



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101293894 B

(45) 授权公告日 2011.04.06

(21) 申请号 200810130205.6 *A61P 19/08* (2006.01)

(22) 申请日 2004.04.09 *A61P 17/06* (2006.01)

(30) 优先权数据 *A61P 35/00* (2006.01)

60/461,958 2003.04.10 US *A61P 35/02* (2006.01)

(62) 分案原申请数据 *A61P 37/00* (2006.01)

200480009620.6 2004.04.09 *A61P 1/00* (2006.01)

(73) 专利权人 威斯康星校友研究基金会 *A61P 29/00* (2006.01)

地址 美国威斯康星州 *A61P 19/10* (2006.01)

(72) 发明人 赫克托·F·德卢卡 US 5843928 A, 1998.12.01, 第 1 到 26 栏.

拉法尔·R·西钦斯基 US 5936133 A, 1999.08.10, 第 1 到 24 栏.

阿格尼斯兹卡·格列博卡 审查员 李强

洛里·A·普拉姆

(74) 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

72002

代理人 王磊 过晓东

(51) Int. Cl.

C07F 7/18 (2006.01)

C07C 401/00 (2006.01)

C07F 9/53 (2006.01)

A61K 31/593 (2006.01)

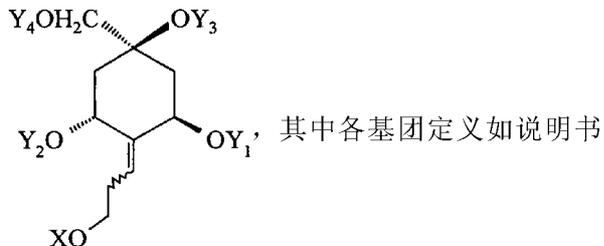
权利要求书 1 页 说明书 34 页 附图 3 页

(54) 发明名称

制备 2-亚丙基-19-去甲维生素 D 化合物的
中间体

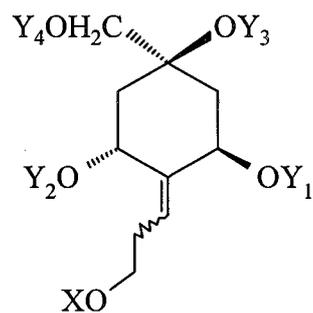
(57) 摘要

本发明揭示了用于制备 2-亚烷基-19-去甲
维生素 D 化合物的中间体, 其具有以下结构:



CN 101293894 B

1. 具有下列通式的化合物：



其中 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 与 Y_4 可相同或不同,各自选自氢和羟基保护基,且 X 可为 C_{1-10} 烷基、氢或羟基保护基。

制备 2-亚丙基-19-去甲维生素 D 化合物的中间体

[0001] 本申请为于 2004 年 4 月 9 日提交的发明名称为“2-亚丙基-19-去甲维生素 D 化合物”的 200480009620.6 号中国发明专利申请的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明涉及维生素 D 化合物,更具体而言,涉及碳 2-位具有被取代的亚丙基部分的 2-亚烷基-19-去甲维生素 D 类似物、该类似物的药物学应用以及这种类似物的化学合成通法。

背景技术

[0003] 已知天然激素 $1\alpha, 25$ -二羟基维生素 D_3 及其麦角甾醇系列的类似物,即 $1\alpha, 25$ -二羟基维生素 D_2 为动物及人体钙体内平衡的高效调节剂,并且新近 Ostrem 等在 Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 84, 2610 (1987) 中确定了其在细胞分化中的活性。这些代谢物的许多结构类似物已经制备并进行了测试,包括 1α -羟基维生素 D_3 、 1α -羟基维生素 D_2 、各种侧链同系化 (homologated) 的维生素以及氟化的类似物。若干这类化合物在细胞分化及钙调节中的活性显示出引人关注的差别。该活性差别可能可用于治疗多种疾病如肾性骨营养不良、维生素 D 抵抗型佝偻、骨质疏松症、银屑病以及若干恶性肿瘤。

[0004] 在 1990 年发现了一种新型的维生素 D 类似物,即所谓的 19-去甲维生素 D 化合物,其特征为典型的维生素 D 系统的 A 环的环外亚甲基 (碳 19) 被两个氢原子所取代。该 19-去甲类似物 (如 $1\alpha, 25$ -二羟基-19-去甲维生素 D_3) 的生物学试验显示出选择性活性,具有高效的诱导细胞分化活性及很低的钙动员活性。因此,这些化合物可能具有可用作治疗恶性肿瘤,或治疗多种皮肤病的治疗药物的前景。曾记载了合成这类 19-去甲维生素 D 类似物的两种不同方法 (Perlman 等, Tetrahedron Letters 31, 1823 (1990); Perlman 等, Tetrahedron Letters 32, 7663 (1991), 以及 DeLuca 等, 美国专利 No. 5, 086, 191)。几年之后,合成了 A 环 2-位被羟基或烷氧基取代的 $1\alpha, 25$ -二羟基-19-去甲维生素 D_3 的类似物 (DeLuca 等, 美国专利 No. 5, 536, 713)。已确定它们显示出引人关注的选择性活性。所有这些研究都显示,维生素 D 受体的结合位点能够适应合成维生素 D 类似物 C-2 位不同取代基。

[0005] 在探索药理学上具有重要意义的 19-去甲类维生素 D 化合物的不断努力中,近来合成并测试了特征为 A 环的环外亚甲基从碳 10 (C-10) 转移至碳 2 (C-2) 的类似物,即 2-亚甲基-19-去甲维生素 D 化合物 (Sicinski 等, J. Med. Chem., 41, 4662 (1998); Sicinski 等, Steroids 67, 247 (2002); DeLuca 等, 美国专利 No. 5, 843, 928, 5, 936, 133 及 6, 382, 071)。对这些类似物进行的分子力学研究表明, A 环的构象变化能够导致环己二醇环“展平”(flattening)。根据分子力学计算及 NMR 研究,其 A 环的构象平衡被确定为约 6 : 4, 具有平伏 1α -OH 的构象占有优势。在 19-去甲维生素 D 碳骨架上引入 2-亚甲基从而改变了其 (1α -及 3β -) A 环羟基的性质;与天然激素 $1\alpha, 25$ -(OH) $_2$ D_3 分子中 1α -羟基类似,现在它们都处于烯丙位 (对生物活性至关重要)。已发现 $1\alpha, 25$ -二羟基-2-亚甲基-19-去

甲维生素 D 类似物的特征为具有显著的生物学效力,且在具有“非天然的”(20s)-构象的化合物中显著增强。

[0006] 最近,1 α ,25-二羟基-19-去甲维生素 D₃ 的 2-亚乙基类似物得以合成。A 环的这样修饰使该化合物具有显著的生物学效力,尤其在 E-型几何异构体中的活性更高, Sicinski 等, J. Med. Chem., 45, 3366 (2002)。令人感兴趣的是,已经确定 E-异构体的 A 环构象平衡相当大地向一种特殊的具有处于平伏位置的 1 α -羟基的椅式移动。

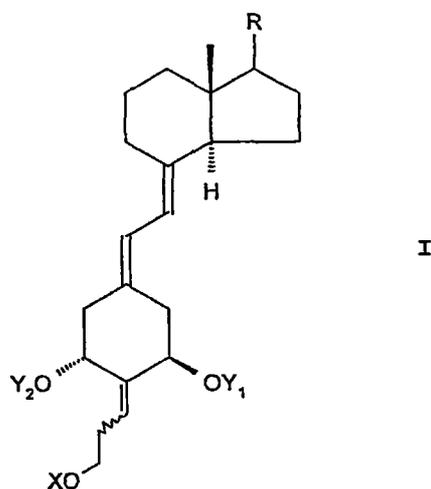
发明内容

[0007] 作为对生物学活性的 2-亚烷基-19-去甲类维生素 D 化合物的研究的继续,已经合成并测试了特征为 C-2 位存在被取代的亚丙基部分的类似物。由于可预期其 C-2 位的大体积取代可引起与 2-亚乙基相比更为显著地倾向于一种特殊的 A-环椅式构象,因此该维生素 D 类似物似乎成为引人关注的目标。另一方面,位于亚丙基片段的末端的氧官能团的出现可引起与维生素 D 受体的其它相互作用。

[0008] 迄今为止未知的一类 1 α -羟基化的维生素 D 化合物为 A-环 C-10 位的环外亚甲基部分被除去而具有其它片段被即取代的亚丙基连接到碳-2 位上的维生素 D 异构体。因此,本发明旨在提供碳 2 位含被取代的亚丙基部分的 2-亚烷基-19-去甲维生素 D 类似物、这些类似物的各种药理学应用、以及化学合成这些类似物的通法。更具体而言,本发明旨在提供 (20R)-1 α ,25-二羟基-2-[3'-羟基亚丙基]-19-去甲维生素 D₃ 的 E-异构体与 Z-异构体以及 (20S)-1 α ,25-二羟基-2-[3'-羟基亚丙基]-19-去甲维生素 D₃ 的 E-异构体与 Z-异构体。本发明还公开 2-[(3'-甲氧基甲氧基)亚丙基]-19-去甲-1 α ,25-(OH)₂D₃。

[0009] 这些新型类似物的结构特征如下通式 I 所示:

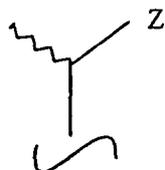
[0010]



[0011] 其中 Y₁ 与 Y₂ 可以相同或不同,各自选自氢与羟基保护基,其中 X 可以为烷基、氢、羟基保护基、羟基烷基、烷氧基烷基以及芳氧基烷基,并且其中 R 代表维生素 D 类化合物为人所知的任意典型侧链。

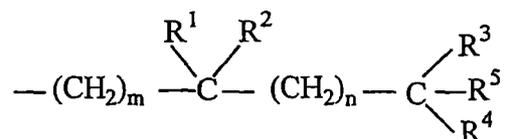
[0012] 更具体而言, R 可代表 1 至 35 个碳的饱和或不饱和烃基,其可为直链、支链或环状,并且可以包含一种或多种其它取代基,如羟基或被保护的羟基、氟、羰基、酯、环氧基、氨基或其它杂原子基团。这种类型的优选侧链为下列结构所代表:

[0013]



[0014] 其中的立体化学中心（对应于甾体化合物编号的 C-20）可以是 R 或 S 构型，（即碳 20 位为天然构型或为 20- 表构型），且其中 Z 选自 Y、-OY、-CH₂OY、-C ≡ CY 及 -CH = CHY，其中该双键可以是顺式或反式几何构型，其中 Y 选自氢、甲基、-COR⁵ 以及下列结构的基团：

[0015]



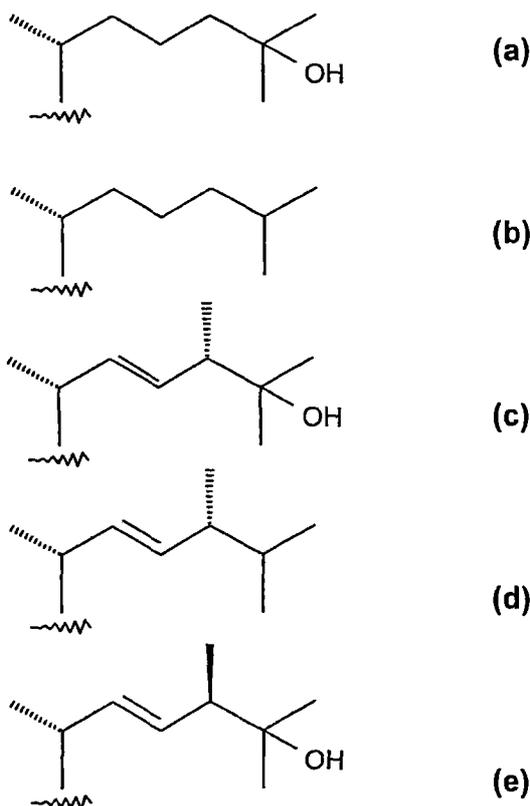
[0016] 其中 m 及 n，独立地代表从 0 至 5 的整数，其中 R¹ 选自氢、氘、羟基、被保护的羟基、氟、三氟甲基以及直链或支链且可任选地含有羟基或被保护的羟基取代基的 C₁₋₅ 烷基，且其中 R²、R³、R⁴ 各自独立地选自氘、氘代烷基、氢、氟、三氟甲基以及直链或支链且可任选地具有羟基或被保护的羟基取代基的 C₁₋₅ 烷基，其中 R¹ 及 R² 合在一起代表氧基、或亚烷基、= CR²R³、或其中 p 为从 2 至 5 的整数的 -(CH₂)_p-，其中 R³ 及 R⁴ 合在一起代表氧基、或其中 q 为从 2 至 5 的整数的 -(CH₂)_q-，且其中 R⁵ 代表氢、羟基、被保护的羟基、或 C₁₋₅ 烷基且其中侧链中 20、22 或 23 位的任意 CH- 基团可由氮原子代替，或其中 20、22 或 23 位的任意 -CH(CH₃)-、-(CH₂)_m-、(CH₂)_n 或 -CR¹R² 基团可分别由氧或硫原子代替。

[0017] 连在碳 20 位甲基取代基上的波浪线表示碳 20 可能具有 R 构型或 S 构型，即天然构型 (20R) 或非天然的 20- 表构型 (20S)。

[0018] 连在碳 1' 位上的波浪线表示 2- 亚丙基单元可能具有两种几何异构体 (A 环 1, 4- 二亚甲基环己烷片段中末端碳原子的取代基的取向不同)。

[0019] 具有天然 20R- 构型的侧链的特别重要的实例为下列式 (a)、(b)、(c)、(d) 及 (e) 所代表的结构。即出现于 25- 羟基维生素 D₃ 中的侧链 (a)；维生素 D₃ 中的侧链 (b)；25- 羟基维生素 D₂ 中的侧链 (c)；维生素 D₂ 中的侧链 (d)；以及 25- 羟基维生素 D₂ 的 C-24 差向异构体中的侧链 (e)。

[0020]



[0021] 上述结构 I 的新型 2-亚丙基-19-去甲维生素 D 化合物表现出所需的高度有利的生物学活性模式。这些化合物的特征为具有相对高的肠内钙转运活性,即类似于 $1\alpha, 25$ -二羟基维生素 D_3 的活性,而在从骨骼中动员钙的能力方面,与 $1\alpha, 25$ -二羟基维生素 D_3 相比也表现相对高的活性。因此,这些化合物在钙血活性方面具有高度特异性。它们在肠内钙转运及钙动员活性方面的优先活性允许这些化合物体内给药用于治疗与预防其中主要涉及骨质丢失的代谢性骨病。由于其对肠钙转运以及骨骼的优先的钙血活性,这些化合物将成为治疗与预防其中希望骨骼生成的疾病的优选治疗药物,如骨质疏松症,尤其是骨周转 (bone turnover) 低的骨质疏松症、甾体诱导的骨质疏松症、老年性骨质疏松症或绝经后骨质疏松症,以及骨软化症及肾性骨营养不良。该化合物可经透皮、口服或非胃肠道给药。该化合物可以约 $0.01 \mu\text{g/gm}$ 至约 $100 \mu\text{g/gm}$ 组合物、优选为 $0.1 \mu\text{g/gm}$ 至约 $50 \mu\text{g/gm}$ 组合物的量存在于药物组合物中,并且可以约 $0.01 \mu\text{g/天}$ 至约 $100 \mu\text{g/天}$ 、优选为 $0.1 \mu\text{g/天}$ 至约 $50 \mu\text{g/天}$ 的剂量给药。

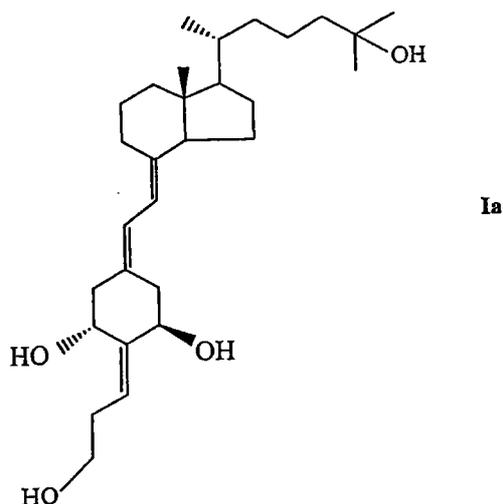
[0022] 本发明的化合物还尤其适于治疗及预防以免疫系统失调为特征的人类疾病,如自身免疫性疾病,包括多发性硬化症、糖尿病、狼疮、宿主对抗移植反应 (host versus graft reaction)、以及移植排斥;另外还可用于治疗及预防炎性疾病,如类风湿性关节炎、哮喘,以及炎性肠病如克隆氏病 (Crohn's disease) 或溃疡性结肠炎,以及促进骨折复原与改善骨骼移植。同时也发现这些化合物可增加骨骼的断裂强度(皮层强度)以及破碎强度(小梁强度)。因此,这些化合物可以用于结合骨骼置换术例如髌部置换术、膝置换术等。可使用本发明化合物治疗的其它疾病为痤疮、秃头症、皮肤病如皮肤干燥(皮肤水合缺乏)、皮肤过度松弛(皮肤坚实度不足)、皮脂分泌不足及皱纹、以及高血压。

[0023] 上述化合物还以细胞分化活性高为特征。因此这些化合物也提供可用于治疗银屑病的治疗性药物,或作为抗癌药物,尤其是抗白血病、结肠癌、乳癌、皮肤癌以及前列腺癌。

该化合物可以约 0.01 $\mu\text{g/gm}$ 至约 100 $\mu\text{g/gm}$ 组合物、优选为 0.1 $\mu\text{g/gm}$ 至约 50 $\mu\text{g/gm}$ 组合物的量存在于用于治疗银屑病的组合物中,并且可以约 0.01 $\mu\text{g/天}$ 至约 100 $\mu\text{g/天}$ 、优选为 0.1 $\mu\text{g/天}$ 至约 50 $\mu\text{g/天}$ 的剂量经局部、透皮、口服或非胃肠道给药。

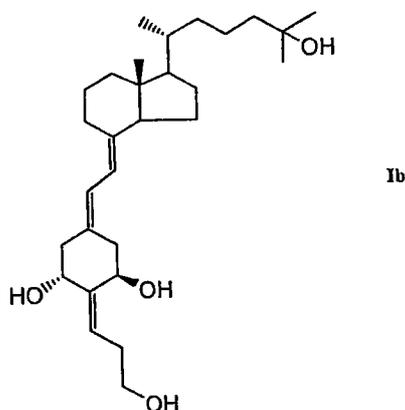
[0024] 特别地,1 α ,25-二羟基-2-[3'-羟基亚丙基]-19-去甲维生素 D₃ 的 (20R) 与 (20S) 异构体的 E-异构体及 Z-异构体已得以合成,并测定了其结合活性、转录活性、钙血活性(肠内钙转运与骨钙动员两者)以及分化活性。这种 (20R) 类似物的 E-异构体的结构特征如以下通式 Ia 所示,并于此处称为“1AGR”;

[0025]



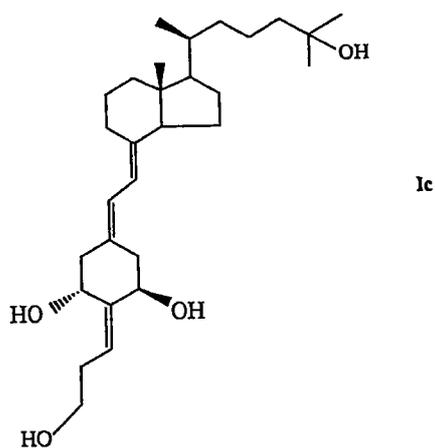
[0026] 这种 (20R) 类似物的 Z-异构体的结构特征如以下通式 Ib 所示,并于此处称为“2AGR”。

[0027]



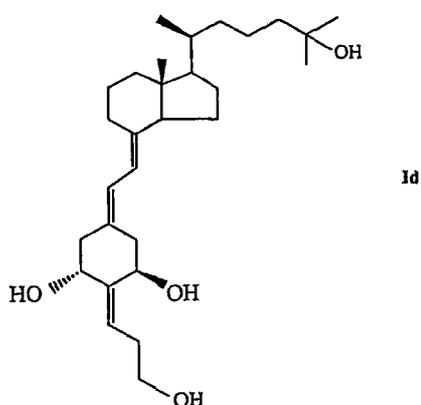
[0028] 这种 (20S) 类似物的 E-异构体的结构特征如以下通式 Ic 所示,并于此处称为“1AGS”;

[0029]



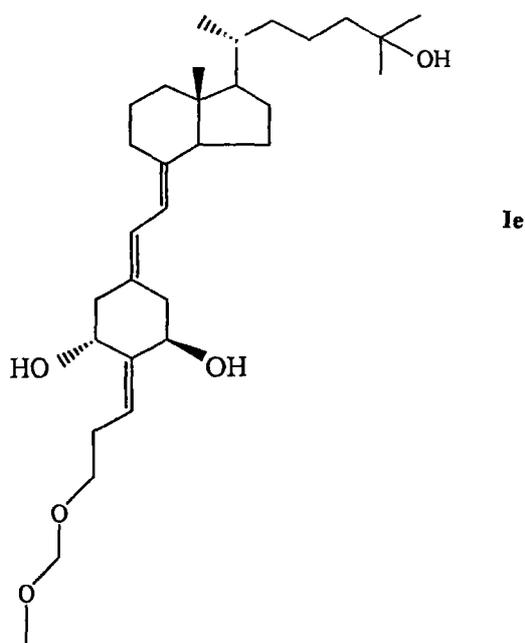
[0030] 这种 (20S) 类似物的 Z-异构体的结构特征如以下通式 Id 所示, 并于此处称为“2AGS”;

[0031]



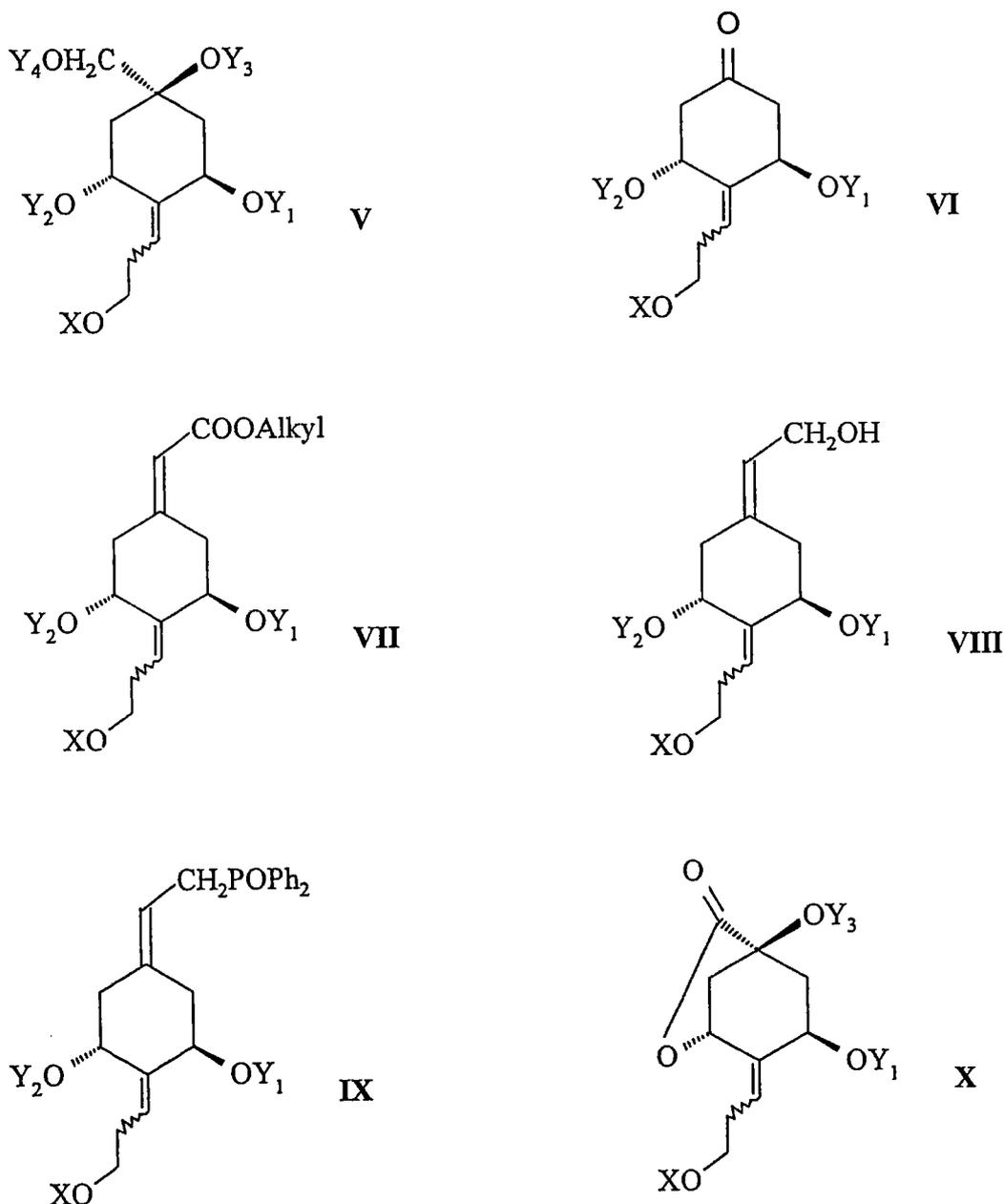
[0032] 另一种已被合成的 2-亚丙基化合物为 2-[(3'-甲氧基甲氧基)亚丙基]-19-去甲-1 α , 25-二羟基维生素 D₃, 并测定了其结合活性、转录活性、钙血活性 (肠内钙转运与骨钙动员两者) 以及分化活性。该类似物的结构特征如以下通式所示, 并于此处称为“F-Wit”:

[0033]



[0034] 本发明还提供一种新的合成方法用于制备式 I 的最终产物,具体而言为式 Ia 至 Id 的最终产物。此外,本发明提供在最终产物合成过程中生成的新中间产物。这些新中间体的结构特征如以下通式 V、VI、VII、VIII、IX 及 X 所示,其中 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 与 Y_4 可相同或不同,各自选自氢和羟基保护基,且 X 可为烷基、氢、羟基保护基、羟基烷基、烷氧基烷基、芳氧基烷基。

[0035]



附图说明

[0036] 图 1 为阐明 $1\alpha, 25$ -二羟基维生素 D_3 与此处所记载及要求保护的 2-[3'-甲氧基甲氧基)亚丙基]-19-去甲- $1\alpha, 25$ -(OH) $_2D_3$ (F-Wit) 与 $1\alpha, 25$ -二羟基维生素 D 猪肠核受体结合的相对活性的曲线图;

[0037] 图 2 为阐明 $1\alpha, 25$ -二羟基维生素 D_3 与此处所记载及要求保护的 2-(3'-羟基亚丙基)-19-去甲- $1\alpha, 25$ -(OH) $_2D_3$ 的 E-异构体 (1AGR)、2-(3'-羟基亚丙基)-19-去甲-(20S)- $1\alpha, 25$ -(OH) $_2D_3$ 的 E-异构体 (1AGS)、2-(3'-羟基亚丙基)-19-去甲- $1\alpha,$

25-(OH)₂D₃ 的 Z- 异构体 (2AGR)、以及 2-(3' - 羟基亚丙基)-19- 去甲-1 α ,25-(OH)₂D₃ 的 Z- 异构体 (2AGS) 的相对活性的曲线图；

[0038] 图 3 为阐明作为 1 α ,25- 二羟基维生素 D₃、(20S)-2- 亚甲基-19- 去甲-1 α ,25- 二羟基维生素 D₃(2MD) 以及此处所记载及要求保护的 2-[(3' - 甲氧基甲氧基) 亚丙基]-19- 去甲-1 α ,25-(OH)₂D₃(F-Wit)、2-(3' - 羟基亚丙基)-19- 去甲-1 α ,25-(OH)₂D₃ 的 E- 异构体 (1AGR), 以及 2-(3' - 羟基亚丙基)-19- 去甲-(20S)-1 α ,25-(OH)₂D₃ 的 E- 异构体 (1AGS) 浓度的函数的 HL-60 细胞分化百分率的曲线图；

[0039] 图 4 为阐明作为 1 α ,25- 二羟基维生素、(20S)-2- 亚甲基-19- 去甲-1 α ,25- 二羟基维生素 D₃(2MD) 以及此处所记载及要求保护的 2-[(3' - 甲氧基甲氧基) 亚丙基]-19- 去甲-1 α ,25-(OH)₂D₃(F-Wit)、2-(3' - 羟基亚丙基)-19- 去甲-1 α ,25-(OH)₂D₃ 的 E- 异构体 (1AGR), 以及 2-(3' - 羟基亚丙基)-19- 去甲-(20S)-1 α ,25-(OH)₂D₃ 的 E- 异构体 (1AGS) 浓度的函数的转录活性的曲线图；

[0040] 图 5 为阐明在各种剂量下与对照品 (载体) 及 (20S)-2- 亚甲基-19- 去甲-1 α ,25- 二羟基维生素 D₃(2MD) 相比的 2-[(3' - 甲氧基甲氧基) 亚丙基]-19- 去甲-1 α ,25-(OH)₂D₃(F-Wit)、2-(3' - 羟基亚丙基)-19- 去甲-1 α ,25-(OH)₂D₃ 的 E- 异构体 (1AGR)、以及 2-(3' - 羟基亚丙基)-19- 去甲-(20S)-1 α ,25-(OH)₂D₃ 的 E- 异构体 (1AGS) 的肠内钙转运活性的柱状图；

[0041] 图 6 为阐明在各种剂量下与对照品 (载体) 及 (20S)-2- 亚甲基-19- 去甲-1 α ,25- 二羟基维生素 D₃(2MD) 相比的 2-[(3' - 甲氧基甲氧基) 亚丙基]-19- 去甲-1 α ,25-(OH)₂D₃(F-Wit)、2-(3' - 羟基亚丙基)-19- 去甲-1 α ,25-(OH)₂D₃ 的 E- 异构体 (1AGR)、以及 2-(3' - 羟基亚丙基)-19- 去甲-(20S)-1 α ,25-(OH)₂D₃ 的 E- 异构体 (1AGS) 的骨钙动员活性的柱状图。

具体实施方式

[0042] 在说明书及权利要求书中所使用的术语“羟基保护基”表示通常用于暂时保护羟基官能团的任意基团,如烷氧基羰基、酰基、烷基甲硅烷基或烷基芳基甲硅烷基(下文简称为“甲硅烷基”)以及烷氧基烷基。烷氧基羰基保护基为烷基-O-CO-基团如甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、异丙氧基羰基、丁氧基羰基、异丁氧基羰基、叔-丁氧基羰基、苄氧基羰基或烯丙氧基羰基。术语“酰基”表示 1 至 6 个碳的烷酰基,包括它们的所有同分异构体形式,或者 1 至 6 个碳的羧烷酰基,如草酰基、丙二酰基、琥珀酰基、戊二酰基,或者芳香酰基如苯甲酰基,或卤素、硝基或烷基取代苯甲酰基。说明书及权利要求书中所使用的词语“烷基”表示 1 至 10 个碳的直链或支链烷基,包括它们的所有同分异构体形式。烷氧基烷基保护基为诸如甲氧基甲基、乙氧基甲基、甲氧基乙氧基甲基、或四氢呋喃基与四氢吡喃基的基团。优选的甲硅烷基保护基为三甲基甲硅烷基、三乙基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基、二丁基甲基甲硅烷基、二苯基甲基甲硅烷基、苯基二甲基甲硅烷基、二苯基-叔丁基甲硅烷基以及类似的烷基化的甲硅烷基。术语“芳基”指苯基,或烷基、硝基或卤素取代的苯基。

[0043] 如上述定义,“被保护的羟基”是指通过任意上述通常用于暂时性或永久性保护羟基官能团的基团如甲硅烷基、烷氧基烷基、酰基或烷氧基羰基所衍生或保护的羟基。术语“羟基烷基”、“氘代烷基”、“氟代烷基”是指分别由一个或多个羟基、氘或氟取代的烷基。

[0044] 本说明书中应注意的是,术语“24-高”是指在侧链的碳 24 位增加一个亚甲基,而术语“24-双高”是指在侧链的碳 24 位增加两个亚甲基。同样地,术语“三高”是指增加三个亚甲基。同样,术语“26,27-二甲基”是指在碳 26 与 27 位各增加一个甲基从而例如 R³ 与 R⁴ 为乙基。同样地,术语“26,27-二乙基”是指在碳 26 与 27 位各增加一个乙基从而 R³ 与 R⁴ 为丙基。

[0045] 在下列不饱和侧链与饱和侧链化合物的列表中,如果连到碳 20 位的甲基处于表位或非天然构型,术语“20(S)”或“20-表”应包括于每个下列所列举的化合物中。同样,如果该侧链在 20、22 或 23 任一位置包含氧原子取代,则术语“20-氧杂”、“22-氧杂”或“23-氧杂”应分别加入所列举的化合物中。若需要,所列举化合物也可为维生素 D₂ 类型。

[0046] 当其侧链为不饱和时,结构式 I 的 2-亚丙基-19-去甲维生素 D 化合物的具体并优选的实例为:

[0047] 2-(3'-羟基亚丙基)-19-去甲-1 α -羟基-22-去氢维生素 D₃;

[0048] 2-(3'-羟基亚丙基)-19-去甲-25-羟基-22-去氢维生素 D₃;

[0049] 2-(3'-羟基亚丙基)-19-去甲-1 α ,25-二羟基-22-去氢维生素 D₃;

[0050] 2-(3'-羟基亚丙基)-19-去甲-24-高-1,25-二羟基-22-去氢维生素 D₃;

[0051] 2-(3'-羟基亚丙基)-19-去甲-24-双高-1,25-二羟基-22-去氢维生素 D₃;

[0052] 2-(3'-羟基亚丙基)-19-去甲-24-三高-1,25-二羟基-22-去氢维生素 D₃;

[0053] 2-(3'-羟基亚丙基)-19-去甲-26,27-二甲基-24-高-1,25-二羟基-22-去氢维生素 D₃;

[0054] 2-(3'-羟基亚丙基)-19-去甲-26,27-二甲基-24-双高-1,25-二羟基-22-去氢维生素 D₃;

[0055] 2-(3'-羟基亚丙基)-19-去甲-26,27-二甲基-24-三高-1,25-二羟基-22-去氢维生素 D₃;

[0056] 2-(3'-羟基亚丙基)-19-去甲-26,27-二乙基-24-高-1,25-二羟基-22-去氢维生素 D₃;

[0057] 2-(3'-羟基亚丙基)-19-去甲-26,27-二乙基-24-双高-1,25-二羟基-22-去氢维生素 D₃;

[0058] 2-(3'-羟基亚丙基)-19-去甲-26,27-二乙基-24-三高-1,25-二羟基-22-去氢维生素 D₃;

[0059] 2-(3'-羟基亚丙基)-19-去甲-26,27-二丙基-24-高-1,25-二羟基-22-去氢维生素 D₃;

[0060] 2-(3'-羟基亚丙基)-19-去甲-26,27-二丙基-24-双高-1,25-二羟基-22-去氢维生素 D₃;以及

[0061] 2-(3'-羟基亚丙基)-19-去甲-26,27-二丙基-24-三高-1,25-二羟基-22-去氢维生素 D₃。

[0062] 对于上述不饱和化合物而言,应注意位于侧链 22 与 23 位碳原子之间的双键可为(E)构型或(Z)构型。因此,视其构型而定,术语“22,23(E)”或“22,23(Z)”可包含于上述各个所列举的化合物中。同样,通常将位于 22 与 23 位碳原子之间的双键标记为“ Δ^{22} ”。因而,例如以上所列举的第四种化合物可写成 2-(3'-羟基亚丙基)-19-去甲-24-高-22,

23(E)- Δ^{22} -1,25-(OH)₂D₃, 其中双键为 (E) 构型。类似地, 如果连接到碳 20 位的甲基为非天然构型, 则该化合物可写成 2-(3'-羟基亚丙基)-19-去甲-20(S)-24-高-22, 23(E)- Δ^{22} -1,25-(OH)₂D₃。

[0063] 当其侧链为饱和时, 结构式 I 的 2-亚丙基-19-去甲维生素 D 化合物的具体并优选的实例为:

[0064] 2-(3'-羟基亚丙基)-19-去甲-1 α -羟基维生素 D₃;

[0065] 2-(3'-羟基亚丙基)-19-去甲-25-羟基维生素 D₃;

[0066] 2-(3'-羟基亚丙基)-19-去甲-1 α ,25-二羟基维生素 D₃;

[0067] 2-(3'-羟基亚丙基)-19-去甲-24-高-1,25-二羟基维生素 D₃;

[0068] 2-(3'-羟基亚丙基)-19-去甲-24-双高-1,25-二羟基维生素 D₃;

[0069] 2-(3'-羟基亚丙基)-19-去甲-24-三高-1,25-二羟基维生素 D₃;

[0070] 2-(3'-羟基亚丙基)-19-去甲-26,27-二甲基-24-高-1,25-二羟基维生素 D₃;

[0071] 2-(3'-羟基亚丙基)-19-去甲-26,27-二甲基-24-双高-1,25-二羟基维生素 D₃;

[0072] 2-(3'-羟基亚丙基)-19-去甲-26,27-二甲基-24-三高-1,25-二羟基维生素 D₃;

[0073] 2-(3'-羟基亚丙基)-19-去甲-26,27-二乙基-24-高-1,25-二羟基维生素 D₃;

[0074] 2-(3'-羟基亚丙基)-19-去甲-26,27-二乙基-24-双高-1,25-二羟基维生素 D₃;

[0075] 2-(3'-羟基亚丙基)-19-去甲-26,27-二乙基-24-三高-1,25-二羟基维生素 D₃;

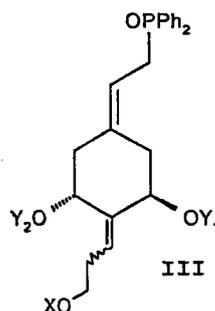
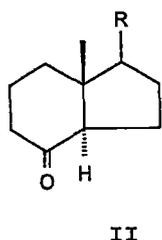
[0076] 2-(3'-羟基亚丙基)-19-去甲-26,27-二丙基-24-高-1,25-二羟基维生素 D₃;

[0077] 2-(3'-羟基亚丙基)-19-去甲-26,27-二丙基-24-双高-1,25-二羟基维生素 D₃;

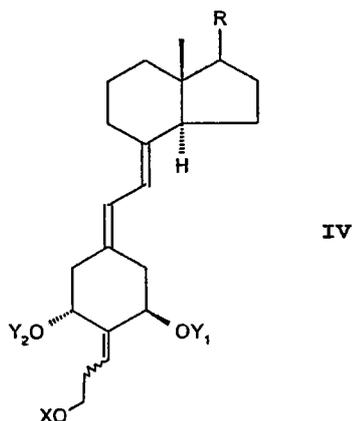
[0078] 2-(3'-羟基亚丙基)-19-去甲-26,27-二丙基-24-三高-1,25-二羟基维生素 D₃;

[0079] 基本结构式 I 的 C-2 位含被取代的亚丙基部分的 1 α -羟基-19-去甲维生素 D 化合物的制备可通过普通的常规方法实现, 即双环 Windaus-Grundmann 类酮 II 与烯丙基氧化膦 III 缩合生成相应的羟基被保护的维生素 D 类似物 IV, 接着在 C-1 及 C-3 位脱保护。

[0080]



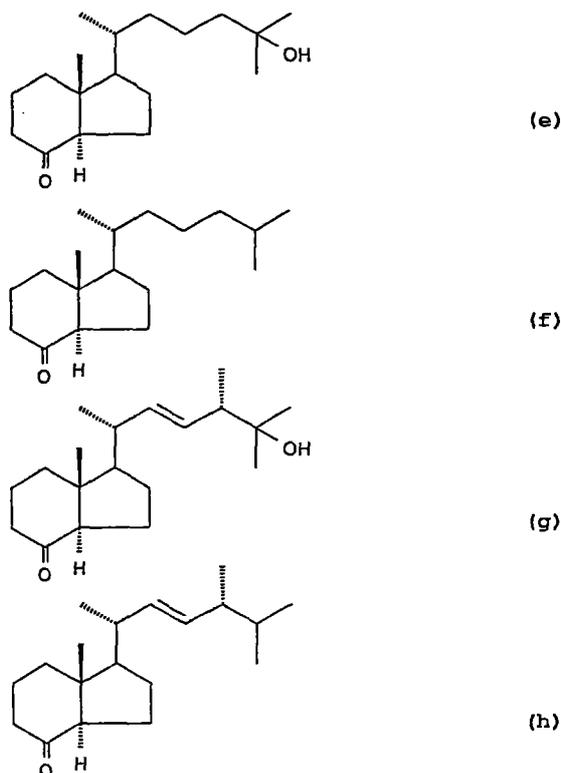
[0081]



[0082] 在结构 II 及 III 中, 基团 Y_1 、 Y_2 、 X 及 R 代表上述定义的基团; Y_1 、 Y_2 及 X 优选为羟基保护基, 也应理解为 R 上任何可能敏感、或干扰缩合反应的官能团都如本领域所熟知地加以适当的保护。上述过程表现了汇集成概念的应用, 其已经有效用于维生素 D 化合物的制备 (如 Lythgoe 等, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 590 (1978); Lythgoe, *Chem. Soc. Rev.* 9, 449 (1983); Toh 等, *J. Org. Chem.* 48, 1414 (1983); Baggiolini 等, *J. Org. Chem.* 51, 3098 (1986); Sardina 等, *J. Org. Chem.* 51, 1264 (1986); *J. Org. Chem.* 51, 1269 (1986); DeLuca 等, 美国专利 No. 5, 086, 191; DeLuca 等, 美国专利 No. 5, 536, 713)。

[0083] 通式 II 的茛烷酮 (Hydrindanone) 为已知, 或者可通过已知的方法制备。该已知双环酮特别重要的具体实例为含上述侧链 (a)、(b)、(c) 及 (d) 的结构, 即 25-羟基 Grundmann' s 酮 (e) [Baggiolini 等, *J. Org. Chem.*, 51, 3098 (1986)]; Grundmann' s 酮 (f) [Inhoffen 等, *Chem. Ber.* 90, 664 (1957)]; 25-羟基 Windaus 酮 (g) [Baggiolini 等, *J. Org. Chem.*, 51, 3098 (1986)] 以及 Windaus 酮 (h) [Windaus 等, *Ann.*, 524, 297 (1936)]:

[0084]



[0085] 如前所述,已开发出一种新的合成路线用于制备所需的通式 III 的氧化膦,该路线是以从商品名 (1R,3R,4S,5R)-(-)-奎尼酸得到的双环内酯 1 开始的 [Hanessian 等, J. Org. Chem. 62,465(1997)]。路线图 1 概括了将起始的内酯 1 转化为所需的 A-环合成子的全部转化过程。如此,1 的两个仲羟基之一(C-3 位的平伏羟基)被选择性地以叔丁基二甲基甲硅烷基醚(TBDMS)保护,之后另一个羟基用 Dess-Martin 过碘烷(periodinane)试剂氧化另一羟基生成 4-酮 3。该叔-1-羟基经乙酰化并使所得的乙酰氧基酮 4 与由适当的磷盐生成的内鎓盐发生 Wittig 反应。对用于该目的的磷盐的选择应考虑到最终的 19-去甲维生素 D 的结构。如果试图合成带有在末端碳原子上由某些非羟基的官能基取代的 2-亚丙基部分的 19-去甲维生素 D 类似物时,可能需要将该亚丙基片段引入到酮类化合物 4 的碳 4 位。这种状况在如实施例 I 的试验部分得以例证,所述实施例 I 中描述了 1 α ,25-二羟基-2-[3'-(甲氧基甲氧基)-亚丙基]-19-去甲维生素 D₃(21) 的合成。在试图合成 1 α ,25-二羟基-2-(3'-羟基亚甲基)-19-去甲维生素 D 类似物的情况下,可能需要将该被保护的 3-羟基亚丙基片段连接到化合物 4 的碳 4 位。这种状况在如实施例 II 的试验部分得以例证,所述实施例 II 中描述了 1 α ,25-二羟基-2-[3'-羟基亚丙基]-19-去甲维生素 D₃(24a,b) 的 E 和 Z 几何异构体以及其相应的 20S-对映体的 E 和 Z 的几何异构体(25a,b) 的合成。用于这些过程中的磷盐 A 及 B 是由 3-溴-1-丙醇制备而成。如此,在第一步合成中,酮内酯 4 与由溴化磷及正丁基锂生成的内鎓盐的 Wittig 反应可生成两种同分异构的烯类化合物 5a 及 5b,其比例约为 5 : 1。用硼氢化钠或其它适当的还原剂(如氢化铝锂)同时还原主要化合物 5a 的内酯环及乙酰氧基生成三元醇 7(路线图 II),该醇随后经高碘酸钠氧化生成环己酮衍生物 9。该方法的下一步包括将仲羟基保护为 TBDMS 醚以及随后酮 11 与甲基(三甲基甲硅烷基)乙酸酯发生 Peterson 反应。所得的烯丙基酯 13a 与 13b(异构体比例约 7 : 1) 的混合物经 DIBALH 或其它适当的还原剂(如氢化铝锂)处理,并将所得的烯丙基醇 15a 与 15b 随后转化为所需的 A-环氧化膦 17a 及 17b。该最终转化包括 3 步,即用正丁基锂及对甲苯磺酰氯原位进行甲苯磺酰基化,接着与二苯基磷锂盐反应并用过氧化氢氧化。或者,在第二步合成中酮内酯 4 与由溴化磷产生的内鎓盐实施 Wittig 反应并且产生同分异构的烯炔 6a 及 6b,其比例为约 3 : 2。还原与高碘酸盐氧化接着甲硅烷基化生成相应的酮类化合物 12。之后的 Peterson 反应生成烯丙基酯 14a 及 14b(异构体比例为约 6 : 1) 的混合物,它们分别转化为氧化膦 18a 及 18b。

[0086] 若干 2-亚甲基-19-去甲维生素 D 化合物可使用 A 环合成子 17a、17b 与 18a、18b 以及适当的含所需侧链结构的 Windaus-Grundmann 酮来合成。因此,如由 17a 与苯基锂产生的磷氧基锂碳负离子(lithermphosphinoxy carbanion)与根据发表的程序 [Sicinski 等, J. Med. Chem. 37,3730(1994)] 制备的 25-羟基被保护的 Grundmann's 酮 19a 进行 Wittig-Horner 偶联(路线图 III),得到所需的被保护的维生素化合物 20。在以四丁基氟化铵脱保护该化合物后获得 1 α ,25-二羟基-2-[3'-(甲氧基甲氧基)-亚丙基]-19-去甲维生素 D₃(21)。或者,由 18a、18b 和苯基锂产生的阴离子与 25-羟基被保护的 Grundmann's 酮 19a 发生 Wittig-Horner 反应,在羟基脱保护后得到所需的 1 α ,25-二羟基-2-(3'-羟基亚丙基)-19-去甲维生素 D₃ 的 E-及 Z-异构体(24a,b),而氧化膦 18a、18b 与 (20S)-Grundmann's 酮衍生物 19b 的偶联反应以及之后的水解反应导致生成相应的 (20S)-1 α ,25-二羟基-2-(3'-羟基亚丙基)-19-去甲维生素 D₃ 的 E-及 Z-异构体(25a,

b)。

[0087] 如上所述,其它 19- 去甲维生素 D 类似物可根据此处揭示的方法合成。

[0088] 本发明通过下列例证性的实施例来描述。在这些实施例中,以阿拉伯数字(如 1、2、3 等)标记的具体产物是指前述说明以及路线图 I、路线图 II 以及路线图 III 中所标记的具体结构。

[0089] 实施例

[0090] 化学. 熔点(未校正)由 Thomas-Hoover 毛细管熔点仪测定。紫外吸收光谱由 Perkin-Elmer Lambda 3B UV-VIS 分光光度计在乙醇中记录。¹H 核磁共振(NMR)光谱用 Bruker Instruments DMX-400 和 DMX-500Avance 控制台光谱仪在氘代氯仿(deteriochloroform)中于 400 和 500MHz 下记录。¹³C 核磁共振(NMR)光谱用 Bruker Instruments DMX-500Avance 控制台光谱仪在氘代氯仿中于 125MHz 下记录。化学位移(δ)从内标 Me₄Si(δ 0.00)向低场记录。电子轰击(EI)质谱使用 Micromass AutoSpec(Beverly, MA) 仪器获得。高效液相色谱(HPLC)在配有 6000A 型溶剂传输系统、U6K 型 Universal 注射器及 486 型可调吸收检测器的 Waters Associates 液相上进行。THF 在使用前由苯甲酮羰游基钠在氩气下新蒸馏。

[0091] 实施例 1

[0092] 1 α , 25- 二羟基 -2-[(3' - 甲氧基甲氧基) 亚丙基]-19- 去甲维生素 D₃ 的制备

[0093] 如之前所述,首先参考路线图 I,起始的双环内酯 1 可从商品(-)-奎尼酸获得 [Hanessian 等, J. Org. Chem. 62, 465(1997)]。

[0094] (a) 内酯 1 中 3- 羟基的保护

[0095] (1R, 3R, 4S, 5R)-1, 4- 二羟基 -3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基) 氧基]-6- 氧杂 - 双环 [3. 2. 1] 辛烷 -7- 酮 (2)。0 °C 下向搅拌的内酯 1 (1. 80g, 10. 34mmol) 与咪唑 (2. 63g, 38. 2mmol) 在无水 DMF 中的溶液内加入叔丁基二甲基甲硅烷基氯 (1. 80g, 11. 9mmol)。将混合物在 0 °C 下搅拌 30 分钟,在室温下搅拌 1h, 倒入水中用乙酸乙酯和乙醚萃取。有机层用水洗若干次、干燥 (MgSO₄)、蒸发得到无色结晶残余物,该残余物以己烷 / 乙酸乙酯重结晶得到 2. 12g 纯的 2。母液经蒸发并用快速色谱 (flash chromatography) 纯化。用己烷 / 乙酸乙酯 (8 : 2) 洗脱得到额外量的结晶单醚 2 (0. 14g, 总收率 76%) 以及一定量的结晶的同质异构的 (3-OH, 4-OTBDMS) 醚 (0. 10g, 3%)。2 : 熔点 90-94 °C (己烷); [α]_D²⁴-44 ° (c 1. 00CHCl₃); ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 0. 095 (6H, s, 2 \times SiCH₃), 0. 901 (9H, s, Si-t-Bu), ca. 2. 0 (2H, br m, 2 α - 与 2 β -H), 2. 29 (1H, ddd, J = 11. 6, 6. 0, 2. 6Hz, 8 β -H), 2. 63 (1H, d, J = 11. 6Hz, 8 α -H), 3. 89 (1H, ddd, J = 10. 4, 7. 0, 4. 5Hz, 3 β -H), 3. 98 (1H, t, J = 4. 6Hz, 4 β -H), 4. 88 (1H, dd, J = 6. 0, 4. 8Hz, 5 α -H); ¹³CNMR (125MHz) δ -5. 0 (Si-CH₃), -4. 7 (Si-CH₃), 17. 9 [C(CH₃)₃], 25. 6 [C(CH₃)₃], 36. 4 (C₈), 40. 2 (C₂), 65. 8 (C₄), 67. 0 (C₃), 71. 9 (C₁), 76. 3 (C₅), 177. 9 (C = O), MS (EI) m/z (相对丰度) 288 (M⁺, 1), 231 (41), 213 (21), 185 (85), 75 (100); HRMS (ESI), 精确质量计算为 C₁₃H₂₄O₅SiNa (M⁺+Na) 311. 1291, 测量值 311. 1287; C₁₃H₂₄O₅Si 元素分析计算值 :C, 54. 14, H, 8. 39. 测得值 :C, 53. 94, H, 8. 36。

[0096] (b) 二羟基内酯 2 中 4- 羟基的氧化。

[0097] (1R, 3R, 5R)-3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基) 氧基]-1- 羟基 -6- 氧杂 - 双环

[3.2.1] 辛烷-4,7-二酮 (3)。向搅拌的 Dess-Martin 过碘烷试剂 (6.60g, 15.5mmol) 的无水 CH_2Cl_2 (100mL) 混悬液中加入化合物 2 (3.86g, 13.4mmol)。将该混合物于室温下搅拌 18h, 倒入水中用乙酸乙酯萃取。有机层用水洗若干次、干燥 (MgSO_4)、蒸发得到油状残余物, 该残余物通过冷却缓慢结晶 (3.67g, 95%)。TLC 显示得到高纯度的酮 3, 它无需进一步纯化即用于下一步中。通过己烷重结晶得到分析用样品。3: 熔点 92-95°C; $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.040 与 0.133 (3H 和 3H, 各为 s, 2xSiCH₃), 0.895 (9H, s, Si-t-Bu), 2.15 (1H, dd, J = 12.4, 10.4Hz, 2 α -H), 2.42 (1H, d, J = 12.5Hz, 8 α -H), 2.54 (1H, ddd, J = 12.4, 9.0, 3.9Hz, 2 β -H), 2.86 (1H, ddd, J = 12.5, 6.7, 3.9Hz, 8 β -H), 4.54 (1H, dd, J = 10.4, 9.0Hz, 3 β -H), 4.73 (1H, d, J = 6.7Hz, 5 α -H); $^{13}\text{C NMR}$ (125MHz) δ -5.6 (Si-CH₃), -4.8 (Si-CH₃), 18.2 [$\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$], 25.6 [$\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$], 42.3 (C₈), 43.0 (C₂), 70.3 (C₃), 71.8 (C₁), 78.7 (C₅), 177.1 (C = O), 202.4 (C₄); MS (EI) m/z (相对丰度) 无 M⁺, 271 (M⁺-CH₃, 4), 229 (92), 201 (28), 157 (100); HRMS (ESI) C₉H₁₃O₅Si (M⁺-t-Bu) 精确质量计算值 229.0532, 测量值 229.0539; C₁₃H₂₂O₅Si x H₂O 元素分析计算值: C, 51.29, H, 7.95. 测得值: C, 51.09, H, 7.90.

[0098] (c) 羟基酮 3 中 1-羟基的乙酰化

[0099] (1R, 3R, 5R)-1-乙酰氧基-3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-6-氧杂-双环 [3.2.1] 辛烷-4,7-二酮 (4)。将羟基酮 3 (1.64g, 5.8mmol) 的无水吡啶 (12mL) 和乙酸酐 (5.5mL) 的溶液在室温下搅拌 3h。然后倒入水中并用乙酸乙酯萃取。有机层经饱和 NaHCO_3 、饱和 CuSO_4 及水洗、干燥 (MgSO_4)、蒸发得到油状残余物, 该残余物溶于己烷/乙酸乙酯 (8:2) 并通过短硅胶过滤。蒸发溶剂得到纯的结晶醋酸酯 4 (1.51g, 81%)。通过用己烷/乙酸乙酯重结晶得到分析用样品。4: 熔点 134-7°C; $[\alpha]_D^{24}$ -78° (c1.00CHCl₃); $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.046 和 0.141 (3H 和 3H, 各为 s, 2x SiCH₃), 0.901 (9H, s, Si-t-Bu), 2.17 (3H, s, CH₃CO), 2.28 (1H, dd, J = 12.2, 10.4Hz, 2 α -H), 2.32 (1H, d, J = 12.1Hz, 8 α -H), 2.65 (1H, ddd, J = 12.2, 8.8, 3.9Hz, 2 β -H), 3.56 (1H, ddd, J = 12.1, 6.9, 3.9Hz, 8 β -H), 4.58 (1H, dd, J = 10.4, 8.8Hz, 3 β -H), 4.80 (1H, d, J = 6.9Hz, 5 α -H); $^{13}\text{C NMR}$ (125MHz) δ -5.8 (Si-CH₃), -4.9 (Si-CH₃), 18.2 [$\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$], 20.9 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{-C} = \text{O}$), 25.6 [$\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$], 38.3 (C₈), 40.3 (C₂), 70.4 (C₃), 75.3 (C₁), 78.4 (C₅), 169.1 (CH₃- $\underline{\text{C}} = \text{O}$), 171.5 (C = O), 201.8 (C₄); MS (EI) m/z (相对丰度) 328 (M⁺, 6), 271 (100), 256 (38), 229 (54), 211 (53); HRMS (ESI) C₁₁H₁₅O₆Si (M⁺-t-Bu) 精确质量计算值 271.0638, 测量值: 271.0646; C₁₅H₂₄O₆Si 元素分析计算值: C, 54.86, H, 7.37. 测得值: C, 54.88, H, 7.37.

[0100] (d) 溴化磷 A 的制备

[0101] [3-(甲氧基甲氧基)丙基]三苯基溴化磷 (A)。向 0°C 下的溴甲基甲基醚 (1.3mL, 16mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (4.5mL, 27.7mmol) 的无水 CH_2Cl_2 (50mL) 溶液中加入 3-溴-1-丙醇 (1.0mL, 11mmol), 并将该混合物在 0°C 下搅拌 1h、在室温下搅拌 20h。将反应混合物倒入 1N HCl (150mL) 中, 分离有机相, 将水相用 CH_2Cl_2 萃取。合并的有机相经水洗、 NaHCO_3 稀释、干燥 (MgSO_4) 并蒸发得到浅黄色油状物。将该残余物用快速色谱纯化。用己烷/乙酸乙酯 (95:5) 洗脱得到纯的油状 1-溴-3-(甲氧基甲氧基)丙烷 (1.12g, 55%)。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 2.13 (2H, m, CH₂-CH₂-CH₂), 3.37 (3H, s, O-CH₃), 3.53 (2H, br t, J = 6.5Hz, Br-CH₂), 3.67 (2H, br t, J = 5.8Hz, CH₂-CH₂-O), 4.63 (2H, s, O-CH₂-O).

[0102] 在氩气、搅拌下向 1-溴-3-(甲氧基甲氧基)丙烷 (0.46g, 2.5mmol) 的无水甲

苯 (1.5mL) 溶液中加入三苯基膦 (triphenylphosphine) (0.71g, 2.7mmol)。将该混合物于 100℃ 下加热 20h, 然后冷却至室温。倒出液体后固体残余物用抹刀刮出 (grounded)、过滤, 用乙醚洗涤若干次。在真空干燥器中干燥过夜后得到无色的磷盐结晶 A (0.98g, 88%), 它可以不经进一步纯化而用于 Wittig 反应。A: ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 1.96 (2H, m, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 3.31 (3H, s, O- CH_3), 3.85 (2H, br t, $J = 5.6\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$), 4.00 (2H, m, P- CH_2), 4.60 (2H, s, O- $\text{CH}_2\text{-O}$), 7.70, 7.79 和 7.86 (6H, 3H 和 6H, 各为 m, Ar-H); $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{PBr}$ 元素分析计算值: C, 62.03, H, 5.88, Br, 17.94. 测得值: C, 61.87, H, 5.77, Br, 17.89.

[0103] (e)4-酮 4 与由 A 衍生的内鎓盐的 Wittig 反应

[0104] [(E)-和 (Z)-(1R,3R,5R)-1-乙酰氧基-3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-6-氧杂-4-[3'-(甲氧基甲氧基)亚丙基]双环[3.2.1]辛烷-7-酮 (5a 和 5b)。氩气下、0℃、边搅拌边向溴化磷 A (420mg, 0.94mmol) 的无水 THF (5mL) 溶液中滴加 n-BuLi (1.6M 的己烷溶液, 1.12mL, 1.8mmol)。5 分钟后加入另一部分 A (420mg, 0.94mmol), 将该溶液在 0℃ 下搅拌 10 分钟然后室温下搅拌 20 分钟。将该橙红色混合物冷却至 -78℃, 然后分成 2 等份 (间隔 30 分钟) 虹吸至内酯酮 4 (300mg, 0.91mmol) 的无水 THF (8mL) 溶液中。反应混合物于 -78℃ 搅拌并通过加入含 1% HCl 的盐水来终止反应 (加入第一份 Wittig 试剂后 3h)。加入乙酸乙酯 (9mL)、苯 (6mL)、乙醚 (3mL)、饱和 NaHCO_3 (3mL) 和水 (3mL), 混合物在室温下剧烈搅拌 18h。之后有机相经分离、盐水洗涤、干燥 (MgSO_4) 并蒸发。油状残余物 (主要包括比例为 5 : 1 的同分异构体 5a 和 5b) 经硅胶快速色谱分离。用己烷 / 乙酸乙酯 (85 : 15) 洗脱使产物部分分离: 29mg 的 5b、5a 与 5b 的混合物 (85mg) 以及纯的 5a (176mg; 总收率 77%)。混合部分经二次色谱分离得到几乎完全分离的产物。5a: $[\alpha]_D^{24} -63^\circ$ (c 0.60 CHCl_3); ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 0.074 (6H, s, 2x SiCH_3), 0.914 (9H, s, Si-t-Bu), 2.13 (3H, s, OCH_3), 2.00 (1H, br t, $J = 11.2$, Hz, 2 α -H), 2.10 (1H, d, $J = 10.8$ Hz, 8 α -H), 2.34 (1H, ddd, $J = 11.7, 7.0, 2.9$ Hz, 2 β -H), 2.38 和 2.43 (1H 和 1H, 各为 m, = C- CH_2), 3.31 (1H, ddd, $J = 10.8, 6.5, 2.9$ Hz, 8 β -H), 3.35 (3H, s, O- CH_3), 3.54 和 3.60 (1H 和 1H, 各为 m, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$), 4.41 (1H, t, $J = 8.2$ Hz, 3-H), 4.60 (2H, s, O- $\text{CH}_2\text{-O}$), 5.52 (1H, d, $J = 6.5$ Hz, 5-H), 5.71 (1H, br t, $J = 7.1$ Hz, = CH); ^{13}C NMR (125MHz) δ -5.1 (Si- CH_3), -4.9 (Si- CH_3), 18.1 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 21.1 ($\text{CH}_3\text{-C} = \text{O}$), 25.7 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 27.5 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C} =$), 40.5 (C_8), 41.5 (C_2), 55.2 (O- CH_3), 66.7 (O- $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 66.8 (C_3), 77.1 (C_1), 73.9 (C_5), 96.3 (O- $\text{CH}_2\text{-O}$), 121.9 (= C-CH_2), 136.8 (C_4), 169.1 ($\text{CH}_3\text{-C} = \text{O}$), 172.9 (C = O); MS (EI) m/z (相对丰度), 无 M^+ , 383 ($\text{M}^+\text{-OCH}_3$, 3), 357 (10), 325 (44), 297 (12), 267 (15), 265 (40), 237 (89), 75 (100); HRMS (ESI) $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{O}_7\text{SiNa}$ ($\text{M}^+\text{+Na}$) 精确质量计算值 437.1972, 测量值: 437.1975.

[0105] 5b: ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 0.108 和 0.125 (3H 和 3H, 各为 s, 2x SiCH_3), 0.912 (9H, s, Si-t-Bu), 2.13 (3H, s, OCH_3), 2.15 (1H, dd, $J = 12.6, 8.3$ Hz, 2 α -H), 2.31 (1H, d, $J = 10.8$ Hz, 8 α -H), 2.33 (1H, 2-H 与 8 α -H 重叠), 2.67 和 2.73 (1H 和 1H, 各为 m, = C- CH_2), 3.25 (1H, ddd, $J = 10.8, 6.3, 2.8$ Hz, 8 β -H), 3.36 (3H, s, O- CH_3), 3.55 (2H, m, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$), 4.61 (2H, s, O- $\text{CH}_2\text{-O}$), 4.71 (1H, br t, $J \sim 7$ Hz, 3 β -H), 4.94 (1H, d, $J = 6.3$ Hz, 5 α -H), 5.64 (1H, dt, $J = 1.7, 7.1$ Hz, = CH); ^{13}C NMR (125MHz) δ -4.6 (Si- CH_3), -4.5 (Si- CH_3), 17.9 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 21.1 ($\text{CH}_3\text{-C} = \text{O}$), 25.7 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 27.8 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C} =$), 38.9 (C_8), 41.2 (C_2), 55.3 (O- CH_3), 67.1 (O- $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 67.2 (C_3),

77.1 (C_1), 81.8 (C_5), 96.4 ($O-CH_2-O$), 128.9 ($=C-CH_2$), 134.8 (C_4), 169.1 ($CH_3-C=O$), 173.0 ($C=O$); MS (EI) m/z (相对丰度), 无 M^+ , 383 (M^+-OCH_3 , 2), 357 (2), 325 (22), 297 (17), 267 (35), 265 (14), 237 (96), 75 (100); HRMS (ESI) $C_{20}H_{34}O_7SiNa$ (M^++Na) 精确质量计算值: 437.1972, 测量值: 437.1974.

[0106] (f) 乙酰氧基内酯 5a 的还原 (路线图 II)

[0107] [(E)-(1'R, 3'R, 5'R)-3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-1', 5-二羟基-4'-[3''-(甲氧基甲氧基)亚丙基]环己基]甲醇 (7)。 (a) 0°C 下向化合物 5a (165mg, 0.40mmol) 的无水乙醇 (5mL) 搅拌溶液中加入 $NaBH_4$ (151mg, 4.0mmol), 并将该混合物于 0°C 搅拌 1h, 然后于 6°C 搅拌 10h, 室温下搅拌 2h。加入饱和的 NH_4Cl , 混合物倒入盐水中, 用乙醚和二氯甲烷萃取若干次。萃取物用盐水洗涤、合并、干燥 ($MgSO_4$) 并蒸发。油状残余物经快速色谱纯化。用己烷/乙酸乙酯 (2:8) 洗脱得到纯的无色油状的三醇 7 (115mg, 79%)。 7: $[\alpha]_D^{24} -59^\circ$ (c 1.40 $CHCl_3$); 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 0.087 和 0.110 (3H 和 3H, 各为 s, 2x $SiCH_3$), 0.895 (9H, s, $Si-t-Bu$), 1.66 (1H, dd, $J = 13.0, 9.1$ Hz, 6 β -H), 1.69 (1H, dd, $J = 13.8, 3.1$ Hz, 2 β -H), 1.84 (1H, s, OH), 1.96 (1H, ddd, $J = 13.8, 5.0, 1.7$ Hz, 2 α -H), 2.04 (1H, ddd, $J = 13.0, 4.6, 1.7$ Hz, 6 α -H), 2.54 (1H, s, OH), 2.63 (2H, m, $=C-CH_2$), 3.34 (3H, s, $O-CH_3$), 3.39 和 3.50 (1H 和 1H, D_2O 后: 各为 d, $J = 11.0$ Hz, CH_2-OH), 3.50 (1H, s, OH), 3.58 (2H, m, CH_2-CH_2-O), 4.19 (1H, s, OH), 4.47 (1H, m, $w/2 = 10$ Hz, 3 β -H), 4.63 (2H, s, $-O-CH_2-O$), 4.89 (1H, m; D_2O 后: dd, $J = 9.1, 4.6$ Hz, 5 α -H), 5.51 (1H, t, $J = 8.3$ Hz, $=CH$); ^{13}C NMR (125MHz) δ -5.2 ($Si-CH_3$), -4.7 ($Si-CH_3$), 18.0 [$C(CH_3)_3$], 25.7 [$C(CH_3)_3$], 27.2 ($CH_2-CH_2-C=$), 41.3 (C_2), 44.1 (C_6), 55.4 ($O-CH_3$), 66.4 (C_5), 66.7 ($O-CH_2-CH_2$), 70.3 (CH_2-OH), 73.7 (C_1), 75.9 (C_3), 96.4 ($O-CH_2-O$), 122.0 ($=C-CH_2$), 144.2 (C_4); MS (EI) m/z (相对丰度), 无 M^+ , 358 (M^+-H_2O , 2), 327 (3), 297 (3), 239 (17), 75 (100); HRMS (ESI) $C_{18}H_{36}O_6SiNa$ (M^++Na) 精确质量计算值: 399.2179, 测量值: 399.2198.

[0108] (b) 0°C 下向化合物 5a (186mg, 0.45mmol) 的无水 THF (17mL) 溶液中加入 $LiAlH_4$ (128mg, 3.42mmol) 并将该混合物于 0°C 搅拌 1h、室温搅拌 3h。混合物小心倒入饱和的 Na_2SO_4 溶液中、用乙酸乙酯和乙醚萃取若干次。有机层经盐水洗涤、干燥 ($MgSO_4$) 并蒸发。油状残余物经快速色谱纯化。用己烷/乙酸乙酯 (2:8) 洗脱得到纯的无色油状的三醇 8 (100mg, 59%)。

[0109] (g) 邻二醇 7 的断裂

[0110] [(E)-(3R, 5R)-3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-羟基-4-[3'-(甲氧基甲氧基)亚丙基]]环己酮 (9)。0°C 下将用高碘酸钠饱和的水 (1.2mL) 加入到三醇 7 (79mg, 0.21mmol) 的甲醇溶液 (5mL) 中。该溶液于 0°C 搅拌 1h, 倒入盐水中, 用乙酸乙酯和乙醚萃取。萃取物用盐水洗涤、干燥 ($MgSO_4$)、蒸发。油状残余物用己烷/ CH_2Cl_2 重新溶解并通过 Sep-Pak 小柱。用己烷/乙酸乙酯 (7:3) 洗脱得到油状在冰箱中缓慢结晶的纯羟基酮 9 (64mg, 88%)。 9: $[\alpha]_D^{24} +41^\circ$ (c 1.45 $CHCl_3$); 1H MR (500MHz, $CDCl_3$) δ 0.048 和 0.076 (3H 和 3H, 各为 s, 2x $SiCH_3$), 0.863 (9H, s, $Si-t-Bu$), 2.34 (1H, m, $=C-CH_2$ 之一), 2.50 (1H, dd, $J = 16.0, 6.0$ Hz, 2 α -H), 2.62 (1H, m, dd, $J = 16.1, 3.2$ Hz, 6-H 之一), 2.65 (1H, m, $=C-CH_2$), 2.70 (1H, dd, $J = 16.0, 3.4$ Hz, 2 β -H), 2.75 (1H, dd, $J = 16.1, 3.4$ Hz, 6-H 之一), 3.33 (3H, s, $O-CH_3$), 3.53 和 3.74 (1H 和 1H, 各为 m, CH_2-CH_2-O), 4.62 (3H, br m, 3-H 和 $O-CH_2-O$),

4.95(1H, t, $J \sim 3.3$ Hz, 5α -H), 5.73(1H, dd, $J = 10.2, 6.3$ Hz, = CH); ^{13}C NMR(125MHz) δ -4.9(Si-CH₃), -4.7(Si-CH₃), 18.0[C(CH₃)₃], 25.6[C(CH₃)₃], 28.0(CH₂-CH₂-C =), 45.3(C₂), 48.3(C₆), 55.4(O-CH₃), 63.1(C₅), 65.7(O-CH₂-CH₂), 70.3(C₃), 96.3(O-CH₂-O), 126.7(= C-CH₂), 142.5(C₄), 208.7(C₁); MS m/z (相对丰度), 无 M⁺, 313(M⁺-OCH₃, 3), 287(15), 269(7), 255(21), 237(11), 227(68), 225(91), 213(17), 195(57), 75(100); HRMS(ESI)C₁₃H₂₁O₅Si(M⁺-t-Bu) 精确质量计算为: 287.1315, 测量值: 287.1312.

[0111] (h) 羟基酮 9 中 5-羟基的保护。

[0112] [(3R,5R)-3,5-双[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-4-[3'-(甲氧基甲氧基)亚丙基]环己酮(11)。-50℃下向羟基酮 9(40mg, 117 μmol) 的无水 CH₂Cl₂(0.4mL) 溶液中加入 2,6-二甲基吡啶(32 μL, 274 μmol) 和叔丁基二甲基甲硅烷基三氟甲磺酸(t-butyl dimethylsilyl triflate)(56 μL, 240 μmol)。该混合物于 -50℃搅拌 5 分钟, 然后升温至 -15℃并在该温度下又搅拌 30 分钟。加入苯和水并将该混合物倒入水中, 用苯萃取。萃取物用饱和 CuSO₄ 和水洗涤、干燥(MgSO₄) 并蒸发。油状残余物重新溶于己烷并经硅胶快速色谱纯化。用己烷/乙酸乙酯(95:5)洗脱得到无色油状的纯的被保护的酮 11(30mg, 57%; 基于回收的底物计算为 66%) 以及未反应的 9(6mg)。11: $[\alpha]_{\text{D}}^{24} -26^\circ$ (c0.30CHCl₃); ^1H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 0.019 和 0.065(3H 和 9H, 各为 s, 4x SiCH₃), 0.838 和 0.912(9H 和 9H, 各为 s, 2x Si-t-Bu), 2.32(1H, dd, $J = 14.1, 10.4$ Hz, 2α -H), 2.45(3H, br m, = C-CH₂ 和 6α -H), 2.53(1H, ddd, $J = 14.4, 3.2, 2.1$ Hz, 6β -H), 2.75(1H, ddd, $J = 14.1, 5.6, 2.1$ Hz, 2β -H), 3.36(3H, s, O-CH₃), 3.58(2H, m, CH₂-CH₂-O), 4.62(2H, s, O-CH₂-O), 4.75(1H, ddd, $J = 10.4, 5.6, 1.4$ Hz, 3β -H), 5.01(1H, t, $J \sim 3.2$ Hz, 5α -H), 5.70(1H, dt, $J = 1.7, 7.8$ Hz, = CH); ^{13}C MR(125MHz) δ -5.08(Si-CH₃), -5.06(Si-CH₃), -5.05(Si-CH₃), -5.00(Si-CH₃), 17.9[C(CH₃)₃], 25.5[C(CH₃)₃], 27.7(CH₂-CH₂-C =), 50.2(C₆), 52.4(C₂), 55.2(O-CH₃), 65.8(C₃), 67.1(O-CH₂-CH₂), 67.8(C₅), 96.4(O-CH₂-O), 118.5(= C-CH₂), 141.5(C₄), 207.5(C₁); MS(EI) m/z (相对丰度) 443(M⁺+H, 2), 427(M⁺-CH₃, 5), 401(55), 371(15), 339(20), 75(100); C₁₂H₄₃O₄Si₂(M⁺-CH₃) 精确质量计算值: 427.2700, 测量值: 427.2701.

[0113] 烯丙基酯 13a 和 13b 的制备

[0114] [(E)-和(Z)-(3'R,5'R)-3',5'-双[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-4'-[3''-(甲氧基甲氧基)亚丙基]环亚己基]乙酸甲酯(13a 和 13b)。氩气 -78℃搅拌下向二异丙胺(25 μL, 0.18mmol) 的无水 THF(0.15mL) 溶液中加入 n-BuLi(2.5M 的己烷溶液, 72 μL, 0.18mmol) 中, 然后加入甲基(三甲基甲硅烷基)醋酸酯(30 μL, 0.18mmol)。15 分钟后加入酮 11(38.4mg, 84 μmol) 的无水 THF(0.2mL) 溶液。该溶液在 -78℃下额外搅拌 2h, 反应混合物用湿乙醚淬灭, 倒入盐水中, 用乙醚和苯萃取。合并的萃取物经盐水洗涤、干燥(MgSO₄)、蒸发。油状残余物重新溶于己烷并通过 Sep-Pak 小柱。用己烷/乙酸乙酯(97:3)洗脱得到纯的烯丙基酯 13a 和 13b(37.2mg, 86%; 异构体比率 13a:13b ≈ 7:1)。通过 HPLC(10mm×25cm Zorbax-Sil 柱, 4mL/min) 使用己烷/乙酸乙酯(95:5) 溶剂系统实现产品的分离。纯化合物 13a 和 13b 分别在保留体积 41mL 及 44mL 处作为无色油状物得以洗脱。13a: ^1H NMR(500MHz, CDCl₃) δ -0.006, 0.056, 0.078, 0.107(各为 3H, 各为 s, 4x SiCH₃), 0.832 和 0.923(9H 和 9H, 各为 s, 2x Si-t-Bu), 1.87(1H, t, $J = 11.8$ Hz, 2α -H),

2. 28 (1H, br d, $J = 13.2$ Hz, 6 α -H), 2. 34 (1H, br d, $J = 13.2$ Hz, 6 β -H), 2. 42 (2H, q, $J \sim 7$ Hz, = C-CH₂), 3. 36 (3H, s, CH₂-O-CH₃), 3. 55 (2H, m, CH₂-CH₂-O), 3. 70 (3H, s, CO-O-CH₃), 4. 14 (1H, dd, $J = 12.8, 3.8$ Hz, 2 β -H), 4. 45 (1H, br m, 3 β -H), 4. 62 (2H, s, O-CH₂-O), 4. 88 (1H, narr m, 5 α -H), 5. 55 (1H, br t, $J = 7.5$ Hz, = CH-CH₂), 5. 65 (1H, br s, = CH-CO); MS (EI) m/z (相对丰度) 无 M^+ , 499 (M^+ -CH₃, 2), 482 (11), 469 (31), 457 (65), 425 (63), 351 (70), 293 (76), 89 (100); HRMS (ESI) C₂₆H₅₀O₆Si₂Na 精确质量计算值 : 537. 3044, 测量值 : 537. 3018.

[0115] 13b : ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ -0. 008, 0. 048, 0. 057 和 0. 063 (各为 3H, 各为 s, 4 x SiCH₃), 0. 804 和 0. 915 (9H 和 9H, 各为 s, 2 x Si-t-Bu), 1. 95 (1H, br d, $J = 13.8$ Hz, 2 β -H), 2. 17 (1H, t, $J \sim 11.6$ Hz, 6 β -H), 2. 42 (2H, m, = C-CH₂), 2. 55 (1H, ddd, $J \sim 12.4, \sim 5.0, \sim 1.2$ Hz, 6 α -H), 3. 36 (3H, s, CH₂-O-CH₃), 3. 55 (2H, m, CH₂-CH₂-O), 3. 67 (3H, s, CO-O-CH₃), 3. 96 (1H, br d, $J = 13.8$ Hz, 2 α -H), 4. 51 (1H, br m, 5 α -H), 4. 62 (2H, s, O-CH₂-O), 4. 89 (1H, narr m, 3 β -H), 5. 50 (1H, br t, $J = 7.5$ Hz, = CH-CH₂), 5. 80 (1H, br s, = CH-CO); MS m/z (相对丰度) : 无 M^+ , 499 (M^+ -CH₃, 4), 482 (14), 469 (34), 457 (82), 425 (69), 351 (58), 293 (59), 89 (100); HRMS (ESI) C₂₆H₅₀O₆Si₂Na 精确质量计算值 : 537. 3044, 测量值 : 537. 3053.

[0116] (j) 烯丙基酯 13a 和 13b 的还原

[0117] 2-[(E)- 和 (Z)- (3' R, 5' R)-3', 5'-双 [(叔丁基二甲基甲硅烷基) 氧基]-4'-[3''-(甲氧基甲氧基) 亚丙基] 环亚己基] 乙醇 (15a 和 15b)。在氩气 -78°C 下将二异丁基氢化铝 (1.0M 的甲苯溶液, 0. 35mL, 0. 35mmol) 缓慢加入至烯丙基酯 13a 和 13b (37. 2mg, 74 μ mol) 的甲苯 / 二氯甲烷 (2 : 1, 1. 5mL) 搅拌溶液中。在 -78°C 继续搅拌 1h, 混合物通过加入酒石酸钠钾 (2N, 2mL)、HCl (2N, 2mL) 和 H₂O (24mL) 来淬灭, 然后用乙醚和苯稀释。有机层经稀释的 NaHCO₃ 和盐水洗涤、干燥 (MgSO₄)、蒸发。残余物通过快速色谱纯化。用己烷 / 乙酸乙酯 (95 : 5) 洗脱使产品部分分离得到 : 16mg 的 15a、15a 和 15b 的混合物 (15mg) 以及纯的 15b (3mg ; 总收率 97%)。混合物部分经二次色谱得到几乎完全分离的产品。

[0118] 15a (主产物) : ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ -0. 007, 0. 057, 和 0. 067 (3H, 6H 和 3H, 各为 s, 4x SiCH₃), 0. 839 和 0. 916 (9H 和 9H, 各为 s, 2x Si-t-Bu), 1. 81 (1H, t, $J = 11.7$ Hz, 2 α -H), 2. 17 (1H, d, $J = 13.4$ Hz, 6 α -H), 2. 26 (1H, br d, $J = 13.4$ Hz, 6 β -H), 2. 41 (2H, q, $J = 7$ Hz, = C-CH₂-CH₂), 2. 86 (1H, dd, $J = 12.5, 3.8$ Hz, 2 β -H), 3. 36 (3H, s, O-CH₃), 3. 54 (2H, m, CH₂-CH₂-O), 4. 38 (1H, dd, $J = 10.6, 3.8$ Hz, 3 β -H), 4. 17 (2H, t, $J \sim 6$ Hz ; D₂O 后 : d, $J = 6.9$ Hz, CH₂-OH), 4. 62 (2H, s, O-CH₂-O), 4. 81 (1H, narr m, 5 α -H), 5. 48 (2H, m, 2x = CH); MS (EI) m/z (相对丰度) 486 (M^+ , 3), 468 (30), 454 (17), 441 (32), 429 (24), 423 (34), 89 (100); HRMS (ESI) C₂₅H₅₀O₅Si₂Na 精确质量计算值 : 509. 3095, 测量值 : 509. 3111.

[0119] 15b (微量) : ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 0. 011, 0. 054, 0. 069 (3H, 3H 和 6H, 各为 s, 4x SiCH₃), 0. 850 和 0. 917 (9H 和 9H, 各为 s, 2x Si-t-Bu), 1. 88 (1H, br d, $J = 13.4$ Hz, 2 β -H), 2. 03 (1H, t, $J = 11.4$ Hz, 6 β -H), 2. 42 (2H, m, = C-CH₂), 2. 51 (1H, ddd, $J = 12.0, 4.8, 1.2$ Hz, 6 α -H), 2. 75 (1H, br d, $J = 13.4$ Hz, 2 α -H), 3. 36 (3H, s, O-CH₃), 3. 55 (2H, m, CH₂-CH₂-O), 4. 02 和 4. 15 (1H 和 1H, 各为 m ; D₂O 后 : 各为 dd, $J = 11.8, 7.2$ Hz, CH₂-OH), 4. 40 (1H, br m, 5 α -H), 4. 62 (2H, s, O-CH₂-O), 4. 90 (1H, narr m, 3 β -H), 5. 53 (1H, br t, $J = 7.4$ Hz, =

CH-CH₂), 5.71 (1H, t, J = 7.2 Hz, = CH-CH₂-OH); MS(EI) m/z (相对丰度) 486 (M⁺, 5), 468 (27), 454 (11), 441 (22), 429 (30), 423 (29), 89 (100); HRMS (ESI) C₂₅H₅₀O₅Si₂Na 精确质量计算值: 509.3095, 测量值: 509.3108.

[0120] (k) 烯丙基醇 15a 和 15b 向氧化膦 17a 和 17b 的转化

[0121] [2-[(E)-和(Z)-(3'R,5'R)-3',5'-双[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-4'-[3''-(甲氧基甲氧基)亚丙基]环亚己基]乙基]二苯基氧化膦(17a和17b)。在氩气0℃下边搅拌边向烯丙基醇15a和15b(约7:1, 34mg, 70 μmol)的无水THF(0.8mL)溶液中加入n-BuLi(2.5M的己烷溶液, 28 μL, 70 μmol)中。将新重结晶的甲苯磺酰基氯(14.0mg, 73 μmol)溶于无水THF(190 μL)中, 然后加入到烯丙基醇-n-BuLi溶液中。该混合物在0℃搅拌5分钟, 然后于0℃放置。在另一个用氩气将空气置换的干燥烧瓶中, 0℃搅拌下将n-BuLi(2.5M的己烷溶液, 140 μL, 0.35mmol)加入到Ph₂PH(62 μL, 0.34mmol)的无水THF(420 μL)溶液中。该红色溶液在氩气压力下虹吸至对甲苯磺酸盐/酯(tosylate)溶液中直到橙色持续(约加入1/4的溶液)。得到的混合物在0℃再搅拌40分钟, 通过加入H₂O(40 μL)淬灭反应。减压蒸发溶剂, 残余物重新溶于二氯甲烷(1.0mL)中, 与10% H₂O₂(0.5mL)在0℃搅拌1h。有机层经分离, 用冷亚硫酸钠水溶液和H₂O洗涤、干燥(MgSO₄)、蒸发。残余物通过快速色谱。用己烷/乙酸乙酯(85:15)洗脱得到未反应的烯丙基醇(3.9mg)。随后用苯/乙酸乙酯(7:3)洗脱使产品部分分离得到: 27.6mg的17a, 17a和17b的混合物(2mg)以及纯的17b(2mg; 总收率68%)。经过HPLC(10mm×25cm Zorbax-Si1柱, 4mL/min)使用己烷/2-丙醇(9:1)溶剂系统纯化后得到两种异构体的分析用样品。纯的油状化合物17a和17b分别在保留体积41mL和44mL处洗脱。17a: ¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ -0.031, -0.013, 0.017, 和 0.024(各为3H, 各为s, 4xSiCH₃), 0.795和0.899(9H和9H, 各为s, 2x Si-t-Bu), 1.47(1H, br t, J ~ 11Hz, 2α-H), 2.06(1H, br m, 6α-H), 2.23(1H, d, J = 13.5Hz, 6β-H), 2.37(2H, q, J = 7.0, = C-CH₂-CH₂), 2.62(1H, dd, J = 12.8, 4.5Hz, 2β-H), 3.34(3H, s, O-CH₃), 3.51(2H, m, CH₂-CH₂-O), 4.33(1H, dd, J = 10.6, 4.5Hz, 3β-H), 3.15(2H, dd, J = 15.2, 7.6Hz, CH₂-PO), 4.60(2H, s, O-CH₂-O), 4.74(1H, narr m, 5α-H), 5.28(1H, m, = CH-CH₂-PO), 5.44(1H, t, J ~ 7Hz, = CH-CH₂-CH₂), 7.45, 7.52和7.73(4H, 2H和4H, 各为m, Ar-H); MS(EI) m/z(相对丰度) 无M⁺, 613(100), 538(9), 481(31), 449(22); HRMS(ESI) C₃₇H₅₉O₅Si₂PNa 精确质量计算值: 693.3536, 测量值: 693.3506.

[0122] 17b: ¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ -0.035, 0.018, 0.022, 和 0.030(各为3H, 各为s, 4x SiCH₃), 0.822和0.885(9H和9H, 各为s, 2xSi-t-Bu), 1.47(1H, br d, J = 12.9Hz, 2α-H), 1.93(1H, m, 6β-H), 2.36(2H, q, J = 7.2Hz, = C-CH₂), 2.46(2H, br m, 2α-和6α-H), 3.03和3.17(1H和1H, 各为m, CH₂-PO), 3.35(3H, s, O-CH₃), 3.50(2H, m, CH₂-CH₂-O), 4.36(1H, dd, J = 10.6, 4.0Hz, 5α-H), 4.60(2H, s, O-CH₂-O), 4.75(1H, narr m, 3β-H), 5.39(1H, m, = CH-CH₂-PO), 5.44(1H, br t, J = 7.3Hz, = CH-CH₂), 7.4-7.75(10H, br m, Ar-H); MS(EI) m/z(相对丰度) 无M⁺, 613(100), 538(28), 481(90), 449(80); HRMS(ESI) C₃₇H₅₉O₅Si₂PNa 精确质量计算值: 693.3536, 测量值: 693.3538.

[0123] (l) 被保护的25-羟基Grundmann's的Wittig-Horner偶联反应

[0124] 1α-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-2-[3'-(甲氧基甲氧基)亚丙基]-25-[(三乙基甲硅烷基)氧基]-19-去甲维生素D₃叔丁基二甲基甲硅烷基醚(20)。在

氩气下,边搅拌边向 -78°C 的氧化膦 17a(15.5mg, $23\ \mu\text{mol}$) 的无水 THF(0.25mL) 溶液中缓慢加入苯基锂(1.8M 的环己烷/乙醚溶液, $13\ \mu\text{L}$, $23\ \mu\text{mol}$)。该溶液变为深橙色。该混合物在 -78°C 搅拌 20 分钟然后缓慢加入根据已发表的工艺制备[Sicinski 等, J. Med. Chem. **37**, 3730(1994)] 的预冻(-78°C) 的被保护羟基酮 19a(19mg, $48\ \mu\text{mol}$) 的无水 THF(0.25mL) 溶液。该混合物在氩气下于 -78°C 搅拌 3 小时并于 6°C 搅拌 16 小时。加入乙酸乙酯与水,有机层经盐水洗涤,干燥(MgSO_4) 并蒸发。残留物溶于己烷,应用 Sep-Pak 硅胶小柱用己烷/乙酸乙酯(98 : 2, 10mL) 洗脱获得 19-去甲维生素衍生物 20(9.5mg, 48%)。该 Sep-Pak 小柱之后用己烷/乙酸乙酯(96 : 4, 10m) 洗涤以回收未交换的 C, D-环酮 19a(10mg), 然后用乙酸乙酯(10mL) 洗涤以回收二苯基氧化膦 17a(1mg)。20 : UV(己烷) $_{\text{max}}$ 244.0, 252.5, 262.5nm; ^1H NMR(500MHz, CDCl_3) δ -0.015, 0.056, 0.061, 和 0.069(各为 3H, 各为 s, 4 x SiCH_3), 0.556(3H, s, 18- H_3), 0.565(6H, q, $J = 7.9\text{Hz}$, 3 x SiCH_2), 0.821 和 0.921(9H 和 9H, 各为 s, 2 x Si-t-Bu), 0.930(3H, d, $J \sim 7\text{Hz}$, 21- H_3), 0.947(9H, t, $J = 7.9\text{Hz}$, 3 x SiCH_2CH_3), 1.191(6H, s, 26- 和 27- H_3), 1.79(1H, t, $J = 12.2\text{Hz}$, 10 α -H), 1.90(1H, m), 2.00(2H, m), 2.20(1H, br d, $J = 13.2\text{Hz}$, 4 β -H), 2.29(1H, br d, $J = 13.2\text{Hz}$, 4 α -H), 2.41(2H, q, $J \sim 7\text{Hz}$, = CH-CH_2) 2.79(1H, br d, $J = 12.6\text{Hz}$, 9 β -H), 3.04(1H, dd, $J = 12.4, 4.5\text{Hz}$, 10 β -H), 3.36(3H, s, O- CH_3), 3.54(2H, m, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$), 4.35(1H, m, $w/2 = 21\text{Hz}$, 1 β -H), 4.62(2H, s, O- $\text{CH}_2\text{-O}$), 4.81(1H, t, $J \sim 2.7\text{Hz}$, 3 α -H), 5.47(1H, dt, $J = 1.5, 7.6\text{Hz}$, $\text{HC} = \text{C-CH}_2$), 5.87 和 6.12(1H 和 1H, 各为 d, $J = 11.0\text{Hz}$, 7- 和 6-H)。

[0125] (m) 19-去甲维生素 D_3 衍生物 20 的甲硅烷基保护基的水解。

[0126] 1 α , 25-二羟基 2-[3'-(甲氧基甲氧基)亚丙基]-19-去甲维生素 D_3 (21)。向被保护的 19-去甲维生素 D_3 20(3.0mg, $3.5\ \mu\text{mol}$) 的无水 THF(200L) 溶液中加入叔丁基氟化铵(1.0M 的 THF 溶液, $210\ \mu\text{L}$, $210\ \mu\text{mol}$)。该混合物在氩气下于室温搅拌 18 小时,之后倒入盐水中并用乙酸乙酯萃取。有机萃取液经盐水洗涤,干燥(MgSO_4) 并蒸发。残留物通过 HPLC(10mm \times 25cm Zorbax-Sil 柱, 4mL/min) 使用己烷/2-丙醇(75 : 25) 溶剂系统纯化。在保留体积 26mL 处收集分析纯的 19-去甲维生素 21(1.27mg, 71%)。该化合物在反相 HPLC(6.2mm \times 25cm Zorbax-ODS 柱, 2mL/min) 上使用甲醇/水(8 : 2) 溶剂系统也得到单峰;它集中在保留体积 35mL 处。21 : UV(乙醇) $_{\text{max}}$ 243.5, 252.0, 262.0nm; ^1H NMR(500MHz, CDCl_3) δ 0.549(3H, s, 18- H_3), 0.940(3H, d, $J = 6.4\text{Hz}$, 21- H_3), 1.220(6H, s, 26- 和 27- H_3), 2.38(1H, m, = CH-CH_2 之一), 2.47(2H, narr m, 4 α - 和 4 β -H), 2.59(1H, m, = CH-CH_2 之一), 2.82(1H, br d, $J = 12.8\text{Hz}$, 9 β -H), 3.14(1H, dd, $J = 13.1, 4.9\text{Hz}$, 10 β -H), 3.34(3H, s, O- CH_3), 3.55 和 3.63(1H 和 1H, 各为 m, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$), 4.44(1H, m, $w/2 = 20\text{Hz}$, 1 β -H), 4.62(2H, s, O- $\text{CH}_2\text{-O}$), 4.84(1H, m, $w/2 = 10\text{Hz}$, 3-H), 5.68(1H, t, $J = 7.4\text{Hz}$, $\text{HC} = \text{C-CH}_2$), 5.88 和 6.31(1H 和 1H, 各为 d, $J = 11.2\text{Hz}$, 7- 和 6-H); HRMS (ESI) $\text{C}_{31}\text{H}_{52}\text{O}_5\text{Na}$ 精确质量计算值 : 527.3712, 测量值 527.3702。

[0127] 实施例 II

[0128] 1 α , 25-二羟基 -2-(3'-羟基亚丙基)-19-去甲维生素 D_3 化合物的制备

[0129] 如实施例 I(a-c) 所述,首先参照路线图 1, 该酮内酯 4 是从商品(-)-奎尼酸获得的。

[0130] (a) 溴化膦 B 的制备。

[0131] [3-[(叔-丁基二甲基甲硅烷基)氧基]丙基]三苯基溴化磷(B)。氩气下边搅拌边向1-溴-3-[(叔-丁基二甲基甲硅烷基)氧基]丙烷(2.18g, 8.56mmol)的无水苯(1.6mL)溶液中加入三苯基磷(2.64g, 10.2mmol)。该混合物于85℃加热18小时并冷却至室温。倒出液体并将固体残渣用抹刀取出,过滤并用乙醚洗涤若干次。无色结晶的磷盐B(3.7g)通过硅胶柱色谱纯化获得。用氯仿/甲醇(96:4)洗脱得到纯盐B(3.04g, 69%)。B: $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ 0.039(6H, s, $2 \times \text{SiCH}_3$), 0.857(9H, s, Si-t-Bu), 1.93(2H, m, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 3.86-3.94(4H, br m, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$ 和P- CH_2), 7.70, 7.79和7.85(6H, 3H和6H, 各为m, Ar-H)。

[0132] (b) 4-酮4与由B生成的内鎓盐的Wittig反应

[0133] [(E)-与(Z)-(1R,3R,5R)-1-乙酰氧基-3-[(叔-丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-6-氧杂-4-[3'-((叔-丁基二甲基甲硅烷基)氧基)亚丙基]二环[3.2.1]辛烷-7-酮(6a与6b)。氩气下边搅拌边于-20℃向溴化磷B(1.55g, 3.04mmol)的无水THF(42mL)溶液中滴加入n-BuLi(2.0M的环己烷溶液, 1.50mL, 3.00mmol)。该溶液在-20℃搅拌15分钟。该橙红色混合物冷却至-45℃并在15分钟内虹吸至酮乙酸酯4(700mg, 2.13mmol)的无水THF(24mL)溶液中。该反应混合物于-40℃搅拌2小时并通过加入内含1% HCl的盐水停止反应。然后加入乙酸乙酯(30mL)、苯(20mL)、乙醚(10mL)、饱和 NaHCO_3 (10mL)以及水(10mL)并将该混合物于室温下剧烈搅拌18小时。之后有机相经分离、盐水洗涤、干燥(MgSO_4)并蒸发。残余物(主要包括比例为约3:2的6a与6b异构体)经硅胶快速色谱纯化。用己烷/乙酸乙酯(9:1)洗脱得到6a及6b产品的混合物(905mg, 87%)。通过HPLC(10mm \times 25cm Zorbax-Sil柱, 4mL/min)使用己烷/乙酸乙酯(9:1)溶剂系统分离得到两个异构体的分析样品。纯的油状化合物6a及6b分别在保留体积28mL及29mL处洗脱得到。

[0134] 6a: $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ 0.049和0.073(6H和6H, 各为s, $4 \times \text{SiCH}_3$), 0.889和0.914(9H和9H, 各为s, $2 \times \text{Si-t-Bu}$), 2.01(1H, br t, $J = 11.0\text{Hz}$, $2 \alpha\text{-H}$), 2.07(1H, d, $J = 10.5\text{Hz}$, $8 \alpha\text{-H}$), 2.13(3H, s, OAc), 2.26-2.36(3H, m, 2-H overlapped with $=\text{C-CH}_2$), 3.29(1H, ddd, $J = 10.5, 6.4, 2.8\text{Hz}$, $8 \beta\text{-H}$), 3.65(2H, m, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$), 4.40(1H, ~ t, $J = 8.5\text{Hz}$, $3 \beta\text{-H}$), 5.50(1H, d, $J = 6.4\text{Hz}$, $5 \alpha\text{-H}$), 5.71(1H, t, $J = 7.3\text{Hz}$, = CH), MS(EI) m/z(相对丰度): 无 M^+ , 469($\text{M}^+\text{-Me}$, 1), 427(64), 367(13), 337(26), 73(100); HRMS(ESI) $\text{C}_{24}\text{H}_{44}\text{O}_6\text{Si}_2\text{Na}$ ($\text{M}^+\text{+Na}$) 精确质量计算值: 507.2574, 测量值: 507.2575。

[0135] 6b: $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ 0.042(6H, s, $2 \times \text{SiCH}_3$), 0.098和0.117(3H和3H, 各为s, $2 \times \text{SiCH}_3$), 0.885和0.907(9H和9H, 各为s, $2 \times \text{Si-t-Bu}$), 2.13(3H, s, OAc), 2.14(1H, m, $2 \alpha\text{-H}$), 2.31(1H, 2-Overlapped with $8 \alpha\text{-H}$), 2.32(1H, d, $J = 11.0\text{Hz}$, $8 \alpha\text{-H}$), 2.51和2.64(1H和1H, 各为m, $=\text{C-CH}_2$), 3.24(1H, m, $8 \beta\text{-H}$), 3.62(2H, m, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$), 4.69(1H, ~ t, $J = 7.2\text{Hz}$, $3 \beta\text{-H}$), 4.93(1H, d, $J = 6.3\text{Hz}$, $5 \alpha\text{-H}$), 5.63(1H, t, $J = 7.0\text{Hz}$, = CH), MS(EI) m/z(相对丰度) 无 M^+ , 469($\text{M}^+\text{-Me}$, 1), 427(32), 367(13), 337(40), 73(100); HRMS(ESI) $\text{C}_{24}\text{H}_{44}\text{O}_6\text{Si}_2\text{Na}$ ($\text{M}^+\text{+Na}$) 精确质量计算值: 507.2574, 测量值: 507.2560。

[0136] (c) 乙酰氧基内酯6a与6b的还原(路线图2)。

[0137] [(E)-与(Z)-(1'R,3'R,5'R)-3-[(叔-丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-1',5-二羟基-4'-[3''-((叔-丁基二甲基甲硅烷基)氧基)亚丙基]环己基]甲醇(8a与8b)。0℃

下向化合物 6a 与 6b (150mg, 0.309mmol) 于无水乙醇 (4mL) 的搅拌溶液中加入 NaBH₄ (116mg, 3.09mmol) 并将该混合物于室温下搅拌 21 小时。该混合物倒入饱和 NH₄Cl 中并用乙酸乙酯萃取若干次。有机层经盐水洗涤、干燥 (MgSO₄) 并蒸发。油状残余物经硅胶色谱纯化。用己烷 / 乙酸乙酯 (4 : 6) 洗脱得到三醇 8a 与 8b 的半结晶混合物 (136mg, 98%)。

[0138] 8a (主要产物) : $[\alpha]_D^{24} -53^\circ$ (c1.00CHCl₃) ; ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 0.077, 0.082, 0.084 和 0.110 (4 x 3H, 各为 s, 4 x SiCH₃), 0.887 和 0.902 (9H 和 9H, 2 x s, 2 x Si-t-Bu), 1.58 (1H, dd, J = 12.8, 10.2Hz, 6' β -H), 1.62 (1H, dd, J = 14.0, 2.8Hz, 2' β -H), 2.03 (1H, ddd, J = 14.0, 3.9, 1.9Hz, 2' α -H), 2.11 (1H, ddd, J = 12.8, 4.5, 1.9Hz, 6' α -H), 2.46 和 2.66 (1H 和 1H, 各为 m, = C-CH₂), 3.35 和 3.47 (1H 和 1H, D₂O 后 : 2x d, J = 10.8Hz, 1-H₂), 3.68 (2H, m, CH₂-CH₂-O), 4.46 (1H, ~ t, J = 3.3Hz, 3' β -H), 4.88 (1H, D₂O 后 : dd, J = 10.2, 4.5Hz, 5' α -H), 5.45 (1H, t, J = 8.6Hz, = CH) ; ¹³C NMR (125MHz) δ -5.6 (Si-CH₃), -5.38 (Si-CH₃), -5.36 (Si-CH₃), -4.5 (Si-CH₃), 17.9 [C(CH₃)₃], 18.4 [C(CH₃)₃], 25.7 [C(CH₃)₃], 26.0 [C(CH₃)₃], 29.2 (CH₂-CH₂-C =), 40.4 (C₂'), 44.1 (C₆'), 62.2 (O-CH₂-CH₂), 66.2 (C₅'), 70.3 (C₁'), 73.8 (C₁'), 74.1 (C₃'), 121.9 (= C-CH₂), 145.0 (C₄'), HRMS (ESI) C₂₂H₄₆O₅Si₂Na (M⁺+Na) 精确质量计算值 : 469.2824, 测量值 469.2781。

[0139] (d) 邻二醇 8a 及 8b 的断裂。

[0140] [(E)-与(Z)-(3R,5R)-3-[(叔-丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-羟基-4-[3'-[(叔-丁基二甲基甲硅烷基)氧基]亚丙基]]环己酮 (10a 与 10b)。0°C 下将高碘酸钠饱和的水 (1.6mL) 加入至三醇 8a 与 8b (104mg, 0.233mmol) 的甲醇 (8mL) 溶液中。溶液于 0°C 搅拌 1h, 倒入盐水中, 用乙酸乙酯和乙醚萃取。萃取物用盐水洗涤、干燥 (MgSO₄)、蒸发。油状残余物溶于己烷 / CH₂Cl₂ 中, 过 Sep-Pak 小柱。用己烷 / 乙酸乙酯 (8 : 2) 洗脱下来油状的在冰箱中缓慢结晶的羟基酮 10a 和 10b (85mg, 88%)。

[0141] 10a (主要产物) : $[\alpha]_D^{24} +55^\circ$ (c 1.17CHCl₃) ; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.042, 0.065 与 0.074 (3H, 6H 及 3H, 各为 s, 4 x SiCH₃), 0.849 和 0.880 (9H 与 9H, 各为 s, 2x Si-t-Bu), 2.28 (1H, m, = C-CH₂ 之一), 2.50 (1H, dd, J = 16.2, 5.4Hz, 2 α -H), 2.55-2.70 (3H, m, 2-H 与 6-H 和 = C-CH₂ 之一重叠), 2.77 (1H, dd, J = 16.2, 2.5Hz, 6-H 之一), 3.62 (1H, dt, J = 2.6, 10.2Hz, CH₂-CH₂-O 之一), 3.85 (1H, m, CH₂-CH₂-O 之一), 4.60 (1H, m, 3 β -H), 4.90 (1H, narr m, 5 α -H), 5.66 (1H, dd, J = 10.5, 6.0Hz, = CH) ; ¹³C NMR (125MHz) δ -5.6 (Si-CH₃), -5.4 (Si-CH₃), -4.9 (Si-CH₃), -4.6 (Si-CH₃), 18.0 [C(CH₃)₃], 18.5 [C(CH₃)₃], 25.7 [C(CH₃)₃], 26.0 [C(CH₃)₃], 30.7 (CH₂-CH₂-C =), 45.1 (C₂'), 47.9 (C₆'), 63.0 (C₅'), 61.8 (O-CH₂-CH₂), 70.8 (C₃'), 127.5 (= C-CH₂), 142.9 (C₄'), 208.9 (C₁') ; MS m/z (相对丰度) 无 M⁺, 399 (M⁺-Me, 2), 357 (69), 339 (12), 327 (41), 299 (9), 265 (10), 225 (81), 73 (100) ; HRMS (ESI) C₂₁H₄₂O₄Si₂Na (M⁺+Na) 精确质量计算值 : 437.2519, 测量值 437.2537。

[0142] (e) 羟基酮 10a 及 10b 中 5-羟基的保护

[0143] [(3R,5R)-3,5-双[(叔-丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-4-[3'-[(叔-丁基二甲基甲硅烷基)氧基]亚丙基]]环己酮 (12)。-50°C 下向羟基酮 10a 及 10b (22mg, 53 μ mol) 的无水 CH₂Cl₂ (0.2mL) 溶液中加入 2,6-二甲基吡啶 (14.5 μ L, 124 μ mol) 及叔丁基二甲基甲硅烷基三氟甲磺酸 (25 μ L, 106 μ mol)。该混合物于 -50°C 下搅拌 50 分钟。加入冰冷潮湿的 CH₂CH₂, 并将该混合物倒入水中然后用 CH₂CH₂ 萃取。萃取液经饱和 CuSO₄ 和水洗涤、干

燥 (MgSO₄)、并蒸发。油状残余物再溶于己烷,并通过硅胶快速色谱纯化。用己烷 / 乙酸乙酯 (95 : 5) 洗脱得到无色油状的纯的被保护的酮 12 (18mg, 64% ; 基于回收的底物计算为 74%) 以及未反应的 10a 及 10b 的混合物 (3mg)。

[0144] 12 : $[\alpha]_D^{24} -17^\circ$ (c 1.35CHCl₃) ; ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 0.008 (3H, s, SiCH₃), 0.061 (15H, s, 5×SiCH₃), 0.833, 0.900 及 0.910 (3×9H, 各为 s, 3×Si-t-Bu), 2.32 (1H, dd, J = 14.2, 10.4Hz, 2 α -H), 2.32-2.43 (2H, br m, =C-CH₂), 2.43 (1H, dd, J = 14.4, 2.8Hz, 6 α -H), 2.52 (1H, ddd, J = 14.4, 3.4, 2.2Hz, 6 β -H), 2.75 (1H, ddd, J = 14.2, 5.6, 2.2Hz, 2 β -H), 3.65 和 3.71 (各 1H, 各为 m, CH₂-CH₂-O), 4.76 (1H, ddd, J = 10.4, 5.6, 1.7Hz, 3 β -H), 5.01 (1H, ~ t, J = 3.2Hz, 5 α -H), 5.70 (1H, dt, J = 1.7, 7.6Hz, =CH) ; ¹³C NMR (125MHz) δ -5.27 (Si-CH₃), -5.25 (Si-CH₃), -5.01 (Si-CH₃), -5.00 (Si-CH₃), -4.95 (Si-CH₃), -4.89 (Si-CH₃), 17.9 [C(CH₃)₃], 18.3 [C(CH₃)₃], 18.4 [C(CH₃)₃], 25.6 [C(CH₃)₃], 25.8 [C(CH₃)₃], 26.0 [C(CH₃)₃], 29.7 (CH₂-CH₂-C =), 50.4 (C₆), 52.5 (C₂), 62.8 (O-CH₂-CH₂), 65.9 (C₃), 67.9 (C₅), 119.1 (=C-CH₂), 141.1 (C₄), 207.5 (C₁) ; MS (EI) m/z (相对丰度) 无 M⁺, 513 (M⁺-Me, 2), 471 (74), 381 (5), 339 (63), 73 (100) ; C₂₇H₅₆O₄Si₃ (M⁺-C₄H₉) 精确质量计算值 : 471.2782, 测量值 : 471.2796。

[0145] (f) 烯丙基酯 14a 及 14b 的制备。

[0146] [(E)-与 (Z)-(3' R, 5' R)-3', 5'-双[(叔-丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-4'-[3''-[(叔-丁基二甲基甲硅烷基)氧基]亚丙基]环亚己基]乙酸甲酯 (14a 与 14b)。氩气下于 -78°C 边搅拌边向二异丙胺 (49 μ L, 0.363mmol) 的无水 THF (0.37mL) 溶液中加入 n-BuLi (2.5M 的己烷溶液, 146 μ L, 0.365mmol) 然后加入甲基(三甲基甲硅烷基)乙酸酯 (60.5 μ L, 0.366mmol)。15 分钟后, 加入酮 12 (76.5mg, 0.145mmol) 的无水 THF (0.45mL) 溶液。该溶液于 -78°C 再搅拌 70 分钟然后用湿的乙醚淬灭、倒入盐水中并用乙醚及苯萃取。合并的萃取液经盐水洗涤、干燥 (MgSO₄) 并蒸发。将油状残余物重新溶于己烷并通过 Sep-Pak 小柱。经己烷 / 乙酸乙酯 (98.5 : 1.5) 洗脱得到纯的烯丙基酯 14a 与 14b (60mg, 68% ; 异构体比例为 14a : 14b = 约 6 : 1)

[0147] 14a (主要产物) : $[\alpha]_D^{24} -33$ (c 0.48CHCl₃) ; ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ -0.014, 0.054, 0.059, 0.070, 0.080 和 0.109 (各 3H, 各为 s, 6×SiCH₃), 0.830, 0.845 和 0.926 (各 9H, 各为 s, 3×Si-t-Bu), 1.87 (1H, ~ t, J = 12Hz, 2' α -H), 2.26 (1H, br d, J = 13.2Hz, 6' α -H), 2.33 (1H, br d, J = 13.2Hz, 6' β -H), 2.3-2.4 (2H, m, =C-CH₂), 3.6-3.7 (2H, m, CH₂-CH₂-O), 3.71 (3H, s, COOCH₃), 4.15 (1H, ddd, J = 12.7, 4.9, 1.5Hz, 2' β -H), 4.46 (1H, dd, J = 10.7, 4.9Hz, 3' β -H), 4.88 (1H, ~ t, J = 3Hz, 5' α -H), 5.54 (1H, dt, J = 1.5, 7.3Hz, =CH), 5.65 (1H, br s, 2-H) ; ¹³C NMR (125MHz) δ -5.26 (Si-CH₃), -5.22 (Si-CH₃), -5.14 (Si-CH₃), -4.92 (Si-CH₃), -4.87 (Si-CH₃), -4.77 (Si-CH₃), 17.95 [C(CH₃)₃], 18.38 [C(CH₃)₃], 18.41 [C(CH₃)₃], 25.6 [C(CH₃)₃], 25.9 [C(CH₃)₃], 26.0 [C(CH₃)₃], 30.8 (CH₂-CH₂-C =), 40.7 (C₆), 46.5 (C₂), 50.9 (CH₃CO), 63.1 (O-CH₂-CH₂), 66.5 (C₅), 69.6 (C₃), 117.0 (=C-CH₂), 116.9 (C₂), 142.7 (C₄), 156.0 (C₁), 166.6 (C₁) ; 所选择的微量异构体 (Z) : 5.50 (1H, dt, J = 1.5, 7.3Hz, =CH), 5.80 (1H, br s, 2-H)。

[0148] (g) 烯丙基酯 14a 及 14b 的还原

[0149] 2-[(E)-与 (Z)-(3' R, 5' R)-3', 5'-双[(叔-丁基二甲基甲硅烷基)氧

基]-4'-[3''-(((叔-丁基二甲基甲硅烷基)氧基)亚丙基]环亚己基]乙醇(16a与16b)。-78℃氩气下将二异丁基氢化铝(1.0M己烷溶液,616 μL,616 μmol)缓慢加入至烯丙基酯14a及14b(6:1,60mg,103 μmol)的甲苯/二氯甲烷(2:1,2.25mL)搅拌溶液中。在-78℃继续搅拌1小时,该混合物通过加入酒石酸钠钾(2N,2mL)、HCl(2N,2mL)以及H₂O(24mL)淬灭,然后用乙醚和苯稀释。有机层经稀NaHCO₃及盐水洗涤、干燥(MgSO₄)并蒸发。残余物经快速色谱纯化。用己烷/乙酸乙酯(95:5)洗脱获得49mg产品16a与16b的混合物,产率86%。通过HPLC(10mm×25cm Zorbax-Si1柱,4mL/min)利用己烷/乙酸乙酯(9:1)溶剂系统获得两种异构体的分析用样品。纯的油状化合物16a与16b分别在保留体积28mL及29mL处洗脱。

[0150] 16a(主要产物):¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ -0.016, 0.055, 0.059, 和 0.068(3H, 6H, 6H和3H, 各为s, 6 x SiCH₃), 0.831, 0.888及0.911(各9H, 各为s, 3x Si-t-Bu), 1.80(1H, t, J = 11.8Hz, 2' α-H), 2.16(1H, br d, J = 13.2Hz, 6' α-H), 2.26(1H, br d, J = 13.2Hz, 6' β-H), 2.34(2H, m, = C-CH₂-CH₂), 2.86(1H, ddd, J = 12.4, 4.4, 1.5Hz, 2' β-H), 3.62(2H, m, CH₂-CH₂-O), 4.19(2H, t, J ~ 6Hz; D₂O后:d, J = 7.0Hz, 1-H), 4.37(1H, D₂O后:dm, J = 10.4Hz, 3' β-H), 4.80(1H, ~ t, J = 3Hz, 5' α-H), 5.47(2H, m, 2x = CH); ¹³C NMR(125MHz) δ -5.28(2x Si-CH₃), -5.06(Si-CH₃), -5.00(Si-CH₃), -4.85(Si-CH₃), -4.79(Si-CH₃), 18.0[C(CH₃)₃], 18.4[2xC(CH₃)₃], 25.6[C(CH₃)₃], 25.9[C(CH₃)₃], 26.0[C(CH₃)₃], 30.8(CH₂-CH₂-C =), 40.0(C₂'), 45.5(C₆'), 58.7(C₁'), 63.2(O-CH₂-CH₂), 66.5(C₅'), 70.0(C₃'), 116.6(= C-CH₂), 125.4(C₂'), 137.2(C₁'), 143.4(C₄'); MS(EI)m/z(相对丰度)无M⁺, 538(M⁺-H₂O, 9), 499(12), 471(7), 424(39), 407(11), 349(23), 73(100), HRMS(ESI) C₂₉H₆₀O₄Si₃Na(M⁺+Na)精确质量计算值:579.3697, 测量值:579.3704。

[0151] 16b(微量):¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ 0.029, 0.055, 0.060, 0.064和0.069(3H, 6H, 3H, 3H和3H, 各为s, 6 x SiCH₃), 0.849, 0.898和0.918(各9H, 各为s, 3 x Si-t-Bu), 1.87(1H, br d, J = 13.8Hz, 2' β-H), 2.03(1H, br t, J = 11.5Hz, 6' β-H), 2.34(2H, m, = C-CH₂), 2.51(1H, ddd, J = 12.0, 5.0, 1.6Hz, 6' α-H), 2.76(1H, br d, J = 13.8Hz, 2' α-H), 3.64(2H, m, CH₂-CH₂-O), 4.02和4.13(1H和1H, 各为m; D₂O后:各为dd, J = 11.8, 7.2Hz, CH₂-OH), 4.39(1H, dm, J = 10.6Hz, 5' α-H), 4.89(1H, brs, 3 β-H), 5.52(1H, dt, J = 1.3, 7.5Hz, = CH-CH₂), 5.71(1H, t, J = 7.2Hz, = CH-CH₂-OH); MS(EI)m/z(相对丰度):无M⁺, 538(M⁺-H₂O, 4), 499(6), 471(4), 424(12), 407(6), 349(11), 73(100); HRMS(ESI) C₂₉H₆₀O₄Si₃(M⁺-H₂O)精确质量计算值:538.3694, 测量值:538.3689。

[0152] (h) 烯丙基醇16a与16b向氧化膦18a与18b的转化。

[0153] [2-[(E)-与(Z)-(3'R, 5'R)-3', 5'-双[(叔-丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-4'-[3''-(((叔-丁基二甲基甲硅烷基)氧基)亚丙基]环亚己基]乙基]-二苯基氧化膦(18a和18b)。在氩气0℃搅拌下,向烯丙基醇16a与16b(5.5:1, 40.5mg, 70.2 μmol)的无水THF(0.8mL)溶液中加入n-BuLi(2.5M己烷溶液, 35 μL, 87.5 μmol)。将刚重结晶的甲苯磺酰氯(14.0mg, 73 μmol)溶于无水THF(190 μL)并加入至烯丙基醇-n-BuLi溶液中。该混合物于0℃搅拌5分钟并于0℃放置。在另一空气被氩气置换的干燥烧瓶中, 0℃搅拌下将n-BuLi(2.5M己烷溶液, 140 μL, 0.35mmol)加入至Ph₂PH(62 μL, 0.34mmol)的无水THF(420 μL)溶液中。该红色溶液在氩气压力下虹吸至对甲苯磺酸盐/酯的溶液中直至橙

色持续 (约加入 1/4 溶液)。所得混合物在 0°C 再搅拌 40 分钟, 然后通过加入 H₂O (40 μL) 淬灭。减压下蒸干溶剂, 残留物溶于二氯甲烷 (1.0 mL) 并与 10% H₂O₂ (0.5 mL) 于 0°C 搅拌 1 小时。有机层经分离, 用冷亚硫酸钠水溶液和 H₂O 洗涤, 干燥 (MgSO₄) 并蒸发。残留物经快速色谱。用己烷 / 乙酸乙酯 (95 : 5) 洗脱得到未变化的烯丙基醇 (16.3 mg)。接着用己烷 / 乙酸乙酯 (7 : 3) 洗脱获得混合产品 : 18a 及 18b (25 mg, 49% ; 基于回收的底物 16a, b 计算为 81%)。

[0154] 18a (主要异构体) : ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ -0.044, -0.022, 0.011, 0.020, 0.030, 和 0.035 (各 3H, 各为 s, 6x SiCH₃), 0.787, 0.878 和 0.894 (各 9H, 各为 s, 3x Si-t-Bu), 1.47 (1H, br t, J ~ 11 Hz, 2' α-H), 2.04 (1H, m, 6' α-H), 2.22 (1H, d, J = 13.7 Hz, 6' β-H), 2.28 (2H, m, = C-CH₂-CH₂), 2.62 (1H, dd, J = 12.8, 4.2 Hz, 2' β-H), 3.58 (2H, m, CH₂-CH₂-O), 4.32 (1H, dm, J ~ 10 Hz, 3' β-H), 3.17 (2H, dd, J = 15.2, 7.6 Hz, CH₂-PO), 4.73 (1H, br s, 5' α-H), 5.27 (1H, m, = CH-CH₂-CH₂), 5.43 (1H, br t, J ~ 7 Hz, = CH-CH₂-PO), 7.46, 7.51 和 7.72 (4H, 2H 和 4H, 各为 m, Ar-H) ; HRMS (ESI) C₄₁H₆₉O₄Si₃PNa (M⁺+Na) 精确质量计算值 : 763.4139, 测量值 : 763.4157。

[0155] 被保护的 25-羟基 Grundmann's 酮 19a 与氧化膦 18a 及 18b 的 Wittig-Horner 偶联反应 (路线图 III)。

[0156] 1α-[(叔-丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-2-[3'-[(叔-丁基二甲基甲硅烷基)氧基]亚丙基]-25-[(三乙基甲硅烷基)氧基]-19-去甲维生素 D₃ 叔-丁基二甲基甲硅烷基醚 (22a 与 22b)。在氩气 -78°C 搅拌下向氧化膦 18a 及 18b (6 : 1, 20.3 mg, 27.6 μmol) 的无水 THF (0.3 mL) 溶液中缓慢加入苯基锂 (1.56 M 环己烷溶液, 19 μL, 30 μmol)。该溶液变为深橙色。该混合物在 -78°C 下搅拌 20 分钟, 然后缓慢加入根据已发表的工艺 [Sicinski 等 J. Med. Chem. 37, 3730 (1994)] 制备的预冻的 (-78°C) 的被保护的羟基酮 19a (15.4 mg, 39 μmol) 的无水 THF (80 μL) 溶液。该混合物在氩气 -78°C 下搅拌 3 小时并于 6°C 搅拌 19 小时。然后加入乙酸乙酯、苯以及水, 有机相经盐水洗涤, 干燥 (MgSO₄) 并蒸发。残留物再溶于己烷并通过硅胶柱。利用己烷 / 乙酸乙酯 (99.5 : 0.5) 洗脱得到 19-去甲维生素衍生物 22a 及 22b (8.6 mg, 基于回收的底物计算为 47%)。之后将该柱子用己烷 / 乙酸乙酯 (96 : 4) 洗涤以回收一些未转化的 C, D-环酮 19a (7 mg), 然后用乙酸乙酯洗涤以回收未反应的二苯基氧化膦 (5.5 mg)。通过 HPLC (10 mm × 25 cm Zorbax-Sil 柱, 4 mL/min) 利用己烷 / 乙酸乙酯 (99.8 : 0.2) 溶剂系统纯化得到主要产品 22a 的分析用样品。纯化合物 22a 在保留体积 28 mL 处洗脱得无色油状物。

[0157] 22a : UV (乙醇) _{max} 244.0, 252.5, 262.5 nm ; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ -0.023, 0.052, 0.056, 0.061, 0.063 和 0.070 (各 3H, 各为 s, 6x SiCH₃), 0.555 (3H, s, 18-H₃), 0.565 (6H, q, J = 7.9 Hz, 3 x SiCH₂), 0.819, 0.897 和 0.923 (9H 和 9H, 各为 s, 3 x Si-t-Bu), 0.878 (3H, d, J = 7.1 Hz, 21-H₃), 0.947 (9H, t, J = 7.9 Hz, 3x SiCH₂CH₃), 1.190 和 1.191 (3H 和 3H, 各为 s, 26- 和 27-H₃), 1.79 (1H, t, J = 11.6 Hz, 10 α-H), 1.90 (1H, m), 2.00 (2H, m), 2.19 (1H, br d, J ~ 14 Hz, 4 β-H), 2.27 (1H, br d, J ~ 14 Hz, 4 α-H), 2.33 (2H, m, = CH-CH₂), 2.79 (1H, br d, J ~ 13 Hz, 9 β-H), 3.05 (1H, dd, J = 12.0, 4.0 Hz, 10 β-H), 3.62 (2H, m, CH₂-CH₂-O), 4.34 (1H, m, w/2 = 20 Hz, 1 β-H), 4.81 (1H, t, J ~ 2.8 Hz, 3 α-H), 5.47 (1H, dt, J ~ 1.5, ~ 7.5 Hz, HC = C-CH₂), 5.88 和 6.12 (1H 和 1H, 各为 d, J = 11.0 Hz, 7- 和 6-H) ; HRMS (ESI)

$C_{53}H_{104}O_4Si_4Na(M^+Na)$ 精确质量计算值 :939.6909, 测量值 :939.6900。

[0158] (j) (20S)-1-[(叔-丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-2-[3'-[[(叔-丁基二甲基甲硅烷基)氧基]亚丙基]-25-[(三乙基甲硅烷基)氧基]-19-去甲维生素 D₃叔-丁基二甲基甲硅烷基醚 (23a 与 23b)。

[0159] 被保护的 19-去甲维生素 D₃ 化合物 23a 与 23b 是经过类似于如上所述制备 (20R)-异构体 22a 和 22b 的工艺, 通过被保护的 25-羟基 Grundmann's 酮 19b 与氧化磷 18a 及 18b 的 Wittig-Horner 偶联反应而获得。被保护的维生素经硅胶柱用己烷/乙酸乙酯 (99.5 : 0.5) 溶剂系统纯化, 获得约 47% 的产率。通过 HPLC (10mm×25cm Zorbax-Sil 柱, 4mL/min) 利用己烷/乙酸乙酯 (99.7 : 0.3) 溶剂系统纯化得到被保护的维生素 23a 的分析用样品。纯化合物 23a 在保留体积 25mL 处洗脱得无色油状物。23a : UV (乙醇)_{max} 243.5, 252.5, 262.5nm ; ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ -0.024, 0.057, 0.059 和 0.069 (3H, 3H, 6H, 和 6H, 各为 s, 6 x SiCH₃), 0.550 (3H, s, 18-H₃), 0.560 (6H, q, J = 7.5Hz, 3x SiCH₂), 0.818, 0.895 和 0.923 (各为 9H, 各为 s, 3 x Si-t-Bu), 0.867 (3H, d, J = 7.0Hz, 21-H₃), 0.943 (9H, t, J = 7.5Hz, 3 x SiCH₂CH₃), 1.191 (6H, s, 26- 和 27-H₃), 1.79 (1H, t, J ~ 12Hz, 10 α -H), 1.90 (1H, m), 2.00 (2H, m), 2.19 (1H, br d, J ~ 13Hz, 4 β -H), 2.27 (1H, br d, J ~ 13Hz, 4 α -H), 2.33 (2H, m, = CH-CH₂), 2.79 (1H, br d, J ~ 11.5Hz, 9 β -H), 3.05 (1H, dm, J ~ 12Hz, 10 β -H), 3.62 (2H, m, CH₂-CH₂-O), 4.34 (1H, m, w/2 = 20Hz, 1 β -H), 4.80 (1H, br s, 3 α -H), 5.47 (1H, t, J = 7.0Hz, HC = C-CH₂), 5.88 和 6.11 (1H 和 1H, 各为 d, J = 11.2Hz, 7- 和 6-H) ; HRMS (ESI) $C_{53}H_{104}O_4Si_4Na(M^+Na)$ 精确质量计算值 :939.6909, 测量值 :939.6907。

[0160] (k) 19-去甲维生素 D₃ 衍生物 22a 与 22b 中甲硅烷基保护基的水解。

[0161] 1 α , 25-二羟基 -2-[3'-羟基亚甲基]-19-去甲维生素 D₃ (24a 与 24b)。向被保护的维生素 22a 与 22b (5.7mg, 6.2 μ mol) 的无水 THF (4.3mL) 溶液中加入四丁基氟化铵 (1.0M 的 THF 溶液, 372 μ L, 372 μ mol)。该混合物在氩气室温下搅拌 18 小时, 倒入盐水中并用乙酸乙酯及乙醚萃取。有机萃取物用盐水洗涤、干燥 (MgSO₄) 并蒸发。残留物通过 HPLC (10mm×25cm Zorbax-Sil 柱, 4mL/min) 利用己烷/2-丙醇 (8 : 2) 溶剂系统纯化。在保留体积 37.5mL 处收集 19-去甲维生素 24a 与 24b 的纯混合物。这两个异构体的分离易于通过反相 HPLC (6.2mm×25cm Zorbax-ODS 柱, 2mL/min) 利用甲醇/水 (8 : 2) 的溶剂系统实现。分析纯的 E-异构体 24a (2.8mg, 97%) 在保留体积 23mL 处收集而 Z-异构体 24b (11 μ g) 在保留体积 29mL 处收集。

[0162] 24a : UV (乙醇)_{max} 243.0, 251.0, 261.5nm ; ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 0.549 (3H, s, 18-H₃), 0.940 (3H, d, J = 6.3Hz, 21-H₃), 1.22 (6H, s, 26- 和 27-H₃), 2.33 和 2.55 (1H 和 1H, 各为 m, = CH-CH₂), 2.47 (2H, narr m, 4 α - 和 4 β -H), 2.82 (1H, br d, J ~ 13Hz, 9 β -H), 3.16 (1H, dd, J = 13.0, 4.8Hz, 10 β -H), 3.66 和 3.76 (1H 和 1H, 各为 m, CH₂-CH₂-O), 4.45 (1H, m, w/2 = 20Hz, 1 β -H), 4.85 (1H, narr m, 3 α -H), 5.66 (1H, t, J = 7.3Hz, HC = C-CH₂), 5.88 和 6.31 (1H 和 1H, 各为 d, J = 11.2Hz, 7- 和 6-H) ; HRMS (ESI) $C_{29}H_{48}O_4Na(M^+Na)$ 精确质量计算值 :483.3450, 测量值 :483.3461。

[0163] 24b : UV (乙醇)_{max} 243.0, 251.5, 262.0nm ; ¹H NMR (800MHz, CDCl₃) δ 0.553 (3H, s, 18-H₃), 0.939 (3H, d, J = 6.6Hz, 21-H₃), 1.22 (6H, s, 26- 和 27-H₃), 2.19 (1H, t, J = 11.0Hz, 4 β -H), 2.25 (1H, br d, J = 14.6Hz, 10 β -H), 2.40 和 2.56 (1H 和 1H, 各为 m, = CH-CH₂),

2.74(1H, dd, $J = 13.0, 4.8\text{Hz}$, 4 α -H), 2.81(1H, br d, $J = 12.5\text{Hz}$, 9 β -H), 2.93(1H, dd, $J = 14.6, 3.8\text{Hz}$, 10 α -H), 3.67 和 3.76(1H 和 1H, 各为 m, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$), 4.48(1H, m, $w/2 = 19\text{Hz}$, 3 α -H), 4.89(1H, narr m, 1-H), 5.65(1H, t, $J = 8.1\text{Hz}$, $\text{HC} = \text{C-CH}_2$), 5.85 和 6.40(1H 和 1H, 各为 d, $J = 11.0\text{Hz}$, 7- 和 6-H).

[0164] (1) 19- 去甲维生素 D₃ 衍生物 22a 和 22b 中甲硅烷基保护基的水解。

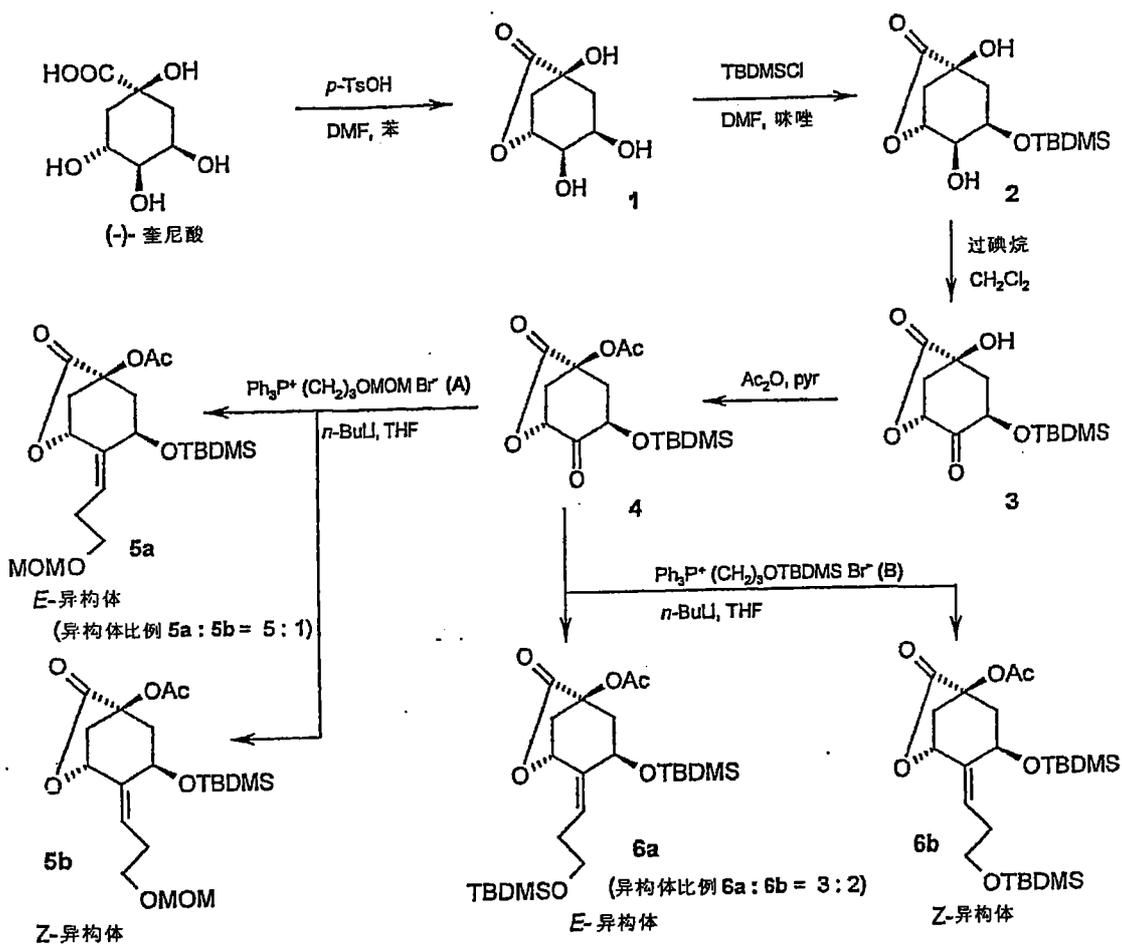
[0165] (20S)-1 α , 25- 二羟基 -2-[3'- 羟基亚甲基]-19- 去甲维生素 D₃ (24a 与 24b)。维生素 25a 与 25b 是经过类似于如上述制备 (20R)- 异构体 24a 及 24b 的工艺, 通过水解 19- 去甲维生素衍生物 23a 及 23b 中的甲硅烷基保护基来获得。残留物通过 HPLC(10mm \times 25cm Zorbax-Sil 柱, 4mL/min) 利用己烷/2- 丙醇 (8 : 2) 溶剂系统纯化。在保留体积 36.5mL 处收集 19- 去甲维生素 25a 与 25b 的纯混合物 (95% 收率)。这两个异构体的分离易于通过反相 HPLC(6.2mm \times 25cm Zorbax-ODS 柱, 2mL/min) 利用甲醇/水 (8 : 2) 溶剂系统实现。分析纯的 E- 异构体 25a 在保留体积 18mL 处收集而 Z- 异构体 25b 在保留体积 28mL 处收集 (25a : 25b 的比例 = 160 : 1)。

[0166] 25a : UV (乙醇)_{max} 243.0, 251.5, 261.0nm ; ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 0.548(3H, s, 18-H₃), 0.858(3H, d, $J = 6.4\text{Hz}$, 21-H₃), 1.21(6H, s, 26- 和 27-H₃), 2.35 和 2.54(1H 和 1H, 各为 m, = CH-CH₂), 2.47(2H, narr m, 4 α - 和 4 β -H), 2.82(1H, br d, $J = 12.7\text{Hz}$, 9 β -H), 3.16(1H, dd, $J = 13.1, 4.9\text{Hz}$, 10 β -H), 3.65 和 3.76(1H 和 1H, 各为 m, CH₂-CH₂-O), 4.45(1H, m, $w/2 = 25\text{Hz}$, 1 β -H), 4.85(1H, narr m, 3 α -H), 5.66(1H, t, $J = 7.4\text{Hz}$, $\text{HC} = \text{C-CH}_2$), 5.88 和 6.31(1H 和 1H, 各为 d, $J = 11.4\text{Hz}$, 7- 和 6-H) ; HRMS (ESI) C₂₉H₄₈O₄Na (M⁺+Na) 精确质量计算值 : 483.3450, 测量值 : 483.3427。

[0167] 25b : UV (乙醇)_{max} 243.0, 251.5, 262.0nm ; ¹H NMR (800MHz, CDCl₃) δ 0.550(3H, s, 18-H₃), 0.854(3H, d, $J = 6.6\text{Hz}$, 21-H₃), 1.21(6H, s, 26- 和 27-H₃), 2.19(1H, t, $J \sim 12\text{Hz}$, 4 β -H), 2.24(1H, br d, $J = 14.6\text{Hz}$, 10 β -H), 2.40 和 2.56(1H 和 1H, 各为 m, = CH-CH₂), 2.74(1H, dd, $J = 13.2, 4.4\text{Hz}$, 4 α -H), 2.82(1H, br d, $J = 12.4\text{Hz}$, 9 β -H), 2.92(1H, dd, $J = 14.6, 3.7\text{Hz}$, 10 α -H), 3.61 和 3.72(1H 和 1H, 各为 m, CH₂-CH₂-O), 4.47(1H, m, $w/2 = 18\text{Hz}$, 3 α -H), 4.88(1H, narr m, 1 β -H), 5.65(1H, t, $J \sim 7.5\text{Hz}$, $\text{HC} = \text{C-CH}_2$), 5.85 和 6.40(1H 和 1H, 各为 d, $J = 11.0\text{Hz}$, 7- 和 6-H)。

[0168] 路线 I

[0169]

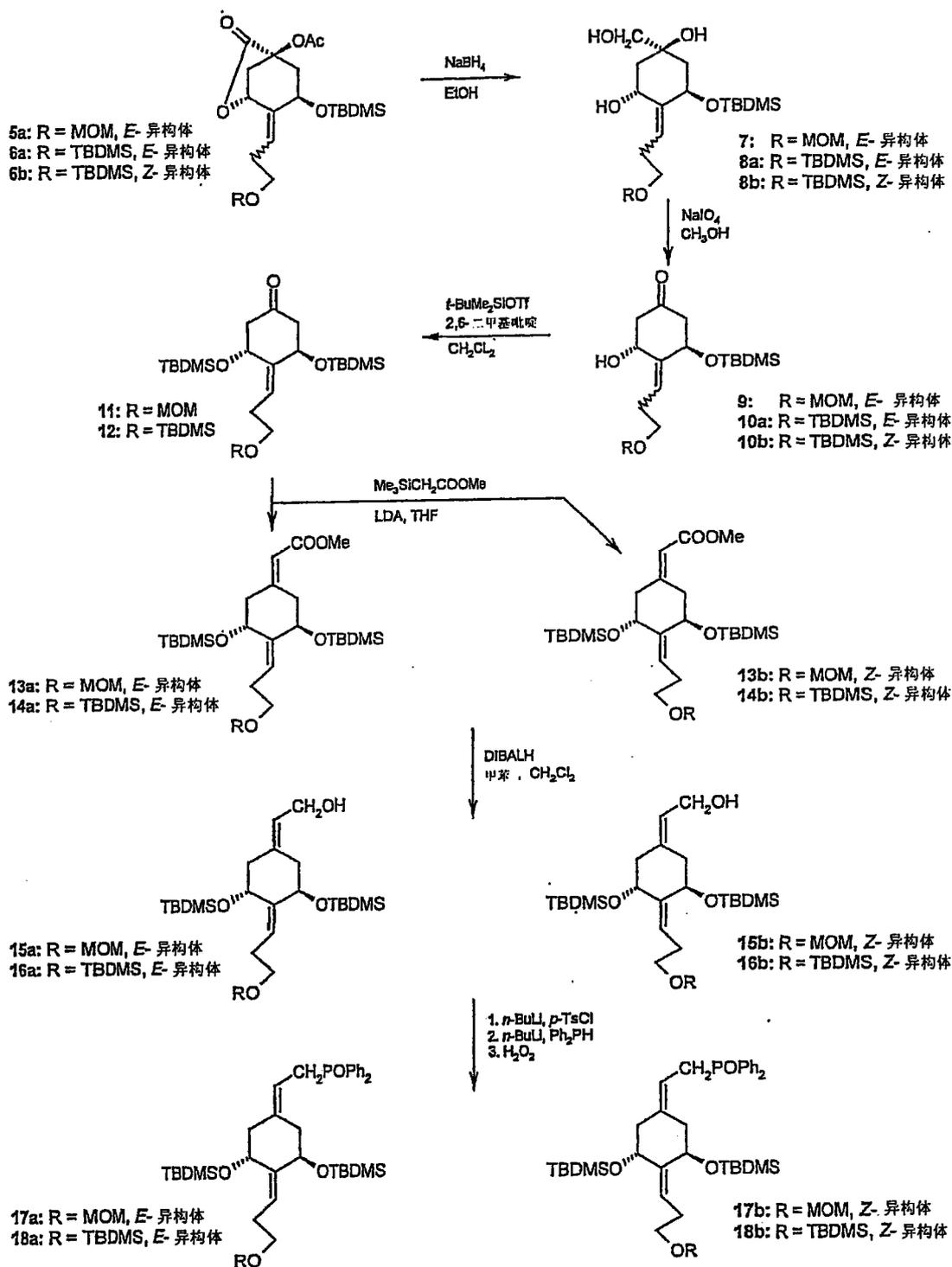


MOM = -CH₂OCH₃

TBDMS = -Si^t-BuMe₂

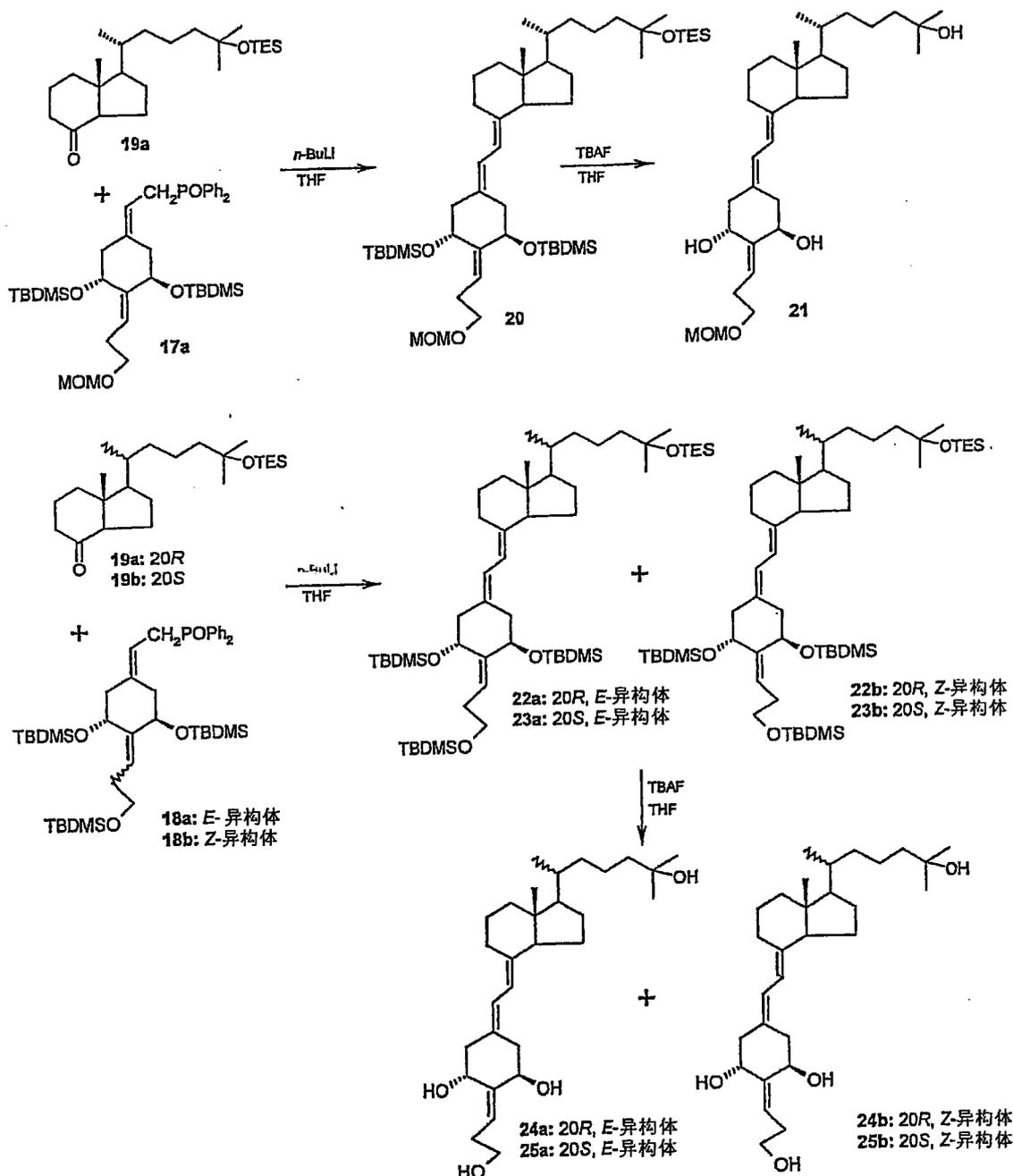
[0170] 路线 II

[0171]



[0172] 路线 III

[0173]



[0174] 为治疗目的, 通式 I 定义的本发明的新化合物可根据本领域熟知的常规方法配制为如下剂型用于药物学应用: 无毒溶剂中的溶液, 或适当溶剂或载体中的乳剂、混悬剂或分散剂, 或含固体载体的丸剂、片剂或胶囊。任何这些剂型还也包含其它药物学可接受并且无毒的赋型剂如稳定剂、抗氧化剂、粘合剂、着色剂或乳化剂或矫味剂。

[0175] 该化合物可通过口服、局部、非胃肠道或透皮给药。该化合物可有利地通过注射或静脉输注或适当的无菌溶液给药, 或以液体或固体剂量形式通过消化道给药, 或以乳膏、软膏、贴剂、或类似的适于透皮应用的载体的形式。该化合物每天 $0.01 \mu\text{g}$ 至 $100 \mu\text{g}$ 、优选为约 $0.1 \mu\text{g}$ /天至约 $50 \mu\text{g}$ /天的剂量符合治疗目的, 正如本领域所周知, 该剂量可根据所要治疗的疾病、其严重程度以及患者的反应加以调节。由于该新化合物表现出活性的特异性, 它们各自均可适当地单独给药, 或当发现不同水平的骨矿物质动员与钙转运刺激为有利时, 可与分级剂量 (graded dose) 的其它活性维生素 D 化合物如 1α -羟基维生素 D_2 或

D₃, 或 1 α , 25-二羟基维生素 D₃ 一起给药。

[0176] 用于治疗上述银屑病以及其它恶性肿瘤的组合物包含有效量的一种或多种上述式 I 定义的 2-亚丙基 -19-去甲维生素 D 化合物作为活性成分, 以及适当的载体。用于本发明的所述化合物的有效量为每克组合物约 0.01 μ g 至约 100 μ g, 优选为每克组合物约 0.1 μ g 至约 50 μ g, 并且可以通过局部、透皮、口服或非胃肠道以约 0.01 μ g/天至约 100 μ g/天、优选为约 0.1 μ g/天至约 50 μ g/天的剂量给药。

[0177] 该化合物可配制成乳膏、洗液、软膏、局部贴剂、丸剂、胶囊或片剂, 或以液体形式如药物学无毒且可接受的溶剂或油中的溶液、乳剂、分散剂或混悬剂, 并且这些制剂另外还可包含其它药物学无毒或有益的成分, 如稳定剂、抗氧化剂、乳化剂、着色剂、粘合剂或矫味剂。

[0178] 该化合物可有利地以足够影响前髓细胞向正常巨噬细胞分化的量给药。正如本领域所充分理解, 上述剂量是合适的, 应该理解所给的剂量可根据疾病的严重程度以及患者的状况与反应来调节。

[0179] 本发明剂型包含活性成分与用于该活性成分的药物学可接受的载体以及任选的其它治疗性成分。该载体必须是“可接受的”, 意指与该剂型中的其它成分相容并且对其接受者无毒害作用。

[0180] 本发明适于口服给药的剂型可采用各自包含预定量的活性成分的离散单元的形式如胶囊、药袋、片剂或锭剂的形式; 采用散剂或颗粒剂的形式; 采用含水液体或无水液体中的溶液或混悬剂的形式; 或采用水包油型乳剂或油包水型乳剂的形式。

[0181] 直肠给药的剂型可采用将活性成分与载体如可可油相结合的栓剂的形式, 或采用灌肠剂的形式。

[0182] 适于非胃肠道给药的剂型可便利地包括活性成分的无菌油或含水制剂, 并优选为与接受者的血液等渗。

[0183] 适于局部给药的剂型包括液体或半液体制剂如搽剂、洗剂、applicants、水包油或油包水型乳剂如乳膏、软膏或糊剂; 或溶液或混悬剂如滴剂; 或喷雾剂。

[0184] 对于哮喘的治疗, 可使用采用喷壶 (spray can)、喷雾器或雾化器分配的粉末吸入剂、自推进或喷雾组合物。当分配时, 这些组合物优选具有 10 至 100 μ 的粒径。

[0185] 所述组合物可便利地采用剂量单位的形式并且可以根据制药领域中熟知的任意方法来制备。术语“剂量单位”是指单位的, 即能够作为生理及化学稳定的单位剂量对患者给药的单一剂量, 其中该单位剂量包括含固体或液体药物稀释剂或载体的所述活性成分或者其混合物。

[0186] 2-亚丙基 -19-去甲缓释化合物

[0187] 在体内表现出合意的和高度有利的生物活性模式, 也就是起效更加舒缓以及活性持续时间更长的经修饰的维生素 D 化合物也可在此处使用。

[0188] 结构上, 具有所需的生物学属性的经修饰的维生素 D 化合物的关键特征在于它们是其中可水解基团连接在碳 25 位的羟基上, 并且可任选地连接到所述分子中的任何其它羟基上的 2-亚丙基 -19-去甲维生素类似物的衍生物。根据所连基团的不同结构因素——如类型、大小、结构复杂性, 这些衍生物在体内以不同的速率水解成活性 2-亚丙基 -19-去甲维生素 D 类似物, 从而在体内提供生物学活性维生素 D 化合物的“缓释”作用。

[0189] 当然,这些化合物在体内的“缓释”活性特征可进一步通过使用衍生物的混合物或使用由一种或更多种维生素 D 衍生物以及未衍生化的维生素 D 化合物组成的混合物加以调节。

[0190] 重要的是应强调上述鉴定的维生素衍生物的关键结构特征在于存在连接在分子碳 25 位羟基上的可水解基团。在该位置存在可水解基团使得所产生的衍生物具有上述所需的“缓释”生物学活性特征。分子中存在的其它羟基官能团(如碳 1 或 3 上的羟基官能团)可作为游离羟基存在,或者它们中一个或更多个也能够被可水解基团衍生化。

[0191] 上述衍生物中存在的“可水解基团”优选为酰基,即 Q^1CO- 类的基团,其中 Q^1 代表氢或可以是 1 至 18 个碳原子的直链、环状、支链、饱和或不饱和的烃基。因此,例如,该烃基可以是直链或支链烷基,或者含一个或更多个双键的直链或支链烯酰基,或者可以是任选被取代的环烷基或环烯基,或者芳基如取代或未取代的苯基、苄基或萘基。特别优选的酰基为烷酰基或烯酰基,其中某些代表性的实例为甲酰基、乙酰基、丙酰基、己酰基、异丁酰基、2-丁烯酰基、棕榈酰基或油酰基。另一类合适的可水解基团为烃基氧基羰基,即 $Q^2-O-CO-$ 类的基团,其中 Q^2 为上述定义的 C_1-C_{18} 烃基。该烃基的实例为甲基、乙基、丙基与高级直链或支链烷基及烯酰基,以及芳香烃基如苯基或苯甲酰基。

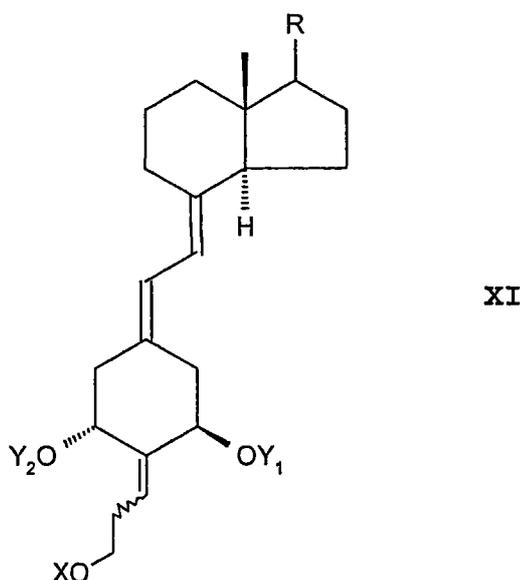
[0192] 这些经修饰的维生素 D 化合物在给药后一段时间内于体内可水解成活性类似物,并因此可调节该活性类似物的体内生物利用度,从而调整其体内活性特征。术语“活性特征”是指维生素 D 化合物随着时间过去的生物学反应。个别经修饰的化合物,或该化合物的混合物可被给药以微调所需的反应时程。

[0193] 此处所用的术语“经修饰的维生素 D 化合物”涵盖其中该化合物中存在的一个或更多个羟基官能团由可水解基团衍生化从而被修饰的任何维生素 D 化合物。“可水解基团”是在体内可水解从而重新产生游离羟基官能团的羟基修饰基团。

[0194] 在本公开的上下文中,术语可水解基团优选包括酰基与烃基氧基羰基,即分别为 Q^1CO- 和 Q^2-O-CO 类的基团,其中 Q^1 与 Q^2 为之前所定义的含义。

[0195] 结构上,所涵盖的经修饰的维生素 D 化合物可由下列通式 XI 所代表:

[0196]



[0197] 其中 Y_1 , Y_2 以及 R 如之前对通式 I 的定义,其中如之前所定义,例外是侧链中的 R^5

为 $-OY_3$ 而 Y_3 为酰基或烃基氧基羰基。

[0198] 该经修饰的维生素 D 化合物的一些具体实例包括 2-亚丙基-19-去甲维生素 D 衍生物如：

[0199] 2-(3'-羟基亚丙基)-19-去甲- $1\alpha, 25(OH)_2-D_3-1, 3, 25$ -三乙酸酯, 其中 $Y_1 = Y_2 = Y_3$ 并且为 CH_3CO ；

[0200] 2-(3'-羟基亚丙基)-19-去甲- $1\alpha, 25(OH)_2-D_3-1, 3, 25$ -三己酸酯, 其中 $Y_1 = Y_2 = Y_3$ 并且为 $CH_3(CH_2)_4CO$ ；

[0201] 2-(3'-羟基亚丙基)-19-去甲- $1\alpha, 25(OH)_2-D_3-1, 3, 25$ -三壬酸酯, 其中 $Y_1 = Y_2 = Y_3$ 并且为 $CH_3(CH_2)_7CO$ ；

[0202] 2-(3'-羟基亚丙基)-19-去甲- $1\alpha, 25(OH)_2-D_3-25$ -乙酸酯, 其中 $Y_1 = Y_2$ 并且为 H, 而 Y_3 为 CH_3CO 。

[0203] 这些化合物可根据已知方法制备。例如可参照美国专利 5, 843, 927。

[0204] 2-亚丙基-19-去甲维生素 D 化合物的生物活性

[0205] 图 1 和 2——竞争性 VDR 结合

[0206] 通过 Dame 等记载的方法实施所述类似物与猪肠受体的竞争性结合 (Biochemistry 25, 4523-4534, 1986), 但是将由重组体产生的大鼠受体用作受体 (参见 Vanhooke 等, Biochemistry, in press, 2004)。

[0207] 图 3——HL-60 细胞分化

[0208] 如 Ostrem 等 (J. Biol. Chem. 262, 14164-14171, 1987) 所述测定 HL-60 前髓细胞至单核细胞的分化。

[0209] 图 4——转录激活

[0210] 转录活性是在 ROS17/2.8 (骨) 细胞中测量, 该细胞是以荧光素酶受体基因的 24-羟化酶 (24OHase) 基因启动子上游 (Arbour 等, 1998) 进行稳定转染。对细胞给予一系列的剂量。定量给药 16 小时后收获细胞并通过发光计测量荧光素酶活性。

[0211] 图 4 中“RLU”是指相对荧光素酶单位。

[0212] 图 5 和 6——肠钙转运及骨钙动员

[0213] 给予雄性刚断奶的 Sprague-Dawley 大鼠 Diet 11 (0.47% Ca) 餐 +AEK 一周, 之后给予 Diet 11 (0.02% Ca) +AEK 3 周。之后大鼠转为包含 0.47% Ca 的膳食 1 周, 接着二周包含 0.02% Ca 的膳食。在 0.02% 钙膳食期间的最后一周开始给药。约相隔 24 小时给予 4 个连续的 ip 剂量。最后一次给药后 24 小时, 从切断的颈部收集血液并且测定血清钙浓度作为骨钙动员的度量。同时收集前 10cm 的肠, 通过肠管外翻法 (everted gut sac method) 进行肠钙转运分析。

[0214] 生物学数据说明

[0215] 图 1 阐明了 2-[(3'-甲氧基甲氧基)亚丙基]-19-去甲- $1\alpha, 25(OH)_2D_3$ (此处也称之为“F-Wit”) 与 $1\alpha, 25$ -二羟基维生素 D_3 与 $1\alpha, 25$ -二羟基维生素 D 猪肠核受体结合的相对活性。图 2 阐明了 2-(3'-羟基亚丙基)-19-去甲- $1\alpha, 25(OH)_2D_3$ 的 E-异构体 (此处也称为“1AGR”)、2-(3'-羟基亚丙基)-19-去甲- $1\alpha, 25(OH)_2D_3$ 的 Z-异构体 (此处也称为“2AGR”)、2-(3'-羟基亚丙基)-19-去甲-(20S)- $1\alpha, 25(OH)_2D_3$ 的 E-异构体 (此处也称为“1AGS”)、2-(3'-羟基亚丙基)-19-去甲-(20S)- $1\alpha, 25(OH)_2D_3$ 的

Z-异构体（此处也称为“2AGS”）以及 $1\alpha, 25\text{-二羟基维生素 D}_3$ 与 $1\alpha, 25\text{-二羟基维生素 D}$ 猪肠核受体结合的相对活性。图 1 和 2 显示, F-Wit、1AGR、2AGR、1AGS 以及 2AGS 在与 $1\alpha, 25\text{-羟基维生素 D}_3$ 大鼠受体结合方面都很活跃。

[0216] 本发明的 2-亚丙基-19-去甲化合物显示出一种在促进恶性细胞分化方面具效力高、肠钙转运活性相对高以及从骨骼中动员钙的活性相对高的生物活性模式。这可通过从 F-Wit、1AGR、2AGR、1AGS 以及 2AGS 获得的生物学试验结果说明, 这些结果概括于图 3-6 中。图 3 显示了已知的活性代谢物 $1\alpha, 25\text{-二羟基维生素 D}_3$ 与 2-亚甲基-19-去甲-(20S)- $1, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 类似物（此处也称之为“2MD”）以及目前要求保护的 F-Wit、1AGR 和 1AGS 在诱导人类白血病细胞（HL-60 细胞）在培养基中分化成单核细胞方面的活性对比。分化活性通过标准分化试验来评定, 缩写为 NBT 还原（氮蓝四唑还原）。该试验按照如 DeLuca 等, 美国专利 No. 4, 717, 721 以及 Ostrem 等, J. Biol. Chem. 262, 14164, 1987 所给出的已知程序进行。对于该试验, 测试化合物的分化活性表达为在给定浓度的受试化合物作用下, HL-60 细胞分化为正常细胞的百分率。

[0217] 图 3 概述的结果清楚地表明这些类似物 F-Wit、1AGR 以及 1AGS 都与 $1\alpha, 25\text{-二羟基维生素 D}_3$ 及 2MD 在促进白血病细胞分化方面具有同等有效。因此, 在 NBT 试验中, 接近 90% 的细胞被 $1\alpha, 25\text{-二羟基维生素 D}_3$ 在 $1 \times 10^{-7}\text{M}$ 浓度下诱导分化, 而 F-Wit、1AGR 以及 1AGS 类似物在 $1 \times 10^{-7}\text{M}$ 时诱导得到相同水平的分化。

[0218] 图 4 阐明了 F-Wit、1AGR 以及 1AGS 在骨骼细胞中都具有显著的转录活性。该结果以及图 3 的细胞分化活性一同表明目前要求保护的结构 I 的 2-亚丙基化合物尤其是 F-Wit、1AGR 以及 1AGS 会对银屑病十分有效, 原因是它们具有促进细胞分化以及抑制细胞生长的直接的细胞活性。这些数据还显示目前要求保护的结构 I 的 2-亚丙基化合物尤其是 F-Wit、1AGR 以及 1AGS 作为抗癌药物尤其是抗白血病、结肠癌、乳腺癌、皮肤癌以及前列腺癌的药物具有显著的活性。

[0219] 图 5 和 6 显示已知的活性 19-去甲类似物 2MD 以及目前要求保护的 F-Wit、1AGR 以及 1AGS 类似物的钙血活性对比。图 5 显示 F-Wit、1AGR 以及 1AGS 都具有相对高的肠钙转运活性, 并且比 2MD 具有更强的肠钙转运活性。同样, 图 6 显示 F-Wit、1AGR 以及 1AGS 在从骨骼中动员钙方面具有显著的活性, 并且此方面的活性比 2MD 弱。因此, 总而言之, 结构 I 的 2-亚丙基-19-去甲-类似物尤其是 F-Wit、1AGR 以及 1AGS 显示出选择性的活性特征, 同时诱导恶性细胞分化效力高、肠钙转运活性相对高且骨钙动员活性适中。

VDR 竞争性结合

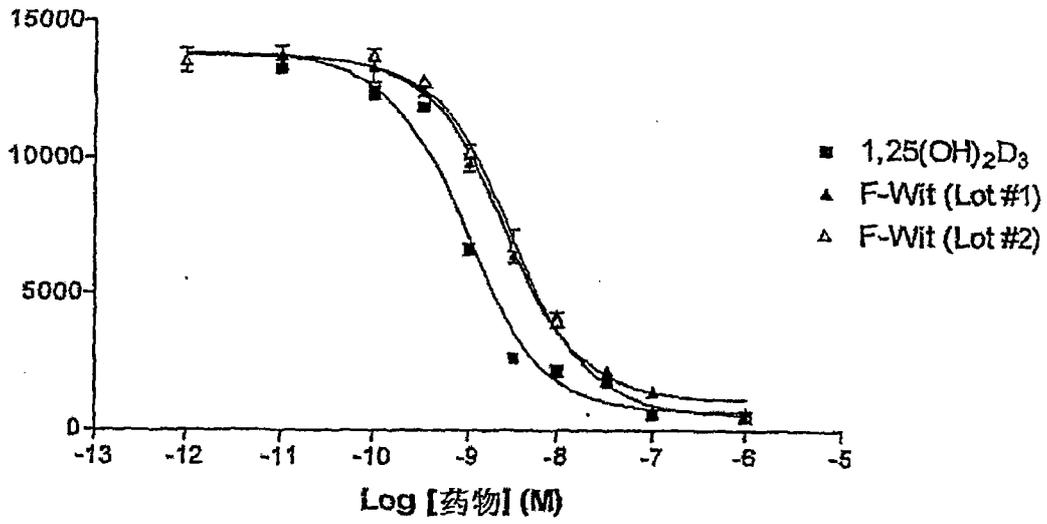


图 1

VDR 竞争性结合

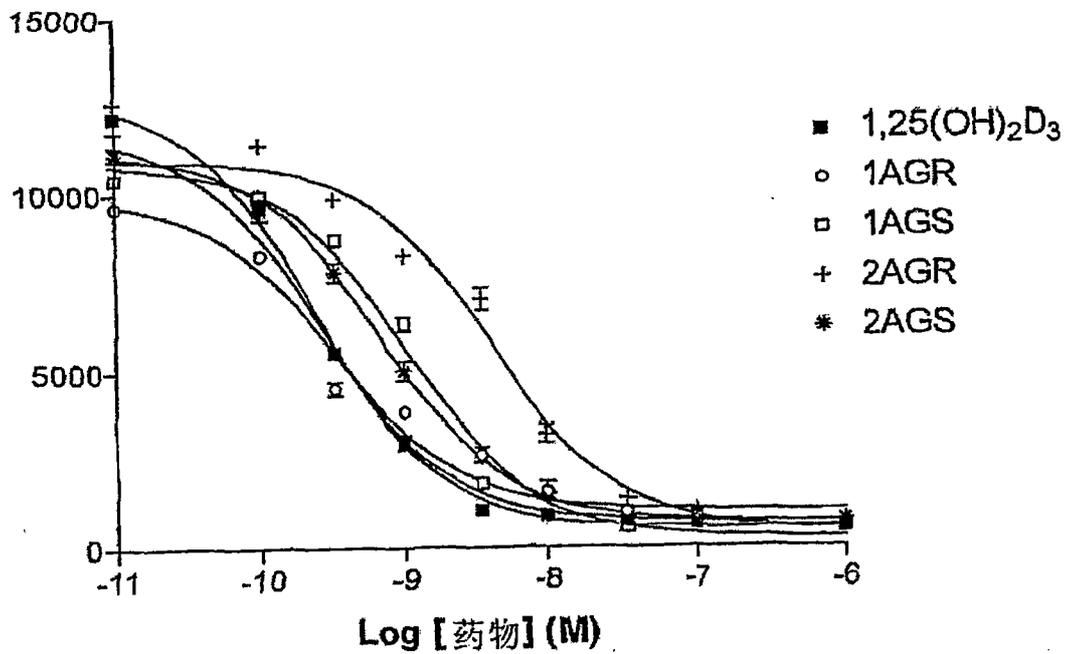


图 2

HL-60 细胞分化

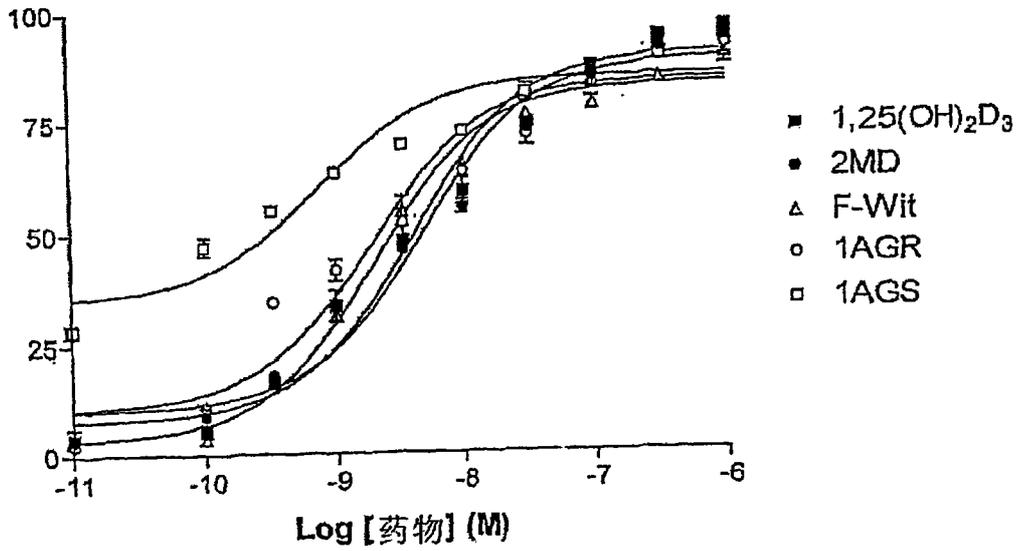


图 3

转录试验

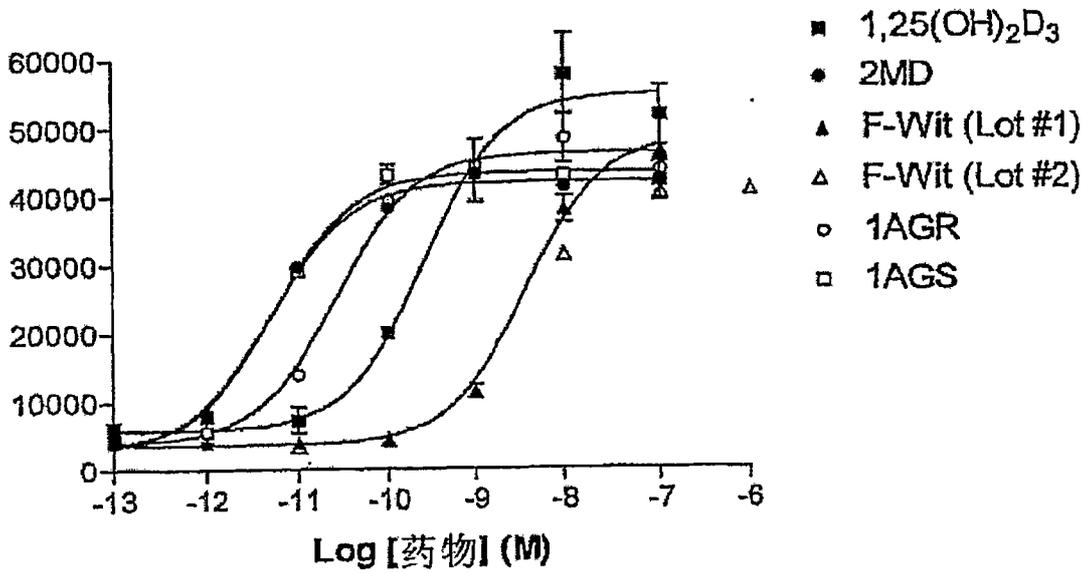


图 4

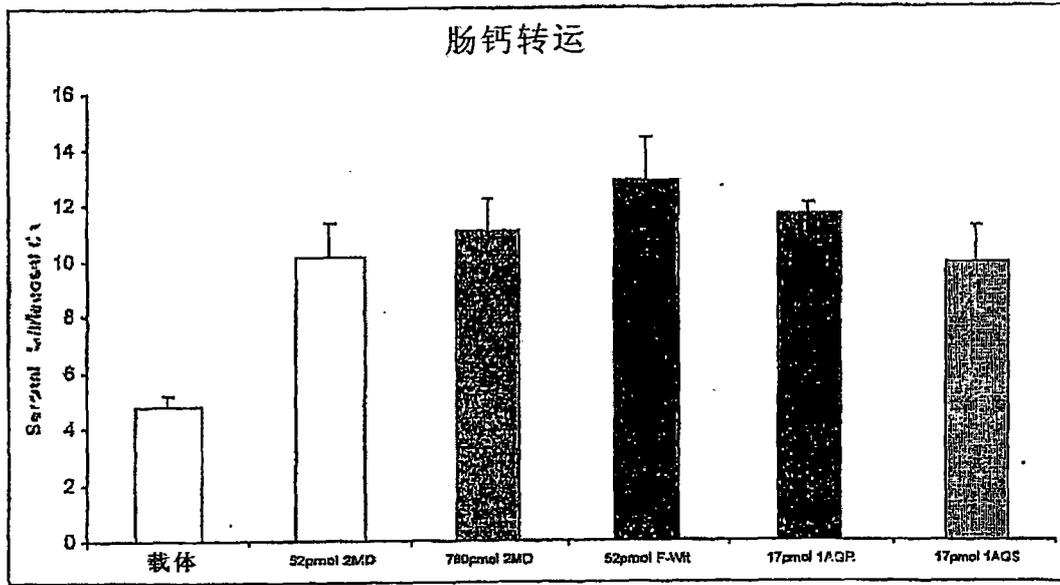


图 5

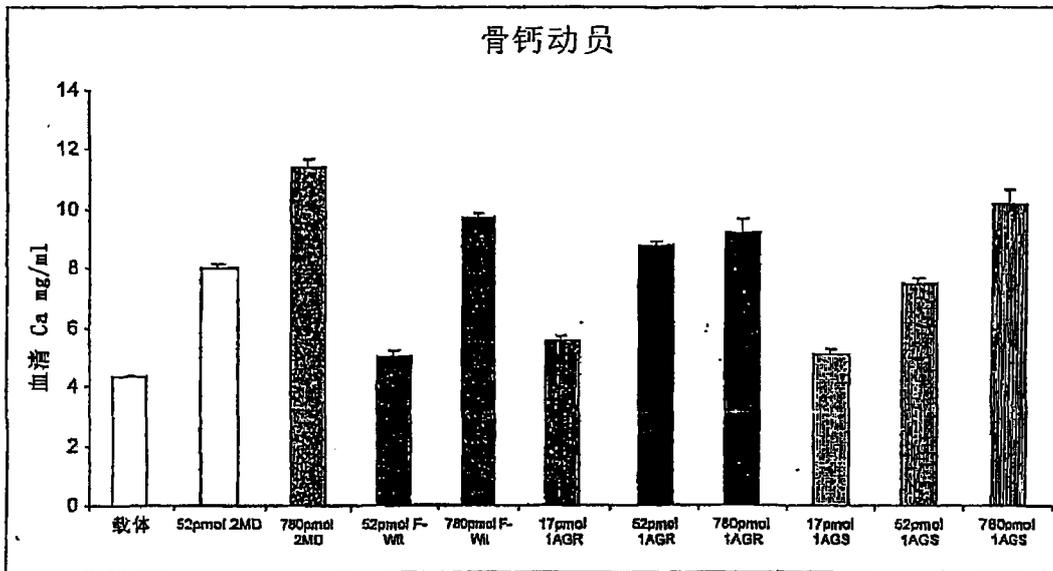


图 6