

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
C07D 498/18 (2006.01)



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200780003419.0

[43] 公开日 2009 年 2 月 25 日

[11] 公开号 CN 101374847A

[22] 申请日 2007.1.22

[21] 申请号 200780003419.0

[30] 优先权

[32] 2006.1.24 [33] GB [31] 0601406.2

[86] 国际申请 PCT/EP2007/000514 2007.1.22

[87] 国际公布 WO2007/085400 英 2007.8.2

[85] 进入国家阶段日期 2008.7.24

[71] 申请人 诺瓦提斯公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 M·阿克莫格鲁 S·普费弗

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所
代理人 林柏楠 黄革生

权利要求书 5 页 说明书 18 页 附图 4 页

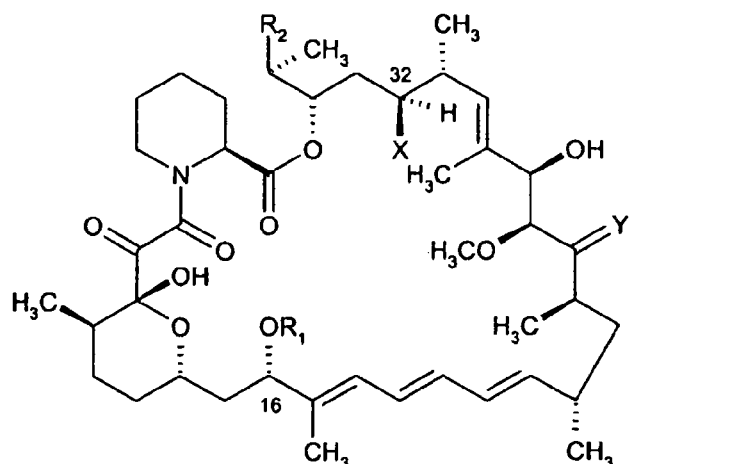
[54] 发明名称

雷帕霉素的制备方法

[57] 摘要

一种由 32-碘-或 32-羟基-雷帕霉素在有机溶剂中在三(三甲基甲硅烷基)-硅烷和 α, α' -偶氮-异丁腈的存在下制备 32-脱氧雷帕霉素的方法, 其中羟基基团由芳基硫羰基碳酸酯或芳基硫羰基氨基甲酸酯的残基所取代; 和一种呈结晶溶剂化物形式的 32-脱氧雷帕霉素。

1、 下式的化合物的制备方法:



其中

R_1 是烷基、烯基、炔基、羟烷基、羟烯基、羟炔基、苄基、烷氧基苄基或氯苄基,

R_2 选自下式的化合物



其中

R_3 选自 H、烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、羟芳基烷基、羟芳基、羟烷基、二羟基烷基、羟基烷氧基烷基、羟烷基芳基烷基、二羟基烷基芳基烷基、烷氧基烷基、烷基羰氧基烷基、氨基烷基、烷基氨基烷基、烷氧基羰基氨基烷基、烷基羰基氨基烷基、芳基磺酰基氨基烷基、烯丙基、二羟基烷基烯丙基、二氧戊环基烯丙基、烷氧羰基烷基和烷基甲硅烷基;

R_4 是 H、甲基或与 R_3 一起形成 C_{2-6} 亚烷基;

R_5 是 R_6O-CH_2- , 其中

R_6 选自 H、烷基、烯基、炔基、芳基、烷基羰基、芳基羰基、杂芳基羰基、羟烷基羰基、氨基烷基羰基、甲酰基、芳基烷基、羟芳基烷基、羟芳基、

羟烷基、二羟基烷基、羟基烷氧基烷基、羟烷基芳基烷基、二羟基烷基芳基烷基、烷氧基烷基、烷基羧基烷基、氨基烷基、烷基氨基烷基、烷氧基羧基氨基烷基、烷基羧基氨基烷基、芳基磺酰基氨基烷基、烯丙基、二羟基烷基烯丙基、二氧戊环基烯丙基和烷氧羧基烷基；

R_7CO- ，其中

R_7 选自 H、烷基、羟基、烷氧基、芳氧基、氨基、烷基氨基或 N,N-二取代氨基，其中取代基选自烷基、芳基或芳基烷基；

R_8NCH- ，其中 R_8 是烷基、芳基、氨基、烷基氨基、芳基氨基、羟基、烷氧基或芳基磺酰基氨基； $-O-CH-O-$ 或取代的二氧次甲基；

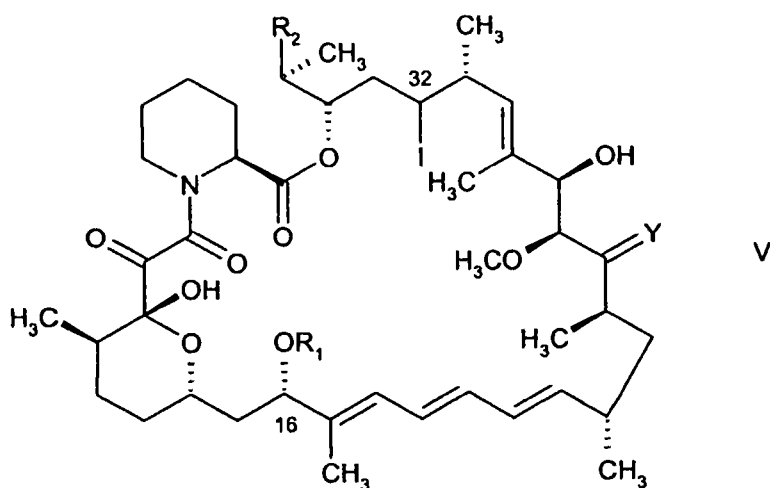
Y 选自 O、(H,OH)和(H,OR₉)，其中

R_9 选自 C₁₋₄烷基、烷基羧基、芳基羧基、杂芳基羧基、羟烷基羧基、氨基烷基羧基、甲酰基或芳基；和

X 是 H，该方法包括

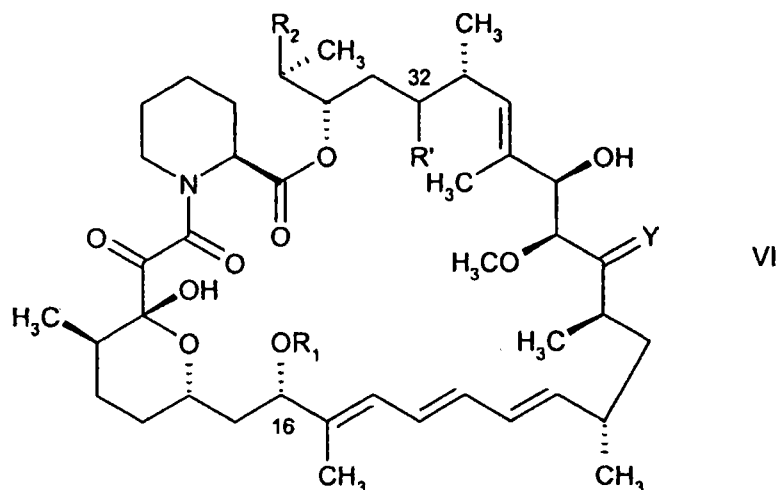
A)

a) 采用三(三甲基甲硅烷基)硅烷、(C₆₋₁₈)烷基硫醇，例如叔十二烷基硫醇和 α,α' -偶氮-异丁腈在有机溶剂中处理下式的化合物



其中 R_1 、 R_2 和 Y 如上定义，并且其中存在的反应性基团呈未被保护或呈被保护的形式，优选呈被保护的形式，或者

b) 采用三(三甲基甲硅烷基)硅烷和 α,α' -偶氮-异丁腈在有机溶剂中处理下式的化合物



其中 R_1 、 R_2 和 Y 如上定义并且其中 R' 是芳基硫羰基碳酸酯或芳基硫羰基氨基甲酸酯的残基，该芳基硫羰基碳酸酯或芳基硫羰基氨基甲酸酯经-O-基团键接到环结构的位置 32 上的 C-原子上，并且其中存在的反应性基团是未被保护的、或呈被保护的形式，优选呈被保护的形式，

B) 如果存在的话，将保护基团分离，

C) 使其中 R_1 、 R_2 和 Y 如上定义的式 I 的化合物分离出来，和

D) 任选将获得的式 I 的化合物转化为式 I 的另一种化合物，例如将其中 R_1 为烷基的式 I 的化合物转化为其中 R_1 如上定义但不同于烷基的式 I 的另一种化合物。

2、 根据权利要求 1 的式 I 的化合物的制备方法，其中使用工艺步骤 A) a)，任选地 B)、C) 和任选地 D)。

3、 根据权利要求 1 或 2 的任一项的方法，其中式 V 的化合物呈被保护的形式。

4、 根据权利要求 1 的式 I 的化合物的制备方法，其中使用工艺步骤 A) b)，任选地 B)、C) 和任选地 D)。

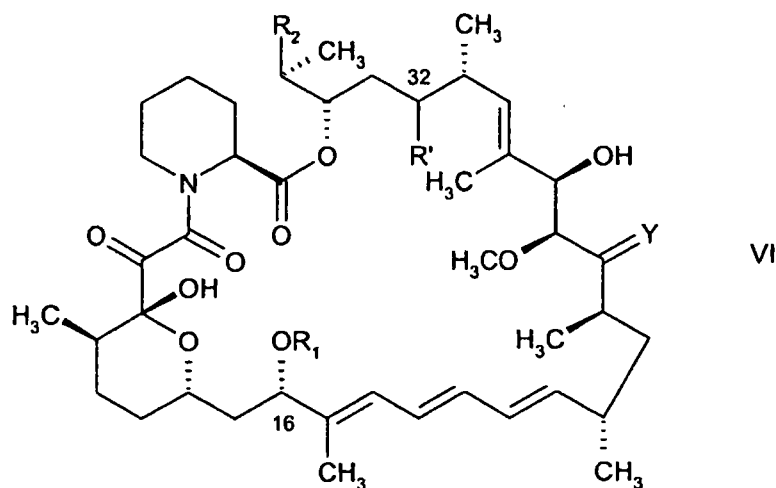
5、 根据权利要求 1 或 3 的任一项的方法，其中式 VI 的化合物呈被保护的形式。

6、 根据权利要求 1-4 的任一项的方法，其中式 I 的化合物选自 16-O-戊-2-炔基-32-脱氧-雷帕霉素；16-O-戊-2-炔基-32-脱氧-40-O-(2-羟基-

乙基)-雷帕霉素和 32-脱氧-雷帕霉素。

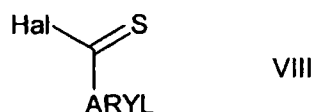
7、 根据权利要求 6 的方法，其中式 I 的化合物为 32-脱氧-雷帕霉素。

8、 下式的化合物的制备方法



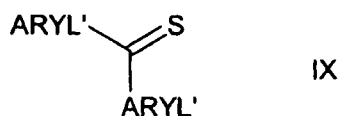
其中 R_1 、 R_2 和 Y 如权利要求 1-7 的任一项中所定义，并且其中 R' 是芳基硫羰基碳酸酯或芳基硫羰基氨基甲酸酯的残基，该芳基硫羰基碳酸酯或芳基硫羰基氨基甲酸酯经-O-原子键接到环结构的位置 32 上的 C-原子上，例如呈被保护的形式的式 VI 的化合物，该方法包括

采用芳基硫羰基碳酸酯或芳基硫羰基氨基甲酸酯，其呈反应形式的，例如芳基硫羰基碳酸酯或芳基硫羰基氨基甲酸酯，其符合下式



其中 Hal 是卤素，例如溴、氯，并且

ARYL 为 C_{6-18} 芳氧基，或者 ARYL 是包含选自 N、O、S 的 1-4 个杂原子的芳族 5 元或 6 元杂环基，条件是杂环基包含至少一个 N，该杂环基经杂环氮原子键接到式 VII 的化合物中的 C=S 基团上，或者，在芳基硫羰基氨基甲酸酯的情况下，下式的化合物



其中两个 ARYL' 彼此独立地为如上针对 ARYL 所定义的芳族杂环基；

在有机溶剂中在碱的存在下和任选在缩合剂，例如琥珀酰亚胺，例如 N-羟基琥珀酰亚胺或 4-二甲基氨基吡啶的存在下处理其中 X 为羟基且 R₁、R₂ 和 Y 如权利要求 1-7 的任一项中所定义的式 I 的化合物，其例如呈被保护形式，

从反应混合物中分离获得的式 VI 的化合物。

9、 32-脱氧雷帕霉素，其呈溶剂化物的形式的结晶状态。

10、 根据权利要求 9 的 32-脱氧雷帕霉素，其呈与有机溶剂溶剂化物的形式。

11、 根据权利要求 9 或 10 的任一项的 32-脱氧雷帕霉素，其呈丙酮溶剂化物的形式。

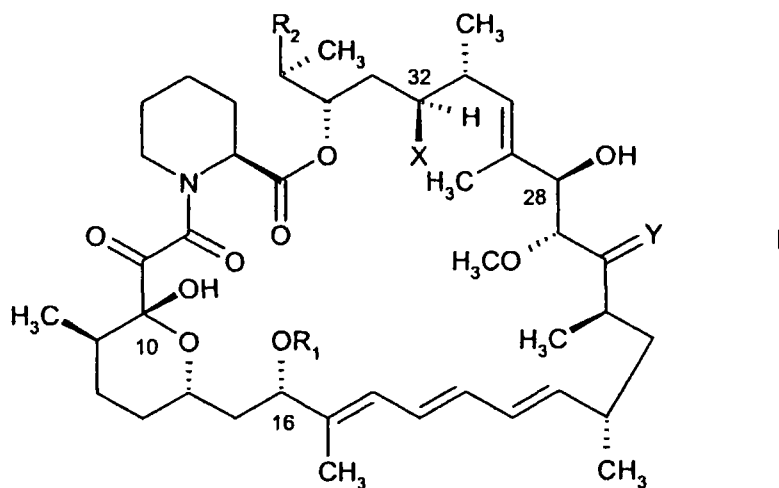
12、 根据权利要求 9 或 10 的任一项的 32-脱氧雷帕霉素，其呈丙二醇溶剂化物的形式。

13、 根据权利要求 9 的 32-脱氧雷帕霉素，其呈水合物形式。

雷帕霉素的制备方法

本发明涉及有机化合物的制备方法，例如包括有机化合物的盐及其制备方法。

在 WO9641807 中，特别描述了下式的化合物



其中

R_1 是烷基、烯基、炔基、羟烷基、羟烯基、羟炔基、苄基、烷氧基苄基或氯苄基，

R_2 选自下式的基团



其中

R_3 选自 H、烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、羟芳基烷基、羟芳基、羟烷基、二羟基烷基、羟基烷氧基烷基、羟烷基芳基烷基、二羟基烷基芳基烷基、烷氧基烷基、烷基羧基烷基、氨基烷基、烷基氨基烷基、烷氧基羧基氨基烷基、烷基羧基氨基烷基、芳基磺酰基氨基烷基、烯丙基、二羟基烷基烯丙基、二氧戊环基烯丙基、烷氧基羧基烷基和烷基甲硅烷基；

R_4 是 H、甲基或与 R_3 一起形成 C_{2-6} 亚烷基；

R_5 是 R_6O-CH_2- ，其中

R_6 选自 H、烷基、烯基、炔基、芳基、烷基羰基、芳基羰基、杂芳基羰基、羟烷基羰基、氨基烷基羰基、甲酰基、芳基烷基、羟芳基烷基、羟芳基、羟烷基、二羟基烷基、羟基烷氧基烷基、羟烷基芳基烷基、二羟基烷基芳基烷基、烷氧基烷基、烷基羰氧基烷基、氨基烷基、烷基氨基烷基、烷氧基羰基氨基烷基、烷基羰基氨基烷基、芳基磺酰基氨基烷基、烯丙基、二羟基烷基烯丙基、二氧戊环基烯丙基和烷氧羰基烷基；

R_7CO- ，其中

R_7 选自 H、烷基、羟基、烷氧基、芳氧基、氨基、烷基氨基或 N,N-二取代氨基，其中取代基选自烷基、芳基或芳基烷基；

R_8NCH- ，其中 R_8 是烷基、芳基、氨基、烷基氨基、芳基氨基、羟基、烷氧基或芳基磺酰基氨基； $-O-CH-O-$ 或取代的二氧次甲基(dioxymethylyne)；

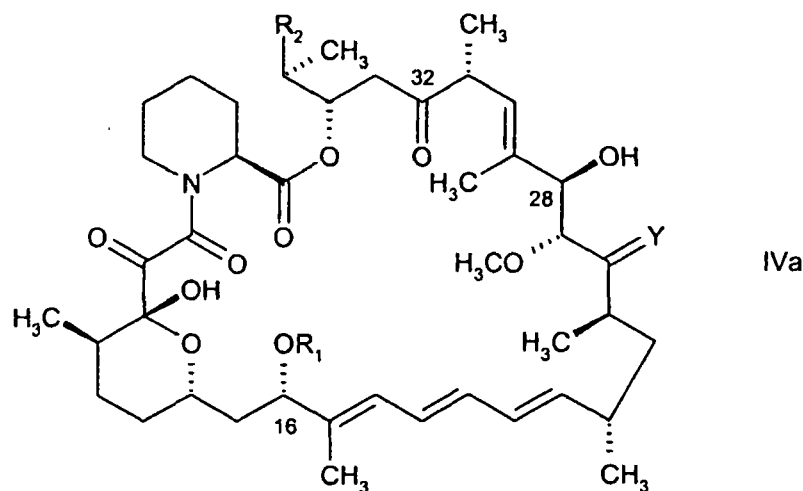
Y 选自 O、(H,OH)和(H,OR₉)，其中

R_9 选自 C_{1-4} 烷基、烷基羰基、芳基羰基、杂芳基羰基、羟烷基羰基、氨基烷基羰基、甲酰基或芳基；和

X 是 H 或 OH。

在 WO9641807 中，另外描述了获得其中残基如上所定义的式 I 的化合物的方法。生产其中 X 为 H 的式 I 的化合物的关键步骤是还原式 I 的化合物中位置 32 的羰基，其中羰基代替 X 和 H 连接到位置 32 的 C 原子上。

根据 WO9641807，所述方法可根据许多不同的方法进行，例如为了生产其中 X 为 H 的式 I 的化合物，通过还原其中 R_1 、 R_2 和 Y 如上定义的下式的化合物的位置 32 上的羰基官能团，



所述化合物呈被保护的形式或未被保护形式，并且，在需要的情况下，例如除去存在的保护基团，并且任选将其中 R_1 为烷基的获得的式 I 的化合物转化以提供其中 R_1 不同于烷基的式 I 的化合物，例如通过

(a) 还原为式 I 的 32-脱氧化合物可方便地通过以下反应顺序进行，即

i) 通过使优选呈被保护形式的式 IVa 的化合物与氢化物，例如氢化二异丁基铝或优选氢化锂三叔丁氧基铝反应生产相应的 32-羟基化合物(OH 基团在环结构的位置 32 上)，

后面是 ii)，即通过将 32-羟基化合物转化为相应的 32-卤素-衍生物，例如 32-溴-或(优选)32-碘-衍生物，其随后例如通过氢化物被还原为所需要的 32-脱氧衍生物，并且，在需要的情况下，使得到的化合物去保护。可以使用例如用于还原卤化物的另外的试剂并且另外的试剂包括例如低价金属(即锂、钠、镁和锌)和金属氢化物(氢化铝、硼氢化物、硅烷、氢化铜)(参见 *Comprehensive Organic Transformations*, R.C. Larock, VCH Publishers Inc., 纽约, 1989 年, 第 18-20 页, 第 1.5.1.和 1.5.2.节)(此外, 卤化物还原可通过使用氢或氢来源(即甲酸或其盐)在适合的金属催化剂(即阮内镍、钯金属或钯络合物、铑或钌的络合物)的存在下实现(参见 *Comprehensive Organic Transformations*, R.C. Larock, VCH Publishers Inc., 纽约, 1989 年, 第 20-24 页, 第 1.5.3.节))。

(b) 还可使用用于将醇转化为相应的脱氧化合物的已知的方法。这些方法包括例如直接还原或中间体磷化合物、磺酸酯、硫代碳酸酯、硫代氨基甲

酸酯或黄原酸酯的还原并且描述在例如 *Comprehensive Organic Transformations*, R.C. Larock, VCH Publishers Inc., 纽约, 1989 年, 第 27-31 页, 第 1.9.1.-1.9.4 节)中; 或者

(c) 形成甲苯磺酰肼, 随后采用硼烷, 例如儿茶酚硼烷处理, 或者通过形成二噻烷, 随后例如采用阮内镍或氢化物, 例如氢化三丁基锡适当还原。可以使用将酮转化为相应的烷烃(*alkane*)的其它已知的方法; 所述方法包括例如直接还原(参见 *Comprehensive Organic Transformations*, R.C. Larock, VCH Publishers Inc., 纽约, 1989 年, 第 35-37 页, 第 1.12.I.节)或经肼(*Comprehensive Organic Transformations*, R.C. Larock, VCH Publishers Inc., 纽约, 1989 年, 第 37-38 页, 第 1.12.2.节)和经硫和硒衍生物(*Comprehensive Organic Transformations*, R.C. Larock, VCH Publishers Inc., 纽约, 1989 年, 第 34-35 页, 第 1.10.和 1.11.节)的还原。

WO9641807 中为获得 32-脱氧雷帕霉素所列举的方法是制备呈被保护形式的 32-羟基雷帕霉素衍生物的化合物, 将位置 32 上的羟基基团转化为甲磺酸酯基团, 将所述甲磺酸酯基团转化为碘基团, 采用氢化三丁基锡处理其中 X 为碘的所获得式 I 的被保护的化合物, 并且随后采用三乙基硼烷在己烷中的溶液进行处理, 通过柱色谱纯化获得的被保护的 32-脱氧-化合物以获得呈固体形态的被保护的 32-脱氧-化合物, 并且采用硫酸在甲醇中处理所获得的被保护的 32-脱氧-化合物并且随后采用 NaHCO_3 处理以获得未被保护的 32-脱氧-化合物, 该未被保护的 32-脱氧化合物可呈结晶形态获得。

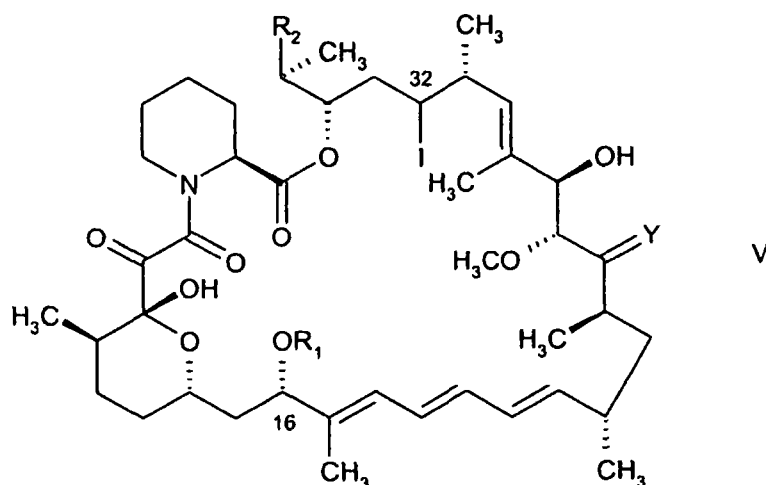
根据本发明, 令人惊奇地发现制备其中 X 是 H 并且 R_1 、 R_2 和 Y 如上定义的式 I 的化合物的改进的方法, 例如在工业规模上有用的方法。

在一个方面中, 本发明提供了其中 X 是 H 和 R_1 、 R_2 和 Y 如上定义的式 I 的化合物的制备方法, 该方法包括

A)

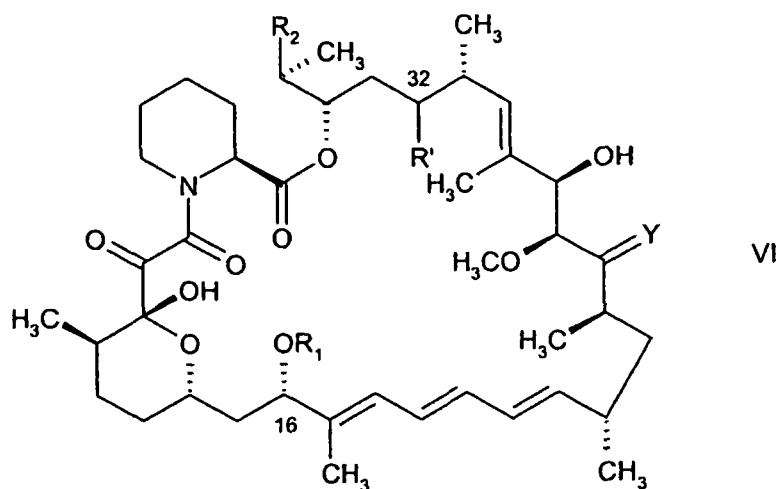
a) 采用三(三甲基甲硅烷基)硅烷、 (C_{6-18}) 烷基硫醇, 例如叔十二烷基硫醇

和 α,α' -偶氮-异丁腈在有机溶剂中处理下式的化合物



其中 R_1 、 R_2 和 Y 如式 I 的化合物中所定义，并且其中存在的反应性基团呈未被保护或呈被保护的形式，优选呈被保护的形式，或者

b) 采用三(三甲基甲硅烷基)硅烷和 α,α' -偶氮-异丁腈在有机溶剂中处理下式的化合物



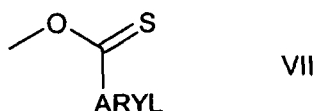
其中 R_1 、 R_2 和 Y 如式 I 的化合物中所定义，并且其中 R' 是芳基硫羰基碳酸酯(arylthionocarbonate)或芳基硫羰基氨基甲酸酯(arylthionocarbamate)的残基，该芳基硫羰基碳酸酯或芳基硫羰基氨基甲酸酯经-O-原子键接到环结构的位置 32 上的 C-原子上，并且其中存在的反应性基团是未被保护的、或呈被保护的形式，优选呈被保护的形式，

B) 如果存在的话，将保护基团分离，

C) 使其中 R_1 、 R_2 和 Y 如上定义的式 I 的化合物分离出来，和

D) 任选将获得的式 I 的化合物转化为式 I 的另一种化合物, 例如将其中 R_1 为烷基的式 I 的化合物转化为其中 R_1 如上定义但不同于烷基的式 I 的另一种化合物。

在式 VI 的化合物中, 经-O-原子键接到环结构的位置 32 上的 C-原子上的芳基硫羰基碳酸酯或芳基硫羰基氨基甲酸酯包括下式的基团



其中 ARYL 是 C_{6-18} 芳氧基(芳基硫羰基碳酸酯的残基, 或者 ARYL 是包含选自 N、O、S 的 1-4 个杂原子的芳族 5 元或 6 元杂环基, 条件是杂环基包含至少一个 N, 该杂环基经杂环氮原子键接到式 VII 的化合物的 C=S 基团上(芳基硫羰基氨基甲酸酯的残基)。

C_{6-18} 芳基包括苯基, 例如未取代的苯基或取代的苯基, 优选未取代的苯基或由在反应条件下为惰性的基团取代的苯基, 例如由卤素, 例如氟取代的苯基。

包含选自 N、O、S 的 1-4 个杂原子的芳族 5 元或 6 元杂环基可任选与另一个环(系)稠合, 条件是杂环基包含至少一个 N。芳族杂环基优选为 5 元环并且优选为咪唑基。

在式 I 的化合物中, 包含“烷”或“烷基”的取代基指的是任选由氧键中断的 C_{1-10} 脂族取代基; 并且“芳”或“芳基”指的是单环, 任选杂还, 任选取代的 C_{4-14} 芳族取代基。

以上提及并且任选取代的“芳”部分或“芳基”的实例可以包括, 例如苯基、苄基、甲苯基、吡啶基等。

当 R_1 是氯苄基或烷氧基苄基时, 取代基优选在邻位上。

当 R_7CO- 是 N,N-substituted-carbamoyl 时, 它可以是例如 N-甲基-N-(2-吡啶-2-基-乙基)-氨基甲酰基(carbamoyl)、(4-甲基-哌嗪-1-基)-羰基或(吗啉-4-基)-羰基。

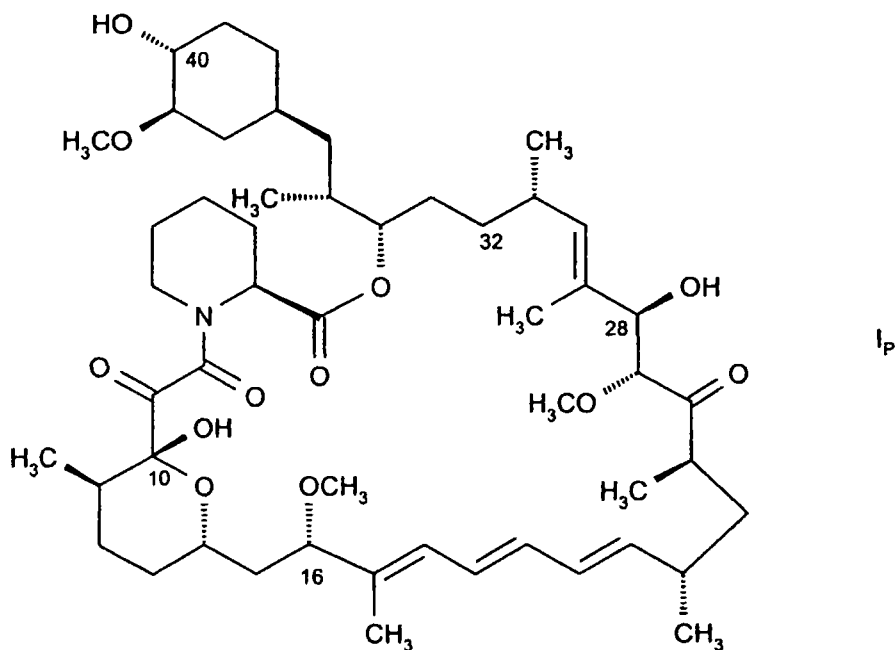
当 R_8 是取代的二氧次甲基时, 它可以是例如 O,O-(亚烷基)-二氧次甲

基, 即其中 2 个氧通过亚烷基基团相连。

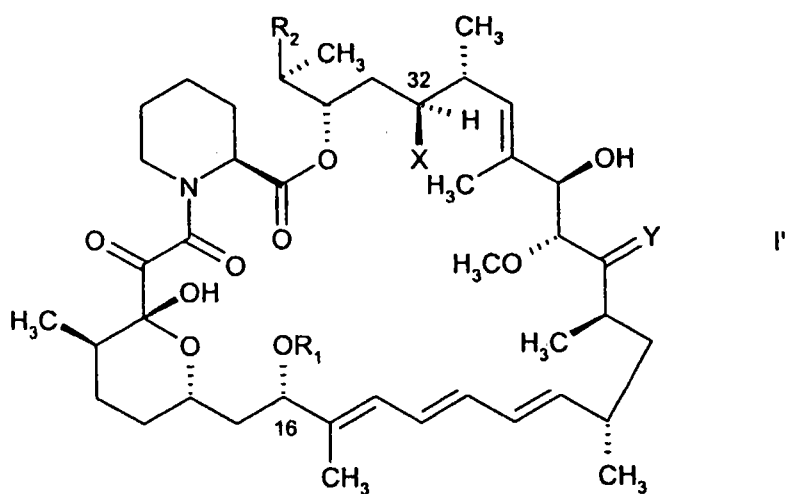
在式 I 的化合物中, 优选单独或任意组合或子组合有以下含义:

1. R_1 是 C_{1-10} 烷基、2- C_{3-10} -基、羟基 C_{3-10} -烯-2-基、 C_{3-10} -炔-2-基、羟基 C_{3-10} -炔-2-基或 C_{1-10} 烷氧基 C_{1-10} 烷基, 优选 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} -炔-2-基, 更优选 C_{1-4} 烷基, 最优选甲基;
2. R_1 是 C_{3-6} -炔-2-基, 如 R_1 是 2-丙炔基或戊炔-2-基, 优选戊炔-2-基;
3. Y 是 O、(H, OH) 或 (H, C_{1-4} 烷氧基), 优选 O;
4. R_2 是式 II 的基团;
5. 在式 II 的基团中, R_3 是 H、 C_{1-6} 羟烷基、羟基- C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基、(C_{1-6} 烷基)-羰基-氨基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷氧基或氨基- C_{1-6} 烷基, 优选 H、羟乙基、羟丙基、羟乙氧基乙基、甲氧基乙基或乙酰基氨基乙基; 当 R_1 是炔基时特别是 H;
6. 在式 II 的基团中, R_4 是甲基。
7. R_2 是式 III 的残基, 其中 R_5 是
- R_6OCH_2 -, 其中 R_6 选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} -烯-2-基、 C_{3-6} -炔-2-基、芳基、 C_{1-6} 烷基羰基、芳基羰基、羟基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基或氨基 C_{1-6} 烷基,
- R_7CO -, 其中 R_7 选自 H、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、氨基酸的残基或 N,N-二取代的氨基, 其中取代基选自
(a) C_{1-6} 烷基或芳基或
(b) 杂环结构;
- R_8NCH -, 其中 R_8 是烷基、芳基、氨基、烷基氨基、芳基氨基、羟基、烷氧基或芳基磺酰基氨基; -O-CH-O-; 或取代的二氧次甲基。

特别优选的式 I 的化合物包括例如 16-O-戊炔-2-基-32-脱氧-雷帕霉素; 16-O-戊炔-2-基-32-脱氧-40-O-(2-羟基-乙基)-雷帕霉素和 32-脱氧-雷帕霉素; 例如下式的 32-脱氧-雷帕霉素。



式 I 的化合物可表现出异构性并因此存在另外的异构形式。应该理解本发明包括呈任一种单独的异构形式和任意的异构混合物的式 I 的化合物，例如呈下式的单独的异构体和单独的异构体以及其异构体混合物



形式的式 I 的化合物，其中 R_1 、 R_2 、Y 和 X 如上定义。适当的情况下，单独的异构体可例如通过常规方法进行分离。

如本文所用，呈被保护形式的化合物指的是本文所述具体结构式的化合物，例如式 I、I'、I_p、IVa、V 和 VI 的化合物，其中反应性基团被保护。适合的保护基团包括合适的保护基团，例如常规的。反应性基团例如包括羟基，例如位置 28 上的羟基和，在 R_2 为式 II 的化合物且 R_3 为 H 的情况

下，位置 40 上连接到环系上的羟基。已发现，在式 V 的化合物中环结构的位置 10 上的羟基在反应条件下是非反应性的并且不需要保护。

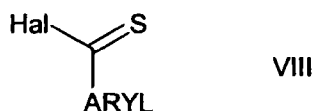
羟基保护基团和保护方法和保护基团的消除例如公开于 *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第二版, T.W. Greene 和 P.G.M. Wuts, John Wiley & Sons, 纽约, 1991, 第 2 章及其中的参考文献。优选的 OH 保护基团为例如三有机基甲硅烷基基团, 例如三(C₁₋₆)烷基甲硅烷基(例如三甲基甲硅烷基、三乙基甲硅烷基)、三异丙基甲硅烷基、异丙基二甲基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基、三芳基甲硅烷基(例如三苯基甲硅烷基)或三芳烷基甲硅烷基(例如三苄基甲硅烷基)。去保护可在温和的酸性条件下进行。

优选式 I、I'、I_p、IVa、V 和 VI 的化合物中环结构的位置 28 和 40 上的羟基用三有机基甲硅烷基基团保护, 更优选用三乙基甲硅烷基保护。

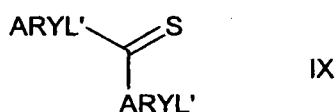
根据本发明用作原料的例如呈被保护形式的式 V 的化合物可在适当的情况下例如根据, 例如类似于常规方法获得。例如呈被保护形式的式 V 的化合物及其制备例如由 WO9641807 获知。

根据本发明用作原料的例如呈被保护形式的式 VI 的化合物可在适当的情况下例如根据, 例如类似于常规方法获得或如本文所述获得。

在另一个方面中, 本发明提供了其中 R'、R₁、R₂ 和 Y 如上所述的式 VI 的化合物, 例如呈被保护形式的式 VI 的化合物的制备方法, 该方法包括采用芳基-氯-硫羰基甲酸酯或芳基硫羰基氨基甲酸酯, 其呈反应形式, 例如下式的芳基-氯-硫羰基甲酸酯



其中 Hal 是卤素, 例如溴、氯, 并且 ARYL 如上定义, 或者, 在芳基硫羰基氨基甲酸酯的情况下, 下式的化合物



其中两个 ARYL' 彼此独立地为如上针对 ARYL 所定义的芳族杂环基, 在

有机溶剂中在碱的存在下和任选在缩合剂，例如琥珀酰亚胺，例如 N-羟基琥珀酰亚胺的存在下处理其中 X 为羟基且 R_1 、 R_2 和 Y 如上定义的式 I 的化合物，和

从反应混合物中分离获得的式 VI 的化合物。

在优选的实施方案中，本发明提供了根据本文所述的步骤 A) 中的步骤 a) 至 D) 的根据本发明的方法(本文还称作 A) a)-方法)。式 V 的化合物用作原料，其中反应性基团优选被保护。

根据本发明的 A) a)-反应可如下进行：

反应在有机溶剂中进行。适合的有机溶剂包括在反应条件下是惰性的溶剂，例如烃类，例如脂族烃类，任选卤代烃类，芳族或环脂族烃类；醚类、醋酸酯类、或所列举的溶剂的混合物。优选选择在与水接触时可形成包含有机层和水层的两相体系的溶剂。优选的溶剂包括烃类，例如环状烃类，例如环己烷，和醋酸酯类，例如醋酸乙酯、醋酸丙酯、醋酸异丙酯，例如醋酸异丙酯。

优选使用溶剂的混合物，例如烃类和醋酸酯类的混合物，例如醋酸异丙酯和环己烷的混合物。

为了进行反应，使优选呈被保护形式的式 V 的化合物与三(三甲基甲硅烷基)-硅烷、 (C_{6-18}) 烷基硫醇，例如叔十二烷基硫醇和 α,α' -偶氮-异丁腈在有机溶剂中接触并且在适当的温度下反应。优选采用式 V 的化合物在有机溶剂，例如烃中处理在有机溶剂，例如烃中的三(三甲基甲硅烷基)-硅烷，加入 (C_{6-18}) 烷基硫醇，并且将获得的混合物加热至适当的温度，例如(约)50°C 至 80°C，更优选(约)60°C 至 70°C。向获得的混合物中加入在有机溶剂例如醋酸酯中的 α,α' -偶氮-异丁腈，例如分批地，并且使获得的混合物反应直至原料在预定浓度范围内(HPLC 控制)(约 1 至 3 小时)。获得了任选被保护的式 V 的化合物，其中 X 是 H 且 R_1 、 R_2 和 Y 如上定义，例如环系的位置 28 和，如果适当的话，位置 40 上的羟基用三有机基甲硅烷基保护。

保护基团的消除可如下进行:

将获得的混合物冷却至温度为 -10°C 或以下, 例如(约) -30°C 至 0°C , 例如(约) -20°C 至 -10°C , 并且加入预冷却的极性有机溶剂。极性有机溶剂包括例如醇类, 例如甲醇。将获得的混合物在温度为 -10°C 至 -20°C 下搅拌直至原料在预定的浓度范围内(例如(约)0.25 至 2 小时)。获得呈未被保护形式的其中 R_1 、 R_2 和 Y 如上定义的式 I 的化合物, 例如式 I_p 的化合物。

反应混合物的后处理如下进行:

向获得的混合物中加入碱获得 pH 为约 7 的混合物。碱包括无机碱, 例如钠或钾的盐, 优选钠或钾的碳酸氢盐。优选以溶液的形式, 更优选以水溶液的形式, 例如以温度不超过温度 -20°C 至 -10°C 的方式加入碱。向获得的混合物中加入在与水接触时可形成包含有机层和水层的两相体系的有机溶剂, 例如以上用于反应以获得式 I 的被保护的化合物所述的有机溶剂, 和水。所述有机溶剂优选为醋酸酯。将获得的混合物搅拌并且分离获得的相。如果需要的话, 用有机溶剂进一步萃取水相并且混合获得的有机层。在减压下使有机溶剂从有机层中蒸发。获得其中 R_1 、 R_2 和 Y 如上定义的式 I 的化合物, 例如式 I_p 的化合物, 例如呈油态。

在优选的实施方案中, 本发明提供了根据本文所述的步骤 A) 中的步骤 b) 至 D) 的根据本发明的方法(本文还称作 A) b)-方法)。式 VI 的化合物用作原料, 其中反应性基团优选被保护。

根据本发明的 A) b)-方法可如下进行:

反应在有机溶剂中进行。适合的有机溶剂包括以上 A) a) 反应中所述的溶剂, 例如芳族烃类, 例如甲苯。

为了进行反应, 使优选呈被保护形式的式 VI 的化合物与三(三甲基甲硅烷基)-硅烷、 (C_{6-18}) 烷基硫醇, 例如叔十二烷基硫醇和 α, α' -偶氮-异丁腈在有机溶剂中接触并且在适当的温度下反应。优选将式 VI 的化合物以与 (C_{6-18}) 烷基硫醇的有机溶剂的混合物的形式加热例如至温度为(约) 80°C 至 110°C , 例如(约) 95°C 至 105°C 并且加入在有机溶剂中的三(三甲基甲硅烷

基)-硅烷和 α,α' -偶氮-异丁腈,并且使获得的混合物反应直至原料在预定浓度范围内(HPLC 控制)(约最高至小时)。获得了任选被保护的式 VI 的化合物,其中 X 是 H 且 R_1 、 R_2 和 Y 如上定义,例如环系的位置 28 和,如果适当的话,位置 40 上的羟基用三有机基甲硅烷基,例如用三乙基甲硅烷基保护。

保护基团的消除可如 WO9641807 中所述进行。获得呈未被保护形式的其中 R_1 、 R_2 和 Y 如上定义的式 I 的化合物。

反应混合物的后处理如以上 A) a)-方法中所述进行,但使用芳族烃,例如甲苯作为优选的溶剂。

获得其中 R_1 、 R_2 和 Y 如上定义、例如呈油态的式 I 的化合物。

根据方法 A) a)或方法 A) b)的任一种获得的式 I 的化合物可以用适当的方法,例如用色谱,例如柱色谱进一步纯化。

色谱可使用适当的溶剂混合物作为流动相,例如醋酸酯和烃的混合物,例如醋酸乙酯和正己烷的混合物,例如醋酸乙酯:正己烷 2:1,在硅胶 60 上通过柱色谱进行。式 I 的化合物可例如通过将反溶剂(anti-solvent)添加到包含式 I 的化合物的馏分中以固体形态获得。

另外发现,式 I_p 的化合物还可以例如通过将正庚烷添加到包含由色谱获得的式 I_p 的化合物的馏分中以结晶形态获得。

根据本发明,令人惊奇的进一步发现,式 I_p 的化合物还可以与有机溶剂的溶剂化物,例如丙酮溶剂化物或与丙二醇的溶剂化物、或与水的溶剂化物,例如水合物,例如一水合物的形式获得,如果丙酮、丙二醇或水分别存在于溶剂结晶混合物中。

当丙酮存在于结晶溶剂混合物中时获得的式 I_p 的化合物的晶体形态本文称作形态 A(丙酮溶剂化物)并且当水存在于结晶溶剂混合物中时获得的式 I_p 的化合物的晶体形态称作形态 B。另外发现,如果水和甲醇存在于结晶溶剂混合物中,可以获得式 I_p 的化合物的另一种一水合物形态,称作形态 2。加热时形态 2 可逆地转变为无水形态 2'。

已发现如果醇，例如甲醇或乙醇存在于结晶溶剂混合物中并且使用水作为逆溶剂，则可获得形态 B。已发现如果结晶溶剂混合物中的丙酮和有机逆溶剂，例如烃例如己烷存在于结晶溶剂混合物中则可获得形态 A。还发现由以上两种变形，形态 A 和形态 B，加热时可获得无水形态 1A'。

在另一个方面中，本发明提供了以溶剂化物形式，例如以与有机溶剂的溶剂化物，例如丙酮溶剂化物和丙二醇溶剂化物形式，例如以与水的溶剂化物，例如水合物，例如一水合物形式的呈结晶形态的式 I_p 的化合物。

根据本发明提供的结晶化合物的 X 射线粉末衍射图像示于

图 1(丙酮溶剂化物)

图 2(丙二醇溶剂化物)

图 3(水合物，形态 1)

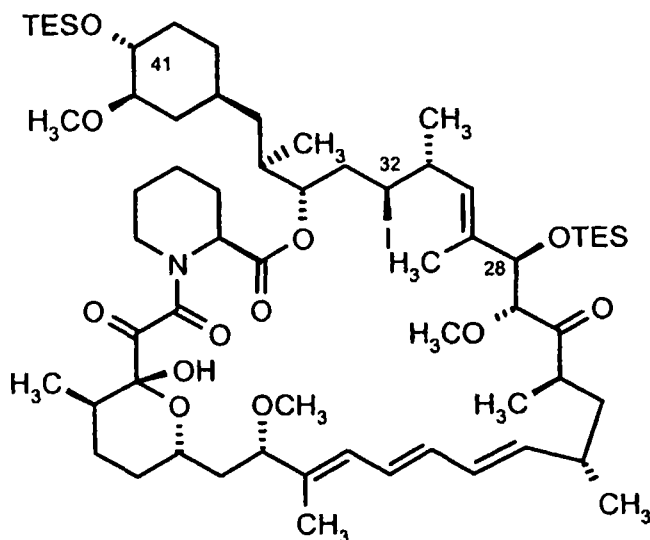
图 4(水合物形态 2)中

在图 1 至 4 中，x-轴指定为衍射角，y-轴指定为测量的强度。波长：1.54060。

在以下实施例中，所有温度均以 °C 计。

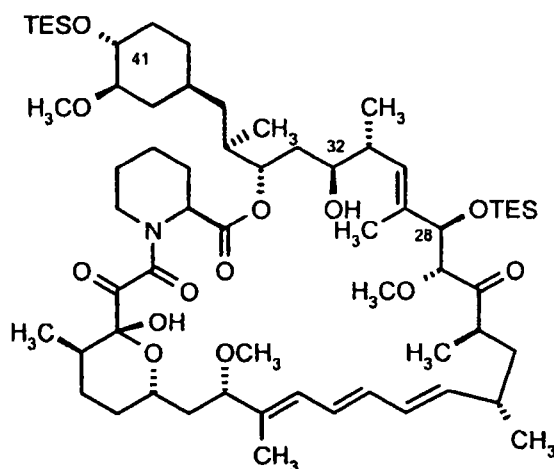
32-脱氧雷帕霉素为式 I_p 的化合物。

化合物 28,40-O-二(三乙基甲硅烷基)-32-碘-雷帕霉素是下式的化合物



化合物 28,40-O-二(三乙基甲硅烷基)-32-羟基-雷帕霉素是下式的化合

物,



TES 是基团三乙基甲硅烷基。

实施例 1

呈结晶形态的 32-脱氧-雷帕霉素

A) 28,40-O-二-(三乙基甲硅烷基)-32-脱氧-雷帕霉素

在氩气下向 1.74 g 三(三甲基甲硅烷基)硅烷在 5 g 环己烷的混合物中加入 8.5 g 28,40-二-O-(三乙基甲硅烷基)-32-碘-雷帕霉素在 70.6 g 环己烷和 14.44 g 叔十二烷基硫醇中的溶液并将获得的混合物加热至温度为约 65°。向获得的混合物中分批加入在 7.4 g 醋酸异丙酯中的 0.1135 g α,α' -偶氮-异丁腈(AIBN), 由此保持温度为约 65°。获得 28,40-O-二(三乙基甲硅烷基)-32-脱氧-雷帕霉素。

B) 32-脱氧-雷帕霉素

将步骤 A 中获得的混合物冷却至 $<-20^\circ$ 并灌入预冷却至 -20° 的 90 g 甲醇上, 从而使温度不超过约 -15° 。将获得的混合物搅拌约 1 小时并且采用 44.4 g 饱和 NaHCO_3 水溶液处理, 从而使温度不超过约 -15° 。将获得的混合物搅拌约 15 分钟并且采用 68 g 醋酸异丙酯和 84.5 g 水处理。将获得的混合物剧烈搅拌并加热至室温。使相分离, 用醋酸异丙酯萃取水相并用水清洗组合的有机相。在减压下将醋酸异丙酯从有机相中蒸馏出来。获得油,

将油采用 116 g 正庚烷处理。32-脱氧雷帕霉素沉淀出来并将其滤出。获得呈潮湿状态的 4.28 g 固体 32-脱氧雷帕霉素并且从滤出物中另外获得呈潮湿状态的 0.435 g 32-脱氧雷帕霉素。总共是包含 3.080 g 32-脱氧雷帕霉素的呈潮湿状态的 4.715 g 32-脱氧雷帕霉素。

C) 32-脱氧雷帕霉素的纯化

采用根据步骤 B)中所示方法获得的 3.98 g 32-脱氧雷帕霉素处理填充有 118 g 硅胶的柱,其溶解在醋酸乙酯:己烷=2:1 的混合物中。收集包含 32-脱氧雷帕霉素的馏分并将溶剂蒸发至体积为约 10ml。

D) 32-脱氧雷帕霉素的结晶

向步骤 C)中获得的蒸发残余物中加入约 7 ml 醋酸乙酯并向获得的混合物中逐滴加入约 20 ml 正庚烷。采用预制备的 32-脱氧雷帕霉素晶体为种子使获得的混合物生长并将获得的混合物冷却至约 0° 至 5° 并且搅拌约 1 小时。结晶 32-脱氧雷帕霉素通过过滤分离并干燥。产量: 1.69 g(约理论产量的 74%); 纯度大于 98%。采用 DSC 方式的 M.p.: 127°C(开始)。晶体的 XRD 分析表明获得的 32-脱氧雷帕霉素呈水合物形态 1。由获得的滤出物可进一步获得结晶的 32-脱氧雷帕霉素。

根据步骤 A)至 D)中所述步骤,但使用适当量的原料,在中试装置中获得几千克呈水合物形态 1 的结晶 32-脱氧雷帕霉素。

E) 呈丙酮溶剂化物形式的 32-脱氧雷帕霉素的结晶

其通过冷却和在添加丙酮的情况下从二乙醚和己烷馏分中沉淀,或通过从丙酮中结晶获得。

F) 呈丙二醇溶剂化物形式的 32-脱氧雷帕霉素的结晶

其通过冷却和在添加丙二醇的情况下从二乙醚和己烷馏分中沉淀,或通过从丙二醇中结晶获得。

G) 呈一水合物形式的 32-脱氧雷帕霉素的结晶

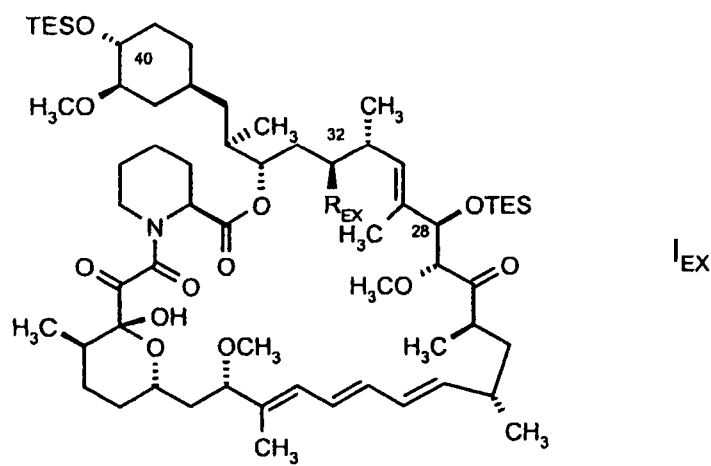
其由溶剂,例如甲醇,其包含水,获得(形态 2)。其还可在高湿度条件下存储丙酮溶剂化物之后获得。形态 1 可由包含水的不同于甲醇的溶剂获

得。

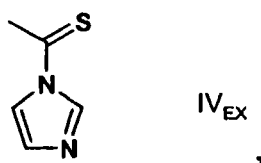
实施例 2

制备 32-脱氧雷帕霉素

将 1 g 下式的化合物



其中 R_{EX} 是下式的基团



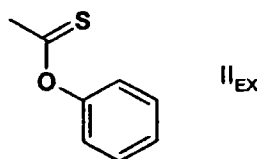
溶解在 10 ml 十二烷基硫醇和 10 ml 甲苯的混合物中。将获得的混合物加热至 100° 并且在 100° 下加入 0.407 g 三(三甲基甲硅烷基)硅烷, 随后在相同温度下加入 0.0262 g AIBN 在 1 ml 甲苯中的溶液。将获得的混合物在 100° 下搅拌约 15 分钟并冷却至 5-10°。将混合物缓慢添加到 20 ml 预冷却的甲醇中, 在添加过程中保持温度在 -10 至 -20 °C 之间。向获得的混合物中加入 25 ml 甲苯并使获得的混合物加热至室温。将获得的混合物用饱和 NaHCO₃ 水溶液和水萃取。将获得的水层用甲苯萃取, 将有机相组合, 在硫酸钠上干燥并将溶剂蒸发。获得呈黄色溶液形式的粗制 28,40-O-二(三乙基甲硅烷基)-32-脱氧雷帕霉素。使获得的溶液采用己烷开始, 随后是己烷:叔丁基甲基醚=3:1 在硅胶上进行闪蒸色谱。获得呈白色泡沫形式的高纯度(约 98%) 的 0.573 g 28,40-O-二(三乙基甲硅烷基)-32-脱氧雷帕霉素。由此获得的

28,40-O-二(三乙基甲硅烷基)-32-脱氧雷帕霉素采用 2N 硫酸水溶液在甲醇中处理(根据 WO9641807 中所述方法)。获得高纯度的 32-脱氧雷帕霉素。

制备原料

实施例 A

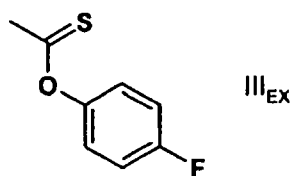
制备式 I_{EX} 的化合物, 其中 R_{EX} 是下式的基团



将在 40 ml CH_2Cl_2 中的 4.0 g 28,40-O-二(三乙基甲硅烷基)-32-羟基-雷帕霉素在室温下采用 2.75 g 吡啶和 43 mg 4-二甲基氨基-吡啶处理。向获得的混合物中加入 1.275 g 氯代硫羰基甲酸苯酯并且将获得的混合物在室温下搅拌 7 小时。将获得的混合物在硅胶上色谱处理(采用甲基叔丁基醚洗脱)。获得呈白色泡沫形式的式 I_{EX} 的化合物, 其中 R_{EX} 是式 II_{EX} 的基团。MS(电子喷雾负型): 1324.8 ($M+HCOO$)⁻, 1278.9 ($M-H$)⁻。¹H-NMR 证实所提议的结构。

实施例 B

制备式 I_{EX} 的化合物, 其中 R_{EX} 是下式的基团



将在 45 ml CH_2Cl_2 中的 5.0 g 28,40-O-二(三乙基甲硅烷基)-32-羟基-雷帕霉素采用 0.052 g N-羟基-琥珀酰亚胺和 1.04 g 吡啶处理。向获得的混合物中逐滴添加 1.70 g 氯代硫羰基甲酸 4-氟代苯酯以使温度不超过 30°。将获得的混合物在室温下搅拌 3.5 小时, 灌入 80 ml 二氯甲烷中并将获得的混合物用水萃取。将获得的有机层用饱和的 $NaHCO_3$ 水溶液和 H_2O 清洗, 干燥并使溶剂蒸发以获得在 CH_2Cl_2 (约 40 ml) 中的浓溶液。向获得的溶液

中加入 60 ml 叔丁基甲基醚并使溶剂蒸发至最终体积为约 25 ml。出现沉淀。将获得的悬浮液冷却至 0-5° 45 分钟并且通过过滤除去沉淀物。将获得的滤液通过蒸发浓缩并使浓缩残余物在硅胶上进行色谱。获得呈泡沫形式的式 I_{EX} 的化合物, 其中 R_{EX} 是式 III_{EX} 的基团。MS (FAB): 1304 ($M+Li$)⁺。IR (KBr): 3420 宽, 2956, 2936, 2876, 1746, 1627, 1504, 1458, 1376, 1294, 1242, 1191, 1145, 1107, 1007, 988, 742 cm^{-1} 。NMR 光谱证实所提议的结构。

实施例 C

制备式 I_{EX} 的化合物, 其中 R_{EX} 是式 IV_{EX} 的基团

将在 500 ml 甲苯中的 50 g 28,40-O-二(三乙基甲硅烷基)-32-羟基-雷帕霉素采用 11.7 g 1,1-硫代羰基-二咪唑和 533.6 mg 4-二甲基氨基-吡啶处理, 将获得的溶液加热至 40° 并在该温度下搅拌 20 小时。向获得的混合物中另外加入 0.778 g 1,1-硫代羰基-二咪唑并在 40° 下将获得的混合物搅拌 2 小时。将获得的混合物冷却至 0° 并采用饱和的 $NaHCO_3$ 水溶液处理。将获得的层分离并将获得的有机层用饱和的 $NaHCO_3$ 水溶液和 H_2O 萃取。将获得的有机层首先使用甲苯, 然后使用叔丁基甲基醚/己烷的 1:1 混合物作为洗脱液在硅胶上进行色谱处理。将溶剂蒸发并获得呈泡沫形式的式 I_{EX} 的化合物, 其中 R_{EX} 是式 IV_{EX} 的基团。MS(电子喷雾正型): 1254.8 ($M+H$)⁺, 1222.8 ($M-OCH_3$)⁺。IR(KBr): 3428 宽, 3133, 2936, 2876, 2824, 1746, 1730, 1650, 1626, 1532, 1460, 1415, 1387, 1326, 1285, 1232, 1192, 1167, 1142, 1107, 1075, 1005, 988, 890, 867, 824, 742, 656, 642, 613 和 560 cm^{-1} 。产物的 NMR 光谱证实所提议的结构。

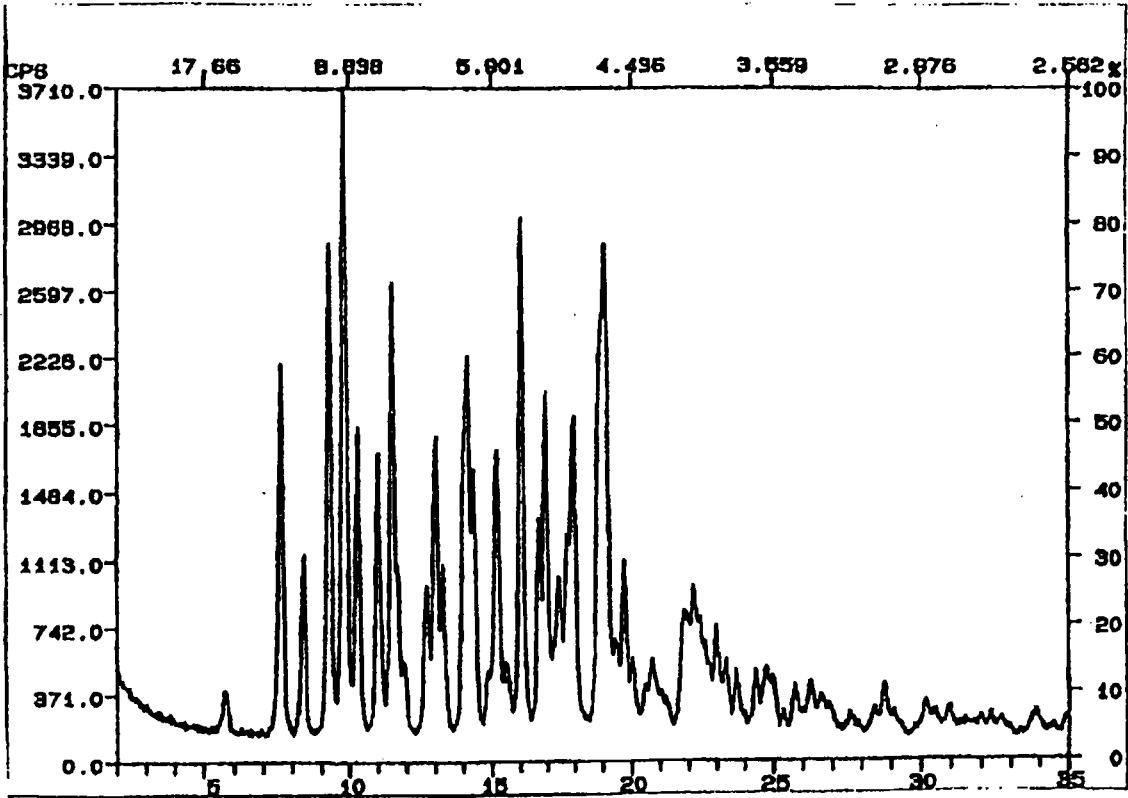


图 1

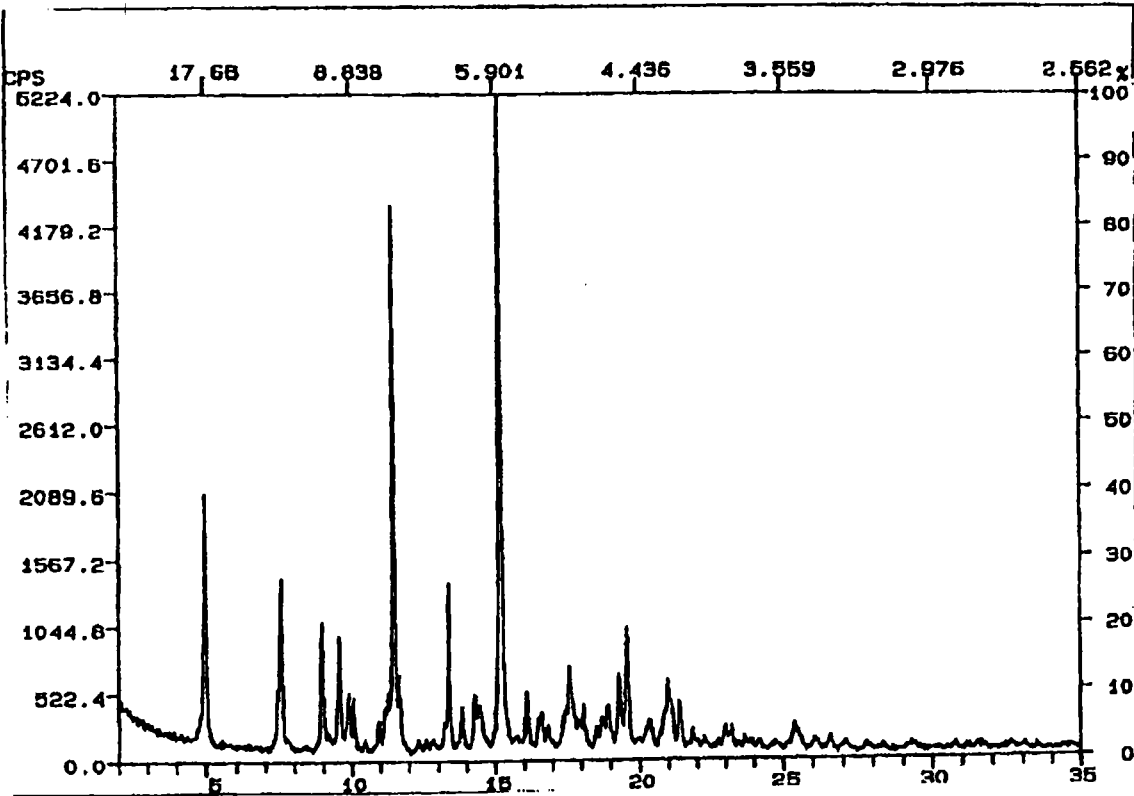


图 2

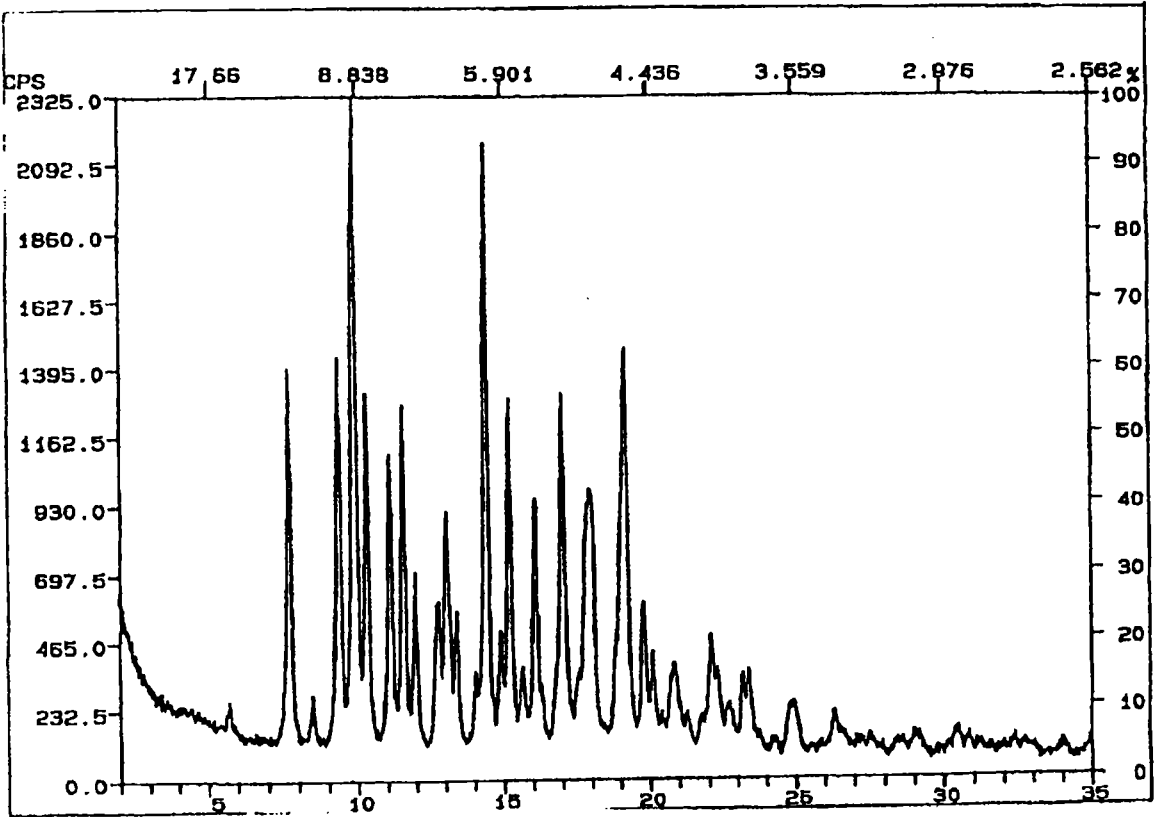


图 3

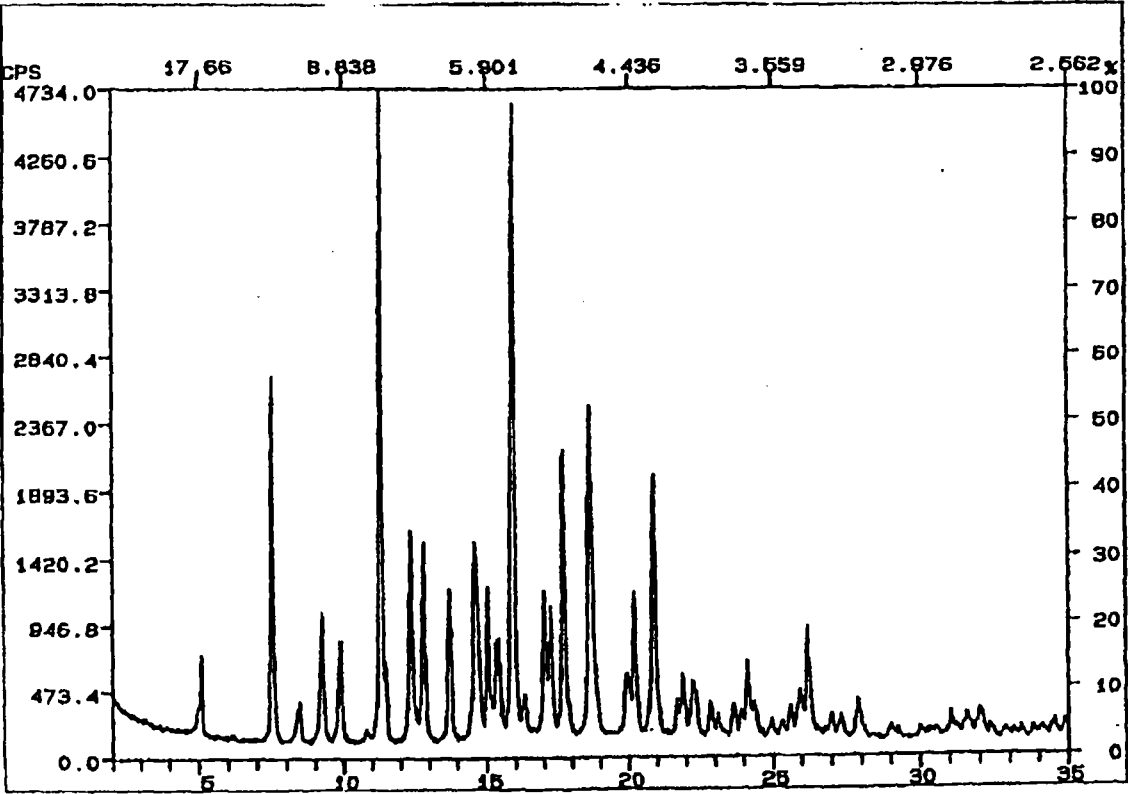


图 4