3.79 (m, 1H), 3.79-3.86 (m, 1H), 3.89-3.98 (m, 1H), 4.02 (dd, $J=6.45, 4.49$ Hz, 1H), 4.06-4.15 (m, 1H), 4.18 (dd, $J=6.45, 4.49$ Hz, 1H), 4.24-4.37 (m, 3H), 4.56 (d, $J=5.08$ Hz, 2H), 4.60 (t, $J=4.30$ Hz, 1H), 4.68 (t, $J=5.08$ Hz, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.86 (br s, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.97-5.03 (m, 1H), 5.50-5.62 (m, 1H), 7.35-7.47 (m, 4H), 7.49-7.62 (m, 2H), 7.97-8.09 (m, 4H).



[0898] 化合物19. 将化合物18 (0.018 g, 0.019 mmol) 在THF (0.045 mL) 和甲醇 (0.9 mL) 的混合物中的溶液用6-10% (w/v) $Mg(OMe)_2$ /甲醇 (0.186 mL, 0.134 mmol) 处理, 并在室温搅拌3 天。浓缩后, 将混合物通过硅胶柱色谱 (乙酸乙酯/正庚烷= 30%至100%和5% MeOH/乙酸乙酯) 纯化以得到标题化合物 (3 mg, 23%, 经2步)。

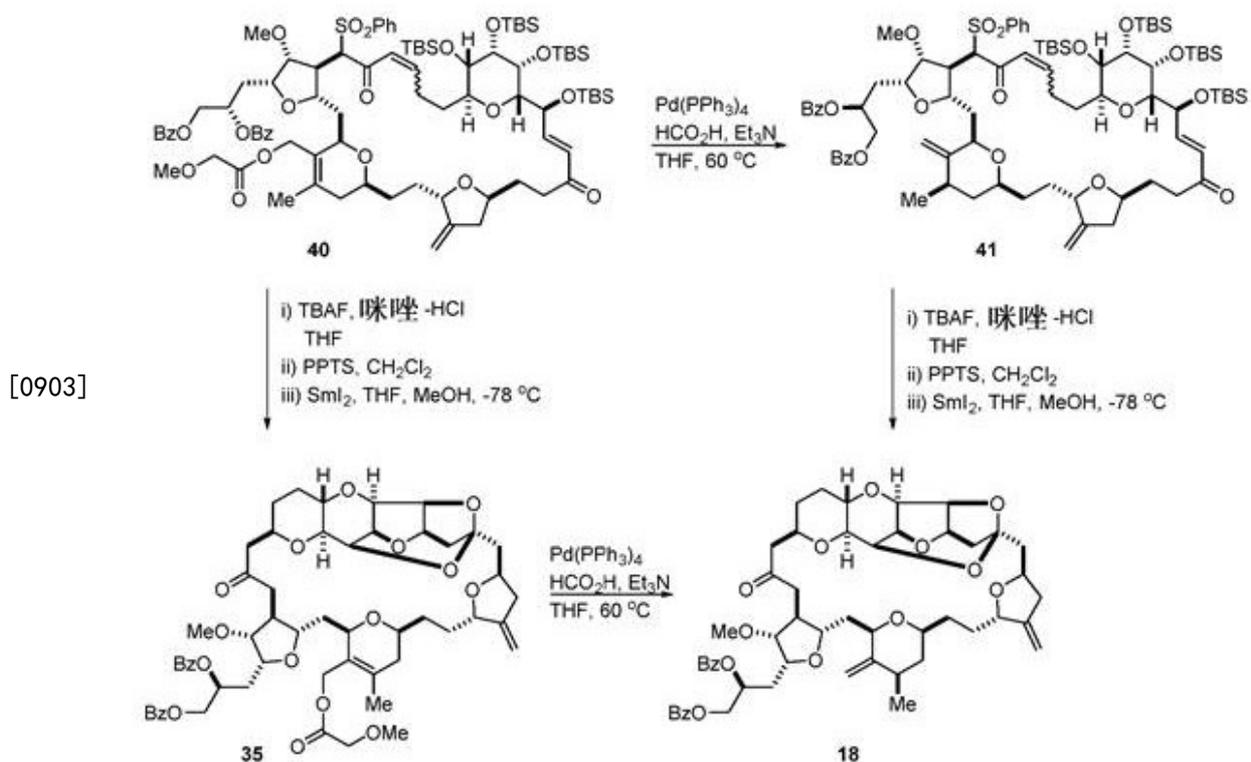
[0899] ¹H NMR (400 MHz, 氯仿 -d) δ 1.08 (d, $J=6.25$ Hz, 3H), 1.28-1.51 (m, 5H), 1.58-1.63 (m, 2H), 1.66-1.79 (m, 4H), 1.88-2.02 (m, 4H), 2.06-2.56 (m, 12H), 2.71 (dd, $J=15.83, 9.97$ Hz, 1H), 2.81-2.92 (m, 2H), 3.29 (d, $J=0.78$ Hz, 1H), 3.30-3.35 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.50-3.70 (m, 4H), 3.85 (dt, $J=9.48, 3.27$ Hz, 1H), 3.88-3.98 (m, 3H), 4.03 (dd, $J=6.25, 4.30$ Hz, 1H), 4.09-4.12 (m, 1H), 4.18 (dd, $J=6.64, 4.69$ Hz, 1H), 4.29 (dd, $J=10.55, 3.52$ Hz, 1H), 4.31-4.39 (m, 2H), 4.60 (t, $J=4.49$ Hz, 1H), 4.69 (t, $J=4.30$ Hz, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.93 (br s, 1H), 5.07 (br s, 1H).

[0900] 实施例3 -通过式 (IJ) 的化合物制备软海绵素大环内酯类似物



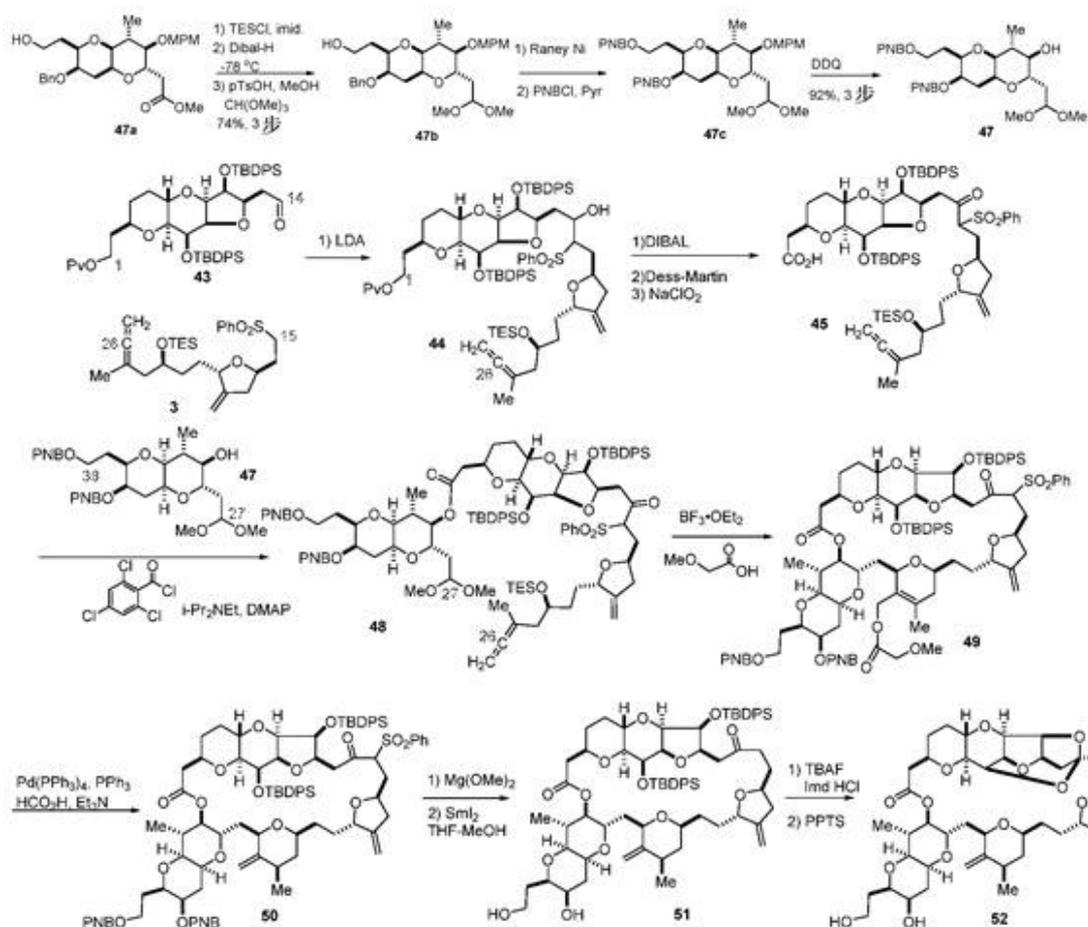
[0901]

[0902] 示例性的式 (IA) 的化合物可以如上述方案所示制备。可以根据下列顺序将化合物 36 同素化: Swern 氧化、Horner-Wadsworth-Emmons 反应 (Masamune/Roush 条件)、用 DIBAL-H 还原和用 MnO₂ 氧化。然后将同素化的化合物 36 用化合物 6 处理, 可例如用 LDA 或 LiHMDS 将其去质子化以得到化合物 37。使化合物 37 与化合物 30 在 Nozaki-Hiyama-Kishi 反应条件下反应提供化合物 38 (示例性的式 (IA) 的化合物)。然后用 Dess-Martin 过碘烷氧化化合物 38 得到化合物 39 (另一示例性的式 (IA) 的化合物)。可以通过与甲氧基乙酸和 BF₃·OEt₂ (示例性的普林斯反应条件) 反应将化合物 39 转化为化合物 40 (示例性的式 (IB) 的化合物)。



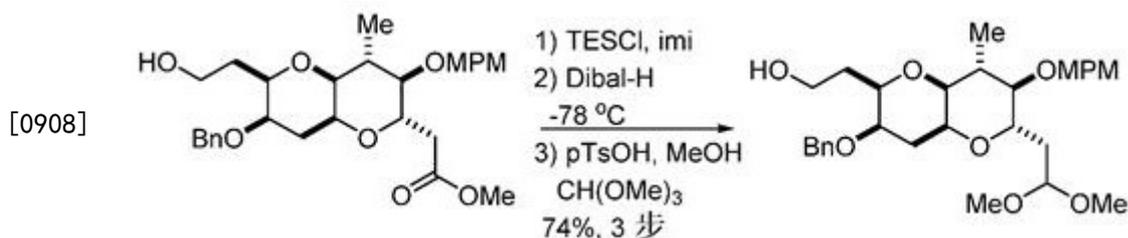
[0904] 示例性的软海绵素大环内酯类似物可以由式 (IB) 的化合物制备, 如上述方案所示。本文提供了可用于从化合物40获取化合物18的两个途径。在一个方法中, 化合物40可以与烯丙基还原剂 (例如 $\text{Pd(PPh}_3)_4/\text{HCO}_2\text{H}/\text{Et}_3\text{N}$) 反应以得到化合物41, 其经用氟源 (例如用咪唑鎓盐酸盐缓冲的TBAF) 整体脱甲硅基、PPTS-催化的缩酮和还原脱砷 (例如用 SmI_2) 后可以得到化合物18。或者, 可以首先通过用氟源 (例如用咪唑鎓盐酸盐缓冲的TBAF) 整体脱甲硅基、PPTS-催化的缩酮和还原脱砷 (例如用 SmI_2) 将化合物40转化为化合物35。使化合物35与烯丙基还原剂 (例如 $\text{Pd(PPh}_3)_4/\text{HCO}_2\text{H}/\text{Et}_3\text{N}$) 反应以得到化合物18, 如实施例2所述。将化合物18转化为化合物19, 如实施例1所述。

[0905] 实施例4 -通过式 (IN) 的化合物制备软海绵素大环内酯



[0906]

[0907] 2-((2R,3R,4aS,6S,7R,8R,8aS)-3-(苄基氧基)-6-(2,2-二甲氧基乙基)-7-((4-甲氧基苄基)氧基)-8-甲基八氢吡喃并[3,2-b]吡喃-2-基)乙醇



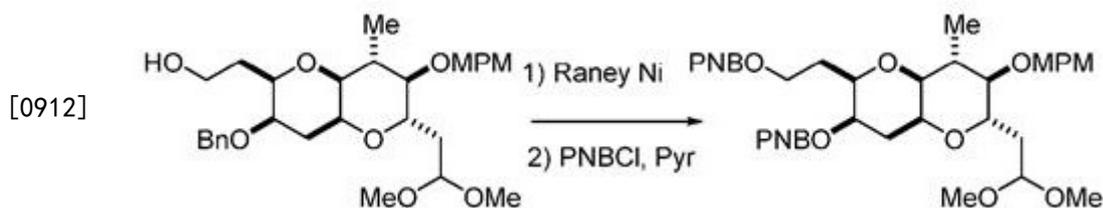
[0908]

[0909] 在0°C 向2-((2S,3R,4R,4aS,6R,7R,8aS)-7-(苄基氧基)-6-(2-羟基乙基)-3-((4-甲氧基苄基)氧基)-4-甲基八氢吡喃并[3,2-b]吡喃-2-基)乙酸甲酯 (1.0 g, 1.94 mmol)的二氯甲烷 (10.00 mL, 155.417 mmol)溶液中加入咪唑 (0.397 g, 5.83 mmol)和三乙基氯硅烷 (0.652 mL, 3.89 mmol)。将所得混合物在环境温度搅拌1h,然后用MTBE (20 mL)和饱和NH₄Cl水溶液 (15 mL)处理。将有机层分离,用30% (w/v) NaCl水溶液 (10 mL)洗涤两次,并经MgSO₄干燥。过滤并真空浓缩提供1.329 g 2-((2S,3R,4R,4aS,6R,7R,8aS)-7-(苄基氧基)-3-((4-甲氧基苄基)氧基)-4-甲基-6-(2-((三乙基甲硅烷基)氧基)乙基)八氢吡喃并[3,2-b]吡喃-2-基)乙酸甲酯。将粗产物溶于二氯甲烷 (24 mL)并冷却至-78°C。加入1.0 M DIBAL-H/甲苯 (3.08 mL, 3.077 mmol)同时保持内部温度低于-74°C。在-78°C搅拌2 h后,用甲醇 (0.778 mL, 19.231 mmol)淬灭反应并加入罗谢尔盐溶液 (30 mL)和水 (20 mL)。将所得混合物温热至环境温度过夜。分离各层,并用二氯甲烷 (30 mL)

萃取水层两次。将合并的有机层经 $MgSO_4$ 干燥,过滤并真空浓缩以得到1.314 g 粗2-((2S, 3R, 4R, 4aS, 6R, 7R, 8aS) -7-(苄基氧基) -3-((4-甲氧基苄基)氧基) -4-甲基-6-(2-((三乙基甲硅烷基)氧基)乙基)八氢吡喃并[3,2-b]吡喃-2-基)乙醛。在环境温度将粗产物溶于甲醇(20 mL)。向所得溶液中加入原甲酸三甲酯(2 mL)和对甲苯磺酸一水合物(0.018 g, 0.097 mmol)。将反应混合物在环境温度搅拌过夜并用饱和 $NaHCO_3$ 水溶液(34.7 mL)和水(12 mL)处理。用MTBE(40 mL)萃取所得混合物三次。将合并的有机层用30% (w/v) NaCl水溶液(20 mL)洗涤并经 $MgSO_4$ 干燥。过滤,真空浓缩并通过硅胶柱色谱使用50 - 100%梯度的乙酸乙酯/正庚烷作为洗脱剂纯化,提供0.79 g目标产物。

[0910] 1H NMR (400 MHz, 氯仿 -d) δ ppm 1.12 (d, $J=7.42$ Hz, 3 H) 1.59 - 1.75 (m, 3 H) 1.97 (ddd, $J=14.17, 7.13, 2.93$ Hz, 1 H) 2.05 - 2.23 (m, 2 H) 2.32 (dt, $J=14.75, 4.74$ Hz, 1 H) 2.51 - 2.60 (m, 1 H) 2.99 (dd, $J=8.79, 7.23$ Hz, 1 H) 3.24 (s, 3 H) 3.28 (s, 3 H) 3.35 - 3.40 (m, 1 H) 3.46 (dd, $J=5.08, 3.91$ Hz, 1 H) 3.57 - 3.66 (m, 1 H) 3.72 - 3.83 (m, 3 H) 3.79 (s, 3 H) 4.04 (td, $J=9.18, 2.74$ Hz, 1 H) 4.42 (d, $J=4.30$ Hz, 1 H) 4.45 (d, $J=2.74$ Hz, 1 H) 4.50 - 4.55 (m, 1 H) 4.59 (dd, $J=7.42, 3.91$ Hz, 1 H) 4.75 (d, $J=12.50$ Hz, 1 H) 6.86 (d, $J=8.99$ Hz, 2 H) 7.21 - 7.29 (m, 3 H) 7.30 - 7.38 (m, 4 H)

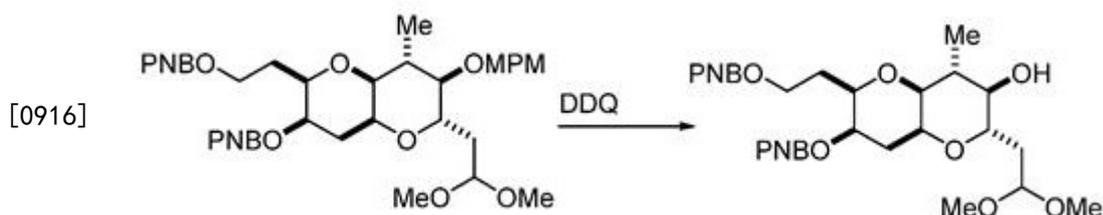
[0911] 4-硝基苯甲酸(2R, 3R, 4aS, 6S, 7R, 8R, 8aS) -6-(2,2-二甲氧基乙基) -7-((4-甲氧基苄基)氧基) -8-甲基-2-(2-((4-硝基苯甲酰基)氧基)乙基)八氢吡喃并[3,2-b]吡喃-3-基酯



[0913] 向2-((2R, 3R, 4aS, 6S, 7R, 8R, 8aS) -3-(苄基氧基) -6-(2,2-二甲氧基乙基) -7-((4-甲氧基苄基)氧基) -8-甲基八氢吡喃并[3,2-b]吡喃-2-基)乙醇(0.77 g, 1.451 mmol)的甲醇(31 mL)溶液中加入Raney-Nickel在水(约8 mL)中的浆液。在 H_2 (气球)下搅拌所得混合物直至已消耗所有原料。完成后,将混合物用MeOH稀释并通过硅藻土(Celite)垫过滤,然后用MeOH冲洗直至已除去所有可溶产物。浓缩滤液提供0.639 g (2R, 3R, 4aS, 6S, 7R, 8R, 8aS) -6-(2,2-二甲氧基乙基) -2-(2-羟基乙基) -7-((4-甲氧基苄基)氧基) -8-甲基八氢吡喃并[3,2-b]吡喃-3-醇。在环境温度将粗产物溶于吡啶(12.8 mL)并用4-硝基苯甲酰氯(1.077 g, 5.802 mmol)和4-二甲基氨基吡啶(0.018 g, 0.145 mmol)处理。搅拌所得混合物直至已消耗所有原料。完成后,将反应混合物用EtOAc(30 mL)稀释并用饱和 $NaHCO_3$ 水溶液(40 mL)和水(10 mL)处理。分离各层,并用EtOAc/MTBE的混合物(1/1, 每次30 mL)萃取水层两次。将合并的有机层用30% (w/v) NaCl水溶液(25 mL)洗涤并经 $MgSO_4$ 干燥。过滤,真空浓缩并通过硅胶柱色谱使用25 - 50%梯度的乙酸乙酯/正庚烷作为洗脱剂纯化提供0.72 g目标产物。

[0914] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 氯仿 $-d$) δ ppm 1.15 (d, $J=7.42$ Hz, 3 H) 1.72 (ddd, $J=13.97, 9.28, 4.10$ Hz, 1 H) 1.81 - 1.89 (m, 1 H) 1.91 - 1.95 (m, 1 H) 1.95 - 2.00 (m, 1 H) 2.15 (s, 2 H) 2.37 (dt, $J=15.34, 2.88$ Hz, 1 H) 3.06 - 3.11 (m, 1 H) 3.08 (s, 3 H) 3.16 (s, 3 H) 3.30 - 3.44 (m, 1 H) 3.64 - 3.72 (m, 1 H) 3.74 (br s, 1 H) 3.77 (s, 3 H) 3.95 (ddd, $J=9.09, 7.52, 3.71$ Hz, 1 H) 4.38 (dd, $J=7.23, 4.10$ Hz, 1 H) 4.50 - 4.59 (m, 3 H) 5.01 - 5.07 (m, 1 H) 5.48 - 5.49 (m, 1 H) 6.84 (d, $J=8.60$ Hz, 2 H) 7.26 (d, $J=8.60$ Hz, 2 H) 8.14 - 8.19 (m, 4 H) 8.22 - 8.29 (m, 4 H).

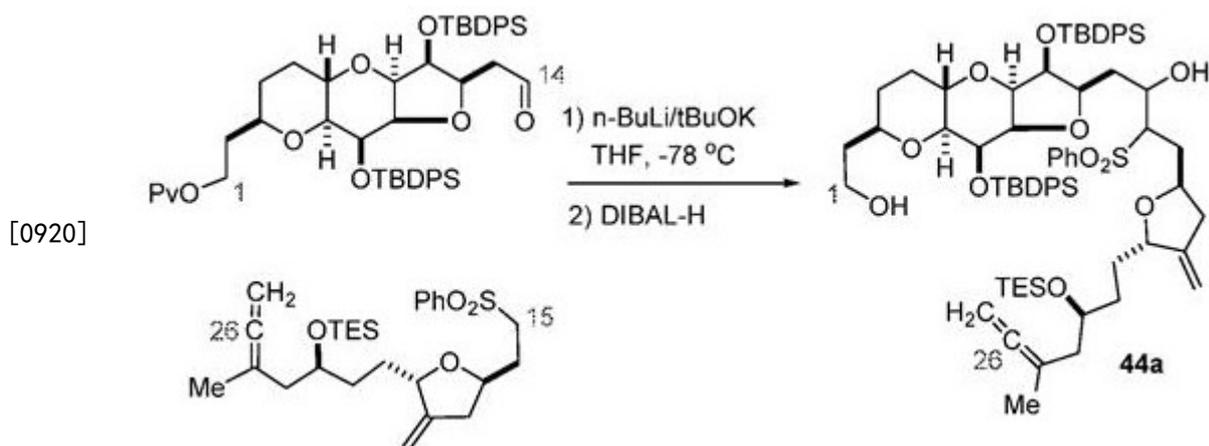
[0915] 4-硝基苯甲酸(2R,3R,4aS,6S,7R,8R,8aS)-6-(2,2-二甲氧基乙基)-7-羟基-8-甲基-2-(2-((4-硝基苯甲酰基)氧基)乙基)八氢吡喃并[3,2-b]吡喃-3-基酯



[0917] 在环境温度向4-硝基苯甲酸(2R,3R,4aS,6S,7R,8R,8aS)-6-(2,2-二甲氧基乙基)-7-((4-甲氧基苄基)氧基)-8-甲基-2-(2-((4-硝基苯甲酰基)氧基)乙基)八氢吡喃并[3,2-b]吡喃-3-基酯(0.70 g, 0.948 mmol)的二氯甲烷(22.4 mL)溶液中加入叔丁醇(0.224 mL)、pH 7磷酸盐缓冲液(2.2 mL)和DDQ(0.430 g, 1.895 mmol)。在环境温度搅拌所得混合物直至已消耗所有原料(约2 h)。完成后,用饱和 NaHCO_3 水溶液(30 mL)处理反应混合物。分离各层并用 CH_2Cl_2 (每次30 mL)萃取水层两次。将合并的有机层用30% NaCl水溶液(10 mL)洗涤并经 MgSO_4 干燥。过滤,真空浓缩并通过硅胶柱色谱使用50 - 80%梯度的乙酸乙酯/正庚烷作为洗脱剂纯化,提供574 mg目标产物,其为白色固体。

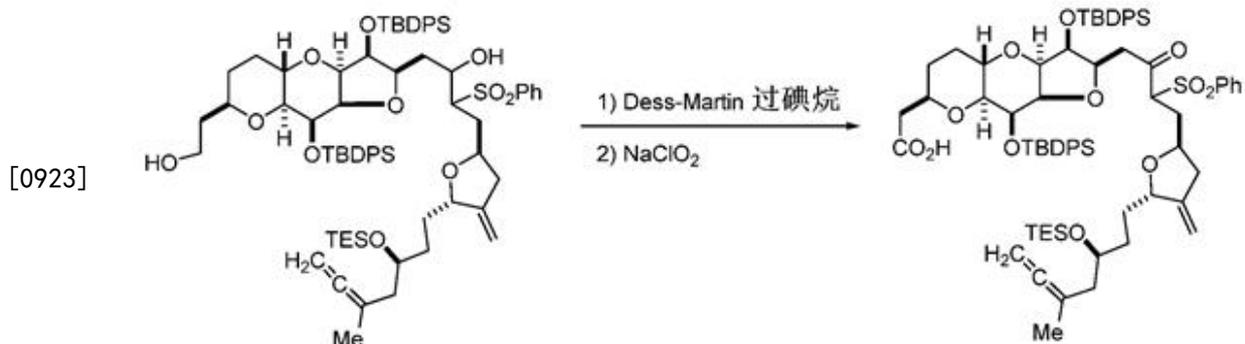
[0918] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 氯仿 $-d$) δ ppm 1.13 (d, $J=7.82$ Hz, 3 H) 1.70 (ddd, $J=14.17, 7.33, 4.30$ Hz, 1 H) 1.93 - 2.01 (m, 3 H) 2.13 (ddt, $J=14.80, 9.33, 5.52, 5.52$ Hz, 1 H) 2.26 (q, $J=7.82$ Hz, 1 H) 2.41 (dt, $J=15.63, 2.34$ Hz, 1 H) 3.19 (s, 3 H) 3.25 (s, 3 H) 3.34 (dt, $J=10.06, 2.78$ Hz, 1 H) 3.38 - 3.42 (m, 1 H) 3.73 (dd, $J=9.77, 3.13$ Hz, 1 H) 3.85 (br s, 1 H) 3.88 (d, $J=10.16$ Hz, 1 H) 4.09 (br d, $J=7.03$ Hz, 1 H) 4.38 (dd, $J=7.42, 3.91$ Hz, 1 H) 4.51 (t, $J=6.25$ Hz, 2 H) 5.07 - 5.12 (m, 1 H) 8.13 - 8.18 (m, 2 H) 8.20 - 8.31 (m, 6 H)

[0919] 1-((2R,3S,3aR,4aS,7R,8aS,9S,9aR)-3,9-双((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-7-(2-羟基乙基)十氢呋喃并[3,2-b]吡喃并[2,3-e]吡喃-2-基)-4-((2R,5S)-5-((S)-5-甲基-3-((三乙基甲硅烷基)氧基)庚-5,6-二烯-1-基)-4-亚甲基四氢呋喃-2-基)-3-(苯基磺酰基)丁-2-醇。化合物44a



[0921] 在-78℃向三乙基((S)-5-甲基-1-((2S,5R)-3-亚甲基-5-(2-(苯基磺酰基)乙基)四氢呋喃-2-基)庚-5,6-二烯-3-基)氧基)硅烷(178 mg, 0.363 mmol)的THF(4.6 mL)溶液中加入叔丁醇钾(1.0 M于THF中, 0.363 mL, 0.363 mmol)和n-BuLi(1.6 M于己烷中, 0.227 mL, 0.363 mmol)。将所得混合物在-78℃搅拌10 min并用新戊酸2-((2R,3S,3aR,4aS,7R,8aS,9S,9aR)-3,9-双((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2-(2-氧代乙基)十氢呋喃并[3,2-b]吡喃并[2,3-e]吡喃-7-基)乙基酯(116 mg, 0.134 mmol)的THF(3 mL)溶液处理。在-78℃搅拌所得反应混合物直至已消耗所有醛。完成后,用饱和NH₄Cl水溶液(4 mL)和水(2 mL)淬灭反应。将所得混合物用MTBE(5 mL)稀释并温热至环境温度。分离各层,并用MTBE(10 mL)萃取水层。将合并的有机层用30% (w/v) NaCl水溶液(4 mL)洗涤两次并经MgSO₄干燥。过滤并真空浓缩提供新戊酸2-((2R,3S,3aR,4aS,7R,8aS,9S,9aR)-3,9-双((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2-(2-羟基-4-((2R,5S)-5-((S)-5-甲基-3-(三乙基甲硅烷基)氧基)庚-5,6-二烯-1-基)-4-亚甲基四氢呋喃-2-基)-3-(苯基磺酰基)丁基)十氢呋喃并[3,2-b]吡喃并[2,3-e]吡喃-7-基)乙基酯(MS *m/z* 1376.8 [M+Na]⁺)。将粗产物(理论上为182 mg)溶于二氯甲烷(8 mL)并冷却至-78℃。加入1.0 M DIBAL-H/甲苯(0.672 mL, 0.672 mmol)并在-78℃搅拌所得溶液1.5 h。然后用甲醇(0.27 mL, 6.72 mmol)和饱和罗谢尔盐溶液(10 mL)淬灭反应。将所得混合物用二氯甲烷(10 mL)稀释并温热至环境温度过夜。分离各层,并用二氯甲烷(5 mL)萃取水层。将合并的有机层经MgSO₄干燥。过滤,真空浓缩并通过硅胶柱色谱使用20 - 50%梯度的乙酸乙酯/正庚烷作为洗脱剂纯化,提供148 mg目标产物,其为四种非对映异构体的混合物(MS *m/z* 1291.7 [M+Na]⁺)。

[0922] 2-((2R,3S,3aR,4aS,7R,8aS,9S,9aR)-3,9-双((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2-(4-((2R,5S)-5-((S)-5-甲基-3-(三乙基甲硅烷基)氧基)庚-5,6-二烯-1-基)-4-亚甲基四氢呋喃-2-基)-2-氧代-3-(苯基磺酰基)丁基)十氢呋喃并[3,2-b]吡喃并[2,3-e]吡喃-7-基)乙酸

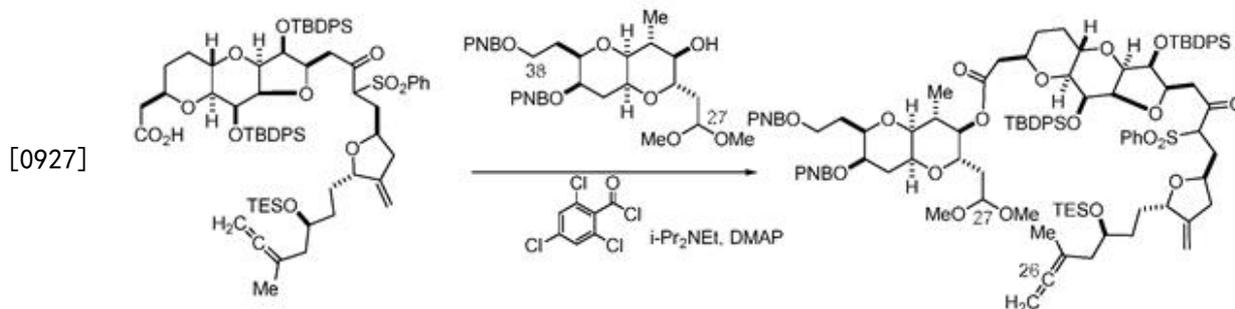


[0924] 在环境温度向1-((2R,3S,3aR,4aS,7R,8aS,9S,9aR)-3,9-双((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-7-(2-羟基乙基)十氢呋喃并[3,2-b]吡喃并[2,3-e]吡喃-2-基)-4-((2R,5S)-5-((S)-5-甲基-3-((三乙基甲硅烷基)氧基)庚-5,6-二烯-1-基)-4-亚甲基四氢呋喃-2-基)-3-(苯基磺酰基)丁-2-醇 (148 mg, 0.117 mmol)的二氯甲烷 (4.4 mL)溶液中加入碳酸氢钠 (78 mg, 0.932 mmol)和Dess-Martin过碘烷 (198 mg, 0.466 mmol)。将所得混合物在环境温度搅拌4 h并用饱和NaHCO₃水溶液 (6 mL)和饱和Na₂S₂O₃水溶液 (6 mL)处理。将所得混合物用MTBE (15 mL)稀释并搅拌30 min。分离各层,并用MTBE (10 mL)萃取水层。将合并的有机层用30% (w/v) NaCl水溶液(每次5 mL)洗涤两次并经MgSO₄干燥。过滤并真空浓缩提供148 mg 2-((2R,3S,3aR,4aS,7R,8aS,9S,9aR)-3,9-双((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2-(4-((2R,5S)-5-((S)-5-甲基-3-((三乙基甲硅烷基)氧基)庚-5,6-二烯-1-基)-4-亚甲基四氢呋喃-2-基)-2-氧代-3-(苯基磺酰基)丁基)十氢呋喃并[3,2-b]吡喃并[2,3-e]吡喃-7-基)乙醛 (MS *m/z* 1287.6 [M+Na]⁺)。向粗产物中加入叔丁醇 (4.4 mL)和正戊烯 (0.444 mL, 4.19 mmol)。将所得混合物用磷酸二氢钠 (49.1 mg, 0.409 mmol)和亚氯酸钠 (31.7 mg, 0.351 mmol)的水 (2.2 mL)溶液处理。在环境温度搅拌反应混合物直至已消耗所有原料。完成后,将混合物用MTBE (15 mL)稀释并用饱和NH₄Cl水溶液 (10 mL)处理。分离有机层,并用MTBE (10 mL)萃取水层。将合并的有机层用30% (w/v) NaCl水溶液 (每次5 mL)洗涤两次并经MgSO₄干燥。过滤,真空浓缩并通过硅胶柱色谱使用33 - 75%梯度的乙酸乙酯/正庚烷作为洗脱剂纯化,提供118 mg目标产物,其为两种非对映异构体的1:1混合物 (MS *m/z* 1303.8 [M+Na]⁺)。

¹H NMR (400 MHz, 氯仿 -*d*) δ ppm 0.54 - 0.62 (m, 6 H) 0.90 - 0.98 (m, 9 H) 1.05 (s, 4.5 H) 1.10 (s, 4.5 H) 1.11 (s, 4.5 H) 1.13 (s, 4.5 H) 1.29 - 1.75 (m, 8 H) 1.62 (t, *J*=3.12 Hz, 1.5 H) 1.68 (t, *J*=3.12 Hz, 1.5 H) 1.87 - 2.19 (m, 6.5 H) 2.25 - 2.38 (m, 2 H) 2.47 (dd, *J*=18.94, 2.54 Hz, 0.5 H) 2.50 - 2.57 (m, 0.5 H) 2.58 - 2.68 (m, 0.5 H) 3.04 (dd, *J*=18.55, 2.15 Hz, 0.5 H) 3.13 (dd, *J*=9.76, 5.86 Hz, 0.5 H) 3.23 (dd, *J*=9.76, 6.64 Hz, 0.5 H) 3.31 (dd, *J*=18.74, 8.98 Hz, 0.5 H) 3.40 - 3.50 (m, 1.5 H) 3.63 - 3.76 (m, 2.5 H) 3.77 - 3.85 (m, 1 H) 3.90 (ddd, *J*=9.18, 6.25, 2.54 Hz, 0.5H) 3.96 - 4.12 (m, 3.5 H) 4.16 (dd, *J*=8.39, 4.10 Hz, 0.5 H) 4.20 (t, *J*=5.47 Hz, 0.5 H) 4.23 - 4.28 (m, 1.5 H) 4.32 (dd, *J*=10.15, 2.73 Hz, 0.5 H) 4.47 - 4.52 (m, 1 H) 4.52 - 4.58 (m, 1 H) 4.80 (dd, *J*=4.49, 2.15 Hz, 1 H) 4.94 (dd, *J*=3.51, 1.95 Hz, 1 H) 7.27 - 7.60 (m, 15 H) 7.65 - 7.81 (m, 10 H)

[0926] 4-硝基苯甲酸(2R,3R,4aS,6S,7R,8S,8aS)-7-(2-((2R,3S,3aR,4aS,7R,8aS,9S,9aR)-3,9-双((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2-(4-((2R,5S)-5-((S)-5-甲基-3-((三乙基甲硅烷基)氧基)庚-5,6-二烯-1-基)-4-亚甲基四氢呋喃-2-基)-2-氧代-3-(苯基磺酰基)丁基)十氢呋喃并[3,2-b]吡喃并[2,3-e]吡喃-7-基)乙酰氧基)-6-(2,2-二甲氧基乙

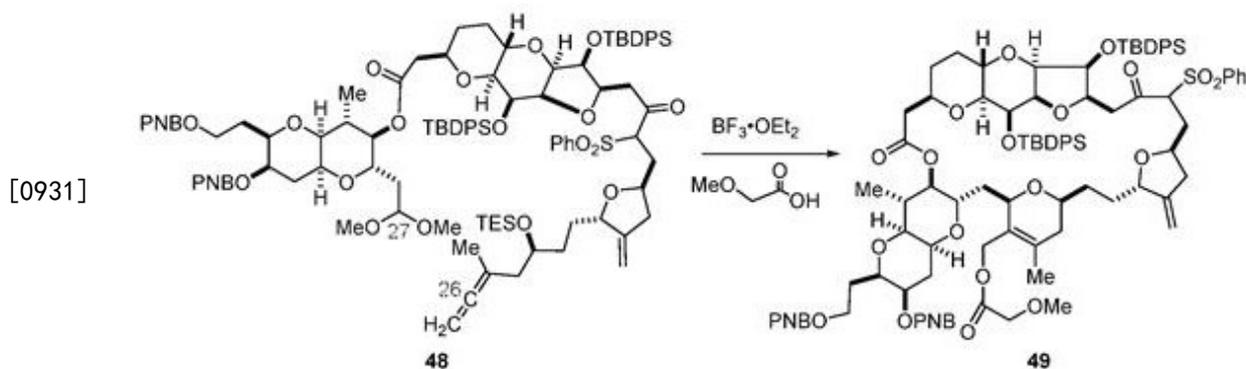
基)-8-甲基-2-(2-((4-硝基苯甲酰基)氧基)乙基)八氢吡喃并[3,2-b]吡喃-3-基酯



[0928] 在环境温度向 4-硝基苯甲酸2-((2R,3S,3aR,4aS,7R,8aS,9S,9aR)-3,9-双((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2-(4-((2R,5S)-5-((S)-5-甲基-3-(三乙基甲硅烷基)氧基)庚-5,6-二烯-1-基)-4-亚甲基四氢呋喃-2-基)-2-氧代-3-(苯基磺酰基)丁基)十氢呋喃并[3,2-b]吡喃并[2,3-e]吡喃-7-基)乙酸 (118 mg, 0.092 mmol) 和 (2R,3R,4aS,6S,7R,8R,8aS)-6-(2,2-二甲氧基乙基)-7-羟基-8-甲基-2-(2-((4-硝基苯甲酰基)氧基)乙基)八氢吡喃并[3,2-b]吡喃-3-基酯 (159 mg, 0.258 mmol) 的二氯甲烷 (3.0 mL) 溶液中加入三乙胺 (TEA, 0.026 mL, 0.184 mmol)、6-硝基邻甲基苯甲酸酐 (47.5 mg, 0.138 mmol) 和 4-二甲基氨基吡啶 (5.62 mg, 0.046 mmol)。搅拌过夜后,真空浓缩反应混合物。通过硅胶柱色谱使用33 - 66%梯度的乙酸乙酯/正庚烷作为洗脱剂纯化,提供152 mg目标产物,其为1:1 非对映异构混合物。

[0929] ¹H NMR (400 MHz, 氯仿 -d) δ ppm 0.52 - 0.62 (m, 6 H) 0.90 - 0.97 (m, 9 H) 1.04 (d, J=7.42 Hz, 3 H) 1.06 (s, 4.5 H) 1.08 (s, 4.5 H) 1.11 (s, 4.5 H) 1.13 (s, 4.5 H) 1.17 - 1.53 (m, 5 H) 1.62 (t, J=3.13 Hz, 1.5 H) 1.67 (t, J=3.13 Hz, 1.5 H) 1.72 - 2.24 (m, 16 H) 2.35 - 2.46 (m, 3 H) 2.55 - 2.66 (m, 1 H) 3.02 - 3.06 (m, 0.5 H) 3.07 (s, 1.5 H) 3.08 (s, 1.5 H) 3.16 (s, 1.5 H) 3.16 (s, 1.5 H) 3.22 (d, J=5.47 Hz, 1 H) 3.29 (dd, J=18.95, 8.40 Hz, 0.5 H) 3.38 (br s, 1 H) 3.56 - 3.63 (m, 1 H) 3.64 - 3.75 (m, 4 H) 3.76 - 3.81 (m, 1.5 H) 3.86 - 3.94 (m, 1 H) 3.95 - 4.17 (m, 4 H) 4.18 - 4.30 (m, 2.5 H) 4.30 - 4.37 (m, 1 H) 4.46 - 4.57 (m, 4 H) 4.58 - 4.65 (m, 1 H) 4.78 (s, 1 H) 4.89 (d, J=1.95 Hz, 0.5 H) 4.93 (d, J=1.95 Hz, 0.5 H) 5.09 (br s, 1 H) 7.27 - 7.57 (m, 15 H) 7.65 - 7.81 (m, 10 H) 8.14 - 8.32 (m, 8 H)

[0930] 化合物49

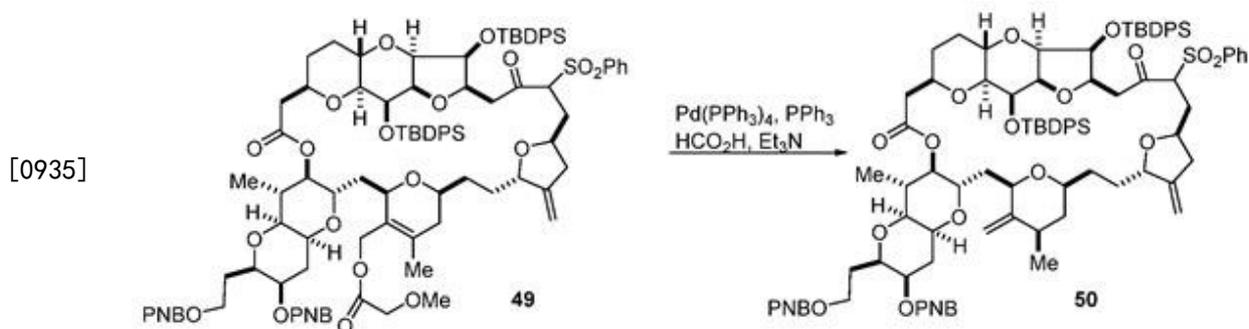


[0932] 在-20℃向4-硝基苯甲酸(2R,3R,4aS,6S,7R,8S,8aS)-7-(2-((2R,3S,3aR,4aS,7R,8aS,9S,9aR)-3,9-双((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2-(4-((2R,5S)-5-((S)-5-甲基-3-(三乙基甲硅烷基)氧基)庚-5,6-二烯-1-基)-4-亚甲基四氢呋喃-2-基)-2-氧代-3-(苯基磺酰基)丁基)十氢呋喃并[3,2-b]吡喃并[2,3-e]吡喃-7-基)乙酰氧基)-6-(2,2-二

甲氧基乙基)-8-甲基-2-(2-((4-硝基苯甲酰基)氧基)乙基)八氢吡喃并[3,2-b]吡喃-3-基酯 (76 mg, 0.04 mmol)的二氯甲烷 (38 mL)溶液中加入甲氧基乙酸 (0.155 mL, 2.02 mmol)和 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (51 μL , 0.40 mmol)。在 -20°C 至 -10°C 搅拌反应混合物,并通过TLC和LCMS监测反应。完成后,用饱和 NaHCO_3 水溶液 (20 mL)淬灭反应。将有机层分离并用30% (w/v) NaCl 水溶液 (5 mL)洗涤和经 MgSO_4 干燥。过滤,真空浓缩并通过硅胶柱色谱使用50 - 66%梯度的乙酸乙酯/正庚烷作为洗脱剂纯化,提供58 mg目标产物,其为1:1 非对映异构混合物。

[0933] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 氯仿 $-d$) δ ppm 0.96 (s, 4.5 H) 1.02 (s, 4.5H) 1.09 (s, 4.5H) 1.12 (s, 4.5 H) 1.35 (s, 1.5 H) 1.45 (s, 1.5 H) 1.18 - 2.24 (m, 19 H) 2.31 - 2.54 (m, 3 H) 2.56 - 2.80 (m, 3 H) 2.98 - 3.10 (m, 1 H) 3.18 - 3.42 (m, 2 H) 3.40 (s, 1.5 H) 3.41 (s, 1.5 H) 3.47 (dd, $J=5.28, 2.15$ Hz, 1 H) 3.54 (t, $J=4.10$ Hz, 0.5 H) 3.59 - 3.78 (m, 5.5 H) 3.82 (td, $J=10.26, 4.10$ Hz, 1 H) 3.95 (s, 2 H) 3.97 - 4.04 (m, 1 H) 4.09 - 4.37 (m, 6 H) 4.48 - 4.73 (m, 6 H) 4.77 (br d, $J=5.86$ Hz, 1 H) 4.83 (br s, 1 H) 4.94 (s, 1 H) 5.13 (br s, 1 H) 7.27 - 7.55 (m, 15 H) 7.56 - 7.82 (m, 10 H) 8.15 - 8.35 (m, 8 H)

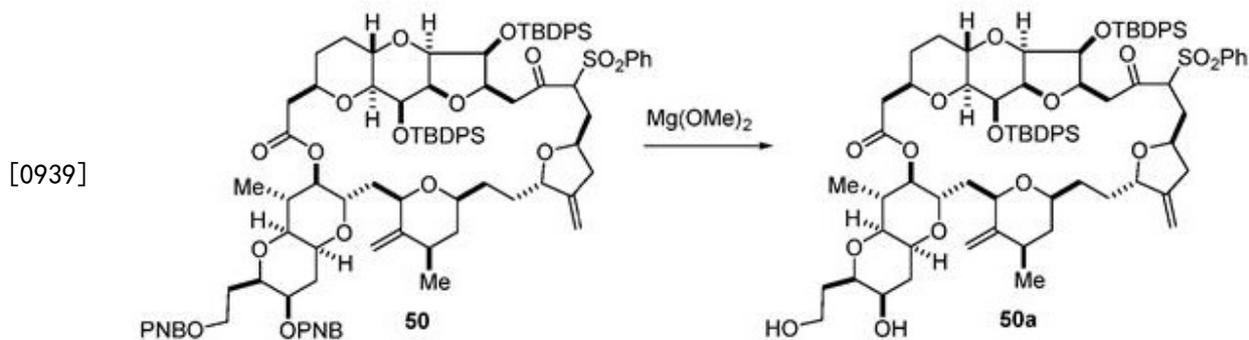
[0934] 化合物50



[0936] 在环境温度向 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (8.05 mg, 6.967 μmol)和三苯基膦 (7.31 mg, 0.028 mmol)的THF (1.0 mL)溶液中加入化合物49 (25 mg, 0.014 mmol)的THF (0.5 mL)溶液。通过注射器加入甲酸 (3.2 μL , 0.084 mmol)和三乙胺 (0.012 mL, 0.084 mmol)。将所得混合物在 $60-65^\circ\text{C}$ 搅拌15 h并冷却至环境温度。将反应混合物用MTBE (10 mL)稀释,用饱和 NaHCO_3 水溶液 (3 mL)洗涤并经 MgSO_4 干燥。过滤,真空浓缩并通过硅胶柱色谱使用25 - 60%梯度的乙酸乙酯/正庚烷作为洗脱剂纯化,提供10 mg目标产物,其为非对映异构体的2:1混合物。

[0937] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 氯仿 $-d$) δ ppm 0.97 (s, 6 H) 1.02 (s, 3 H) 1.05 (s, 3 H) 1.08 (br d, $J=6.64$ Hz, 3 H) 1.12 (s, 6 H) 1.23 (br d, $J=7.42$ Hz, 3 H) 1.28 - 1.88 (m, 8 H) 1.90 - 2.24 (m, 12 H) 2.32 - 2.84 (m, 6 H) 2.99 - 3.10 (m, 1 H) 3.22 - 3.95 (m, 10 H) 4.00 - 4.07 (m, 1 H) 4.07 - 4.39 (m, 4 H) 4.47 - 4.93 (m, 9 H) 5.21 (br s, 0.3 H) 5.26 (br s, 0.7 H) 7.28 - 7.50 (m, 14 H) 7.54 - 7.80 (m, 11 H) 8.11 - 8.42 (m, 8 H)

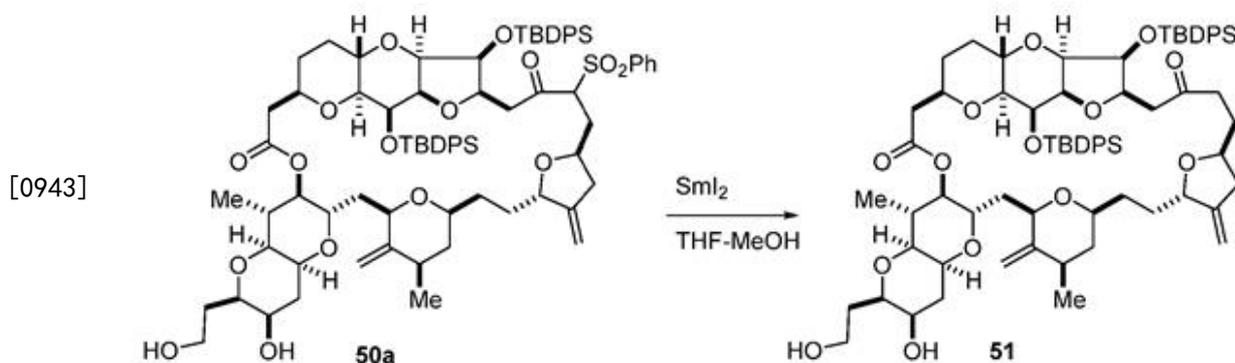
[0938] 化合物50a



[0940] 在环境温度向化合物50 (10 mg, 5.861 μmol)的MeOH (0.5 mL, 12.359 mmol)和THF (0.20 mL, 2.441 mmol)溶液中加入甲醇镁溶液 (3.88 μL , 2.931 μmol)。通过LCMS和TLC监测反应,并历经6天加入另外的甲醇镁溶液 (0.16 mL)。将所得混合物用EtOAc (6 mL)稀释并用饱和 NH_4Cl 水溶液 (5 mL)洗涤。用EtOAc (5 mL)萃取水层,并将合并的有机层用30% NaCl水溶液 (2 mL)洗涤并经 MgSO_4 干燥。过滤,真空浓缩并通过硅胶柱色谱使用50 - 100%梯度的乙酸乙酯/正庚烷作为洗脱剂纯化,提供5 mg目标产物。

[0941] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 氯仿 $-d$) δ ppm 0.97 (s, 9 H) 1.07 (br d, $J=6.64$ Hz, 3 H) 1.10 (s, 9 H) 1.19 (d, $J=7.82$ Hz, 3 H) 1.28 - 1.54 (m, 4 H) 1.65 - 2.04 (m, 9 H) 2.06 - 2.35 (m, 8 H) 2.41 (dd, $J=16.02, 9.38$ Hz, 1 H) 2.62 - 2.71 (m, 1 H) 2.75 (dd, $J=16.02, 5.47$ Hz, 1 H) 2.82 - 2.90 (m, 2H) 3.13 (dd, $J=9.38, 8.21$ Hz, 1 H) 3.25 - 3.34 (m, 3 H) 3.37 - 3.45 (m, 1 H) 3.53 (dd, $J=4.69, 3.13$ Hz, 1 H) 3.58 (s, 2 H) 3.59 - 3.63 (m, 1 H) 3.70 - 3.88 (m, 6 H) 3.91 (br s, 1 H) 4.00 (dd, $J=7.82, 5.08$ Hz, 1 H) 4.03 - 4.09 (m, 1 H) 4.18 (dd, $J=7.62, 4.88$ Hz, 1 H) 4.23 - 4.31 (m, 1 H) 4.36 (br d, $J=11.33$ Hz, 1 H) 4.55 (d, $J=8.60$ Hz, 1 H) 4.71 (s, 1 H) 4.80 (br s, 2 H) 4.83 (s, 1 H) 4.98 (s, 1 H) 7.27 - 7.47 (m, 12 H) 7.49 - 7.55 (m, 2 H) 7.58 - 7.72 (m, 9 H) 7.76 - 7.81 (m, 2 H)

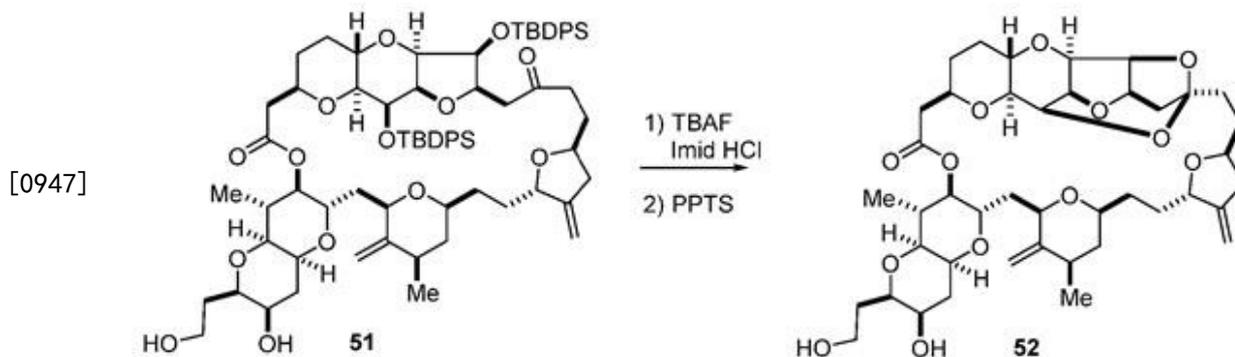
[0942] 化合物51



[0944] 在 -78°C 向化合物50a (5.0 mg, 3.551 μmol)的THF (0.9 mL)/甲醇 (0.3 mL)溶液中加入0.1 M二碘化钐的THF溶液 (0.2 mL, 0.02 mmol)。10 min后,加入饱和罗谢尔盐水溶液 (1.5 mL)、MTBE (3 mL)和水 (1 mL)。将所得混合物温热至环境温度并用MTBE (5 mL)萃取。将有机层用30% (w/v) NaCl水溶液 (3 mL)洗涤并经 MgSO_4 干燥。过滤,真空浓缩并通过硅胶柱色谱使用50 - 75%梯度的乙酸乙酯/正庚烷作为洗脱剂纯化,提供4.0 mg目标产物,其为泡沫固体。

[0945] ^1H NMR (400 MHz, 氯仿 $-d$) δ ppm 1.01 (s, 9 H) 1.06 (s, 9 H) 1.09 (br d, $J=6.64$ Hz, 3 H) 1.19 (br d, $J=7.82$ Hz, 3 H) 1.28 - 1.53 (m, 6 H) 1.67 - 1.88 (m, 6 H) 1.91 - 1.99 (m, 1 H) 2.06 - 2.36 (m, 8 H) 2.54 (dd, $J=6.84, 2.93$ Hz, 1 H) 2.59 - 2.67 (m, 1 H) 2.68 - 2.84 (m, 3 H) 2.91 - 3.01 (m, 1 H) 3.05 (t, $J=8.99$ Hz, 1 H) 3.09 - 3.16 (m, 1 H) 3.31 (s, 1 H) 3.44 - 3.49 (m, 1 H) 3.50 (t, $J=4.10$ Hz, 1 H) 3.54 - 3.62 (m, 3 H) 3.64 (dd, $J=5.67, 4.10$ Hz, 1 H) 3.73 (br d, $J=11.72$ Hz, 1 H) 3.76 - 3.86 (m, 2 H) 3.89 - 3.98 (m, 2 H) 4.04 - 4.18 (m, 3 H) 4.25 - 4.35 (m, 2 H) 4.41 (br d, $J=8.99$ Hz, 1 H) 4.76 (br s, 1 H) 4.81 (d, $J=1.17$ Hz, 1 H) 4.82 (br s, 1 H) 4.84 (s, 1 H) 4.96 (d, $J=1.56$ Hz, 1 H) 7.28 - 7.46 (m, 12 H) 7.57 - 7.73 (m, 8 H)

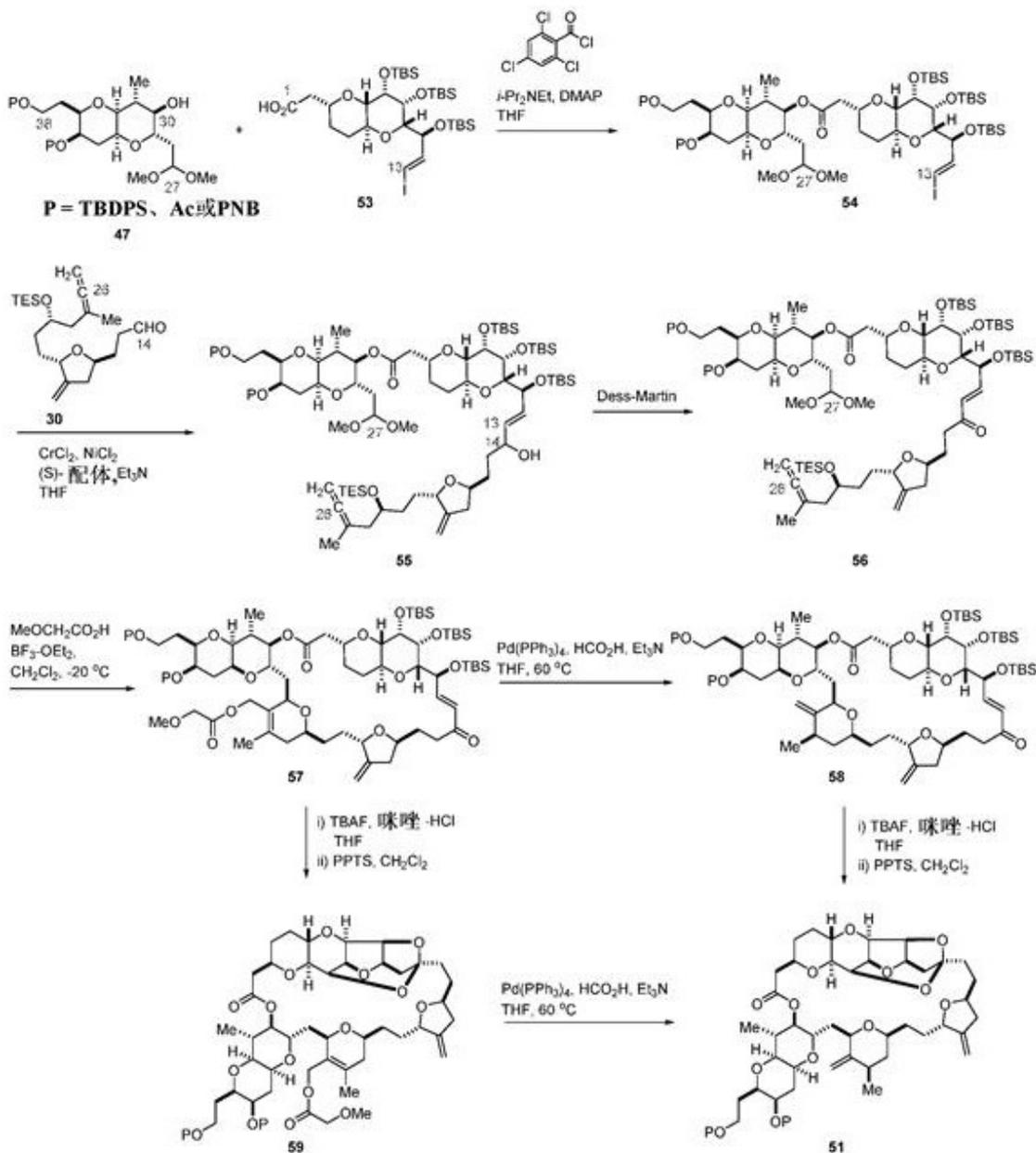
[0946] 化合物52



[0948] 在环境温度向于小瓶中的化合物51 (2.5 mg, 3.2 μmol) 中加入THF (0.8 mL) 和 *N,N*-二甲基乙酰胺 (0.28 mL)。加入TBAF (1.0 M于THF中, 95 μL , 0.095 mmol) 和咪唑盐酸盐 (5.0 mg, 0.047 mmol)。在环境温度搅拌所得混合物2天。加入30% (w/v) NaCl水溶液 (2.0 mL), 并用THF (5.0 mL) 和甲苯 (5.0 mL) 的混合物萃取所得混合物两次。在氮气流下浓缩合并的有机层。在环境温度将残余物溶于二氯甲烷 (1.5 mL) 并加入PPTS (33 mg, 132 μmol)。一旦已消耗所有原料, 就将反应混合物通过硅胶柱色谱使用0 - 10%梯度的甲醇/乙酸乙酯作为洗脱剂纯化以得到0.7 mg目标产物, 通过LCMS (MS m/z 795.4 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$) 和与先前所报道的 ^1H NMR进行 ^1H NMR比较得以确认。

[0949] ^1H NMR (400 MHz, 氯仿 $-d$) δ ppm 1.10 (br d, $J=6.25$ Hz, 3 H) 1.18 (d, $J=7.82$ Hz, 3 H) 1.27 - 2.40 (m, 25 H) 2.39 - 2.45 (m, 1 H) 2.48 - 2.57 (m, 1 H) 2.77 - 2.86 (m, 1 H) 2.91 (dd, $J=9.38, 2.34$ Hz, 1 H) 3.29 (s, 1 H) 3.51 - 3.57 (m, 2 H) 3.65 (br d, $J=10.94$ Hz, 1 H) 3.72 - 3.89 (m, 5 H) 4.04 (dd, $J=6.25, 4.30$ Hz, 1 H) 4.19 (dd, $J=6.25, 4.69$ Hz, 1 H) 4.24 (td, $J=10.06, 3.71$ Hz, 1 H) 4.36 - 4.44 (m, 3 H) 4.50 (t, $J=2.34$ Hz, 1 H) 4.60 (t, $J=4.30$ Hz, 1 H) 4.65 - 4.72 (m, 1 H) 4.76 - 4.85 (m, 2 H) 4.98 (br s, 1 H) 5.08 (s, 1 H)

[0950] 实施例5 -通过式 (IJ) 的化合物制备软海绵素大环内酯



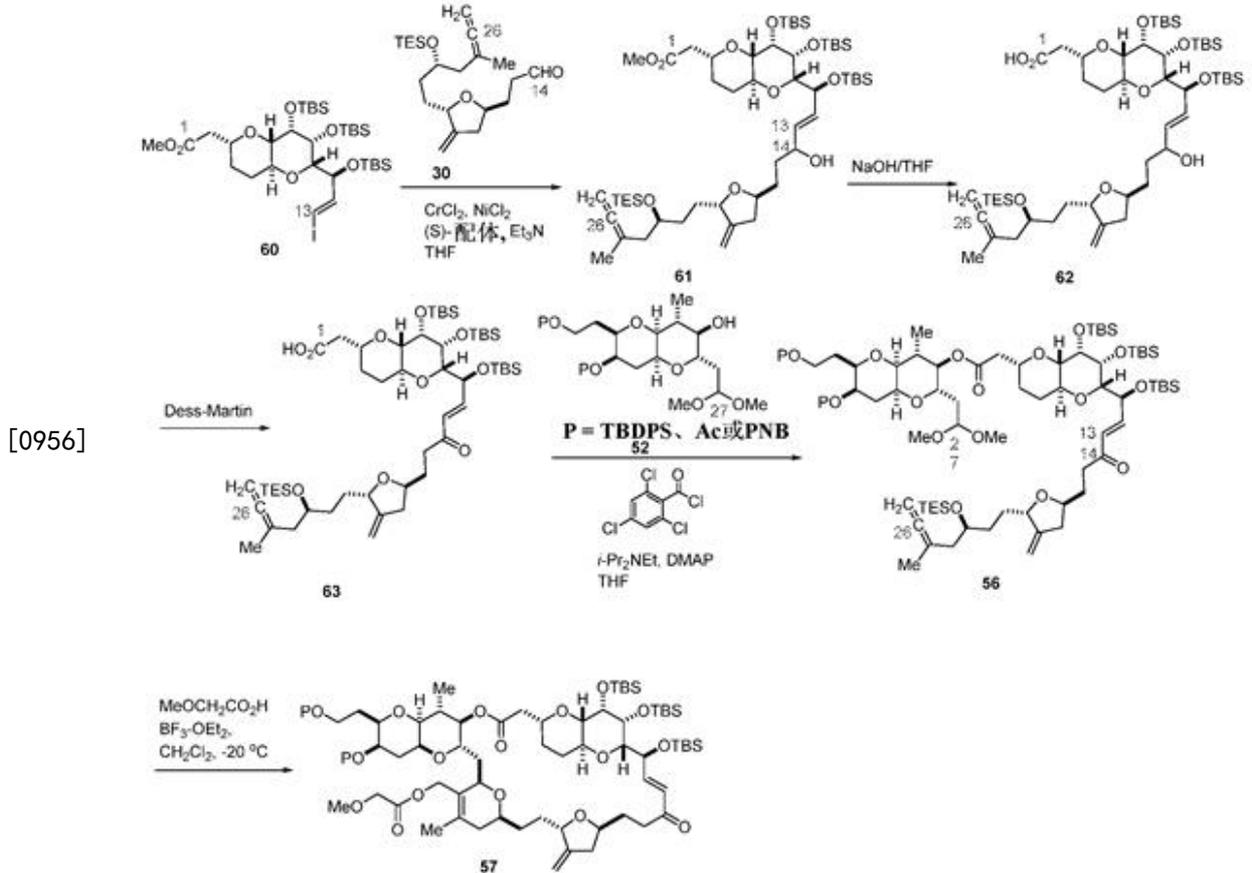
[0951]

[0952] 示例性的式 (IA) 的化合物可以如上述方案所示制备。使化合物52与化合物53经 Yamaguchi 酯化得到化合物54, 其与化合物30在 Nozaki-Hiyama-Kishi 反应条件下反应后得到化合物55 (示例性的式 (IA) 的化合物)。用 Dess-Martin 过碘烷氧化化合物55得到化合物56 (另一示例性的式 (IA) 的化合物)。

[0953] 示例性的软海绵素大环内酯可以如上述方案所示制备。可以通过与甲氧基乙酸和 BF₃·OEt₂ (示例性的普林斯反应条件) 反应将化合物56转化为化合物57。本文提供了从化合物57获取示例性的软海绵素大环内酯 51 的两种途径。在一种方法中, 化合物57可以与烯丙基还原剂 (例如 Pd(PPh₃)₄/HCO₂H/Et₃N) 反应以生成化合物58, 其经用氟源 (例如用咪唑鎓盐酸盐缓冲的 TBAF) 整体脱甲硅基和 PPTS-催化的缩酮后可以得到化合物51。或者, 用氟源 (例如用咪唑鎓盐酸盐缓冲的 TBAF) 将化合物57整体脱甲硅基, 然后进行 PPTS-催化的缩酮并与烯丙基还原剂 (例如 Pd(PPh₃)₄/HCO₂H/Et₃N) 反应以得到化合物51。

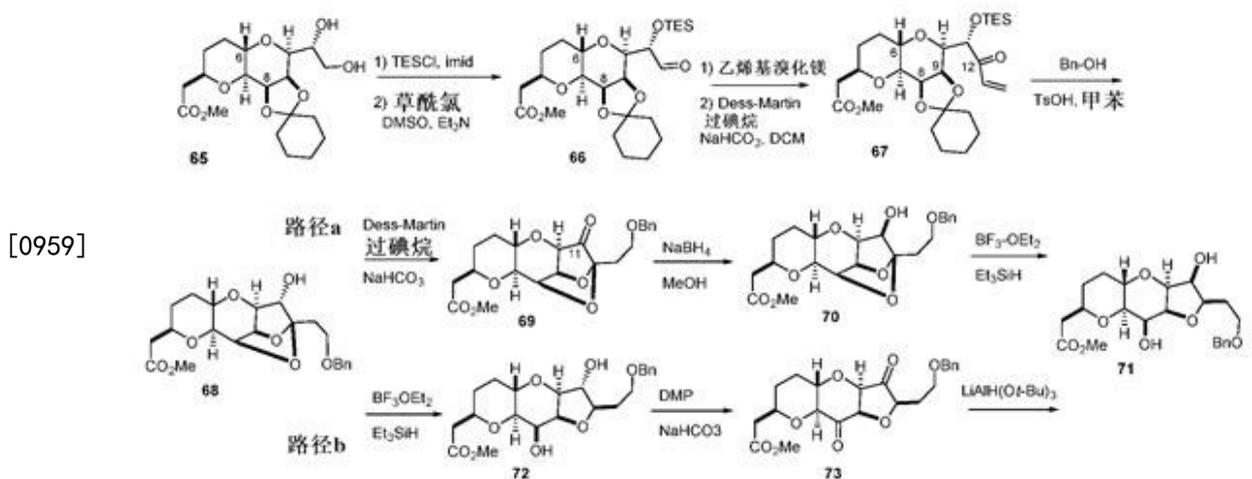
[0954] 在一些实施方案中, P 为 PNB。

[0955] 实施例6 - 通过式 (IN) 的化合物制备软海绵素大环内酯



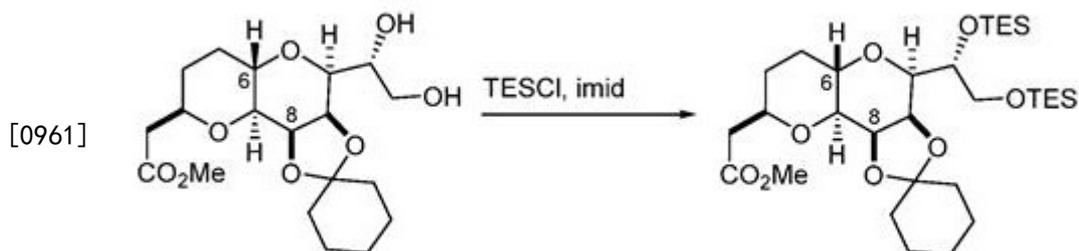
[0957] 示例性的式 (IA) 的化合物可以如上述方案所示制备。使化合物60与化合物30在Nozaki-Hiyama-Kishi反应条件下反应得到化合物61 (示例性的化合物 (IN))。将化合物61中的酯水解提供化合物62。化合物62的氧化 (例如用Dess-Martin过碘烷) 得到化合物63。化合物63与化合物52的Yamaguchi酯化得到化合物56 (示例性的式 (IA) 的化合物)。化合物56的普林斯反应 (甲氧基乙酸和 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$; 示例性的普林斯反应条件) 提供化合物57 (示例性的式 (IB) 的化合物)。

[0958] 实施例7 - 制备化合物 (IH)



[0960] 2-((3aR,4R,5aS,8R,9aS,9bS)-4-((R)-3,3,8,8-四乙基-4,7-二氧杂-3,8-二硅

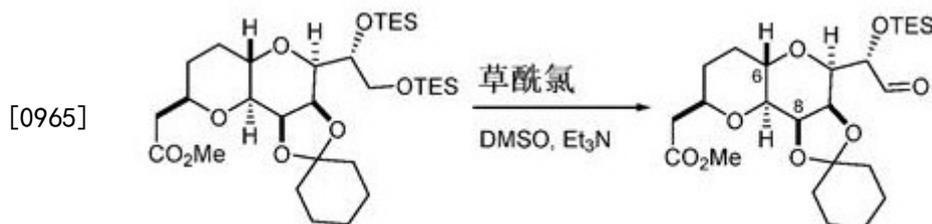
杂癸-5-基)八氢螺[[1,3]间二氧杂环戊烯并[4,5-d]吡喃并[3,2-b]吡喃-2,1'-环己烷]-8-基)乙酸甲酯



[0962] 在0℃向2-((3aR,4S,5aS,8R,9aS,9bS)-4-((R)-1,2-二羟基乙基)八氢螺[[1,3]间二氧杂环戊烯并[4,5-d]吡喃并[3,2-b]吡喃-2,1'-环己烷]-8-基)乙酸甲酯(1.1 g, 2.847 mmol)的二氯甲烷(11.0 mL)溶液中加入咪唑(0.775 g, 11.4 mmol)和三乙基氯硅烷(1.19 mL, 7.12 mmol)。将所得混合物温热至环境温度并搅拌直至已消耗所有原料。完成后,用饱和NH₄Cl水溶液(10 mL)淬灭反应。用MTBE(20 mL)萃取所得混合物。将有机层用30% (w/v) NaCl水溶液(5 mL)洗涤并经MgSO₄干燥。过滤,真空浓缩并通过硅胶柱色谱使用0 - 25%梯度的乙酸乙酯/正庚烷作为洗脱剂纯化,提供1.64 g目标产物,其为无色油状物。

[0963] ¹H NMR (400 MHz, 氯仿 -d) δ ppm 0.55 - 0.68 (m, 12 H) 0.95 (t, J=8.01 Hz, 13 H) 1.14 - 1.81 (m, 16 H) 2.01 - 2.10 (m, 1 H) 2.41 (dd, J=16.02, 6.25 Hz, 1 H) 2.71 (dd, J=16.22, 6.84 Hz, 1 H) 3.45 (dd, J=10.16, 2.74 Hz, 1 H) 3.62 - 3.65 (m, 1 H) 3.66 (s, 3 H) 3.74 (d, J=3.91 Hz, 2 H) 3.82 (br s, 3 H) 4.39 - 4.45 (m, 1 H) 4.45 - 4.51 (m, 1 H)

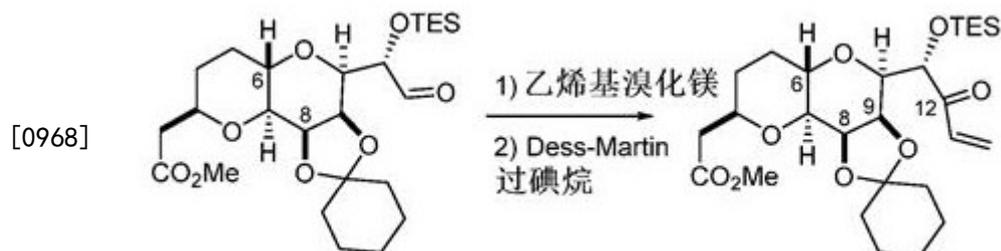
[0964] 2-((3aR,4R,5aS,8R,9aS,9bS)-4-((S)-2-氧代-1-((三乙基甲硅烷基)氧基)乙基)八氢螺[[1,3]间二氧杂环戊烯并[4,5-d]吡喃并[3,2-b]吡喃-2,1'-环己烷]-8-基)乙酸甲酯



[0966] 在-70℃将草酰氯溶液(2.67 mL, 5.33 mmol, 2.0 M于二氯甲烷中)滴加入DMSO(0.76 mL, 10.7 mmol)的二氯甲烷(4.1 mL)溶液。15 min后,加入于二氯甲烷(4.1 mL)中的2-((3aR,4R,5aS,8R,9aS,9bS)-4-((R)-3,3,8,8-四乙基-4,7-二氧杂-3,8-二硅杂癸-5-基)八氢螺[[1,3]间二氧杂环戊烯并[4,5-d]吡喃并[3,2-b]吡喃-2,1'-环己烷]-8-基)乙酸甲酯(0.82 g, 1.33 mmol)。将反应溶液在-70℃搅拌20 min并在-40℃搅拌20 min,冷却至-78℃,并用TEA(2.2 mL, 16.0 mmol)处理。将所得混合物温热至环境温度,用水(16.4 mL)处理,并用MTBE(32.8 mL)萃取。将有机层用30% (w/v) NaCl水溶液(24.6 mL)洗涤三次并用水(25 mL)洗涤两次并经MgSO₄干燥。过滤并真空浓缩提供目标产物,其为油状物(假定100%理论产量),将其用于下一步而不经进一步纯化。

[0967] 2-((3aR,4R,5aS,8R,9aS,9bS)-4-((S)-2-氧代-1-((三乙基甲硅烷基)氧基)丁-3-烯-1-基)八氢螺[[1,3]间二氧杂环戊烯并[4,5-d]吡喃并[3,2-b]吡喃-2,1'-环己烷]-

8-基)乙酸甲酯

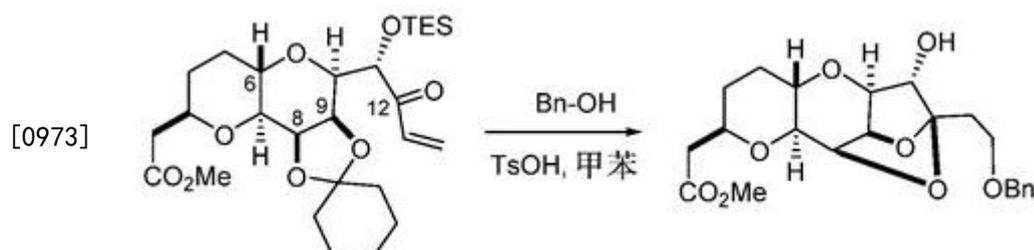


[0969] 将2-((3aR,4R,5aS,8R,9aS,9bS)-4-((S)-2-氧代-1-((三乙基甲硅烷基)氧基)乙基)八氢螺[[1,3]间二氧杂环戊烯并[4,5-d]吡喃并[3,2-b]吡喃-2,1'-环己烷]-8-基)乙酸甲酯 (0.666 g, 1.33 mmol) 溶于THF (13 mL), 并将所得溶液冷却至-25℃并用乙烯基溴化镁 (1.0 M于THF中, 1.6 mL, 1.6 mmol) 处理。若需要, 则加入另外的乙烯基格氏试剂直至已消耗所有原料。完成后, 用饱和NH₄Cl水溶液 (15 mL) 和水 (5 mL) 淬灭反应。用MTBE (每次20 mL) 萃取所得混合物两次。将合并的有机层用30% (w/v) NaCl水溶液 (10 mL) 洗涤并经MgSO₄干燥。过滤并真空浓缩提供2-((3aR,4R,5aS,8R,9aS,9bS)-4-((1R)-2-羟基-1-((三乙基甲硅烷基)氧基)丁-3-烯-1-基)八氢螺[[1,3]间二氧杂环戊烯并[4,5-d]吡喃并[3,2-b]吡喃-2,1'-环己烷]-8-基)乙酸甲酯 (假定100%理论产量), 将其用于下一步而不经进一步纯化。

[0970] 将粗产物溶于二氯甲烷 (14 mL)。向溶液中加入Dess-Martin过碘烷 (1.01 g, 2.38 mmol) 和碳酸氢钠 (0.556 g, 6.62 mmol)。在环境温度搅拌所得混合物直至已消耗所有原料。完成后, 加入MTBE (20 mL)、饱和Na₂S₂O₃水溶液 (20 mL) 和水 (10 mL)。并搅拌所得混合物1 h。分离各层并用MTBE (20 mL) 萃取水层。将合并的有机层用饱和NaHCO₃水溶液 (10 mL) 和30% (w/v) NaCl水溶液 (10 mL) 洗涤, 并经MgSO₄干燥。过滤, 真空浓缩并通过硅胶柱色谱使用20 - 66%梯度的乙酸乙酯/正庚烷作为洗脱剂纯化, 提供369mg目标产物, 其为无色油状物。

[0971] ¹H NMR (400 MHz, 氯仿 -d) δ ppm 0.58 - 0.66 (m, 6 H) 0.90 - 0.97 (m, 9 H) 1.11 - 1.87 (m, 13 H) 2.08 - 2.14 (m, 1 H) 2.41 (dd, J=16.02, 6.25 Hz, 1 H) 2.70 (dd, J=16.22, 6.84 Hz, 1 H) 3.46 (dd, J=10.16, 3.13 Hz, 1 H) 3.66 (s, 3 H) 3.77 - 3.89 (m, 3 H) 4.32 (d, J=8.21 Hz, 1 H) 4.41 - 4.51 (m, 2 H) 5.67 (dd, J=10.55, 1.56 Hz, 1 H) 6.32 (dd, J=17.59, 1.95 Hz, 1 H) 6.81 (dd, J=17.59, 10.55 Hz, 1 H)

[0972] 2-((2R,3S,3aS,4aS,7R,8aS,9S,9aR)-2-(2-(苄基氧基)乙基)-3-羟基十氢-2,9-环氧呋喃并[3,2-b]吡喃并[2,3-e]吡喃-7-基)乙酸甲酯

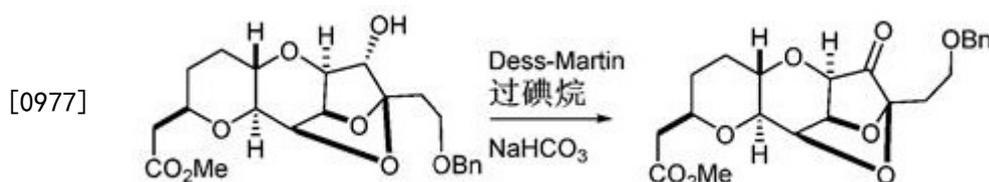


[0974] 向2-((3aR,4R,5aS,8R,9aS,9bS)-4-((S)-2-氧代-1-((三乙基甲硅烷基)氧基)丁-3-烯-1-基)八氢螺[[1,3]间二氧杂环戊烯并[4,5-d]吡喃并[3,2-b]吡喃-2,1'-环己烷]-8-基)乙酸甲酯 (0.123 g, 0.234 mmol) 的甲苯 (6 mL) 溶液中加入苯甲醇 (0.3 mL,

2.89 mmol) 和对甲苯磺酸一水合物 (8.92 mg, 0.047 mmol)。在70-80℃加热反应混合物5 h, 冷却至环境温度, 并用MTBE (20mL) 稀释。将所得混合物用饱和NaHCO₃水溶液 (5 mL)、30% (w/v) NaCl水溶液 (5 mL) 和水 (5 mL) 洗涤, 并经MgSO₄干燥。过滤, 真空浓缩并通过硅胶柱色谱使用40 - 80%梯度的乙酸乙酯/正庚烷作为洗脱剂纯化, 提供40 mg目标产物, 其为白色固体。

¹H NMR (400 MHz, 氯仿 -d) δ ppm 1.42 - 1.62 (m, 2 H) 1.78 - 1.90 (m, 1 H) 2.05 - 2.11 (m, 1 H) 2.15 (ddd, J=15.05, 5.28, 1.95 Hz, 1 H) 2.33 - 2.48 (m, 2 H) 2.68 (dd, J=16.02, 7.03 Hz, 1 H) 3.08 (d, J=9.38 Hz, 1 H) 3.50 (td, J=9.97, 4.30 Hz, 1 H) 3.61 - 3.71 (m, 1 H) 3.67 (s, 3 H) 3.77 - 3.82 (m, 1 H) 3.83 - 3.90 (m, 1 H) 4.02 - 4.06 (m, 1 H) 4.13 - 4.19 (m, 2 H) 4.45 - 4.51 (m, 1 H) 4.51 - 4.61 (m, 2 H) 7.27 - 7.43 (m, 5 H).

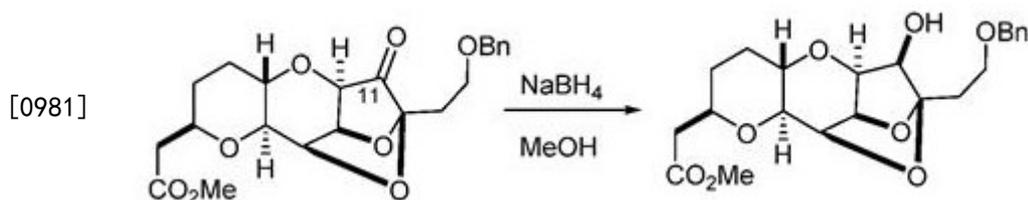
[0976] 2-((2S, 3aR, 4aS, 7R, 8aS, 9S, 9aS)-2-(2-(苄基氧基)乙基)-3-氧代十氢-2,9-环氧呋喃并[3,2-b]吡喃并[2,3-e]吡喃-7-基)乙酸甲酯



[0978] 在环境温度向2-((2R, 3S, 3aS, 4aS, 7R, 8aS, 9S, 9aR)-2-(2-(苄基氧基)乙基)-3-羟基十氢-2,9-环氧呋喃并[3,2-b]吡喃并[2,3-e]吡喃-7-基)乙酸甲酯 (13 mg, 0.031 mmol) 的二氯甲烷 (1 mL) 溶液中加入Dess-Martin过碘烷 (26.2 mg, 0.062 mmol) 和碳酸氢钠 (12.99 mg, 0.155 mmol)。搅拌1 h后, 将反应混合物用MTBE (5 mL) 稀释, 并用饱和Na₂S₂O₃水溶液 (3 mL) 和水 (1 mL) 处理。搅拌30 min后, 将有机层分离, 用30% (w/v) NaCl水溶液洗涤并经MgSO₄干燥。过滤并真空浓缩提供11 mg目标产物。

¹H NMR (400 MHz, 氯仿 -d) δ ppm 1.38 - 1.56 (m, 2 H) 1.79 - 1.88 (m, 1 H) 2.10 - 2.19 (m, 1 H) 2.32 - 2.37 (m, 2 H) 2.41 (dd, J=16.02, 5.47 Hz, 1 H) 2.65 (dd, J=16.02, 7.43 Hz, 1 H) 3.21 (s, 1 H) 3.23 (dd, J=9.77, 1.17 Hz, 1 H) 3.31 - 3.40 (m, 1 H) 3.67 (s, 3 H) 3.66 - 3.72 (m, 1 H) 3.82 - 3.92 (m, 1 H) 4.26 (d, J=5.86 Hz, 1 H) 4.34 (br s, 1 H) 4.50 (s, 2 H) 4.79 (dd, J=5.67, 2.93 Hz, 1 H) 7.26 - 7.41 (m, 5 H)

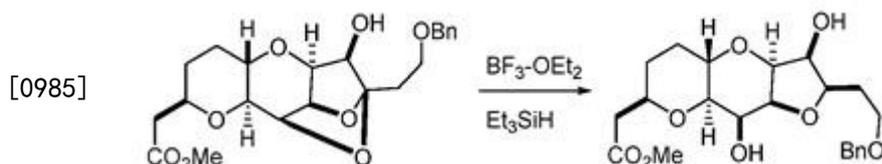
[0980] 2-((2R, 3R, 3aS, 4aS, 7R, 8aS, 9S, 9aR)-2-(2-(苄基氧基)乙基)-3-羟基十氢-2,9-环氧呋喃并[3,2-b]吡喃并[2,3-e]吡喃-7-基)乙酸甲酯



[0982] 在0℃向2-((2S, 3aR, 4aS, 7R, 8aS, 9S, 9aS)-2-(2-(苄基氧基)乙基)-3-氧代十氢-2,9-环氧呋喃并[3,2-b]吡喃并[2,3-e]吡喃-7-基)乙酸甲酯 (11 mg, 0.026 mmol) 的甲醇 (1 mL) 溶液中加入硼氢化钠 (2.98 mg, 0.079 mmol)。15 min后, 用饱和NH₄Cl水溶液 (2 mL) 和水 (1 mL) 淬灭反应。将所得混合物用EtOAc (每次5 mL) 萃取三次。将合并的有机层用盐水 (2 mL) 洗涤并经MgSO₄干燥。过滤, 真空浓缩, 并通过硅胶柱色谱使用50 - 80%梯度的乙酸乙酯/正庚烷作为洗脱剂纯化, 提供8.0 mg目标产物, 其为无色油状物。

[0983] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 氯仿 $-d$) δ ppm 1.38 - 1.58 (m, 2 H) 1.79 - 1.86 (m, 1 H) 2.12 - 2.25 (m, 3 H) 2.43 (dd, $J=16.02, 5.47$ Hz, 1 H) 2.69 (dd, $J=16.02, 7.03$ Hz, 1 H) 3.13 (dd, $J=9.77, 1.17$ Hz, 1 H) 3.59 - 3.64 (m, 1 H) 3.67 (s, 3 H) 3.75 - 3.80 (m, 1 H) 3.83 - 3.93 (m, 3 H) 4.23 (dd, $J=8.99, 5.47$ Hz, 1 H) 4.28 - 4.30 (m, 1 H) 4.36 (td, $J=10.36, 4.30$ Hz, 1 H) 4.50 - 4.61 (m, 3 H) 7.26 - 7.37 (m, 5 H)

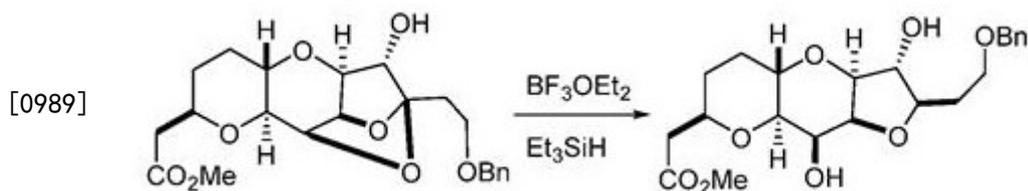
[0984] 2-((2R,3S,3aS,4aS,7R,8aR,9S,9aS)-2-(2-(苄基氧基)乙基)-3,9-二羟基十氢呋喃并[3,2-b]吡喃并[2,3-e]吡喃-7-基)乙酸甲酯



[0986] 向2-((2R,3R,3aS,4aS,7R,8aS,9S,9aR)-2-(2-(苄基氧基)乙基)-3-羟基十氢-2,9-环氧呋喃并[3,2-b]吡喃并[2,3-e]吡喃-7-基)乙酸甲酯 (8 mg, 0.019 mmol)的二氯甲烷 (1 mL)溶液中加入三乙基硅烷 (0.1 mL, 0.626 mmol)。将所得溶液冷却至0℃并用 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0.012 mL, 0.095 mmol)处理。使反应混合物升至环境温度并搅拌直至已消耗所有原料。完成后,用饱和 NaHCO_3 水溶液 (1 mL)和30% (w/v) NaCl 水溶液 (1 mL)淬灭反应。用 EtOAc (5 mL)萃取所得混合物两次。将合并的有机层用30% (w/v) NaCl 水溶液 (3 mL)洗涤并经 MgSO_4 干燥。过滤,真空浓缩并通过硅胶柱色谱使用50 - 100%梯度的乙酸乙酯/正庚烷,然后用0 - 20%梯度的甲醇/乙酸乙酯作为洗脱剂纯化,提供3.0 mg目标产物。

[0987] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 氯仿 $-d$) δ ppm 1.37 - 1.49 (m, 2 H) 1.76 - 1.83 (m, 1 H) 1.92 - 2.10 (m, 2 H) 2.12 - 2.22 (m, 1 H) 2.43 (dd, $J=15.63, 5.47$ Hz, 1 H) 2.63 (dd, $J=16.02, 7.43$ Hz, 1 H) 3.05 (dd, $J=9.77, 1.95$ Hz, 1 H) 3.43 - 3.51 (m, 1 H) 3.52 - 3.65 (m, 2 H) 3.66 - 3.68 (m, 3 H) 3.83 - 3.93 (m, 1 H) 3.94 - 4.07 (m, 3 H) 4.09 - 4.20 (m, 2 H) 4.37 - 4.43 (m, 2 H) 4.49 - 4.52 (m, 2 H) 7.27 - 7.38 (m, 5 H)

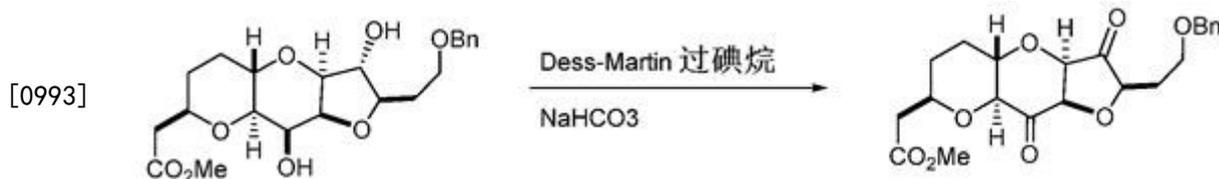
[0988] 2-((2R,3R,3aS,4aS,7R,8aR,9S,9aS)-2-(2-(苄基氧基)乙基)-3,9-二羟基十氢呋喃并[3,2-b]吡喃并[2,3-e]吡喃-7-基)乙酸甲酯



[0990] 向2-((2R,3S,3aS,4aS,7R,8aS,9S,9aR)-2-(2-(苄基氧基)乙基)-3-羟基十氢-2,9-环氧呋喃并[3,2-b]吡喃并[2,3-e]吡喃-7-基)乙酸甲酯 (13 mg, 0.031 mmol)的二氯甲烷 (1 mL)溶液中加入三乙基硅烷 (0.1 mL, 0.626 mmol)。将所得溶液冷却至0℃并用 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0.020 mL, 0.155 mmol)处理。使反应混合物升至环境温度并搅拌直至已消耗所有原料。完成后,用饱和 NaHCO_3 水溶液 (1 mL)和30% (w/v) NaCl 水溶液 (1 mL)淬灭反应。用 EtOAc (5 mL)萃取所得混合物两次。将合并的有机层用30% (w/v) NaCl 水溶液 (3 mL)洗涤并经 MgSO_4 干燥。过滤,真空浓缩并通过硅胶柱色谱使用60 - 100%梯度的乙酸乙酯/正庚烷作为洗脱剂纯化,提供8.0 mg目标产物。

[0991] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 氯仿 $-d$) δ ppm 1.37 - 1.55 (m, 2 H) 1.71 - 1.80 (m, 1 H) 1.94 - 2.02 (m, 1 H) 2.04 - 2.18 (m, 2 H) 2.43 (dd, $J=15.83, 5.67$ Hz, 1 H) 2.63 (dd, $J=15.83, 7.23$ Hz, 1 H) 3.08 (dd, $J=9.38, 2.34$ Hz, 1 H) 3.67 (s, 5 H) 3.72 - 3.81 (m, 2 H) 3.82 - 3.91 (m, 1 H) 4.02 - 4.06 (m, 1 H) 4.06 - 4.12 (m, 1 H) 4.27 (dd, $J=9.38, 7.43$ Hz, 1 H) 4.34 (dd, $J=9.38, 8.21$ Hz, 1 H) 4.51 - 4.55 (m, 2 H) 7.26 - 7.38 (m, 5 H)

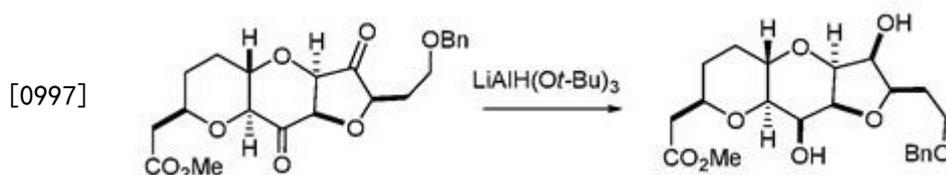
[0992] 2-((2R,3aR,4aS,7R,8aS,9aR)-2-(2-(苄基氧基)乙基)-3,9-二氧化十氢呋喃并[3,2-b]吡喃并[2,3-e]吡喃-7-基)乙酸甲酯



[0994] 在环境温度向2-((2R,3R,3aS,4aS,7R,8aR,9S,9aS)-2-(2-(苄基氧基)乙基)-3,9-二羟基十氢呋喃并[3,2-b]吡喃并[2,3-e]吡喃-7-基)乙酸甲酯 (4 mg, 9.468 μmol) 的二氯甲烷 (1 mL) 溶液中加入Dess-Martin过碘烷 (12 mg, 0.028 mmol) 和碳酸氢钠 (4 mg, 0.047 mmol)。搅拌2 h后,将反应混合物用MTBE (5 mL) 稀释,并用饱和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液 (3 mL) 和水 (1 mL) 处理。搅拌30 min后,将有机层分离,用30% (w/v) NaCl水溶液洗涤,并经 MgSO_4 干燥。过滤并真空浓缩提供4.0 mg目标产物。

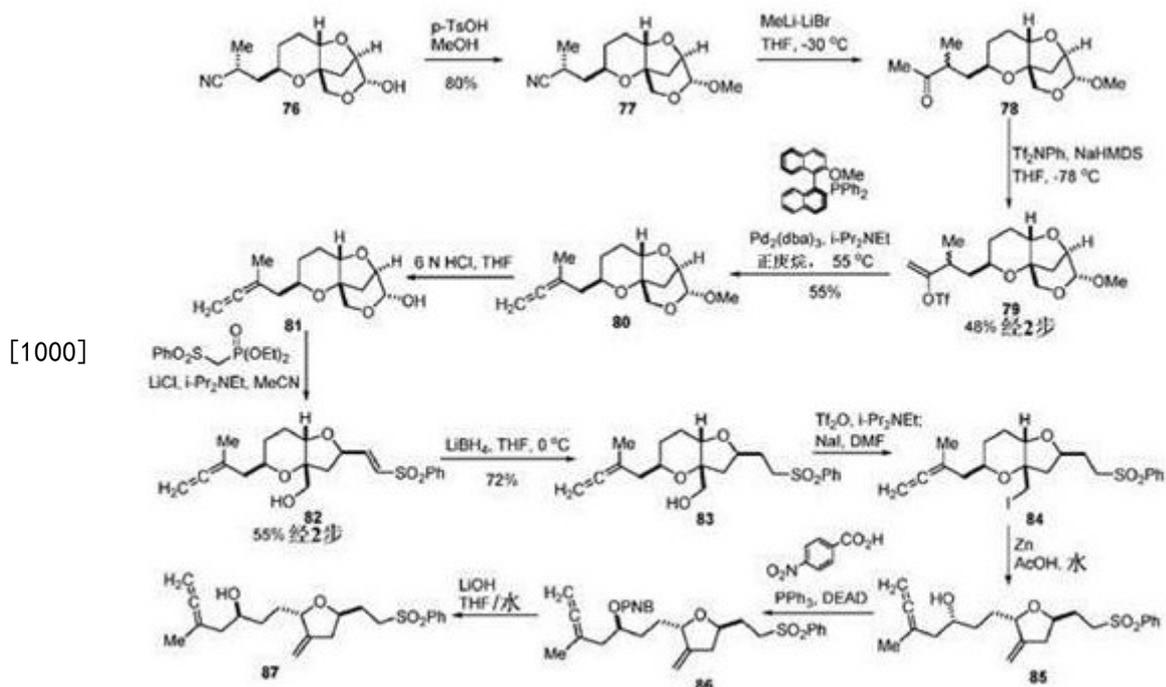
[0995] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 氯仿 $-d$) δ ppm 1.05 - 1.18 (m, 1 H) 1.64 - 1.72 (m, 1 H) 1.72 - 1.81 (m, 1 H) 1.81 - 1.89 (m, 1 H) 1.90 - 2.01 (m, 1 H) 2.18 - 2.27 (m, 1 H) 2.35 - 2.44 (m, 1 H) 2.70 (dd, $J=16.02, 6.64$ Hz, 1 H) 3.34 (td, $J=10.26, 4.89$ Hz, 1 H) 3.67 (s, 3 H) 3.70 - 3.77 (m, 2 H) 3.79 - 3.86 (m, 1 H) 3.89 (d, $J=10.16$ Hz, 1 H) 4.40 - 4.46 (m, 1 H) 4.48 (s, 1 H) 4.85 (d, $J=10.55$ Hz, 1 H) 5.07 (dd, $J=10.75, 1.37$ Hz, 1 H) 7.27 - 7.37 (m, 5 H)

[0996] 2-((2R,3S,3aS,4aS,7R,8aR,9S,9aS)-2-(2-(苄基氧基)乙基)-3,9-二羟基十氢呋喃并[3,2-b]吡喃并[2,3-e]吡喃-7-基)乙酸甲酯

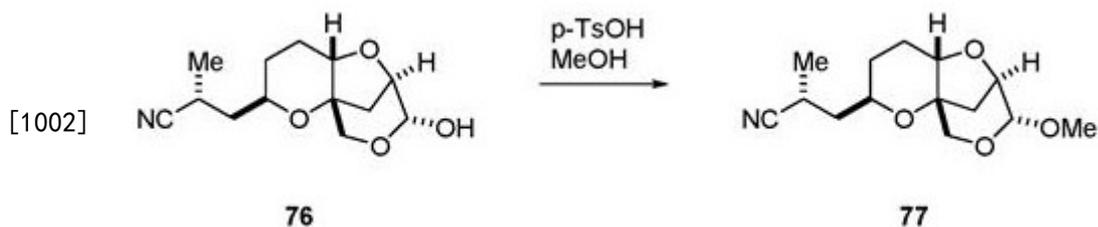


[0998] 在0 $^{\circ}\text{C}$ 向2-((2R,3aR,4aS,7R,8aS,9aR)-2-(2-(苄基氧基)乙基)-3,9-二氧化十氢呋喃并[3,2-b]吡喃并[2,3-e]吡喃-7-基)乙酸甲酯 (4 mg, 9.464 μmol) 的THF (1mL) 溶液中加入1.0 M 三叔丁氧基氢化铝锂 (0.047 mL, 0.047 mmol)。在环境温度搅拌反应混合物直至已消耗所有原料。完成后,将反应混合物用饱和罗谢尔盐水溶液 (3 mL) 处理并用EtOAc (5 mL) 萃取两次。将合并的有机层用30% (w/v) NaCl水溶液 (2 mL) 洗涤并经 MgSO_4 干燥。过滤,真空浓缩并通过硅胶柱色谱使用50 - 100%梯度的乙酸乙酯/正庚烷,然后用0 - 20%梯度的甲醇/乙酸乙酯作为洗脱剂纯化,提供3.1 mg目标产物。

[0999] 实施例8 -制备化合物 (ID)



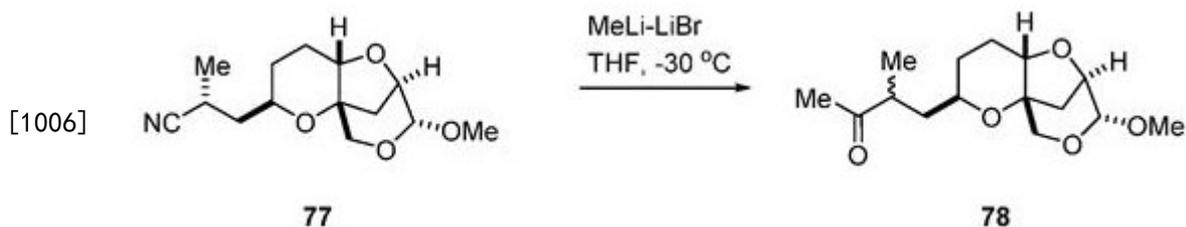
[1001] (R)-3-((2R, 3R, 5aR, 7R, 9aS)-3-甲氧基六氢-5H-2,5a-甲桥吡喃并[3,2-e][1,4]二氧杂环庚烯-7-基)-2-甲基丙腈



[1003] 将(R)-3-((2R, 3R, 5aR, 7R, 9aS)-3-羟基六氢-2H-2,5a-甲桥吡喃并[3,2-e][1,4]二氧杂环庚烯-7-基)-2-甲基丙腈(20 g, 79 mmol)的甲醇(200 mL)溶液用p-TsOH(0.751 g, 3.95 mmol)处理并在40°C搅拌22 h。将混合物真空浓缩,再次用甲醇(100 mL)蒸发,并与甲苯(100 mL)共沸。将残余物用饱和NaHCO₃水溶液(100 mL)处理并用MTBE(160 mL)萃取两次。将有机层合并,经MgSO₄干燥,并真空浓缩。在加热下将残余物溶于MTBE(30 mL)以得到澄清溶液并用正庚烷(60 mL)处理。将所得悬浮液在65°C(浴)搅拌30 min并历经1天缓慢冷却至室温。将沉淀过滤,用MTBE/正庚烷=1/5洗涤,并在氮气流下干燥以得到标题化合物(16.94 g, 80%)。

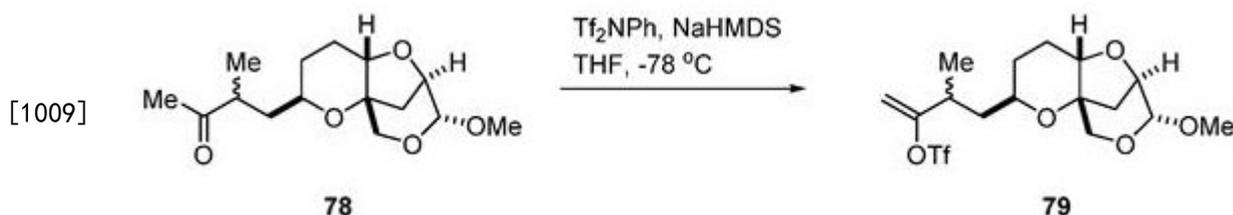
[1004] ¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 1.15-1.28 (m, 1H), 1.30 (d, 3H), 1.45-1.59 (m, 3H), 1.61-1.72 (m, 1H), 1.92 (d, 1H), 2.12-2.21 (m, 1H), 2.41-2.49 (m, 1H), 2.82-2.92 (m, 1H), 3.35-3.39 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.72-3.80 (m, 3H), 4.12 (dd, 1H), 4.42 (dd, 1H)。

[1005] 4-((2R, 3R, 5aR, 7R, 9aS)-3-甲氧基六氢-5H-2,5a-甲桥吡喃并[3,2-e][1,4]二氧杂环庚烯-7-基)-3-甲基丁-2-酮



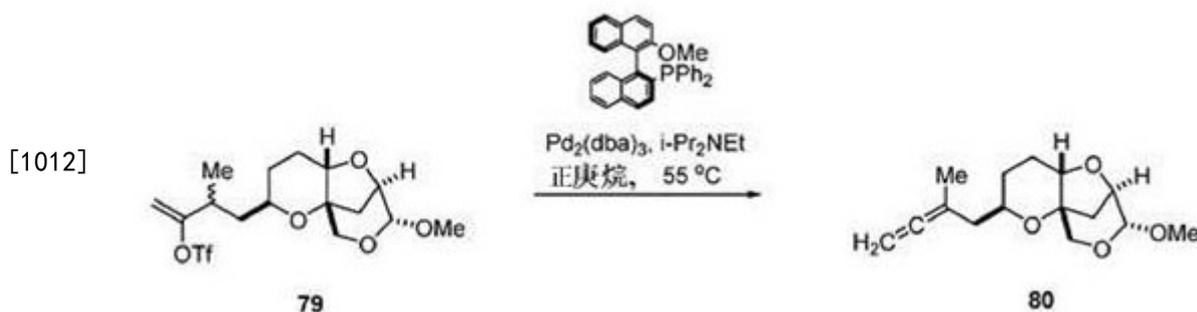
[1007] 将(R)-3-((2R, 3R, 5aR, 7R, 9aS)-3-甲氧基六氢-2H-2,5a-甲桥吡喃并[3,2-e][1,4]二氧杂环庚烯-7-基)-2-甲基丙腈(7.0 g, 26 mmol)的THF(105 mL)溶液冷却至-35℃并用1.5 M 甲基锂-溴化锂络合物/乙醚(21.0 mL, 31.4 mmol)处理,同时保持内部温度低于-30℃。将混合物在-30℃搅拌2 h。用饱和NH₄Cl水溶液(70 mL)淬灭反应并在搅拌下历经10 min温热至室温。用MTBE(56 mL)萃取混合物两次。将有机层合并,经MgSO₄干燥,并真空浓缩以得到标题化合物,其为两种异构体的混合物(3.43 g 105%)。

[1008] 三氟甲磺酸4-((2R, 3R, 5aR, 7R, 9aS)-3-甲氧基六氢-5H-2,5a-甲桥吡喃并[3,2-e][1,4]二氧杂环庚烯-7-基)-3-甲基丁-1-烯-2-基酯



[1010] 将4-((2R, 3R, 5aR, 7R, 9aS)-3-甲氧基六氢-2H-2,5a-甲桥吡喃并[3,2-e][1,4]二氧杂环庚烯-7-基)-3-甲基丁-2-酮(0.13 g, 0.46 mmol)的THF(3.3 mL)溶液冷却至-78℃并用1 M NaHMDS/THF(0.50 mL, 0.50 mmol)处理10 min,保持内部温度低于-65℃。将混合物在-78℃搅拌30 min。加入1,1,1-三氟-N-苯基-N-(三氟甲基)磺酰基甲磺酰胺(0.245 g, 0.686 mmol)的THF(1.0 mL)溶液,并在-78℃继续搅拌1 h。加入另外的1 M NaHMDS/THF(0.091 mL, 0.091 mmol)并在-78℃继续搅拌另外1 h。将反应用饱和NH₄Cl水溶液(1.3 mL)淬灭并用正庚烷(0.9 mL)萃取两次。将有机层合并,用盐水洗涤,真空浓缩,并通过硅胶柱色谱(乙酸乙酯/正庚烷=10%至30%)纯化以得到标题化合物,其为两种异构体的混合物(130 mg 68%)。

[1011] (2R, 3R, 5aR, 7R, 9aS)-3-甲氧基-7-(2-甲基丁-2,3-二烯-1-基)六氢-5H-2,5a-甲桥吡喃并[3,2-e][1,4]二氧杂环庚烯

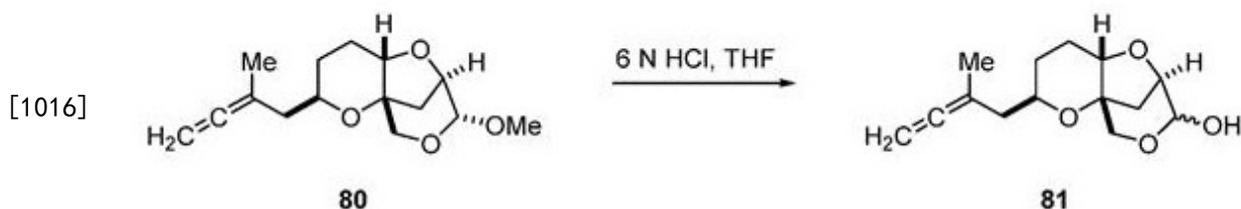


[1013] 在100 mL烧瓶中装入Pd₂(dba)₃(0.088 g, 0.096 mmol)、(S)-(-)-(二苯基膦基)-2'-甲氧基-1,1'-联萘(0.180 g, 0.384 mmol)和正庚烷(32 mL),并加热至55℃保持5 min。将混合物用三氟甲磺酸4-((2R, 3R, 5aR, 7R, 9aS)-3-甲氧基六氢-2H-2,5a-甲桥吡喃并[3,2-e][1,4]二氧杂环庚烯-7-基)-3-甲基丁-2-酮(0.13 g, 0.46 mmol)的THF(3.3 mL)溶液冷却至-78℃并用1 M NaHMDS/THF(0.50 mL, 0.50 mmol)处理10 min,保持内部温度低于-65℃。将混合物在-78℃搅拌30 min。加入1,1,1-三氟-N-苯基-N-(三氟甲基)磺酰基甲磺酰胺(0.245 g, 0.686 mmol)的THF(1.0 mL)溶液,并在-78℃继续搅拌1 h。加入另外的1 M NaHMDS/THF(0.091 mL, 0.091 mmol)并在-78℃继续搅拌另外1 h。将反应用饱和NH₄Cl水溶液(1.3 mL)淬灭并用正庚烷(0.9 mL)萃取两次。将有机层合并,用盐水洗涤,真空浓缩,并通过硅胶柱色谱(乙酸乙酯/正庚烷=10%至30%)纯化以得到标题化合物,其为两种异构体的混合物(130 mg 68%)。

喃并[3,2-e][1,4]二氧杂环庚烯-7-基)-3-甲基丁-1-烯-2-基酯 (2.0 g, 4.8 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (1.7 mL, 9.6 mmol) 的正庚烷 (15 mL) 混合物处理。将混合物在 55°C 搅拌 24 h。冷却至室温后, 将混合物通过硅藻土垫过滤并用正庚烷冲洗。将滤液真空浓缩并通过硅胶柱色谱 (乙酸乙酯/正庚烷= 10%至40%) 纯化以得到标题化合物 (700 mg, 55%)。

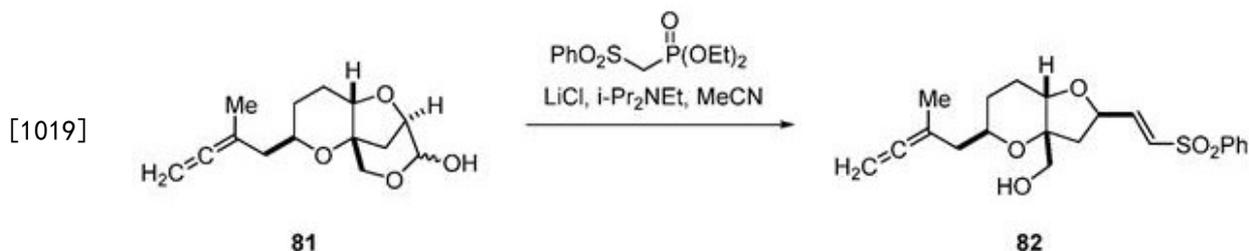
[1014] NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 1.12-1.35 (m, 2H), 1.40-1.53 (m, 1H), 1.61-1.66 (m, 1H), 1.68 (t, $J=3.13$ Hz, 3H), 1.88 (d, $J=10.55$ Hz, 1H), 1.95-2.05 (m, 1H), 2.06-2.21 (m, 2H), 2.36-2.52 (m, 1H), 3.39 (s, 2H), 3.37-3.42 (dd, $J=9.77, 2.74$ Hz, 1H), 3.63-3.72 (m, 1H), 3.75 (d, $J=9.77$ Hz, 1H), 3.79 (dd, $J=10.55, 6.64$ Hz, 1H), 4.11 (dd, $J=6.25, 2.74$ Hz, 1H), 4.43 (d, $J=2.74$ Hz, 1H), 4.53-4.65 (m, 2H).

[1015] (2*R*, 3*R*, 5*aR*, 7*R*, 9*aS*)-7-(2-甲基丁-2,3-二烯-1-基)六氢-5*H*-2,5*a*-甲桥吡喃并[3,2-e][1,4]二氧杂环庚烯-3-醇



[1017] 将 (2*R*, 3*R*, 5*aR*, 7*R*, 9*aS*)-3-甲氧基-7-(2-甲基丁-2,3-二烯-1-基)六氢-2*H*-2,5*a*-甲桥吡喃并[3,2-e][1,4]二氧杂环庚烯 (0.60 g, 2.25 mmol) 溶于 THF (9 mL) 并用 6 N HCl (9.0 mL, 54 mmol) 处理。将混合物在室温搅拌 14 h。用乙酸乙酯 (9 mL) 萃取混合物两次。将有机层合并, 用饱和 NaHCO_3 水溶液 (9 mL) 洗涤, 经 MgSO_4 干燥, 并真空浓缩以得到标题化合物, 其为两种端基异构体的混合物 (630 mg, 110%)。

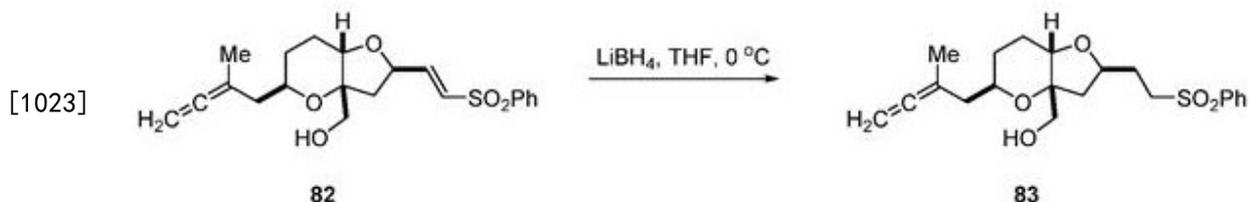
[1018] ((2*R*, 3*aR*, 5*R*, 7*aS*)-5-(2-甲基丁-2,3-二烯-1-基)-2-((*E*)-2-(苯基磺酰基)乙烯基)六氢-3*aH*-呋喃并[3,2-*b*]吡喃-3*a*-基)甲醇



[1020] 将 (2*R*, 3*R*, 5*aR*, 7*R*, 9*aS*)-7-(2-甲基丁-2,3-二烯-1-基)六氢-2*H*-2,5*a*-甲桥吡喃并[3,2-e][1,4]二氧杂环庚烯-3-醇 (0.68 g, 2.7 mmol)、((苯基磺酰基)甲基)膦酸二乙酯 (0.87 g, 3.0 mmol) 和氯化锂 (0.17 g, 4.0 mmol) 的乙腈 (13.6 mL) 混合物冷却至 0°C 并用 *N,N*-二异丙基乙胺 (0.75 mL, 4.3 mmol) 处理。将混合物在 0°C 搅拌 1 h 并在室温搅拌 4 h。加入另外的膦酸酯 (157 mg)、氯化锂 (34 mg) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (0.14 mL), 并在室温继续搅拌另外 15 h。将反应混合物倒入水 (6.8 mL) 中并用 MTBE (10 mL) 萃取两次。将有机层合并, 经 MgSO_4 干燥, 真空浓缩, 并通过硅胶柱色谱 (乙酸乙酯/正庚烷=10%至50%) 纯化以得到标题化合物 (548 mg, 55%, 经2步)。

[1021] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 氯仿-d) δ 1.19-1.34 (m, 1H), 1.60-1.80 (m, 3H), 1.69 (t, $J=3.13$ Hz, 3H), 1.81-1.95 (m, 1H), 2.00-2.09 (m, 1H), 2.09-2.21 (m, 1H), 2.44-2.60 (m, 1H), 3.40 (s, 2H), 3.68-3.84 (m, 1H), 3.88-4.01 (m, 1H), 4.54-4.67 (m, 2H), 4.76-4.91 (m, 1H), 6.56 (dd, $J=14.85, 1.95$ Hz, 1H), 6.93 (dd, $J=14.85, 3.52$ Hz, 1H), 7.46-7.57 (m, 2H), 7.57-7.67 (m, 1H), 7.81-7.92 (m, 2H).

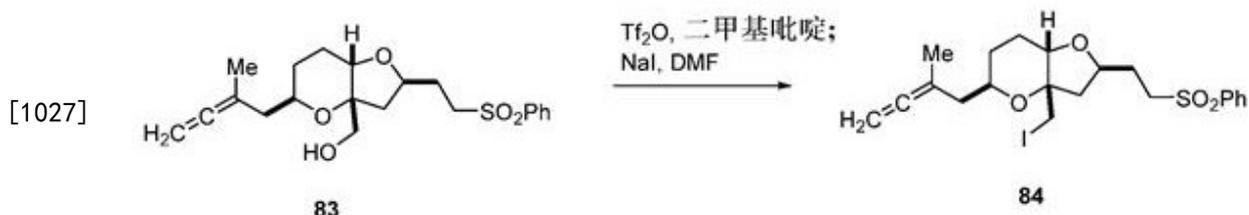
[1022] ((2*R*, 3*aR*, 5*R*, 7*aS*) -5-(2-甲基丁-2,3-二烯-1-基)-2-(2-(苯基磺酰基)乙基)六氢-3*aH*-呋喃并[3,2-*b*]吡喃-3*a*-基)甲醇



[1024] 将((2*R*, 3*aR*, 5*R*, 7*aS*) -5-(2-甲基丁-2,3-二烯-1-基)-2-((*E*)-2-(苯基磺酰基)乙烯基)六氢-2*H*-呋喃并[3,2-*b*]吡喃-3*a*-基)甲醇 (0.51 g, 1.3 mmol) 的THF (10 mL) 溶液冷却至0°C并用2 M LiBH_4/THF (0.98 mL, 2.0 mmol) 处理。将混合物在0°C搅拌4 h。将反应用20% (w/v) 柠檬酸水溶液 (8.16 mL) 淬灭并用MTBE (10 mL) 萃取两次。将有机层合并,用饱和 NaHCO_3 水溶液 (5 mL) 然后用盐水 (5 mL) 洗涤,并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱 (乙酸乙酯/正庚烷= 10% 至60%) 纯化以得到标题化合物 (370 mg, 72%)。

[1025] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 氯仿-d) δ 1.13-1.26 (m, 1H), 1.40 (dd, $J=13.87, 6.06$ Hz, 1H), 1.53-1.63 (m, 1H), 1.65 (t, $J=3.13$ Hz, 3H), 1.67-1.72 (m, 1H), 1.74-1.85 (m, 2H), 1.86-1.97 (m, 1H), 1.97-2.05 (m, 1H), 2.05-2.14 (m, 1H), 2.28 (dd, $J=14.07, 8.60$ Hz, 1H), 3.07 (ddd, $J=14.07, 10.94, 5.08$ Hz, 1H), 3.24 (ddd, $J=14.07, 10.94, 5.08$ Hz, 1H), 3.41 (s, 2H), 3.62-3.72 (m, 1H), 3.77 (dd, $J=8.60, 5.86$ Hz, 1H), 4.12-4.22 (m, 1H), 4.51-4.61 (m, 2H), 7.49-7.58 (m, 2H), 7.59-7.67 (m, 1H), 7.83-7.93 (m, 2H).

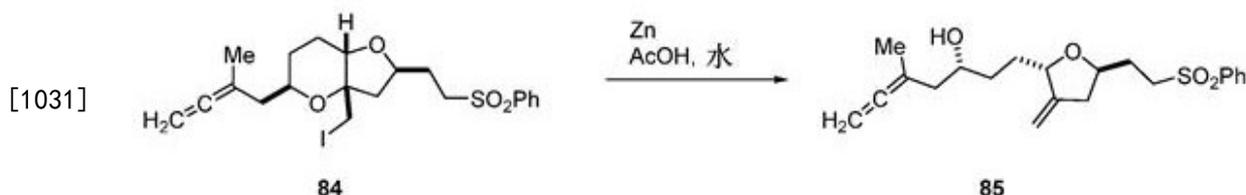
[1026] (2*R*, 3*aS*, 5*R*, 7*aS*) -3*a*-(碘甲基)-5-(2-甲基丁-2,3-二烯-1-基)-2-(2-(苯基磺酰基)乙基)六氢-2*H*-呋喃并[3,2-*b*]吡喃



[1028] 将((2*R*, 3*aR*, 5*R*, 7*aS*) -5-(2-甲基丁-2,3-二烯-1-基)-2-(2-(苯基磺酰基)乙基)六氢-2*H*-呋喃并[3,2-*b*]吡喃-3*a*-基)甲醇 (0.37 g, 0.94 mmol) 的 CH_2Cl_2 (3 mL) 溶液冷却至-5°C并用2,6-二甲基吡啶 (0.33 mL, 2.8 mmol) 和1M $\text{Tf}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1.4 mL, 1.4 mmol) 处理。在-5°C搅拌1.5 h后,将混合物用DMF (2.78 mL) 稀释并用碘化钠 (0.42 g, 2.8 mmol) 处理。在室温搅拌混合物20 h。将混合物用MTBE (19 mL) 稀释,依次用水 (5.6 mL)、1 N HCl (5.6 mL)、饱和 NaHCO_3 水溶液 (3.7 mL) 和20% (w/v) $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ /水 (3.7 mL) 洗涤。浓缩后,将残余物通过硅胶柱色谱 (乙酸乙酯/正庚烷 = 10%至40%) 纯化以得到标题化合物 (140 mg, 30%)。

[1029] ¹H NMR (400 MHz, 氯仿 -d) δ 1.13-1.32 (m, 1H), 1.54-1.82 (m, 3H), 1.68 (t, J=3.13 Hz, 3H), 1.72-1.82 (m, 1H), 1.82-1.99 (m, 2H), 2.00-2.09 (m, 1H), 2.11-2.23 (m, 1H), 2.43 (dd, J=14.07, 8.21 Hz, 1H), 3.07 (ddd, J=13.97, 10.84, 5.28 Hz, 1H), 3.20-3.30 (m, 1H), 3.27 (d, J=10.16 Hz, 1H), 3.35 (d, J=10.94 Hz, 1H), 3.60-3.70 (m, 1H), 3.77 (dd, J=7.82, 5.47 Hz, 1H), 4.11-4.24 (m, 1H), 4.52-4.60 (m, 2H), 7.51-7.59 (m, 2H), 7.60-7.70 (m, 1H), 7.84-7.96 (m, 2H).

[1030] (R)-5-甲基-1-((2S,5R)-3-亚甲基-5-(2-(苯基磺酰基)乙基)四氢呋喃-2-基)庚-5,6-二烯-3-醇



[1032] 将锌粉 (0.128 g, 1.95 mmol) 在水 (0.9 mL) 中的悬浮液冷却至 0°C 并用乙酸 (0.019 mL, 0.33 mmol) 处理。搅拌 10 min 后, 将混合物用 (2R,3aS,5R,7aS)-3a-(碘甲基)-5-(2-甲基丁-2,3-二烯-1-基)-2-(2-(苯基磺酰基)乙基)六氢-2H-呋喃并[3,2-b]吡喃 (0.14 g, 0.28 mmol) 的 THF (1.4 mL) 溶液处理。在 0°C 搅拌 1 h 后, 将反应用 20% (w/v) 柠檬酸水溶液 (0.84 mL) 淬灭并在 0°C 搅拌 10 min。将混合物通过硅藻土垫过滤以除去不可溶的锌并用 MTBE (14 mL) 冲洗。将有机层分离, 并用饱和 NaHCO₃ (1.4 mL) 和盐水 (1.4 mL) 洗涤。浓缩后, 将残余物通过硅胶柱色谱 (乙酸乙酯/正庚烷= 10% 至 50%) 纯化以得到标题化合物 (76 mg, 72%)。

[1033] ¹H NMR (400 MHz, 氯仿 -d) δ 1.43-1.65 (m, 3H), 1.69 (t, J=3.12 Hz, 3H), 1.70-1.80 (m, 1H), 1.83-1.96 (m, 2H), 1.98-2.12 (m, 2H), 2.19-2.30 (m, 2H), 2.62-2.76 (m, 1H), 3.05-3.19 (m, 1H), 3.21-3.34 (m, 1H), 3.74 (br s, 1H), 4.06 (dt, J=12.88, 6.44 Hz, 1H), 4.28 (br s, 1H), 4.58-4.70 (m, 2H), 4.85 (q, J=2.34 Hz, 1H), 4.98 (q, J=2.34 Hz, 1H), 7.50-7.60 (m, 2H), 7.61-7.69 (m, 1H), 7.87-7.94 (m, 2H).

[1034] 其它实施方案

[1035] 在不脱离本发明的范围和精神的情况下, 本发明所述组合物和方法的各种修改和变化对于本领域技术人员而言是显而易见的。尽管已经结合具体实施方案描述了本发明, 但是应该理解, 要求保护的本发明不应该不适当地限于这些具体实施方案。实际上, 对于本领域技术人员显而易见的用于实施本发明的所述模式的各种修改都旨在落入本发明的范围内。

[1036] 其它实施方案在权利要求中。