



(10)授权公告号 CN 102803254 B

(45)授权公告日 2016.09.14

(21)申请号 201180015757.2

(22)申请日 2011.01.26

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 102803254 A

(43)申请公布日 2012.11.28

(30)优先权数据

61/298337 2010.01.26 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2012.09.25

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2011/022611 2011.01.26

(87)PCT国际申请的公布数据

W02011/094339 EN 2011.08.04

(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 A.远藤 C.E.蔡斯 F.G.方

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

代理人 徐晶 万雪松

(51)Int.Cl.

C07D 405/06(2006.01)

C07D 405/12(2006.01)

C07D 493/04(2006.01)

(56)对比文件

WO 9317690 A1,1993.09.16,

CN 1312804 A,2001.09.12,

CN 1993342 A,2007.07.04,

(续)

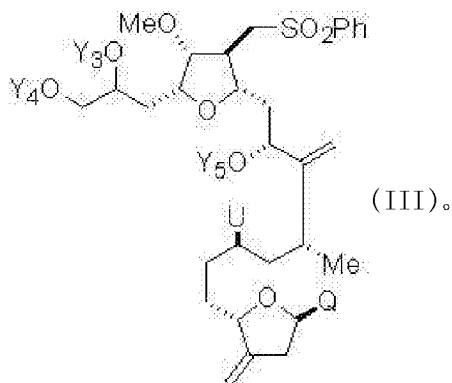
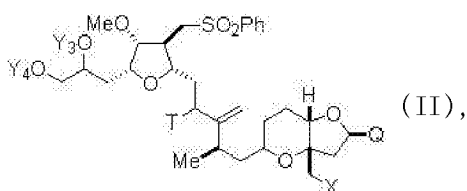
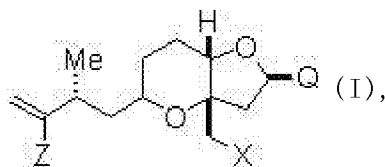
审查员 郭冰洁

(54)发明名称

用于软海绵素B类似物合成的呋喃并[3,2-B]吡喃衍生物

(57)摘要

总体上,本发明以用于合成软海绵素B类似物,诸如艾日布林或其药学上可接受的盐,例如,艾日布林甲磺酸盐的化合物为特征。示例的化合物具有式(I)、(II)或(III):



[接上页]

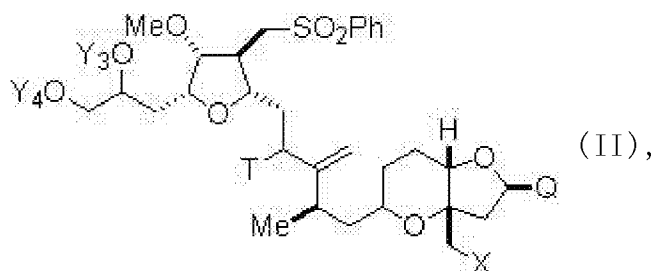
(56)对比文件

Dae-Shik Kim,等.“New Syntheses of E7389 C14-C35 and Halichondrin C14-C38 Building Blocks: Double-Inversion Approach”.《J. AM. CHEM. SOC.》.2009,第131卷(第43期),第15636-15641页.

Kiyoshi Horita,等.“Synthetic Studies

of Halichondrin B, an Antitumor Polyether Macrolide Isolated from a Marine Sponge. 8. Synthesis of the Lactone Part (C1-C36) via Horner-Emmons Coupling Between C1-C15 and C16-C36 Fragments and Yamaguchi Lactonization.”.《Tetrahedron Letters》.1997,第38卷(第52期),第8965-8968页.

1. 一种具有下式的化合物:



其中X是卤素或氧代;Q是 $-\text{CH}=\text{CHC}(\text{O})\text{OY}_1$ 、 $-\text{C}(\text{R})\text{H}(\text{CH}_2)_n\text{OY}_1$ 或 $-\text{C}(\text{R})\text{HCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OY}_1$;R是H;n是2; Y_1 、 Y_3 和 Y_4 各自独立地为H或羟基保护基;T是氧代或 $-\text{OY}_5$;和 Y_5 是H或羟基保护基,或 Y_5 与其所连接的氧原子一起,是离去基团,

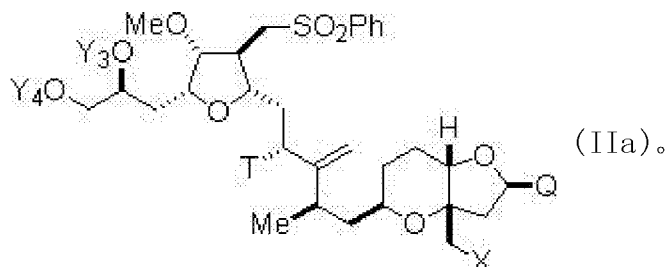
其中当 Y_1 或 Y_5 是羟基保护基,其各自独立地并且与其所连接的氧原子一起为酯羟基保护基,和当 Y_3 或 Y_4 是羟基保护基,其各自独立地并且与它们所连的氧原子一起是醚羟基保护基;

离去基团为C1-C12烷基磺酸酯、或芳基磺酸酯,其中该芳基由6-20个碳原子组成并且任选地被烷基取代;

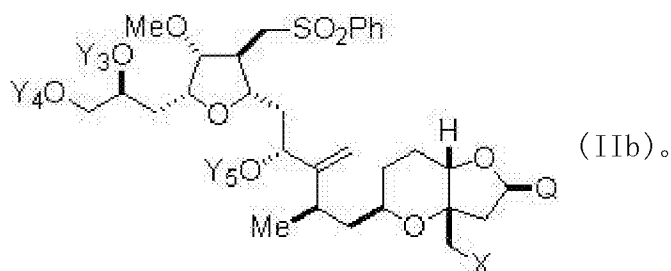
酯羟基保护基,包括与其所连接的氧原子,为 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}$,其中R是H、C1-C12烷基或由6-20个碳原子组成的芳基,其中该芳基任选地被卤素、烷氧基或羧基取代;和

醚羟基保护基,包括与其所连接的氧原子,为 $-\text{OR}$,其中R是三(C1-C6烷基)甲硅烷基、三(芳基)甲硅烷基、二(芳基)(C1-C6烷基)甲硅烷基或(芳基)二(C1-C6烷基)甲硅烷基,其中该芳基由6-10个碳原子组成。

2. 权利要求1的化合物,其具有式:



3. 权利要求1的化合物,其具有式:



4. 权利要求1的化合物,其中Q是 $-(\text{CH}_2)_3\text{OY}_1$ 。

5. 权利要求4的化合物,其中 Y_1 与其所连接的氧原子一起,是所述酯羟基保护基;

Y_3 和 Y_4 各自独立地和与其所连接的氧原子一起,是所述醚羟基保护基;

T是 $-\text{OY}_5$;和

Y_5 与其所连接的氧原子一起,是所述酯羟基保护基。

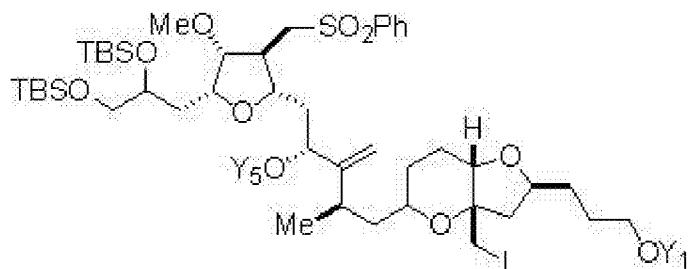
6. 权利要求5的化合物, 其中Y₁是新戊酰基、乙酰基、苯甲酰基、对溴苯甲酰基、对甲氧基苯甲酰基、1-萘甲酰基、2-萘甲酰基或邻苯二甲酰基。

7. 权利要求5的化合物, 其中Y₃和Y₄各自独立地为三(C1-C6烷基)甲硅烷基。

8. 权利要求5的化合物, 其中Y₅是乙酰基、苯甲酰基、对溴苯甲酰基、对甲氧基苯甲酰基、1-萘甲酰基、2-萘甲酰基或邻苯二甲酰基。

9. 权利要求1的化合物, 其中X是卤素。

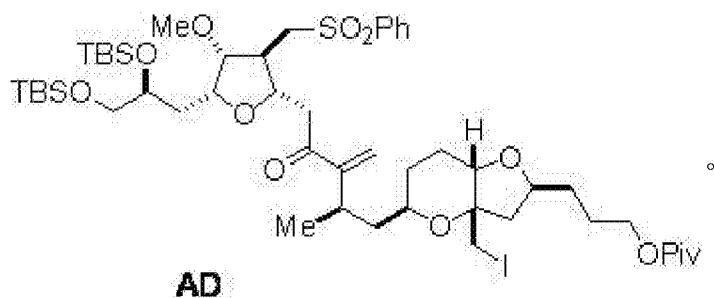
10. 权利要求1的化合物, 其具有式:



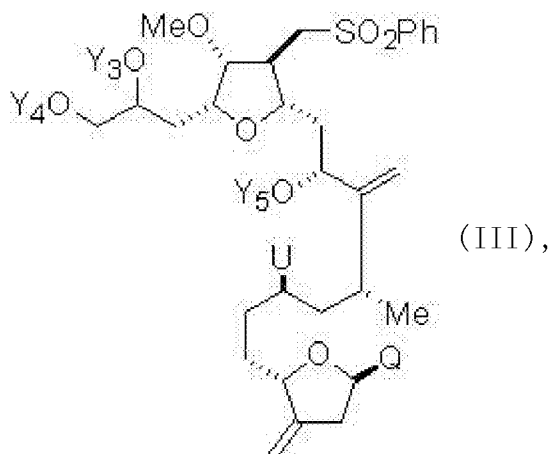
(IIc), 其中Y₁和Y₅列出如下:

Y ₁	Y ₅
H	H
苯甲酰基	苯甲酰基
对溴苯甲酰基	对溴苯甲酰基
新戊酰基	H
新戊酰基	乙酰基
新戊酰基	苯甲酰基
2-萘甲酰基	H
2-萘甲酰基	2-萘甲酰基
1-萘甲酰基	H
1-萘甲酰基	1-萘甲酰基
对甲氧基苯甲酰基	H
对甲氧基苯甲酰基	对甲氧基苯甲酰基
邻苯二甲酰基	H

11. 权利要求1的化合物, 其具有下式:



12. 一种具有下式的化合物:



其中Q是 $-\text{CH}=\text{CHC}(\text{O})\text{OY}_1$ 、 $-\text{C}(\text{R})\text{H}(\text{CH}_2)_n\text{OY}_1$ 或 $-\text{C}(\text{R})\text{HCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OY}_1$;R是H;n是2; Y_1 、 Y_3 和 Y_4 各自独立地为H或羟基保护基;U是 $-\text{OY}_6$; Y_5 是H或羟基保护基,或 Y_5 与其所连接的氧原子一起,是离去基团;和 Y_6 是H或羟基保护基,

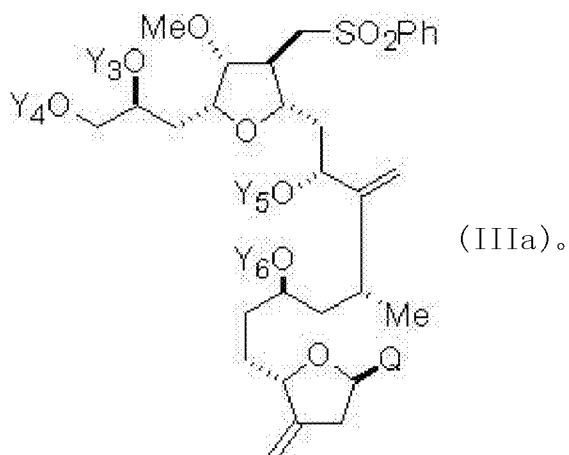
其中当 Y_1 、 Y_5 或 Y_6 是羟基保护基,其各自独立地并且与其所连接的氧原子一起,为酯羟基保护基,和当 Y_3 或 Y_4 是羟基保护基,其各自独立地并且与它们所连的氧原子一起,是醚羟基保护基;

离去基团为C1-C12烷基磺酸酯、或芳基磺酸酯,其中该芳基由6-20个碳原子组成并且任选地被烷基取代;

酯羟基保护基,包括与其所连接的氧原子,为 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}$,其中R是H、C1-C12烷基、或由6-20个碳原子组成的芳基,其中该芳基任选地被卤素、烷氧基或羧基取代;和

醚羟基保护基,包括与其所连接的氧原子,为 $-\text{OR}$,其中R是三(C1-C6烷基)甲硅烷基、三(芳基)甲硅烷基、二(芳基)(C1-C6烷基)甲硅烷基或(芳基)二(C1-C6烷基)甲硅烷基,其中该芳基由6-10个碳原子组成。

13. 权利要求12的化合物,其具有式(IIIa):



14. 权利要求12的化合物,其中Q是 $-(\text{CH}_2)_3\text{OY}_1$ 。

15. 权利要求14的化合物,其中 Y_1 与其所连接的氧原子一起,是所述酯羟基保护基;

Y_3 和 Y_4 各自独立地和与其所连接的氧原子一起,为所述醚羟基保护基;和

Y_5 与其所连接的氧原子一起,为所述酯羟基保护基。

16. 权利要求15的化合物,其中 Y_1 是新戊酰基、乙酰基、苯甲酰基、对溴苯甲酰基、对甲氧

基苯甲酰基、1-萘甲酰基、2-萘甲酰基、或邻苯二甲酰基。

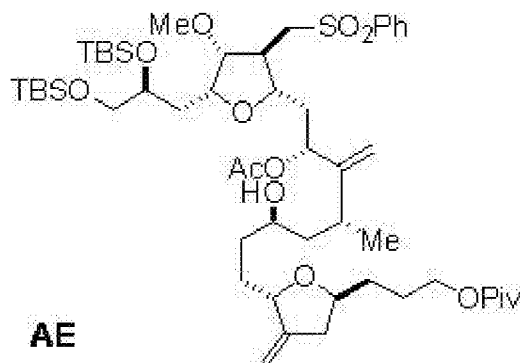
17. 权利要求15的化合物, 其中Y₃和Y₄各自独立地为三(C1-C6烷基)甲硅烷基。

18. 权利要求15的化合物, 其中Y₅是乙酰基、苯甲酰基、对溴苯甲酰基、对甲氧基苯甲酰基、1-萘甲酰基、2-萘甲酰基或邻苯二甲酰基。

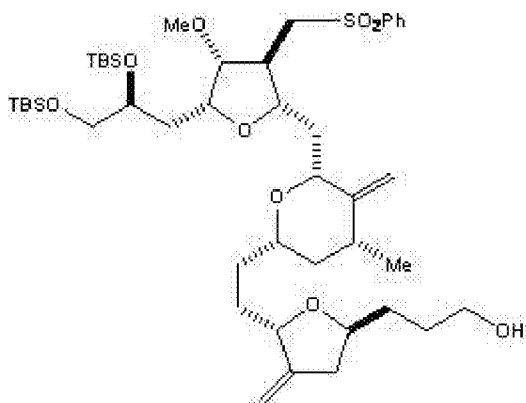
19. 权利要求12的化合物, 其中Y₅是H或所述羟基保护基。

20. 权利要求12的化合物, 其中Y₆是H。

21. 权利要求12的化合物, 其具有式:

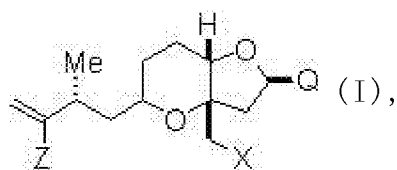


22. 一种合成ER-804028的方法:



(ER-804028), 所述方法包括以下步骤:

(i) 在NHK偶合条件下, 使具有式(I)的化合物:



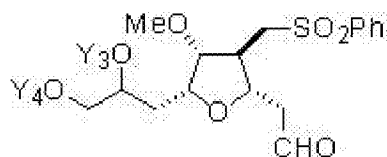
其中X是卤素或氧代; Z是离去基团; Q是-CH=CHC(O)OY₁、-C(R)H(CH₂)_nOY₁或-C(R)HCH₂C(O)OY₁; R是H; Y₁为H或羟基保护基; 和n是2,

其中当Y₁是羟基保护基, 其与其所连接的氧原子一起, 为酯羟基保护基;

离去基团为C1-C12烷基磺酸酯, 其中该烷基任选地被卤素取代; 和

酯羟基保护基, 包括与其所连接的氧原子, 为-OC(O)R, 其中R是H、C1-C12烷基、或由6-20个碳原子组成的芳基, 其中该芳基任选地被卤素、烷氧基或羧基取代;

与具有式(IV)的化合物反应:



(IV), 其中Y₃和Y₄各自独立地为H或如权利要求1中所述的

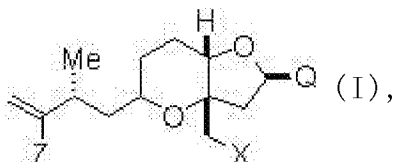
羟基保护基, 生成权利要求1的化合物;

(ii) 在Vasella碎裂条件下, 使步骤(i)的产物反应, 生成权利要求12的化合物; 和

(iii) 在分子内Williamson醚化条件下, 使步骤(ii)的产物反应, 生成ER-804028。

23. 一种合成艾日布林, 或其药学上可接受的盐的方法, 所述方法包括以下步骤:

(i) 在NHK偶合条件下, 使具有式(I)的化合物:



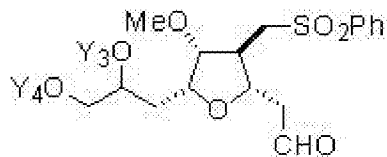
其中X是卤素或氧代; Z是离去基团; Q是 $-\text{CH}=\text{CHC}(\text{O})\text{OY}_1$ 、 $-\text{C}(\text{R})\text{H}(\text{CH}_2)_n\text{OY}_1$ 或 $-\text{C}(\text{R})\text{HCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OY}_1$; R是H; Y₁为H或羟基保护基; 和n是2,

其中当Y₁是羟基保护基, 与其所连接的氧原子一起, 为酯羟基保护基;

离去基团为C1-C12烷基磺酸酯, 其中该烷基任选地被卤素取代; 和

酯羟基保护基, 包括与其所连接的氧原子, 为 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}$, 其中R是H、C1-C12烷基、或由6-20个碳原子组成的芳基, 其中该芳基任选地被卤素、烷氧基或羧基取代;

与具有式(IV)的化合物反应:



(IV), 其中Y₃和Y₄各自独立地为H或如权利要求1中所述的

羟基保护基, 生成权利要求1的化合物;

(ii) 在Vasella碎裂条件下, 使步骤(i)的产物反应, 生成权利要求12的化合物;

(iii) 在分子内Williamson醚化条件下, 使步骤(ii)的产物反应, 生成ER-804028, 进而合成艾日布林或其药学上可接受的盐。

用于软海绵素B类似物合成的呋喃并[3,2-B]吡喃衍生物

[0001] 发明背景

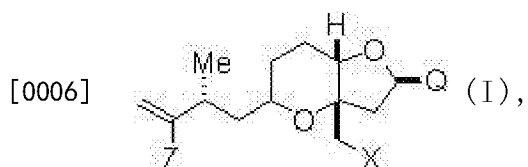
[0002] 本发明涉及用于软海绵素B类似物的合成的化合物。

[0003] 艾日布林(eribulin)甲磺酸盐,一种非紫杉烷微管动态抑制剂(nontaxane microtubule dynamics inhibitor),是海洋天然产物软海绵素B的结构上简化的合成类似物。艾日布林和其它软海绵素B类似物的合成方法描述于国际公布号W0 2005/118565和美国专利号6,214,865中。迫切需要合成软海绵素B类似物,特别是艾日布林的新的中间体。

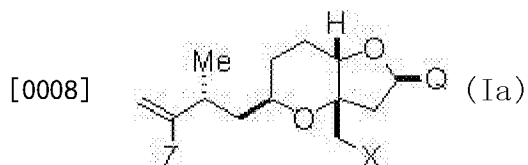
发明概要

[0004] 通常,本发明以用于软海绵素B类似物,诸如艾日布林,包括其药学上可接受的盐,例如,艾日布林甲磺酸盐的合成的化合物为特征。

[0005] 一方面,本发明提供具有式(I)的化合物:



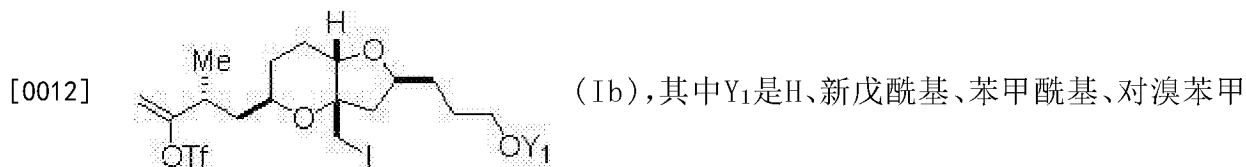
[0007] 其中X是卤素或氧代;Z是离去基团;Q是 $-C(O)H$ 、 $-CH=CHC(O)OY_1$ 、 $-C(R)H(CH_2)_nOY_1$ 或 $-C(R)HCH_2C(O)OY_1$;R是H或 $-OY_2$;Y₁和Y₂各自独立地为H或羟基保护基;和n是1或2。示例性化合物具有式(Ia):



[0009] 在具体实施方案中,Q是 $-(CH_2)_3OY_1$,例如其中Y₁与其所连接的氧一起,是酯、碳酸酯、氨基甲酸酯、磺酸酯或醚羟基保护基。例如,Y₁是新戊酰基、乙酰基、苯甲酰基、对溴苯甲酰基、对甲氧基苯甲酰基、1-萘甲酰基、2-萘甲酰基、邻苯二甲酰基、苄基、对甲氧基苄基、三苯甲基、三(C1-C6烷基)甲硅烷基、三(C6-C10芳基或C1-C6杂芳基)甲硅烷基、二(C6-C10芳基或C1-C6杂芳基)(C1-C6烷基)甲硅烷基或(C6-C10芳基或C1-C6杂芳基)二(C1-C6烷基)甲硅烷基。

[0010] 在其它实施方案中,X是卤素,和/或Z是卤素或(C1-C6)烷基磺酸酯(诸如三氟甲基磺酸酯、碘化物或溴化物)。

[0011] 在其它实施方案中,化合物具有式(Ib):



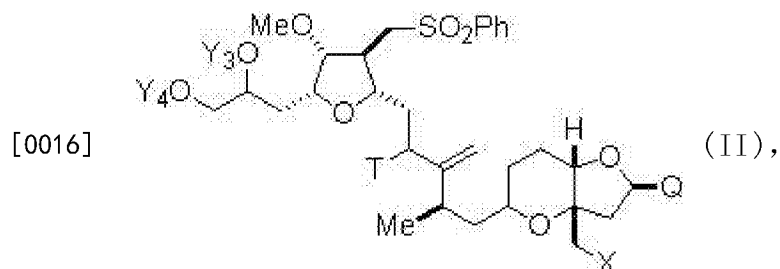
酰基、1-萘甲酰基、2-萘甲酰基、对甲氧基苯甲酰基或邻苯二甲酰基或其盐。

[0013] 在某些实施方案中,Q是 $-C(O)H$ 、 $-CH=CHC(O)OY_1$ 或 $-C(R)HCH_2C(O)OY_1$;X是溴代

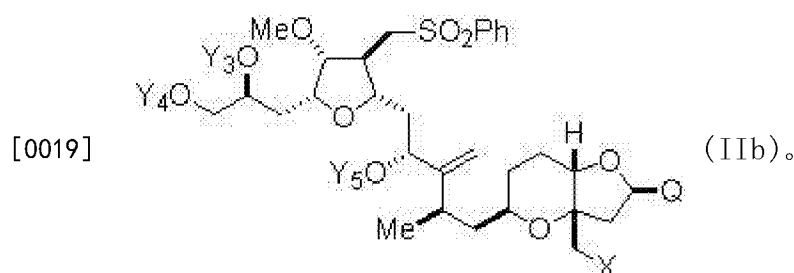
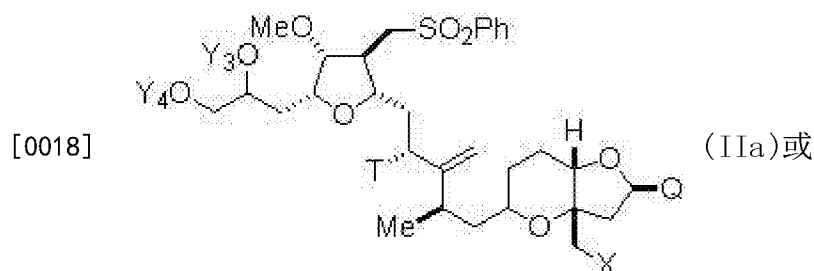
基、氯代基、氟代基或氧代;或Z是卤素,C1-C12烷氧基、C2-C12烷基磺酸酯、C2-C12烯基磺酸酯、碳环C6-C20芳基磺酸酯、C4-C19杂芳基磺酸酯、单环C1-C6杂芳基磺酸酯、(C6-C15)芳基(C1-C6)烷基磺酸酯、(C4-C19)杂芳基(C1-C6)烷基磺酸酯、(C1-C6)杂芳基(C1-C6)烷基磺酸酯或重氮盐(diazonium);或它们的组合。

[0014] 在其它实施方案中,当Q是 $-(CH_2)_3OY_1$,Z是三氟甲基磺酸酯,X是碘化物时, Y_1 不是新戊酰基;当Q是 $-(CH_2)_3OY_1$, Y_1 是新戊酰基,和Z是三氟甲基磺酸酯时,X不是碘化物;或者当Q是 $-(CH_2)_3OY_1$, Y_1 是新戊酰基,X是碘化物时,Z不是三氟甲基磺酸酯。作为选择,当Z是三氟甲基磺酸酯和X是碘化物时,Q不是 $-(CH_2)_3OY_1$ 。

[0015] 另一方面,本发明以具有式(II)的化合物为特征:



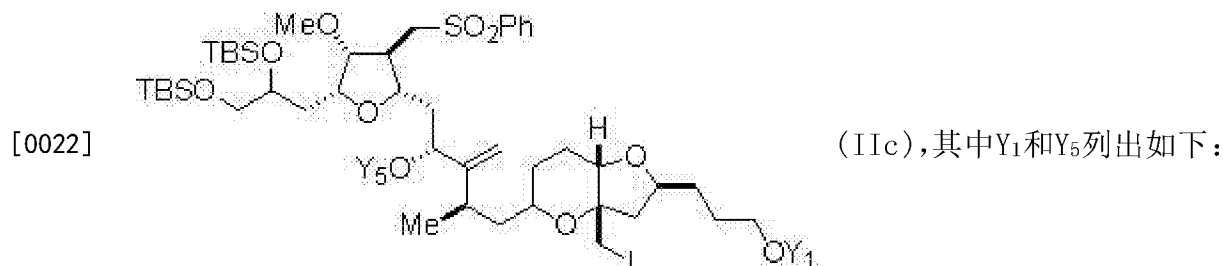
[0017] 其中X是卤素或氧代;Q是 $-C(O)H$ 、 $-H=CHC(O)OY_1$ 、 $-C(R)H(CH_2)_nOY_1$ 或 $-C(R)HCH_2C(O)OY_1$;R是H或 $-OY_2$;n是1或2; Y_1 、 Y_2 、 Y_3 和 Y_4 各自独立地为H或羟基保护基;T是氧代或 $-OY_5$;和 Y_5 是H或羟基保护基,或者 Y_5 与其所连接的氧原子一起,是离去基团。示例性化合物具有下式:



[0020] 在具体实施方案中,Q是 $-(CH_2)_3OY_1$ 。在这些实施方案中, Y_1 与其所连接的氧原子一起,可为酯、碳酸酯、氨基甲酸酯、磺酸酯或醚羟基保护基; Y_3 和 Y_4 可各自独立地或与其所连接的氧原子一起,为酯、碳酸酯、氨基甲酸酯、磺酸酯或醚羟基保护基,或者 Y_3 和 Y_4 与它们所连的氧原子一起可为环状碳酸酯、环状硼酸酯、缩醛、缩酮或环亚甲硅基羟基保护基或1,1,3,3-四异丙基硅氧烷二基;T可为 $-OY_5$;和/或 Y_5 与其所连接的氧原子一起,可为酯、碳酸酯、氨基甲酸酯、磺酸酯或醚羟基保护基。在这些实施方案中, Y_1 是,例如新戊酰基、乙酰基、苯甲酰基、对溴苯甲酰基、对甲氧基苯甲酰基、1-萘甲酰基、2-萘甲酰基、邻苯二甲酰基、苄基、对甲氧基苄基、三苯甲基、三(C1-C6烷基)甲硅烷基、三(C6-C10芳基或C1-C6杂芳基)甲硅烷

基、二(C6-C10芳基或C1-C6杂芳基)(C1-C6烷基)甲硅烷基或(C6-C10芳基或C1-C6杂芳基)二(C1-C6烷基)甲硅烷基;Y₃和Y₄是,例如,各自独立地为三(C1-C6烷基)甲硅烷基、三(C6-C10芳基或C1-C6杂芳基)甲硅烷基、二(C6-C10芳基或C1-C6杂芳基)(C1-C6烷基)甲硅烷基或(C6-C10芳基或C1-C6杂芳基)二(C1-C6烷基)甲硅烷基,或者Y₃和Y₄共同为二(C1-C6烷基)亚甲硅基;和/或Y₅是,例如乙酰基、苯甲酰基、对溴苯甲酰基、对甲氧基苯甲酰基、1-萘甲酰基、2-萘甲酰基或邻苯二甲酰基。

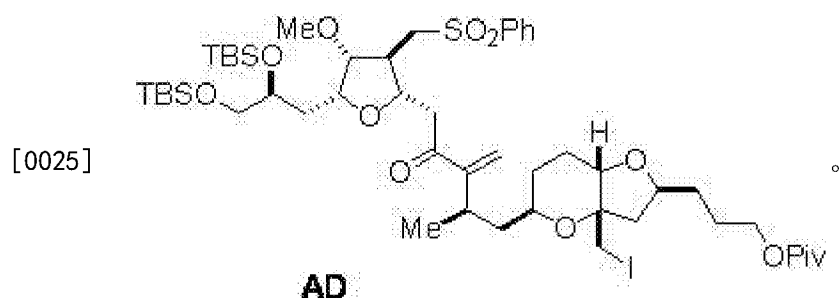
[0021] 在其它实施方案中,X是卤素。这些化合物也可具有式(IIc):



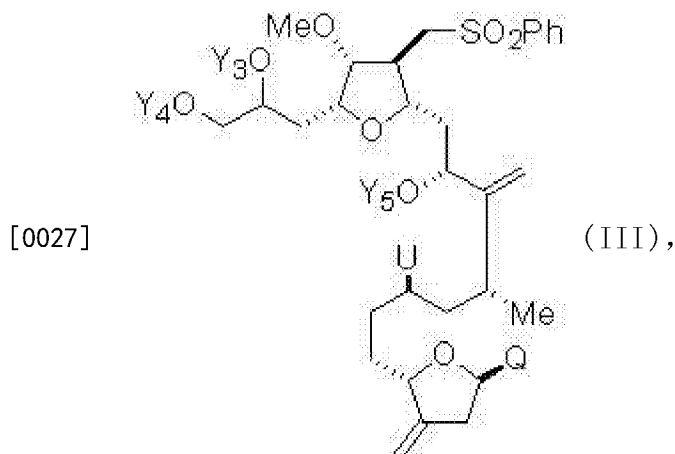
[0023]

Y ₁	Y ₅
H	H
苯甲酰基	苯甲酰基
对溴苯甲酰基	对溴苯甲酰基
新戊酰基	H
新戊酰基	乙酰基
新戊酰基	苯甲酰基
2-萘甲酰基	H
2-萘甲酰基	2-萘甲酰基
1-萘甲酰基	H
1-萘甲酰基	1-萘甲酰基
对甲氧基苯甲酰基	H
对甲氧基苯甲酰基	对甲氧基苯甲酰基
邻苯二甲酰基或其盐	H

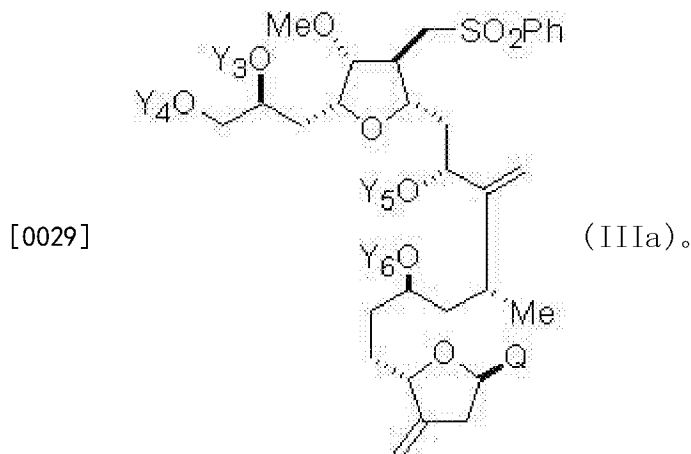
[0024] 特定化合物是



[0026] 在另一个实施方案中,本发明以具有式(III)的化合物为特征:



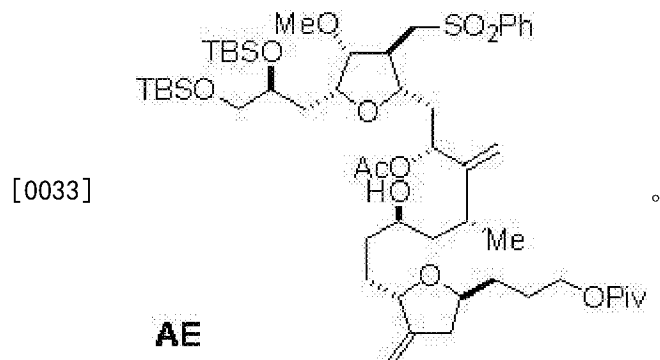
[0028] 其中Q是 $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{CH}=\text{CHC}(\text{O})\text{OY}_1$ 、 $-\text{C}(\text{R})\text{H}(\text{CH}_2)_n\text{OY}_1$ 或 $-\text{C}(\text{R})\text{HC}(\text{H}_2\text{C}(\text{O})\text{OY}_1)$; R是H或 $-\text{OY}_2$; n是1或2; Y_1 、 Y_2 、 Y_3 和 Y_4 各自独立地为H或羟基保护基; U是卤素或 $-\text{OY}_6$; Y_5 是H或羟基保护基或 Y_5 与其所连接的氧原子一起,是离去基团;和 Y_6 是H或羟基保护基,或 Y_6 与其所连接的氧原子一起,是离去基团,前提是当Q是 $-(\text{CH}_2)_3\text{OY}_1$, U是 $-\text{OY}_6$, 其中 $-\text{OY}_6$ 是离去基团,和 Y_1 、 Y_3 和 Y_4 是保护基团时, Y_5 不是H。示例性化合物具有式(IIIa):



[0030] 在具体实施方案中, Q是 $-(\text{CH}_2)_3\text{OY}_1$ 。在这些实施方案中, Y_1 与其所连接的氧原子一起,是例如,酯、碳酸酯、氨基甲酸酯、磺酸酯或醚羟基保护基; Y_3 和 Y_4 各自(例如)独立地和与其所连接的氧原子一起,为酯、碳酸酯、氨基甲酸酯、磺酸酯或醚羟基保护基,或者 Y_3 和 Y_4 与它们所连的氧原子一起,是例如,环状碳酸酯、环状硼酸酯、缩醛、缩酮或环亚甲硅基羟基保护基或1,1,3,3-四异丙基硅氧烷二基;和/或 Y_5 与其所连接的氧原子一起,是例如,酯、碳酸酯、氨基甲酸酯、磺酸酯或醚羟基保护基。在具体实施例中, Y_1 是新戊酰基、乙酰基、苯甲酰基、对溴苯甲酰基、对甲氧基苯甲酰基、1-萘甲酰基、2-萘甲酰基、邻苯二甲酰基、苄基、对甲氧基苄基、三苯甲基、三(C1-C6烷基)甲硅烷基、三(C6-C10芳基或C1-C6杂芳基)甲硅烷基、二(C6-C10芳基或C1-C6杂芳基)(C1-C6烷基)甲硅烷基或(C6-C10芳基或C1-C6杂芳基)二(C1-C6烷基)甲硅烷基; Y_3 和 Y_4 各自独立地为三(C1-C6烷基)甲硅烷基、三(C6-C10芳基或C1-C6杂芳基)甲硅烷基、二(C6-C10芳基或C1-C6杂芳基)(C1-C6烷基)甲硅烷基或(C6-C10芳基或C1-C6杂芳基)二(C1-C6烷基)甲硅烷基,或者 Y_3 和 Y_4 共同为二(C1-C6)烷基亚甲硅基;和/或 Y_5 是乙酰基、苯甲酰基、对溴苯甲酰基、对甲氧基苯甲酰基、1-萘甲酰基、2-萘甲酰基或邻苯二甲酰基。

[0031] 在其它实施方案中, Y_5 是 H 或羟基保护基; Y_6 是 H; 或 $-OY_6$ 是离去基团, 诸如 (C1-C6) 烷基磺酸酯、(C6-C10 芳基或 C1-C6 杂芳基) 磺酸酯、(C6-C15) 芳基 (C1-C6) 烷基磺酸酯或 (C1-C6) 杂芳基 (C1-C6) 烷基磺酸酯。特别的离去基团包括甲磺酸酯、甲苯磺酸酯、异丙基磺酸酯、苯基磺酸酯或苄基磺酸酯。

[0032] 一个具体实施例具有下式:

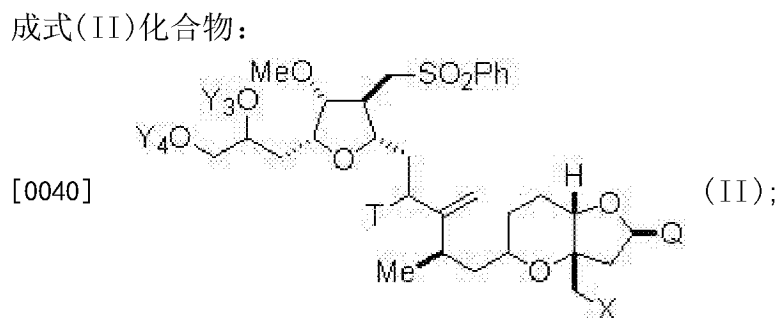
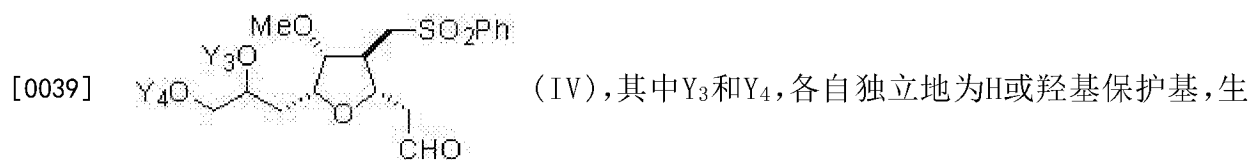
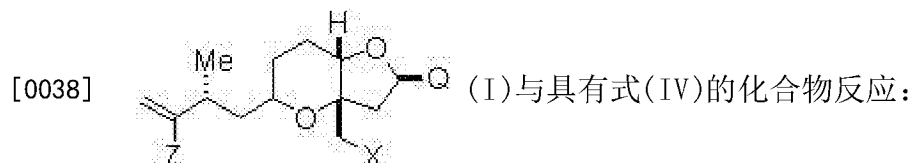


[0034] 本文描述本发明的其它化合物。

[0035] 本发明还以本发明化合物, 例如, 化合物 E-AM 在制备 ER-804028 和软海绵素 B 的类似物, 诸如艾日布林或其药学上可接受的盐, 例如, 艾日布林甲磺酸盐方面的用途为特征。

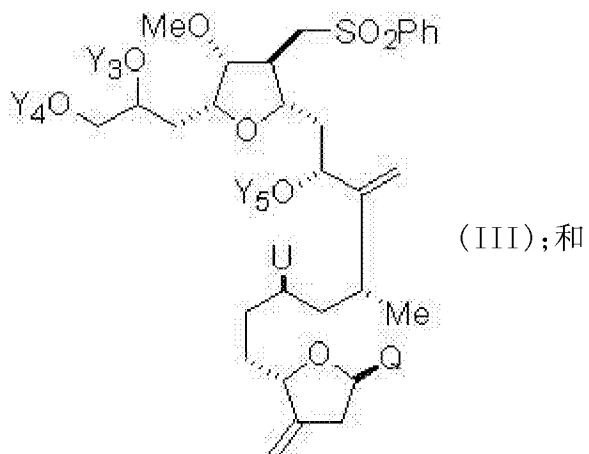
[0036] 一方面, 本发明以通过以下步骤合成 ER-804028 的方法为特征:

[0037] (i) 在 Nozaki-Hiyama-Kishi (NHK) 偶合条件下, 使具有式 (I) 的化合物:



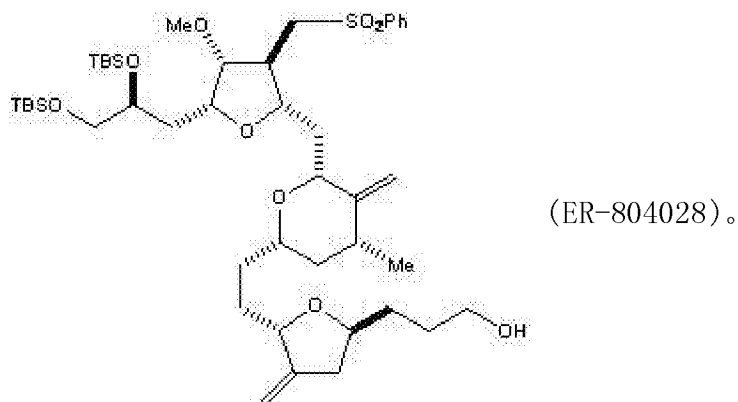
[0041] (ii) 在 Vasella 碎裂 (fragmentation) 条件下, 使步骤 (i) 产物反应, 生成式 (III) 化合物:

[0042]



[0043] (iii) 在分子内Williamson醚化条件下,使步骤(ii)产物反应,生成ER-804028:

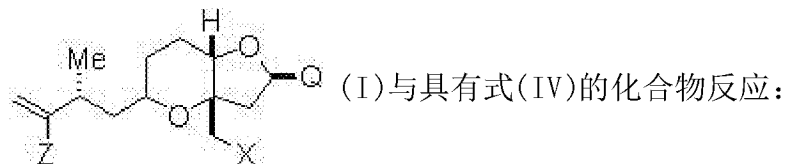
[0044]



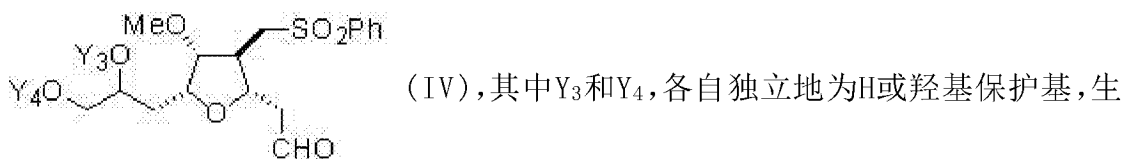
[0045] 另一方面,本发明以通过以下步骤合成艾日布林或其药学上可接受的盐的方法为特征:

[0046] (i) 在NHK偶合条件下,使具有式(I)的化合物:

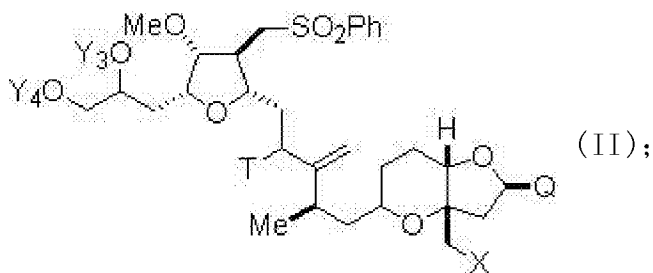
[0047]



[0048]

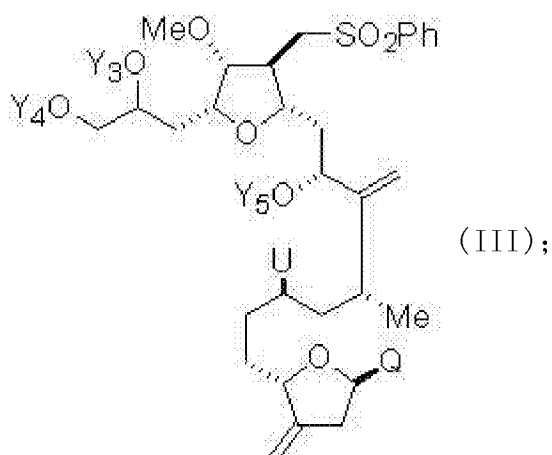


[0049]



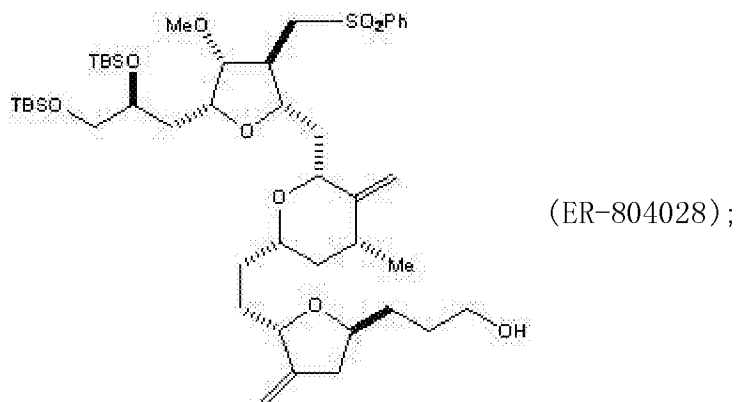
[0050] (ii) 在Vasella碎裂条件下,使步骤(i)产物反应,生成式(III)化合物:

[0051]



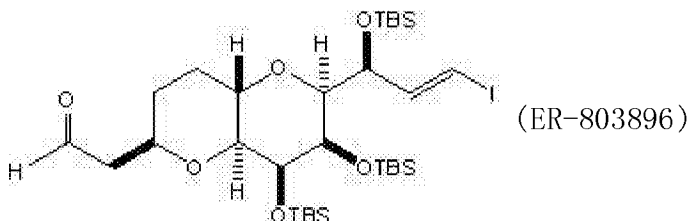
[0052] (iii) 在分子内Williamson醚化条件下,使步骤(ii)产物反应生成ER-804028:

[0053]



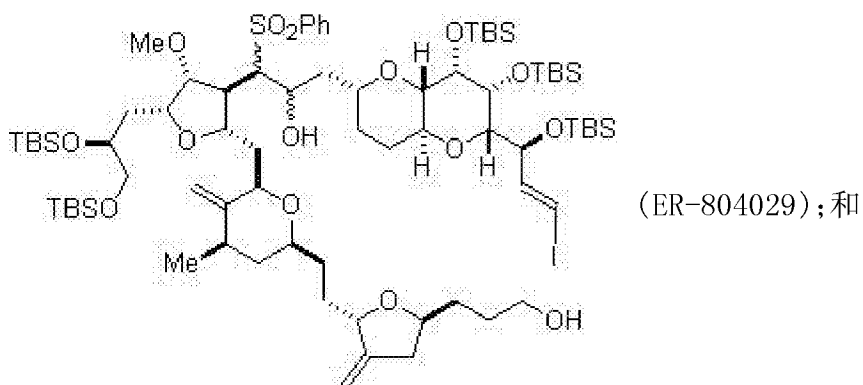
[0054] (iv) 使ER-804028与ER-803896:

[0055]



[0056] 在条件下反应,生成ER-804029:

[0057]



[0058] (v) 使ER-804029在条件下反应,生成艾日布林或其药学上可接受的盐。该方法包括盐化艾日布林,生成其药学上可接受的盐,例如,艾日布林甲磺酸盐。本文描述其它中间体和反应条件。

[0059] 不对称或手性中心存在于本发明化合物中。除非另有说明,本发明包括化合物的

各种立体异构体及其混合物。由通过商业途径得到的含有不对称或手性中心的起始原料合成或通过制备化合物的混合物,随后经如本领域熟知的拆分,制备本发明化合物的各个立体异构体。通过用手性层析柱直接分离非对映异构体混合物或通过手性HPLC方法,举例说明这些拆分方法。手性分离方法先前已经描述于(G.B. Cox (编辑) 制备型对映体选择性层析法, 2005, Blackwell出版社)中。作为选择,可通过促成一种非对映异构体的制备超过另一种的不对称合成,制备手性化合物。几何异构体也可存在于本发明化合物中。本发明包括源自取代基围绕着碳-碳双键排列的各种几何异构体及其混合物,诸如Z或E构型的异构体。还应考虑到可能的互变异构形式的结构,除非另有说明,描述一种互变异构体等同于描述二者。在某些实施方案中,与其它非对映异构体相比,本发明化合物的非对映异构体以10:1、20:1、30:1、50:1或更大的比例的混合物存在。

[0060] 用于本发明的化合物可为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)。通过用易于得到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,可制备同位素标记的化合物。

[0061] 对于以下任何化学定义,跟在原子符号后面的数字表示存在于特定化学部分中的元素的原子总数。应该理解,如本文所述的,如必要,可存在其它原子,诸如氢原子,或取代基,以满足原子的化合价。例如,未取代的C2烷基具有式 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 。当与本文定义的基团一起采用时,提及的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。提及的杂芳基中的氧、氮或硫原子的数目只包括形成杂环部分的那些原子。

[0062] “缩醛”指 $>\text{CHR}$ (或 $-\text{CHR}-$),其中R是H、烷基、烯基、芳基或芳烷基。

[0063] “酰基”指 $-\text{C}(\text{O})\text{R}$,其中R是H、烷基、烯基、芳基或芳烷基。在示例的酰基中,R是H、C1-C12烷基(例如,C1-C8、C1-C6、C1-C4、C2-C7、C3-C12和C3-C6烷基)、C2-C12烯基(例如,C2-C8、C2-C6、C2-C4、C3-C12和C3-C6烯基)、C6-C20芳基(例如,C6-C15、C6-C10、C8-C20和C8-C15芳基)、单环C1-C6杂芳基(例如,单环C1-C4和C2-C6杂芳基)、C4-C19杂芳基(例如,C4-C10杂芳基)、(C6-C15)芳基(C1-C6)烷基、(C1-C6)杂芳基(C1-C6)烷基或(C4-C19)杂芳基(C1-C6)烷基。如本文定义的,存在于酰基中的任何杂芳基具有独立地选自O、N和S的1-4个杂原子。

[0064] 除非另有说明,“烷基”指1-12个碳的直链或支链饱和环(即,环烷基)非环烃基。示例的烷基包括C1-C8、C1-C6、C1-C4、C2-C7、C3-C12和C3-C6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。除非另有说明,用于本上下文中任何地方的烷基任选被卤素、烷氧基、芳氧基、芳基烷氧基、氧代、烷基硫基、亚烷基二硫基、烷基氨基、[烯基]烷基氨基、[芳基]烷基氨基、[芳烷基]烷基氨基、二烷基氨基、甲硅烷基、磺酰基、氰基、硝基、羧基或叠氮基取代。

[0065] “烷基氨基”指其中R是烷基的 $-\text{NHR}$ 。“[烯基]烷基氨基”指其中R是烷基和R'是烯基的 $-\text{NRR}'$ 。“[芳基]烷基氨基”指其中R是烷基和R'是芳基的 $-\text{NRR}'$ 。“[芳烷基]烷基氨基”指其中R是烷基和R'是芳烷基的 $-\text{NRR}'$ 。“二烷基氨基”指其中各个R为独立地选择的烷基的 $-\text{NR}_2$ 。

[0066] “亚烷基”指二价烷基。用于本上下文中任何地方的亚烷基以与烷基相同的方式被任选取代。例如,C1亚烷基是 $-\text{CH}_2-$ 。

[0067] “亚烷基二硫基”指 $-\text{S}-$ 亚烷基 $-\text{S}-$ 。

[0068] “烷基硫基”指-SR,其中R是烷基。

[0069] 除非另有说明,“烯基”指2-12个碳并含有一个或多个碳-碳双键的直链或支链、环或非环烃基。示例的烯基包括C2-C8、C2-C7、C2-C6、C2-C4、C3-C12和C3-C6烯基。具体实例包括乙烯基(即,乙烯基)、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。用于本上下文中任何地方的烯基以与烷基相同的方式被任选取代。用于本上下文中任何地方的烯基也可被芳基取代。

[0070] “烷氧基”指其中R是烷基的-OR。

[0071] “芳基”指具有一个或多个芳环的单环或多环系统,其中的环系统是碳环或杂环。杂环芳基也称为杂芳基。杂芳基包括独立地选自O、N和S的1-4个原子。示例的碳环芳基包括C6-C20、C6-C15、C6-C10、C8-C20和C8-C15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。示例的杂芳基包括具有独立地选自O、N和S的1-4个杂原子和1-6个碳(例如,C1-C6、C1-C4和C2-C6)的单环。单环杂芳基优选包括5-9个环成员。其它杂芳基优选包括4-19个碳原子(例如,C4-C10)。杂芳基的具体实例包括吡啶基、喹啉基、二氢喹啉基、异喹啉基、喹唑啉基、二氢喹唑啉基和四氢喹唑啉基。除非另有说明,用于本上下文中任何地方的芳基任选被烷基、烯基、芳基、芳烷基、卤素、烷氧基、芳氧基、芳基烷氧基、氧代、烷基硫基、亚烷基二硫基、烷基氨基、[烯基]烷基氨基、[芳基]烷基氨基、[芳烷基]烷基氨基、二烷基氨基、甲硅烷基、磺酰基、氰基、硝基、羧基或叠氮基取代。

[0072] “芳烷基”指-R'R",其中R'是亚烷基,和R"是芳基。

[0073] “芳基烷氧基”指其中R是芳烷基的-OR。

[0074] “芳氧基”指其中R是芳基的-OR。

[0075] “氨基甲酸酯”指-OC(O)NR₂,其中各R独立地为H、烷基、烯基、芳基或芳烷基。

[0076] “碳酸酯”指-OC(O)OR,其中R是烷基、烯基、芳基或芳烷基。

[0077] “羧基”指呈游离酸、离子化或盐形式的-C(O)OH。

[0078] “环硼酸酯”指-OBOR-,其中R是烷基、烯基、芳基、芳烷基、烷氧基或2,6-二乙酰氨基苯基。

[0079] “环碳酸酯”指-OC(O)O-。

[0080] “环亚甲硅基”指-OSiR₂O-,其中各R独立地为烷基、烯基、芳基、芳烷基或烷氧基。“二烷基亚甲硅基”指环亚甲硅基,其中各R为烷基。

[0081] “酯”指-OC(O)R,其中-C(O)R是如本文定义的酰基,其连着如以下定义的被保护羟基的氧原子。

[0082] “醚”指-OR,其中R是烷基、烯基、芳烷基、甲硅烷基或2-四氢吡喃基。

[0083] “卤素”指氟代、氯代、溴代或碘代。

[0084] “缩酮”指>CR₂(或-CR₂-),其中各R独立地为烷基、烯基、芳基或芳烷基或两个R基团一起为亚烷基。

[0085] “氧代”或(O)指=O。

[0086] “甲硅烷基”指-SiR₃,其中各R独立地为烷基、烯基、芳基或芳烷基。甲硅烷基的实例包括三(C1-C6烷基)甲硅烷基、三(C6-C10芳基或C1-C6杂芳基)甲硅烷基、二(C6-C10芳基或C1-C6杂芳基)(C1-C6烷基)甲硅烷基和(C6-C10芳基或C1-C6杂芳基)二(C1-C6烷基)甲硅

烷基。应理解,当甲硅烷基包括两个或更多个烷基、烯基、芳基、杂芳基或芳烷基时,独立地选择这些基团。如本文定义的,存在于甲硅烷基中的任何杂芳基具有独立地选自O、N和S的1-4个杂原子。

[0087] “磺酸酯”指 $-OS(O)_2R$,其中R是烷基、烯基、芳基或芳烷基。在示例的磺酸酯中,R是C1-C12烷基(例如,C1-C8、C1-C6、C1-C4、C2-C7、C3-C12和C3-C6烷基)、C2-C12烯基(例如,C2-C8、C2-C6、C2-C4、C3-C12和C3-C6烯基)、碳环C6-C20芳基(例如,C6-C15、C6-C10、C8-C20和C8-C15芳基)、单环C1-C6杂芳基(例如,C1-C4和C2-C6杂芳基)、C4-C19杂芳基(例如,C4-C10杂芳基)、(C6-C15)芳基(C1-C6)烷基、(C4-C19)杂芳基(C1-C6)烷基或(C1-C6)杂芳基(C1-C6)烷基。如本文定义的,存在于磺酸酯基的任何杂芳基具有独立地选自O、N和S的1-4个杂原子。

[0088] “磺酰基”指 $-S(O)_2R$,其中R是烷基、烯基、芳基、芳烷基或甲硅烷基。磺酰基的优选的R基团与上面对磺酸酯描述的那些相同。

[0089] “羟基保护基”指能保护其所连接的氧原子避免反应或成键的任何基团。羟基保护基为本领域已知的,例如,如Wuts, Greene的有机合成中的保护基, Wiley-Interscience, 第4版, 2006中描述的。示例的保护基(带它们所连接的氧原子)独立地选自酯、碳酸酯、氨基甲酸酯、磺酸酯和醚。

[0090] 在示例的酯羟基保护基中,酰基的R是C1-C12烷基(例如,C1-C8、C1-C6、C1-C4、C2-C7、C3-C12和C3-C6烷基)、C2-C12烯基(例如,C2-C8、C2-C6、C2-C4、C3-C12和C3-C6烯基)、碳环C6-C20芳基(例如,C6-C15、C6-C10、C8-C20和C8-C15芳基)、单环C1-C6杂芳基(例如,C1-C4和C2-C6杂芳基)、C4-C19杂芳基(例如,C4-C10杂芳基)、(C6-C15)芳基(C1-C6)烷基、(C4-C19)杂芳基(C1-C6)烷基或(C1-C6)杂芳基(C1-C6)烷基。用于酯的酰基的具体实例包括甲酰基、苯甲酰基、乙酰基(例如,饱和或不饱和乙酰基、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-(亚乙基二硫代)戊酰基、新戊酰基(Piv)、乙烯基新戊酰基、丁烯酰基、4-甲氧基-丁烯酰基、萘甲酰基(例如,1-或2-萘甲酰基)和苯甲酰基(例如,饱和或不饱和的,例如,对甲氧基苯甲酰基、邻苯二甲酰基(包括盐,如三乙胺和钾)、对溴苯甲酰基和2,4,6-三甲基苯甲酰基)。如本文定义的,存在于酯基团中的任何杂芳基具有独立地选自O、N和S的1-4个杂原子。

[0091] 在示例的碳酸酯羟基保护基中,R是C1-C12烷基(例如,C1-C8、C1-C6、C1-C4、C2-C7、C3-C12和C3-C6烷基)、C2-C12烯基(例如,C2-C8、C2-C6、C2-C4、C3-C12和C3-C6烯基)、碳环C6-C20芳基(例如,C6-C15、C6-C10、C8-C20和C8-C15芳基)、单环C1-C6杂芳基(例如,C1-C4和C2-C6杂芳基)、C4-C19杂芳基(例如,C4-C10杂芳基)、(C6-C15)芳基(C1-C6)烷基、(C4-C19)杂芳基(C1-C6)烷基或(C1-C6)杂芳基(C1-C6)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。如本文定义的,存在于碳酸酯基团中的任何杂芳基具有独立地选自O、N和S的1-4个杂原子。

[0092] 在示例的氨基甲酸酯羟基保护基中,各R独立地为H、C1-C12烷基(例如,C1-C8、C1-C6、C1-C4、C2-C7、C3-C12和C3-C6烷基)、C2-C12烯基(例如,C2-C8、C2-C6、C2-C4、C3-C12和C3-C6烯基)、碳环C6-C20芳基(例如,C6-C15、C6-C10、C8-C20和C8-C15芳基)、单环C1-C6杂芳基(例如,C1-C4和C2-C6杂芳基)、C4-C19杂芳基(例如,C4-C10杂芳基)、(C6-C15)芳基

(C1-C6)烷基、(C4-C19)杂芳基(C1-C6)烷基或(C1-C6)杂芳基(C1-C6)烷基。具体实例包括N-苯基和N-甲基-N-(对硝基苯基)氨基甲酸酯。如本文定义的,存在于氨基甲酸酯基团中的任何杂芳基具有独立地选自O、N和S的1-4个杂原子。

[0093] 示例的醚羟基保护基包括C1-C12烷基醚(例如,C1-C8、C1-C6、C1-C4、C2-C7、C3-C12和C3-C6烷基)、C2-C12烯基醚(例如,C2-C8、C2-C6、C2-C4、C3-C12和C3-C6烯基)、(C6-C15)芳基(C1-C6)烷基醚、(C4-C19)杂芳基(C1-C6)烷基醚、(C1-C6)杂芳基(C1-C6)烷基醚、(C1-C6)烷氧基(C1-C6)烷基醚、(C1-C6)烷基硫代(C1-C6)烷基醚、(C6-C10)芳基(C1-C6)烷氧基(C1-C6)烷基醚和甲硅烷基醚(例如,三(C1-C6烷基)甲硅烷基、三(C6-C10芳基或C1-C6杂芳基)甲硅烷基、二(C6-C10芳基或C1-C6杂芳基)(C1-C6烷基)甲硅烷基和(C6-C10芳基或C1-C6杂芳基)二(C1-C6烷基)甲硅烷基)。烷基醚的具体实例包括甲基和叔丁基,烯基醚的实例是烯丙基。烷氧基烷基醚和烷基硫代烷基醚的实例包括甲氧基甲基、甲基硫代甲基、(2-甲氧基乙氧基)甲基和 β -(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基。芳烷基醚的实例包括苄基、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。甲硅烷基醚的具体实例包括三甲基甲硅烷基(TMS)、三乙基甲硅烷基(TES)、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(THPS)醚。芳烷基氧基烷基醚的实例有苄氧基甲基醚。如本文定义的,存在于醚基团中的杂芳基具有独立地选自O、N和S的1-4个杂原子。

[0094] 可用二醇保护基,诸如缩醛(例如,C1-C6烷基)、缩酮(例如,C2-C6烷基或C3-C6环烷基)、环亚甲硅基、环碳酸酯和环硼酸酯保护相邻的羟基。缩醛和缩酮基团的实例包括亚甲基、亚乙基、亚苄基、亚异丙基、亚环己基和亚环戊基。环亚甲硅基的实例是二叔丁基亚甲硅基。另一种二醇保护基是1,1,3,3-四异丙基硅氧烷二基。环硼酸酯的实例包括甲基、乙基、苯基和2,6-二乙酰氨基苯基硼酸酯。

[0095] 如本领域已知的,保护基可被取代;例如,芳基和芳烷基,诸如苯基、苄基、萘基或吡啶基可被C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、硝基、氰基、羧基或卤素取代。烷基,诸如甲基、乙基、异丙基、正丙基、叔丁基、正丁基和仲丁基,和烯基,诸如乙烯基和烯丙基,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。如本领域已知的,在不同条件下除去正交的保护基。

[0096] “离去基团”指化学反应期间被替代的基团。适用的离去基团为本领域熟知的,例如,参见,高级有机化学, March, 第4版, 351-357页, John Wiley and Sons, N.Y. (1992)。这类离去基团包括卤素、C1-C12烷氧基(例如,C1-C8、C1-C6、C1-C4、C2-C7和C3-C6烷氧基)、C1-C12烷基磺酸酯(例如,C1-C8、C1-C6、C1-C4、C2-C7、C3-C12和C3-C6烷基磺酸酯)、C2-C12烯基磺酸酯(例如,C2-C8、C2-C6、C2-C4、C3-C12和C3-C6烯基磺酸酯)、碳环C6-C20芳基磺酸酯(例如,C6-C15、C6-C10、C8-C20和C8-C15芳基磺酸酯)、C4-C19杂芳基磺酸酯(例如,C4-C10杂芳基磺酸酯)、单环C1-C6杂芳基磺酸酯(例如,C1-C4和C2-C6杂芳基磺酸酯)、(C6-C15)芳基(C1-C6)烷基磺酸酯、(C4-C19)杂芳基(C1-C6)烷基磺酸酯、(C1-C6)杂芳基(C1-C6)烷基磺酸酯和重氮盐(diazonium)。烷基磺酸酯、烯基磺酸酯、芳基磺酸酯、杂芳基磺酸酯、芳烷基磺酸酯和杂芳烷基磺酸酯可任选被卤素(例如,氯代基、碘代基、溴代基或氟代基)、烷氧基(例如,C1-C6烷氧基)、芳氧基(例如,C6-C15芳氧基、C4-C19杂芳氧基和C1-

C6杂芳基氧基)、氧代、烷基硫基(例如,C1-C6烷基硫基)、亚烷基二硫基(例如,C1-C6亚烷基二硫基)、烷基氨基(例如,C1-C6烷基氨基)、[烯基]烷基氨基(例如,[(C2-C6)烯基](C1-C6)烷基氨基)、[芳基]烷基氨基(例如,[(C6-C10)芳基](C1-C6)烷基氨基、[(C1-C6)杂芳基](C1-C6)烷基氨基和[(C4-C19)杂芳基](C1-C6)烷基氨基)、[芳烷基]烷基氨基(例如,[(C6-C10)芳基(C1-C6)烷基](C1-C6)烷基氨基、[(C1-C6)杂芳基(C1-C6)烷基](C1-C6)烷基氨基和[(C4-C19)杂芳基(C1-C6)烷基](C1-C6)烷基氨基)、二烷基氨基(例如,二(C1-C6烷基)氨基)、甲硅烷基(例如,三(C1-C6烷基)甲硅烷基、三(C6-C10芳基或C1-C6杂芳基)甲硅烷基、二(C6-C10芳基或C1-C6杂芳基)(C1-C6烷基)甲硅烷基和(C6-C10芳基或C1-C6杂芳基)二(C1-C6烷基)甲硅烷基)、氰基、硝基或叠氮基取代。烯基磺酸酯可任选被碳环芳基(例如,C6-C15芳基)、单环C1-C6杂芳基或C4-C19杂芳基(例如,C4-C10杂芳基)取代。芳基磺酸酯可任选被烷基(例如,C1-C6烷基)或烯基(例如C2-C6烯基)取代。如本文定义的,存在于离去基团中的任选杂芳基具有独立地选自O、N和S的1-4个杂原子。

[0097] 适用的离去基团的具体实例包括氯代基、碘代基、溴代基、氟代基、甲磺酸酯(甲磺酸酯)、4-甲苯磺酸酯(甲苯基磺酸酯)、三氟甲烷磺酸酯(三氟甲基磺酸酯、OTf)、硝基-苯基磺酸酯(nosylate)和溴代苯基磺酸酯(对溴苯磺酸酯)。如本领域已知的,离去基团还可进一步被取代。

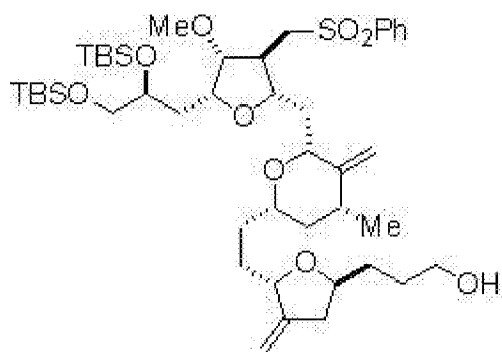
[0098] “药学上可接受的盐”指在正确的医学判断范围内,适用于接触人和动物组织,而无过分毒性、刺激性、过敏反应等并与合理的利益/风险比相称的盐。药学上可接受的盐为本领域熟知的。例如,药学上可接受的盐描述于:Berge等, J. Pharmaceutical Sciences 66:1-19, 1977和药用盐:性质、选择和用途(P.H. Stahl和C.G. Wermuth编辑),Wiley-VCH, 2008。代表性的酸加成盐包括乙酸盐、己二酸盐、藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、反丁烯二酸盐、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、十二烷基硫酸盐、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、双羟萘酸盐、胶质酸盐(pectinate)、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、硫代氰酸盐、甲苯磺酸盐、十一酸盐、戊酸盐等。优选的盐是甲磺酸盐。

[0099] 从以下描述和权利要求书中,本发明的其它特征和优点将是显而易见的。

[0100] 发明详述

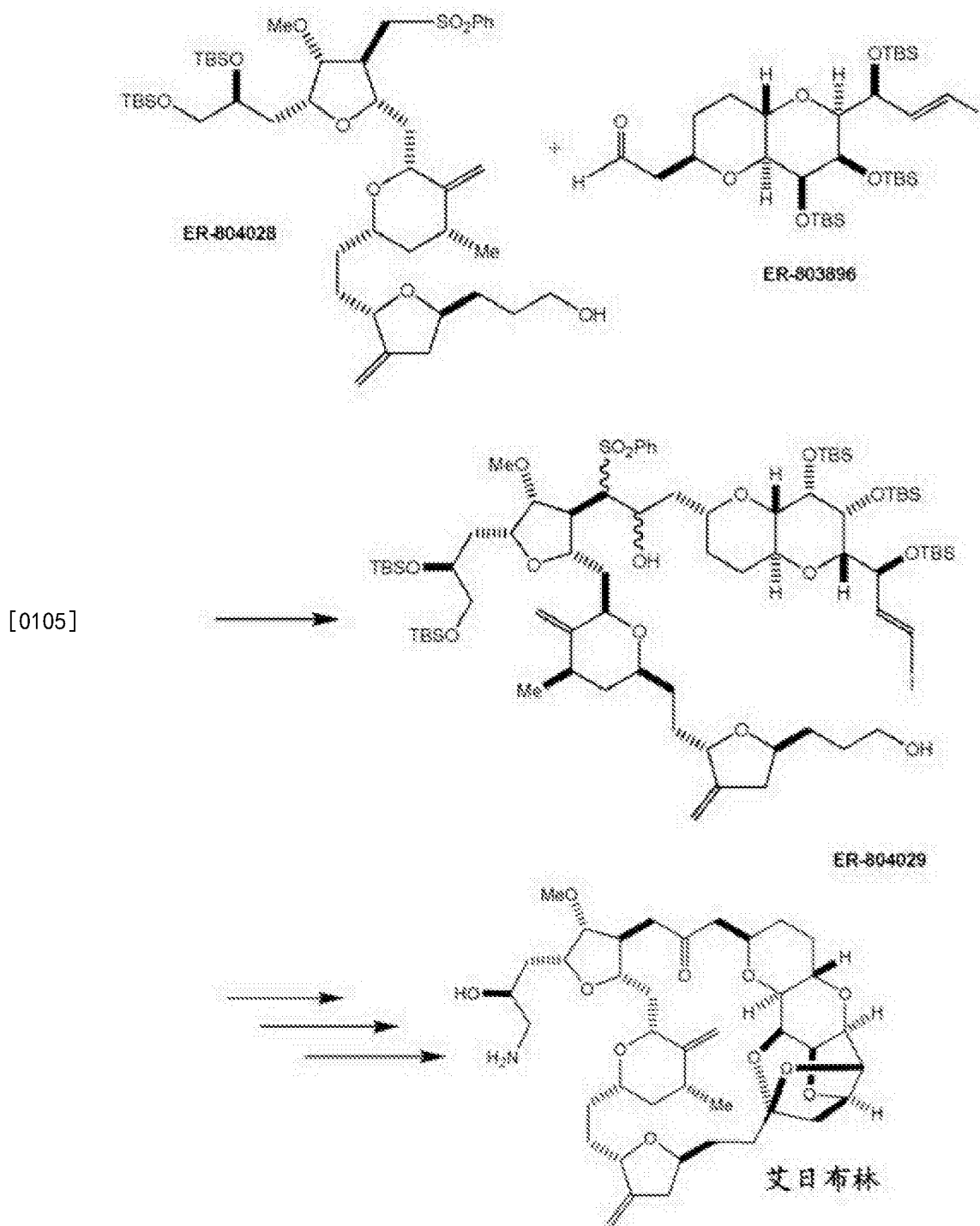
[0101] 本发明提供化合物及其用于合成软海绵素B类似物的方法。具体说来,所述化合物可用来合成软海绵素B类似物的C14-C35部分。ER-804028是已经用于合成艾日布林的C14-C35片段:

[0102]



[0103] ER-804028。

[0104] 如在美国专利号6,214,865和国际公布号WO 2005/118565中描述的,可自C14-C35片段合成软海绵素B类似物,例如,艾日布林或其药学上可接受的盐。在这些参考文献中描述的一个实施例中,该分子的C14-C35部分,例如,ER-804028被偶合至C1-C13部分,例如,ER-803896,生成ER-804029,并进行另外的反应,生成艾日布林(流程1):

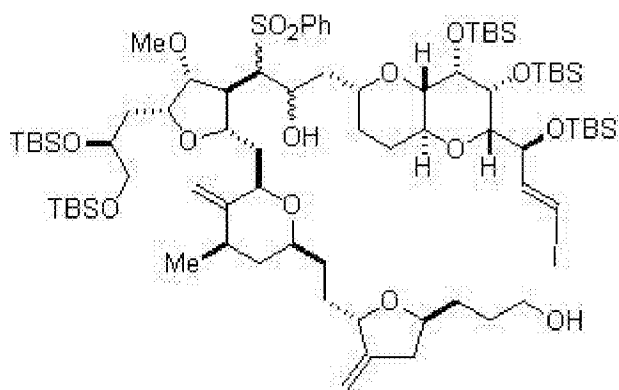


[0106] 流程1

[0107] 锂化C14-C35砜片段,随后偶合至C1-C13醛片段,生成非对映异构的醇的混合物(ER-804029)。其它保护基的处理和氧化,随后除去磺酰基和进行分子内Nozaki-Hiyama-Kishi (NHK)反应,得到中间体,其在用氟化四丁基铵氧化和处理时,经历分子内氧-Michael环闭合。对甲苯磺酸吡啶~~错~~介导的缩酮形成和末端醇转化为胺,生成艾日布林。

[0108] 例如,如在W0 2005/118565 (实施例6)中描述的,ER-804029:

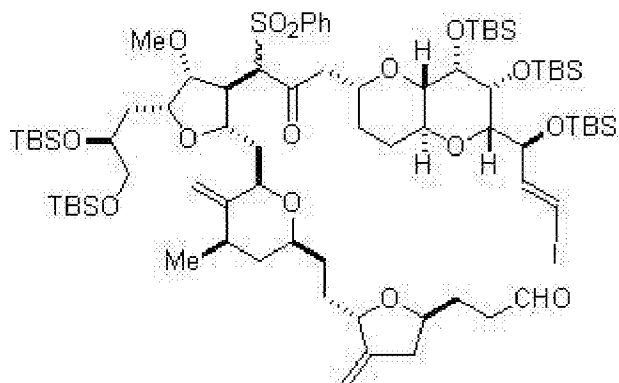
[0109]



(ER-804029) 发生反应, 例如, 被氧

化生成ER-804030:

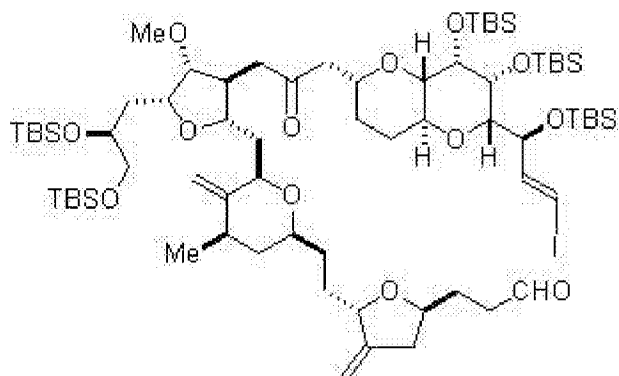
[0110]



(ER-804030); ER-804030 发生反应,

例如, 去磺酰基, 生成ER-118049:

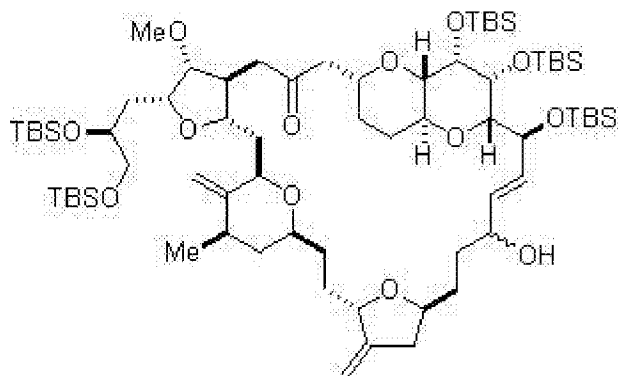
[0111]



(ER-118049); ER-118049 发生反

应, 例如, 在偶合条件下, 生成混合物ER-118047/118048:

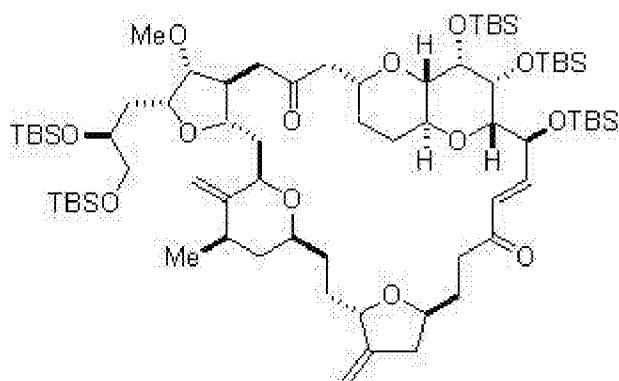
[0112]



; 混合物ER-118047/118048发生反

应, 例如, 被氧化生成ER-118046:

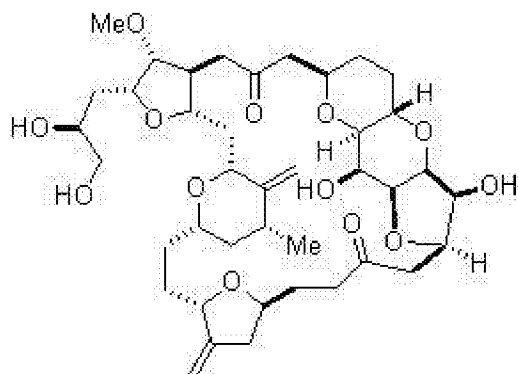
[0113]



(ER-118046); ER-118046 发生反应,

生成 ER-811475:

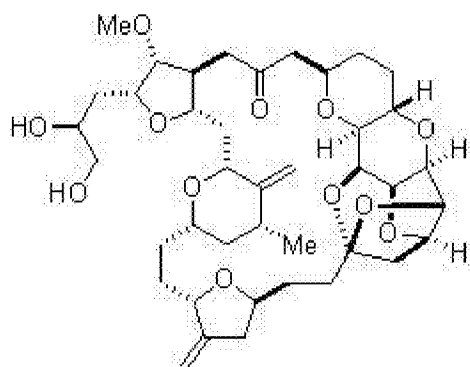
[0114]



(ER-811475); ER-811475 发生反应, 生成

ER-076349:

[0115]

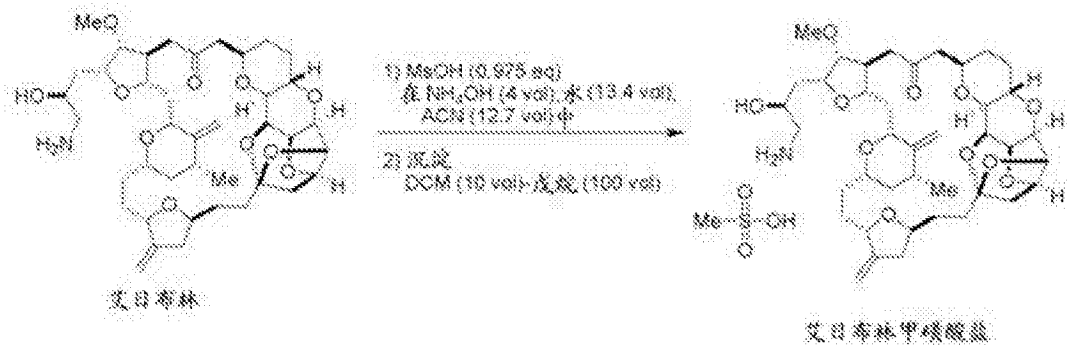


(ER-076349); 以及 ER-076349 发生反应, 例如,

通过使伯羟基转化为胺, 生成艾日布林。

[0116] 可通过本领域已知的方法, 例如, 在最终分离和纯化化合物期间原位或分别地通过使游离碱基团与合适的有机酸反应, 形成药学上可接受的艾日布林盐, 例如, 艾日布林甲磺酸盐。在一个实施例中, 用 MsOH 和 NH_4OH 的水和乙腈溶液处理艾日布林。浓缩混合物。使残余物溶解于 DCM-戊烷, 将溶液加至无水戊烷。如流程 2 中显示的, 过滤生成的沉淀, 在高真空中干燥, 生成艾日布林甲磺酸盐。

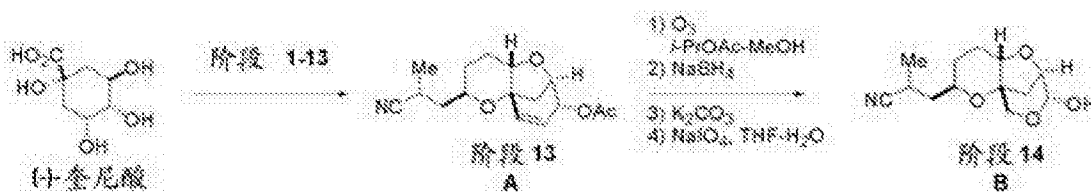
[0117]



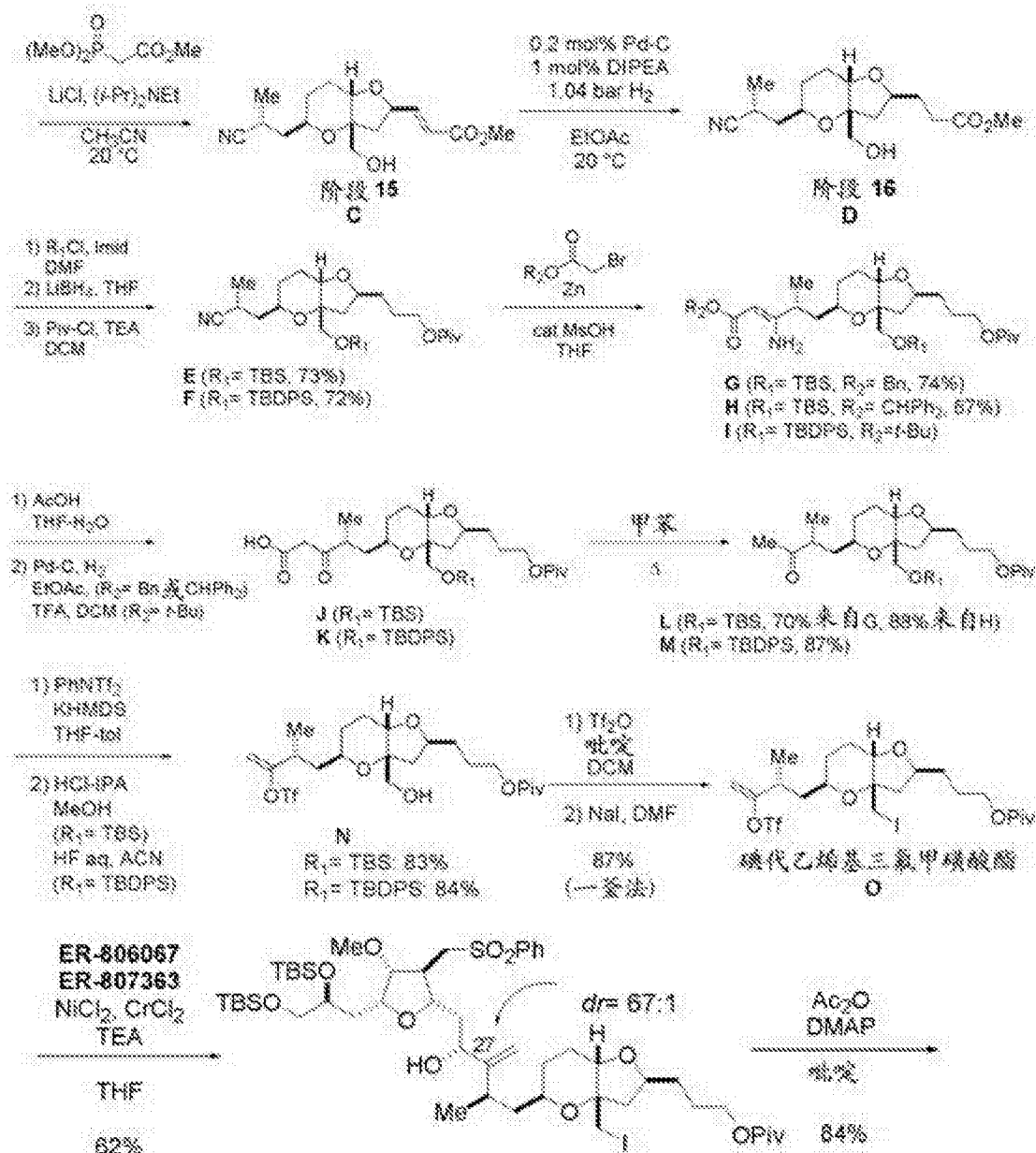
[0118] 流程2。

[0119] 制备C14-C35片段(ER-804028)的一个实施例的流程如下(流程3)

[0120]

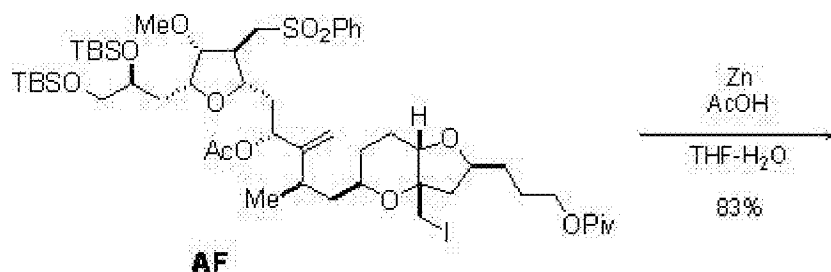


[0121]

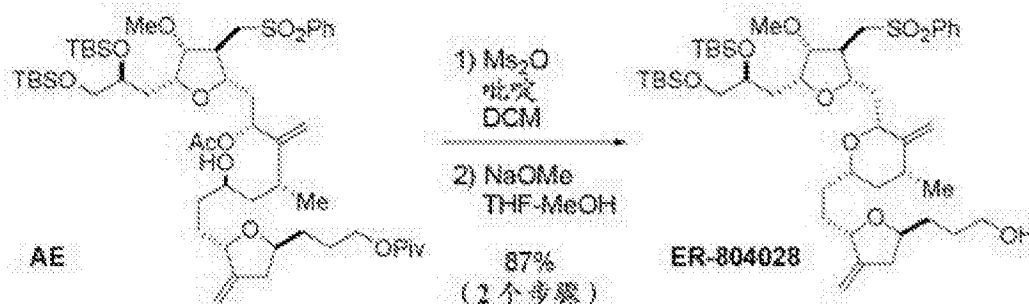


[0122] 流程3 (第1部分)

[0123]



[0124]



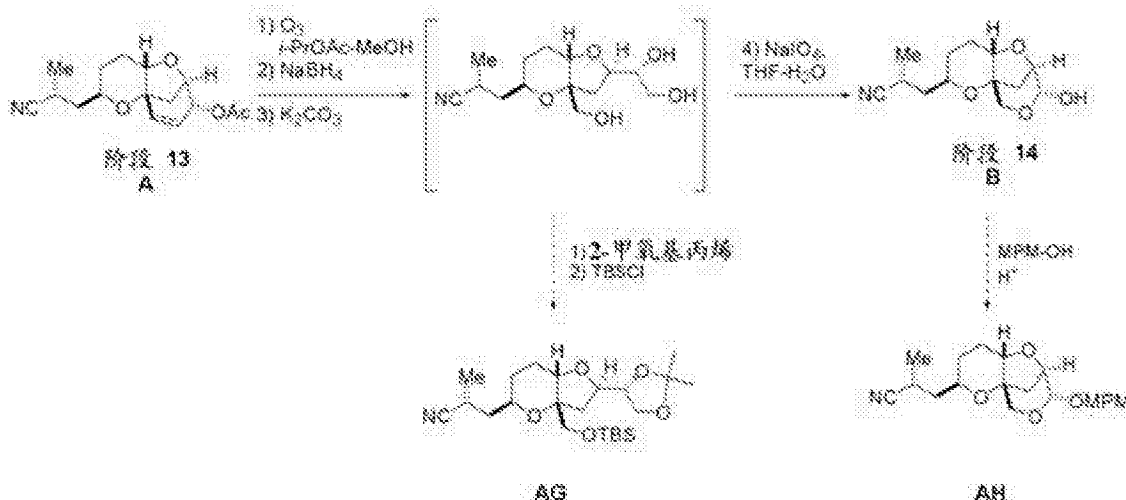
[0125] 流程3 (第2部分)。

[0126] 通常,如在国际公布号W0 2009/046308和W0 2005/118565中描述的,通过阶段1-13使(-)-奎尼酸转化为化合物A。如流程3中概述的进行氧化,随后生成的乳醇经Horner-Wadsworth-Emmons (HWE)反应、氢化、和修饰保护基,生成化合物E和F。Blaise反应后形成甲基酮,脱水,烯醇化,三氟甲磺酸化(triflation),脱甲硅烷基化,和碘化,生成碘代乙烯基三氟甲磺酸酯,化合物O。使化合物O与ER-806067进行NHK偶合,生成化合物P。乙酰基化后经Vasella碎裂,分子内Williamson醚化,以及保护基修饰,得到C14-C35片段ER-804028。该流程是有利的,因为其导致在C27的改进的立体选择性,即,与先前方法的13:1 dr相比的67:1。该流程也是有利的,因为该流程的NHK偶合的C14-C26起始原料和C14-C35产物比先前方法的起始原料和产物表现出更大的稳定性。在室温下,NHK偶合的C14-C26起始原料和C14-C35产物无限期地稳定,允许灵活的制备计划。

[0127] 本领域技术人员还会理解,对以上流程的修变是可能的。例如,用于具体反应的羟基保护基可以变化。在其它变化方面,可改变采用的离去基团;例如,可用卤素诸如碘或溴代替三氟甲磺酸酯基团。

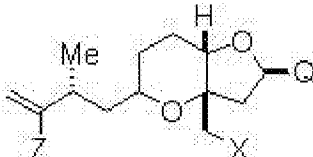
[0128] 此外,尽管流程用碳C14-C16描述化合物C等,但导致碳C14和C15加成的反应可在合成ER-804028前出现在任何点。加碳C14和C15的合成步骤公开于W0 2009/046308。在具体实施例中,可如流程4中显示的改变化合物A或化合物B,在流程3中,产物AG和AH代替化合物E或F

[0129]

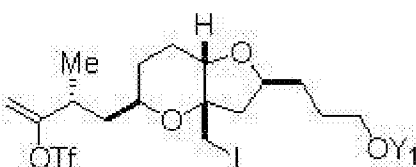


[0130] 流程4。

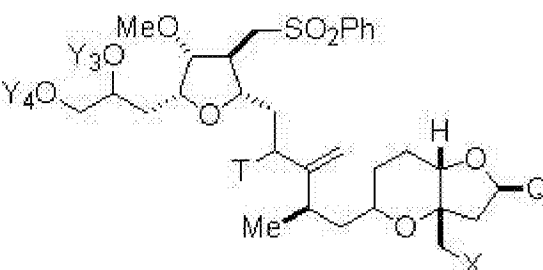
[0131] 根据该合成流程,本发明提供具有下式的化合物:

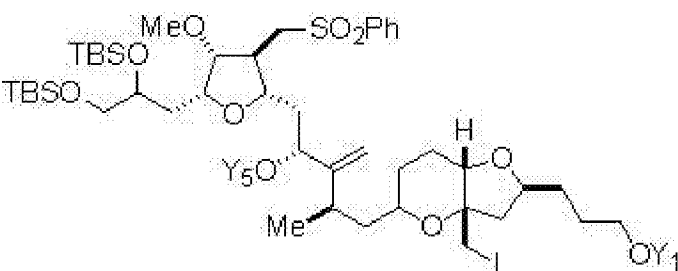
[0132]  (I), 例如, 化合物O, 化合物AI和化合物AJ,

[0133] 其中X是卤素或氧代; Z是离去基团; Q是 $-C(O)H$ 、 $-CH=CHC(O)OY_1$ 、 $-C(R)H(CH_2)_nOY_1$ 或 $-C(R)HCH_2C(O)OY_1$; R是H或 $-OY_2$; Y_1 和 Y_2 各自独立地为H或羟基保护基; 和n是1或2。当 Y_1 和 Y_2 都存在时, 它们可以是相同或不同的。此外, 当 Y_1 和 Y_2 在相邻碳上时, 例如, 当n=1时, 它们可共同形成二价羟基保护基。该式的化合物包括具有下式的那些:

[0134]  (Ib), 其中 Y_1 是H、新戊酰基、苯甲酰基、对溴苯甲酰基、1-萘甲酰基、2-萘甲酰基、对甲氧基苯甲酰基或邻苯二甲酰基(包括盐诸如三乙胺和钾)。

[0135] 本发明还提供具有下式的化合物:

[0136]  (II), 例如, 化合物P, 化合物AD, 化合物AF, 化合物AK, 化合物AL和化合物AM, 其中X是卤素或氧代; Q是 $-C(O)H$ 、 $-CH=CHC(O)OY_1$ 、 $-C(R)H(CH_2)_nOY_1$ 或 $-C(R)HCH_2C(O)OY_1$; R是H或 $-OY_2$; n是1或2; Y_1 、 Y_2 、 Y_3 和 Y_4 各自独立地为H或羟基保护基; T是氧代或 $-OY_5$; 和 Y_5 是H或羟基保护基, 或 Y_5 与其所连接的氧原子一起, 是离去基团。在某些实施方案中, Y_3 和 Y_4 共同为二价羟基保护基。在其它实施方案中, Y_1 , Y_3 和 Y_4 是保护基团, 和 Y_1 与 Y_3 和 Y_4 正交。在其它实施方案中, Y_1 、 Y_3 、 Y_4 和 Y_5 是保护基团; Y_3 和 Y_4 与 Y_1 和 Y_5 正交; 和 Y_1 与 Y_5 正交。该式的化合物包括具有下式的那些:

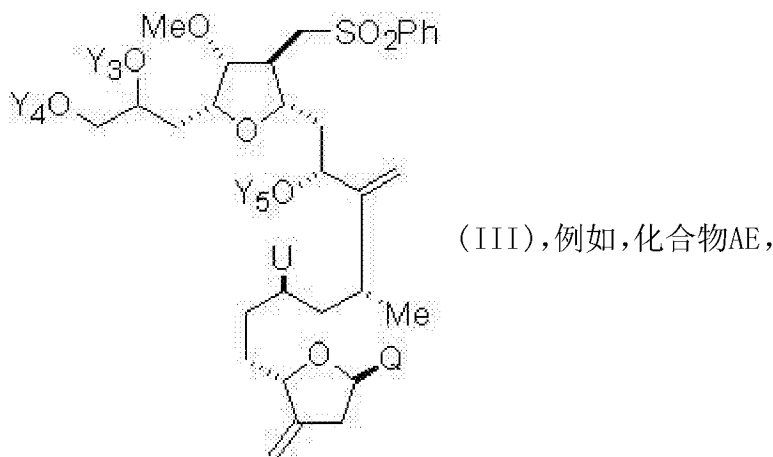
[0137]  (IIb), 其中 Y_1 和 Y_5 列出如下:

[0138]

Y ₁	Y ₂
H	H
苯甲酰基	苯甲酰基
对溴苯甲酰基	对溴苯甲酰基
新戊酰基	H
新戊酰基	乙酰基
新戊酰基	苯甲酰基
2-萘甲酰基	H
2-萘甲酰基	2-萘甲酰基
1-萘甲酰基	H
1-萘甲酰基	1-萘甲酰基
对甲氧基苯甲酰基	H
对甲氧基苯甲酰基	对甲氧基苯甲酰基
邻苯二甲酰基	H
邻苯二甲酰基、三乙胺盐	H

[0139] 本发明还以下具有下式的化合物为特征：

[0140]



[0141] 其中Q是 $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{CH}=\text{CHC}(\text{O})\text{OY}_1$ 、 $-\text{C}(\text{R})\text{H}(\text{CH}_2)_n\text{OY}_1$ 或 $-\text{C}(\text{R})\text{HCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OY}_1$; R是H或 $-\text{OY}_2$; n是1或2; Y₁、Y₂、Y₃和Y₄各自独立地为H或羟基保护基; U是卤素或 $-\text{OY}_6$; Y₅是H或羟基保护基或Y₅与其所连接的氧原子一起, 是离去基团; 和Y₆是H或羟基保护基或Y₆与其所连接的氧原子一起, 是离去基团, 前提是当Q是 $-\text{C}(\text{R})\text{H}(\text{CH}_2)_n\text{OY}_1$ (例如, $-(\text{CH}_2)_3\text{OY}_1$), U是 $-\text{OY}_6$, $-\text{OY}_6$ 是离去基团, 和Y₁、Y₃和Y₄是保护基团时, Y₅不是H。在某些实施方案中, Y₃和Y₄共同为二价羟基保护基。在其它实施方案中, Y₁、Y₃和Y₄是保护基团, Y₁与Y₃和Y₄正交。在其它实施方案中, Y₁、Y₃、Y₄和Y₅是保护基团; Y₃和Y₄与Y₁和Y₅正交; 和Y₁与Y₅正交。

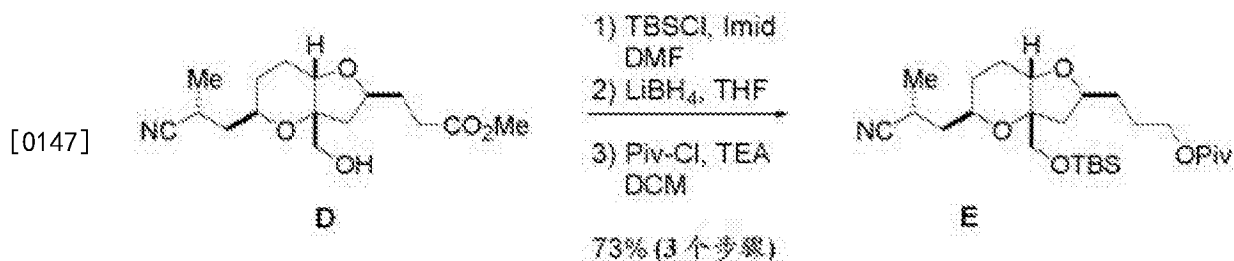
[0142] 如本文所述的, 本发明化合物可用于ER-804028以及依次是艾日布林或其药学上可接受的盐, 例如, 艾日布林甲磺酸盐的合成。

[0143] 实验程序

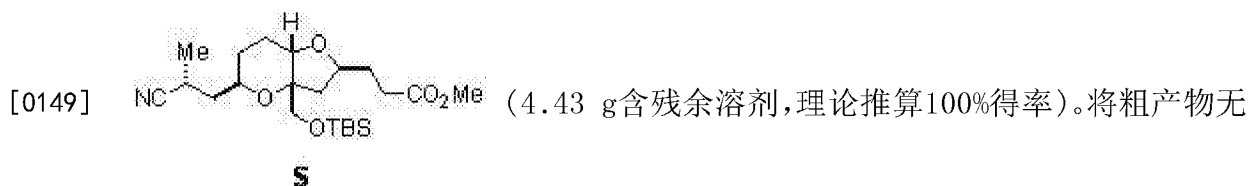
[0144] 化合物D

[0145] 自(-)-奎尼酸合成化合物D描述于WO 2009/046308, 其通过引用结合于本文。

[0146] 化合物E



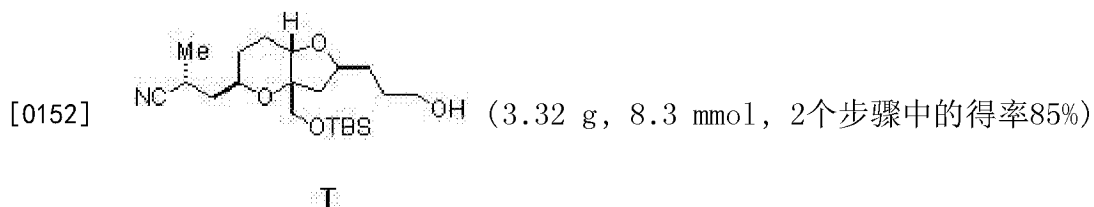
[0148] 22 °C 下,使化合物D (3.05 g, 9.80 mmol, 1 eq)溶解于DMF (6.1 ml),加入咪唑(1.00 g, 14.7 mmol, 1.5 eq)。一旦咪唑完全溶解,就冷却混合物至0 °C,加入TBSCl (1.55 g, 10.3 mmol, 1.05 eq)。于0 °C下搅拌混合物1 h,加热至室温并搅拌另外1 h。用MTBE (37 ml)稀释反应混合物,用水(30 ml)洗涤。分离有机层,进一步用水(9.2 ml)洗涤,浓缩,得到呈无色油的化合物S:



须纯化用于下一反应步骤

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.20 (1H, m), 3.91 (1H, m), 3.85 (1H, m), 3.64 (3H, s), 3.50 (1H, d, *J* = 10.8 Hz), 3.45 (1H, d, *J* = 10.8 Hz), 2.90 (1H, m), 2.39 (1H, m), 2.31 (1H, m), 2.22 (1H, dd, *J* = 14.0 Hz, 8.8 Hz), 1.77-1.90 (2H, m), 1.60-1.74 (4H, m), 1.51 (1H, m), 1.27 (3H, d, *J* = 6.8 Hz), 1.26 (1H, m), 0.86 (9H, s), 0.02 (6H, s); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 174.08, 122.93, 84.86, 75.78, 73.45, 66.82, 66.31, 51.77, 41.04, 38.16, 31.44, 31.04, 26.20, 26.06 (3C), 22.51, 22.20, 18.51, 18.48, -5.12, -5.17.

[0151] 使化合物S (4.2 g, 9.8 mmol, 1 eq)溶解于THF (21 ml)并冷却至0 °C。加入LiBH₄ (2.0 M的THF溶液, 12.2 ml, 24.5 mmol, 2.5 eq),加热混合物至20 °C。20-23 °C下持续搅拌过夜(16 h)。向另一反应器装入20 %重量柠檬酸(水溶液, 25 g, 26 mmol, 2.6 eq)和MTBE (40 ml),冷却混合物至0 °C。将反应混合物小心/缓慢倒入预冷却的柠檬酸-MTBE中,同时保持内部温度<10 °C。一旦完成加入,就于0-5 °C下搅拌混合物30 min。分离有机层,用以下连续洗涤:1) 饱和NaHCO₃ (12 g)和2) 20 %重量NaCl (12 g),浓缩,得到呈无色油的粗化合物T:

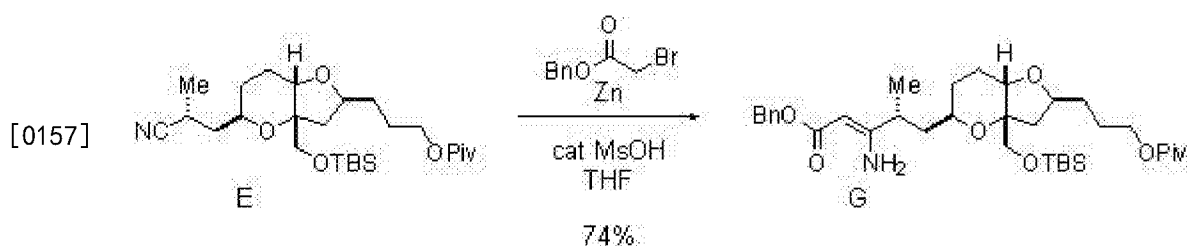


¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.20 (1H, m), 3.93 (1H, dd, *J* = 6.4 Hz, 4.8 Hz), 3.80 (1H, m), 3.57 (2H, m), 3.47 (1H, d, *J* = 10.4 Hz), 3.42 (1H, d, *J* = 10.4 Hz), 2.88 (1H, m), 2.57 (1H, br), 2.18 (1H, dd, *J* = 7.2 Hz, 14.4 Hz), 1.68-1.81 (2H, m), 1.45-1.68 (6H, m), 1.24 (3H, d, *J* = 7.2 Hz), 1.22 (1H, m), 0.83 (9H, s), 0.02 (6H, s); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 122.90, 84.72, 76.75, 73.56, 67.14, 66.53, 62.87, 40.94, 38.18, 33.58, 29.91, 26.36, 26.04, 22.60, 22.48 (3C), 18.478, 18.43, -5.11, -5.16.

[0154] 使化合物T (2.30 g, 5.78 mmol, 1 eq)溶解于CH₂Cl₂ (12 ml)。先后加入TEA (1.6 ml, 12 mmol, 2.0 eq)和DMAP (71 mg, 0.58 mmol, 0.10 eq)。冷却混合物至0 °C, 加入新戊酰氯(0.747 ml, 6.07 mmol, 1.05 eq)。加热混合物至0 °C, 20-22 °C下持续搅拌另外2 h。用MTBE (23 ml)稀释反应混合物, 用以下物质连续洗涤: 1) 20 %重量柠檬酸(水溶液, 12 g, 12 mmol, 2.1 eq)和2) 饱和NaHCO₃ (水溶液, 4.6 g, 5.5 mmol, 0.95 eq), 浓缩, 得到呈浅黄色油的粗产物。粗产物经Biotage (乌普萨拉(Uppsala), 瑞典) 40M (庚烷-MTBE 7:3体积)纯化, 得到呈浅黄色油的化合物E (2.79 g, 5.04 mmol, 87%得率)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.22 (1H, m), 4.04 (1H, d, *J* = 6.4 Hz), 4.03 (1H, d, *J* = 6.4 Hz), 4.93 (1H, dd, *J* = 3.2 Hz, 6.4 Hz), 3.85 (1H, m), 3.50 (1H, d, *J* = 10.4 Hz), 3.45 (1H, d, *J* = 10.4 Hz), 2.92 (1H, m), 2.21 (1H, dd, *J* = 8.4 Hz, 13.6 Hz), 1.48-1.85 (7H, m), 1.43 (1H, m), 1.29 (3H, d, *J* = 7.6 Hz), 1.25 (1H, m), 1.17 (9H, s), 0.87 (9H, s), 0.02 (6H, s); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 178.78, 122.96, 84.83, 76.25, 73.45, 67.11, 66.53, 64.43, 41.00, 38.94, 37.89, 32.98, 27.42 (3C), 26.47, 26.06 (3C), 25.60, 22.60, 22.52, 18.51, 18.48, -5.09, -5.15.

[0156] 化合物G



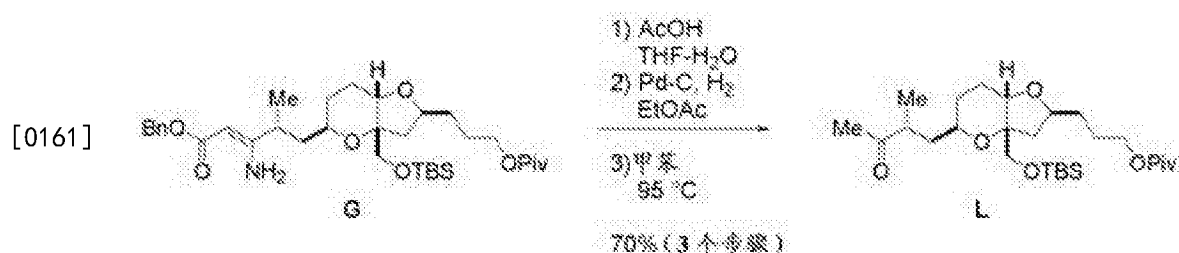
[0158] 使锌粉(876 mg, 13.4 mmol, 10.0 eq)悬浮于THF (3.9 ml)。加入MsOH (0.0087 ml, 0.13 mmol, 0.10 eq), 回流下加热混合物20 min。回流下加入化合物E (0.645 g, 1.34 mmol, 1 eq)和溴代醋酸苄基酯 (0.315 ml, 2.01 mmol, 1.50 eq)在THF (2.6 ml + 1.3 ml)中的混合物。2 h后, 加入溴代醋酸苄基酯(0.10 ml, 0.67 mmol, 0.50 eq), 持续加热另外3 h (共5 h)。冷却下来后, 用MTBE (10 ml)稀释反应混合物并冷却至5 °C。加入20 %重量柠檬酸(水溶液, 3.2 g, 3.4 mmol, 2.5 eq), 于5-10 °C下持续剧烈搅拌10 min。全部混合物经Celite垫(1.3 g)过滤。分离有机层并放置一边。用MTBE (10 ml)萃取含

水层。合并全部有机层,用以下物质连续洗涤:1) 饱和NaHCO₃ (水溶液, 3.2 g)和2) 20 %重量NaCl (水溶液, 3.2 g),浓缩,得到呈黄色油的粗产物。粗产物经Biotage (乌普萨拉(Uppsala), 瑞典) 25M (庚烷-MTBE 3:1 & 3:2 v/v)纯化,得到呈浅黄色油的化合物G (0.627 g, 0.992 mmol, 74%得率)

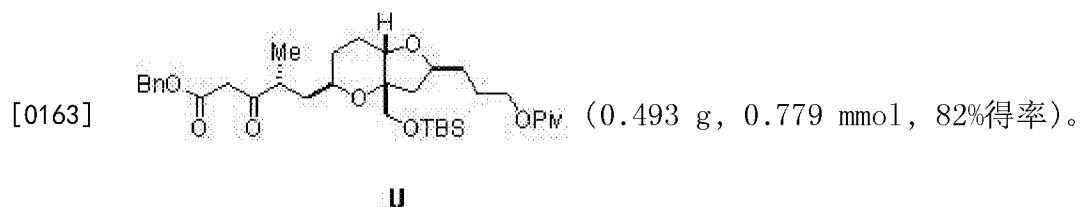
¹H

[0159] NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.95 (1H, br), 7.24-7.37 (5H, m), 5.11 (1H, d, J =12.8 Hz), 5.07 (1H, d, J =12.8 Hz), 4.58 (1H, s), 4.10 (1H, m), 4.02 (2H, m), 3.78 (1H, dd, J =5.6 Hz, 7.2 Hz), 3.56 (1H, m), 3.54 (1H, d, J =10.4 Hz), 3.46 (1H, d, J =10.4 Hz), 2.46 (1H, m), 2.15 (1H, dd, J =8.8 Hz, 14.0 Hz), 1.35-1.82 (10H, m), 1.18 (1H, m), 1.17 (9H, s), 1.10 (3H, d, J =6.8 Hz), 0.88 (9H, s), 0.04 (6H, s); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 178.77, 170.63, 168.91, 137.49, 128.66 (2C), 127.99 (2C), 127.19, 84.27, 81.26, 75.91, 73.63, 67.52, 67.17, 64.71, 64.44, 42.75, 38.94, 37.03, 35.46, 33.22, 27.43 (3C), 26.08, 26.01 (3C), 25.56, 23.50, 20.06, 18.51, -5.09 (2C).

[0160] 化合物L



[0162] 使化合物G (0.596 g, 0.943 mmol, 1 eq)溶解于THF (3.0 ml)-水(1.0 ml)中并冷却至10 °C。加入AcOH (2.0 ml, 35 mmol, 37 eq),加热混合物至室温。10 h后,将反应混合物倒入预先冷却的(0 °C) NaHCO₃ (4.8 g, 57 mmol, 60 eq)、水(6 ml)和MTBE (20 ml)的混合物中。分离有机层,用水(6 ml)洗涤,浓缩,得到粗产物。使粗产物与甲苯(20 ml)共沸并经Biotage (乌普萨拉(Uppsala), 瑞典) 25 M (庚烷-EtOAc 9:1 v/v)纯化,得到呈无色油的化合物U:

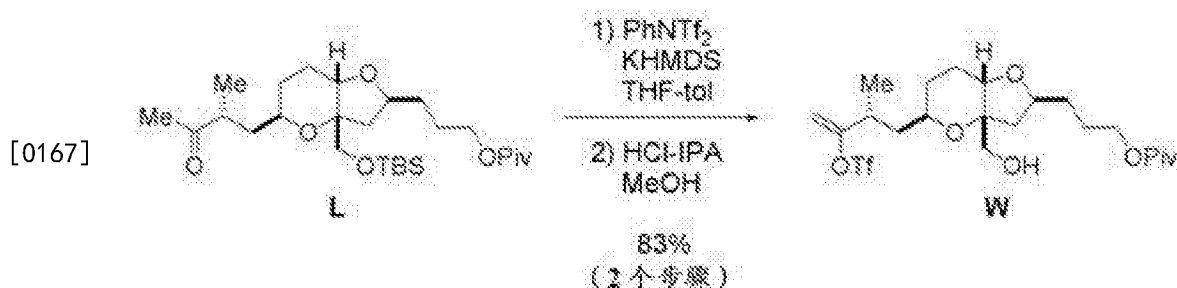


[0164] 把10 %重量Pd-C (湿型, 15 mg, 0.014 mmol, 0.050 eq)装入惰性烧瓶。N₂下加入化合物U (0.182 g, 0.288 mmol, 1 eq)的EtOAc (3.6 ml)溶液。用H₂取代内部的气氛,于室温下持续搅拌2 h。混合物经Celite 垫(1.0 g)过滤。用EtOAc (3.6 ml)漂洗反应器和滤饼。浓缩滤液,得到呈无色薄膜的粗酮酸化合物J。保留一部分(10%)粗化合物J供分析和稳定性试验。使其余部分(90%)的化合物J溶解于甲苯 (3.0 ml)。95 °C下加热混合物15

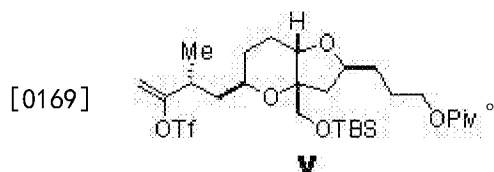
min, 然后浓缩, 得到呈浅黄色油的粗产物。粗产物经Biotage (乌普萨拉(Uppsala), 瑞典) 12M (庚烷-EtOAc 95:5 v/v) 纯化, 得到呈无色油的化合物L (110 mg, 0.220 mmol, 85% 经调整得率)

[0165] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 4.08 (1H, m), 4.00 (1H, d, $J=6.8$ Hz), 3.98 (1H, d, $J=6.8$ Hz), 3.81 (1H, t, $J=5.6$ Hz), 3.49 (1H, m), 3.44 (1H, d, $J=10.4$ Hz), 3.39 (1H, d, $J=10.4$ Hz), 2.73 (1H, m), 2.09 (3H, s), 1.99 (1H, dd, $J=8.8$ Hz, 14.0 Hz), 1.32-1.75 (10H, m), 1.16 (1H, m), 1.13 (9H, s), 1.03 (3H, d, $J=7.2$ Hz), 0.84 (9H, s), 0.07 (6H, s); 和 ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 212.79, 178.68, 84.49, 76.05, 73.52, 67.30, 66.67, 64.38, 43.45, 39.79, 39, 37.22, 32.98, 28.75, 27.37 (3C), 26.91, 26.04 (3C), 25.53, 22.85, 18.47, 17.26, -5.15, -5.20.

[0166] 化合物W



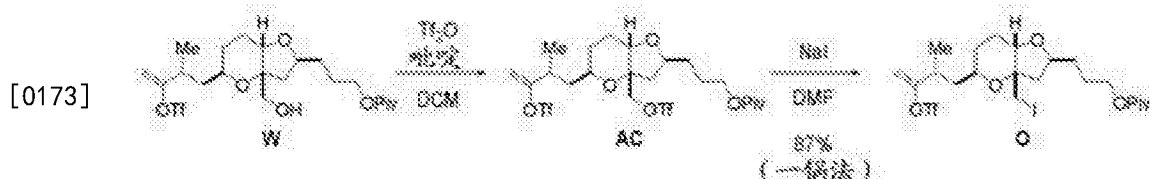
[0168] 使化合物L (109 mg, 0.218 mmol, 1 eq) 溶解于THF (1.1 ml), 加入 PhNTf_2 (117 mg, 0.328 mmol, 1.50 eq)。一旦 PhNTf_2 完全溶解, 就冷却混合物至 -30°C , 加入0.5 M KHMDS (在甲苯中的溶液, 0.590 ml, 0.295 mmol, 1.35 eq), 同时保持内部温度 $<-25^\circ\text{C}$ 。一旦完成加入, 就于 -25°C 下持续搅拌1 h。加入20 %重量 NH_4Cl (水溶液, 0.33 g, 12 mmol, 5.6 eq), 同时保持内部温度 $<-20^\circ\text{C}$, 加热生成的混合物至 0°C 。用水(0.33 g)和MTBE (2.2 ml) 稀释混合物, 然后进一步搅拌5 min。分离有机层, 用饱和 NaHCO_3 (水溶液, 0.54 g) 洗涤, 浓缩得到粗化合物V:



[0170] 20°C 下, 使化合物V溶解于MeOH (1.0 ml) 并用6 M HCl (2-丙醇溶液, 0.25 ml, 2 mmol, 7 eq) 处理。1 h后, 冷却反应混合物至 0°C , 用饱和 NaHCO_3 (1.6 g) 中和, 用MTBE (6 ml) 萃取。分离有机层, 用20 %重量NaCl (0.54 g) 洗涤, 浓缩, 得到呈浅黄色油的粗产物。粗产物经Biotage (乌普萨拉(Uppsala), 瑞典) 12M (庚烷-MTBE 1:1 & 3:7 v/v) 纯化, 得到呈无色油的化合物W (94.1 mg, 0.182 mmol, 83%得率)

[0171] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 5.09 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 4.87 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 4.12 (1H, m), 4.03 (1H, m), 3.84 (1H, dd, $J=6.4$ Hz, 8.8 Hz), 3.59 (1H, m), 3.49 (1H, d, $J=11.2$ Hz), 3.45 (1H, d, $J=11.2$ Hz), 2.68 (1H, m), 2.19 (1H, dd, $J=8.8$ Hz, 14.0 Hz), 2.13 (1H, br), 1.87 (1H, m), 1.40-1.75 (8H, m), 1.35 (1H, dd, $J=5.6$ Hz, 14.0 Hz), 1.20 (1H, m), 1.16 (9H, s), 1.13 (3H, d, $J=6.8$ Hz); 和 ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 178.75, 160.06, 120.20, 103.03, 83.76, 75.16, 73.41, 68.59, 67.83, 64.25, 40.08, 38.94, 35.47, 35.21, 33.36, 28.05, 27.39 (3C), 25.51, 24.55, 18.90.

[0172] 化合物0

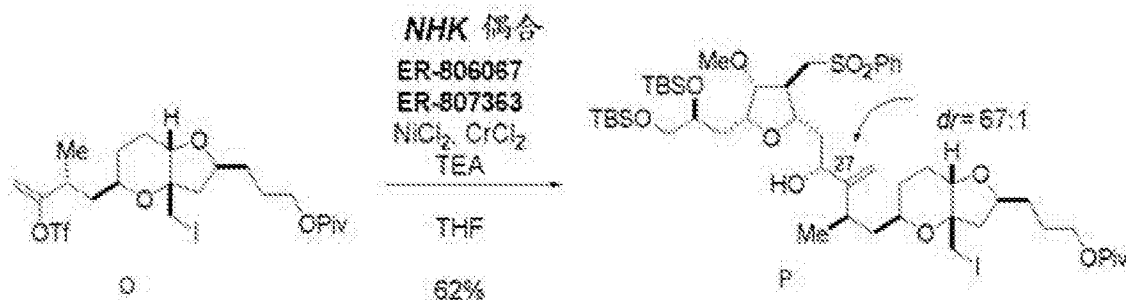
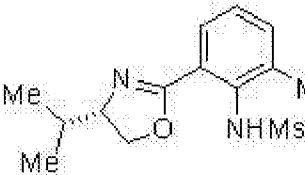


[0174] 使化合物W (90.0 mg, 0.174 mmol, 1 eq)溶解于 CH_2Cl_2 并冷却至 -10°C 。先后加入吡啶(0.042 ml, 0.52 mmol, 3.0 eq)、 Tf_2O (0.044 ml, 0.26 mmol, 1.5 eq) (内部温度 $<-3^\circ\text{C}$)。于 -5 至 0°C 下搅拌1 h后,先后加入DMF (0.45 ml)和NaI (78 mg, 0.52 mmol, 3.0 eq)。20-22 $^\circ\text{C}$ 下持续搅拌3 h,然后将反应混合物倒入预先冷却的(0°C) MTBE (2.0 ml)和水(2.0 ml)的混合物中。分离有机层并放置一边。用MTBE (2.0 ml)萃取含水层。合并全部有机层,用水(0.4 ml)和10 %重量 Na_2SO_3 (0.9 g)的混合物洗涤,浓缩,得到呈黄色油的粗产物。粗产物经Biotage (乌普萨拉(Uppsala), 瑞典) 12M (庚烷-MTBE 85:15 v/v)纯化,得到呈无色油的化合物0 (95.6 mg, 0.153 mmol, 87%得率,得自化合物W)

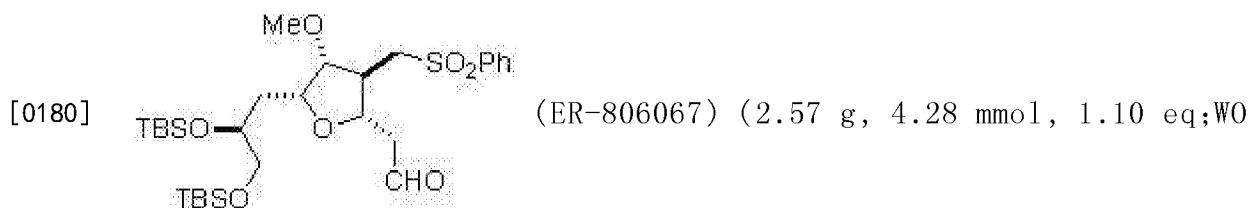
[0175] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 5.08 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 5.01 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 4.18 (1H, m), 4.05 (2H, m), 3.74 (1H, dd, $J=6.4$ Hz, 9.2 Hz), 3.53 (1H, m), 3.44 (1H, dd, $J=1.2$ Hz, 10.0 Hz), 3.37 (1H, d, $J=10.0$ Hz), 2.84 (1H, m), 2.32 (1H, dd, $J=8.8$ Hz, 14.0 Hz), 1.85 (1H, m), 1.44-1.76 (9H, m), 1.22 (1H, m), 1.17 (9H, s), 1.13 (3H, d, $J=6.8$ Hz); 和 ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 178.75, 159.70, 120.20, 103.21, 81.42, 76.18, 75.51, 68.06, 64.18, 39.71, 38.96, 37.69, 35.43, 33.40, 27.94, 27.42 (3C), 25.51, 25.10, 20.10, 18.72.

[0176] 化合物P

[0177]

[0178] 用N₂吹洗ER-807363:[0179]  (ER-807363) (4.10 g, 13.8 mmol, 3.55 eq; W0

2005/118565)的THF (34.2 ml)溶液1 h, N₂下加入CrCl₂ (1.70 g, 13.8 mmol, 3.55 eq)。加热混合物至35 °C, 加入TEA (1.93 ml, 13.8 mmol, 3.55 eq), 同时保持内部温度<38 °C。于30-35 °C下加热混合物1 h并冷却至0 °C。加入NiCl₂ (75.7 mg, 0.15 eq), 用N₂吹洗混合物3 min。加入在THF (17 ml)中的化合物O (2.44 g, 3.89 mmol, 1 eq)和ER-806067的预先脱气的混合物:

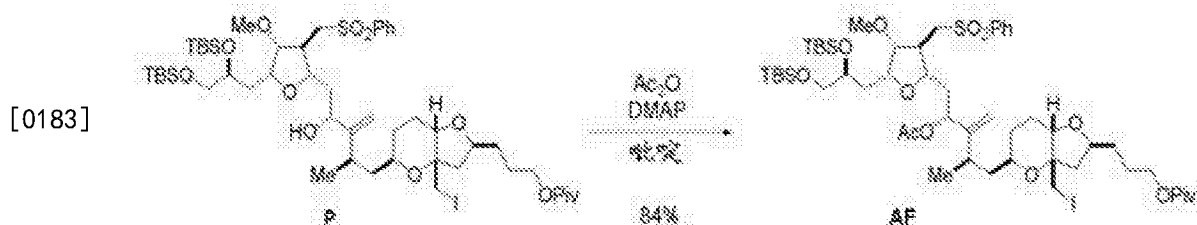


2005/118565)。加热反应物30 min至22 °C, 22-24 °C下持续搅拌20 h。冷却反应混合物至0 °C, 用庚烷(70 ml)稀释。加入乙二胺(2.1 ml, 31 mmol, 8.0 eq)的水(12 ml)溶液, 同时保持内部温度<5 °C。0 °C下剧烈搅拌生成的混合物1 h, 经Celite垫(2.4 g, 用12 ml 庚烷漂洗)过滤。分离有机层, 用水(12 ml)洗涤, 浓缩, 得到绿色固体油, 使其悬浮于庚烷(20 ml), 过滤, 除去ER-807363, 再浓缩, 得到粗产物。粗产物经Biotage (乌普萨拉(Uppsala), 瑞典) 25M (庚烷-MTBE 2:1 & 1:1)纯化, 得到呈浅黄色油的化合物P (2.64 g, 2.44 mmol, 62%得率; C27-dr 67:1)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.88 (2H, m), 7.64 (1H, m), 7.57 (2H, m), 5.17 (1H, s), 4.84 (1H, s), 4.12 (2H, m), 4.00 (2H, m), 3.91 (1H, m), 3.72 (4H, m), 3.53 (1H, dd, *J* = 5.6 Hz, 10.0 Hz), 3.30-3.50 (4H, m), 3.35 (3H, s), 3.06 (2H, m), 2.55 (1H, m), 2.34 (1H, dd, *J* = 8.8 Hz, 13.6 Hz), 2.28 (1H, m), 1.97 (1H, m), 1.88 (1H, m), 1.40-1.83 (13H, m), 1.14 (9H, s), 1.03 (3H, d, *J* = 6.8 Hz), 0.85 (18H, s), 0.05 (6H, s), 0.01 (6H, s)。

和 ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 178.71, 156.78, 139.72, 134.26, 129.74 (2C), 128.06 (2C), 107.98, 85.78, 83.71, 81.19, 79.09, 76.36, 75.43, 73.77, 71.33, 68.86, 67.95, 64.22, 58.35, 57.65, 44.46, 44.31, 41.51, 38.92, 37.39, 33.60, 33.40, 32.31, 28.30, 27.43, 27.19, 26.20 (6C), 26.15 (3C), 25.50, 25.20, 22.65, 20.84, 18.58, 18.37, -3.89, -4.49, -5.10 (2C)。

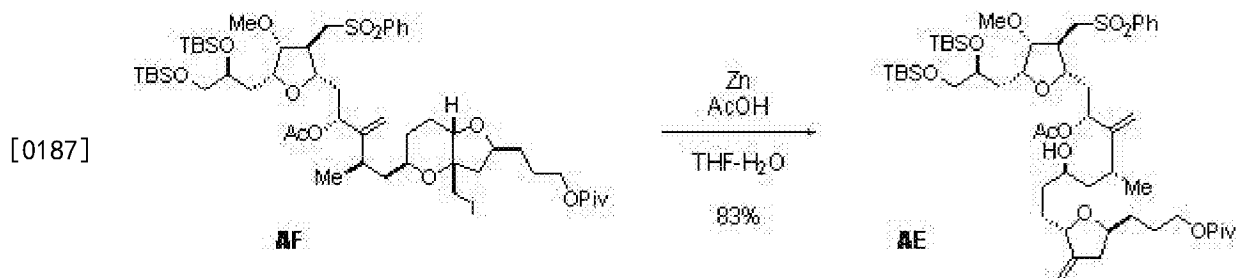
[0182] 化合物AF



[0184] 使化合物P (620 mg, 0.574 mmol, 1 eq)溶解于吡啶(1.2 ml, 15 mmol, 27 eq)。先后加入Ac₂O (0.31 ml, 3.3 mmol, 5.7 eq)和DMAP (7.0 mg, 0.057 mmol, 0.10 eq)。20-23 °C下搅拌3 h后,用甲苯(12 ml)稀释反应混合物并浓缩。用甲苯(12 ml × 2)重复相同的操作,得到粗产物。粗产物经Biotage (乌普萨拉(Uppsala), 瑞典) 25M (庚烷-MTBE 7:3体积)纯化,得到呈无色油的化合物AF (541 mg, 0.482 mmol, 84%得率)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.93 (2H, m), 7.66 (1H, m), 7.58 (2H, m), 5.22 (1H, dd, *J* = 3.2 Hz, 8.0 Hz), 4.98 (1H, s), 4.90 (1H, s), 4.15 (1H, m), 4.12 (2H, m), 3.82 (2H, m), 3.73 (2H, m), 3.44-3.57 (4H, m), 3.44 (1H, d, *J* = 10.4 Hz), 3.38 (1H, d, *J* = 10.4 Hz), 3.37 (3H, s), 3.12 (1H, dd, *J* = 4.0 Hz, 14.0 Hz), 2.96 (1H, dd, *J* = 10.4 Hz, 14.0 Hz), 2.63 (3H, m), 2.46 (1H, dd, *J* = 8.8 Hz, 13.6 Hz), 2.37 (1H, dd, *J* = 6.8 Hz, 13.6 Hz), 2.11 (1H, m), 2.04 (3H, s), 1.92 (2H, m), 1.45-1.85 (12H, m), 1.16 (9H, s), 1.01 (3H, d, *J* = 6.8 Hz), 0.85 (18H, s), 0.06 (6H, s), 0.02 (6H, s); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 178.74, 170.37, 152.99, 139.98, 134.14, 129.69 (2C), 128.08 (2C), 110.14, 85.58, 81.24, 81.07, 78.42, 76.39, 75.54, 73.52, 71.47, 68.96, 68.01, 64.27, 57.97, 57.56, 43.88, 43.82, 39.94, 38.94, 37.83, 33.54, 33.40, 32.72, 28.13, 27.43 (3C), 26.21 (3C), 26.17 (3C), 25.51, 25.03, 22.21, 21.56, 20.29, 18.59, 18.38, -3.87, -4.48, -5.09 (2C).

[0186] 化合物AE

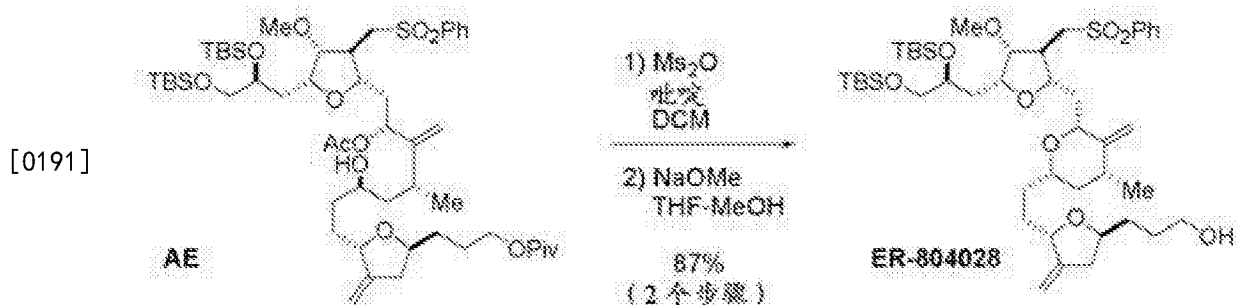


[0188] 使锌粉(1.54 g, 23.6 mmol, 50 eq)悬浮于水(1.1 ml)中并冷却至0 °C。0 °C下加入AcOH (0.40 ml, 7.1 mmol, 15 eq)。0 °C下加入化合物AF (530 mg, 0.473 mmol, 1 eq)的THF (2.7 ml)溶液,加热混合物至20 °C。3 h后,过滤反应混合物以除去锌粉。用THF (1.1 ml)和水(1.1 ml)的混合物漂洗反应器。用MTBE (10.6 ml)稀释滤液,用以下物质连续洗涤:1) 20 %重量Rochelle盐(水溶液, 2.7 g, 4.0 eq),2) 饱和NaHCO₃ (6.0 g),和3) 20 %重量NaCl (水溶液, 2.6 g),浓缩,得到呈无色油的粗产物。粗产物经Biotage (乌普萨拉(Uppsala), 瑞典) 25M (庚烷-MTBE 1:1体积)纯化,得到呈无色油的化合物AE (393 mg, 0.394 mmol, 83%得率)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.93 (2H, m), 7.66 (1H, m), 7.58 (2H, m), 5.23 (1H, t, *J* = 6.4 Hz), 5.05 (1H, s), 4.95 (1H, d, *J* = 1.6 Hz), 4.88 (1H, s), 4.83 (1H, d, *J* = 1.6 Hz), 4.33 (1H, br), 4.02 (3H, m), 3.83 (2H, m), 3.76 (1H, m), 3.60 (1H, m), 3.54 (1H, dd, *J* = 5.6 Hz, 10.4 Hz), 3.47 (2H, m), 3.37 (3H, s), 3.15 (1H, dd, *J* = 4.0 Hz, 14.0 Hz), 2.95 (1H, dd, *J* = 10.0 Hz, 14.0 Hz), 2.83 (1H, d, *J* = 5.2 Hz), 2.65 (2H, m), 2.40 (1H, m), 2.23 (1H, m), 2.03 (3H, s), 1.96-2.03 (2H, m), 1.81 (1H, m), 1.67-1.80 (3H, m), 1.40-1.67 (7H, m), 1.17 (9H, s), 1.01 (3H, d, *J* = 6.8 Hz), 0.86 (18H, s), 0.06 (6H, s), 0.03 (6H, s);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 178.80, 170.77, 153.18, 151.49, 139.77, 134.16, 129.67 (2C), 128.16 (2C), 109.77, 105.27, 85.84, 80.92, 80.15, 78.57, 76.97, 74.59, 71.51, 68.80, 68.05, 64.43, 58.01, 57.56, 45.21, 43.49, 39.78, 38.94, 34.58, 33.55, 32.28, 31.77, 31.74, 27.42 (3C), 26.21 (3C), 26.17 (3C), 25.49, 22.78, 21.51, 18.60, 18.39, -3.87, -4.51, -5.11 (2C).

[0190] ER-804028



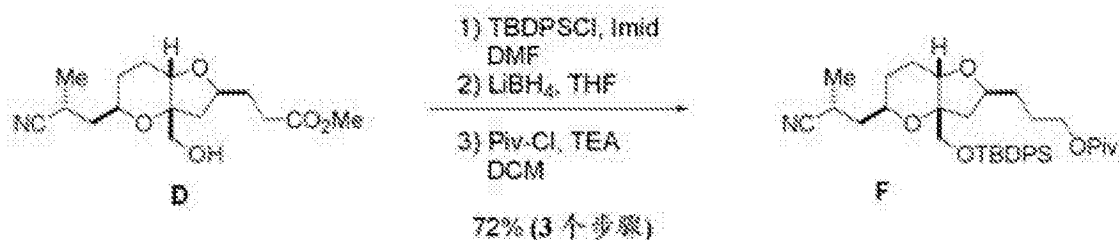
[0192] 使化合物AE (280 mg, 0.281 mmol, 1 eq)溶解于CH₂Cl₂并冷却至0 °C。先后加入吡啶(0.045 ml, 0.56 mmol, 2.0 eq)和Ms₂O (58.8 mg, 0.338 mmol, 1.20 eq)。加热反应至室温,持续搅拌另外1 h。冷却反应混合物至0 °C,用MTBE (5.6 ml)稀释,用饱和NaHCO₃ (0.84 g)洗涤,浓缩,得到呈无色薄膜的粗产物。使粗产物与庚烷(3 ml × 2)共沸干燥并再溶解于THF (7.0 ml)。冷却混合物至0 °C,用25 %重量NaOMe (0.13 ml)处理。10 min后,加热反应至室温,持续搅拌另外30 min。用另外25 %重量NaOMe (0.045 ml)处理混合物,持续搅拌另外20 min。用庚烷(7.0 ml)稀释反应混合物,用水(1.4 ml)洗涤。分离有机层,用以下物质连续洗涤:1) 20 %重量NH₄Cl (0.84 g)和2) 20 %重量NaCl (3 g),浓缩,得到呈褐色油的粗产物。粗产物经Biotage (乌普萨拉(Uppsala), 瑞典) 12M (庚烷-MTBE 2:3 v/v)纯化,得到呈浅黄色油的ER-804028 (209 mg, 0.245 mmol, 87%)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.89 (2H, m), 7.64 (1H, m), 7.56 (2H, m), 4.85 (1H, d, *J* = 1.6 Hz), 4.80 (1H, s), 4.72 (1H, s), 4.61 (1H, d, *J* = 1.6 Hz), 4.23 (1H, br), 3.91 (1H, m), 3.79 (1H, m), 3.76 (2H, m), 3.63 (1H, m), 3.50-3.60 (4H, m), 3.43 (1H, dd, *J* = 5.6 Hz, 10.0 Hz), 3.38 (3H, s), 3.32 (1H, m), 2.98 (2H, m), 2.61 (1H, br), 2.56 (1H, m), 2.50 (1H, m), 2.08-2.22 (3H, m), 1.96 (1H, m), 1.84 (1H, m), 1.78 (1H, m), 1.70 (1H, m), 1.42-1.63 (6H, m), 1.28-1.42 (2H, m), 1.01 (3H, d, *J* = 6.8 Hz), 0.84 (18H, s), 0.05 (3H, s), 0.04 (3H, s), 0.00 (3H, s), -0.01 (3H, s); 和 ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 150.34, 150.75, 139.91, 134.18, 129.73 (2C), 128.14 (2C), 105.10, 85.97, 80.92, 79.72, 78.50, 77.45, 77.09, 75.53, 71.59, 68.04, 62.88, 58.27, 57.73, 43.51, 42.82, 39.16, 37.68, 35.69, 33.31, 32.41, 31.89, 31.48, 29.79, 26.21 (3C), 26.17 (3C), 18.58, 18.38, 18.13, -3.85, -4.71, -5.12 (2C).

[0194] 生成化合物W的备选途径

[0195] 化合物F

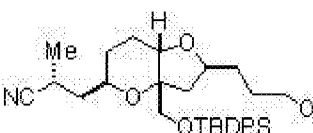
[0196]



[0197] 使化合物D (0.657 g, 2.11 mmol, 1 eq)溶解于DMF (1.3 ml)并冷却至0 °C。先后加入咪唑(0.287 g, 4.22 mmol, 2.00 eq)和TBDPSCl (0.576 ml, 2.22 mmol, 1.05 eq)。于0-5 °C下搅拌混合物1 h,加热至室温。搅拌过夜(16 h)后,用水(5.2 ml)稀释反应混合物,用MTBE (5.2 ml)萃取。分离有机层并放置一边。用MTBE (5.2 ml)萃取含水层。合并全部有机层,用水(2.6 ml)洗涤,浓缩,得到呈浅黄色油的粗化合物X:

[0198] 使化合物X (2.11 mmol假定的, 1 eq)溶解于甲苯

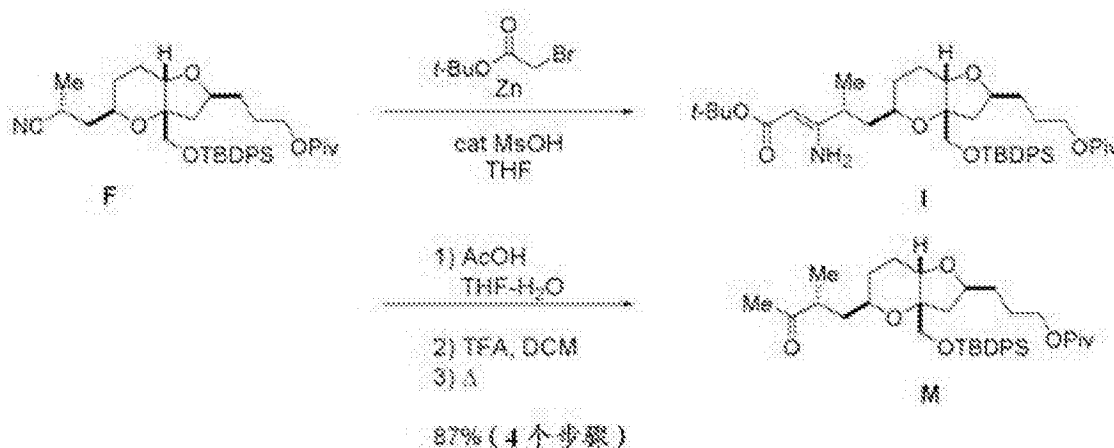
(4.6 ml)并冷却至-5 °C。加入2.0 M LiBH₄ (在THF中的溶液, 2.43 ml, 4.85 mmol, 2.30 eq),同时保持内部温度<0 °C。<0 °C下,加入MeOH (0.196 ml, 4.85 mmol, 2.30 eq)和甲苯 (0.80 ml)的混合物,然后加热反应至20-22 °C。22 h后,将反应混合物小心/缓慢倒入预先冷却的(0 °C) 20 %重量柠檬酸(水溶液, 6.0 g, 6.2 mmol, 3.0 eq)和MTBE (20 ml)的混合物中,同时保持内部温度<10 °C。分离有机层,用以下物质连续洗涤:1) 饱和NaHCO₃ (3.0 g)和2) 水(3.0 g),浓缩,得到粗化合物Y:

[0199] 。室温下,使化合物Y (2.11 mmol假定的, 1 eq)溶解于

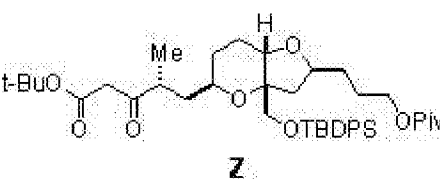
CH_2Cl_2 (2.5 ml)。先后加入TEA (0.441 ml, 3.16 mmol, 1.50 eq)和DMAP (26 mg, 0.21 mmol, 0.10 eq)。冷却混合物至0 °C,用新戊酰氯(0.272 ml, 2.22 mmol, 1.05 eq)处理。加热反应至室温,持续搅拌过夜(16 h)。用MTBE (10 ml)稀释反应混合物,用以下物质连续洗涤:1) 20 %重量柠檬酸(水溶液, 3.0 g, 1.5 eq)和2) 饱和 NaHCO_3 (水溶液, 3.0 g), 浓缩,得到呈橙色油的粗产物。粗产物经Biotage(乌普萨拉(Uppsala), 瑞典) 25M (庚烷-MTBE 7:3 v/v)纯化,得到呈无色油的化合物F (0.920 g, 1.52 mmol, 72%总得率)。

[0200] 化合物M

[0201]



[0202] 使锌粉(982 mg, 15.0 mmol, 10.0 eq)悬浮于THF (1.8 ml)中,加入MsOH (0.0097 ml, 0.15 mmol, 0.10 eq)。回流下加热生成的混合物30 min,然后冷却至20 °C。加入化合物F (910 mg, 1.50 mmol, 1 eq)和溴代醋酸叔丁酯(0.222 ml, 15.0 mmol, 1.00 eq)的THF (4.6 ml)溶液,回流下加热混合物。2 h后,加入溴代醋酸叔丁酯(0.222 ml, 1.50 mmol, 1.00 eq),持续加热4 h。加入溴代醋酸叔丁酯(0.111 ml, 1.50 mmol, 0.50 eq),持续加热另外6 h。冷却下来后,用MTBE (14 ml)稀释反应混合物并冷却至0 °C。<10 °C下加入20 %重量柠檬酸(水溶液, 7.2 g, 7.5 mmol, 5.0 eq),持续剧烈搅拌10 min。过滤全部双相混合物以除去Zn。用MTBE (9 ml)漂洗反应器和Zn。分离有机层,用以下物质连续洗涤:1) 饱和 NaHCO_3 (水溶液, 3.8 g)和2) 20 %重量NaCl (2.7 g),浓缩,得到呈浅黄色油的粗化合物I。使化合物I (1.50 mmol假定的, 1 eq)悬浮于THF (2.5 ml)-水 (1.5 ml)并于室温下用AcOH (4.5 ml, 7.9 mmol)处理2 h。用甲苯(20 ml)稀释反应混合物并浓缩。用甲苯(20 ml × 2)重复相同的操作,得到粗化合物Z:

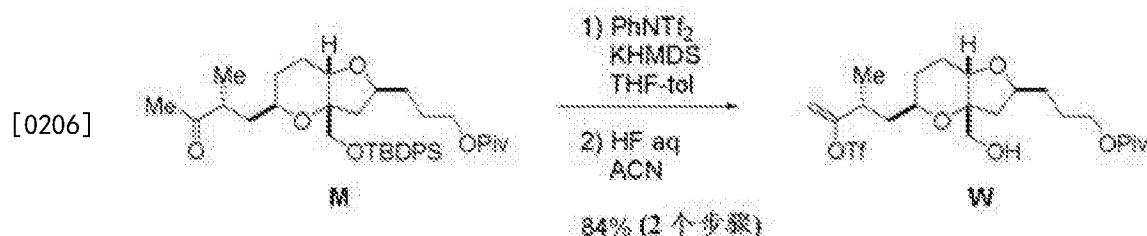
[0203] 。粗产物经Biotage (乌普萨拉(Uppsala), 瑞

典) 25M (庚烷-MTBE 4:1 v/v)纯化,得到呈无色油的化合物Z (1.062 g, 1.47 mmol,

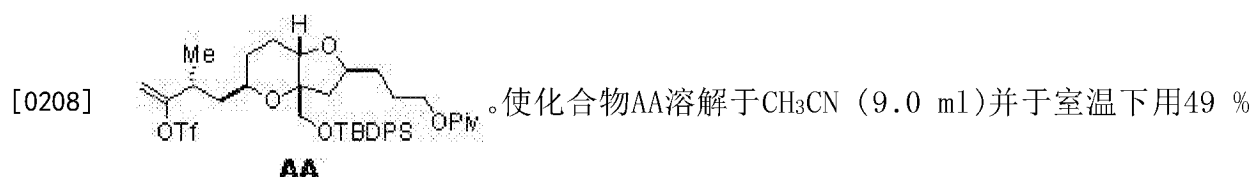
97%得率)。

[0204] 使化合物Z (1.00 g, 1.38 mmol, 1 eq)溶解于CH₂Cl₂ (9.0 ml)并于室温用TFA (1.00 ml, 13.0 mmol)处理。4 h后,用甲苯 (15 ml)稀释反应混合物并浓缩。用甲苯(15 ml × 2)重复相同的操作,得到粗化合物K。使化合物K溶解于甲苯(10 ml),100 °C下加热30 min,浓缩,得到粗化合物M。粗产物经Biotage (乌普萨拉(Uppsala), 瑞典) 25M (庚烷-MTBE 7:3 v/v)纯化,得到呈无色油的化合物M (775 mg, 1.24 mmol, 90%得率)。

[0205] 化合物W



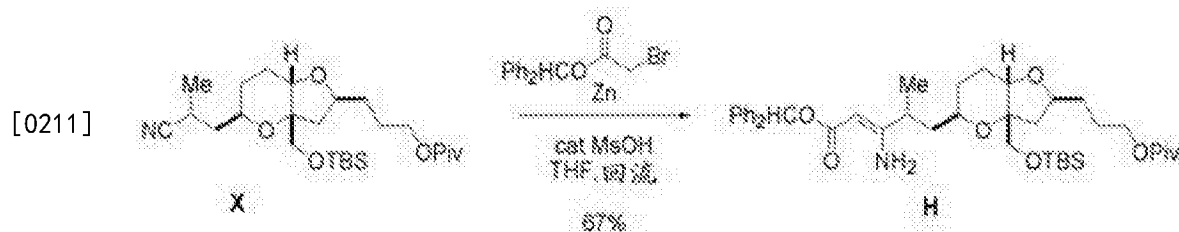
[0207] 20 °C下,使化合物M (745 mg, 1.20 mmol, 1 eq)溶解于THF (4.5 ml)并加入PhNTf₂ (641 mg, 1.79 mmol, 1.50 eq)。一旦PhNTf₂完全溶解,就冷却混合物至-23 °C。加入0.5 M KHMDS (在甲苯中的溶液, 2.63 ml, 1.32 mmol, 1.10 eq),同时保持内部温度<-18 °C,于-18至-20 °C下搅拌混合物1 h。在剧烈搅拌下,加入20 %重量NH₄Cl (水溶液, 0.32 g),同时保持内部温度<-10 °C,然后加热混合物至0 °C。用MTBE (7.5 ml)和水(0.74 ml)稀释混合物,持续剧烈搅拌5 min。分离有机层,用水(1.5 ml)洗涤,浓缩,得到呈黄色固体油的粗化合物AA:



重量HF (水溶液, 3.0 g)处理20 h。将反应混合物小心/缓慢倒入预先冷却的(0 °C) MTBE (40 ml)、水(7.5 ml)和NaHCO₃ (8.5 g)的混合物,同时保持内部温度<10 °C。分离有机层并放置在一边。用MTBE (7.5 ml)萃取含水层。合并全部有机层,用20 %重量NaCl (水溶液, 3.7 g)洗涤,浓缩,得到呈黄色固体油的粗化合物W。粗产物经Biotage (乌普萨拉(Uppsala), 瑞典) 25M (庚烷-MTBE 1:1 & 2:3 v/v)纯化,得到呈浅黄色油的化合物W (522 mg, 1.01 mmol, 84%得率)。

[0209] 生成化合物L的备选途径

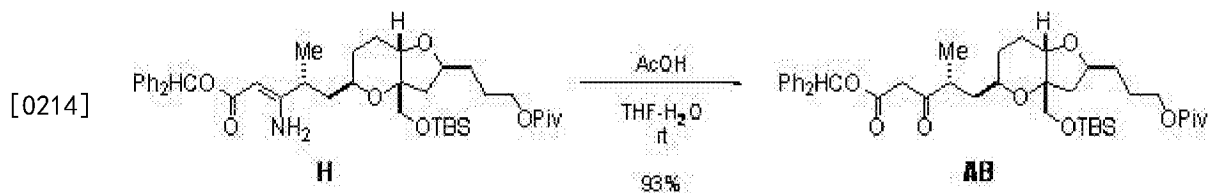
[0210] 化合物H



[0212] 使锌(1.06 g, 16.2 mmol, 10 eq)悬浮于THF (2.3 ml)。室温下加入MsOH (0.010ml, 0.02 mmol, 0.1 eq),回流下加热生成的浆状物30 min。冷却下来后,加入化合

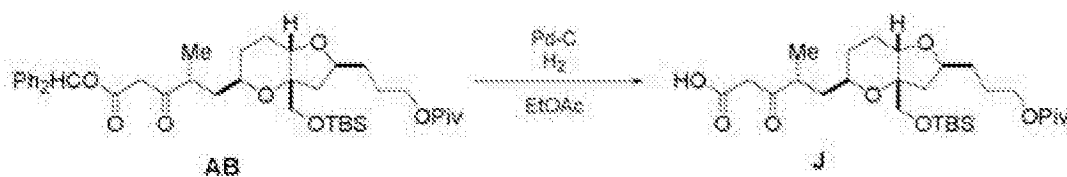
物X (780 mg, 1.62 mmol, 1 eq)和溴代醋酸二苯甲基酯(0.74 g, 2.4 mmol, 1.5 eq; Kume等, Tetrahedron, 1997, 53, 1635)在THF (3.9 ml)中的混合物,加热反应至回流。加热3h后,加入溴代醋酸二苯甲基酯(0.74 g, 2.4 mmol, 1.5 eq),持续加热另外7 h。冷却下来后,用MTBE (16 ml)稀释混合物,经Celite垫(1.6 g)过滤。用以下物质连续洗涤滤液:1) 20 %重量柠檬酸(水溶液, 3.9 g), 2) 10 %重量NaHCO₃ (水溶液, 3.9 g),和3) 20 %重量NaCl (水溶液, 2.3 g),浓缩,得到呈黄色油的粗产物。粗产物经Biotage (乌普萨拉(Uppsala), 瑞典) 40M (庚烷-MTBE 1:1 v/v)纯化,得到呈浅黄色油的化合物H (770 mg, 1.08 mmol, 67%得率)。

[0213] 化合物AB

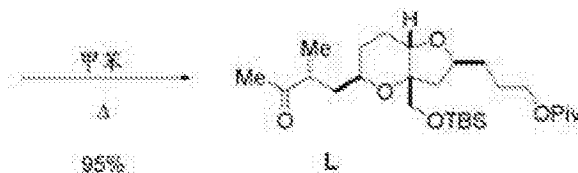


[0215] 使化合物H (770 mg, 1.08 mmol, 1 eq)溶解于THF (0.77 ml)并冷却至0 °C。先后加入水(0.38 ml)和AcOH (1.54 ml)。加热混合物至室温,持续搅拌8 h。用甲苯(15 ml)稀释反应混合物并浓缩。使残余物进一步与甲苯(15 ml × 2)共沸并经Biotage (乌普萨拉(Uppsala), 瑞典) 25M (庚烷-MTBE 2:1 v/v)纯化,得到呈浅黄色油的化合物AB (716 mg, 1.01 mmol, 93%得率)。

[0216] 化合物L



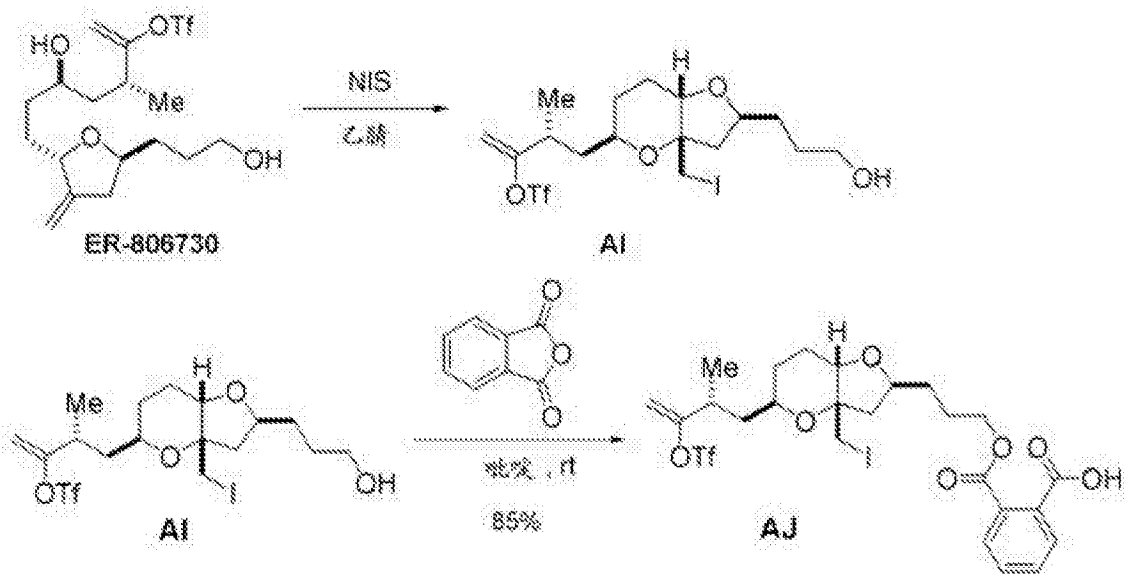
[0217]



[0218] 用10 %重量Pd-C (湿型, 0.11 g, 0.050 mmol, 0.05 eq)、H₂ (气囊)和EtOAc (7.2 ml)氢化化合物AB (716 mg, 1.01 mmol, 1 eq) 2 h。过滤反应混合物,浓缩并再溶解于甲苯(7.2 ml)。100 °C下加热混合物15 min。冷却下来后,浓缩混合物并经Biotage (乌普萨拉(Uppsala), 瑞典) 25M (庚烷-MTBE 2:1 v/v)纯化,得到呈无色油的化合物L (476 mg, 0.954 mmol, 95%得率)。

[0219] 化合物AJ

[0220]



[0221] 用乙腈中的碘代琥珀酰亚胺进行碘化醚化(iodo-etherification),由ER-806730 (WO 2005/118565, 实施例2)合成化合物AI。

[0222] 使化合物AI (2.95 g, 5.44 mmol, 1 eq)溶解于吡啶(3.0 ml, 36 mmol, 6.7 eq)并于室温下用邻苯二甲酸酐(0.846 g, 5.71 mmol, 1.05 eq)处理18 h。用MTBE (200 ml)稀释反应混合物,用以下物质连续洗涤:1) 20 %重量柠檬酸(35 g);2) 20 %重量柠檬酸(35 g);3) 水(9 g);和4) 水(9 g),浓缩,得到呈浅黄色油的粗产物。粗产物经Biotage (乌普萨拉(Uppsala), 瑞典) 25M (庚烷-MTBE 1:1 & MTBE 100%)纯化,得到呈无色油的化合物AJ (3.20g, 4.63 mmol, 85%得率)

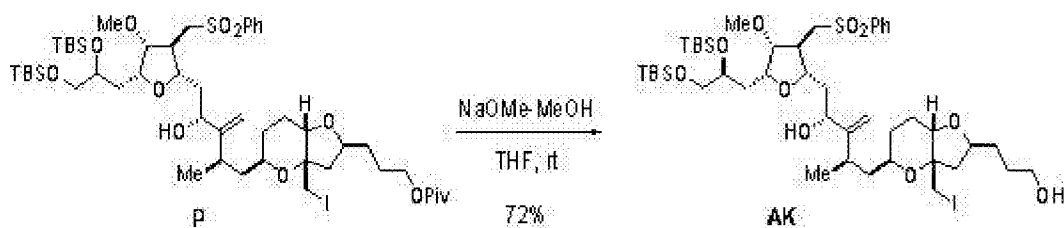
¹H NMR (400

MHz, CDCl₃): δ 7.83 (1H, m), 7.71 (1H, m), 7.53-7.59 (2H, m), 5.08 (1H, d, *J*= 3.6 Hz), 5.01 (1H, d, *J*= 3.6 Hz), 4.51 (1H, m), 4.27 (1H, m), 4.20 (1H, m), 3.87 (1H, dd, *J*= 6.0 Hz, 9.2 Hz), 3.54 (1H, m), 3.50 (1H, d, *J*= 10.8 Hz), 3.48 (1H, d, *J*= 10.8 Hz), 2.84 (1H, m), 2.33 (1H, dd, *J*= 8.8 Hz, 13.6 Hz), 1.83-1.94 (2H, m), 1.46-1.80 (8H, m), 1.22 (1H, m), 1.13 (3H, d, *J*= 6.8 Hz).

[0223]

[0224] 化合物AK

[0225]

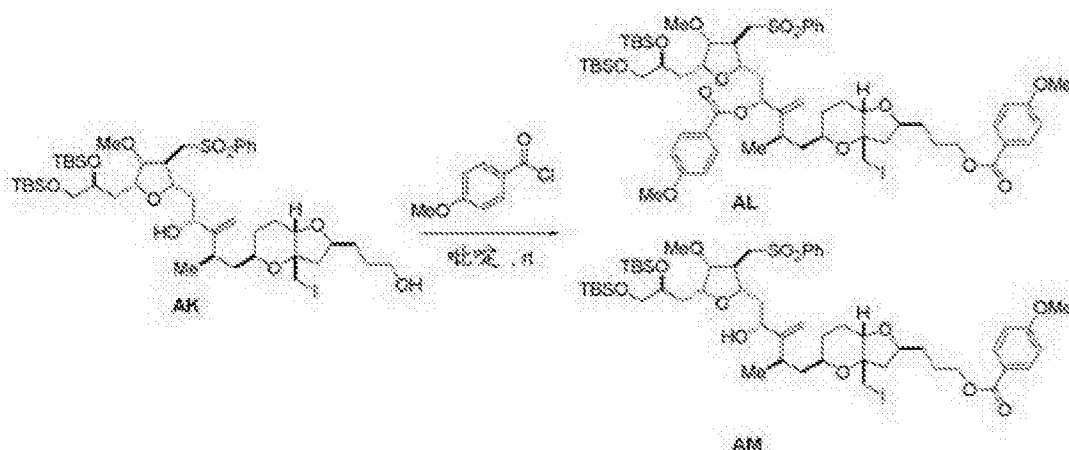


[0226] 使化合物P (0.050 g, 0.046 mmol, 1 eq)溶解于THF (0.30 mL)并于室温下用NaOMe (25 %重量在MeOH溶液中, 0.10 ml, 0.44 mmol, 9.4 eq)处理1 h。用MTBE (3.0 ml)稀释反应混合物,用以下物质连续洗涤:1) 水(0.30 g);2) 水(0.30 g);和3) 20 %重量NaCl (0.30 g),浓缩,得到呈无色油的粗产物。粗产物经制备型TLC(MTBE 100%)纯化,得

到呈无色薄膜的化合物AK (33mg, 0.033 mmol, 72%得率)。

[0227] 化合物AL和AM

[0228]



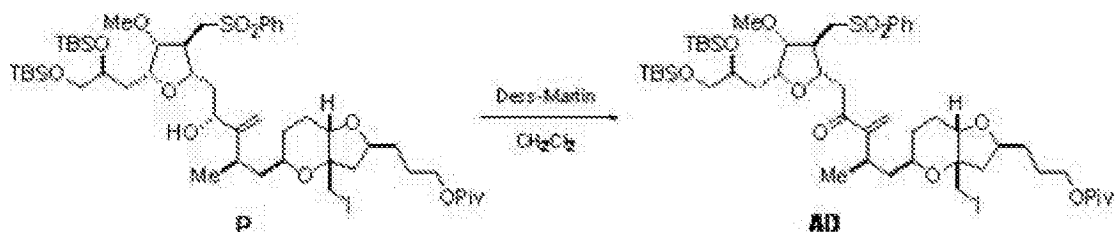
[0229] 使化合物AK (0.175 g, 0.176 mmol, 1 eq)溶解于吡啶(0.56 ml, 6.9 mmol, 39 eq)。室温下加入4-甲氧基苯甲酰氯(0.066 g, 0.39 mmol, 2.2 eq),搅拌混合物15 h。用MTBE (7 ml)稀释反应混合物,用20 %重量柠檬酸(7 g)洗涤。分离有机层并放置一边。用MTBE (7 ml)萃取含水层。合并全部有机层,用20 %重量柠檬酸(3 g)和水(3 g)连续洗涤,浓缩,得到呈浅黄色油的粗产物。粗产物经Biotage (乌普萨拉(Uppsala), 瑞典) 12M KP-Si1 (庚烷-MTBE 7:3 & 1:1)纯化,得到化合物AL (0.02 g, 0.02 mmol, 9%得率, 无色薄膜)和化合物AM (0.14 g, 0.12 mmol, 70%得率, 无色油)。化合物AM:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.95 (2H, d, *J*= 8.8 Hz), 7.89 (2H, d, *J*= 7.2 Hz), 7.65 (1H, m), 7.57 (2H, m), 6.87 (2H, d, *J*= 8.8 Hz), 5.18 (1H, s), 4.85 (1H, s), 4.26 (2H, m), 4.20 (1H, m), 4.12 (1H, m), 3.92 (1H, m), 3.83 (3H, s), 3.70-3.80 (3H, m), 3.53 (1H, m), 3.40-3.50 (4H, m), 3.36 (3H, s), 3.08 (2H, m), 2.57 (1H, m), 2.38 (1H, dd, *J*= 9.2 Hz, 14 Hz), 2.29 (1H, m), 1.98 (1H, m), 1.71-1.92 (7H, m), 1.52-1.68 (7H, m), 1.48 (1H, m), 1.18 (1H, m), 1.04 (3H, d, *J*= 7.2 Hz), 0.86 (9H, s), 0.84 (9H, s), 0.05 (6H, s), 0.02 (3H, s), 0.01 (3H, s).

[0231] 合成化合物AD和自化合物AD合成化合物P

[0232] 化合物AD

[0233]



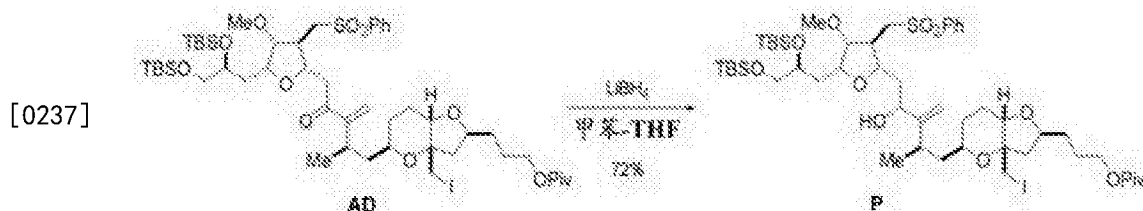
[0234] 用制备化合物P与其C27非对映异构体的混合物的方法制备化合物AD。使化合物P (50.2 mg, 0.0465 mmol, 1 eq)溶解于CH₂Cl₂ (0.50 ml)。室温下,加入Dess-Martin 过碘烷(Dess-Martin periodinane) (23.6 mg, 0.0556 mol, 1.2 eq)。10 min后,先后加入NaHCO₃ (40 mg, 0.5 mmol)和异丙醇(0.014 ml, 0.19 mol, 4 eq),持续搅拌另外1h。用

MTBE (2 ml)稀释混合物,用水(0.5 ml)洗涤,浓缩,得到呈无色油的粗产物。粗产物经 Biotage (乌普萨拉(Uppsala), 瑞典) 12M (庚烷-MTBE 7:3 & 1:1)纯化,得到呈无色油的化合物AD (42 mg, 0.039 mmol, 84%得率)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ

[0235] 7.92 (2H, m), 7.63 (1H, m), 7.56 (2H, m), 5.96 (1H, s), 5.74 (1H, s), 4.15 (1H, m), 4.04 (2H, m), 3.94 (1H, d, $J=3.2$ Hz), 3.89 (2H, m), 3.75 (2H, m), 3.54 (2H, m), 3.39 (3H, s), 3.44 (1H, m), 3.43 (1H, d, $J=10.4$ Hz), 3.34 (1H, d, $J=10.4$ Hz), 3.19 (1H, m), 3.02 (1H, dd, $J=10.8$ Hz, 14 Hz), 2.98 (1H, dd, $J=8.0$ Hz, 17.2 Hz), 2.81 (1H, m), 2.42 (1H, m), 2.31 (1H, dd, $J=8.8$ Hz, 14 Hz), 1.98 (1H, m), 1.45-1.85 (12H, m), 1.17 (9H, s), 1.02 (3H, d, $J=7.2$ Hz), 0.87 (9H, s), 0.86 (9H, s), 0.07 (3H, s), 0.06 (3H, s), 0.03 (3H, s), 0.02 (3H, s).

[0236] 化合物P



[0238] 也可从由任何途径制备的化合物AD的还原得到化合物P。使化合物AD (33 mg, 0.031 mmol)溶解于甲苯 (0.50 ml)并冷却至0 °C。0 °C下,加入2.0 M LiBH_4 (THF溶液, 8 μl), 0 °C下持续搅拌10 min。加入2.0 M LiBH_4 (在THF中的溶液, 8 μl),持续搅拌另外10 min。用MTBE (1.0 ml)稀释反应混合物,用20 %重量柠檬酸(水溶液, 0.20 g)和饱和 NaHCO_3 (水溶液, 0.20 g)连续洗涤,浓缩,得到粗产物。粗产物经制备型TLC (庚烷-MTBE 2:3)纯化,得到化合物P (24mg, 72%得率, C27-dr 5:1)。

[0239] 其它实施方案

[0240] 本文提及的所有出版物、专利和专利申请出版物都通过引用结合于本文中。对本领域技术人员而言,对描述的本发明化合物作各种修饰和改变而不脱离本发明的范围和精神是显而易见的。尽管已经结合某些实施方案描述本发明,仍应理解,如权利要求的,本发明不应过度地限制于这类实施方案。事实上,对实现本发明的所述方式进行各种修饰对本领域技术人员而言是显而易见的,并打算包括在本发明的范围内。