

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 03810248.X

C07D313/00

A61K 31/335

A61P 29/00

C07D225/06

C07D407/12

C07D491/04

C07D267/00

[43] 公开日 2005 年 8 月 10 日

[11] 公开号 CN 1653059A

[22] 申请日 2003.3.7 [21] 申请号 03810248.X

[30] 优先权

[32] 2002. 3. 8 [33] US [31] 60/362,883

[32] 2002. 5. 14 [33] US [31] 60/380,711

[86] 国际申请 PCT/US2003/007377 2003.3.7

[87] 国际公布 WO2003/076424 英 2003.9.18

[85] 进入国家阶段日期 2004.11.5

[71] 申请人 卫材株式会社

地址 日本东京

[72] 发明人 罗克·布瓦万 千叶健一 杜 宏

江口义人 藤田正则 后藤正树

让-克里斯托夫·阿尔芒热 井上笃

江逸民 河田惠 河相隆俊

川上良幸 木村昭史 小竹诚

久保井由策

查尔斯-安德烈·勒梅林 李祥逸

松岛智弘 水井义治 樱井英树

沈咏春 马克·斯皮韦 田中功

约翰(元)·王 山本聪 米田直树

杰西·周 费边·古索夫斯基

牧本健佐 白田博

[74] 专利代理机构 北京律盟知识产权代理有限责任
公司

代理人 王允方 刘国伟

C07D493/04A61K 31/36A61K 31/395A61P 11/06

A61P 17/06A61P 17/16A61P 19/04A61P 35/00

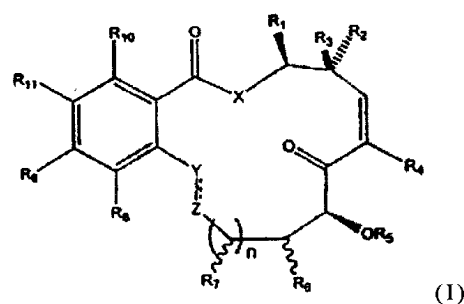
A61P 37/06

权利要求书 33 页 说明书 162 页

[54] 发明名称 用作医药品的大环化合物

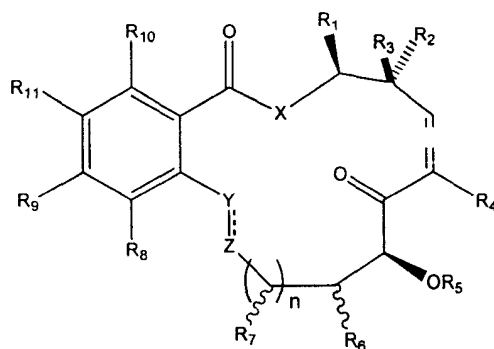
[57] 摘要

本发明提供一种具有式(I)的化合物,并另外提供其合成方法,及其用于治疗各种病症的方法,所述病症包括炎性或自体免疫病症,及与恶性肿瘤或增加的血管生成有关的病症,其中 $R_1 - R_{11}$ 、 t 、 X 、 Y 、 Z 及 n 均如本文所定义。



(I)

1. 一种具有以下结构的化合物:



(I)

其中 R_1 为氢、脂族、杂脂族、脂环族、杂脂环族、芳基或杂芳基;

R_2 与 R_3 各自独立地为氢、卤素、羟基、受保护的羟基,或脂族、杂脂族、脂环族、杂脂环族、芳基或杂芳基分子团;或

R_1 与 R_2 一起可形成3到8个碳原子的经取代或未经取代、饱和或不饱和环;或

R_1 与 R_3 一起可形成3到8个碳原子的经取代或未经取代、饱和或不饱和环;

R_4 为氢或卤素;

R_5 为氢、氧保护基或前药;

R_6 为氢、羟基或受保护的羟基;

n 为0-2;

R_7 每次出现时独立地为氢、羟基或受保护的羟基;

R_8 为氢、卤素、羟基、受保护的羟基、烷氧基,或视情况经羟基、受保护的羟基、 SR_{12} 或 $NR_{12}R_{13}$ 取代的脂族分子团;

R_9 为氢、卤素、羟基、受保护的羟基、 OR_{12} 、 SR_{12} 、 $NR_{12}R_{13}$ 、 $-X_1(CH_2)_pX_2-R_{14}$,或为视情况经羟基、受保护的羟基、卤素、氨基、受保护的氨基或 $-X_1(CH_2)_pX_2-R_{14}$ 取代的低碳烷基;

其中 R_{12} 和 R_{13} 每次出现时独立地为氢、脂族、杂脂族、脂环族、杂脂环族、芳基或杂芳基;或保护基,或 R_{12} 与 R_{13} 一起可形成含有1到4个碳原子及1到3个氮或氧原子的饱和或不饱和环,且 R_{12} 和 R_{13} 各自视情况进一步经一种或多种羟基、受保护的羟基、烷氧基、氨基、受保护的氨基、烷氨基、氨烷基或卤素取代,

其中 X_1 和 X_2 各自独立地为不存在,或为氧、NH或-N(烷基),或其中 X_2-R_{14} 一起为 N_3 或为饱和或不饱和的杂环分子团,

p为2-10, 及

R_{14} 为氢、或芳基、杂芳基、烷基芳基或烷基杂芳基分子团, 或为 $-(C=O)NHR_{15}$ 、 $-(C=O)OR_{15}$ 或 $-(C=O)R_{15}$, 其中 R_{15} 每次出现时独立地为氢、脂族、杂脂族、脂环族、杂脂环族、芳基或杂芳基; 或 R_{14} 为 $-SO_2(R_{16})$, 其中 R_{16} 为脂族分子团, 其中 R_{14} 、 R_{15} 或 R_{16} 中的一个或多个视情况经一种或多种羟基、受保护的羟基、烷氧基、氨基、受保护的氨基、烷氨基、氨烷基或卤素取代; 或

R_8 与 R_9 一起可形成含有1到4个碳原子及1到3个氮或氧原子的饱和或不饱和环, 并视情况经羟基、受保护的羟基、烷氧基、氨基、受保护的氨基、烷氨基、氨烷基或卤素取代;

R_{10} 为氢、羟基、受保护的羟基、氨基或受保护的氨基;

R_{11} 为氢、羟基或受保护的羟基;

X不存在, 或为O、NH、N-烷基、 CH_2 或S;

Y为 CHR_{17} 、O、 $C=O$ 、 CR_{17} 或 NR_{17} ; 及Z为 CHR_{18} 、O、 $C=O$ 、 CR_{18} 或 NR_{18} , 其中 R_{17} 和 R_{18} 每次出现时独立地为氢或脂族, 或 R_{17} 与 R_{18} 一起为 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 或 $-NR_{19}-$, 其中 R_{19} 为氢或低碳烷基, 且Y和Z可由单或双键连接; 及其医药上可接受的衍生物。

2. 根据权利要求1所述的化合物, 其中下列基团并非如定义般同时出现:

X为氧,

R_1 为甲基,

R_2 和 R_3 各自为氢,

R_4 为氢,

R_5 为氢、低碳烷基或低碳烷酰基,

R_6 为 OR' , 其中 R' 为氢、具有S-构型的低碳烷基或低碳烷酰基,

R_7 为氢,

Y和Z一起表示 $-CHR_{17}-CHR_{18}-$ 或 $-CR_{17}=CR_{18}-$, 其中 R_{17} 和 R_{18} 独立地为氢, 或当Y和Z为 $-CHR_{17}-CHR_{18}$ 时, R_{17} 和 R_{18} 一起为 $-O-$;

R_8 为氢或 OR' , 其中 R' 为氢、低碳烷基或低碳烷酰基,

R_9 为 OR' , 其中 R' 为氢、低碳烷基或低碳烷酰基,

R_{10} 为 OR'' , 其中 R'' 为氢、低碳烷基或低碳烷酰基; 及

R_{11} 为氢。

3. 根据权利要求1所述的化合物, 其中:

R_1 为氢、直链或支链低碳烷基、直链或支链低碳杂烷基或芳基，

其中烷基、杂烷基及芳基可视情况经一种或多种卤素、羟基或受保护的羟基取代；

R_2 和 R_3 各自独立地为氢、卤素、羟基、受保护的羟基、直链或支链低碳烷基、直链或支链低碳杂烷基或芳基，

其中烷基、杂烷基及芳基可视情况经一种或多种卤素、羟基或受保护的羟基取代；

或

R_1 与 R_2 一起可形成3到8个碳原子的饱和或不饱和环，视情况经一种或多种卤素取代；或

R_1 与 R_3 一起可形成3到8个碳原子的饱和或不饱和环，视情况被一种或多种卤素取代；

R_4 为氢或卤素；

R_5 为氢或保护基；

R_6 为氢、羟基或受保护的羟基；

n 为0-2；

R_7 每次出现时独立地为氢、羟基或受保护的羟基；

R_8 为氢、卤素、羟基、受保护的羟基、烷氧基，或视情况经羟基、受保护的羟基、SR12或NR12R13取代的低碳烷基；

R_9 为氢、卤素、羟基、受保护的羟基、OR12、SR12、NR12R13、 $-X_1(CH_2)_pX_2-R_{14}$ ，或为视情况经羟基、受保护的羟基、卤素、氨基、受保护的氨基或 $-X_1(CH_2)_pX_2-R_{14}$ 取代的低碳烷基；

其中 R_{12} 和 R_{13} 每次出现时独立地为氢、低碳烷基、芳基、杂芳基、烷基芳基或烷基杂芳基、或保护基，或 R_{12} 与 R_{13} 一起可形成含有1到4个碳原子及1到3个氮或氧原子的饱和或不饱和环，且 R_{12} 和 R_{13} 各自视情况进一步经一种或多种羟基、受保护的羟基、烷氧基、氨基、受保护的氨基、烷氨基、氨烷基或卤素取代，

其中 X_1 和 X_2 各自独立地为不存在，或为氧、NH或-N（烷基），或其中 X_2-R_{14} 一起为 N_3 或为饱和或不饱和杂环分子团，

p 为2-10，及

R_{14} 为氢，或芳基、杂芳基、烷基芳基或烷基杂芳基分子团，或为 $-(C=O)NHR_{15}$ 、 $-(C=O)OR_{15}$ 或 $-(C=O)R_{15}$ ，其中 R_{15} 每次出现时独立地为氢、烷基、杂烷基、芳基、杂芳基、烷基芳基或烷基杂芳基，或 R_{14} 为 $-SO_2(R_{16})$ ，其中 R_{16} 为烷基分子团，其中 R_{14} 、 R_{15} 或 R_{16} 中的一个或多个视情况经一种或多种羟基、受保护的羟基

、烷氧基、氨基、受保护的氨基、烷氨基、氨烷基或卤素取代；或

R_8 与 R_9 一起可形成含有1到4个碳原子及1到3个氮或氧原子的饱和或不饱和环，并视情况经羟基、受保护的羟基、烷氧基、氨基、受保护的氨基、烷氨基、氨烷基或卤素取代；

R_{10} 为氢、羟基、受保护的羟基、氨基或受保护的氨基；

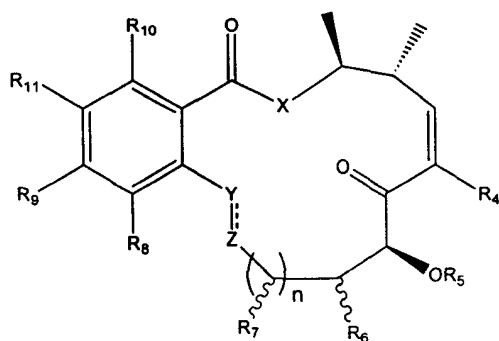
R_{11} 为氢、羟基或受保护的羟基；

X不存在，或为O、NH、N-烷基、 CH_2 或S；

Y为 CHR_{17} 、O、 $C=O$ 、 CR_{17} 或 NR_{17} ；且Z为 CHR_{18} 、O、 $C=O$ 、 CR_{18} 或 NR_{18} ，其中 R_{17} 和 R_{18} 每次出现时独立地为氢或低碳烷基，或 R_{17} 与 R_{18} 一起为-O-、 $-CH_2-$ 或 $-NR_{19}-$ ，其中 R_{19} 为氢或低碳烷基，且Y和Z可由单或双键连接；及

其医药上可接受的衍生物。

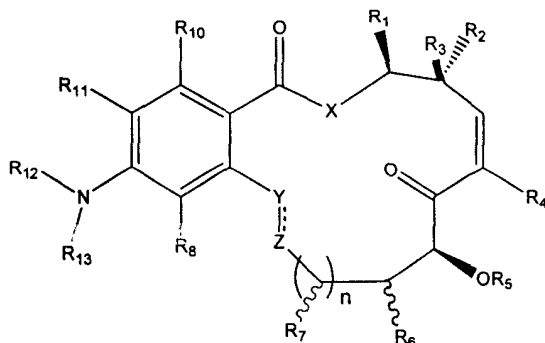
4. 根据权利要求3所述的化合物，其中X为氧，且n为1。
5. 根据权利要求3所述的化合物，其中 R_4 为卤素。
6. 根据权利要求3所述的化合物，其中 R_4 为氟。
7. 根据权利要求3所述的化合物，其中Y和Z一起表示 $-CH=CH-$ 。
8. 根据权利要求3所述的化合物，其中Y和Z一起表示反式 $-CH=CH-$ 。
9. 根据权利要求3所述的化合物，其中 R_1 和 R_2 各自为甲基， R_3 为氢，且该化合物具有以下结构：



其中 R_4 - R_{11} 、n、X、Y和Z均如权利要求3中所定义。

10. 根据权利要求9所述的化合物，其中X为氧，且n为1。
11. 根据权利要求9所述的化合物，其中 R_4 为卤素。
12. 根据权利要求9所述的化合物，其中Y和Z一起表示 $-CH=CH-$ 。
13. 根据权利要求9所述的化合物，其中X为氧，n为1， R_4 为卤素，且Y和Z一起表示 $-CH=CH-$ 。
14. 根据权利要求12或13所述的化合物，其中 $-CH=CH-$ 为反式。

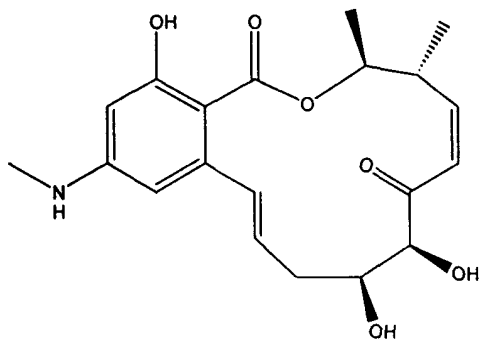
15. 根据权利要求3所述的化合物，其中 R_9 为 $NR_{12}R_{13}$ ，且该化合物具有以下结构：



其中 R_1 - R_{12} 、 n 、 X 、 Y 及 Z 均如权利要求3中所定义，或

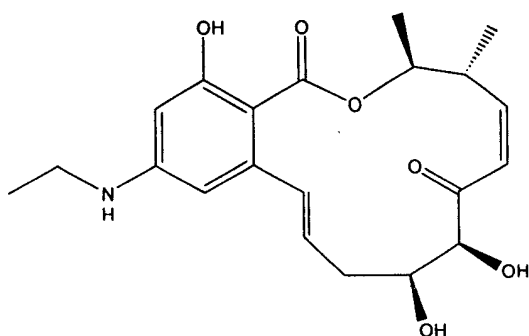
R_{13} 与 R_8 一起可形成含有1到4个碳原子和1到3个氮或氧原子的环，并视情况经氢、烷氧基、氨基、烷氨基、氨烷基及卤素取代。

16. 根据权利要求15所述的化合物，其中 X 为氧，且 n 为1。
17. 根据权利要求15所述的化合物，其中 R_4 为卤素。
18. 根据权利要求15所述的化合物，其中 Y 和 Z 一起表示 $-CH=CH-$ 。
19. 根据权利要求15所述的化合物，其中 R_1 和 R_2 各自为甲基，且 R_3 为氢。
20. 根据权利要求15所述的化合物，其中 X 为氧， n 为1， R_1 和 R_2 各自为甲基， R_3 为氢， R_4 为卤素，且 Y 和 Z 一起表示 $-CH=CH-$ 。
21. 根据权利要求18或20所述的化合物，其中 $-CH=CH-$ 为反式。
22. 一种具有以下结构的化合物：



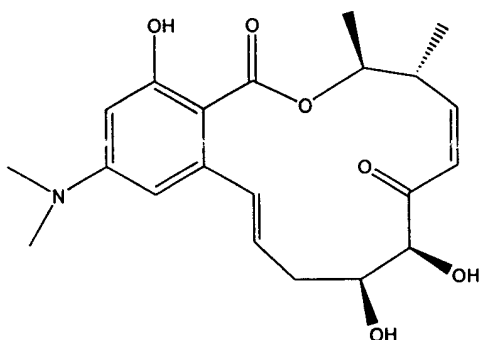
及其医药上可接受的衍生物。

23. 一种具有以下结构的化合物：



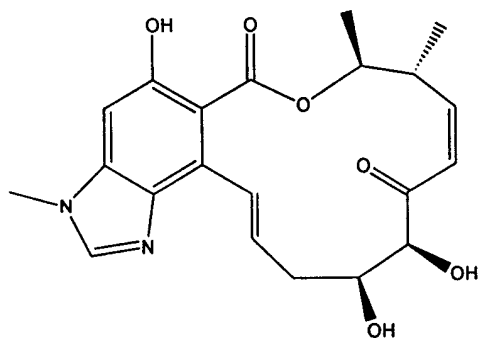
及其医药上可接受的衍生物。

24. 一种具有以下结构的化合物:



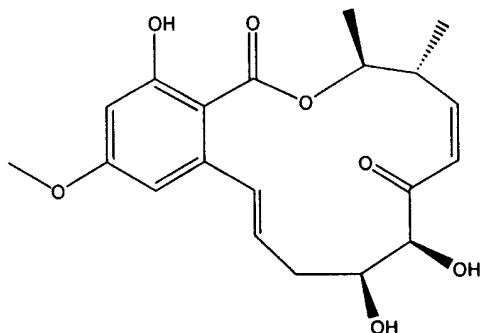
及其医药上可接受的衍生物。

25. 一种具有以下结构的化合物:



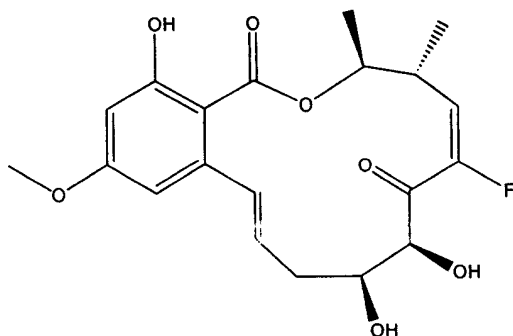
及其医药上可接受的衍生物。

26. 一种具有以下结构的化合物;



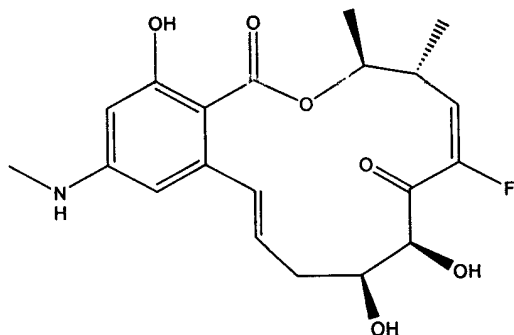
及其医药上可接受的衍生物。

27. 一种具有以下结构的化合物:



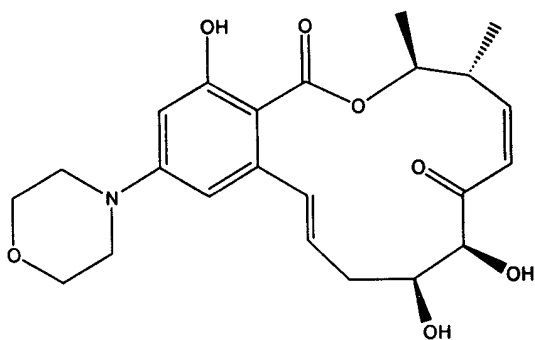
及其医药上可接受的衍生物。

28. 一种具有以下结构的化合物:



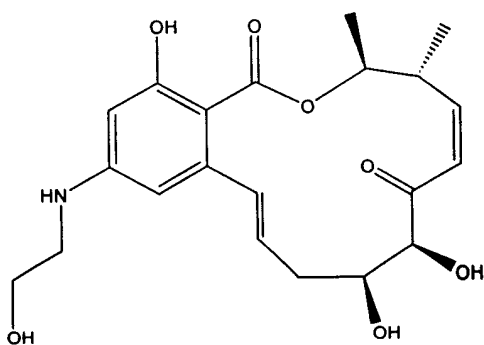
及其医药上可接受的衍生物:

29. 一种具有以下结构的化合物:



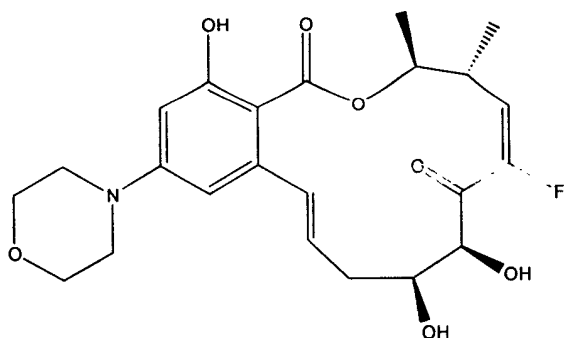
及其医药上可接受的衍生物。

30. 一种具有以下结构的化合物:



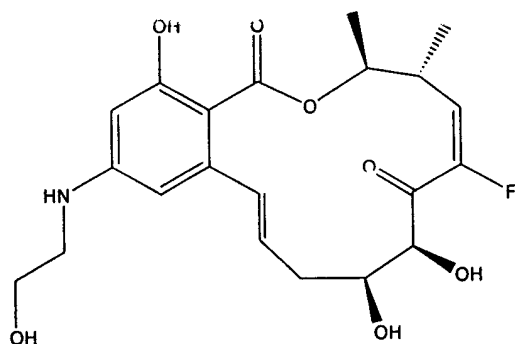
及其医药上可接受的衍生物。

31. 一种具有以下结构的化合物:



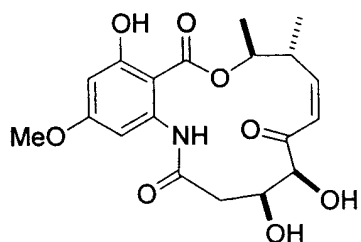
及其医药上可接受的衍生物。

32. 一种具有以下结构的化合物:



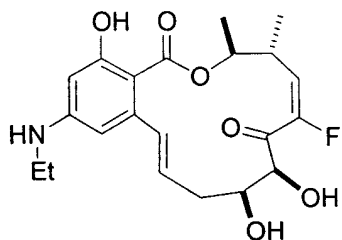
及其医药上可接受的衍生物。

33. 一种具有以下结构的化合物:



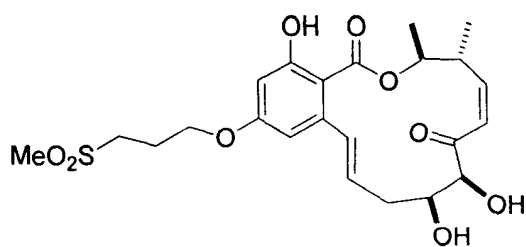
及其医药上可接受的衍生物。

34. 一种具有以下结构的化合物:



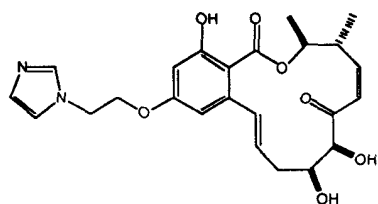
及其医药上可接受的衍生物。

35. 一种具有以下结构的化合物:



及其医药上可接受的衍生物。

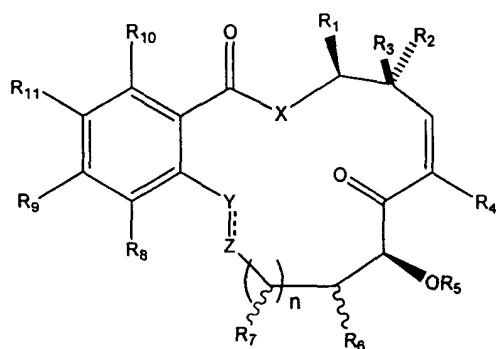
36. 一种具有以下结构的化合物：



及其医药上可接受的衍生物。

37. 一种医药组合物，其包含：

具有以下结构的化合物：



(I)

其中 R_1 为氢、脂族、杂脂族、脂环族、杂脂环族、芳基或杂芳基；

R_2 和 R_3 各自独立地为氢、卤素、羟基、受保护的羟基、或脂族、杂脂族、脂环族、杂脂环族、芳基或杂芳基分子团；或

R_1 与 R_2 一起可形成3到8个碳原子的经取代或未经取代、饱和或不饱和环；或

R_1 与 R_3 一起可形成3到8个碳原子的经取代或未经取代、饱和或不饱和环；

R_4 为氢或卤素；

R_5 为氢、氧保护基或前药；

R_6 为氢、羟基或受保护的羟基；

n 为0-2；

R_7 每次出现时独立地为氢、羟基或受保护的羟基；

R_8 为氢、卤素、羟基、受保护的羟基、烷氧基或视情况经羟基、受保护的羟基、 SR_{12}

或 $\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$ 取代的脂族分子团；

R_9 为氢、卤素、羟基、受保护的羟基、 OR_{12} 、 SR_{12} 、 $\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$ 、 $-\text{X}_1(\text{CH}_2)_p\text{X}_2-\text{R}_{14}$ ，或为视情况经羟基、受保护的羟基、卤素、氨基、受保护的氨基或 $-\text{X}_1(\text{CH}_2)_p\text{X}_2-\text{R}_{14}$ 取代的低碳烷基；

其中 R_{12} 和 R_{13} 每次出现时独立地为氢、脂族、杂脂族、脂环族、杂脂环族芳基或杂芳基；或保护基，或 R_{12} 与 R_{13} 一起可形成含有1到4个碳原子及1到3个氮或氧原子的饱和或不饱和环，且 R_{12} 和 R_{13} 各自视情况进一步经一种或多种羟基、受保护的羟基、烷氧基、氨基、受保护的氨基、烷氨基、氨烷基或卤素取代，

其中 X_1 和 X_2 各自独立地为不存在，或为氧、NH或-N(烷基)，或其中 X_2-R_{14} 一起为 N_3 或为饱和或不饱和杂环分子团，

p 为2-10，及

R_{14} 为氢、或芳基、杂芳基、烷基芳基或烷基杂芳基分子团，或为 $-(\text{C}=\text{O})\text{NHR}_{15}$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{OR}_{15}$ 或 $-(\text{C}=\text{O})\text{R}_{15}$ ，其中 R_{15} 每次出现时独立地为氢、脂族、杂脂族、脂环族、杂脂环族、芳基或杂芳基；或 R_{14} 为 $-\text{SO}_2(\text{R}_{16})$ ，其中 R_{16} 为脂族分子团，其中 R_{14} 、 R_{15} 或 R_{16} 中的一个或多个视情况经一种或多种羟基、受保护的羟基、烷氧基、氨基、受保护的氨基、烷氨基、氨烷基或卤素取代；或

R_8 与 R_9 一起可形成含有1到4个碳原子及1到3个氮或氧原子的饱和或不饱和环，并视情况经羟基、受保护的羟基、烷氧基、氨基、受保护的氨基、烷氨基、氨烷基或卤素取代；

R_{10} 为氢、羟基、受保护的羟基、氨基或受保护的氨基；

R_{11} 为氢、羟基或受保护的羟基；

X 不存在，或为O、NH、N-烷基、 CH_2 或S；

Y 为 CHR_{17} 、O、 $\text{C}=\text{O}$ 、 CR_{17} 或 NR_{17} ；及 Z 为 CHR_{18} 、O、 $\text{C}=\text{O}$ 、 CR_{18} 或 NR_{18} ，其中 R_{17} 和 R_{18} 每次出现时独立地为氢或脂族，或 R_{17} 与 R_{18} 一起为 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{NR}_{19}-$ ，其中 R_{19} 为氢或低碳烷基，且 Y 和 Z 可由单或双键连接；其医药上可接受的衍生物；及医药上可接受的载剂。

38. 根据权利要求37所述的医药组合物，其中该化合物以有效抑制NF- κ B活化的量存在。
39. 根据权利要求37所述的医药组合物，其中该化合物以有效抑制AP-1活化的量存在。
40. 根据权利要求37所述的医药组合物，其中该化合物以有效抑制蛋白激酶的量存在。
41. 根据权利要求39所述的医药组合物，其中该蛋白激酶为MEKK1、MEK1、VEGFr

或PDGFr。

42. 根据权利要求37所述的医药组合物,其中该化合物以有效抑制癌细胞的增殖及在实体肿瘤上的血管生成的量存在。
43. 根据权利要求37所述的医药组合物,其中该化合物以有效具有抗炎作用的量存在。
44. 根据权利要求37所述的医药组合物,其中该化合物以有效治疗牛皮癣的量存在。
45. 根据权利要求37所述的医药组合物,其中该化合物以有效减少皮肤光损伤(photodamage)的量存在。
46. 根据权利要求37所述的医药组合物,其中该化合物以有效预防再狭窄的量存在。
47. 根据权利要求37所述的医药组合物,其中:

R_1 为氢、直链或支链低碳烷基、直链或支链低碳杂烷基或芳基,

其中烷基、杂烷基及芳基可视情况经一种或多种卤素、羟基或受保护的羟基取代;

R_2 和 R_3 各自独立地为氢、卤素、羟基、受保护的羟基、直链或支链低碳烷基、直链或支链低碳杂烷基或芳基,

其中烷基、杂烷基及芳基可视情况经一种或多种卤素、羟基或受保护的羟基取代;

或

R_1 与 R_2 一起可形成3到8个碳原子的饱和或不饱和环,视情况经一种或多种卤素取代;
或

R_1 与 R_3 一起可形成3到8个碳原子的饱和或不饱和环,视情况经一种或多种卤素取代;
;

R_4 为氢或卤素;

R_5 为氢或保护基;

R_6 为氢、羟基或受保护的羟基;

n 为0-2;

R_7 每次出现时独立地为氢、羟基或受保护的羟基;

R_8 为氢、卤素、羟基、受保护的羟基、烷氧基或视情况经羟基、受保护的羟基、 SR_{12} 或 $NR_{12}R_{13}$ 取代的低碳烷基;

R_9 为氢、卤素、羟基、受保护的羟基、 OR_{12} 、 SR_{12} 、 $NR_{12}R_{13}$ 、 $-X_1(CH_2)_pX_2-R_{14}$,或为视情况经羟基、受保护的羟基、卤素、氨基、受保护的氨基或 $-X_1(CH_2)_pX_2-R_{14}$ 取代的低碳烷基;

其中 R_{12} 和 R_{13} 每次出现时独立地为氢、低碳烷基、芳基、杂芳基、烷基芳基或烷基杂芳基,或保护基,或 R_{12} 与 R_{13} 一起可形成含有1到4个碳原子及1到3个氮或氧原子

的饱和或不饱和环, 且 R_{12} 和 R_{13} 各自视情况进一步经一种或多种羟基、受保护的羟基、烷氧基、氨基、受保护的氨基、烷氨基、氨烷基或卤素取代,

其中 X_1 和 X_2 各自独立地为不存在, 或为氧、NH或-N(烷基), 或其中 X_2 - R_{14} 一起为 N_3 或为饱和或不饱和杂环分子团,

p为2-10, 及

R_{14} 为氢或芳基、杂芳基、烷基芳基或烷基杂芳基分子团, 或为-(C=O)NHR₁₅、-(C=O)OR₁₅或-(C=O)R₁₅, 其中 R_{15} 每次出现时独立地为氢、烷基、杂烷基、芳基、杂芳基、烷基芳基或烷基杂芳基, 或 R_{14} 为-SO₂(R₁₆), 其中 R_{16} 为烷基分子团, 其中 R_{14} 、 R_{15} 或 R_{16} 中的一个或多个视情况经一种或多种羟基、受保护的羟基、烷氧基、氨基、受保护的氨基、烷氨基、氨烷基或卤素取代; 或

R_8 与 R_9 一起可形成含有1到4个碳原子及1到3个氮或氧原子的饱和或不饱和环, 并视情况经羟基、受保护的羟基、烷氧基、氨基、受保护的氨基、烷氨基、氨烷基或卤素取代;

R_{10} 为氢、羟基、受保护的羟基、氨基或受保护的氨基;

R_{11} 为氢、羟基或受保护的羟基;

X不存在, 或为O、NH、N-烷基、CH₂或S;

Y为CHR₁₇、O、C=O、CR₁₇或NR₁₇; 且Z为CHR₁₈、O、C=O、CR₁₈或NR₁₈, 其中 R_{17} 和 R_{18} 每次出现时独立地为氢或低碳烷基, 或 R_{17} 与 R_{18} 一起为-O-、-CH₂-或-NR₁₉-, 其中 R_{19} 为氢或低碳烷基, 且Y和Z可由单或双键连接。

48. 根据权利要求47所述的医药组合物, 其中X为氧, 且n为1。

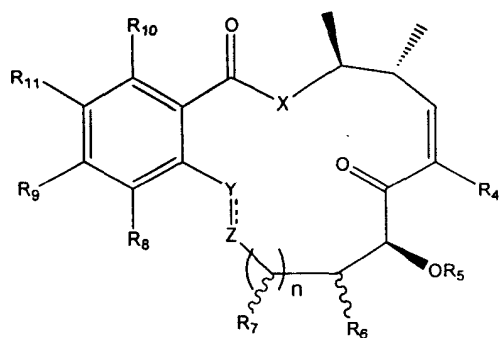
49. 根据权利要求47所述的医药组合物, 其中 R_4 为卤素。

50. 根据权利要求49所述的医药组合物, 其中 R_4 为氟。

51. 根据权利要求47所述的医药组合物, 其中Y和Z一起表示-CH=CH-。

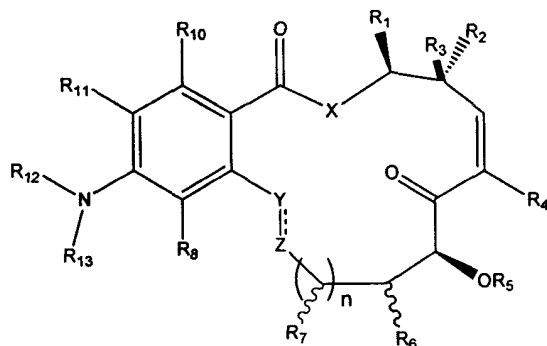
52. 根据权利要求51所述的医药组合物, 其中-CH=CH-为反式。

53. 根据权利要求47所述的医药组合物, 其中 R_1 和 R_2 各自为甲基, 且 R_3 为氢, 且该化合物具有以下结构:



其中 R_4 - R_{11} 、 n 、 X 、 Y 及 Z 均如权利要求46中所定义。

54. 根据权利要求53所述的医药组合物，其中 X 为氧，且 n 为1。
55. 根据权利要求53所述的医药组合物，其中 R_4 为卤素。
56. 根据权利要求53所述的医药组合物，其中 Y 和 Z 一起表示 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 。
57. 根据权利要求53所述的医药组合物，其中 X 为氧， n 为1， R_4 为卤素，且 Y 和 Z 一起表示 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 。
58. 根据权利要求56或57所述的医药组合物，其中 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 为反式。
59. 根据权利要求47所述的医药组合物，其中 R_9 为 $\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$ ，且该化合物具有以下结构：



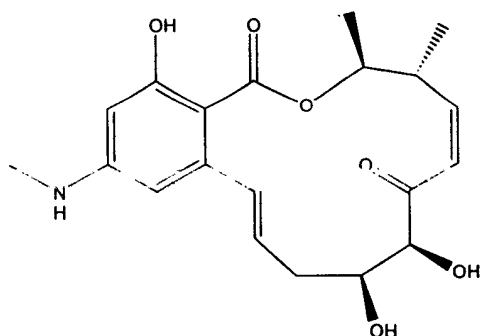
其中 R_1 - R_{13} 、 n 、 X 、 Y 及 Z 均如权利要求46中所定义，或

R_{13} 与 R_8 一起可形成含有1到4个碳原子和1到3个氮或氧原子的环，并视情况经氢、烷氧基、氨基、烷氨基、氨烷基及卤素取代。

60. 根据权利要求59所述的医药组合物，其中 X 为氧，且 n 为1。
61. 根据权利要求59所述的医药组合物，其中 R_4 为卤素。
62. 根据权利要求59所述的医药组合物，其中 Y 和 Z 一起表示 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 。
63. 根据权利要求59所述的医药组合物，其中 R_1 和 R_2 各自为甲基，且 R_3 为氢。
64. 根据权利要求59所述的医药组合物，其中 X 为氧， n 为1， R_1 和 R_2 各自为甲基， R_3 为氢， R_4 为卤素，且 Y 和 Z 一起表示 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 。
65. 根据权利要求63或64所述的医药组合物，其中 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 为反式。

66. 一种医药组合物, 其包含:

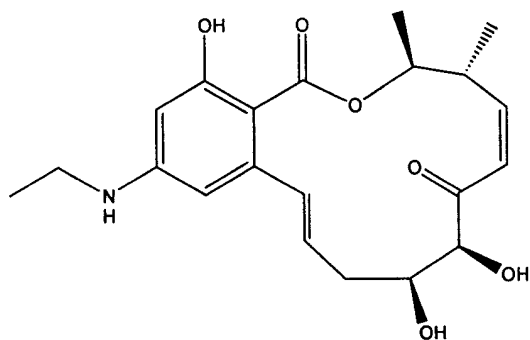
具有以下结构的化合物:



和其医药上可接受的衍生物; 及
医药上可接受的载剂。

67. 一种医药组合物, 其包含:

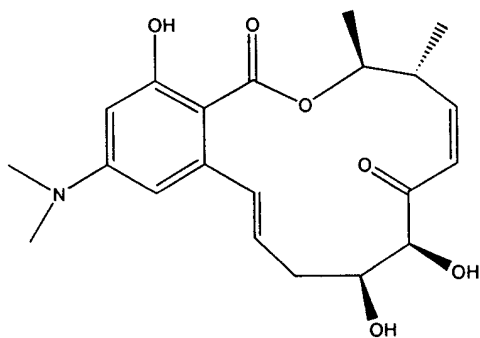
具有以下结构的化合物:



和其医药上可接受的衍生物; 及
医药上可接受的载剂。

68. 一种医药组合物, 其包含:

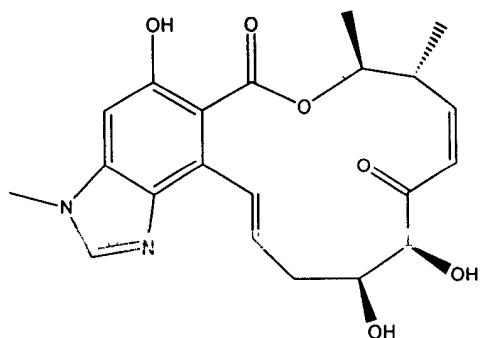
具有以下结构的化合物:



和其医药上可接受的衍生物; 及
医药上可接受的载剂。

69. 一种医药组合物, 其包含:

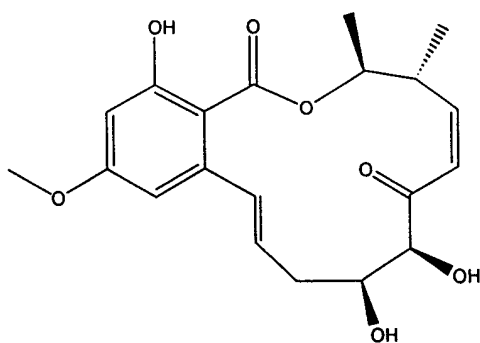
具有以下结构的化合物：



和其医药上可接受的衍生物；及
医药上可接受的载剂。

70. 一种医药组合物，其包含：

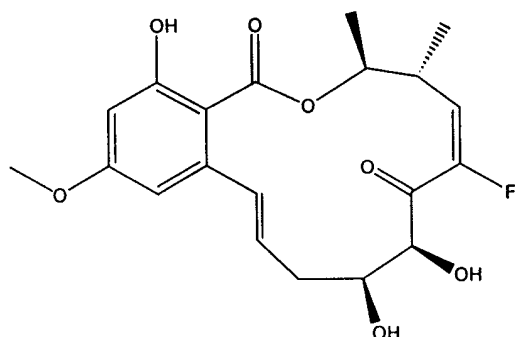
具有以下结构的化合物：



和其医药上可接受的衍生物；及
医药上可接受的载剂。

71. 一种医药组合物，其包含：

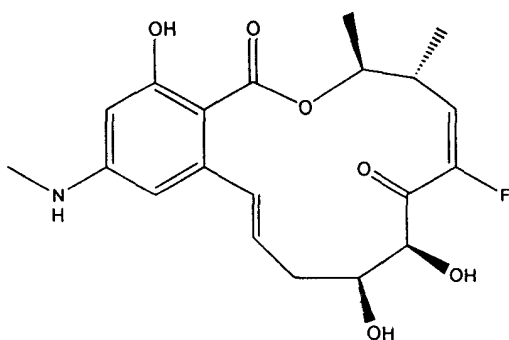
具有以下结构的化合物：



和其医药上可接受的衍生物；及
医药上可接受的载剂。

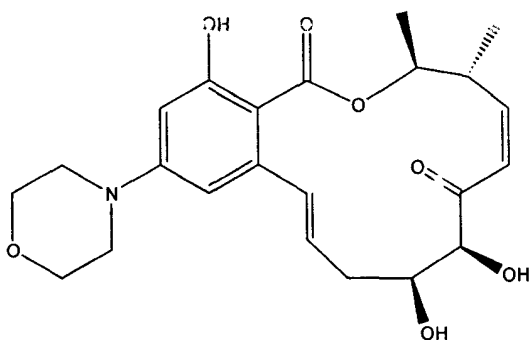
72. 一种医药组合物，其包含：

具有以下结构的化合物：



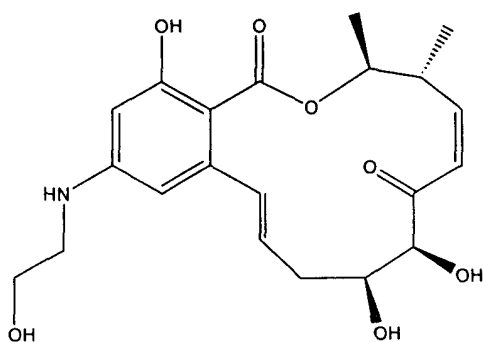
和其医药上可接受的衍生物；及
医药上可接受的载剂。

73. 一种医药组合物，其包含：
具有以下结构的化合物：



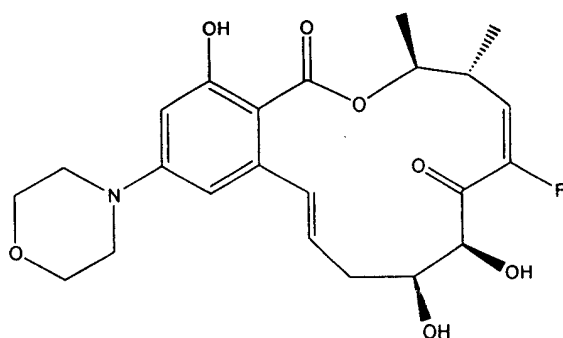
和其医药上可接受的衍生物；及
医药上可接受的载剂。

74. 一种医药组合物，其包含：
具有以下结构的化合物：



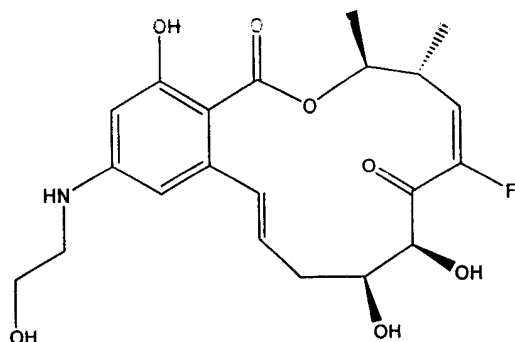
和其医药上可接受的衍生物；及
医药上可接受的载剂。

75. 一种医药组合物，其包含：
具有以下结构的化合物：



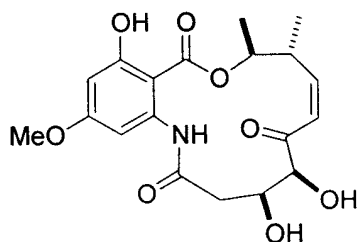
和其医药上可接受的衍生物；及
医药上可接受的载剂。

76. 一种医药组合物，其包含：
具有以下结构的化合物：



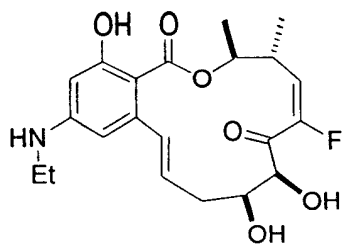
和其医药上可接受的衍生物；及
医药上可接受的载剂。

77. 一种医药组合物，其包含：
具有以下结构的化合物：



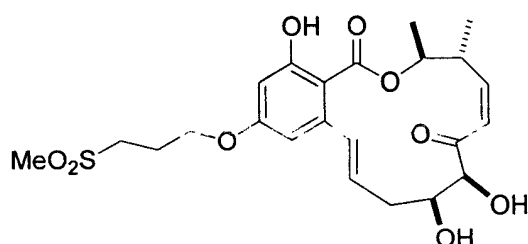
和其医药上可接受的衍生物；及
医药上可接受的载剂。

78. 一种医药组合物，其包含：
具有以下结构的化合物：



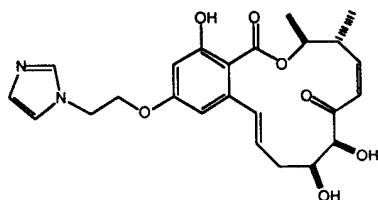
和其医药上可接受的衍生物；及
医药上可接受的载剂。

79. 一种医药组合物，其包含：
具有以下结构的化合物：



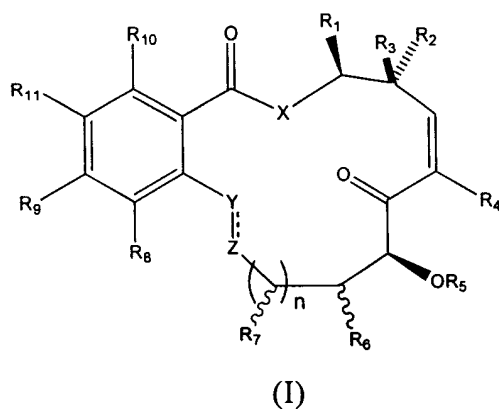
和其医药上可接受的衍生物；及
医药上可接受的载剂。

80. 一种医药组合物，其包含：
具有以下结构的化合物：



和其医药上可接受的衍生物；及
医药上可接受的载剂。

81. 一种用于预防或治疗UVB-引发的光损伤的局部医药组合物，其包含：
具有以下结构的化合物：



其中 R_1 为氢、直链或支链低碳烷基、直链或支链低碳杂烷基或芳基，

其中烷基、杂烷基及芳基可视情况经一种或多种卤素、羟基或受保护的羟基取代；

R_2 和 R_3 各自独立地为氢、卤素、羟基、受保护的羟基、直链或支链低碳烷基、直链或支链低碳杂烷基或芳基，

其中烷基、杂烷基及芳基可视情况经一种或多种卤素、羟基或受保护的羟基取代；
或

R_1 与 R_2 一起可形成3到8个碳原子的饱和或不饱和环，其视情况经一种或多种卤素取代；或

R_1 与 R_3 一起可形成3到8个碳原子的饱和或不饱和环，其视情况经一种或多种卤素取代；

R_4 为氢或卤素；

R_5 为氢或保护基；

R_6 为氢、羟基或受保护的羟基；

n 为0-2；

R_7 每次出现时独立地为氢、羟基或受保护的羟基；

R_8 为氢、卤素、羟基、受保护的羟基、烷氧基，或视情况经羟基、受保护的羟基、 SR_{12} 或 $NR_{12}R_{13}$ 取代的低碳烷基；

R_9 为氢、卤素、羟基、受保护的羟基、 OR_{12} 、 SR_{12} 、 $NR_{12}R_{13}$ 、 $-X_1(CH_2)_pX_2-R_{14}$ ，或为视情况经羟基、受保护的羟基、卤素、氨基、受保护的氨基或 $-X_1(CH_2)_pX_2-R_{14}$ 取代的低碳烷基；

其中 R_{12} 和 R_{13} 每次出现时独立地为氢、低碳烷基、芳基、杂芳基、烷基芳基或烷基杂芳基，或保护基，或 R_{12} 与 R_{13} 一起可形成含有1到4个碳原子及1到3个氮或氧原子的饱和或不饱和环，且 R_{12} 和 R_{13} 各自视情况进一步经一种或多种羟基、受保护的羟基、烷氧基、氨基、受保护的氨基、烷氨基、氨烷基或卤素取代，

其中 X_1 和 X_2 各自独立地为不存在，或为氧、NH或-N(烷基)，或其中 X_2-R_{14} 一起为 N_3 或为饱和或不饱和杂环分子团，

p 为2-10，及

R_{14} 为氢或芳基、杂芳基、烷基芳基或烷基杂芳基分子团，或为 $-(C=O)NHR_{15}$ 、 $-(C=O)OR_{15}$ 或 $-(C=O)R_{15}$ ，其中 R_{15} 每次出现时独立地为氢、烷基、杂烷基、芳基、杂芳基、烷基芳基或烷基杂芳基，或 R_{14} 为 $-SO_2(R_{16})$ ，其中 R_{16} 为烷基分子团，其中 R_{14} 、 R_{15} 或 R_{16} 中的一个或多个视情况经一种或多种羟基、受保护的羟基、烷

氧基、氨基、受保护的氨基、烷氧基、氨烷基或卤素取代；或

R_8 与 R_9 一起可形成含有1到4个碳原子及1到3个氮或氧原子的饱和或不饱和环，并视情况经羟基、受保护的羟基、烷氧基、氨基、受保护的氨基、烷氨基、氨烷基或卤素取代；

R_{10} 为氢、羟基、受保护的羟基、氨基或受保护的氨基；

R_{11} 为氢、羟基或受保护的羟基；

X不存在，或为O、NH、N-烷基、 CH_2 或S；

Y为 CHR_{17} 、O、 $C=O$ 、 CR_{17} 或 NR_{17} ；及Z为 CHR_{18} 、O、 $C=O$ 、 CR_{18} 或 NR_{18} ，其中 R_{17} 和 R_{18} 每次出现时独立地为氢或低碳烷基，或 R_{17} 与 R_{18} 一起为-O-、- CH_2 -或- NR_{19} -，其中 R_{19} 为氢或低碳烷基，且Y和Z可由单或双键连接；其医药上可接受的衍生物；及

医药上可接受的载剂；

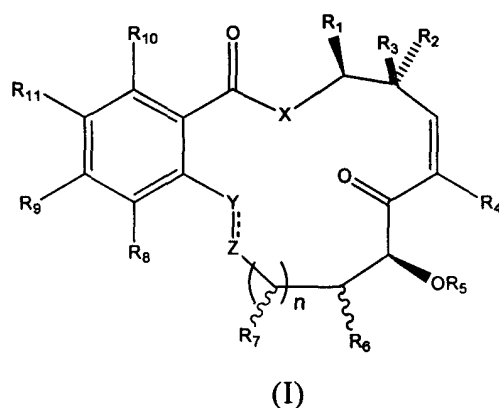
其中该化合物以有效预防或治疗UVB-引发的光损伤的量存在。

82. 根据权利要求81所述的医药组合物，其进一步包含化妆品用成分。

83. 根据权利要求82所述的医药组合物，其中该化妆品用成分为遮光剂。

84. 一种用于治疗炎性及 / 或自体免疫病症或由增加的血管生成及 / 或细胞增殖所造成的病症的方法，其包括：

向需要治疗的患者投用治疗上有效量的具有以下结构的化合物：



其中 R_1 为氢、脂族、杂脂族、脂环族、杂脂环族、芳基或杂芳基；

R_2 和 R_3 各自独立地为氢、卤素、羟基、受保护的羟基或脂族、杂脂族、脂环族、杂脂环族、芳基或杂芳基分子团；或

R_1 与 R_2 一起可形成3到8个碳原子的经取代或未经取代、饱和或不饱和环；或

R_1 与 R_3 一起可形成3到8个碳原子的经取代或未经取代、饱和或不饱和环；

R_4 为氢或卤素；

R₅为氢、氧保护基或前药;

R₆为氢、羟基或受保护的羟基;

n为0-2;

R₇每次出现时独立地为氢、羟基或受保护的羟基;

R₈为氢、卤素、羟基、受保护的羟基、烷氧基或视情况经羟基、受保护的羟基、SR₁₂或NR₁₂R₁₃取代的脂族分子团;

R₉为氢、卤素、羟基、受保护的羟基、OR₁₂、SR₁₂、NR₁₂R₁₃、-X₁(CH₂)_pX₂-R₁₄, 或为视情况经羟基、受保护的羟基、卤素、氨基、受保护的氨基或-X₁(CH₂)_pX₂-R₁₄取代的低碳烷基;

其中R₁₂和R₁₃每次出现时独立地为氢、脂族、杂脂族、脂环族、杂脂环族芳基或杂芳基; 或保护基, 或R₁₂与R₁₃一起可形成含有1到4个碳原子及1到3个氮或氧原子的饱和或不饱和环, 且R₁₂和R₁₃各自视情况进一步经一种或多种羟基、受保护的羟基、烷氧基、氨基、受保护的氨基、烷氨基、氨烷基或卤素取代,

其中X₁和X₂各自独立地为不存在, 或为氧、NH或-N(烷基), 或其中X₂-R₁₄一起为N₃或为饱和或不饱和杂环分子团,

p为2-10, 及

R₁₄为氢或芳基杂芳烷基芳基或烷基杂芳基分子团, 或为-(C=O)NHR₁₅、-(C=O)OR₁₅或-(C=O)R₁₅, 其中R₁₅每次出现时独立地为氢、脂族、杂脂族、脂环族、杂脂环族、芳基或杂芳基; 或R₁₄为-SO₂(R₁₆), 其中R₁₆为脂族分子团, 其中R₁₄、R₁₅或R₁₆中的一个或多个视情况经一种或多种羟基、受保护的羟基、烷氧基、氨基、受保护的氨基、烷氨基、氨烷基或卤素取代; 或

R₈与R₉一起可形成含有1到4个碳原子及1到3个氮或氧原子的饱和或不饱和环, 且视情况经羟基、受保护的羟基、烷氧基、氨基、受保护的氨基、烷氨基、氨烷基或卤素取代;

R₁₀为氢、羟基、受保护的羟基、氨基或受保护的氨基;

R₁₁为氢、羟基或受保护的羟基;

X不存在, 或为O、NH、N-烷基、CH₂或S;

Y为CHR₁₇、O、C=O、CR₁₇或NR₁₇; 及Z为CHR₁₈、O、C=O、CR₁₈或NR₁₈, 其中R₁₇和R₁₈每次出现时独立地为氢或脂族, 或R₁₇与R₁₈一起为-O-、-CH₂-或-NR₁₉-, 其中R₁₉为氢或低碳烷基, 且Y和Z可由单或双键连接; 其医药上可接受的衍生物; 及医药上可接受的载剂或稀释剂。

85. 根据权利要求84所述的方法, 其中该方法用于治疗选自由以下各病症组成的群组的病症: 类风湿性关节炎、牛皮癣、哮喘、癌症、败血症、炎性肠疾病、异位性皮炎、克罗恩氏病和自体免疫病症。
86. 根据权利要求84所述的方法, 其中该方法是用来治疗类风湿性关节炎。
87. 根据权利要求84所述的方法, 其中该方法是用来治疗牛皮癣。
88. 根据权利要求84所述的方法, 其中该方法是用来治疗哮喘。
89. 根据权利要求84所述的方法, 其中:

R_1 为氢、直链或支链低碳烷基、直链或支链低碳杂烷基或芳基,

其中烷基、杂烷基及芳基可视情况经一种或多种卤素、羟基或受保护的羟基取代;

R_2 和 R_3 各自独立地为氢、卤素、羟基、受保护的羟基、直链或支链低碳烷基、直链或支链低碳杂烷基或芳基,

其中烷基、杂烷基及芳基可视情况经一种或多种卤素、羟基或受保护的羟基取代;
或

R_1 与 R_2 一起可形成3到8个碳原子的饱和或不饱和环, 其视情况经一种或多种卤素取代; 或

R_1 与 R_3 一起可形成3到8个碳原子的饱和或不饱和环, 其视情况经一种或多种卤素取代;

R_4 为氢或卤素;

R_5 为氢或保护基;

R_6 为氢、羟基或受保护的羟基;

n 为0-2;

R_7 每次出现时独立地为氢、羟基或受保护的羟基;

R_8 为氢、卤素、羟基、受保护的羟基、烷氧基, 或视情况经羟基、受保护的羟基、 SR_{12} 或 $NR_{12}R_{13}$ 取代的低碳烷基;

R_9 为氢、卤素、羟基、受保护的羟基、 OR_{12} 、 SR_{12} 、 $NR_{12}R_{13}$ 、 $-X_1(CH_2)_pX_2-R_{14}$, 或为视情况经羟基、受保护的羟基、卤素、氨基、受保护的氨基或 $-X_1(CH_2)_pX_2-R_{14}$ 取代的低碳烷基;

其中 R_{12} 和 R_{13} 每次出现时独立地为氢、低碳烷基、芳基、杂芳基、烷基芳基或烷基杂芳基, 或保护基, 或 R_{12} 与 R_{13} 一起可形成含有1到4个碳原子及1到3个氮或氧原子的饱和或不饱和环, 且 R_{12} 和 R_{13} 各自视情况进一步经一种或多种羟基、受保护的羟基、烷氧基、氨基、受保护的氨基、烷氨基、氨烷基或卤素取代,

其中 X_1 和 X_2 各自独立地为不存在, 或为氧、NH或-N(烷基), 或其中 X_2 - R_{14} 一起为 N_3 或为饱和或不饱和杂环分子团,

p 为2-10, 及

R_{14} 为氢或芳基、杂芳基、烷基芳基或烷基杂芳基分子团, 或为-(C=O)NHR₁₅、-(C=O)OR₁₅或-(C=O)R₁₅, 其中 R_{15} 每次出现时独立地为氢、烷基、杂烷基、芳基、杂芳基、烷基芳基或烷基杂芳基, 或 R_{14} 为-SO₂(R₁₆), 其中 R_{16} 为烷基分子团, 其中 R_{14} 、 R_{15} 或 R_{16} 中的一个或多个视情况经一种或多种羟基、受保护的羟基、烷氧基、氨基、受保护的氨基、烷氨基、氨烷基或卤素取代; 或

R_8 与 R_9 一起可形成含有1到4个碳原子及1到3个氮或氧原子的饱和或不饱和环, 并视情况经羟基、受保护的羟基、烷氧基、氨基、受保护的氨基、烷氨基、氨烷基或卤素取代;

R_{10} 为氢、羟基、受保护的羟基、氨基或受保护的氨基;

R_{11} 为氢、羟基或受保护的羟基;

X 不存在, 或为O、NH、N-烷基、CH₂或S;

Y 为CHR₁₇、O、C=O、CR₁₇或NR₁₇; 及 Z 为CHR₁₈、O、C=O、CR₁₈或NR₁₈, 其中 R_{17} 和 R_{18} 每次出现时独立地为氢或低碳烷基, 或 R_{17} 与 R_{18} 一起为-O-、-CH₂-或-NR₁₉-, 其中 R_{19} 为氢或低碳烷基, 且 Y 和 Z 可由单或双键连接。

90. 根据权利要求89所述的方法, 其中该化合物中的 X 为氧, 且 n 为1。

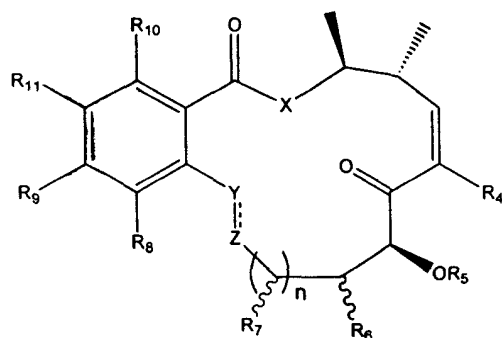
91. 根据权利要求89所述的方法, 其中该化合物中的 R_4 为卤素。

92. 根据权利要求89所述的方法, 其中该化合物中的 R_4 为氟。

93. 根据权利要求89所述的方法, 其中该化合物中的 Y 和 Z 一起表示-CH=CH-。

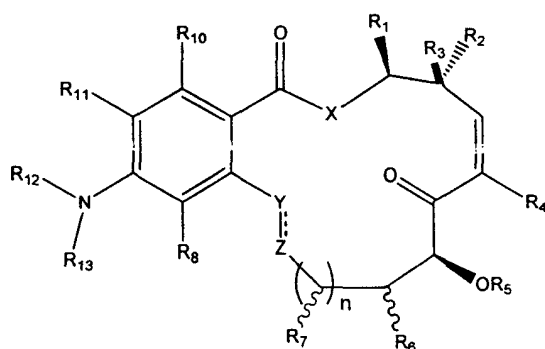
94. 根据权利要求93所述的方法, 其中该化合物中的 Y 和 Z 一起表示反式-CH=CH-。

95. 根据权利要求89所述的方法, 其包括投用其中 R_1 和 R_2 各自为甲基且 R_3 为氢的化合物, 且该化合物具有以下结构:



其中 R_4 - R_{11} 、 n 、 X 、 Y 及 Z 均如权利要求88中所定义。

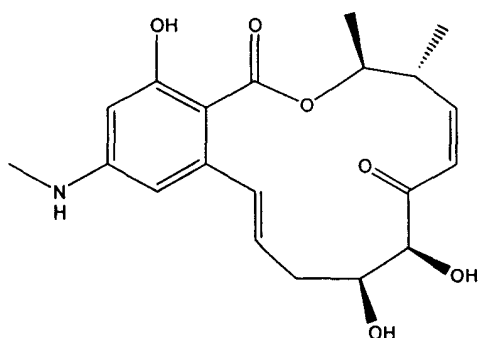
96. 根据权利要求95所述的方法, 其中该化合物中的X为氧, 且n为1。
97. 根据权利要求95所述的方法, 其中该化合物中的R₄为卤素。
98. 根据权利要求95所述的方法, 其中该化合物中的Y和Z一起表示-CH=CH-。
99. 根据权利要求95所述的方法, 其中该化合物中的X为氧, n为1, R₄为卤素, 且Y和Z一起表示-CH=CH-。
100. 根据权利要求98或99所述的方法, 其中该化合物中的-CH=CH-为反式。
101. 根据权利要求89所述的方法, 其包括投用其中R₆为NR₁₁R₁₂的化合物, 且该化合物具有以下结构:



其中R₁-R₁₃、n、X、Y及Z均如权利要求87中所定义, 或

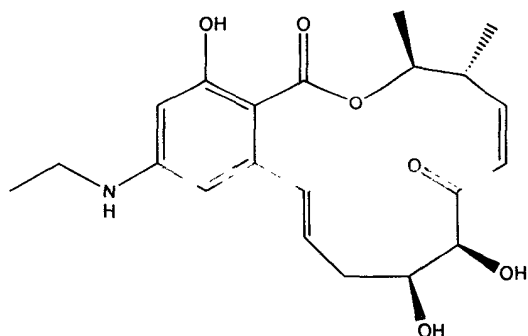
R₁₃与R₈一起可为含有1到4个碳原子及1到3个氮或氧原子的环, 并视情况经氢、烷氧基、氨基、烷氨基、氨烷基及卤素取代。

102. 根据权利要求101所述的方法, 其中该化合物中的X为氧, 且n为1。
103. 根据权利要求101所述的方法, 其中该化合物中的R₄为卤素。
104. 根据权利要求101所述的方法, 其中该化合物中的Y和Z一起表示-CH=CH-。
105. 根据权利要求101所述的方法, 其中该化合物中的R₁和R₂各自为甲基, 且R₃为氢。
106. 根据权利要求101所述的方法, 其中该化合物中的X为氧, n为1, R₁和R₂各自为甲基, R₃为氢, R₄为卤素, 且Y和Z一起表示-CH=CH-。
107. 根据权利要求105或106所述的方法, 其中该化合物中的-CH=CH-为反式。
108. 根据权利要求84所述的方法, 其包括投用具有以下结构的化合物:



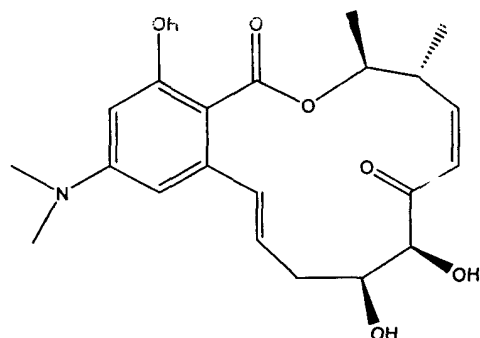
及其医药上可接受的衍生物。

109. 根据权利要求84所述的方法，其包括投用具有以下结构的化合物：



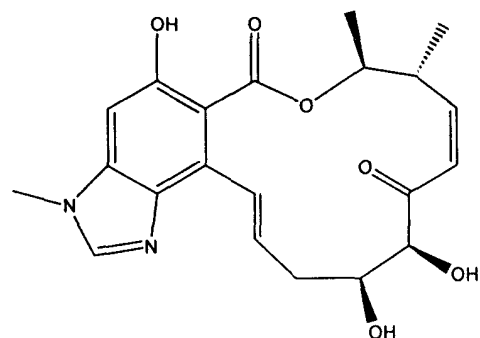
及其医药上可接受的衍生物。

110. 根据权利要求84所述的方法，其包括投用具有以下结构的化合物：



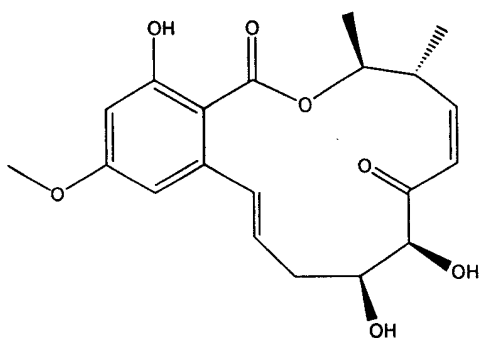
及其医药上可接受的衍生物。

111. 根据权利要求84所述的方法，其包括投用具有以下结构的化合物：



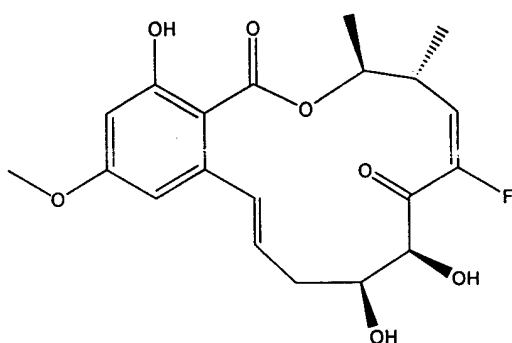
及其医药上可接受的衍生物。

112. 根据权利要求84所述的方法，其包括投用具有以下结构的化合物：



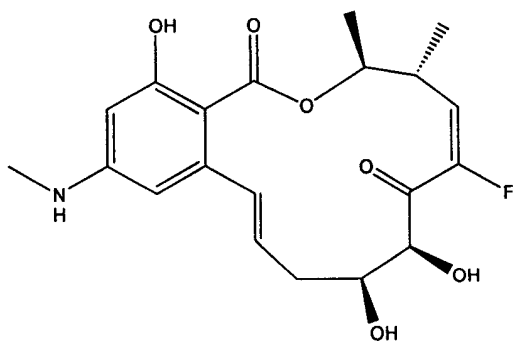
及其医药上可接受的衍生物。

113. 根据权利要求84所述的方法，其包括投用具有以下结构的化合物：



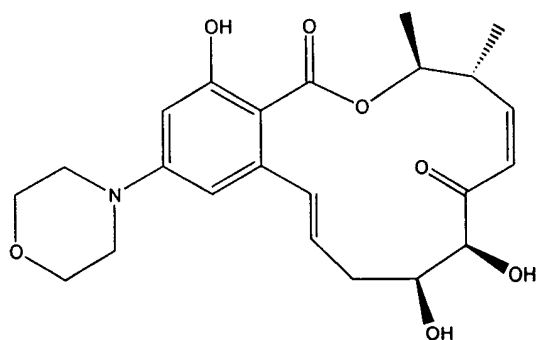
及其医药上可接受的衍生物。

114. 根据权利要求84所述的方法，其包括投用具有以下结构的化合物：



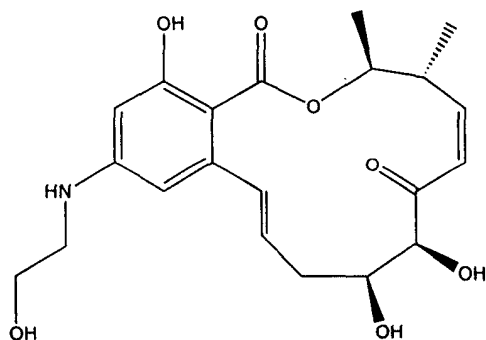
及其医药上可接受的衍生物。

115. 根据权利要求84所述的方法，其包括投用具有以下结构的化合物：



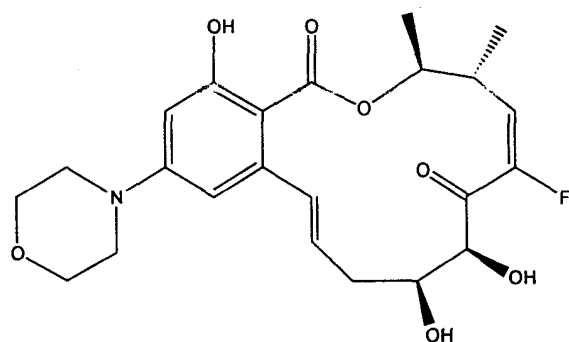
及其医药上可接受的衍生物。

116. 根据权利要求84所述的方法，其包括投用具有以下结构的化合物：



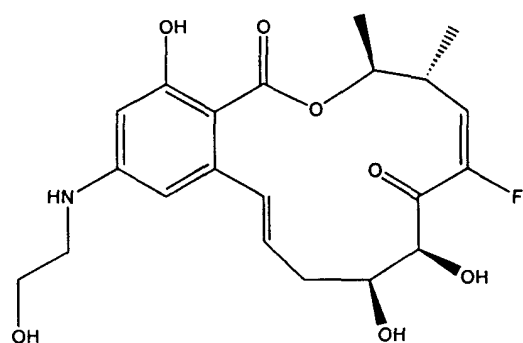
及其医药上可接受的衍生物。

117. 根据权利要求84所述的方法，其包括投用具有以下结构的化合物：



及其医药上可接受的衍生物。

118. 根据权利要求84所述的方法，其包括投用具有以下结构的化合物：

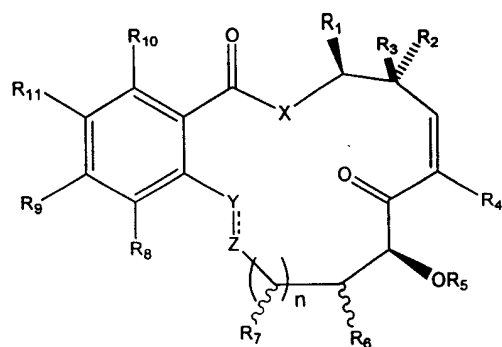


及其医药上可接受的衍生物。

119. 一种用于向患者提供保护以抵抗UVB-引发的光损伤的方法，所述方法包括：

向有需要的患者投用包含以下物质的组合物：

具有以下结构的化合物：



(I)

其中 R_1 为氢、直链或支链低碳烷基、直链或支链低碳杂烷基或芳基，

其中烷基、杂烷基及芳基可视情况经一种或多种卤素、羟基或受保护的羟基取代；

R_2 和 R_3 各自独立地为氢、卤素、羟基、受保护的羟基、直链或支链低碳烷基、直链或支链低碳杂烷基或芳基，

其中烷基、杂烷基及芳基可视情况经一种或多种卤素、羟基或受保护的羟基取代；

或

R_1 与 R_2 一起可形成3到8个碳原子的饱和或不饱和环，其视情况经一种或多种卤素取代；或

R_1 与 R_3 一起可形成3到8个碳原子的饱和或不饱和环，其视情况经一种或多种卤素取代；

R_4 为氢或卤素；

R_5 为氢或保护基；

R_6 为氢、羟基或受保护的羟基；

n 为0-2；

R_7 每次出现时独立地为氢、羟基或受保护的羟基；

R_8 为氢、卤素、羟基、受保护的羟基、烷氧基，或视情况经羟基、受保护的羟基、

SR_{12} 或 $NR_{12}R_{13}$ 取代的低碳烷基；

R_9 为氢、卤素、羟基、受保护的羟基、 OR_{12} 、 SR_{12} 、 $NR_{12}R_{13}$ 、 $-X_1(CH_2)_pX_2-R_{14}$ ，或为视情况经羟基、受保护的羟基、卤素、氨基、受保护的氨基或 $-X_1(CH_2)_pX_2-R_{14}$ 取代的低碳烷基；

其中 R_{12} 和 R_{13} 每次出现时独立地为氢、低碳烷基、芳基、杂芳基、烷基芳基或烷基杂芳基，或保护基，或 R_{12} 与 R_{13} 一起可形成含有1到4个碳原子及1到3个氮或氧原子的饱和或不饱和环，且 R_{12} 和 R_{13} 各自视情况进一步经一种或多种羟基、受保护的羟基、烷氧基、氨基、受保护的氨基、烷氨基、氨烷基或卤素取代，其中 X_1 和 X_2 各自

独立地为不存在，或为氧、NH或-N（烷基），或其中X₂-R₁₄一起为N₃或为饱和或不饱和杂环分子团，

p为2-10，及

R₁₄为氢或芳基、杂芳基、烷基芳基或烷基杂芳基分子团，或为-(C=O)NHR₁₅、-(C=O)OR₁₅或-(C=O)R₁₅，其中R₁₅每次出现时独立地为氢、烷基、杂烷基、芳基、杂芳基、烷基芳基或烷基杂芳基，或R₁₄为-SO₂(R₁₆)，其中R₁₆为烷基分子团，其中R₁₄、R₁₅或R₁₆中的一个或多个视情况经一种或多种羟基、受保护的羟基、烷氧基、氨基、受保护的氨基、烷氨基、氨烷基或卤素取代；或

R₈与R₉一起可形成含有1到4个碳原子及1到3个氮或氧原子的饱和或不饱和环，并视情况经羟基、受保护的羟基、烷氧基、氨基、受保护的氨基、烷氨基、氨烷基或卤素取代；

R₁₀为氢、羟基、受保护的羟基、氨基或受保护的氨基；

R₁₁为氢、羟基或受保护的羟基；

X不存在，或为O、NH、N-烷基、CH₂或S；

Y为CHR₁₇、O、C=O、CR₁₇或NR₁₇；及Z为CHR₁₈、O、C=O、CR₁₈或NR₁₈，其中R₁₇和R₁₈每次出现时独立地为氢或低碳烷基，或R₁₇与R₁₈一起为-O-、-CH₂-或-NR₁₉-，其中R₁₉为氢或低碳烷基，且Y和Z可由单或双键连接；其医药上可接受的衍生物；及

医药上可接受的载剂或稀释剂。

120. 根据权利要求119所述方法，其中在投药步骤中，该组合物以局部方式投用。

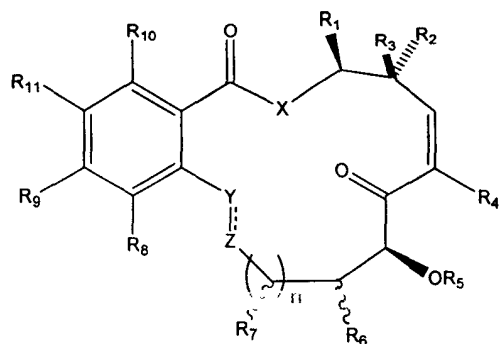
121. 根据权利要求119所述的方法，其中该光损伤为皮肤皱纹。

122. 根据权利要求119所述的方法，其中该光损伤为皮肤癌。

123. 一种用于预防或降低再狭窄比率的方法，其包括：

将支架插入经阻塞的血管中，该支架大致上具有管状结构，该结构的表面涂覆（或另外以适合释出的方式）有包含以下物质的组合物：

具有以下结构的化合物：



其中R₁为氢、直链或支链低碳烷基、直链或支链低碳杂烷基或芳基，

其中烷基、杂烷基及芳基可视情况经一种或多种卤素、羟基或受保护的羟基取代；

R₂和R₃各自独立地为氢、卤素、羟基、受保护的羟基、直链或支链低碳烷基、直链或支链低碳杂烷基或芳基，

其中烷基、杂烷基及芳基可视情况经一种或多种卤素、羟基或受保护的羟基取代；
或

R₁与R₂一起可形成3到8个碳原子的饱和或不饱和环，其视情况经一种或多种卤素取代；或

R₁与R₃一起可形成3到8个碳原子的饱和或不饱和环，其视情况经一种或多种卤素取代；

R₄为氢或卤素；

R₅为氢或保护基；

R₆为氢、羟基或受保护的羟基；

n为0-2；

R₇每次出现时独立地为氢、羟基或受保护的羟基；

R₈为氢、卤素、羟基、受保护的羟基、烷氧基，或视情况经羟基、受保护的羟基、SR₁₂或NR₁₂R₁₃取代的低碳烷基；

R₉为氢、卤素、羟基、受保护的羟基、OR₁₂、SR₁₂、NR₁₂R₁₃、-X₁(CH₂)_pX₂-R₁₄，或为视情况经羟基、受保护的羟基、卤素、氨基、受保护的氨基或-X₁(CH₂)_pX₂-R₁₄取代的低碳烷基；

其中R₁₂和R₁₃每次出现时独立地为氢、低碳烷基、芳基、杂芳基、烷基芳基或烷基杂芳基，或保护基，或R₁₂与R₁₃一起可形成含有1到4个碳原子及1到3个氮或氧原子的饱和或不饱和环，且R₁₂和R₁₃各自视情况进一步经一种或多种羟基、受保护的羟基、烷氧基、氨基、受保护的氨基、烷氨基、氨烷基或卤素取代，

其中X₁和X₂各自独立地为不存在，或为氧、NH或-N(烷基)，或其中X₂-R₁₄一起为

N_3 或为饱和或不饱和杂环分子团,

p 为 2-10, 及

R_{14} 为氢或芳基、杂芳基、烷基芳基或烷基杂芳基分子团, 或为 $-(C=O)NHR_{15}$ 、 $-(C=O)OR_{15}$ 或 $-(C=O)R_{15}$, 其中 R_{15} 每次出现时独立地为氢、烷基、杂烷基、芳基、杂芳基、烷基芳基或烷基杂芳基, 或 R_{14} 为 $-SO_2(R_{16})$, 其中 R_{16} 为烷基分子团, 其中 R_{14} 、 R_{15} 或 R_{16} 中的一个或多个视情况经一种或多种羟基、受保护的羟基、烷氧基、氨基、受保护的氨基、烷氨基、氨烷基或卤素取代; 或

R_8 与 R_9 一起可形成含有 1 到 4 个碳原子及 1 到 3 个氮或氧原子的饱和或不饱和环, 并视情况经羟基、受保护的羟基、烷氧基、氨基、受保护的氨基、烷氨基、氨烷基或卤素取代;

R_{10} 为氢、羟基、受保护的羟基、氨基或受保护的氨基;

R_{11} 为氢、羟基或受保护的羟基;

X 不存在, 或为 O、NH、N-烷基、 CH_2 或 S;

Y 为 CHR_{17} 、O、 $C=O$ 、 CR_{17} 或 NR_{17} ; 及 Z 为 CHR_{18} 、O、 $C=O$ 、 CR_{18} 或 NR_{18} , 其中 R_{17} 和 R_{18} 每次出现时独立地为氢或低碳烷基, 或 R_{17} 与 R_{18} 一起为 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 或 $-NR_{19}-$, 其中 R_{19} 为氢或低碳烷基, 且 Y 和 Z 可由单或双键连接; 其医药上可接受的衍生物; 及视情况

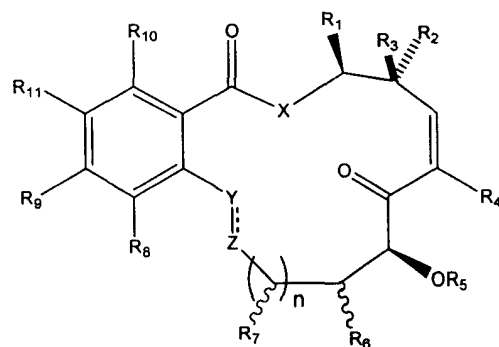
医药上可接受的载剂或稀释剂;

以排除阻塞, 并以有效预防或降低再狭窄比率的量传送该组合物。

124. 一种用于扩张身体通道的内腔的方法, 其包括:

将支架插入该通道中, 该支架大致上具有管状结构, 该结构的表面涂覆 (另外以适合释出的方式) 有包含以下物质的组合物:

具有以下结构的化合物:



(I)

其中 R_1 为氢、直链或支链低碳烷基、直链或支链低碳杂烷基或芳基,

其中烷基、杂烷基及芳基可视情况经一种或多种卤素、羟基或受保护的羟基取代；
 R_2 和 R_3 各自独立地为氢、卤素、羟基、受保护的羟基、直链或支链低碳烷基、直链或支链低碳杂烷基或芳基，

其中烷基、杂烷基及芳基可视情况经一种或多种卤素、羟基或受保护的羟基取代；
或

R_1 与 R_2 一起可形成3到8个碳原子的饱和或不饱和环，其视情况经一种或多种卤素取代；或

R_1 与 R_3 一起可形成3到8个碳原子的饱和或不饱和环，其视情况经一种或多种卤素取代；

R_4 为氢或卤素；

R_5 为氢或保护基；

R_6 为氢、羟基或受保护的羟基；

n 为0-2；

R_7 每次出现时独立地为氢、羟基或受保护的羟基；

R_8 为氢、卤素、羟基、受保护的羟基、烷氧基或视情况经羟基、受保护的羟基、 SR_{12} 或 $NR_{12}R_{13}$ 取代的低碳烷基；

R_9 为氢、卤素、羟基、受保护的羟基、 OR_{12} 、 SR_{12} 、 $NR_{12}R_{13}$ 、 $-X_1(CH_2)_pX_2-R_{14}$ ，或为视情况经羟基、受保护的羟基、卤素、氨基、受保护的氨基或 $-X_1(CH_2)_pX_2-R_{14}$ 取代的低碳烷基；

其中 R_{12} 和 R_{13} 每次出现时独立地为氢、低碳烷基、芳基、杂芳基、烷基芳基或烷基杂芳基，或保护基，或 R_{12} 与 R_{13} 一起可形成含有1到4个碳原子及1到3个氮或氧原子的饱和或不饱和环，且 R_{12} 和 R_{13} 各自视情况进一步经一种或多种羟基、受保护的羟基、烷氧基、氨基、受保护的氨基、烷氨基、氨烷基或卤素取代，

其中 X_1 和 X_2 各自独立地为不存在，或为氧、NH或-N(烷基)，或其中 X_2-R_{14} 一起为 N_3 或为饱和或不饱和杂环分子团，

p 为2-10，及

R_{14} 为氢或芳基、杂芳基、烷基芳基或烷基杂芳基分子团，或为 $-(C=O)NHR_{15}$ 、 $-(C=O)OR_{15}$ 或 $-(C=O)R_{15}$ ，其中 R_{15} 每次出现时独立地为氢、烷基、杂烷基、芳基、杂芳基、烷基芳基或烷基杂芳基，或 R_{14} 为 $-SO_2(R_{16})$ ，其中 R_{16} 为烷基分子团，其中 R_{14} 、 R_{15} 或 R_{16} 中的一个或多个视情况经一种或多种羟基、受保护的羟基、烷氧基、氨基、受保护的氨基、烷氨基、氨烷基或卤素取代；或

R_8 与 R_9 一起可形成含有1到4个碳原子及1到3个氮或氧原子的饱和或不饱和环,并视情况经羟基、受保护的羟基、烷氧基、氨基、受保护的氨基、烷氨基、氨烷基或卤素取代;

R_{10} 为氢、羟基、受保护的羟基、氨基或受保护的氨基;

R_{11} 为氢、羟基或受保护的羟基;

X不存在, 或为O、NH、N-烷基、 CH_2 或S;

Y为 CHR_{17} 、O、 $C=O$ 、 CR_{17} 或 NR_{17} ; 及Z为 CHR_{18} 、O、 $C=O$ 、 CR_{18} 或 NR_{18} , 其中 R_{17} 和 R_{18} 每次出现时独立地为氢或低碳烷基, 或 R_{17} 与 R_{18} 一起为-O-、 $-CH_2-$ 或 $-NR_{19}-$, 其中 R_{19} 为氢或低碳烷基, 且Y和Z可由单或双键连接; 其医药上可接受的衍生物; 及视情况

医药上可接受的载剂或稀释剂;

以扩张该通道。

125. 根据权利要求124所述的方法, 其中身体通道的内腔是扩张以排除胆道、胃肠、食管、气管 / 支气管、尿道及 / 或血管的阻塞。

126. 根据权利要求 125 所述的方法, 其中身体通道的内腔是扩张以排除血管阻塞。

用作医药品的大环化合物

优先权声明

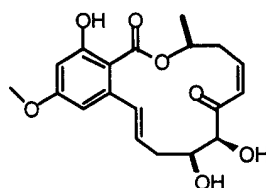
本申请案是关于 2002 年 3 月 8 日申请的第 60/362,883 号和 2002 年 5 月 14 日申请的第 60/380,711 号美国临时专利申请案，并要求其优先权，每个申请案全文以引用的方式并入本文中。

技术领域

本发明涉及一种用作医药品的大环化合物。

背景技术

F152(LL-Z1640-2)(1)为类玉米烯酮的大环内酯，由振荡烧瓶发酵分离而得，其粗制萃取物抑制有纤毛的原生动物梨形四膜虫 (*Tetrahymena pyriformis*) (参阅 McGahren 等人, *J.Org.Chem.* **1978**, *43*, 2339)。据报道：使用此天然产物的初期生物学研究并未产生任何特别相关的活性。



(1)

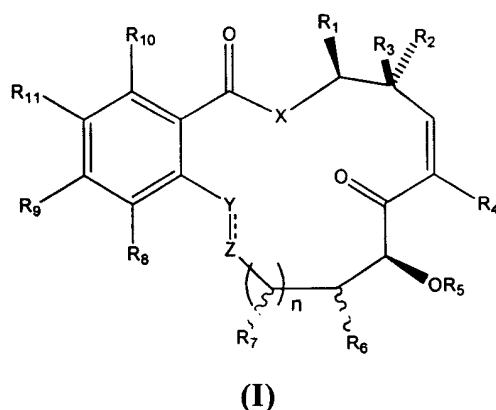
在最初分离并报告此化合物之后，几个其他团体探究了制备其它衍生物及 / 或进一步探究其生物学活性的可能性。例如，在 Merck 的科学家报道：F152 及其某些异构体抑制磷酸化酶 Map/Erk 激酶 (MEK)，并因此可用于治疗某些癌症，及特征为新血管生成的其它疾病 (参阅 GB323845)。其他团体也已报道了具有作为酪氨酸激酶抑制剂的活性的 F152 衍生物，该等衍生物可用于 (例如) 治疗癌症和炎症病症 (参阅 EP606044; WO00/38674; JP8-40893; WO96/1259、5,728,726、5,674,892、5,795,910)。但是，各该等团体仅能够分别通过发酵技术和对天然产物的修饰获得 F152 及其衍生物，因此限制了可制备并评价生物学活性的衍生物数目及类型。此外，虽然 F152 及其某些衍生物已展现有效的活体外活性，但这些化合物在生物学上不稳定 (如，在老鼠和人类血浆中易受烯酮 (enone) 异构化作用影响)，从而限制该等化合物作为治疗剂用于治疗人类或其它动物的发展。

显然，仍然需要发展合成方法论，以获取并检验 F152 的多种新颖类似物的治疗效

果，特别是通过对天然产物进行修饰所不能达到者。同样尤其相关的是，开发在活体内展示良好治疗形态（例如安全有效，同时在生物学介质中保留稳定性）的新颖化合物。

发明内容

正如上文所述，仍然需要开发F152的新颖类似物并评价其生物学活性。如概括性地及在本文子类目中所述，本发明提供通式(I)新颖化合物



及其医药组合物，该等化合物可用作NF- κ B活化、AP-1活化及蛋白激酶（例如MEKK1、MEK1、VEGFr、PDGFr）的抑制剂，展示出抗血管生成活性，及/或具有抗炎作用。因此，这些化合物可用于（例如）治疗各种病症，包括炎性或自体免疫病症，及涉及恶性肿瘤或增加的血管生成的病症。本发明化合物也可用于预防经受损伤如血管成形术及支架植入术的血管的再狭窄。

本发明某些较佳实施例的描述

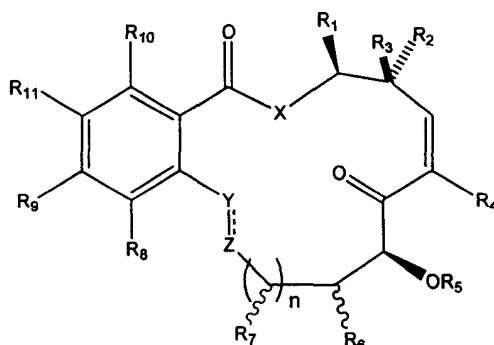
在大体上承认需要获取并进一步探究F152的新颖类似物及此类大环的生物学活性之下，如本文中更详细地描述，本发明提供了新颖大环化合物，该等化合物展现出增加的稳定性，并且是NF- κ B活化、AP-1活化及蛋白激酶（例如MEKK、MEK1、PDGFr、VEGFr）的有效抑制剂。以这些作用机理为基础，该等化合物抑制各种发炎前期细胞因子及/或免疫细胞因子的产生，如TNF α 、IL-1、IL-6、IL-8、IL-2等，也在NF- κ B途径的调节下抑制各种发炎前期分子的产生，如产生自COX-2、ICAM-1和MMP-1及3等的前列腺素。该等化合物也具有通过抑制MEK1而在AP-1途径的调节下抑制细胞增殖的能力。该等化合物还具有抑制血管生成的能力，此主要是基于对VEGFr和PDGFr激酶的抑制活性。因此，本发明化合物及其医药组合物可作为抗炎剂及/或免疫抑制剂用于治疗各种炎性疾病和异常细胞增殖，或作为抗血管生成剂用于治疗癌症。在某些具体实施例中，本发明化合物可用于治疗包括（但不限于）以下各种的疾病和病症：败血症、类风湿性关节炎、牛皮癣关节炎、骨关节炎、炎性肠疾病（克罗恩氏病（Crohn's disease）与溃疡性结肠炎）、多发性硬化症、异位性皮炎、牛皮癣、哮喘、骨质疏松症、过敏性鼻炎

、眼睛发炎、肝炎、自体免疫病症、系统性红斑狼疮、同种移植排斥 / 移植物对宿主疾病、糖尿病、艾滋病 (AIDS)、实体肿瘤癌症、白血病、淋巴瘤、非霍奇金氏B细胞淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病 (CLL)、多发性骨髓瘤、湿疹、荨麻疹、重症肌无力、原发性血小板减少性紫斑症、心血管疾病 (例如心肌梗塞、动脉粥样硬化、肝炎、肾小球性肾病、产生性肾炎、腺病毒、中枢神经系统疾病 / 病症 (例如中风、阿兹海默氏疾病 (Alzheimer's disease)、癫痫), 并用于治疗症疾症状, 等。本发明化合物也可用于预防经受损伤如血管成形术和支架植入术的血管的再狭窄。

另外, 已显示: 在曝露于UVB照射之前, 对皮肤投予抑制转录因子AP-1和NF- κ B之一或两者的药剂抑制了由曝露所致的未受损皮肤的光老化 (参阅, 例如, 美国专利第5,837,224号)。因此, 本发明化合物及其医药组合物可用于治疗光老化相关的病症 / 症状。

1) 本发明化合物概述

在某些具体实施例中, 本发明化合物包括如下进一步定义的通式(I)化合物:



其中R₁为氢、脂族、杂脂族、脂环族、杂脂环族、芳基或杂芳基;

R₂和R₃各自独立地为氢、卤素、羟基、受保护的羟基或脂族、杂脂族、脂环族、杂脂环族、芳基或杂芳基分子团; 或

R₁与R₂一起可形成3至8个碳原子的经取代或未经取代、饱和或不饱和环; 或

R₁与R₃一起可形成3至8个碳原子的经取代或未经取代、饱和或不饱和环;

R₄为氢或卤素;

R₅为氢、氧保护基或前药;

R₆为氢、羟基或受保护的羟基;

n为0-2;

对于每种情况, R₇独立为氢、羟基或受保护的羟基;

R₈为氢、卤素、羟基、受保护的羟基、烷氧基, 或视情况经羟基、受保护羟基、SR₁₂

或 $\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$ 取代的脂族分子团；

R_9 为氢、卤素、羟基、受保护的羟基、 OR_{12} 、 SR_{12} 、 $\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$ 、 $-\text{X}_1(\text{CH}_2)_p\text{X}_2-\text{R}_{14}$ ，或为视情况经羟基、受保护羟基、卤素、氨基、受保护氨基或 $-\text{X}_1(\text{CH}_2)_p\text{X}_2-\text{R}_{14}$ 取代的低碳烷基；

其中对于 R_{12} 和 R_{13} 每次出现时独立地为氢、脂族、杂脂族、脂环族、杂脂环族、芳基或杂芳基；或保护基，或者所 R_{12} 与 R_{13} 一起可形成含有1至4个碳原子及1至3个氮或氧原子的饱和或不饱和环，并且 R_{12} 和 R_{13} 各自视情况进一步经一种或多种羟基、受保护羟基、烷氧基、氨基、受保护氨基、烷氨基、氨烷基或卤素取代，

其中 X_1 和 X_2 各自独立地为不存在，或为氧、NH或-N(烷基)，或其中 X_2-R_{14} 一起为 N_3 或为饱和或不饱和杂环族分子团，

p 为2-10，及

R_{14} 为氢或芳基、杂芳基、烷基芳基或烷基杂芳基分子团，或为 $-(\text{C}=\text{O})\text{NHR}_{15}$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{OR}_{15}$ 或 $-(\text{C}=\text{O})\text{R}_{15}$ ，其中 R_{15} 每次出现时独立地为氢、脂族、杂脂族、脂环族、杂脂环族、芳基或杂芳基；或 R_{14} 为 $-\text{SO}_2(\text{R}_{16})$ ，其中 R_{16} 为脂族分子团，其中 R_{14} 、 R_{15} 或 R_{16} 中的一个或多个视情况经一种或多种羟基、受保护羟基、烷氧基、氨基、受保护氨基、烷氨基、氨烷基或卤素取代；或

R_8 与 R_9 一起可形成含有1至4个碳原子及1至3个氮或氧原子的饱和或不饱和环，并视情况经羟基、受保护羟基、烷氧基、氨基、受保护氨基、烷氨基、氨烷基或卤素取代；

R_{10} 为氢、羟基、受保护羟基、氨基或受保护氨基；

R_{11} 为氢、羟基或受保护羟基；

X 不存在，或为O、NH、N-烷基、 CH_2 或S；

Y 为 CHR_{17} 、O、 $\text{C}=\text{O}$ 、 CR_{17} 或 NR_{17} ；及 Z 为 CHR_{18} 、O、 $\text{C}=\text{O}$ 、 C R_{18} 或 N R_{18} ，其中 R_{17} 及 R_{18} 每次出现时独立地为氢或脂族，或 R_{17} 与 R_{18} 一起为 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{NR}_{19}-$ ，其中 R_{19} 为氢或低碳烷基，并且 Y 和 Z 可通过单键或双键加以连接；及

其医药上可接受的衍生物。

在以上直接所述化合物和如在本文某些类目及亚类目中所述化合物的某些具体实施例中，下列基团不会如所定义同时存在：

X 为氧，

R_1 为具有S-构型的甲基，

R_2 和 R_3 各自为氢，

R_4 为氢，

R_5 为氢、低碳烷基或低碳烷酰基,

R_6 为 OR' , 其中 R' 为氢、具有S-构型的低碳烷基或低碳烷酰基,

R_7 为氢,

Y 和 Z 一起表示 $-CHR_{17}-CHR_{18}-$ 或 $-C R_{17}=C R_{18}-$, 其中 R_{17} 及 R_{18} 独立为氢, 或当 Y 和 Z 为 $-CHR_{17}-CHR_{18}-$ 时, R_{17} 与 R_{18} 一起为 $-O-$;

R_8 为氢或 OR' , 其中 R' 为氢、低碳烷基或低碳烷酰基,

R_9 为 OR' , 其中 R' 为氢、低碳烷基或低碳烷酰基,

R_{10} 为 OR'' , 其中 R'' 为氢、低碳烷基或低碳烷酰基; 及

R_{11} 为氢。

在某些其它实施例中, 式(II)化合物定义如下:

R_1 为氢、直链或支链低碳烷基、直链或支链低碳杂烷基或芳基,

其中该烷基、杂烷基及芳基可视情况经一种或多种情况的卤素、羟基或受保护羟基取代;

R_2 和 R_3 各自独立地为氢、卤素、羟基、受保护羟基、直链或支链低碳烷基、直链或支链低碳杂烷基或芳基,

其中该烷基、杂烷基及芳基可视情况经一种或多种卤素、羟基或受保护羟基取代;

或

R_1 与 R_2 一起可形成3至8个碳原子的饱和或不饱和环, 该环视情况经一种或多种卤素取代; 或

R_1 与 R_3 一起可形成3至8个碳原子的饱和或不饱和环, 该环视情况经一种或多种卤素取代;

R_4 为氢或卤素;

R_5 为氢或保护基;

R_6 为氢、羟基或受保护羟基;

n 为0-2;

R_7 每次出现时独立地为氢、羟基或受保护羟基;

R_8 为氢、卤素、羟基、受保护羟基、烷氧基, 或视情况经羟基、受保护羟基、 SR_{12} 或 $NR_{12}R_{13}$ 取代的低碳烷基;

R_9 为氢、卤素、羟基、受保护羟基、 OR_{12} 、 SR_{12} 、 $NR_{12}R_{13}$ 、 $-X_1(CH_2)_pX_2-R_{14}$, 或为视情况经羟基、受保护羟基、卤素、氨基、受保护氨基或 $-X_1(CH_2)_pX_2-R_{14}$ 取代的低碳烷基;

其中 R_{12} 和 R_{13} 每次出现时独立地为、氢、低碳烷基、芳基、杂芳基、烷基芳基或烷基杂芳基，或保护基，或 R_{12} 与 R_{13} 一起可形成含有1至4个碳原子及1至3个氮或氧原子的饱和或不饱和环，且 R_{12} 和 R_{13} 各自视情况进一步经一种或多种羟基、受保护羟基、烷氧基、氨基、受保护氨基、烷氨基、氨烷基或卤素取代，

其中 X_1 和 X_2 各自独立地为不存在，或为氧、NH或-N(烷基)，或其中 X_2 - R_{14} 一起为 N_3 或为饱和或不饱和杂环分子团，

p 为2-10，及

R_{14} 为氢或芳基、杂芳基、烷基芳基或烷基杂芳基分子团，或为 $-(C=O)NHR_{15}$ 、 $-(C=O)OR_{15}$ 或 $-(C=O)R_{15}$ ，其中 R_{15} 每次出现时独立地为氢、烷基、杂烷基、芳基、杂芳基、烷基芳基或烷基杂芳基，或 R_{14} 为 $-SO_2(R_{16})$ ，其中 R_{16} 为烷基分子团，其中 R_{14} 、 R_{15} 或 R_{16} 中的一个或多个视情况经一种或多种羟基、受保护羟基、烷氧基、氨基、受保护氨基、烷氨基、氨烷基或卤素取代；或

R_8 与 R_9 一起可形成含有1至4个碳原子及1至3个氮或氧原子的饱和或不饱和环，并视情况经羟基、受保护羟基、烷氧基、氨基、受保护氨基、烷氨基、氨烷基或卤素取代；

R_{10} 为氢、羟基、受保护羟基、氨基或受保护氨基；

R_{11} 为氢、羟基或受保护羟基；

X 不存在，或为O、NH、N-烷基、 CH_2 或S；

Y 为 CHR_{17} 、O、 $C=O$ 、 CR_{17} 或 NR_{17} ；及 Z 为 CHR_{18} 、O、 $C=O$ 、 CR_{18} 或 NR_{18} ，其中 R_{17} 和 R_{18} 每次出现时独立地为氢或低碳烷基，或 R_{17} 与 R_{18} 一起为 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 或 $-NR_{19}-$ ，其中 R_{19} 为氢或低碳烷基，且 Y 与 Z 可通过单键或双键来连接；及

其医药上可接受的衍生物。

在某些其它具体实施例中，式(I)化合物定义如下：

R_1 为氢、直链或支链低碳烷基、直链或支链低碳杂烷基或芳基，

其中该烷基、杂烷基及芳基可视情况经一种或多种卤素、羟基或受保护羟基取代；

R_2 和 R_3 各自独立地为氢、卤素、羟基、受保护羟基、直链或支链低碳烷基、直链或支链低碳杂烷基或芳基，

其中该烷基、杂烷基及芳基可视情况经一种或多种卤素、羟基或受保护羟基取代；

或

R_1 与 R_2 一起可形成3至8个碳原子的饱和或不饱和环，其视情况经一种或多种卤素取代；

R_4 为氢或卤素；

R_5 为氢或保护基;

R_6 为氢、羟基或受保护羟基;

n 为0-2;

R_7 每次出现时独立地为氢、羟基或受保护羟基;

R_8 为氢、卤素、羟基、受保护羟基、烷氧基或视情况经羟基或受保护羟基取代的低碳烷基;

R_9 为氢、卤素、羟基、受保护羟基、 OR_{12} 、 $NR_{12}R_{13}$ 、 $-X_1(CH_2)_pX_2-R_{14}$, 或为低碳烷基, 其视情况经羟基、受保护羟基、卤素、氨基、受保护氨基或 $-X_1(CH_2)_pX_2-R_{14}$ 取代;

其中 R_{12} 和 R_{13} 每次出现时独立地为氢、低碳烷基、芳基、杂芳基、烷基芳基或烷基杂芳基, 或保护基, 或 R_{12} 与 R_{13} 一起可形成含有1至4个碳原子及1至3个氮或氧原子的饱和或不饱和环, 且 R_{12} 和 R_{13} 各自视情况进一步经一种或多种羟基、受保护羟基、烷氧基、氨基、受保护氨基、烷氨基、氨烷基或卤素取代,

其中 X_1 和 X_2 各自独立地为不存在, 或为氧、NH或-N(烷基), 或其中 X_2-R_{14} 一起为 N_3 , 或为饱和或不饱和杂环分子团,

p 为2-10, 及

R_{14} 为氢或芳基、杂芳基、烷基芳基或烷基杂芳基分子团, 或为 $-(C=O)NHR_{15}$ 、 $-(C=O)OR_{15}$ 或 $-(C=O)R_{15}$, 其中 R_{15} 每次出现时独立地为氢、烷基、杂烷基、芳基、杂芳基、烷基芳基或烷基杂芳基, 或 R_{14} 为 $-SO_2(R_{16})$, 其中 R_{16} 为烷基分子团, 其中 R_{14} 、 R_{15} 或 R_{16} 中的一个或多个视情况经一种或多种羟基、受保护羟基、烷氧基、氨基、受保护氨基、烷氨基、氨烷基或卤素取代; 或

R_8 与 R_9 一起可形成含有1至4个碳原子及1至3个氮或氧原子的饱和或不饱和环, 且视情况经羟基、受保护羟基、烷氧基、氨基、受保护氨基、烷氨基、氨烷基或卤素取代;

R_{10} 为氢、羟基、受保护羟基、氨基或受保护氨基;

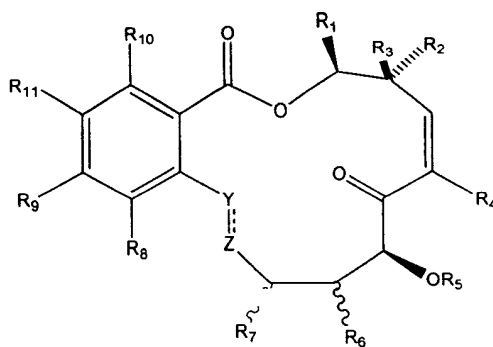
R_{11} 为氢、羟基或受保护羟基;

X 不存在, 或为O、NH或 CH_2 ;

Y 为 $-CHR_{17}$ 、O、 $C=O$ 、 CR_{17} 或 NR_{17} , 及 Z 为 CHR_{18} 、O、 $C=O$ 、 CR_{18} 或 NR_{18} , 其中 R_{17} 和 R_{18} 每次出现时独立地为氢或低碳烷基; 及

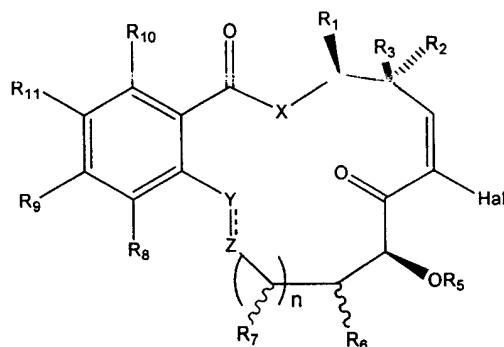
其医药上可接受的衍生物。

在某些实施例中, 本发明定义了某些尤其相关的化合物种类。例如, 一类尤其相关的化合物包括: 具有其中 X 为 O 且 n 为 1 的式(I)结构的化合物, 且该化合物具有以下结构:



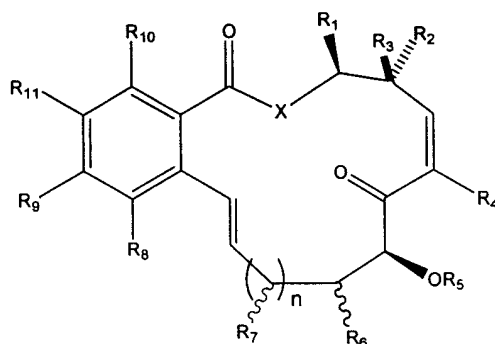
其中 R_1 - R_{11} 、Y及Z如前文定义。

另一类尤其相关的化合物包括：具有其中 R_4 为卤素（Hal）的式(I)结构的化合物，且该化合物具有以下结构：



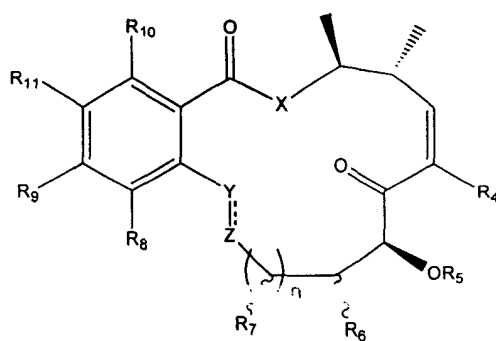
其中 R_1 - R_3 、 R_5 - R_{11} 、X、Y、Z及n如前文定义，且其中Hal为选自氟、溴、氯及碘的卤素。

另一类尤其相关的化合物包括具有其中Y与Z一起表示-CH=CH-的式(I)结构的化合物，且该化合物具有以下结构：



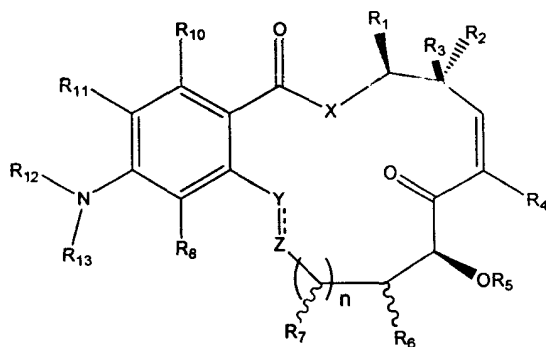
其中 R_1 - R_{11} 、X及n如前文定义。

另一类尤其相关的化合物包括具有其中 R_1 和 R_2 各自为甲基且 R_3 为氢的式(I)结构的化合物，且该化合物具有以下结构：



其中 R_4 - R_{11} 、 n 、 X 、 Y 及 Z 如前文定义。

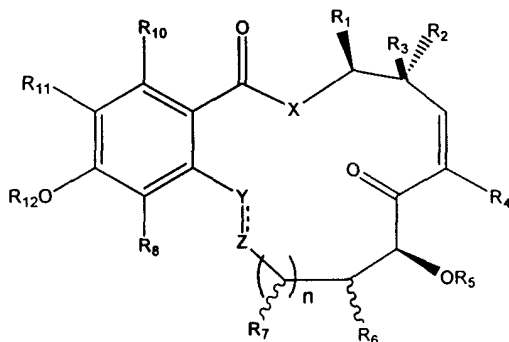
另一类尤其相关的化合物包括具有其中 R_9 为 $NR_{12}R_{13}$ 的式(I)结构的化合物,且该化合物具有以下结构:



其中 R_1 - R_{13} 、 n 、 X 、 Y 及 Z 如前文定义,

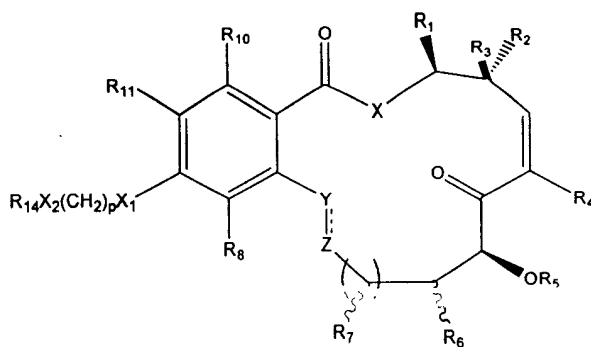
且 R_{13} 与 R_8 一起可另外形成含有1至4个碳原子及1至3个氮或氧原子的饱和或不饱和环,并视情况经羟基、受保护羟基、烷氧基、氨基、受保护氨基、烷氨基、氨烷基及卤素取代。

另一类尤其相关的化合物包括具有其中 R_9 为 OR_{12} 的式(I)结构的化合物,且该化合物具有以下结构:



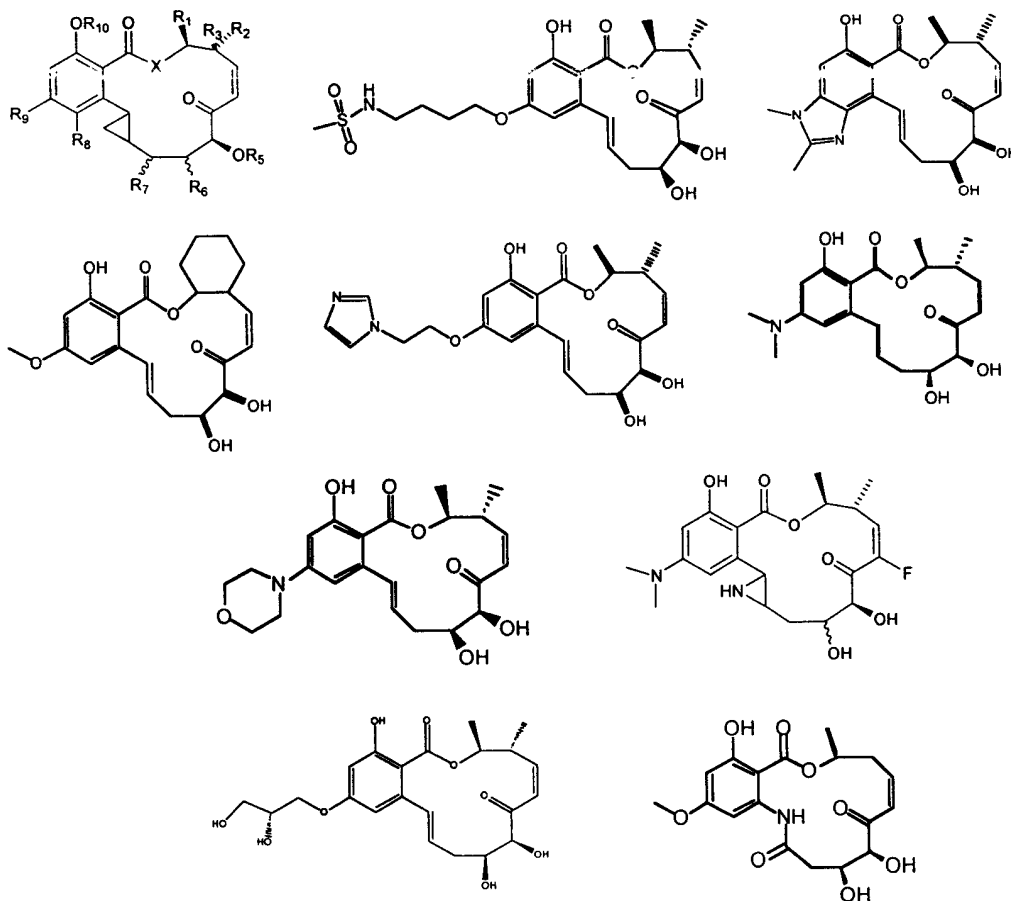
其中 R_1 - R_{12} 、 n 、 X 、 Y 及 Z 如前文定义。

另一类尤其相关的化合物包括具有其中 R_9 为 $-X_1(CH_2)_pX_2R_{14}$ 的式(I)结构的化合物,且该化合物具有以下结构:



其中 R_1 - R_{11} 、 R_{14} 、 X 、 Y 、 Z 、 n 、 X_1 、 X_2 及 p 如上文定义。

下列结构说明了该等种类化合物的几种典型类型。另外化合物在本文之例证中得以描述。对读者而言，显而易见的本发明的其它化合物为：



应个别提及的是各前述种类的许多重要子类；该等子类包括前述种类的子类，其中

：

- i) R_1 为氢、芳基或低碳烷基；
- ii) R_1 为氢、苯基、甲基或乙基；
- iii) R_1 为甲基；
- iv) R_2 为氢、卤素或低碳烷基；
- v) R_2 为氢、F、甲基或乙基；

vi) R_2 为甲基;

vii) R_3 为氢;

viii) R_1 和 R_2 各自为甲基, 且 R_3 为氢;

ix) R_1 与 R_2 一起形成5-至6-成员环烷基分子团;

x) R_1 与 R_3 一起形成5-至6-成员环烷基分子团;

xi) R_4 为卤素, 选自氟、氯、溴及碘;

xii) R_4 为氢;

xiii) R_4 为氟;

xiv) R_5 为保护基、氢或前药分子团;

xv) R_5 为氧保护基;

xvi) R_5 为氧保护基, 其选自甲醚、经取代甲醚、经取代乙醚、经取代二苄醚、甲硅烷基醚、酯、碳酸酯、环状缩醛及缩酮;

xvii) R_6 为氢、羟基或受保护羟基;

xviii) R_6 为受保护羟基, 且该保护基为氧保护基;

xix) R_6 为受保护羟基, 且该保护基为氧保护基, 其选自甲醚、经取代甲醚、经取代乙醚、经取代二苄基醚、甲硅烷基醚、酯、碳酸酯、环状缩醛及缩酮;

xx) R_6 为受保护羟基, 且该保护基为前药分子团;

xxi) n 为1;

xxii) R_7 为氢;

xxiii) R_7 为羟基;

xxiv) R_7 为受保护羟基, 且该保护基为氧保护基;

xxv) R_7 为受保护羟基, 且该保护基为氧保护基, 其选自甲醚、经取代甲醚、经取代乙醚、经取代二苄基醚、甲硅烷基醚、酯、碳酸酯、环状缩醛及缩酮;

xxvi) R_7 为受保护羟基, 且该保护基为前药分子团;

xxvii) Y 和 Z 一起表示 $-\text{CH}=\text{CH}-$;

xxviii) Y 和 Z 一起表示反式 $-\text{CH}=\text{CH}-$;

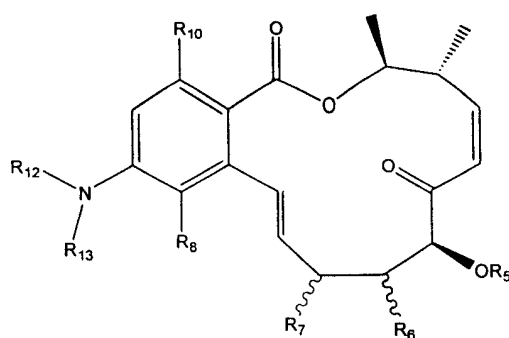
xxix) Y 和 Z 一起表示 $-\text{CR}_{17}=\text{CR}_{18}-$;

xxx) Y 和 Z 一起表示反式 $\text{CR}_{17}=\text{CR}_{18}-$;

xxxi) Y 和 Z 一起为环氧化物;

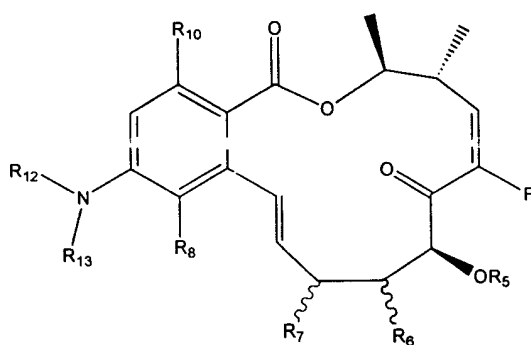
xxxii) Y 和 Z 一起为氮丙啶;

xxxiii) Y 和 Z 一起为环丙基;



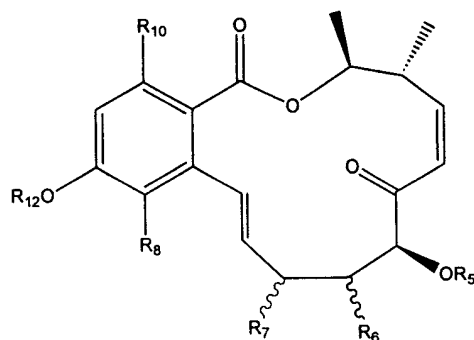
其中R₅-R₈、R₁₀-R₁₃如上文及在本文子类中所定义。

II) 下式化合物 (及其医药上可接受的衍生物):



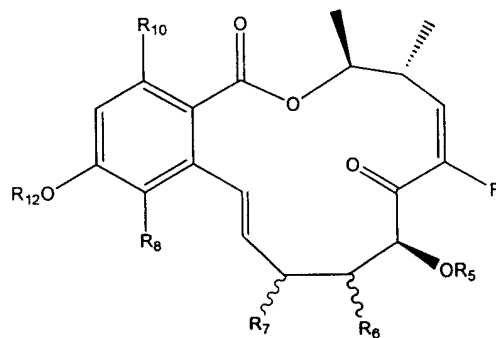
其中R₅-R₈、R₁₀-R₁₃如上文及在本文子类中所定义。

III) 下式化合物 (及其医药上可接受的衍生物):



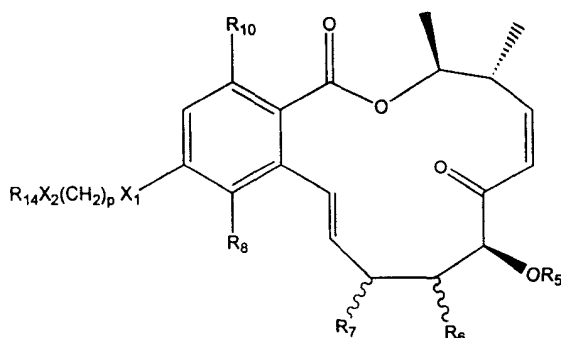
其中R₅-R₈、R₁₀及R₁₂如上文及在本文子类中所定义。

IV) 下式化合物 (及其医药上可接受的衍生物):



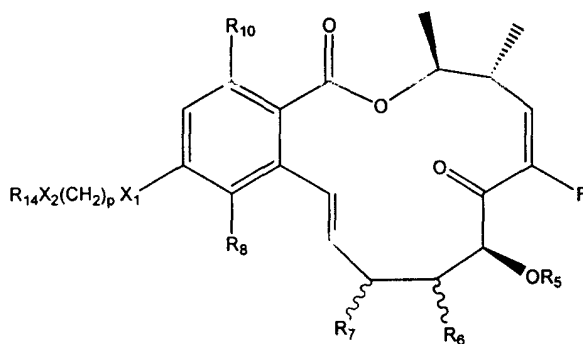
其中R₅-R₈、R₁₀及R₁₂如上文及在本文子类中所定义。

V) 下式化合物 (及其医药上可接受的衍生物):



其中R₅-R₈、R₁₀、R₁₄、X₁、X₂及p如上文及在本文子类中所定义。

VI) 下式化合物 (及其医药上可接受的衍生物):



其中R₅-R₈、R₁₀、R₁₄、X₁、X₂及p如上文及在本文子类中所定义。

也应了解: 对上述各子族I-VI而言, 多种其它子类是尤其相关的, 包括 (但不限于): 上述i) -1) 种类, 以及上述及在本文实例中的化合物种类、子类及物种。

一些前述化合物可包含一个或多个不对称中心, 因此可存在各种异构形式, 例如, 立体异构体及 / 或非对映异构体。因此, 本发明化合物及其医药组合物可为个体对映体、非对映异构体或几何异构体形式, 或可为立体异构体的混合物形式。在某些实施例中, 本发明化合物为对映纯化合物。在某些其它实施例中, 提供了立体异构体或非对映异构体的混合物。

此外, 如本文中所述的某些化合物, 可具有一个或多个双键, 除非另有说明, 其可作为Z或E异构体存在。本发明另外涵盖化合物如大体上无其它异构体的个体异构体, 及或者如不同异构体的混合物, 例如, 立体异构体的外消旋混合物。除了上文所提及的化合物本身外, 本发明也涵盖这些化合物医药上可接受的衍生物, 和包含一种或多种本发明化合物及一种或多种医药上可接受赋形剂或添加剂的组合物。

本发明化合物可通过式(I)化合物在不同条件下的结晶化作用制备, 并可作为形成本发明部分的通式(I)化合物的多形体的一种或组合存在。举例来说, 可通过在不同温度下实行结晶化作用; 或通过结晶化期间使用从极快速到极缓慢冷却范围内变化

的各种冷却模式，而使用不同溶剂或不同溶剂混合物以用于再结晶作用来识别及/或制备不同的多形体。也可通过加热或熔化该化合物，接着进行逐渐或快速冷却来获得多形体。可通过固体试样NMR光谱学、IR光谱学、差示扫描量热法、粉末X-射线衍射图及/或其它技术测定多形体的存在。因此，本发明涵盖发明化合物、其衍生物、其互变异构形式、其立体异构体、其多形体、其医药上可接受的盐、其医药上可接受的溶剂化物及含彼等的医药上可接受的组合物。

2) 化合物和定义

如上所述，本发明提供了具有一系列生物学性质的新颖化合物。本发明化合物具有用于治疗炎性及免疫病症、光老化及癌症的相关生物学活性。在某些实施例中，本发明化合物可用于治疗类风湿性关节炎、牛皮癣、多发性硬化症和哮喘。在某些其它实施例中，本发明化合物也可用于预防经受损伤如血管成形术和支架植入术的血管的再狭窄。

本发明化合物包括上文明确提出及本文中所描述的化合物，并且一部分通过本文别处所揭示的各种类、亚属及物种进行说明。

另外，本发明提供了本发明化合物医药上可接受的衍生物，以及使用这些化合物、其医药组合物或该等与一种或多种其它治疗剂并用之任一种治疗患者的方法。本文所用短语“医药上可接受的衍生物”意谓：当将该化合物的任何医药上可接受的盐、酯或该酯的盐，或任何其它加合物或衍生物授予患者时，能够提供（直接或间接）如本文另外所述的化合物，或其代谢物或残余物。因此，医药上可接受的衍生物其中包括前药。前药是化合物的衍生物，通常具有显著降低的药理学活性，其含有另外分子团，该另外分子团容易在活体内除去，产生作为药理学活性物种的母体分子。前药的一个实例为酯，其在活体内分裂产生相关化合物。多种化合物的前药，和用于使母体化合物衍生化以产生该等前药的物质及方法已为人所知，且可适合本发明。将在下文更详细地论述某些典型医药组合物和医药上可接受的衍生物。

以下也更详细地描述了本发明的某些化合物和特定官能基的定义。为本发明的目的，根据CAS译本，Handbook of Chemistry and Physics，第75版，封面内页的化学元素周期表识别化学元素，并且通常如其中所述来定义特定官能基。另外，在Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999的“Organic Chemistry”中描述了有机化学一般原理，以及特定官能分子团和反应性，该书全文以引用的方式并入本文中。另外，所属领域的技术人员应了解，如本文中所述的合成方法利用了多种保护基。本文所用术语“保护基”意谓：特定官能分子团如O、S或N暂时被阻断，使得反应可选择性地在多官能化合物中得另一反应位点得以执行。在优选实施例中，保护基选择性地以高产率反应以获

得对所设计的反应稳定的受保护基质；该保护基必须通过不会攻击其它官能基的易得、较佳为无毒试剂来以高产率选择性地除去；该保护基形成易于分离的衍生物（更佳为不产生新的固体相中心）；并且该保护基具有最少的额外官能团以避免其它反应位点。如本文详述，可利用氧、硫、氮及碳保护基。例如，在某些实施例中，如本文详述，利用了某些典型的氧保护基。这些氧保护基包括（但不限于）：甲基醚类、经取代甲基醚类（例如，MOM（甲氧基甲基醚）、MTM（甲硫基甲基醚）、BOM（苄氧基甲基醚）、PMBM或MPM（对-甲氧基苄氧基甲基醚），等）、经取代乙基醚类、经取代之苄基醚类、甲硅烷基醚类（例如TMS（三甲基甲硅烷基醚）、TES（三乙基甲硅烷基醚）、TIPS（三异丙基甲硅烷基醚）、TBDMS（第三丁基二甲基甲硅烷基醚）、三苄基甲硅烷基醚、TBDPS（第三丁基二苄基甲硅烷基醚），等）、酯类（例如，甲酸酯、乙酸酯、苯甲酸酯（Bz）、三氟乙酸酯、二氯乙酸酯，等）、碳酸酯类、环状缩醛类及缩酮类。在某些其它典型实施例中，利用了氮保护基。该等氮保护基包括（但不限于）：氨基甲酸酯类（包括甲基、乙基及经取代乙基氨基甲酸酯（如Troc），等）、酰胺类、环状酰亚胺衍生物、N-烷基与N-芳基胺类、亚胺衍生物及烯胺衍生物，等。本文详述了某些其它典型的保护基，但是，应了解，本发明并不意欲限制于该等保护基；相反，在本发明中可使用以上标准识别并利用多种另外等效的保护基。此外，在Greene T.W.和 Wuts, P.G. 编，John Wiley & Sons, New York: 1999的“Protective Groups in Organic Synthesis”第三版中描述了多种保护基，其全文以引用的方式并入本文中。

应了解，如本文中所述的化合物可经任何数目的取代基或官能分子团取代。一般而言，术语“经取代”（无论前边是否存在术语“视情况”），和所包含在本发明化学式中的取代基，是指由所指定取代基替代在给定结构中的氢基。当由选自所指定基团的多于一个取代基取代任何给定结构中的多于一个位置时，该取代基在每一位置处可相同或不同。本文所用术语“经取代”意在包括有机化合物的所有允许取代基。在广义讲，该等允许取代基包括：有机化合物的无环和环状、支链和无支链、碳环和杂环、芳族和非芳族取代基。为本发明目的，杂原子如氮可具有氢取代基及/或本文中所述有机化合物任何允许并满足杂原子化合价的取代基。另外，本发明并不意欲以任何方式受限于有机化合物的允许取代基。本发明所设想的取代基及变体的组合较佳为导致形成稳定化合物的组合，所述稳定化合物可用于治疗（例如）炎性和增殖性病症，包括（但不限于）类风湿性关节炎、牛皮癣、哮喘及癌症。本文所用术语“稳定”，较佳是指具有足以允许制造的稳定性，并保持化合物完整性以历经待探测的足够长时间及较佳以历经供用于本文所详述目的的足够长时间的化合物。

本文所用术语“脂族”，包括饱和和不饱和、直链（意即无支链）或支链脂族烃，其视情况经一个或多个官能基取代。如所属领域的技术人员将了解，“脂族”在本文中意欲包括（但不限于）：烷基、烯基、炔基分子团。因此，本文所用术语“烷基”，包括直链和支链烷基。类似惯用法适用于其它通称，如“烯基”、“炔基”及类似术语。此外，本文所用术语“烷基”、“烯基”、“炔基”及类似术语涵盖经取代及未经取代的基团。在某些实施例，本文所用的“低碳烷基”用于表示具有1-6个碳原子的烷基（环状、无环、经取代、未经取代、支链或无支链）。

在某些实施例，本发明所用的烷基、烯基和炔基含有1-20个脂族碳原子。在某些其它实施例，本发明所用的烷基、烯基和炔基含有1-10个脂族碳原子。在其它实施例中，本发明所用的烷基、烯基和炔基含有1-8个脂族碳原子。在其它实施例中，本发明中所用的烷基、烯基及炔基含有1-6个脂族碳原子。在其它实施例中，本发明中所用的烷基、烯基和炔基含有1-4个碳原子。因此，说明性脂族基团包括（但不限于）：例如，甲基、乙基、正丙基、异丙基、烯丙基、正丁基、第二丁基、异丁基、第三丁基、正戊基、第二戊基、异戊基、第三戊基、正己基、第二己基分子团及类似基团，其又可具有一个或多个取代基。烯基包括（但不限于）：例如，乙烯基、丙烯基、丁烯基、1-甲基-2-丁烯-1-基及类似基团。代表性炔基包括（但不限于）：乙炔基、2-丙炔基（炔丙基）、1-丙炔基等。

本文中所用术语“脂环族”是指组合了脂族和环状化合物性质并包括（但不限于）环状或多环状脂族烃及经桥接环烷基化合物的化合物，其视情况经一个或多个官能基取代。如所属领域的技术人员将了解，“脂环族”在本文中意欲包括（但不限于）环烷基、环烯基和环炔基分子团，其视情况经一个或多个官能基取代。因此，说明性脂环族基团包括（但不限于）：例如，环丙基、-CH₂-环丙基、环丁基、-CH₂-环丁基、环戊基、-CH₂-环戊基-正（-CH₂-cyclopentyl-n）、环己基、-CH₂-环己基、环己烯基乙基、环己基乙基、降莰烷基（norbornyl）分子团等，其又可具有一个或多个取代基。

本文所用术语“烷氧基”（或“烷基氧基”）或“硫代烷基”是指如前文所定义通过氧原子或硫原子附着至母体分子的烷基。在某些实施例，该烷基含有1-20个脂族碳原子。在某些其它实施例中，该烷基含有1-10个脂族碳原子。在其它实施例中，本发明中所用的烷基、烯基和炔基含有1-8个脂族碳原子。在其它实施例中，该烷基含有1-6个脂族碳原子。在其它实施例中，该烷基含有1-4个脂族碳原子。烷氧基实例包括（但不限于）：甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、第三丁氧基、新戊氧基和正己氧基。硫代烷基实例包括（但不限于）：甲硫基、乙硫基、丙硫基、异丙硫基、正丁硫基

等。

术语“烷基”是指具有结构-NHR'的基团，其中R'为如本文所定义的烷基。术语“氨烷基”是指具有结构NH₂R'-的基团，其中R'为如本文所定义的烷基。在某些实施例中，该烷基含有1-20个脂族碳原子。在某些其它实施例中，烷基含有1-10个脂族碳原子。在其它实施例中，本发明所用的烷基、烯基和炔基含有1-8个脂族碳原子。在其它实施例中，该烷基含有1-6个脂族碳原子。在其它实施例中，该烷基含有1-4个脂族碳原子。烷基实例包括（但不限于）：甲氨基、乙氨基、异丙氨基等。

本发明化合物上述脂族（及其它）分子团的取代基的一些实例包括（但不限于）：脂族；杂脂族；芳基；杂芳基；烷基芳基；烷基杂芳基；烷氧基；芳氧基；杂烷氧基；杂芳基氧基；烷基硫；芳基硫；杂烷基硫；杂芳基硫；F；Cl；Br；I；-OH；-NO₂；-CN；-CF₃；-CH₂CF₃；-CHCl₂；-CH₂OH；-CH₂CH₂OH；-CH₂NH₂；-CH₂SO₂CH₃；-C(O)R_x；-CO₂(R_x)；-CON(R_x)₂；-OC(O)R_x；-OCO₂R_x；-OCON(R_x)₂；-N(R_x)₂；-S(O)₂R_x；-NR_x(CO)R_x，其中R_x每次出现时独立地包括（但不限于）：脂族、杂脂族、芳基、杂芳基、烷基芳基或烷基杂芳基，其中上文及本文中所述的任何脂族、杂脂族、烷基芳基或烷基杂芳基取代基可为经取代或未经取代、支链或无支链、环状或无环，且其中上文及本文中所述的任何芳基或杂芳基取代基，可经取代或未经取代。通常可适用的取代基的另外实例，是通过在本文描述实例中所示的特定实施例加以说明。

一般而言，本文所用术语“芳基”和“杂芳基”是指较佳具有3-14个碳原子的稳定的单或多环族、杂环族、多环族和多杂环族不饱和分子团，其中的每一个可经取代或未经取代。也应了解，芳基和杂芳基分子团如本文中定义可经由脂族、脂环族、杂脂族、杂脂环族、烷基或杂烷基分子团被附着，并因此也包括：-(脂族)芳基、-(杂脂族)芳基、-(脂族)杂芳基、-(杂脂族)杂芳基、-(烷基)芳基、-(杂烷基)芳基、-(杂烷基)芳基和-(杂烷基)杂芳基分子团。因此，本文所用短语“芳基或杂芳基”及“芳基、杂芳基、-(脂族)芳基、-(杂脂族)芳基、-(脂族)杂芳基、-(杂脂族)杂芳基、-(烷基)芳基、-(杂烷基)芳基、-(杂烷基)芳基和-(杂烷基)杂芳基”可互换。取代基包括（但不限于）先前所提及的任何取代基，意即，关于脂族分子团，或关于如本文中所揭示的其它分子团所列举的取代基，其导致形成稳定化合物。在本发明的某些实施例中，“芳基”是指具有一或两个芳族环的单或双环碳环体系，其包括（但不限于）：苯基、萘基、四氢萘基、茚满基、茚基等。在本发明的某些实施例中，本文所用术语“杂芳基”是指具有五到十个环原子的环状芳族基团，其中一个环原子选自S、O和N；零、一或两个环原子为独立选自S、O和N的另外杂原子；其余环原子为碳，此基团经由任何环原子连接到该分子的其余部分，例

如,吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、呋唑基、异呋唑基、噻二唑基、呋二唑基、硫苯基、呋喃基、喹啉基、异喹啉基等。

应了解,芳基和杂芳基(包括双环芳基)可未经取代或经取代,其中取代包括独立以任一个或多个下列分子团替换其中的一、二或三个氢原子,所述分子团包括(但不限于):脂族;杂脂族;芳基;杂芳基;烷基芳基;烷基杂芳基;烷氧基;芳氧基;杂烷氧基;杂芳基氧基;烷基硫;芳基硫;杂烷基硫;杂芳基硫;F;Cl;Br;I;-OH;-NO₂; -CN;-CF₃;-CH₂CF₃;-CHCl₂;-CH₂OH;-CH₂CH₂OH;-CH₂NH₂;-CH₂SO₂CH₃;-C(O)R_x; -CO₂(R_x);-CON(R_x)₂;-OC(O)R_x;-OCO₂R_x;-OCON(R_x)₂;-N(R_x)₂;-S(O)₂R_x;-NR_x(CO)R_x,其中R_x每次出现时独立地包括(但不限于):脂族、杂脂族、芳基、杂芳基、烷基芳基或烷基杂芳基,其中上文及本文中所述的任何脂族、杂脂族、烷基芳基或烷基杂芳基取代基可为经取代或未经取代、支链或无支链、环状或无环,且其中上文及本文中所述的任何芳基或杂芳基取代基可经取代或未经取代。通常可适用的取代基的其它实例是通过在本文描述的实例中所示的特定实施例加以说明。

本文所用术语“环烷基”明确是指具有三到七个优选三到十个碳原子的基团。合适环烷基包括(但不限于):环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基等,其当在脂族、杂脂族或杂环分子团的情况时,可视情况经以下取代基取代,所述取代基包括(但不限于):脂族;杂脂族;芳基;杂芳基;烷基芳基;烷基杂芳基;烷氧基;芳氧基;杂烷氧基;杂芳基氧基;烷基硫;芳基硫;杂烷基硫;杂芳基硫;F;Cl;Br;I;-OH;-NO₂;-CN;-CF₃;-CH₂CF₃;-CHCl₂;-CH₂OH;-CH₂CH₂OH;-CH₂NH₂;-CH₂SO₂CH₃;-C(O)R_x;-CO₂(R_x);-CON(R_x)₂;-OC(O)R_x;-OCO₂R_x;-OCON(R_x)₂;-N(R_x)₂;-S(O)₂R_x;-NR_x(CO)R_x,其中R_x每次出现时独立地包括(但不限于):脂族、杂脂族、芳基、杂芳基、烷基芳基或烷基杂芳基,其中上文及本文中所述的任何脂族、杂脂族、烷基芳基或烷基杂芳基取代基可为经取代或未经取代、支链或无支链、环状或无环,且其中上文及本文中所述的任何芳基或杂芳基取代基可经取代或未经取代。通常可适用的取代基的其它实例是通过在本文描述实例中所示的特定实施例加以说明。

本文所用术语“杂脂族”是指脂族分子团,其中主链中的一个或多个碳原子经杂原子取代。因此,杂脂族基团是指含有(例如)一个或多个氧、硫、氮、磷或硅原子替代碳原子的脂族链。杂脂族分子团可为支链或线性无支链。在某些实施例中,杂脂族分子团是通过以一个或多个分子团独立替代其中的一个或多个氢原子而被取代,所述一个或多个分子团包括(但不限于):脂族;脂环族;杂脂族;杂脂环族;芳基;杂芳基;烷基芳基;烷基杂芳基;烷氧基;芳氧基;杂烷氧基;杂芳基氧基;烷基硫;芳基硫;杂

烷基硫；杂芳基硫；F；Cl；Br；I；-OH；-NO₂；-CN；CF₃；-CH₂CF₃；-CHCl₂；-CH₂OH；-CH₂CH₂OH；-CH₂NH₂；-CH₂SO₂CH₃；-C(O)R_x；-CO₂(R_x)；-CON(R_x)₂；-OC(O)R_x；-OCO₂R_x；-OCON(R_x)₂；-N(R_x)₂；-S(O)₂R_x；-NR_x(CO)R_x，其中R_x每次出现时独立地包括（但不限于）：脂族、脂环族、杂脂族、杂脂环族、芳基、杂芳基、烷基芳基或烷基杂芳基，其中上文及本文中所述的任何脂族、脂环族、杂脂族、杂脂环族、烷基芳基或烷基杂芳基取代基，可为经取代或未经取代、支链或无支链、环状或无环，且其中上文及本文中所述的任何芳基或杂芳基取代基，可经取代或未经取代。通常可适用的取代基的其它实例是通过在本文描述实例中所示的特定实施例加以说明。

本文所用术语“杂脂环族”是指组合了杂脂族及环状化合物性质的化合物，并包括（但不限于）：饱和及不饱和、单或多环状杂环，如吗啉基、吡咯烷基、咪唑基、硫代咪唑基、吡咯基等，其视情况经一个或多个如本文中定义的官能基取代。

另外，应了解，上文及本文中所述的任何脂环族或杂脂环分子团可包含稠合于其中的芳基或杂芳基分子团。通常可适用的取代基其它实例是通过在本文描述实例中所示的特定实施例加以说明。

本文所用术语“卤”和“卤素”是指选自氟、氯、溴及碘的原子。

术语“卤烷基”表示如上文定义的烷基，其具有附着于其中的一、二或三个卤原子，并例证为如氯甲基、溴乙基、三氟甲基等的基团。

文中所用术语“杂环烷基”或“杂环”是指非芳族5-、6-或7-成员环或多环基团，包括（但不限于）双或三环基团，所述双或三环基团包含具有独立选自氧、硫及氮的一与三个之间杂原子的经稠合六成员环，其中(i)各5-成员环具有0到1个双键，各6-成员环具有0到2个双键，(ii)氮和硫杂原子可视情况加以氧化，(iii)氮杂原子可视情况加以季铵化，及(iv)任何上述杂环可稠合至芳基或杂芳基环。代表性杂环包括（但不限于）：吡咯烷基、吡唑啉基、吡唑烷基、咪唑啉基、咪唑烷基、哌啶基、哌嗪基、哌唑烷基、异哌唑烷基、吗啉基、噻唑烷基、异噻唑烷基及四氢咪唑基。在某些实施例中，使用了“经取代的杂环烷基或杂环基团”，并且本文中所用是指如上文定义的杂环烷基或杂环基团，其通过以下列基团独立替换在其上的一、二或三个氢原子而被取代，所述基团为（但不限于）：脂族；杂脂族；芳基；杂芳基；烷基芳基；烷基杂芳基；烷氧基；芳氧基；杂烷氧基；杂芳基氧基；烷基硫；芳基硫；杂烷基硫；杂芳基硫；F；Cl；Br；I；-OH；-NO₂；-CN；-CF₃；-CH₂CF₃；-CHCl₂；-CH₂OH；-CH₂CH₂OH；-CH₂NH₂；-CH₂SO₂CH₃；-C(O)R_x；-CO₂(R_x)；-CON(R_x)₂；-OC(O)R_x；-OCO₂R_x；-OCON(R_x)₂；-N(R_x)₂；-S(O)₂R_x；-NR_x(CO)R_x，其中R_x每次出现时独立地包括（但不限于）：脂族、杂脂族、芳基、杂

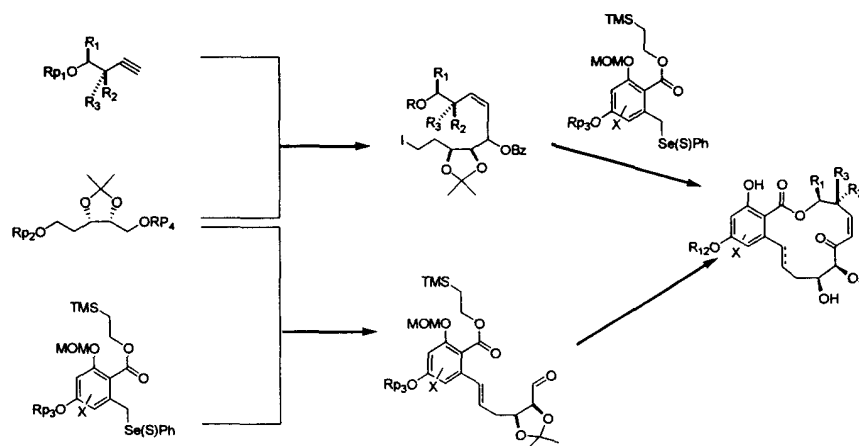
芳基、烷基芳基或烷基杂芳基，其中上文及本文中所述的任何脂族、杂脂族、烷基芳基或烷基杂芳基取代基，可为经取代或未经取代、支链或无支链、环状或无环，且其中上文及本文中所述的任何芳基或杂芳基取代基可经取代或未经取代。通常可适用的取代基其它实例是通过在本文描述实例中所示的特定实施例加以说明。

本文所用术语“脂族”、“杂脂族”、“烷基”、“烯基”、“炔基”、“杂烷基”、“杂烯基”、“杂炔基”等涵盖经取代和未经取代、饱和和不饱和及线性和支链基团。同样地，“脂环族”、“杂脂环族”、“杂环烷基”、“杂环”等术语涵盖经取代和未经取代，及饱和和不饱和基团。另外，“环烷基”、“环烯基”、“环炔基”、“杂环烷基”、“杂环烯基”、“杂环炔基”、“芳基”、“杂芳基”等术语涵盖经取代和未经取代的基团。

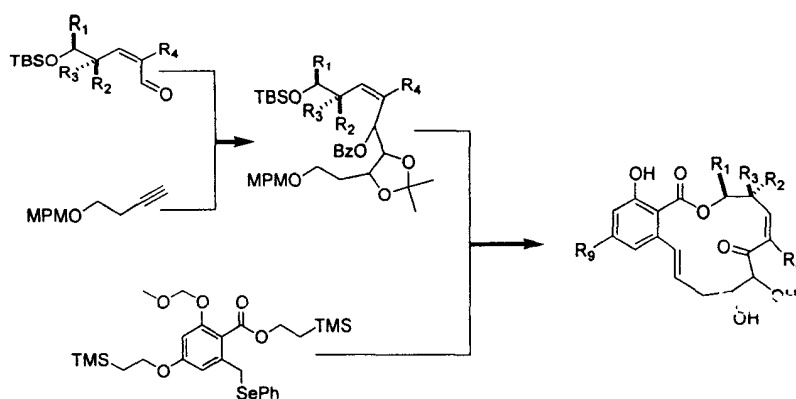
3) 合成方法论

如上文所述，本发明提供如上文和在本文某些类别及子类中所述具有式(I)的新颖大环。如流程图1-7中及在本文范例中所详述下文提供了本发明化合物典型合成的综述。应了解，如本文中所述的方法可适用于如本文中所揭示的各化合物及其等效物。另外，所述试剂和起始物质已为所属领域的技术人员所熟知常规。虽然下列流程图描述某些典型化合物，但应了解，使用替代起始物质将产生本发明的其它类似物。例如，下文描述了其中X为O的化合物；但是，应了解，可利用替代起始物质及/或中间物，以产生其中X为NH、N-烷基、CH₂等的化合物。

一般而言，如本文中所提供的化合物，尤其是其中Y与Z一起作为CH=CH或CH₂CH₂的修饰物是如下文所述，以取决于在环上修饰位置的两种不同次序而从所述三链段的组合制得。

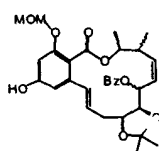


对于R4修饰，使用第三路线合并R4，如下文所述：



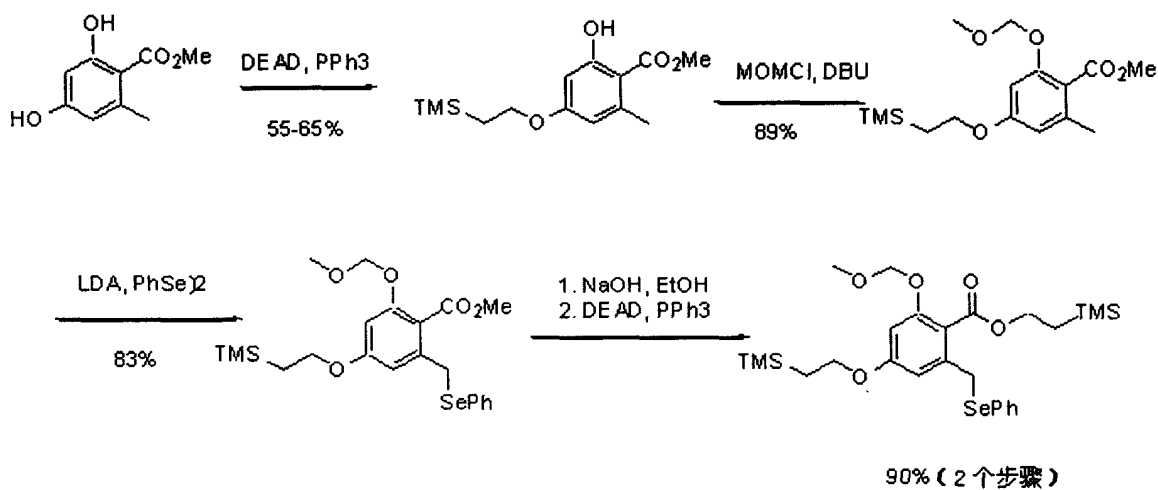
对于其中Y和Z为杂原子如N、O或CO的化合物，使用不同组的反应条件形成该等键接，替代C-C键构造。使用上文所示方法的变体制备某些类似物。

对于如本文所提供的化合物 R_9 类似物，除了上述一般方法之外，制备自通用的先行中间物，如下文(2)所述：

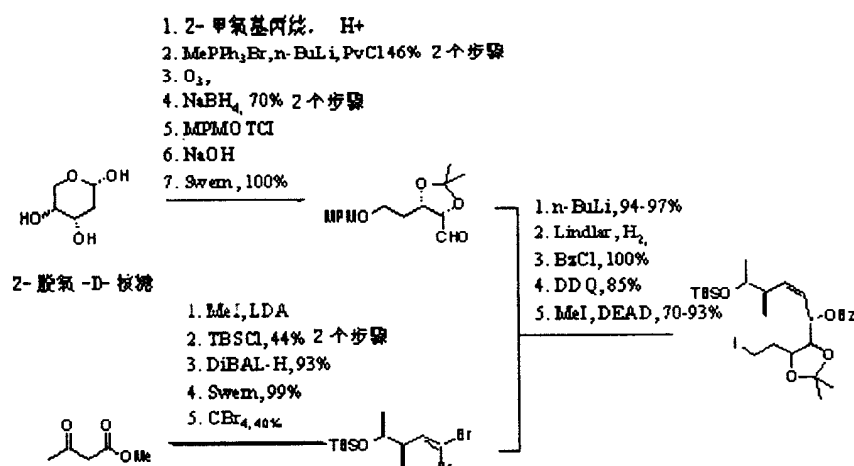


(2)

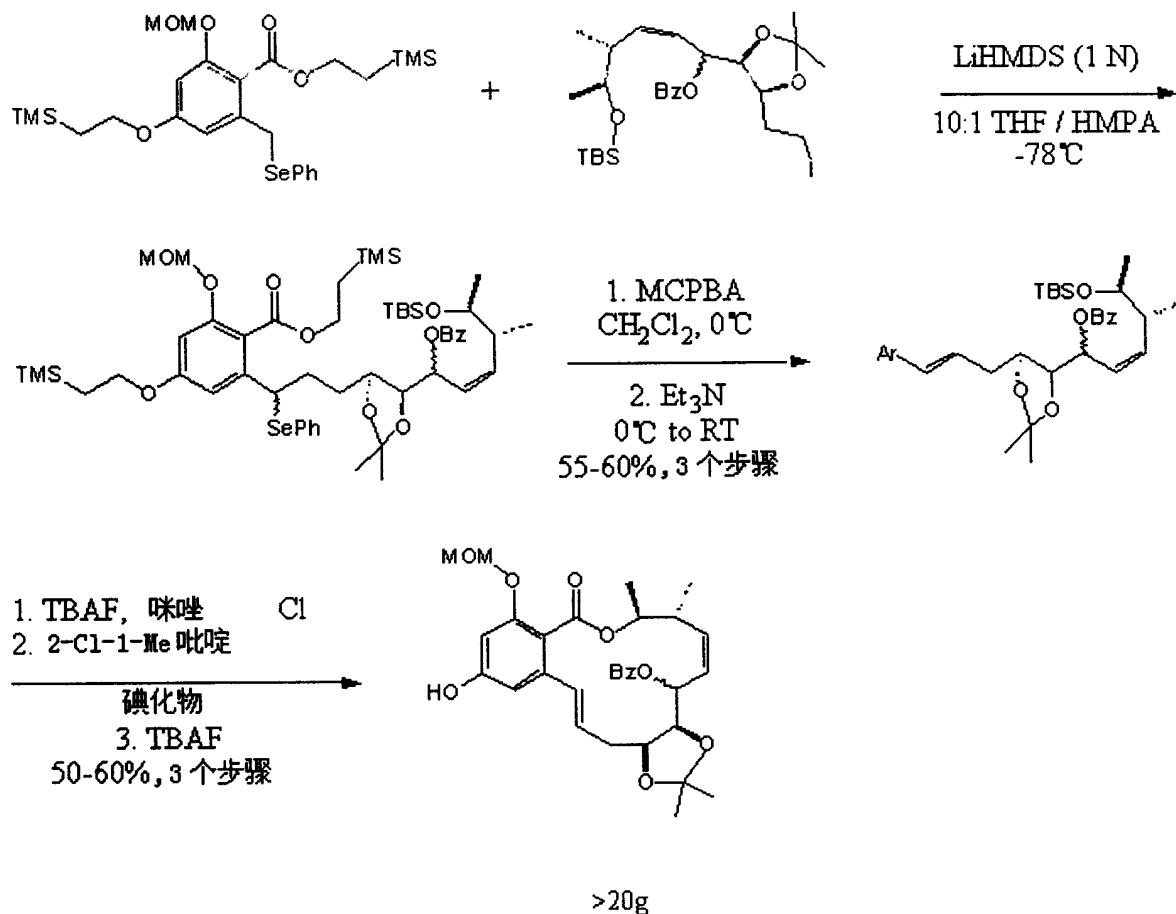
在某些实施例中，该通用的先行中间物可由两种成分进行合成，一种为芳族成分，其合成在流程图1中有所描绘，并在本文实例中更详细地加以描述，及一种为受保护的二醇成分，其合成在流程图2中有所描绘，并在本文实例中更详细地加以描述。如在流程图3中所描绘，及如在本文实例中更详细的描述，使所述两种成份偶合，并接着进行还原以生成双键。最后，实施大环化作用以生成大环内酯中间物。



流程图 1

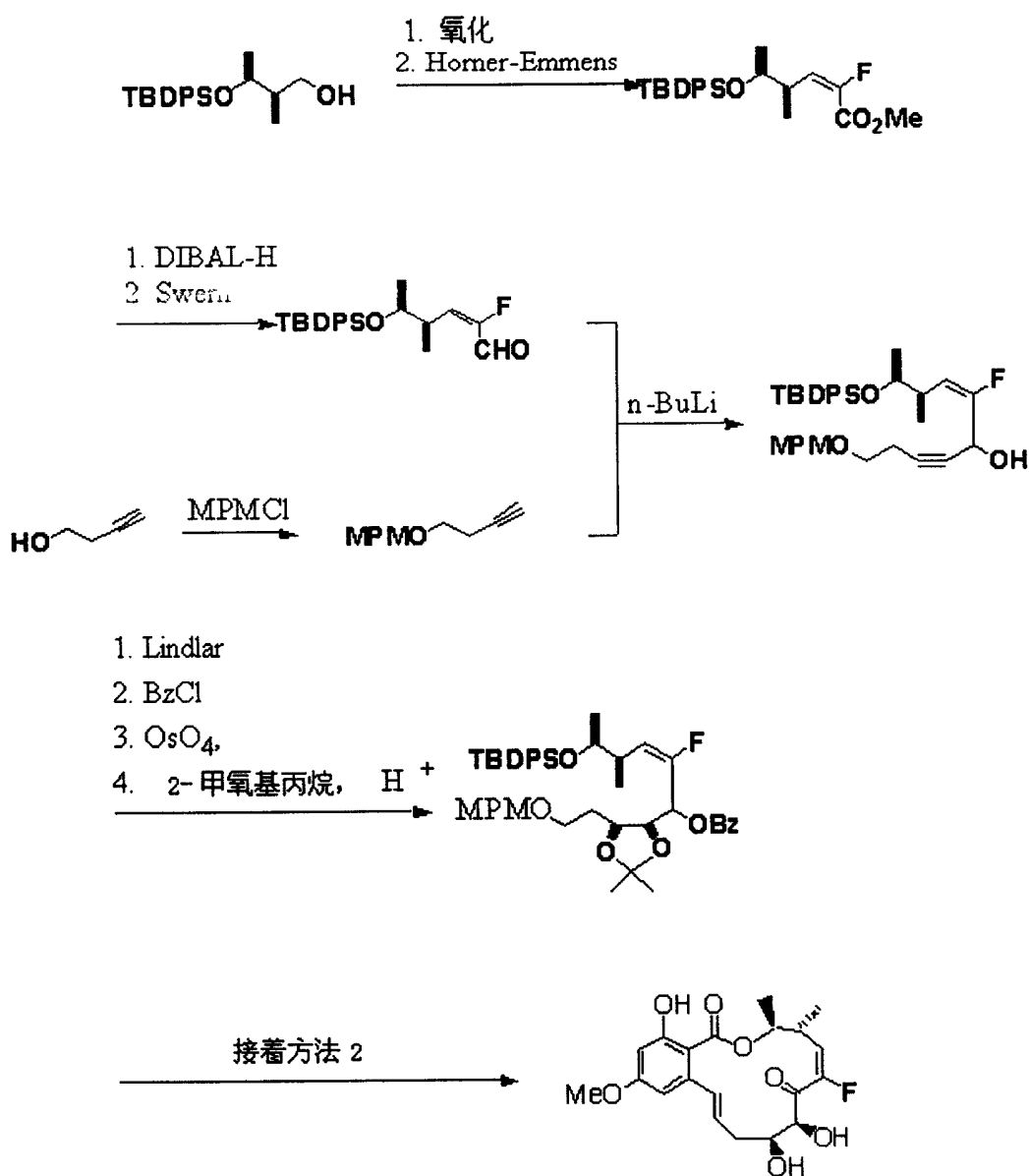


流程图 2



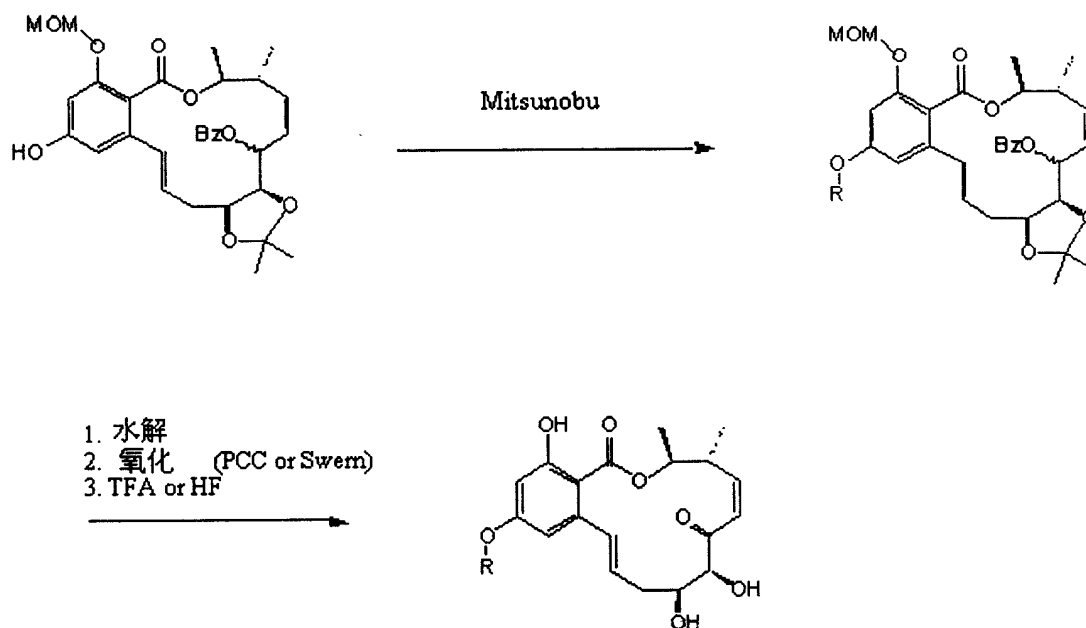
流程图 3

如流程图 4 中所描绘及如在本文实例中所述, 对于受保护二醇中间物的一种替代路线, 使得容易获取其中 R_4 为卤素的化合物。此中间物与上文及本文所述的芳族成分的偶合, 提供了其中 R_4 为卤素或如所描绘为 F 的另外结构。



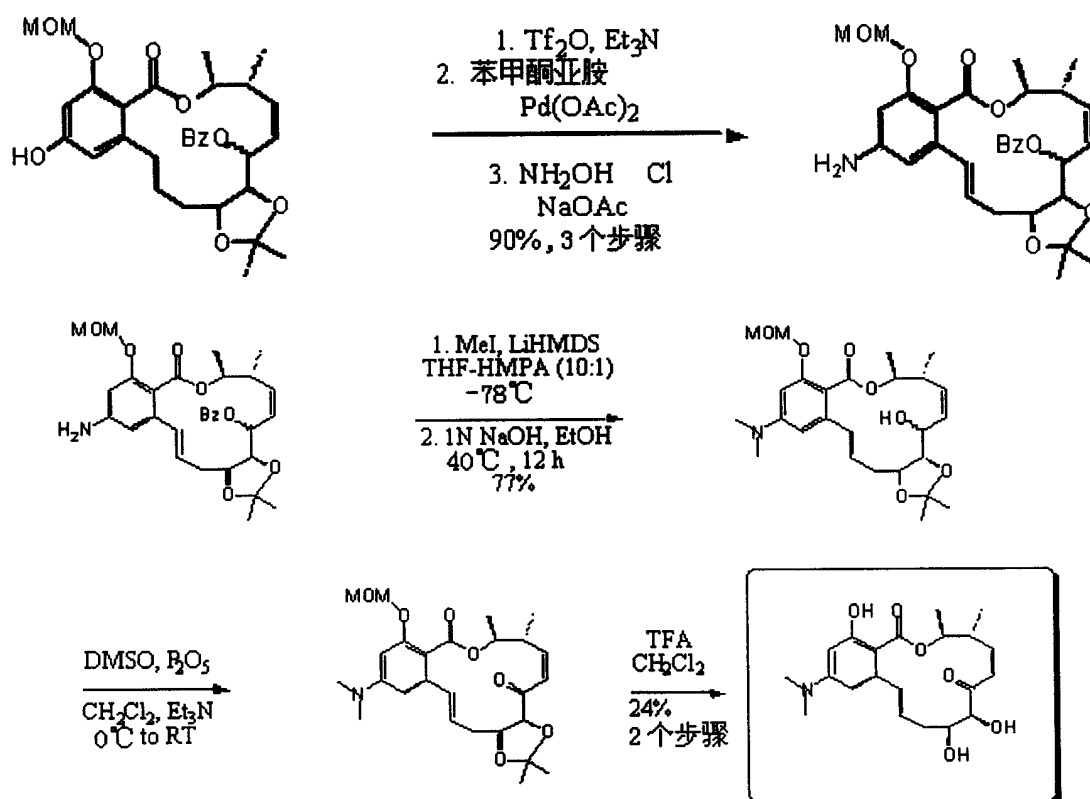
流程图 4

应了解，一旦核心中间物结构得以构建，即可生成多种其它类似物。仅在一实例中提供了 C14-O 类似物 (R₉，如本文中所述)。例如，流程图 5 描绘使用 Mitsunobu 反应官能化 C14 羟基分子团合成了此等类似物。



流程图 5

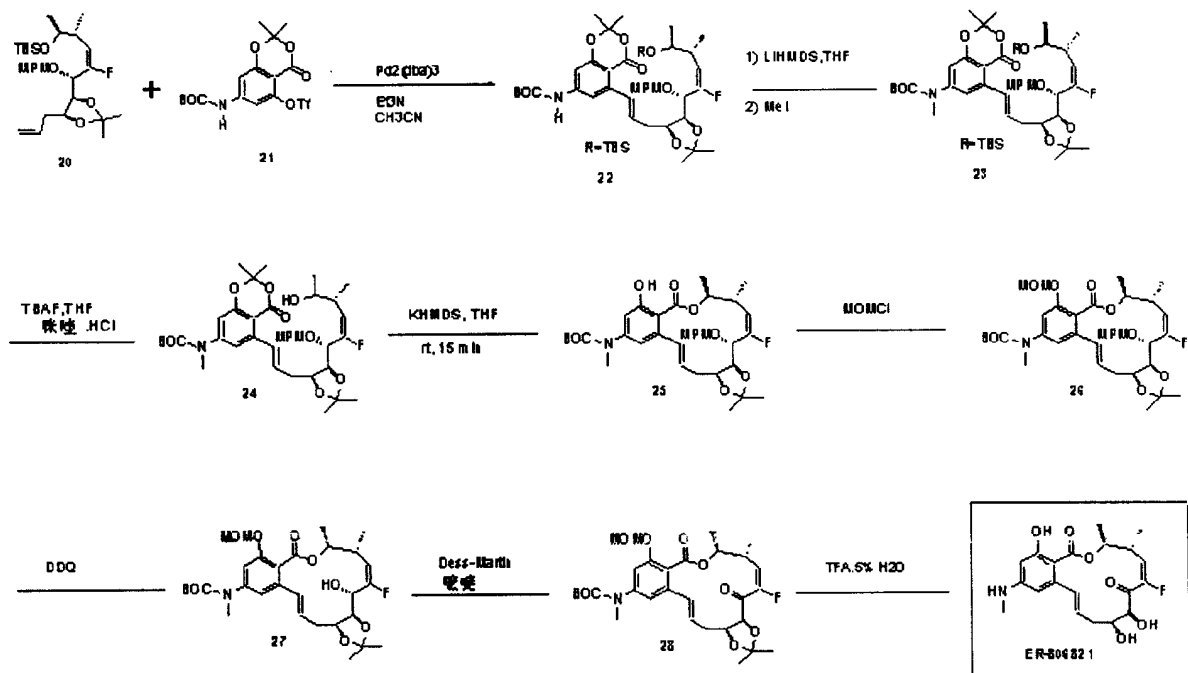
或者，如流程图 6 中所描绘，以胺官能团替换先行中间物中的羟基官能团。可使用所属领域的技术人员可用的方法，以本文所述的多种官能基进一步取代该胺（例如，以甲基，如流程图 6 中所描绘）。



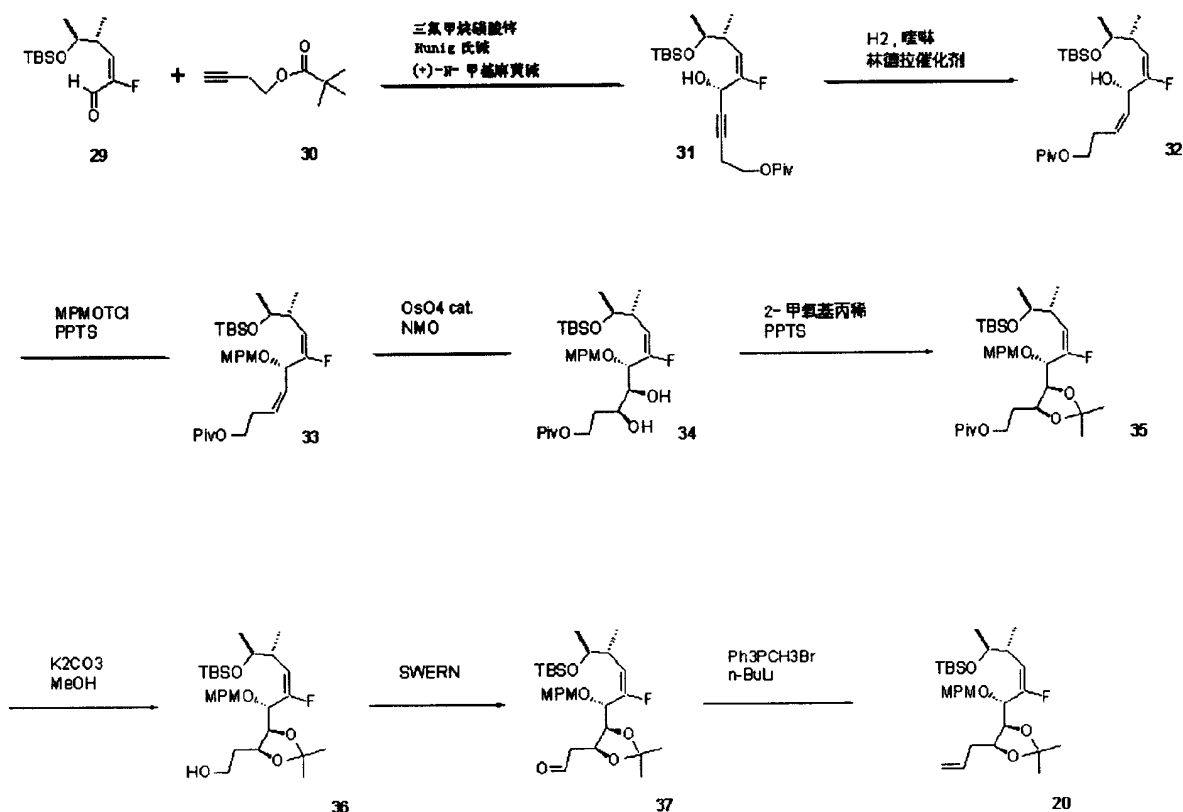
流程图 6

或者，如反案 7 及 9 中所描绘，可在该合成早期引入该氨官能团。可使用所属领域的技术人员可用的方法，以本文所述的多种官能基进一步取代该胺（例如，以甲基或乙

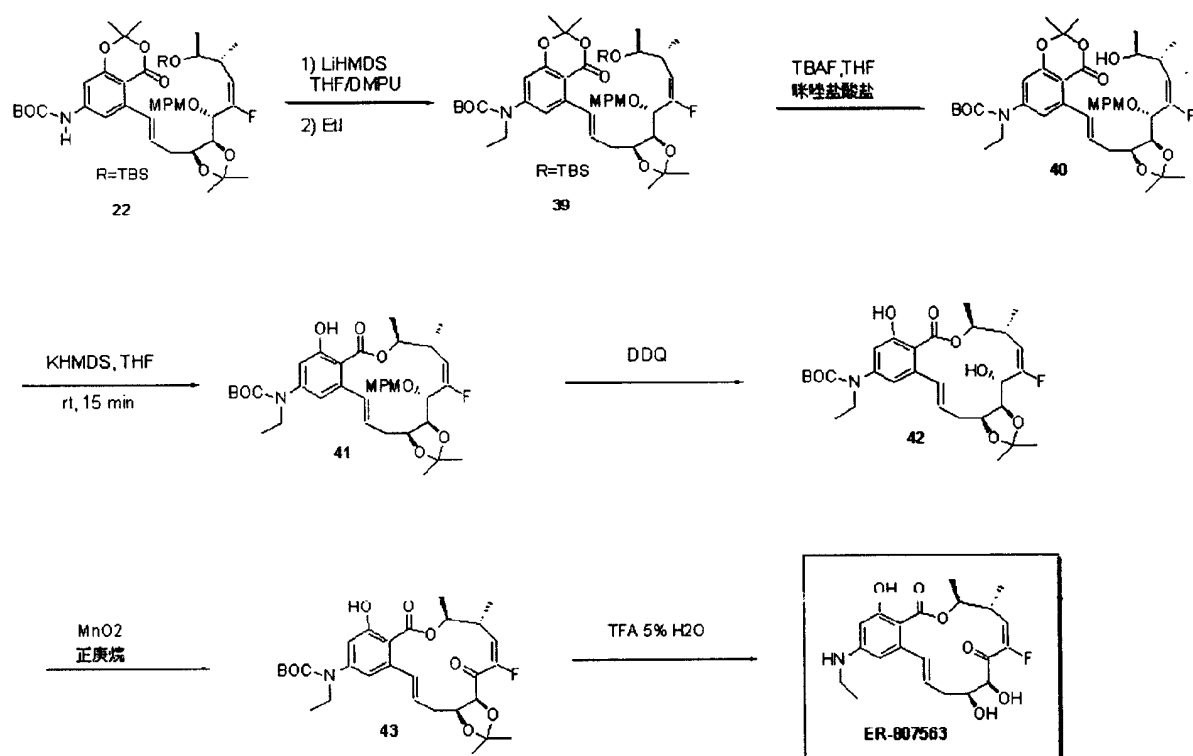
基, 如流程图 7 及 9 中所描绘)。无环中间物 20 的合成在流程图 8 中加以描绘。



流程图 7



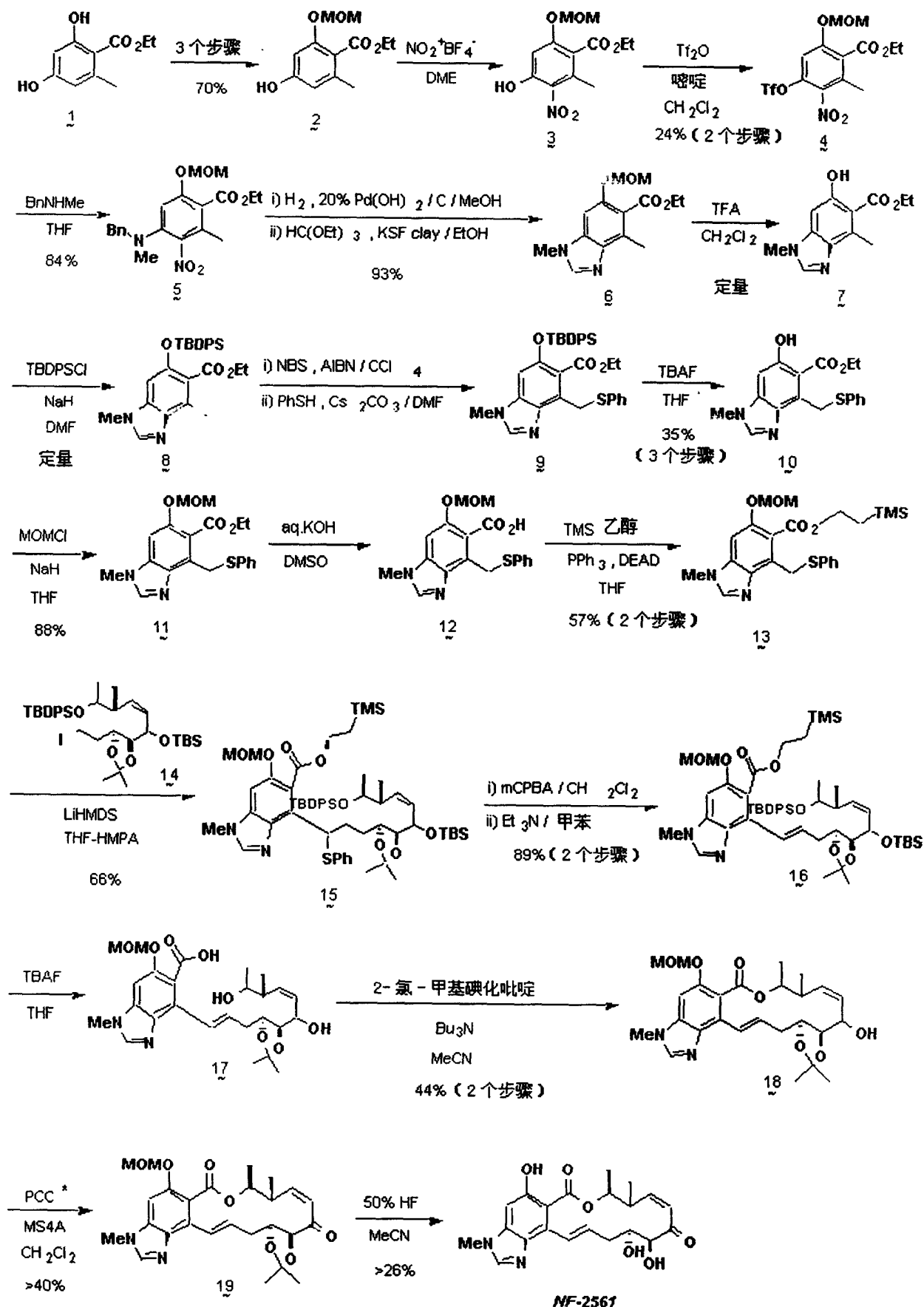
流程图 8



流程图 9

对于在芳族成分上的特定稠合环体系，使用不同的芳族链段替代苯酚。虽然芳族片段的合成需要特定合成技术，但仍保留了总体流程，如下文所描绘（流程图 10）。

NF-2561 的合成路线



4) 研究用途, 配方及给药

根据本发明, 可以此项技术中已知的任何可用分析法分析本发明化合物以用于识别具有抗血管生成活性、抗炎活性、蛋白激酶抑制活性、NF- κ B活化抑制活性及AP-1活化抑制活性的化合物。举例来说, 该分析可为细胞或非细胞、活体内或活体外、高处理量或低处理量等形式。

因此, 一方面, 尤其相关的本发明化合物包括:

- 展示作为NF- κ B活化、AP-1活化及蛋白激酶(例如MEKK1、MEK1、VEGFr、PDGFr)抑制剂的活性;
- 对实体肿瘤展示抗增殖或抗血管生成作用;
- 对保存在活体外, 或使用科学上可接受模式的动物研究中的适当细胞系, 展示抗炎作用;
- 可用于治疗光老化相关的病症/症状; 及/或
- 展示良好的治疗形态(例如安全性、功效和稳定性)。

正如上文所述, 某些本文所述化合物展示了通常作为NF- κ B活化、AP-1活化及蛋白激酶的抑制剂的活性。更明确而言, 本发明化合物展现出免疫抑制活性, 因此本发明进一步提供治疗炎症病症或自体免疫病症的方法。如本文中所述的某些化合物, 也充当肿瘤生长和血管生成的抑制剂。此方法涉及对有需要的患者(包括(但不限于)人类或动物)投予治疗上有效量的化合物或其医药上可接受的衍生物。在某些实施例中, 本发明化合物可用于治疗败血症、肾小球性肾病、类风湿性关节炎(包括强直性脊椎炎)、牛皮癣关节炎、骨关节炎、骨质疏松症、过敏性鼻炎、眼睛发炎、炎症肠疾病(克罗恩氏病和溃疡性结肠炎)、多发性硬化症、异位性皮炎、牛皮癣、哮喘、炎症肺病、肝炎、自体免疫病症、系统性红斑狼疮、同种移植排斥/移植物对宿主疾病、糖尿病、艾滋病、实体肿瘤癌症、白血病、淋巴瘤、非霍奇金氏B细胞淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、多发性骨髓瘤、湿疹、荨麻疹、重症肌无力、原发性血小板减少性紫斑症、心血管疾病(例如心肌梗塞、动脉粥样硬化)、肝炎、肾小球性肾病、产生性肾炎、腺病毒、中枢神经系统疾病/病症(例如中风、阿兹海默氏疾病、癫痫), 及用于治疗疾病的症状, 等。

在某些其它实施例中, 本发明化合物可用于减少光损伤, 并因此, 本发明进一步提供一种治疗光老化相关病症/症状的方法。在某些典型实施例中, 本发明化合物可用于治疗及/或预防皮肤粗糙、皱纹、色斑沉着、灰黄、松弛、毛细管扩张、斑点、紫斑症及容易瘀伤、萎缩、纤维变性脱色区域及最终的前恶性肿瘤和恶性肿瘤。在某些其它典

型实施例中，本发明化合物可用于治疗及/或预防皱纹及/或皮肤癌。

医药组合物

如上文所述，本发明提供具有可用于治疗炎性和自体免疫病症、光老化及癌症的生物学性质的新颖化合物。本发明化合物也可用于预防经受损伤如血管成形术及支架植入术的血管的再狭窄。因此，在本发明的另一方面，提供医药组合物，其包含任一种本文所述化合物（或其前药、医药上可接受的盐或其它医药上可接受的衍生物），并视情况包含医药上可接受的载剂。在某些实施例中，此等组合物视情况进一步包含一种或多种另外治疗剂。或者，可与一种或多种其它治疗剂给药并用而将本发明化合物投予有此需要的患者。例如，与本发明化合物共同给药或包含于医药组合物中的其它治疗剂可为免疫调节剂（例如，用于治疗类风湿性关节炎、牛皮癣、多发性硬化症或哮喘的药剂）或抗血管生成剂，或经许可用于治疗癌症的抗癌剂，如本文中更详细地讨论，或者其可为在美国食品药品监督管理局中经受核准并最终获得认可用于治疗免疫病症或癌症的许多药剂的任一种。也应了解，某些本发明化合物可以自由形式存在或在适当情况下以其医药上可接受的衍生物形式存在以用于治疗。根据本发明，医药上可接受的衍生物包括（但不限于）医药上可接受的盐、酯、该酯的盐，或本发明化合物的前药或其他加合物或衍生物，其在投药给有此需要的患者时，能够直接或间接提供如本文另外所述的化合物，或其代谢物或残余物。

本文所用术语“医药上可接受的盐”是指在合理医学判断的范围内，适用于与人类及低等动物的组织接触，而无不当毒性、刺激性、过敏反应等，并具有合理效益/风险比的盐。胺类、羧酸类及其它类型化合物的医药上可接受的盐在所属领域中已为人熟知常规。例如，S.M.Berge等人在*J. Pharmaceutical Sciences*, 66: 1-19 (1977)中详细描述了医药上可接受的盐，该文以引用的方式并入本文。可在本发明化合物的最后分离和纯化过程中就地制备，或分别通过使游离碱或游离酸官能与合适试剂相反应制备该等盐，如下文所概述。举例来说，游离碱官能可与合适的酸相反应。此外，当本发明化合物携带酸性分子团时，其合适的医药上可接受的盐可包括：金属盐如碱金属盐，例如钠或钾盐；及碱土金属盐，例如钙或镁盐。医药上可接受的无毒酸加成盐的实例，为氨基与无机酸如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸及过氯酸形成的盐，或与有机酸如醋酸、草酸、顺丁烯二酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸或丙二酸所形成的盐，或利用此项技术中所用的其它方法如离子交换所形成的盐。其它医药上可接受的盐包括：己二酸盐、海藻酸盐、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（camphorate）、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二基硫酸盐、乙烷磺酸

盐、甲酸盐、延胡索酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、葡萄糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢碘酸盐、2-羟基-乙烷磺酸盐、乳糖酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、硫酸月桂酸盐、苹果酸盐、顺丁烯二酸盐、丙二酸盐、甲烷磺酸盐、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、果胶酯酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、三甲基醋酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐、十一烷酸盐、戊酸盐等。代表性碱金属或碱土金属盐包括：钠、锂、钾、钙、镁等。其它医药上可接受的盐包括（在适当时）：无毒铵、季铵及使用平衡离子如卤化物、氢氧化物、羧酸盐、硫酸盐、磷酸盐、硝酸盐、低碳烷基磺酸盐及芳基磺酸盐所形成的胺阳离子。

另外，本文所用术语“医药上可接受之酯”是指在活体内水解的酯，并包括易在人体内分解而留下母体化合物或其盐的酯。合适的酯基包括（例如）：衍生自医药上可接受的脂族羧酸尤其是烷酸、烯酸、环烷酸和烷二酸的酯，其中各烷基或烯基分子团可有利地具有不多于6个碳原子。特定酯的实例包括：甲酸酯、乙酸酯、丙酸酯、丁酸酯、丙烯酸酯和乙基琥珀酸酯。

另外，本文所用术语“医药上可接受的前药”是指本发明化合物的前药，其处在合理的医学判断范围内，适合与人类及低等动物的组织接触使用，而无不当毒性、刺激性、过敏反应等，且具有合理的效益/风险比，并对其预期用途有效，以及（若可能）为本发明化合物的两性离子形式。术语“前药”是指在活体内（例如）通过在血液中水解迅速地转变以产生上式母体化合物的化合物。在T.Higuchi和V.Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems*, the A.C.S. Symposium Series, 第14卷及在Edward B. Roche编, *Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987中对此提供了充分论述，所述论文以引用的方式并入本文。

如上所述，本发明的医药组合物另外包含医药上可接受的载剂，本文所用载剂包括：任何及所有溶剂、稀释剂或其它液体媒剂、分散液或悬浮助剂、表面活性剂、等渗剂、增稠剂或乳化剂、防腐剂、固体粘合剂、润滑剂等，以适合所需特定剂量形式。Remington's *Pharmaceutical Sciences*, 第十六版, E.W.Martin(Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) 揭示了在调配医药组合物中所用的各种载剂，及用于其制备的已知技术。除非任一常规载体媒质与本发明化合物不相容，例如产生不良生物效应或另外以有害方式与医药组合物任何其它（多种）成分相互作用，否则认为其用途属于本发明的范围之内。可充当医药上可接受载剂的物质的一些实例包括（但不限于）：糖类如乳糖、葡萄糖及蔗糖；淀粉如玉米淀粉及马铃薯淀粉；纤维素及其衍生物如羧甲基纤维素钠、乙基纤

纤维素及醋酸纤维素；粉末状黄芪胶 (tragacanth)；麦芽；白明胶；滑石；赋形剂如可可油及栓剂蜡类；油类如花生油、棉籽油；红花油、芝麻油；橄榄油；玉米油与大豆油；二元醇类如丙二醇；酯类如油酸乙酯与月桂酸乙酯；琼脂；缓冲剂如氢氧化镁及氢氧化铝；褐藻酸；无热原水；等渗盐水；林格氏溶液；乙醇和磷酸盐缓冲剂溶液，以及其它无毒相容润滑剂如十二烷基硫酸钠和硬脂酸镁，以及根据调配师的判断，在组合物中也可存在着色剂、脱模剂、涂层剂、甜味剂、矫味剂及芳香剂、防腐剂和抗氧化剂。

本发明化合物的用途和配方

如本文更详细描述，大体上，本发明提供了一种用于治疗炎性或免疫病症和治疗癌症尤其是实体肿瘤的化合物。在不希望限制于任何特定理论的情况下，更一般而言，本发明化合物已显示了抑制NF- κ B活性，并且NF- κ B识别为在发炎的发病原理中的主要参与者暗示：NF- κ B靶向治疗法可对炎性及免疫病症有效（主要参阅，NF- κ B in Defense and Disease, J. Clin. Investig. 2001, 107, 7）。另外，本发明某些化合物也显示了如本文更详细描述抑制受体酪氨酸激酶活性如活体外VEGFR和PDGFR，并可用于治疗癌症，包括实体肿瘤（参阅，Angiogenesis: Potentials for Pharmacologic Intervention in the Treatment of Cancer, Cardiovascular Diseases, and Chronic Inflammation, Pharmacological Reviews, 2000, 52, 237）。

如本文范例中所详述，在测定化合物抑制NF- κ B能力的分析中，某些本发明化合物展示低于10 μ M的IC₅₀值。在某些其它实施例中，本发明化合物展示低于7.5 μ M的IC₅₀值。在某些实施例中，本发明化合物展示低于5 μ M的IC₅₀值。在某些其它实施例中，本发明化合物展示低于2.5 μ M的IC₅₀值。在某些实施例中，本发明化合物展示低于1 μ M的IC₅₀值。在某些实施例中，本发明化合物展示低于0.75 μ M的IC₅₀值。在某些实施例中，本发明化合物展示低于0.5 μ M的IC₅₀值。在某些实施例中，本发明化合物展示低于0.25 μ M的IC₅₀值。在某些实施例中，本发明化合物展示低于0.1 μ M的IC₅₀值。在某些其它实施例中，本发明化合物展示低于750nM的IC₅₀值。在某些其它实施例中，本发明化合物展示低于500nM的IC₅₀值。在某些其它实施例中，本发明化合物展示低于250nM的IC₅₀值。在某些其它实施例中，本发明化合物展示低于100nM的IC₅₀值。在其它实施例中，典型化合物展示低于75nM的IC₅₀值。在其它实施例中，典型化合物展示低于50nM的IC₅₀值。

在其它实施例中，测试某些化合物抑制肿瘤细胞系在活体外生长的能力。某些该等化合物展示低于10 μ M的IC₅₀值。在某些其它实施例中，本发明化合物展示低于7.5 μ M的IC₅₀值。在某些实施例中，本发明化合物展示低于5 μ M的IC₅₀值。在某些其它实施例中，

中，本发明化合物展示低于 $2.5\ \mu\text{M}$ 的 IC_{50} 值。在某些实施例中，本发明化合物展示低于 $1\ \mu\text{M}$ 的 IC_{50} 值。在某些实施例中，本发明化合物展示低于 $0.75\ \mu\text{M}$ 的 IC_{50} 值。在某些实施例中，本发明化合物展示低于 $0.5\ \mu\text{M}$ 的 IC_{50} 值。在某些实施例中，本发明化合物展示低于 $0.25\ \mu\text{M}$ 的 IC_{50} 值。在某些实施例中，本发明化合物展示低于 $0.1\ \mu\text{M}$ 的 IC_{50} 值。在某些其它实施例中，本发明化合物展示低于 750nM 的 IC_{50} 值。在某些其它实施例中，本发明化合物展示低于 500nM 的 IC_{50} 值。在某些其它实施例中，本发明化合物展示低于 250nM 的 IC_{50} 值。在某些其它实施例中，本发明化合物展示低于 100nM 的 IC_{50} 值。在其它实施例中，典型化合物展示低于 75nM 的 IC_{50} 值。在其它实施例中，典型化合物展示低于 50nM 的 IC_{50} 值。

如上文所述，本发明化合物展示免疫调节活性，并展示通过抑制受体酪氨酸激酶而抑制血管生成的活性。因此，本发明化合物可用于治疗多种病症，其包括（但不限于）：败血症、类风湿性关节炎、牛皮癣关节炎、骨关节炎、炎性肠疾病（克罗恩氏病（Crohn's disease）与溃疡性结肠炎）、多发性硬化症、异位性皮炎、牛皮癣、哮喘、骨质疏松症、过敏性鼻炎、眼睛发炎、肝炎、自体免疫病症、系统性红斑狼疮、同种移植排斥/移植对宿主疾病、糖尿病、艾滋病、实体肿瘤癌症、白血病、淋巴瘤、非霍奇金氏B细胞淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病（CLL）、多发性骨髓瘤、湿疹、荨麻疹、重症肌无力、原发性血小板减少性紫斑症、心血管疾病（例如心肌梗塞、动脉粥样硬化、肝炎、肾小球性肾病、产生性肾炎、腺病毒、中枢神经系统疾病/病症（例如中风、阿兹海默氏疾病、癫痫），并用于治疗疟疾症状，等。类风湿性关节炎在某些实施例中，本发明化合物尤其可用于治疗类风湿性关节炎、牛皮癣、多发性硬化症、哮喘及癌症。

类风湿性关节炎是一种慢性综合症，其特征为末梢关节的非特异性通常为对称性的发炎，可能导致关节及关节周围结构的进行性破坏，其具有或不具有全身性表现（主要参阅，The Merck Manual, 1999，第十七版，Merck & Co.，其全文以引用的方式并入本文中）。过去的研究已确定，在患病滑膜中存在大量的炎性细胞和发炎前期细胞因子如 $\text{TNF}\alpha$ 、 $\text{IL-1}\beta$ 。随着早期疾病中淋巴细胞和血管变化，衍生自巨噬细胞的内衬细胞增加显著。虽然没有治愈，但通过生物学药剂如恩布瑞尔（Enbrel）、瑞米卡得（Remicade）或安那金拉（Anakinra）的干预以减少循环的发炎前期细胞因子（例如 $\text{TNF}\alpha$ ， $\text{IL-1}\beta$ ），证实了在临床试验中减少症状并延迟疾病进展的功效。因此，开发一种如本专利所述通过 $\text{NF-}\kappa\text{B}$ 抑制来调控发炎前期细胞因子的药剂，可给RA患者带来极大利益。

牛皮癣是一种没有治愈疗法的病症，尽管在大分子团情况下极性侵袭可加以控制。牛皮癣是一种慢性、复发性疾病，其特征为干燥、界限清楚、银色、各种尺寸的起鳞丘

疹和斑点，并且在传统上被归因于增加的表皮细胞增殖和伴发的皮肤炎症。牛皮癣对免疫抑制性药物环孢霉素的反应暗示：主要的致病因子可能具有免疫性。表皮细胞的增殖，也已由来自对皮肤伤害、辐射或压力的刺激而与AP-1活化有所联系（参阅，P.Angel等人，“Function and regulation of AP-1 subunits in skin physiology and pathology”，*Oncogene*, 2001, 20:2413-2423；和A.Grandjean-Laquerriere等人，“Relative contribution of NF-kB and AP-1 in the modulation by Curcumin and pyrrolidine dithiocarbamate of the UVB-induced cytokine expression by keratinocytes”，*Cytokine*, 2002, 18(3): 168-177，其全文均以引用的方式并入本文中）。对于牛皮癣目前可采用的治疗方式包括使用润滑剂、角质溶解剂、局部皮质类固醇、日光（sunlight）、局部维生素D衍生物、蒽林及系统性抗代谢物（如氨甲喋呤）、免疫抑制性药物（如环孢霉素、他克莫司（tacrolimus）、麦考霉酚酸酯（mycophenolate）和莫非提尔（mofetil））。但是，免疫抑制性药物仍未被批准用于治疗牛皮癣，并且药物包括皮质类固醇具有严重的副作用，包括恶化或脓疱损害（主要参阅，*The Merck Manual*, 1999, 第17版. Merck & Co., 其全文以引用的方式并入本文中）。本发明无疑可适用于此疾病以及许多其它相关疾病，例如，牛皮癣关节炎、强直性脊椎炎，等。

也认为哮喘涉及免疫异常和增加的炎性反应。与牛皮癣相似，没有治愈疗法。因此，需要开发如所述优选为安全并可治愈的新颖疗法。所述也适用于相关免疫病症，如移植排斥、SLE等。

血管生成或来自先前存在微血管的新血管形成，是许多生理学和病理学过程如癌症、缺血性疾病及慢性炎症的基本事件的进展。识别了数种前血管生成分子，如血管内皮细胞生长因子（VEGF）、成纤维细胞生长因子（FGF）（参阅，*Angiogenesis: Potentials for Pharmacologic Intervention in the Treatment of Cancer, Cardiovascular Diseases, and chronic Inflammation*, *Pharmacological Reviews*, 2000, 52, 253）。因此，抑制受体酪氨酸激酶（如VEGFR）活性，已是许多现行临床试验的主题。在本发明中的某些化合物显示了有效VEGFR抑制。因此，期待此类应用。

如上文所述，本发明化合物也可用于预防经受损伤如血管成形术及支架植入术的血管的再狭窄。举例而言，希望本发明化合物可作为涂层用于所植入的医疗装置如造管、支路、导管、人工植入物、针销、电植入物如起搏器，尤其是用于动脉或静脉支架，包括气囊扩张支架。在某些实施例中，本发明化合物可结合到可植入的医疗装置，或者，可被动吸附于可植入装置的表面。在某些其它实施例中，可将本发明的化合物调配以包含于外科或医疗装置或植入物如支架、缝合线、留置导管、修补物等内，或适合通过该

等装置或植入物释出。

在某些典型实施例中，本发明化合物可作为涂层用于支架。支架通常是开管结构，其具有从支架外部表面延伸至管腔的孔洞式样（或多种式样）。普遍由生物相容的金属材料制备支架，其具有在表面上以激光机切割的式样。血管支架可加以电抛光以使表面不规则性降到最低，因为这些不规则性可引发不利的生物反应。但是，支架仍然可能激化导致血栓症或再狭窄的异物反应。为避免这些并发症，在先前技术文献中曾提出多种支架涂层和组合物，以降低所述并发症或其它并发症的发生率，并凭自身或或通过向管腔传送治疗化合物来恢复组织功能。举例来说，具有抗增殖及抗炎活性的药物，已被评定为支架涂层，并显示有希望预防再狭窄（参阅，例如，Presbitero P.等人，“Drug eluting stents do they make the difference?”，*Minerva Cardioangiol*, 2002, 50(5):431-442；Ruygrok P.N.等人，“Rapamycin in cardiovascular medicine”，*Intern. Med. J.*, 2003, 33(3):103-109；和Marx S.O.等人，“Bench to bedside: the development of rapamycin and its application to stent restenosis”，*Circulation*, 2001, 104(8):852-855，其全文均以引用的方式并入本文中）。因此，在不希望限制于任何特定理论情况下，申请人提议：具有抗炎及/或抗增殖作用的本发明化合物可用作支架涂层及/或用在支架药物传送装置中，尤其是用于预防再狭窄或降低再狭窄速率。与支架涂层及/或局部支架药物传送相关的用于预防再狭窄的多种组合物和方法在所属领域已为人所知（参阅，例如美国专利案：第6,517,889号；第6,273,913号；第6,258,121号；第6,251,136号；第6,248,127号；第6,231,600号；第6,203,551号；第6,153,252号；第6,071,305号；第5,891,507号；第5,837,313号，及已公开的美国专利申请案：US2001/0027340，其每一件全文均以引用的方式并入本文中）。例如，可通过将支架浸渍在聚合物-药物溶液中或通过以此一溶液喷涂支架来将聚合物-药物共轭体涂覆到支架上。在某些实施例中，供可植入装置用的合适材料包括生物相容且无毒材料，并可选自金属如镍-钛合金、钢，或生物相容聚合体、水凝胶、聚氨基甲酸酯、聚乙烯、乙烯乙酸乙酸酯共聚物等。在某些实施例中，将本发明化合物涂覆在支架上，以在气囊血管成形术之后插入动脉或静脉中。

由此在某些广泛方面，本发明可描述为抑制血管损伤后的动脉再狭窄及动脉闭塞的方法，其包括向有此需要的病人投予一种包含与合适聚合物或聚合物共轭的本发明化合物的组合物。在此方法的实施中，该病人可为（例如）冠状动脉分流术、血管手术、器官移植或冠状或任何其它动脉血管成形术患者，并且此组合物可以直接方式、以静脉内方式给药，或甚至是在看到血管损伤时涂覆在待植入的支架上。

在另一方面，本发明涵盖植入物和外科或医疗装置，包括支架和移植物，其已涂覆

或以另外构建以包含及/或释出本文所揭示的任何本发明化合物。在某些实施例中，此等化合物具有抗炎及/或抗增殖活性。在某些其它实施例中，化合物抑制平滑肌细胞增殖。本发明植入物和外科或医疗装置的代表性实例包括：心血管装置（例如，可植入的静脉导管、静脉端口、管道式静脉导管，长期灌注管线或端口，包括肝动脉灌注导管、起搏器金属丝，可植入的去纤颤器）；神经病/神经外科装置（例如，心室腹膜支路、心室动脉支路、神经刺激器装置、硬膜贴片及预防椎板切除术后硬膜外纤维化的植入物、用于连续蛛网膜下灌注的装置）；胃肠装置（例如长期留置导管、进食管、门体静脉支路、用于腹水的支路、用于药物传送的腹膜植入物、腹膜透析导管、用于疝气的可植入网片、预防手术粘连的悬浮液或固体植入物，包括网片）；泌尿生殖装置（例如，子宫植入物，包括子宫内装置（IUD），及为预防子宫内膜增生的装置、输卵管植入物，包括可逆的绝育装置、输卵管支架、人工括约肌，及用于失禁的尿道周植入物、输尿管支架、长期留置导管、膀胱增大物，或用于输精管吻合术的包裹物或夹板）；眼科学植入物（例如，多植入物，及用于新血管青光眼的其它植入物、用于翼状胬肉的药物洗提隐形眼镜、用于不成功泪囊鼻腔造瘘术的夹板、用于角膜新血管形成的药物洗提隐形眼镜、用于糖尿病性视网膜病的植入物、用于高危险角膜移植物的药物洗提隐形眼镜）；耳鼻喉科装置（例如，小骨植入物、用于胶耳或慢性耳炎的咽鼓管夹板或支架作为经鼓膜排出的替代物）；整形手术植入物（例如，用于预防响应于在胸肌下或腺下处理中或乳房切除术后含凝胶或盐水乳房植入物的纤维挛缩，或下颚植入物），及矫形植入物（例如，经胶接的矫形弥补物）。

可以多种方式用本发明组合物涂覆（或另外以适合释出的方式）植入物及其它外科或医疗装置，该等方式包括（例如）：(a)通过直接将本发明化合物或组合物固着至植入物或装置（例如，通过用聚合体/药物薄膜喷涂植入物或装置，或通过将植入物或装置浸渍在聚合体/药物溶液中，或通过其它共价或非共价方式）；(b)通过以如水凝胶的物质涂覆植入物或装置，所述物质反过来吸收本发明化合物或组合物；(c)通过将本发明化合物或组合物涂覆的丝线（或由聚合体本身制成的丝线）交织到植入物或装置中；(d)通过将植入物或装置插入到包含或已涂覆本发明化合物或组合物的套筒或网片中；(e)用本发明化合物或组合物构建植入物或装置自身；或(f)另外通过调整植入物或装置以释出本发明化合物。在某些实施例中，组合物在储存期间及在插入时应牢固地粘附于植入物或装置。本发明化合物或组合物较佳在储存期间、在插入之前或在插入体内后暖和到体温时（若需要）不会降解。另外，较佳是用均匀分布的本发明化合物平滑并均匀地涂覆植入物或装置同时不改变支架外形。在本发明优选实施例中，本发明植入物或装置一

经得以采用，就应提供本发明化合物或组合物至该植入物或装置周围组织中的均匀、可预测、长期的释放。对血管支架而言，除了上述性质以外，组合物不应使支架具有血栓形成性（导致形成血液凝块血凝块），或导致血流的显著紊乱（超过支架本身在未经涂覆时所预期）。

就支架而言，可发展多种支架以包含及 / 或释出本文所提供的本发明化合物或组合物，该等支架包括：食管支架、胃肠支架、血管支架、胆道支架、结肠支架、胰腺支架、输尿管和尿道支架、泪腺支架、咽鼓管支架、输卵管支架及气管 / 支气管支架（参阅，例如，美国专利第6,515,016号，其全文以引用的方式并入本文中）。支架可容易地从商业来源获得，或根据为人熟知的技术进行构建。支架的代表性实例包括在以下专利中所描述的支架，该等专利为：标题为“Hydrogel Adhesive”的美国专利第4,768,523号；标题为“Expandable Intraluminal Graft, and Method and Apparatus for Implanting and Expandable Intraluminal Graft”的美国专利第4,776,337号；标题为“Endovascular Stent and Delivery System”的美国专利第5,041,126号；标题为“Indwelling Stent and Method of Use”的美国专利第5,052,998号；标题为“Self-Expanding Prosthesis Having Stable Axial Length”的美国专利第5,064,435号；标题为“Water-insoluble Polysaccharide Hydrogel Foam for Medical Applications”的美国专利第5,089,606号；标题为“Nitinol Stent for Hollow Body Conduits”的美国专利第5,147,370号；标题为“Indwelling Stent”的美国专利第5,176,626号；标题为“Biodegradable Polymeric Endoluminal Sealing Process”的美国专利第5,213,580号；及标题为“Method and Apparatus for Treatment of Focal Disease in Hollow Tubular Organs and Other Tissue Lumens”的美国专利第5,328,471号。

如上所述，用本发明组合物涂覆（或另外以适合释出的方式）的支架可用以排除血管阻塞，和预防再狭窄或降低再狭窄速率。在本发明其它方面中，提供用本发明组合物涂覆（或另外以适合释出的方式）的支架，以用于扩张身体通道的内腔。明确地说，可将具有一般性管状结构，和涂覆有（或另外以适合释出的方式）本发明化合物或组合物的支架插入通道中，以扩张该通道。在某些实施例中，涂覆有（或另外以适合释出的方式）本发明组合物的支架可用以排除胆道、胃肠、食管、气管 / 支气管、尿道或血管阻塞。

在本发明的另一方面，提供了用于治疗免疫病症与癌症的方法，其包括给有此需要的患者授予治疗上有效量的如本文中所述式(I)化合物。在某些实施例中，本发明化合物可用于治疗类风湿性关节炎、牛皮癣、多发性硬化症、哮喘和癌症。应了解，根据本发明方法的化合物和组合物可使用有效于治疗炎性病症包括（但不限于）类风湿性关节炎

、牛皮癣、多发性硬化症、哮喘及癌症的任何量及任何给药途径进行给药。因此，本文所“有效量”一词是指抑制肿瘤细胞生长的足量药剂，或是指减少类风湿性关节炎、牛皮癣、哮喘及癌症（或任何炎性反应或病症）作用的足够量。所需的准确量随患者而改变，其取决于患者的种类、年龄和全身状况、疾病严重性、特定抗癌剂、其给药模式等。本发明化合物较佳调配为剂量单元形式，以达成容易投药和剂量均匀性。本文所用“剂量单元形式”一词是指适用于待治疗的患者的治疗剂的物理分散单元。但应了解，本发明化合物和组合物的每日总用量在合理医学判断范围内由主治医师所决定。对任何特定患者或生物体的特定治疗上有效剂量水平取决于多种因素，其包括：所治疗的病症和该病症的严重性；所采用特定化合物的活性；所采用的特定组合物；患者的年龄、体重、全身健康状况、性别和饮食；所采用特定化合物的给药时间、给药途径和排泄速率；治疗周期；与所采用特定化合物并用或同时使用的药物；及医学技术上为人熟知的类似因素（参阅，例如，Goodman和Gilman, “The Pharmacological Basis of Therapeutics”，第十版，A. Gilman, J. Hardman and L. Limbird 编，McGraw-Hill Press, 155-173, 2001，其全文以引用的方式并入本文中）。

在某些其它实施例中，提供了使用涂覆有（或另外以适合释出的方式）本发明化合物和组合物的本发明植入物及其它外科或医疗装置的方法。在某些实施例中，提供用于预防再狭窄的方法，包括将支架插入经阻塞的血管中，该支架具有一般性管状结构，该结构的表面涂覆有（或另外以适合释出的方式）本发明化合物或组合物，使得阻塞得到排除，并且以预防再狭窄的有效量传送本发明化合物或组合物。在其它实施例中，提供预防再狭窄的方法，包括将支架插入经阻塞的血管中，该支架具有一般性管状结构，该结构的表面涂覆有（或另外以适合释出的方式）本发明化合物或组合物，使得阻塞得到排除，并且以抑制平滑肌细胞增殖的有效量传送本发明化合物或组合物。

在本发明其它方面，提供了用于扩张身体通道的方法，包括将支架插入通道中，该支架具有一般性管状结构，该结构的表面涂覆有（或另外以适合释出的方式）本发明化合物或组合物，以扩张该通道。在某些实施例中，身体通道的内腔是扩张以排除胆道、胃肠、食管、气管/支气管、尿道及/或血管阻塞。

在某些实施例中，提供了用于排除胆道阻塞的方法，其包括将胆道支架插入胆管通道中，该支架具有一般性管状结构，该结构的表面涂覆有（或另外以适合释出的方式）本发明化合物或组合物，使得，使得胆道阻塞得以排除。简单的说，普通胆管的肿瘤过度生长导致与生命体不相容的进行性胆汁郁滞性黄疸。一般而言，将胆汁从肝脏排放到十二指肠中的胆道系统最常受到以下肿瘤的阻塞：(1)由胆管细胞组成的肿瘤（胆管细胞

癌), (2)侵入胆管的肿瘤(如胰癌), 或(3)施加外部压力并压缩胆管的肿瘤(如增大淋巴结)。可利用涂覆有(或另外以适合释出的方式)本发明组合物的支架植入物和其它外科或医疗装置来治疗原发性胆道肿瘤以及引起胆道树压缩的其它肿瘤。原发性胆道肿瘤的一个实例为腺癌(当在普通肝管的分叉处发现时, 其也称为Klatskin肿瘤)。此等肿瘤也被称为胆道癌、胆总管细胞癌(choledocholangiocarcinoma)或胆道系统腺癌。影向胆管的良性肿瘤(如胆道系统的腺瘤), 和(在极少情况下)胆管的鳞状细胞癌及胆囊的腺癌也可引起胆道树压缩, 并因此导致胆道阻塞。胆道树压缩最通常是由压缩并因此阻塞导管的肝脏和胰腺的肿瘤所致。胰腺的大多数肿瘤是由胰管的细胞而产生。这是癌症的高度致命形式(全部癌症死亡的5%; 在美国每年有26,000个新增病例), 平均存活6个月, 并且1年存活率仅10%。当这些肿瘤位于胰腺的头部时, 其频繁引起胆道阻塞, 这会显著减损患者的生命质量。虽然所有类型的胰腺肿瘤通常称为“胰腺的癌瘤”, 但存在以下组织学亚型, 其包括: 腺癌、腺鳞状上皮癌、囊腺癌和腺泡细胞癌。如上文所述肝肿瘤也可引起胆道树压缩, 并因此导致胆管道阻塞。

在某些实施例中, 首先以以下数种方式中的一种将胆道支架插入胆通道中, 该等方式包括: 通过插入针头穿过腹壁并穿过肝脏而从顶端插入(经皮经肝胆管造影术或“PTC”); 通过插入内窥镜穿过口、胃及十二指肠将套管插入胆管, 而从底端插入(内镜下逆行胆管造影术或“ERCP”); 或通过在外科程序过程中直接切开而插入。在某些实施例中, 执行插入前检测、PTC、ERCP或在外科手术时直接目测, 以确定用于支架插入的适当位置。然后, 推进引线穿过损伤, 并且在其上通过传送导管, 以允许该支架以其塌陷形式插入。如果诊断测验是PTC, 则将引丝和传送导管经腹壁插入, 而如果最初测验是ERCP, 则可经口放置支架。然后, 在放射学、内窥镜或直接目视控制条件下安置该支架, 特别注意将其准确放置穿过胆管中的狭窄处。然后, 移除传送导管, 留下支架作为保持胆管张开的手脚架。可执行另外的胆管造影术以证明支架被适当安置。

在某些实施例中, 提供了用于排除食管阻塞的方法, 其包括: 将食管支架插入食道中, 该支架具有大体管状结构, 该结构的表面涂覆有(或另外以适合释出的方式)本发明化合物或组合物, 使得食管阻塞被排除。简单的说, 食道是将食物和液体从口输送到胃的中空管。食道癌或源于相邻器官中癌症(如胃癌或肺癌)侵袭, 导致无法吞咽食物或唾液。在某些实施例中, 执行插入前检验通常是钡吞服法或内窥镜检查法, 以便确定支架插入的适当位置。然后, 通过口安置导管或内窥镜, 并推进引线穿过堵塞。在放射学或内窥镜控制下经引线通过支架传送导管, 并准确放置支架经过食道的狭窄处。利用插入后检验通常是钡吞服x-射线法确认适当安置。

在某些实施例中，提供了用于排除结肠阻塞的方法，其包括：将结肠支架插入结肠中，该支架具有大体管状结构，该结构的表面涂覆有（或另外以适合释出的方式）本发明化合物或组合物，使得结肠阻塞得以排除。简单的说，结肠是将经消化食物或废物从肠输送到肛门的中空管。直肠癌及/或结肠癌或源于相邻器官中癌症（如子宫癌、卵巢癌、膀胱癌）侵袭，导致无法排泄来自肠的粪便。在某些实施例中，执行插入前检验通常是钡灌肠法或结肠镜检查法，以确定支架插入的适当位置。然后，通过肛门安置导管或内窥镜，并推进引线穿过堵塞。在放射学或内窥镜控制下经引线通过支架传输导管，并准确放置支架经过结肠或直肠中的狭窄处。可利用插入后检查通常是钡灌肠x-射线法以确认适当安置。

在某些实施例中，提供了排除气管/支气管阻塞的方法，其包括：将气管/支气管支架插入气管或支气管中，该支架具有大体管状结构，该结构的表面涂覆有（或另外以适合释出的方式）本发明化合物或组合物，使得气管/支气管阻塞得以排除。简单的说，气管和支气管是将空气从口鼻携带到肺的管子。癌症堵塞气管、源于相邻器官中癌症（如肺癌）侵袭或由软骨软化（软骨环变弱）引起的气管或支气管塌陷，导致不能呼吸。在某些实施例中，执行插入前检验通常是内窥镜检查法，以确定支架插入的适当位置。然后，通过口安置导管或内窥镜，并推进引线穿过堵塞。然后，经引线通过传送导管，以便插入塌陷支架。在放射学或内窥镜控制下放置支架，以将其准确放置经过狭窄处。然后，可移除传送导管，留下支架独自作为手脚架。可利用插入后检验通常是支气管镜检查法确认适当安置。

在某些实施例中，提供了用于排除尿道阻塞的方法，其包括：将尿道支架插入尿道中，该支架具有大体管状结构，该结构的表面涂覆有（或另外以适合释出的方式）本发明化合物或组合物，使得尿道阻塞得以排除。简单的说，尿道是通过阴茎排干膀胱的管子。由前列腺肥大所致，当尿道通过前列腺时的外部变窄发生在几乎每位超过60岁的男性中，并引起进行性排尿困难。在某些实施例中，首先执行插入前检验通常是内窥镜检查法或尿道造影术，以确定支架插入的适当位置，该位置为：下端在外部尿道括约肌上，上端接近与膀胱颈齐平。然后，通过阴茎开口安置内窥镜或导管，并将引线推入膀胱中。然后，经引线通过传送导管，以允许支架插入。接着，移除传送导管，并使支架扩展到位。可利用插入后检验通常是内窥镜检查法或逆行尿道造影术，以确认适当的位置。

在某些实施例中，提供排除血管阻塞的方法，其包括：将血管支架插入血管中，该支架具有大体管状结构，该结构的表面涂覆有（或另外以适合释出的方式）本发明化合

物或组合物，使得血管阻塞得以排除。简单的说，可将支架放置在多组血管动脉及静脉中，以预防在未成功血管成形术位置上再发生的狭窄，以治疗用血管成形术治疗时可能失败所致的变窄，并治疗外科手术后变窄（如透析移植物狭窄）。适当位点包括（但不限于）：回肠、肾和冠状动脉，上腔静脉及在透析移植物中。在某些实施例中，首先执行血管造影术，以定位放置支架的位点。当采用x-射线时，此通常是通过经所插入动脉或静脉的导管注射不透射线的对照物来完成。然后，可经皮或通过外科手术将导管插入股动脉、肱动脉、股静脉或肱静脉中，并在荧光镜引导下，通过转向将其推入适当的血管中。然后，安置支架经过脉管狭窄处。也可利用插入后血管造影确认适当安置。

在某些其它实施例中，本发明化合物可用于减少光损伤，并因此，本发明进一步提供用于治疗光老化相关病症/症状的方法。光老化是用于描述由重复暴露于日光所引起的皮肤外观和功能上改变的术语。日光的紫外光（UV）成分特别是中波UV（称为UVB，波长290-320 nm）是光老化的主要病原体。造成光老化所必需的UVB暴露程度，目前尚不清楚。但是，在引起红斑和晒黑程度下重复暴露于UVB通常与光老化有关。临床上，光老化的特征为：粗糙、起皱、色斑沉着、灰黄、松弛、毛细血管扩张、斑点、紫斑症及容易瘀伤、萎缩、纤维变性脱色区域及最终的前恶性肿瘤和恶性肿瘤。光老化通常发生在习惯上暴露于日光的皮肤上，例如，脸、耳、头皮裸露区和颈及手。

用于预防未老化皮肤的光老化和治疗已光老化皮肤的程序是可得的。遮光剂常用于预防习惯上暴露于日光的皮肤区的光老化。遮光剂是吸收、反射或散射UV的局部制剂。一些遮光剂是基于不透明微粒物质，例如，氧化锌、二氧化钛、粘土和氯化铁。由于此类制剂具有可见性和堵塞性，因此许多人认为这些不透明配方在化妆品上不能接受。其它遮光剂含有化学品如对氨基苯甲酸（PABA）、氧苯酮、二苯甲酮（dioxycbenzone）、乙己基甲氧基肉桂酰胺和丁基甲氧基二苯甲酰甲烷，其因为不吸收可见波长光线而呈不透明并无色。尽管该等不透光遮光剂在化妆品上较可接受，但其仍然相对短暂存在，并易于通过洗涤或排汗被除去。另外，所有遮光剂都减少维生素D产生。

已知转录因子AP-1和NF- κ B在暴露于UV光的哺乳动物细胞中被活化。也已显示：MAP激酶/ERK激酶1（MEK-1）的抑制显著抑制UVB引发的ERK活化（参阅Chen等人，“Activation of p38 MAP kinase and ERK are required for ultraviolet-B induced c-fos gene expression in human keratinocytes”，*Oncogene*, 18:7469-7476, 1999；其全文以引用的方式并入本文中）。因此，在不希望限制于任何特定理论情况下，申请人提出：本发明化合物可用于治疗因UVB暴露所引起的皮肤伤害。关于MAP激酶和光老化的另外参考文献可见：Li等人，“Rays and arrays: the transcriptional program in the response of human

epidermal keratinocytes to UVB illumination", The FASEB Journal 快讯 10.1096/fj.01-01172fje, 2001年9月17日在线发行; 美国专利第5,837,224号和美国专利申请案第20020106339号, 各案以引用的方式并入本文中。

因此, 本发明提供用于预防或治疗UVB引发的光损伤的组合物, 其包含: 本发明化合物; 及医药上可接受的载剂。在某些实施例中, 本发明化合物以有效抑制Map/Erk激酶的量存在。在某些其它实施例中, 本发明组合物进一步包含化妆品用成分。在某些典型实施例中, 该化妆品用成分为芳香剂。在某些其它典型实施例中, 该化妆品用成分为遮光剂。在某些实施例中, 本发明组合物作为医药上可接受的局部配方存在。

另外, 本发明涵盖对患者提供抵抗长期UVB引发的光损伤的方法, 所述方法包括: 对此有需要的患者投用包含本发明化合物和医药上可接受的载剂或稀释剂的组合物。在某些实施例中, 此组合物以局部方式投用。本发明还涵盖对患者提供抵抗长期UVB引导的光损伤的方法, 该方法包括: 向患者提供包含本发明化合物的组合物; 并向患者提供关于使用该组合物以预防光损伤的说明书。在某些实施例中, 调配组合物, 使得其可以局部方式投用。在某些实施例中, 本发明化合物以有效抑制Map/Erk激酶的量存在。在某些实施例中, 该等说明书包含在阳光曝露之前对皮肤涂用该组合物的用法。在某些典型实施例中, 此组合物进一步包含化妆品用成分。在某些典型实施例中, 化妆品用成分为芳香剂。在某些其它典型实施例中, 化妆品用成分为遮光剂。在某些实施例中, 提供一种用于治疗及/或预防皮肤粗糙、皱纹、色斑沉着、灰黄、松弛、毛细血管扩张、斑点、紫斑症及容易瘀伤、萎缩、纤维变性脱色区域及最终的前恶性肿瘤和恶性肿瘤的方法。在某些典型实施例中, 本发明提供一种用于治疗及/或预防皱纹及/或皮肤癌的方法。

在某些实施例中, 本发明提供在患者中预防长期UVB引发的光损伤的试剂盒, 该试剂盒包含: 含有本发明化合物的组合物; 及使用此组合物以预防光损伤的说明书。在某些实施例中, 调配此组合物以供局部投药。在某些实施例中, 本发明化合物以有效抑制Map/Erk激酶的量存在。在某些实施例中, 该等说明书包含在阳光曝露之前对皮肤涂用该组合物的用法。在某些典型实施例中, 此组合物进一步包含化妆品用成分。在某些典型实施例中, 该化妆品用成分为芳香剂。在某些典型实施例中, 该化妆品用成分为遮光剂。

此外, 在以所要剂量与适当的医药上可接受载剂调配之后, 可以以下方式将本发明医药组合物投予人类或其它动物, 所述方式包括: 经口、经直肠、非经肠、经脑池内、经阴道内、经腹膜内、局部(如, 通过粉剂、软膏、乳膏或滴剂)、面颊方式, 作为口

腔或鼻喷雾剂或类似方式，其取决于待治疗感染的严重性。在某些实施例中，本发明化合物可以每天约0.001 mg/kg到约50 mg/kg、约0.01 mg/kg到约25 mg/kg，或约0.1 mg/kg到约10 mg/kg患者体重的剂量水平进行给药，一天一或多次，以获得所要的治疗效果。也应明了的是，可对患者投用小于0.001 mg/kg或大于50 mg/kg（如50-100 mg/kg）的剂量。在某些实施例中，化合物以经口或非经肠方式投用。

用于经口投药的液体剂量形式包括（但不限于）：医药上可接受的乳剂、微乳剂、溶液、悬浮液、糖浆剂和酏剂。除了活性化合物以外，该等液体剂量形式可含有此项技术中常用的惰性稀释剂如，水或其它溶剂、增溶剂和乳化剂如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油类（尤其是棉籽、落花生、玉米、胚芽、橄榄、蓖麻及芝麻油）、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇和山梨聚糖的脂肪酸酯，及其混合物。除了惰性稀释剂之外，该等经口组合物也可包含：辅药例如，湿润剂、乳化剂和悬浮剂、甜味剂、矫味剂及芳香剂。

可使用合适分散或湿润剂及悬浮剂根据已知技术来调配可注射制剂如无菌可注射水性或油性悬浮液。该无菌可注射制剂也可为在无毒性非经肠可接受稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液、悬浮液或乳化液，例如，作为在1,3-丁二醇中的溶液。可采用的可接受媒剂和溶剂中的一些为水、林格氏溶液、U.S.P.和等渗氯化钠溶液。另外，按常规采用无菌不挥发性油作为溶剂或悬浮媒质。对于此目的，可采用任何温和的不挥发性油，包括合成的单甘油酯或双甘油酯。另外，脂肪酸如油酸用于制备可注射剂。

通过由细菌保留过滤器过滤，或通过加入以无菌固体组合物形式的灭菌剂来使该等可注射配方灭菌，在使用前无菌固体组合物可溶解于或分散在无菌水或其它无菌可注射媒质中。

为延长药物作用，经常需要减缓来自皮下或肌肉注射药物的吸收。这可通过使用具有不良水溶性的液体悬浮液或结晶体或无定形物质来完成。因此，药物的吸收速率就取决于其溶解速率，反过来，其溶解速率可取决于晶体尺寸和晶型。或者，通过使药物溶解或悬浮在油媒剂中来完成以非经肠方式投用药物形式的延迟吸收。可注射长效形式是通过在生物可降解聚合物如聚交酯-聚乙交酯中形成药物的微胶囊基质制备而成。视药物对聚合体的比率，及所采用特定聚合体的性质而定，药物释出的速率可加以控制。其它生物可降解聚合物的实例包括聚(原酸酯)和聚(酸酐)。长效可注射配方也通过将药物诱陷在可与身体组织相容的脂质体或微乳剂中而制成。

供直肠或阴道投药用的组合物较佳为栓剂，其可通过将本发明化合物与适当无刺激性赋形剂或载剂混合而制备，该等赋形剂或载剂如可可油、聚乙二醇或栓剂蜡，其在室

温下为固体，但在体温下为液体，并因此在直肠或阴道腔中融化，且释出活性化合物。

供经口投药用的固体剂型包括胶囊、片剂、丸剂、粉剂和颗粒剂。在这些固体剂型中，活性化合物与至少一种惰性、医药上可接受的赋形剂或载剂如柠檬酸钠或磷酸二钙混合，及/或与以下试剂混合，a) 填充剂或增量剂，如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇及硅酸，b) 粘合剂，如羧甲基纤维素、海藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖及阿拉伯胶，c) 保湿剂，如甘油，d) 崩解剂，如琼脂-琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、褐藻酸、某些硅酸盐及碳酸钠，e) 溶解阻滞剂，如石蜡，f) 吸收加速剂，如季铵化合物，g) 润湿剂，如鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯，h) 吸收剂，如高岭土和膨润土，及i) 润滑剂，如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠，及其混合物。在胶囊、片剂和丸剂的情况下，剂形也可包含缓冲剂。

在使用赋形剂如乳糖或奶糖以及高分子量聚乙二醇等的软填充及硬填充明胶胶囊中，也可采用相似类型的固体组合物作为填充剂。片剂、糖锭剂、胶囊、丸剂和颗粒剂的固体剂型可用涂层和壳层如肠溶衣及在医药调配技艺中所熟知的其它涂层加以制备。其可视情况含有乳浊剂，并且也可为仅在或优先在某一部分肠道中视情况以延迟方式释出活性成分的组合物。可使用的包埋组合物的实例包括聚合物和蜡类。在使用赋形剂如乳糖或奶糖以及高分子量聚乙二醇等的软填充及硬填充明胶胶囊中，也可采用相似类型的固体组合物作为填充剂。

活性化合物也可为具有如上所指一种或多种赋形剂的微胶囊形式。片剂、糖锭剂、胶囊、丸剂和颗粒剂的固体剂型可用涂层和壳层如肠溶衣及在医药调配技艺中所熟知的其它涂层加以制备。在该等固体剂型中，活性化合物可与至少一种惰性稀释剂如蔗糖、乳糖及淀粉相混合。在正常实施中，该等剂型也可包含除惰性稀释剂以外的另外物质，如制片剂润滑剂，和其它制片剂助剂，如硬脂酸镁和微晶纤维素。在胶囊、片剂及丸剂情况下，该等剂型也可包含缓冲剂。其可视情况含有乳浊剂，且也可为仅在或优先在某一部分肠道中视情况以延迟方式释出活性成分的组合物。可使用的包埋组合物实例包括聚合物和蜡类。

本发明涵盖本发明化合物医药上可接受的局部配方。本文所用术语“医药上可接受的局部配方”意指通过将该配方应用至表皮而经皮下投用本发明化合物的医药上可接受的任何配方。在本发明的某些实施例中，局部配方包括载剂系统。医药上有效载剂包括（但不限于）：溶剂（如醇、多元醇、水）、乳膏、洗剂、软膏、油类、石膏、脂质体、粉剂、乳剂、微乳剂及缓冲溶液（如低渗或缓冲盐水），或此项技术中已知用于局部投用医药的任何其它载剂。技术上已知载剂的较完整列表由此项技术中为标准的参考文本来

提供,例如,同为Mack Publishing Company, Easton, Pa.出版的Remington's Pharmaceutical Sciences,第16版,1980 和第17版,1985,其揭示内容全部以引用的方式并入本文中。在某些其它实施例中,本发明的局部配方可包含赋形剂。此项技术中已知的任何医药上可接受的赋形剂可用于制备本发明医药上可接受的局部配方。可包含在本发明局部配方中的赋形剂实例包括(但不限于):防腐剂、抗氧化剂、补湿剂、软化剂、缓冲剂、增溶剂、其它渗透剂、皮肤防护剂、表面活性剂和推进剂,及/或与本发明化合物组合使用的其它治疗剂。合适防腐剂包括(但不限于):醇、季胺、有机酸、对羟基苯甲酸酯及酚。合适抗氧化剂包括(但不限于):抗坏血酸及其酯、亚硫酸氢钠、丁基化羟基甲苯、丁基化羟基甲苯醚、生育酚,及螯合剂如EDTA和柠檬酸。合适补湿剂包括(但不限于):甘油、山梨醇、聚乙二醇、尿素及丙二醇。与本发明一起使用的合适缓冲剂包括(但不限于):柠檬酸、盐酸及乳酸缓冲剂。合适增溶剂包括(但不限于):季铵氯化物、环糊精、苯甲酸苄酯、卵磷脂和聚山梨酸酯。可使用于本发明局部配方中的合适皮肤防护剂包括(但不限于):维生素E油、尿囊素、二甲基硅氧油、甘油、石蜡油和氧化锌。

在某些实施例中,本发明医药上可接受的局部配方包含至少一种本发明化合物和渗透增强剂。局部配方的选择取决于几个因素,包括待治疗的病况、本发明化合物及存在的其它赋形剂的物理化学特征、其在配方中的稳定性、可用的制造设备及成本约束。本文所用术语“渗透增强剂”意谓一种能够输送药理学活性化合物穿过角质层,并进入表皮层或真皮中的药剂,较佳为具有极少或无系统性吸收。已对多种化合物在增强药物穿过皮肤的渗透速率上的有效性进行了评价。参阅,例如,Percutaneous Penetration Enhancers, Maibach H.I.和Smith H.E.(编),CRC Press, Inc., Boca Raton, Fla. (1995),该文综述了各种皮肤渗透增强剂的用途和测试,及Buyuktimkin等人, Chemical Means of Transdermal Drug Permeation Enhancement in Transdermal and Topical Drug Delivery Systems, Gosh T.K., Pfister W.R., Yum S.I.(编), Interpharm Press Inc., Buffalo Grove, Ill. (1997)。在某些典型实施例中,与本发明一起使用的渗透剂包括(但不限于):甘油三酸酯(如大豆油)、芦荟组合物(如芦荟凝胶)、乙醇、异丙醇、辛基苯基聚乙二醇、油酸、聚乙二醇400、丙二醇、正-癸基甲基亚砷、脂肪酸酯(如,肉豆蔻酸异丙酯、月桂酸甲酯、甘油单油酸酯及丙二醇单油酸酯)及N-甲基吡咯烷酮。

在某些实施例中,该等组合物可呈软膏、糊剂、乳膏、洗剂、凝胶、粉剂、溶液、喷雾剂、吸入剂或贴剂形式。在某些典型实施例中,根据本发明的组合物配方为乳膏,其可进一步含有饱和或不饱和脂肪酸类,如硬脂酸、棕榈酸、油酸、棕榈油酸、鲸蜡醇

或油醇，硬脂酸尤其特佳。本发明乳膏也可含有非离子型表面活性剂，如聚氧化-40-硬脂酸酯。在某些实施例中，活性组分在无菌条件下与医药上可接受的载剂和（若需要）任何所需防腐剂或缓冲剂相混合。眼药配方、滴耳液及滴眼剂也包括在本发明范围内。另外，本发明涵盖皮肤贴剂的使用，其具有向病人提供化合物受控传送的附加优势。该等剂型通过使化合物溶解或分散在适当媒质中而制备。如上文所述，渗透增强剂也可用于增加化合物穿过皮肤的流量。速率可通过提供速率控制薄膜或通过使化合物分散在聚合物基质或凝胶中而加以控制。

在某些实施例中，在将局部配方施用至表皮后，该区域可用敷料覆盖。本文所用术语“敷料”意谓一种设计以保护经局部方式施用药物配方的覆盖物。“敷料”包括覆盖物，如绷带，其可为多孔性或非多孔性和各种惰性覆盖物，例如塑胶薄膜包裹物或其它非吸收性薄膜。“敷料”一词也包括非编织或编织覆盖物尤其是弹性覆盖物，其允许热和蒸气输送。这些敷料允许经治疗区域的冷却，其提供较大舒适性。

在某些典型实施例中，本发明医药上可接受的局部配方包含在被施用至邻近待治疗皮肤区域的贴剂中。本文中所用“贴剂”包含至少一种局部配方和覆盖层，以使得该贴剂可被放置在待治疗的皮肤区域上。较佳地（但并非必须），设计贴剂以使穿过角质层并进入表皮层或真皮的药物传送达到最大程度，减少滞后时间，促进均匀吸收及/或减少机械擦除。在某些实施例中，当预期用途包括治疗皮肤病况（如牛皮癣）时，设计该贴剂以使吸收进入循环系统中的情况降至最低。贴剂组分较佳类似于皮肤的粘弹性质，并在移动期间顺应皮肤以防止过度剪切和脱层。包含本发明局部配方的贴剂胜过常规投药方法的优点，包括(i)剂量受贴剂表面积所控制，(ii)恒定投药速率，(iii)较长作用期（粘附于皮肤达1、3、7天或更久的能力），(iv)改良的患者顺应性，(v)非侵入性配药，及(vi)可逆作用（意即，贴剂可简易移除）。

在某些实施例中，适合与本发明一起使用的贴剂至少含有：(1)背衬层和(2)与本发明化合物一起调配的载剂。适用于实施本发明的贴剂体系实例包括（但不限于）：基质型贴剂；储集型贴剂；多积层药物在粘合剂中型贴剂；及单块药物在粘合剂中型贴剂。参阅，例如Ghosh, T.K.; Pfister, W.R.; Yum S.I. *Transdermal and Topical Drug Delivery Systems*, Interpharm Press, Inc., 第249-297页，其全文以引用的方式并入本文中。该等贴剂在此项技术中已为人熟知并且通常可在商业上购得。

基质贴剂包括含有本发明化合物、粘性背衬薄膜覆盖层和优选（但非必须）的释放衬垫的基质。在一些情况中，可能必须包含不可透过层，以使得药物迁移到背衬薄膜的情况降至最低（如美国专利第4,336,243号，其以引用的方式并入本文中）。在某些实施

例中，含有本发明化合物的基质通过粘合层相对皮肤固定。合适基质材料的实例包括（但不限于）：亲脂性聚合物如聚氯乙烯、聚二甲基硅氧烷，及亲水性聚合物如聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇，以明胶为基料的水凝胶，或聚乙烯吡咯烷酮/聚环氧乙烷混合物。合适释放衬垫包括（但不限于）：具有亚敏性释放衬垫的薄涂层的闭塞、不透明或透明聚酯薄膜（例如硅酮-氟硅酮，及全氟碳基聚合物）。

储集型贴剂设计的特征为涂覆有粘合剂的背衬薄膜，及包含较佳为溶液或悬浮液形式药物配方的储集隔室，其通过半透膜与皮肤分开（例如美国专利第4,615,699号，其以引用的方式并入本文中）。粘合性经涂覆背衬层延伸到储集物边界周围，以提供与皮肤的同心密封，并保持储集物邻接皮肤。

单块药物在粘合剂中贴剂设计的特征为该药物配方的内含物在皮肤中接触粘合层，背衬薄膜，及较佳的释放衬垫。粘合剂的功能是释放化合物，并使化合物基质粘附于皮肤。药物在粘合剂中的体系，并不需要粘性覆盖层，并因此使贴剂尺寸最小化。药物在粘合剂中类型贴剂，也很薄且舒适（例如美国专利第4,751,087号，其以引用的方式并入本文中）。

多积层药物在粘合剂中贴剂设计进一步并入了另外的半渗透性薄膜，其在单一背衬薄膜下介于两个不同的药物在粘合层或多个药物在粘合层之间（Peterson, T.A. 和 Dreyer, S.J. Proceed. Intern. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater. 21: 477-478，其以引用的方式并入本文中）。

可与储集物或多积层贴剂一起使用的半渗透性薄膜，包括非多孔性乙酸乙烯酯薄膜，或用于微积层固态储集贴剂中的聚乙烯的微孔性薄膜。

与药物在粘合剂中类型贴剂一起使用的粘合剂在此项技术中已为人熟知，且熟悉相关技术的执行者将知道如何选择适用于预期用途的粘合剂。粘合剂实例包括（但不限于）：聚异丁烯、硅酮及丙烯酸系树脂。粘合剂较佳可在广泛条件下起作用，例如，高及低湿度、浸浴、发汗等。粘合剂较佳为基于以下物质的组合物：天然或合成橡胶；聚丙烯酸酯如聚丙烯酸丁酯、聚丙烯酸甲酯、聚-2-乙己基丙烯酸酯；聚乙酸乙烯酯；聚二甲基硅氧烷；亚敏性丙烯酸系粘合剂，例如Durotak.RTM.粘合剂（如Durotak.RTM.2052，National Starch and Chemicals）或水凝胶（如高分子量聚乙烯基吡咯烷酮和寡聚的聚环氧乙烷）。该粘合剂可含有增稠剂，如硅石增稠剂（如Aerosil, Degussa, Ridgefield Park, N.J.），或交联剂，如乙酰基丙酮酸铝。

背衬薄膜可闭塞或可透过，并可来源于合成聚合物如聚烯烃油聚酯、聚乙烯、聚偏二氯乙烯和聚氨基甲酸酯，或来源于天然物质如棉花、羊毛等。闭塞性背衬薄膜如合成

聚酯，导致角质层外层的水合作用，而非闭塞性背衬允许该区域呼吸（意即，促进水蒸汽从皮肤表面传输）。

用于施加位点的适当剂量的选择是重要的考虑事项。来自于局部配方或贴剂的化合物皮层内投药速率是皮肤渗透率的函数，且已显示皮肤渗透率在解剖位点间有所改变，其取决于角质层厚度。例如，一般而言，渗透率按顺序增加，从足底脚弧、侧踝、手掌、腹侧前臂、背侧前臂、背部、胸部、大腿、腹部、头皮、腋窝、前额及阴囊（Wester, R.C. 与 Maibach, H.I. (1989), *Regional variation in Percutaneous Absorption: In Percutaneous Absorption, Mechanism, Methodology, Drug Delivery*, 第2版, R.L. Bronaugh 和 H.I. Maibach 编, Marcel Dekker, Inc., New York, 第111-119页（以引用的方式并入本文中））。通常，剂量和服药频率是由受过训练的医疗专业专家决定。

也应了解，本发明化合物和医药组合物可与一种或多种其它所要治疗法或医疗程序进行调配，或与之同时、之前或之后投用。用于组合流程图中的特定组合治疗（治疗法或程序），将考虑所要治疗剂及/或程序与待达成的所希望治疗效果的相容性。也应了解，所用疗法可对相同病症达成所要效果（例如，本发明化合物可与另一种免疫调节剂、抗癌剂或可用于治疗牛皮癣的药剂同时投药），或其可达成不同效果（例如控制任何副作用）。

举例来说，可与本发明化合物并用的其它疗法或抗癌剂包括：外科手术、射线治疗（在仅有的少数实例中， γ -射线、中子束射线疗法、电子束射线疗法、质子疗法、短程疗法及系统性放射性同位素等）、内分泌疗法、生物学反应调节剂（干扰素、白介素及肿瘤坏死因子（TNF），等）、高热及低温疗法、减弱任何副作用的药剂（如止吐药），及其它经认可的化学治疗药物，其包括（但不限于）：烷基化药物（氮芥、苯丁酸氮芥、环磷酰胺、苯丙酸氮芥（Melphalan）、异环磷酰胺）、抗代谢物（氨甲喋呤）、嘌呤拮抗剂和嘧啶拮抗剂（6-巯基嘌呤、5-氟尿嘧啶、西塔拉汀（cytarabine）、吉西他汀（gemcitabine））、纺垂体毒素（长春碱、长春新碱、长春瑞宾（vinorelbine）、紫杉醇（paclitaxel））、足叶草毒素（依托泊苷（etoposide）、伊立替康（irinotecan）、拓扑替康（topotecan））、抗生素（阿霉素、博来霉素、丝裂霉素）、亚硝基脲（卡莫司汀（Carmustine）、洛莫司汀（Lomustine））、无机离子（顺氯氨铂（Cisplatin）、卡铂（Carboplatin））、酶（天门冬酰胺酶），及激素（他莫昔芬他莫昔芬（tamoxifen）、亮丙瑞林（leuprolide）、氟他胺（Flutamide）和甲地孕酮（Megestrol）），等。关于最新癌症疗法的更全面论述，请参阅The Merck Manual, 第17版, 1999, 其全文以引用的方式并入本文中。同时参阅National Cancer Institute（NCI）网站（www.nci.nih.gov）和Food and Drug Administration（FDA）网站

以获得FDA许可的肿瘤学药物清单 (www.fda.gov/cder/cancer/druglistframe-见附录A)。

在某些实施例中,本发明的医药组合物进一步包含一种或多种其它治疗活性成分(如化学治疗及/或缓和疗法)。对本发明目的而言,术语“缓和疗法”是指集中于减缓疾病症状及/或治疗流程图副作用的治疗,而不可治愈。例如,缓和法治疗包括止痛药、止吐药和抗晕药。另外,化学疗法、放射线疗法和外科手术均可以缓和方式使用(意即,减少症状,而不寻求治愈;例如,收缩肿瘤和降低压力、出血、疼痛及癌症的其它症状)。

在某些实施例中,本发明化合物可用于治疗牛皮癣,并且含有彼等的医药组合物可与此项技术中已知的任何抗牛皮癣疗法或治疗剂一起投药。例如,可与本发明化合物并用的治疗剂或抗牛皮癣剂包括:紫外光治疗(如日光)、润滑剂、角质溶解剂、软化剂(如水性乳膏、E45及乳化软膏)、氨基氯化汞、局部维生素D类似物(如钙波三醇(Dovonex)、他卡昔醇(Curatoderm))、蒽三酚(如Dithrocream和Miconal)、焦油(如Alphosyl)、蒽林(anthralin)、局部类固醇(如皮质类固醇、卤贝他索(halobetasol))、局部类维生素A(如左拉克(zorac)、他扎罗汀(tazarotene))、系统性抗代谢物(如口服氨甲喋呤)、免疫抑制药物(如口服环孢霉素、他克莫司(tacrolimus)、麦考霉酚酸酯(mycophenolate)及莫非提尔(mofetil))及口服类维生素A(如阿曲汀(acitretin))。

治疗套组

在其它实施例中,本发明涉及一种用于方便有效地执行根据本发明方法的套组。一般而言,医药组件或套组包含填充有本一种或多种本发明成分的一个或多个容器。这些套组尤其适合传送固体经口形式,例如片剂或胶囊。此种套组较佳包括多个单位剂量,也可包括一个适于其预期用途而指定剂量的卡片。若需要,可提供记忆辅助,例如以数字、字母或其它记号形式,或提供日历插页,其指定其中可投用该等剂量的治疗时间表的天数。或者,可包括与该等医药组合物剂量类似或不同形式的安慰剂剂量或补钙饮食,以提供其中每天所服用剂量的套组。该(等)容器可视情况附有注意事项,其为由调控医药产品制造、使用及销售的政府机构所规定的形式,此注意事项反映出该机构对于人类投药的制造、使用或销售的认可。

等效物

下述代表性实例旨在帮助阐明本发明,并不欲也不应认为其限制本发明的范围。事实上,本发明的各种修改及其许多另外实施例(除了本文中所示及所述以外),从本文件全文包括随后实例和参考文献到本文中所引用的科学及专利文献,对于所属领域的技术人员是显而易见的。应进一步了解,所引用参考文献的内容以引用的方式并入本文中

以帮助说明此项技术的现状。

下述实例含有重要的附加信息、例证及引导，其可适合在各种具体实施例及其等效物中本发明的实施。

具体实施方式

例证

本发明化合物及其制备可通过阐明制备或使用该等化合物的一些方法的实例而得到更深入了解。但是，应了解，这些实例并不限制本发明。认为目前已知或进一步发展的本发明变型属于如本文所述及下文所主张的本发明范围内。

1) 合成方法概述：

执行者具有良好建立的待使用的大环内酯物化学的文献，并组合了本文中所含的信息，其关于合成策略引导、保护基，及用于合成本发明化合物的其它材料和方法。

本文中引用的各种参考文献提供关于制备类似本文所述本发明化合物或相关中间物的化合物的有用背景信息，以及可为相关的此类化合物的配方、用途及投药的信息。

另外，执行者针对本文件中所提供关于各种典型化合物及其中间物的特定引导和实例。

本发明化合物及其制备可通过阐明制备或使用该等化合物的一些方法的实例而得到更深入了解。但是，应了解，这些实例并不限制本发明。认为目前已知或进一步发展的本发明变型属于如本文中所述及如下文所主张的本发明范围内。

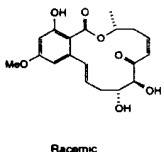
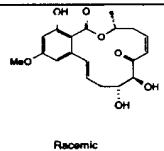
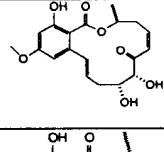
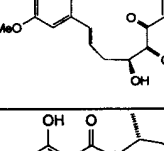
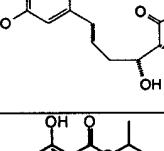
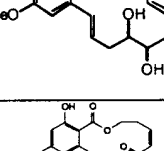
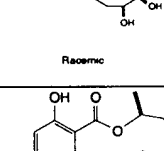
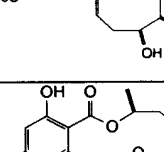
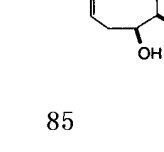
根据本发明，可使用任何可用技术以制造或制备本发明化合物或包含彼等的组合物。例如，可使用如下文所详细论述的多种液相合成方法。或者或另外，可使用此项技术中已知的多种组合技术、平行合成法及 / 或固相合成方法之任一种来制备本发明化合物。

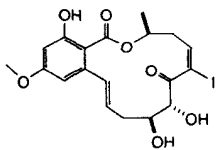
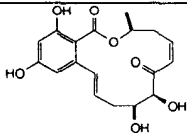
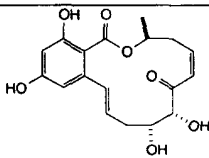
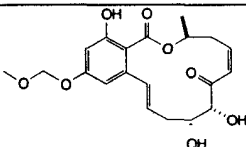
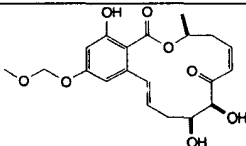
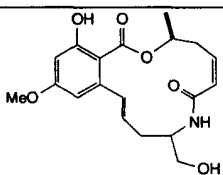
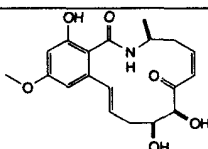
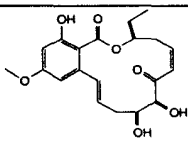
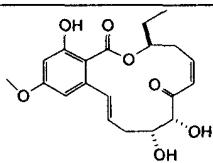
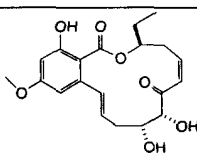
应了解，如下文所述，根据本文所述方法可合成多种本发明化合物。用于制备该等化合物的起始物质和试剂可从市售商如Aldrich Chemical Company (Milwaukee, WI)、Bachem (Torrance, CA)、Sigma (St. Louis, MO) 购得，或通过所属领域的技术人员所熟知的方法，按照以下参考文献中所述的程序加以制备，所述参考文献为：Fieser和Fieser 1991, "Reagents for Organic Synthesis", 第1-17卷, John Wiley & Sons, 纽约, NY, 1991; Rodd 1989 "Chemistry of Carbon Compounds", 第1-5卷和增刊, Elsevier Science Publishers, 1989; "Organic Reactions", 第1-40卷, John Wiley & Sons, 纽约, NY, 1991; 2001年3月, "Advanced Organic Chemistry", 第5版, John Wiley & Sons, 纽约, NY;

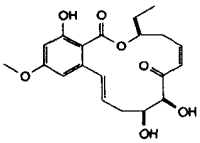
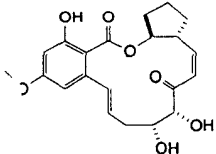
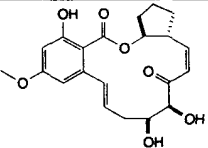
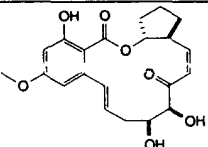
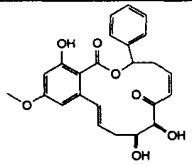
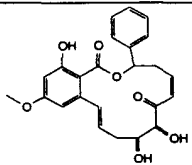
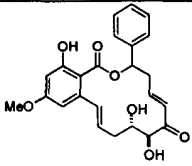
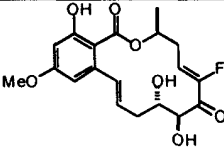
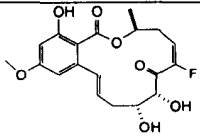
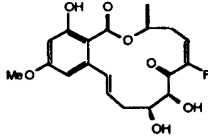
及Larock 1990, "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations", 第2版. VCH Publishers. 此等流程图仅是可合成本发明化合物的一些方法的例证, 并可对这些流程图进行各种修改, 并将该等修改建议给注意到本揭示的所属领域的技术人员。

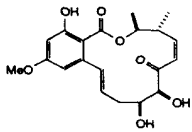
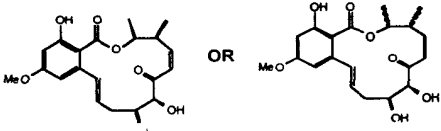
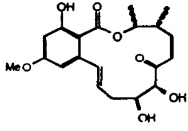
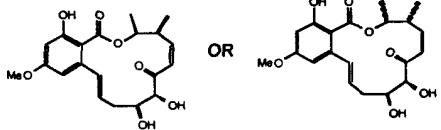
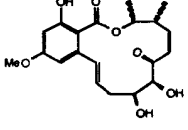
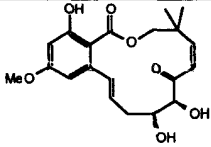
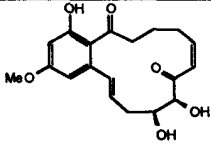
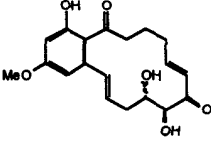
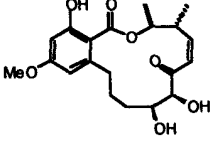
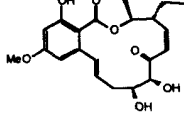
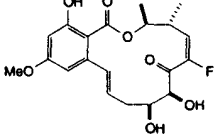
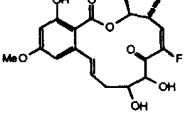
可使用常规技术包括过滤、蒸馏、结晶、色谱法等类似方法分离和纯化该等起始物质、中间物及本发明化合物。其可用常规方法进行表征, 包括物理常数和光谱数据。

以下列出本发明的某些典型化合物, 并以如所指示的化合物号码引用。

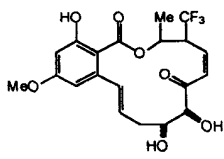
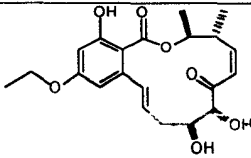
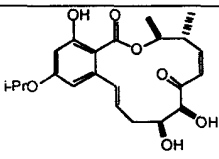
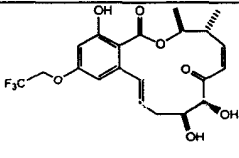
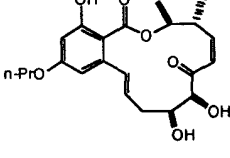
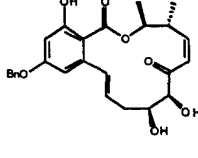
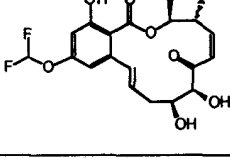
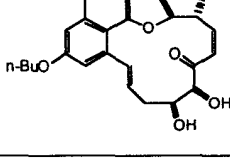
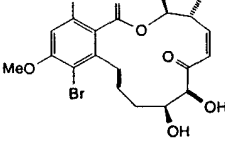
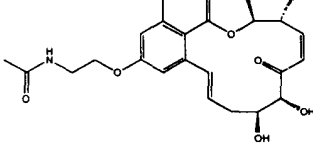
B2193	 Racemic
B2194	 Racemic
B2215	
B2292	
B2293	
B2297	
B2329	 Racemic
B2331	
B2337	

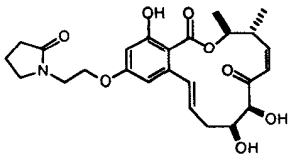
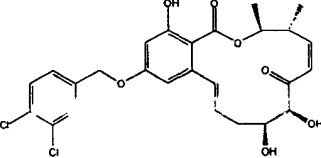
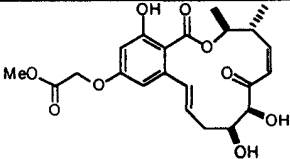
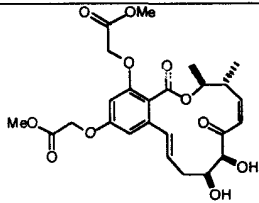
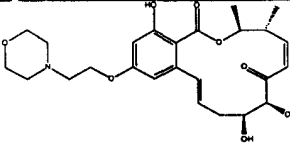
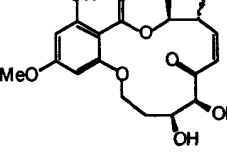
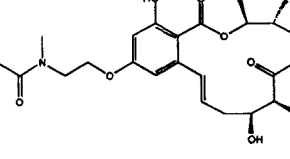
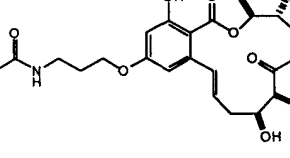
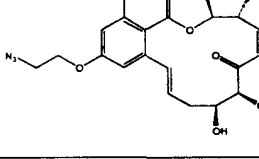
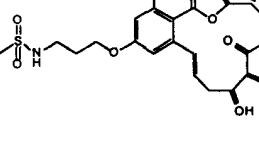
B2338	
B2356	
B2357	
B2358	
B2359	
B2366&B2365	
B2395	
B2396	 racemic
B2397	 Racemic
B2500	

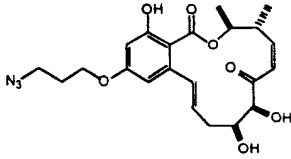
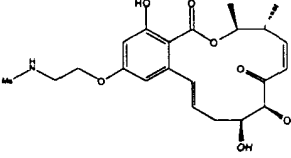
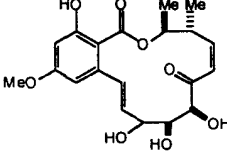
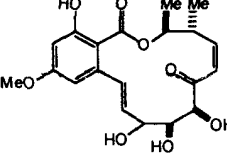
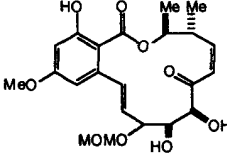
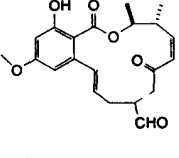
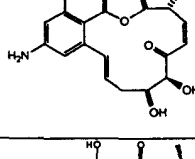
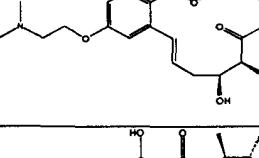
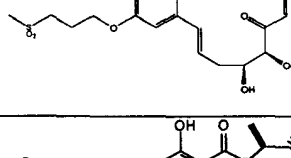
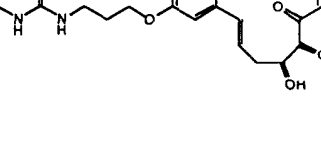
B2501	 single enantiomer
B2522	
B2526	
B2538	
B2543	 racemic diastereomer 1
B2544	 racemic diastereomer 2
B2545	 Racemic isomer 1
ER803026	
ER803029	
ER803030	

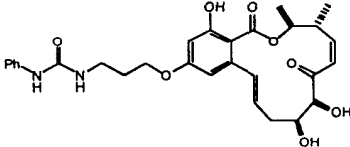
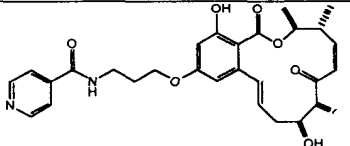
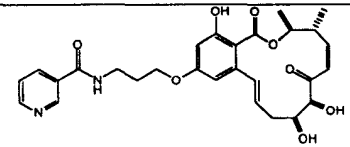
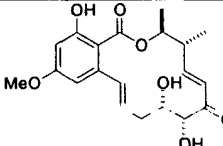
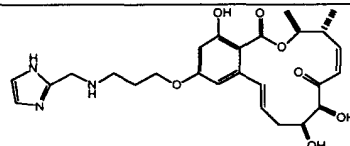
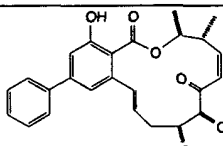
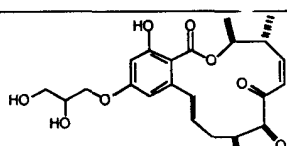
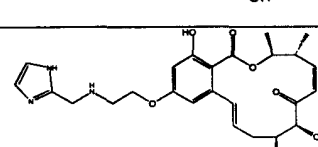
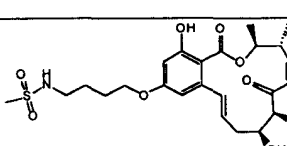
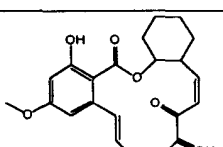
ER803064	
ER803591	 OR  diastereomer of ER803593
ER803593	 OR  diastereomer of ER803591
ER803604	
ER803734	
ER803758	
ER803829	
ER803882	 Stereochemistry @ C4 needs confirmation
ER803916	
ER803918	 mixture of products

ER803924	
ER804003	
ER804018	
ER804019	
ER804022	
ER804035	
ER804060	
ER804103	
ER804104	
ER804131	
ER804142	

ER804143	
ER804168	
ER804189	
ER804387	
ER804401	
ER804428	
ER804446	
ER804504	
ER804505	
ER804555	

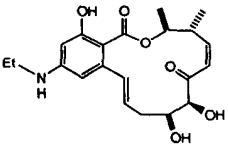
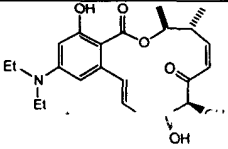
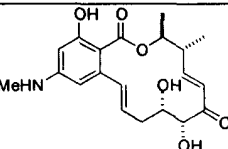
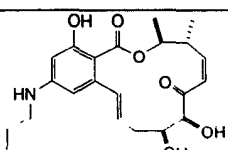
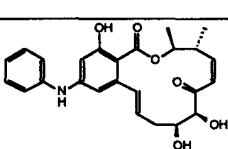
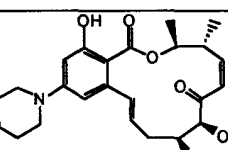
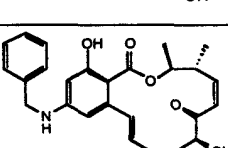
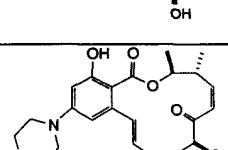
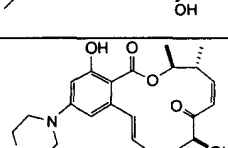
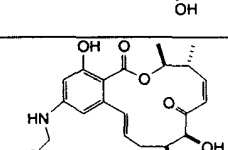
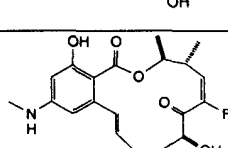
ER804556	
ER804567	
ER804584	
ER804595	
ER804606	
ER804622	
ER804630	
ER804710	
ER804730	
ER804731	

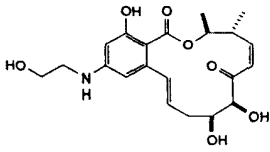
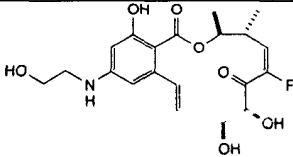
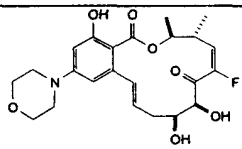
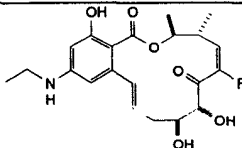
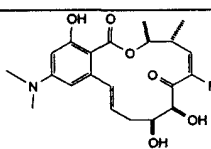
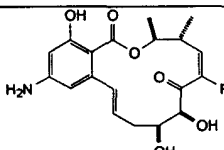
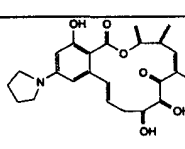
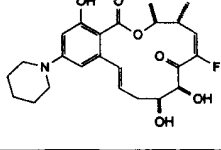
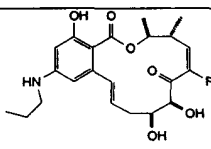
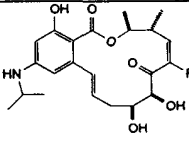
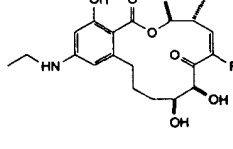
ER804734	
ER804744	
ER804745	
ER804746	
ER804747	
ER804755 & ER804756	
ER804758	
ER804759	
ER804778	
ER804779	

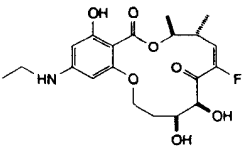
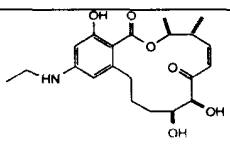
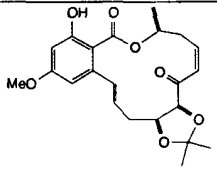
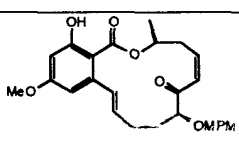
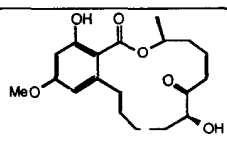
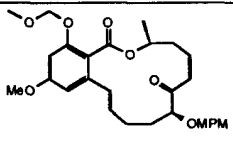
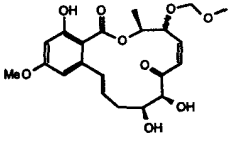
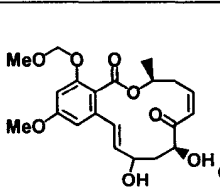
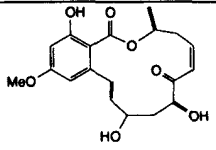
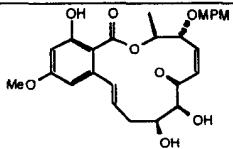
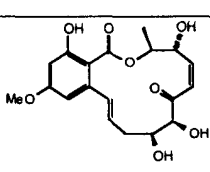
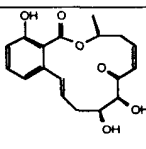
ER804784	
ER804793	
ER804863	
ER804986	
ER805023	
ER805053	
ER805125	
ER805135	
ER805146	
ER805149	

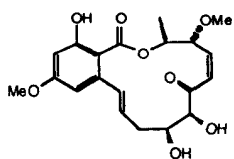
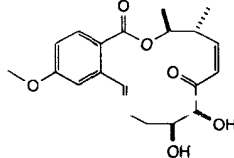
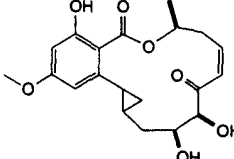
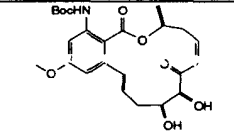
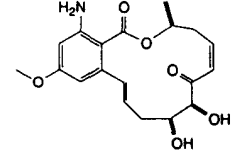
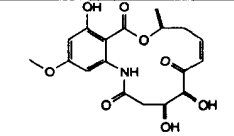
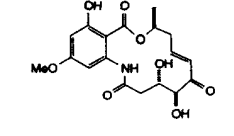
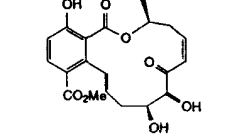
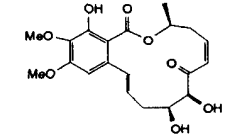
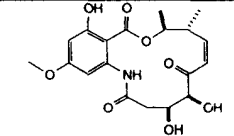
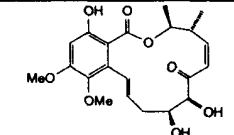
ER805189	
ER805190	
ER805192	
ER805215	
ER805216	
ER805217	
ER805218	
ER805221	
ER805223	
ER805227	
ER805228	

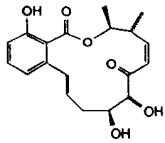
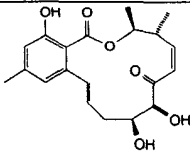
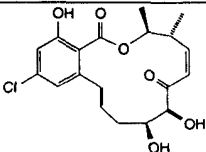
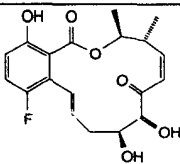
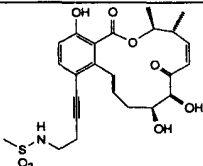
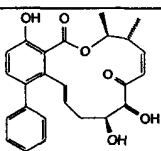
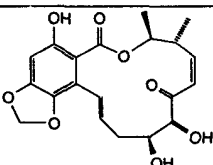
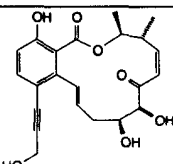
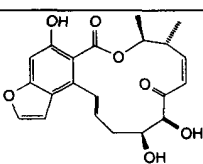
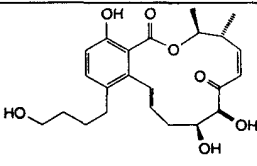
ER805229	
ER805232	
ER805233	
ER805709	
ER805855	
ER805882	
ER805911	
ER805940	
ER805977	
ER805998	

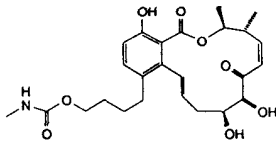
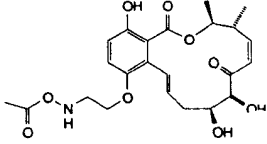
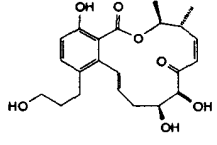
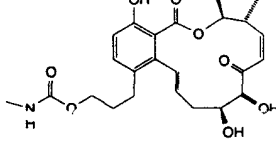
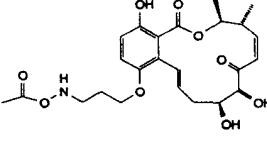
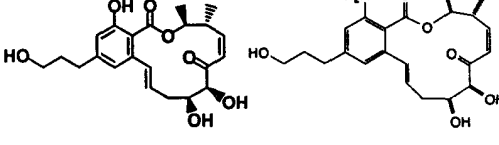
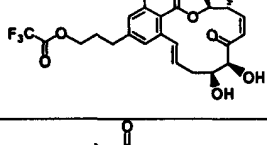
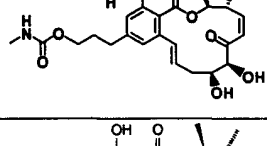
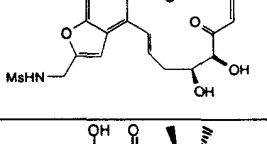
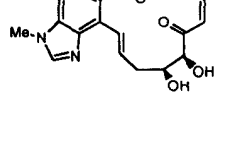
ER806201	
ER806203	
ER806204	
ER806328	
ER806563	
ER806621	
ER806624	
ER806752	
ER806776	
ER806795	
ER806821	

ER806907	
ER807209	
ER807551	
ER807563	
ER808064	
ER808129	
ER890003	
ER890004	
ER890005	
ER890006	
ER890007	

ER890008	
ER890009	
F152acetonite	
NF0530	
NF0531	
NF0552	
NF0675	
NF0761	  C10 stereochemistry undefined
NF0879	
NF0880	
NF0887	

NF0905	
NF0934	
NF1226 和 NF1227	
NF1418	
NF1419	
NF1535	
NF1537	 cis/trans, 1:10
NF1774	
NF1872	
NF2306	
NF2432	

NF2433	
NF2435	
NF2436	
NF2544	
NF2545	
NF2546	
NF2547	
NF2548	
NF2550	
NF2551	

NF2552	
NF2553	
NF2554	
NF2555	
NF2556	
NF2557	
NF2558	
NF2559	
NF2560	
NF2561	

通用反应程序:

除非另有说明, 否则使用磁力驱动搅拌棒搅拌反应混合物。惰性大气是指干燥氩或干燥氮。由反应混合物的适当处理样品的薄层色谱法、质子核磁共振 (NMR) 或高压液相色谱法 (HPLC) 来监控反应。

以下列出了适于本文中所提及的一些常用有机试剂的缩写：

m-CPBA:	间-氯过苯甲酸
DDQ:	2,3-二氯-5,6-二氧基-1,4-苯醌
DEAD	偶氮二甲酸二乙酯
DIBAL-H:	二异丁基氢化铝
DMAP:	N,N-二甲氨基吡啶
DMF:	N,N-二甲基甲酰胺
HMPA:	六甲基磷酰胺
LDA:	二异丙基氨基锂
LiHMDS:	氨基双(三甲基甲硅烷基)锂
PCC:	氯铬酸吡啶
TBAF:	氟化四丁基铵
THF:	四氢呋喃

通用处理程序：

除非另有指出，否则将反应混合物冷却到室温或室温以下，然后（若必须）用水或氯化铵饱和水溶液进行淬灭。通过在水与合适的与水不混溶溶剂（如，乙酸乙酯、二氯甲烷、乙醚）之间分离来萃取所要产物。用水接着用饱和盐水溶液洗涤含有所要产物的萃取物。在认为该含产物萃取物含有残留氧化剂时，则在前述洗涤程序之前，用亚硫酸钠在碳酸氢钠饱和水溶液中的10%溶液洗涤该萃取物。在认为该含产物萃取物含有残留酸时，则在前述洗涤程序之前，用碳酸氢钠饱和水溶液洗涤该萃取物（所要产物自身具有酸性特征的情况除外）。在认为该含产物萃取物含有残留碱时，则在前述洗涤程序之前，用10%柠檬酸水溶液洗涤该萃取物（所要产物自身具有碱性特征的情况除外）。在洗涤之后，经无水硫酸镁干燥含所要产物的萃取物，并接着过滤。然后，通过在适当温度（通常低于45℃），减压条件下转式蒸发除去（多种）溶剂来分离该等粗产物。

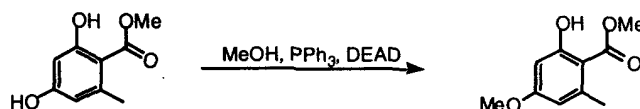
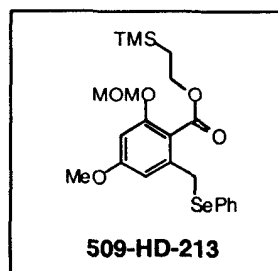
在三苯基氧磷为该反应的主要副产物时，将反应混合物直接添加到大量经充分搅拌的己烷中。通过过滤除去所得的三苯基氧磷的沉淀物，并以常用方式处理滤液。

通用纯化程序：

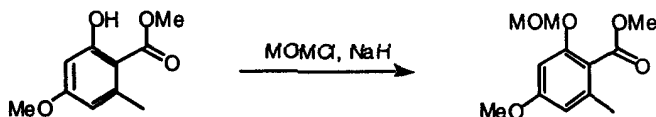
除非另有指出，否则色谱纯化是指二氧化硅闪蒸柱色谱法，其使用单一溶剂或混合溶剂作为洗脱剂。在适当温度（通常低于45℃）减压条件下将含有已适当纯化所要产物的流出物组合并浓缩到恒定质量。将最终化合物溶解在50%乙腈水溶液中、过滤，并转

移到小瓶，然后在高真空下冻干，之后提交以用于生物学测试。

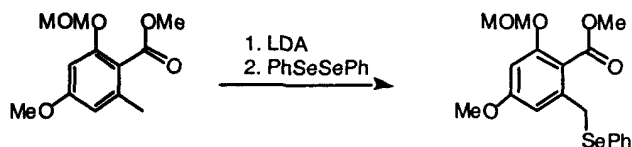
共用中间物的合成：



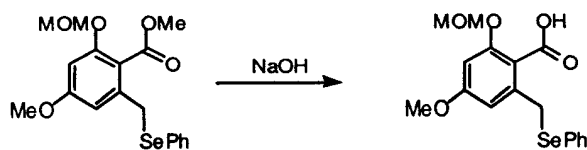
在 0℃ 下将起始物质 (50.0 克, 0.27 摩尔) 溶于 650 毫升 THF 中。添加三苯膦 (93.6 克, 0.35 摩尔), 接着加入甲醇 (12.2 毫升, 0.30 摩尔) 和偶氮二甲酸二乙酯 (56.2 毫升, 0.35 摩尔)。在 0℃ 下搅拌 1.5 小时后, 浓缩反应混合物, 再溶解于乙醚中, 以 1 N 氢氧化钠溶液洗涤。用浓盐酸使水层酸化, 并用乙醚萃取。在硅胶柱上纯化后, 获得 42.0 克淡黄色固体 509-HD-207, 产率 78%。



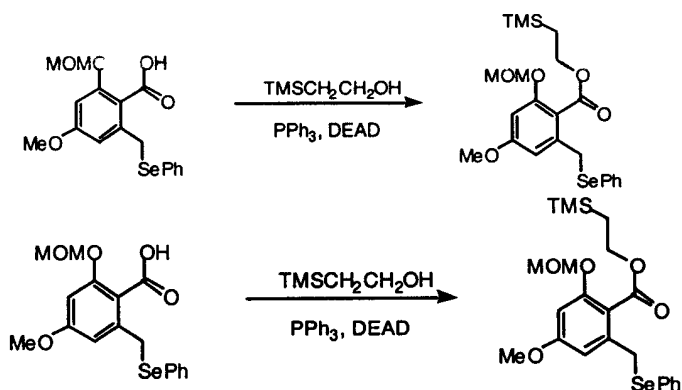
向含有在 1 升 THF 中的 NaH (95%, 14.5 克, 0.57 摩尔) 的反应烧瓶中, 于 0℃ 下, 添加在 0.5 升 THF 中的 509-HD-207 (75.0 克, 0.38 摩尔)。搅拌 0.5 小时后, 加入氯甲基甲基醚 (43.6 毫升, 0.57 摩尔)。在 0℃ 下搅拌 1 小时后, 温热到室温。该反应用水淬灭, 并用戊烷萃取。在硅胶柱上纯化后, 获得 83 克无色油 509-HD-209, 产率 92%。



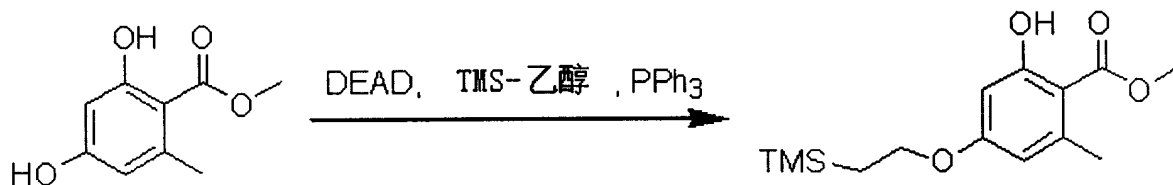
在 0℃ 下将二异丙基胺 (68.1 毫升, 486 摩尔) 溶于 1 升 THF 中。加入 n-BuLi (2.5 M, 207 毫升)。搅拌此溶液 20 分钟, 然后冷却到 -78℃。缓慢添加 509-HD-209 (77.8 克, 324 摩尔) 在 250 毫升 THF 中的溶液。1 小时后, 添加二苯基二硒 (85.9 克, 275 摩尔) 在 250 毫升 THF 中的溶液。在 -78℃ 下搅拌 1 小时后, 用氯化铵饱和溶液淬灭该反应, 并用乙醚萃取。在硅胶柱上纯化后, 获得 90.2 克淡黄色油 509-HD-211, 产率 68%。



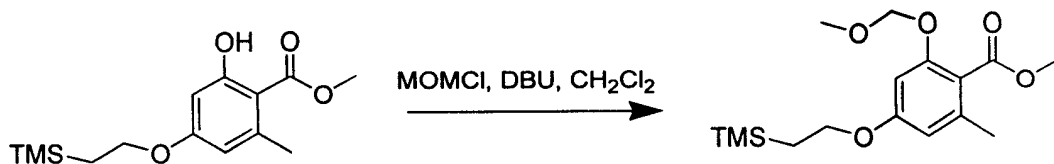
将 509-HD-211 (90.2 克, 228 毫摩尔) 溶于 500 毫升乙醇中。加入氢氧化钠溶液 (1 N, 456 毫升)。回流下加热所得溶液 12 小时。用 1 N 盐酸酸化反应混合物, 用乙醚萃取, 并浓缩, 获得 84.6 克淡黄色固体 509-HD-212, 产率 97%。



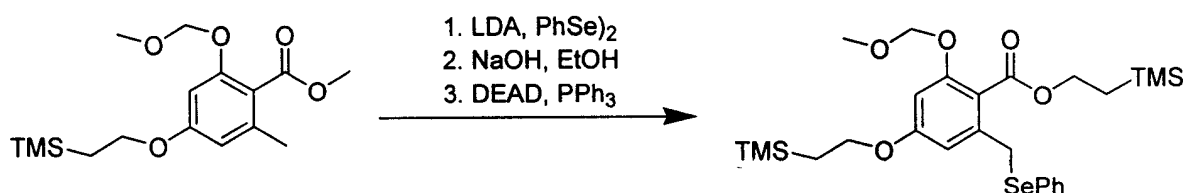
在 0℃ 下将 509-HD-212 (84.6 克, 222 毫摩尔) 和三苯膦 (75.7 克, 289 毫摩尔), 溶解在 500 毫升乙醚与 125 毫升甲苯的混合物中。分别加入 2-(三甲基甲硅烷基)乙醇 (38.2 毫升, 266 毫摩尔) 和偶氮二甲酸二乙酯 (45.4 毫升, 289 毫摩尔)。搅拌 10 分钟后, 温热到室温。添加大量戊烷, 以沉淀该固体。过滤后, 在硅胶柱上纯化粗产物, 并获得 80.0 克淡黄色油 509-HD-213, 产率 75%。



向起始物质 (157 克, 0.86 摩尔) 在 1.6 升甲苯 (轻微混浊) 中的溶液内, 添加 TMS-乙醇 (150 克, 1.27 摩尔, 1.48 当量) 和 PPh₃ (440 克, 1.68 摩尔, 1.95 当量)。冷却到 0℃ 后, 通过滴液漏斗缓慢添加 DEAD (725 毫升, 40% 溶液, 1.29 摩尔, 1.5 当量), 同时三小时内维持内部温度低于 10℃。在室温下搅拌 48 小时后, 将其倒入经快速搅拌的己烷溶液 (12 升) 中。通过硅藻土垫片过滤该固体, 并用 1 升己烷洗涤垫片。将滤液组合并浓缩, 以得到褐色油状粗产物。在硅胶上用己烷 / EtOAc (15:1、10:1、6:1) 纯化该油状物, 得到 140 克乳白色固体产物。



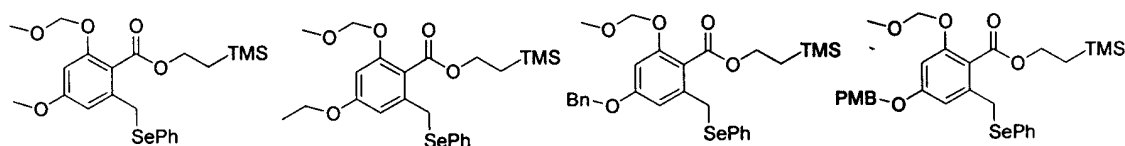
将苯酚 (140 克, 0.49 摩尔) 溶解在 400 毫升 CH_2Cl_2 中, 加入 DBU (135.5 毫升, 0.91 摩尔, 1.85 当量)。冷却到 0°C 后, 添加 MOMCl (66 毫升, 0.87 摩尔, 1.78 当量)。在室温下搅拌 24 小时后, 用饱和 NH_4Cl 淬灭该反应, 用 EtOAc 萃取。用盐水洗涤有机层, 干燥, 并浓缩至干涸。在管柱上用己烷 / EtOAc, 10:1、6:1 纯化粗产物, 获得 132 克所要产物 (产率 82%)。



在 0°C 下通过添液漏斗, 向二异丙基胺 (143.6 毫升, 1.02 摩尔, 2.3 当量) 在 320 毫升 THF 中的溶液内, 添加 $n\text{-BuLi}$ (422.6 毫升, 2.5 M), 同时控制内部温度为约 5°C 。在该温度下 5 分钟后, 将该反应冷却到 -78°C 。通过添液漏斗添加起始物质 (145 克, 0.44 摩尔) 在 475 毫升 THF 中的溶液, 同时控制内部温度在 -70°C 或 -70°C 以下。添加之后, 在 -70°C 下搅拌 30 分钟。然后在该温度下, 通过添液漏斗添加 PhSe_2 (140 克, 0.45 摩尔, 1 当量) 在 400 毫升 THF 中的溶液。添加后, 在 -78°C 下搅拌 45 分钟。用饱和 NH_4Cl 淬灭该反应, 用 EtOAc 稀释。温热到室温。用盐水洗涤有机层、干燥, 并浓缩至干涸。无需纯化将该粗产物用于下一步骤。

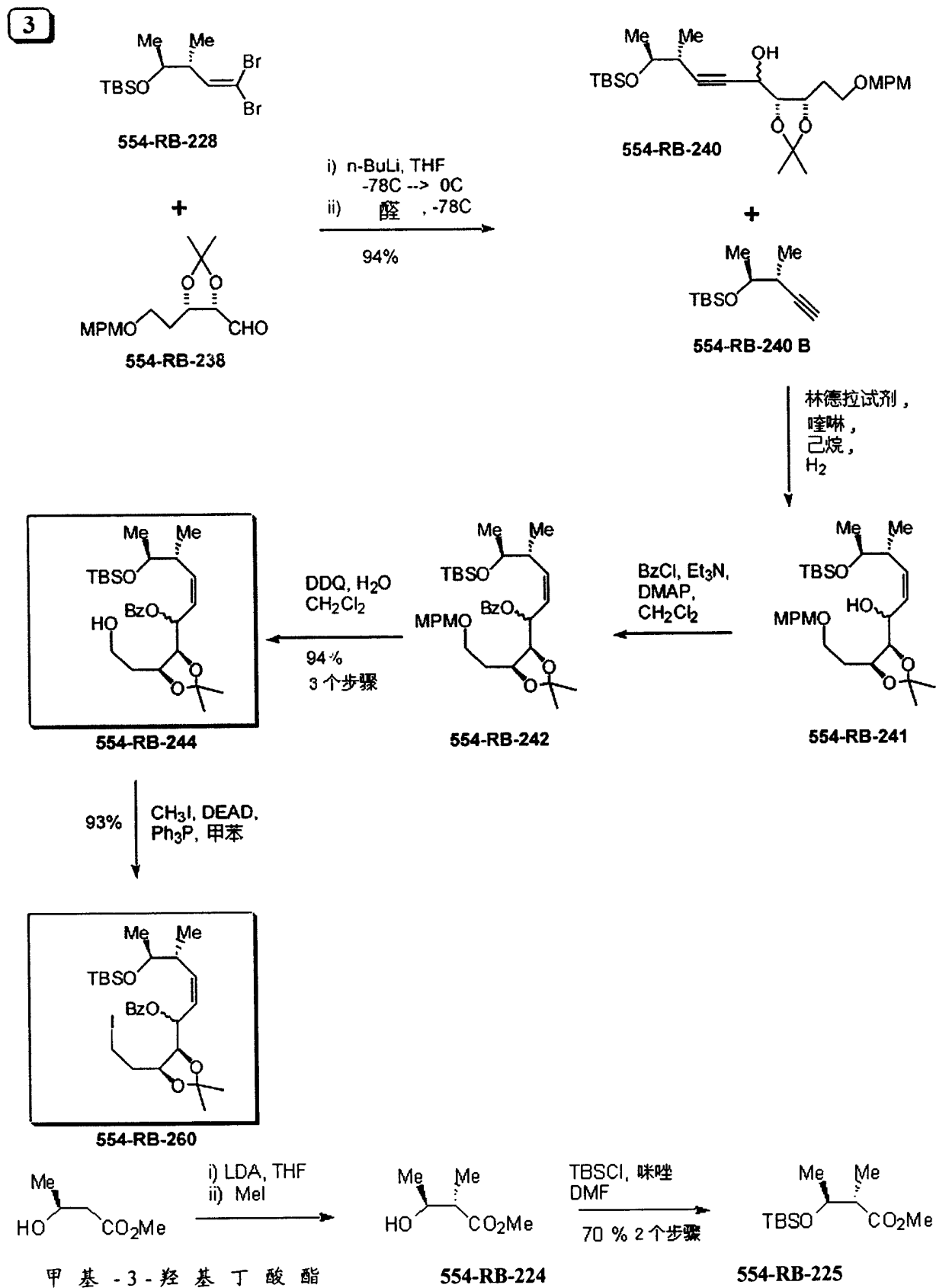
使来自上一步骤的粗产物溶解在 300 毫升 EtOH 中。然后加入 300 毫升 1 N NaOH。在 80°C 下加热该反应过夜。冷却后, 将其转移到分液漏斗, 并用己烷洗涤。用 1 N HCl 在 0°C 下将水层酸化至 $\text{pH}=3$ 。接着用 EtOAc 萃取 (3x)。用盐水洗涤组合的有机层、干燥, 并浓缩至干涸。无需纯化将该粗制酸用于下一步骤。

使用在 1.4 升甲苯中的 DEAD (200 克)、 PPh_3 (330 克) 及 TMS-乙醇 (150 克), 根据第一个步骤操作酯化反应, 在管柱色谱分析后获得 145 克产物。

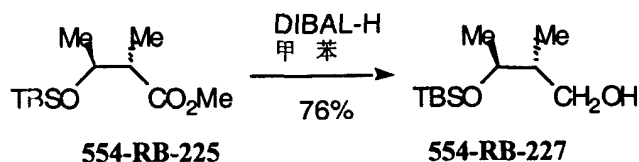


其它 C14-取代芳族片块如甲基、乙基、苄基、PMB (MPM) 等通过用相应醇如甲醇、乙醇、苯甲醇或 PMB 醇等取代第一个步骤以类似方式制备得到。

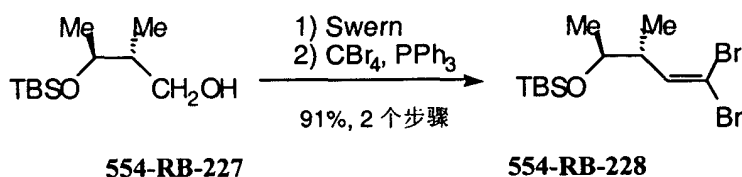
醇 554-RB-244 核碘化物 554-R8-260 的合成



在-78℃下向二异丙基胺（2当量，366毫摩尔，51.3毫升）在无水 THF（200 毫升）中的正在搅拌的溶液内，缓慢添加 1.6 M n-BuLi（2当量，366毫摩尔，230毫升）的溶液，历时 20 分钟。将反应混合物温热至 0℃，并搅拌 45 分钟，之后将溶液冷却回到-78℃。接着缓慢添加甲基-3-羟基丁酸酯（21.6 克，183 毫摩尔）在无水 THF（100 毫升）中的溶液，历时 20 分钟，然后历时 5 分钟添加纯 MeI（5 当量，915 毫摩尔，57 毫升）。在-78℃下搅拌反应混合物 10 分钟，然后温热至室温，并搅拌 2 小时。用 NH₄Cl 饱和溶液（350 毫升）淬灭该，用 Et₂O（3x400 毫升）萃取，用以 NH₄Cl 饱和溶液（350 毫升）、水（2x450 毫升）、盐水（450 毫升）洗涤组合的有机萃取物，用 K₂CO₃ 干燥，过滤，并浓缩。将粗制醇 **555-RB-224** 溶于无水 DMF（100 毫升）中，加入咪唑（2.5 当量，363 毫摩尔，24.7 克），并将混合物在冰 / 水浴中冷却至 0℃。然后，添加 TBSCl（1.2 当量，33.0 毫摩尔，5 克），使混合物缓慢温热至室温，并搅拌 16 小时，之后添加 NaHCO₃ 饱和溶液（250 毫升）。用 Et₂O（3x250 毫升）萃取混合物，并用 NaHCO₃ 饱和溶液（350 毫升）、水（3x350 毫升）、盐水（350 毫升）洗涤组合的有机萃取物，用 Na₂SO₄ 干燥，过滤，并浓缩。用 5% EtOAc / 己烷，通过硅胶色谱法纯化该粗产物使，获得 31.7 克（129 毫摩尔，2 个步骤 70%）受保护的化合物 **554-RB-225**。

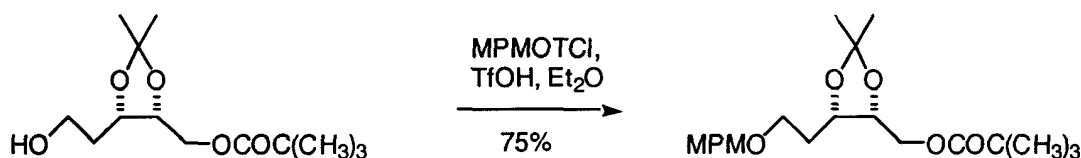


在配备有机械搅拌器的 5 升三颈烧瓶中，放入溶于甲苯（750 毫升）中的 **554-RB-225**（221 毫摩尔，54.5 克）。将混合物冷却至-78℃，并缓慢添加 DIBAL-H（在甲苯中为 1 M，2.5 当量，553 毫摩尔，553 毫升）。在-78℃下搅拌混合物 15 分钟，然后温热至 0℃，并搅拌 2 小时。在-78℃下用 MeOH（10 当量，2.2 摩尔，89 毫升）淬灭该反应，并温热至室温，加入 Et₂O（2.5 升）和 Na₂SO₄ 饱和溶液（1 升），并将此溶液搅拌过夜。通过硅藻土过滤混合物，并用 Et₂O（2x1 升）洗涤该固体。在减压下浓缩滤液，并用 10-15% EtOAc / 己烷，通过硅胶色谱法纯化所得残留物，得到 40.6 克（186 毫摩尔，76%）醇 **554-RB-227**。

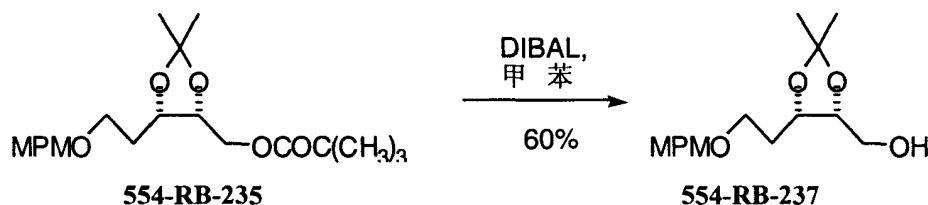


在-78℃下向草酰氯（2 当量，372 毫摩尔，33.0 毫升）在 CH₂Cl₂（800 毫升）中的溶液内，添加 DMSO（4 当量，744 毫摩尔，53.0 毫升）。在-78℃下 30 分钟后，添加醇

554-RB-227 (186 毫摩尔, 40.6 克) 在 CH_2Cl_2 (200 毫升) 中的溶液, 历时 15 分钟。在 -78°C 下 50 分钟后, 添加 Et_3N (4 当量, 744 毫摩尔, 104 毫升), 将反应温热至 0°C , 并搅拌 45 分钟。用 NH_4Cl 饱和溶液 (500 毫升) 淬灭该反应, 用 EtOAc (1x2 升, 2x400 毫升) 萃取。用 Na_2SO_4 干燥组合的有机层, 过滤并浓缩。通过短硅胶柱用 10% EtOAc / 己烷过滤该粗制醛。在 0°C 下向 PPh_3 (3 当量, 558 毫摩尔, 146 克) 在 CH_2Cl_2 (2 升) 中的溶液内, 添加 CBr_4 (1.5 当量, 279 毫摩尔, 92.5 克)。然后, 添加醛和 Et_3N (1 当量, 186 毫摩尔, 26 毫升) 在 CH_2Cl_2 (200 毫升) 中的溶液。在氮气下于室温搅拌该溶液一小时, 之后在减压下浓缩该混合物。使残留物溶解在 CH_2Cl_2 中, 倒入己烷 (2.5 升) 中, 并搅拌。通过硅藻土过滤沉淀物, 并浓缩滤液。使用 CH_2Cl_2 作为洗脱剂通过硅胶色谱法纯化, 获得 62.9 克 (169 毫摩尔, 2 个步骤 91%) **554-RB-228**。

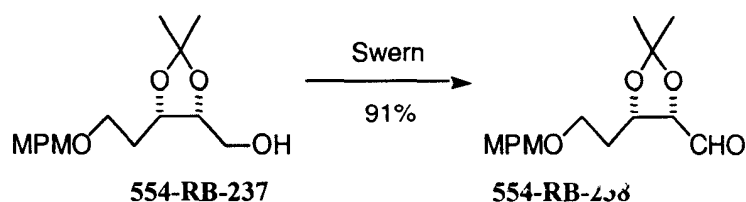


将 5 升 3 颈烧瓶配备上机械搅拌器、冷却浴, 并用氮冲洗。然后, 将醇 **491-HAD-46** (202 毫摩尔, 52.5 克) 和 MPMOTCl (2 当量, 404 毫摩尔, 115.5 克) 在 Et_2O (1 升) 中的溶液, 添加到烧瓶中, 并冷却至 0°C 。用注射泵缓慢添加 TfOH (1.5 毫升) 在 Et_2O (120 毫升) 中的溶液, 历时 50 分钟。然后, 添加 NaHCO_3 饱和溶液 (500 毫升), 用 Et_2O (2x700 毫升) 萃取该混合物; 用盐水 (2x1 升) 洗涤组合的有机萃取物, 经 Na_2SO_4 干燥, 并浓缩。将残留物溶于 CH_2Cl_2 中, 倾倒在己烷 (2.5 升) 中, 通过硅藻土过滤该沉淀物, 并在减压下浓缩滤液。用 5-10% EtOAc / 己烷作为洗脱剂, 通过硅胶色谱法纯化该粗制物, 获得 57.3 克 (151 毫摩尔, 75%) 受保护的醇 **554-RB-235**。

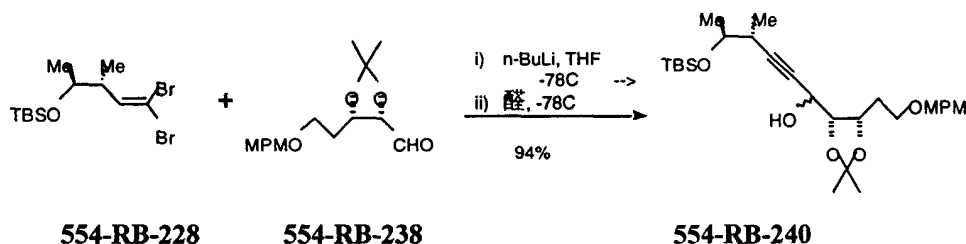


在配备有机械搅拌器的 3 升三颈烧瓶中, 放入溶于甲苯 (750 毫升) 中的 **554-RB-235** (151 毫摩尔, 57.3 克)。将混合物冷却至 -78°C , 并缓慢添加 DIBAL-H (在甲苯中为 1 M, 2.65 当量, 400 毫摩尔, 400 毫升)。在 -78°C 下搅拌混合物 10 分钟, 然后温热至 0°C , 并搅拌 20 分钟。用 MeOH (10 当量, 1.5 摩尔, 61 毫升) 在 -78°C 下淬灭反应, 并使其温热至室温。添加 Et_2O (2.5 升) 和 Na_2SO_4 饱和溶液 (1 升), 并搅拌此溶液过夜。通过硅藻土过滤混合物, 并用 Et_2O (2x1 升) 洗涤该固体。在减压下浓缩滤液, 并用 20-40

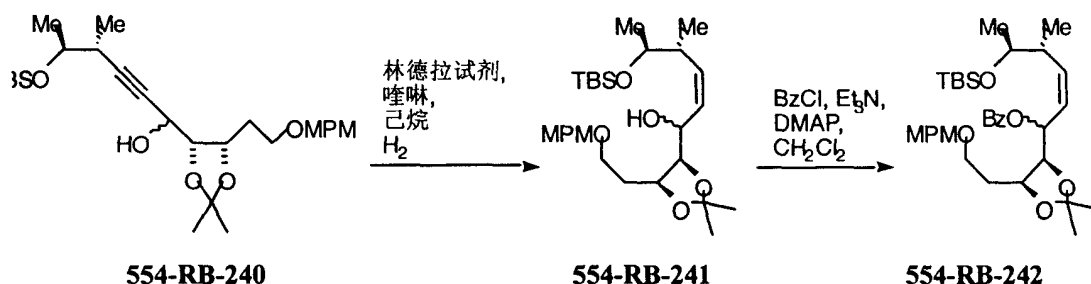
% EtOAc / 己烷通过硅胶色谱法纯化所得残留物, 获得 27 克 (91 毫摩尔, 60 %) 醇 **554-RB-237**。



在-78℃下向草酰氯 (2 当量, 202 毫摩尔, 18 毫升) 在 CH₂Cl₂ (650 毫升) 中的溶液内, 添加 DMSO (4 当量, 404 毫摩尔, 29 毫升)。在-78℃下 30 分钟后, 添加醇 **554-RB-237** (101 毫摩尔, 30 克) 在 CH₂Cl₂ (100 毫升) 中的溶液, 历时 30 分钟。在-78℃下 45 分钟后, 添加 Et₃N (4 当量, 404 毫摩尔, 56 毫升), 并使反应物温热至 0℃, 并搅拌 45 分钟。用 NH₄Cl 饱和溶液 (250 毫升) 淬灭该反应, 用 EtOAc (1x2 升, 2x250 毫升) 萃取。用 Na₂SO₄ 干燥组合的有机层, 过滤, 并浓缩。用 10 % EtOAc / 己烷通过硅胶色谱法纯化该粗制醛, 得到 27 克 (91.7 毫摩尔, 91 %) 醛 **554-RB-238**。

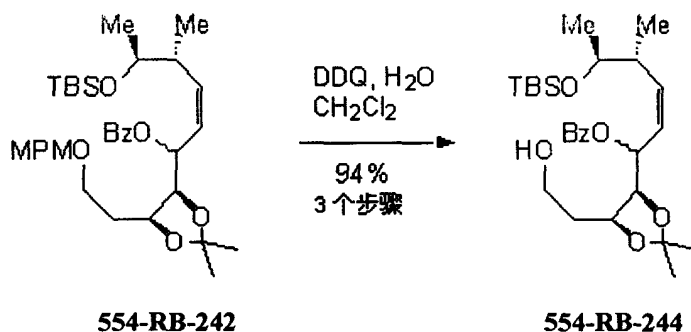


使二溴烯烃 **554-RB-228** (1.5 当量, 138 毫摩尔, 512 克) 溶解在 THF (1 升) 中, 并在氮气下冷却至-78℃。然后, 添加 n-BuLi (1.6M / 己烷, 3.3 当量, 302 毫摩尔, 189 毫升), 并在-78℃下搅拌该反应物 40 分钟, 在 0℃下 30 分钟, 接着冷却回到-78℃。将溶于 THF (200 毫升) 中的醛 **554-RB-238** (91.7 毫摩尔, 27.0 克) 添加到该溶液中, 并在-78℃下搅拌 30 分钟。使溶液温热至室温, 并搅拌 1.5 小时。用水 (700 毫升) 淬灭该混合物, 用 EtOAc (3x750 毫升) 萃取, 并用盐水洗涤 (1 升) 组合的有机萃取物, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 并浓缩。用 10-30 % EtOAc / 己烷通过硅胶色谱法纯化该残留物, 获得 43.7 克 (86 毫摩尔, 94 %) **554-RB-240**。

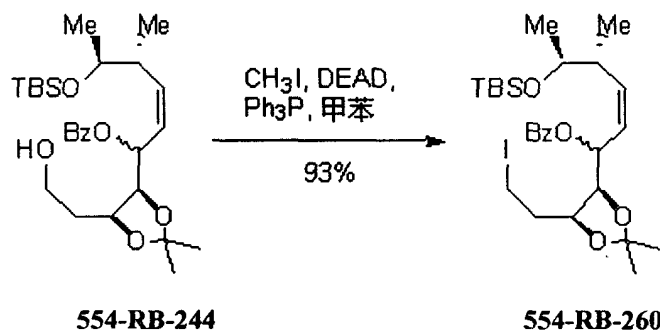


将 **554-RB-240** (86 毫摩尔, 43.7 克) 溶解在己烷 (1 升) 中。然后, 添加喹啉 (1

毫升) 和林德拉 (Lindlar) 催化剂 (10 克)。安装 H_2 气瓶, 并用 H_2 清洗该混合物 5x。在氢条件下搅拌反应物。在 13 小时、17 小时、22 小时及 38 小时后, 过滤催化剂, 并且每次添加新催化剂 (10 克) 和喹啉 (1 毫升)。42 小时后, 停止反应, 通过硅藻土过滤催化剂, 并在减压下浓缩混合物。然后, 使粗制 **554-RB-241** 溶于 CH_2Cl_2 (700 毫升) 中, 添加 Et_3N (3.75 当量, 323 毫摩尔, 45 毫升)、 $BzCl$ (3 当量, 258 毫摩尔, 30 毫升) 和 DMAP (0.075 当量, 6.45 毫摩尔, 788 毫克), 并在室温及氮气下搅拌该混合物 96 小时。用以 $EtOAc$ (2 升) 和 0.1 N $NaOH$ 溶液 (800 毫升) 稀释该混合物。分离有机层, 并用 $EtOAc$ (2x500 毫升) 萃取水相。用 0.2 N $NaOH$ 溶液 (5x500 毫升)、盐水洗涤组合的有机萃取物, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并浓缩。用 5% $EtOAc$ / 己烷通过硅胶柱过滤该粗制化合物, 得到定量产率的受保护化合物 **554-RB-242**。



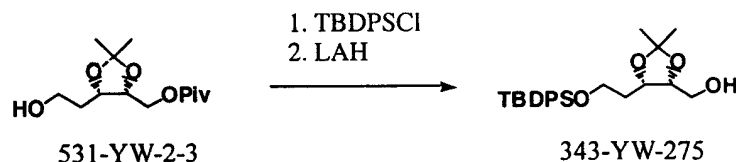
将 **554-RB-242** 溶解在 CH_2Cl_2 (500 毫升) 中, 添加 H_2O (250 毫升) 和 DDQ (1.1 当量, 94.6 毫摩尔, 21.3 克), 并在室温下激烈搅拌该混合物 4 小时。用 0.2 N $NaOH$ 溶液 (500 毫升) 淬灭该混合物, 并用 $EtOAc$ (2 升) 稀释。分离有机层, 并用 $EtOAc$ (2x500 毫升) 逆萃取水相。用 0.2 N $NaOH$ 溶液 (3x700 毫升)、盐水 (700 毫升) 洗涤组合的有机层, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并浓缩。用 10% $EtOAc$ / 己烷通过硅胶色谱法纯化该粗制残留物, 获得 39.9 克 (81 毫摩尔, 从乙炔的 3 个步骤 94%) 游离醇 **554-RB-244**。



在室温下向 **554-RB-244** (6.09 毫摩尔, 3.0 克) 在甲苯 (100 毫升) 中的溶液内, 添加 Ph_3P (1.7 当量, 10.4 毫摩尔, 2.71 克)。然后, 同时添加 CH_3I (1.3 当量, 7.92 毫摩尔, 0.49 毫升) 和 DEAD (1.1 当量, 6.70 毫摩尔, 1.45 毫升)。在室温下搅拌该混合

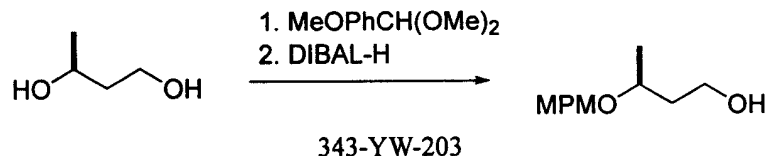
物 1.5 小时，之后将其倾倒在己烷中，并搅拌 10 分钟。过滤该沉淀物，并浓缩滤液。用 5% EtOAc / 己烷通过硅胶色谱法纯化该残留物，获得 3.40 克 (5.64 毫摩尔, 93%) 碘化物 **554-RB-260**。

C4-H 系列无环链段的制备:



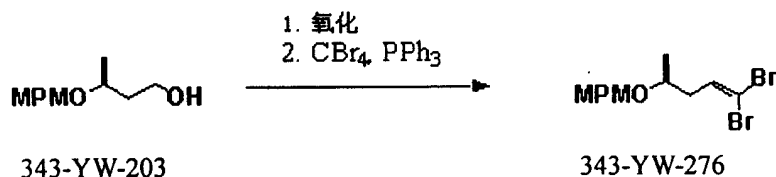
向 531-YW-2-3 (7.5 克) 在 20 毫升 DMF 中的溶液内，添加咪唑 (5 克) 和 TBDPSCI (8.4 克)。在添加过程中，观察放热。3 小时后，用 EtOAc 稀释，用水、NH₄Cl 饱和溶液和盐水洗涤。在干燥和过滤后，将其浓缩。用己烷 / EtOAc, 20:1 和 10:1 在硅胶上纯化该粗产物，得到 11.0 克所要产物。

使此产物溶于 200 毫升 THF 中。在 0℃ 下添加 LAH (1.4 克)。在 0℃ 下 10 分钟后，用水、1 N NaOH 淬灭该反应。在室温下搅拌该混合物 1 小时。然后将其过滤。浓缩组合的滤液至干涸。用己烷 / EtOAc, 10:1、4:1 及 2:1 在硅胶上纯化该粗产物，得到 9.0 克所所想产物 343-YW-275，其具有良好的 ¹HNMR 光谱。



向市售可得(s)-3-羟基丁醇 (10 克, Aldrich) 在 50 毫升 DMF 中的溶液内，添加 TsOH (20 毫克, 催化作用) 和 MeOPhCH(OMe)₂ (24 克)。在 35℃ 时，在具有低度真空的旋转蒸发器上，使其冷却，并用 NaHCO₃ 饱和水溶液淬灭该反应。用 EtOAc 萃取 (3x) 该混合物。用盐水洗涤 (2x) 有机层，干燥，并浓缩。用甲苯蒸发该粗产物 (3x)。

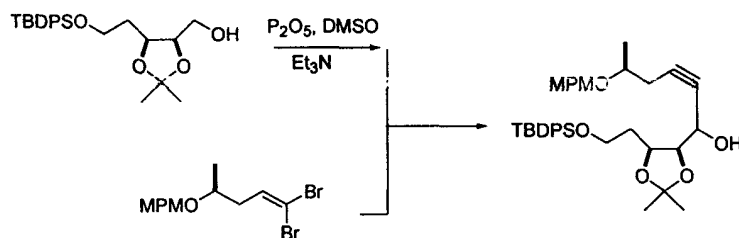
使该粗产物溶于 700 毫升 CH₂Cl₂ 中。在 0℃ 下，添加 DIBAL-H 溶液 (200 毫升, 1.0 M, 过量)。使反应物温热至室温过夜。然后在 0℃ 下，用甲醇 (50 毫升)、饱和 Na₂SO₄ 淬灭该反应。用 Et₂O (1.5 升) 稀释该混合物。搅拌 5 小时后，通过硅藻土垫片进行过滤。浓缩滤液以得到油状物。用己烷 / EtOAc, 10:1、6:1、3:1 及 1:1 在硅胶上纯化该油状物，得到 24 克所要产物 343-YW-203。



向 DMSO (3.7 毫升) 在 150 毫升 CH₂Cl₂ 中的溶液内，添加 343-YW-203 (3.6 克) 在 50

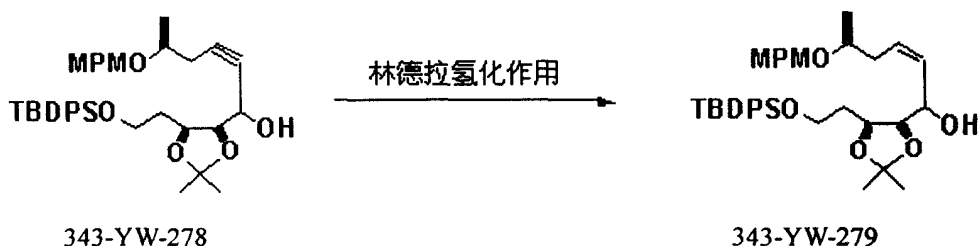
毫升 CH_2Cl_2 中之溶液。在 0°C 下，添加固体 P_2O_5 （6.06克）。使反应物温热至室温。在室温下搅拌1小时后，该反应转变成淡粉红色，并冷却至 0°C 。添加 Et_3N （12毫升）。在 0°C 下15分钟后，使其温热至室温。10分钟后，用饱和 NH_4Cl 淬灭该反应，并用 CH_2Cl_2 萃取（2x）。干燥有机层，并浓缩。使粗产物悬浮在 Et_2O 中，并过滤。浓缩滤液至干涸。

在 0°C 下向 PPh_3 （11.6克）在30毫升 CH_2Cl_2 中的溶液内，添加 CBr_4 （7.4克）。控制内部温度低于 10°C 。10分钟后，添加醛在20毫升 CH_2Cl_2 中的溶液。使内部温度达到 20°C 。将其温热至室温，并搅拌1小时。然后，将其倒入快速搅拌的戊烷溶液中。过滤该沉淀物。浓缩该等滤液。用己烷/ EtOAc ，20:1、15:1、10:1在硅胶柱上纯化该粗产物，得到4.4克所要产物343-YW-276。

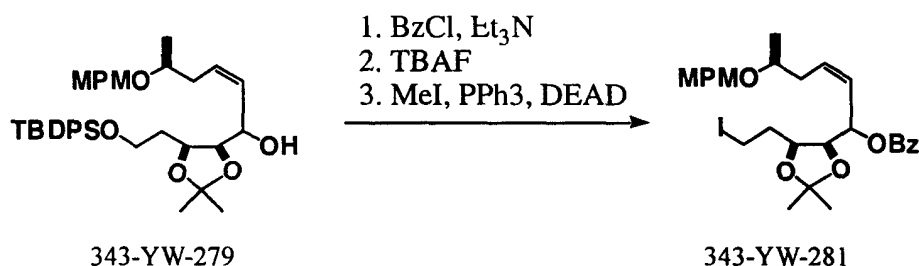


醇的氧化： 在 0°C 下向343-YW-275（3.6克）在25毫升 CH_2Cl_2 中的溶液内，添加DMSO（1.84毫升），接着加入 P_2O_5 （3.65克）固体。然后，使其温热至室温，历时1小时。冷却至 0°C 后，添加 Et_3N （5.94毫升）。在 0°C 下搅拌30分钟后，温热至室温。在室温下搅拌3小时后，用饱和 NH_4Cl 淬灭该反应，并用 CH_2Cl_2 萃取（2x）。用盐水洗涤有机层，干燥，并浓缩。用己烷/ EtOAc ，10:1、6:1及4:1在硅胶上纯化该粗产物，得到2.5克醛343-YW-277。

偶合： 在 -78°C 时向343-YW-276（4.5克，12.36毫摩尔，2当量）在35毫升THF中的溶液内，添加 $n\text{-BuLi}$ （5.4毫升，2.5M，2.2当量）。在 -78°C 下10分钟后，温热至室温，历时30分钟。在冷却回到 -78°C 后，添加343-YW-277（2.5克，6.06毫摩尔，1当量）在10毫升THF中的溶液。接着在30分钟后，温热至 0°C 。在 0°C 下4小时后，用 NH_4Cl 饱和和水溶液淬灭该反应，用 EtOAc 萃取（2x）。用盐水洗涤有机层，干燥，并浓缩。用己烷/ EtOAc ，20:1、15:1、10:1、6:1在硅胶上纯化该粗产物，得到2.5克所要产物343-YW-278，连同所回收的343-YW-276。



向 343-YW-278 (2.50 克) 在 100 毫升己烷中的溶液内, 添加林德拉催化剂 (330 毫克, 催化用) 与喹啉 (50 微升, 催化用)。在真空下脱气并用 H_2 再充填数次后, 在氢气瓶条件下搅拌 3 小时。然后过滤该催化剂, 并添加新鲜催化剂。在脱气后, 在氢条件下搅拌过夜。通过硅藻土过滤该反应。组合该等滤液, 并浓缩至干涸, 得到 2.4 克所要产物 343-YW-279。

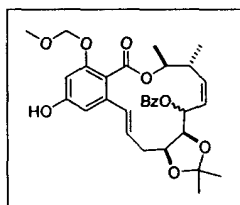


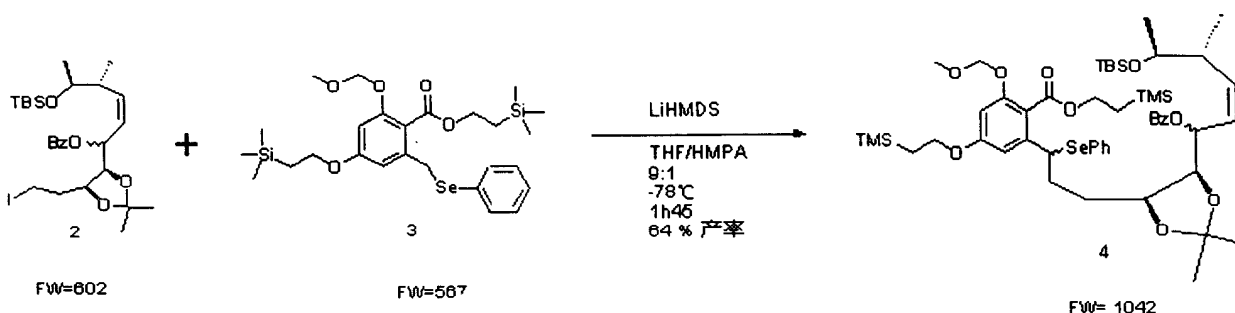
向343-YW-279 (2.4克) 在15毫升 CH_2Cl_2 中的溶液内, 添加 BzCl (0.9毫升)、 Et_3N (2毫升) 和 DMAP (50毫克)。18小时后, 添加另一200微升 BzCl 。总计24小时后, 用 NH_4Cl 饱和水溶液淬灭该反应, 并用 EtOAc 萃取 (2x)。用盐水洗涤有机层, 干燥, 并浓缩。用己烷/ EtOAc , 20:1、10:1及6:1在硅胶上纯化该粗产物, 得到2.2克所要的酯。

向来自上一步骤的酯在10毫升THF中的溶液内，添加固体TBAF。18小时后，用饱和 NH_4Cl 淬灭该反应，并用EtOAc萃取。用盐水洗涤有机层，干燥，并浓缩。用己烷/EtOAc，10:1、6:1、4:1及2:1在硅胶上纯化该粗产物，得到1.45克醇。

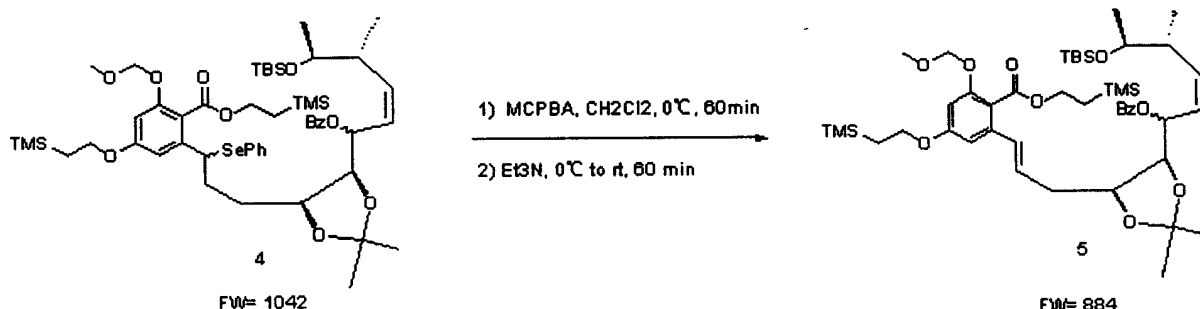
在室温下向来自上一步骤的醇和 PPh_3 (1.3克) 在20毫升甲苯中的溶液内, 同时添加 DEAD (750微升) 和MeI (250微升)。30分钟后, 用 CH_2Cl_2 稀释成透明溶液。然后, 伴随快速搅拌, 将其倒入戊烷中。通过硅藻土垫片过滤该沉淀物。浓缩滤液。用己烷/EtOAc, 20:1、10:1、8:1在硅胶上纯化该粗产物, 得到1.5克所要产物343-YW-281。获得了良好的 ^1H NMR。

供 C14 类似物合成用的先行苯酚中间物的制备:





将碘化物 2 (4.94 克, 8.2 毫摩尔, 1.0 当量) 和硒化物 3 (7.00 克, 12.3 毫摩尔, 1.5 当量) 溶解在 HMPA (10.0 毫升) 和 THF (90 毫升) 中。在 -78°C 下磁力搅拌所得混合物, 并经 50 分钟缓慢添加 LiHMDS (18.0 毫升, 9.0 毫摩尔, 1.1 当量, 在 THF 中的 LiHMDS 0.5 M, 添加速率为 0.32 毫升/分钟)。在 -78°C 下搅拌反应混合物 1 小时 45 分钟, 用饱和 NH_4Cl (200 毫升) 淬灭该反应, 用 H_2O 稀释, 添加乙酸乙酯 (500 毫升)。分离该等液层, 并用乙酸乙酯 (2x500 毫升) 萃取水层。用 H_2O (2x300 毫升) 洗涤组合的有机层, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并在减压下浓缩。在 SiO_2 柱上 (230-400 网目二氧化硅) 纯化该粗制油。在装载于管柱上之前, 将该等产物溶于己烷中。洗脱: 3%, 接着是 5% 乙酸乙酯/己烷。分离所要产物 4 (5.43 克, 产率 64%), 为粘性褐色油。

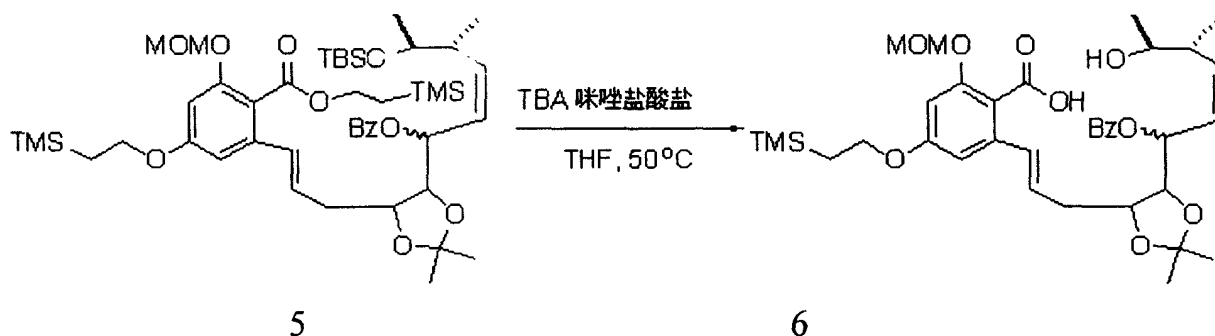


净化后为 16.3 克
(由于硒化物偶合产率为 30%)

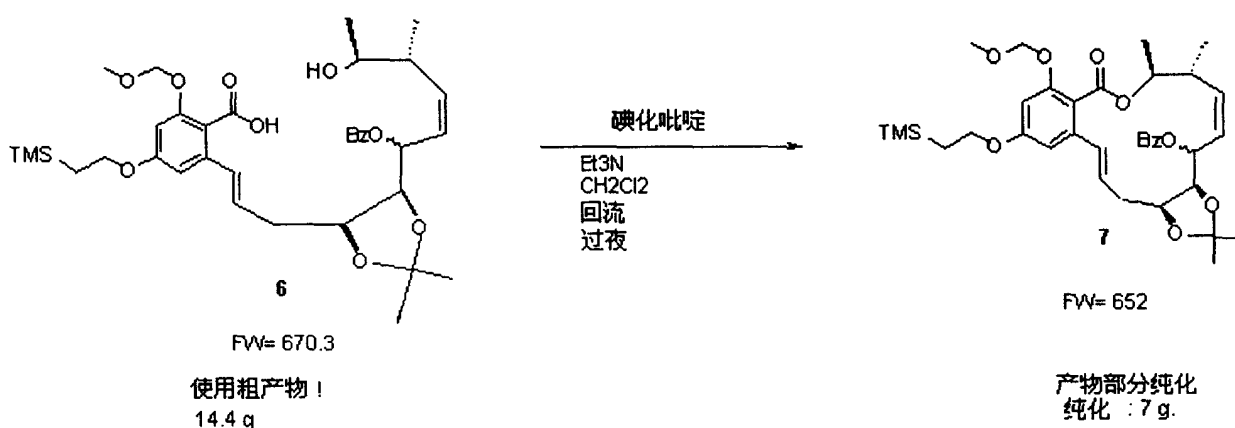
将粗制基质 4 (硒化物 3 与经偶合物质 4 的混合物, <58.9 毫摩尔) 溶解在 CH_2Cl_2 (750 毫升) 中, 冷却至 0°C, 并以少量分次添加 MCPBA (Aldrich, 57-86%, 43.5 克, >144 毫摩尔, 2.4 当量)。

第一份放热, 接近添加结束时, 未发现放热, T_{max} 为 4°C。在 0°C 下搅拌 45 分钟, 缓慢! 添加三乙胺 (50 毫升, 357 毫摩尔, 6 当量) 放热!, $T_{\text{max}}=10^\circ\text{C}$ 。一旦放热停止, 就使反应混合物温热至室温。在该温度下搅拌 60 分钟, 使用饱和 NaHCO_3 和蒸馏水制备 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (51.5 克) 溶液。分离该等液层; 用 CH_2Cl_2 萃取水层两次。用 Na_2SO_4 干燥组合的有机层, 过滤, 浓缩, 添加来自先前小规模操作的粗制物, 在 SiO_2 管柱上纯化 (1.25

千克, 230-400 网目硅胶, 得自 Silicycle)。将该粗制物质作为用 3% 乙酸乙酯/己烷和 230-400 网目硅胶制成的浆液, 装载于管柱上。洗脱: 3% (8 升)、7.5% (8 升) 和 10% (6 升) 乙酸乙酯/己烷。所要物质 5 (16.3 克, 30% 组合产率, 因硒化物偶合) 为粘性油状物。

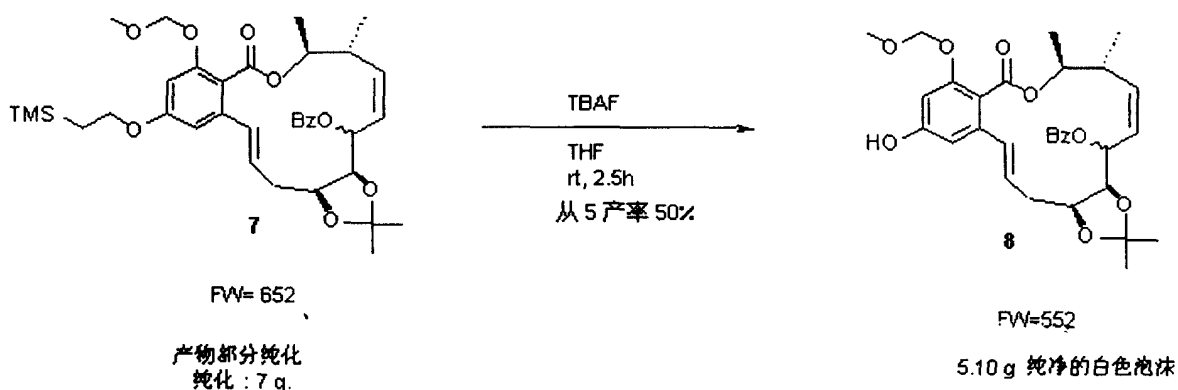


将基质 5 溶解在 THF (43 毫升) 中, 添加咪唑 HCl 缓冲的 TBAF 溶液 (60.5 毫升, 60.5 毫摩尔 TBAF, 3.4 当量 TBAF, 在 THF 中 1 M, 和 45 毫摩尔咪唑 HCl, 2.5 当量咪唑 HCl)。该缓冲溶液制备如下: 将咪唑 HCl 溶于市售 1 M TBAF/THF 溶液中, 得到摩尔浓度为 0.75 M 的所形成咪唑.HCl。在室温下搅拌所得反应混合物 2 分钟, 然后逐滴添加正规 TBAF 溶液 (76 毫升, 76 毫摩尔, TBAF 在 THF 中 1.0M)。在油浴中, 于 50 °C 时搅拌该反应混合物总计 88 小时, 冷却至室温, 添加饱和 NH_4Cl (300 毫升) 和 Et_2O (300 毫升)。分离该等液层, 并用 Et_2O (3x150 毫升) 萃取水层。组合该等有机层, 用盐水 (3x100 毫升) 洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩至干涸, 与 Et_2O (2x100 毫升) 共沸两次, 得到所要的 6, 将此粗制物用于下一步骤。



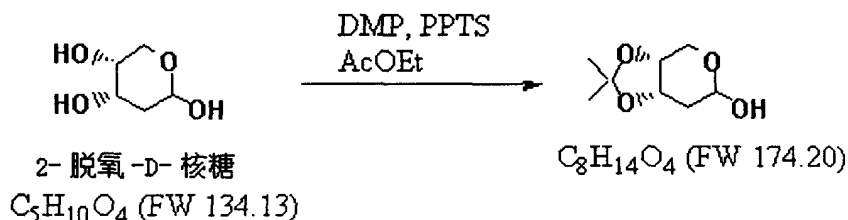
在配备有冷凝器和添液漏斗的 5 升三颈烧瓶中, 添加 CH_2Cl_2 (2 升), 接着加入三乙胺 (7.6 毫升, 54.0 毫摩尔, 3.0 当量) 和 2-氯-1-甲基碘化吡啶 (14.2 克, 54.0 毫摩尔, 3.0 当量)。使所得混合物温热至回流, 并逐滴添加羟基酸 6 的 CH_2Cl_2 溶液 (14.4 克粗制物, 在 230 毫升 CH_2Cl_2 中)。该添加花费 3 小时, 并在回流下搅拌所得反应混合物 12

小时, 然后冷却至室温, 过滤盐, 并在减压下除去 CH_2Cl_2 。使残留物溶于 Et_2O 中, 用饱和盐水和饱和 NaHCO_3 的 1:1 混合物洗涤。用 Et_2O 萃取水层两次。用盐水洗涤组合的有机层, 用 Na_2SO_4 干燥, 并在减压下浓缩, 在 SiO_2 柱上纯化 (250 克, 230-400 网目硅胶, 得自 Silicycle)。在装载于管柱上之前, 将粗制物溶于 CH_2Cl_2 中。洗脱: 15%、25%、35% 乙酸乙酯 / 己烷。将仍然稍微受污染的所要大环 7 (7 克) 直接用于下一步骤。



在室温下向 7 (7 克, <18 毫摩尔, 1.0 当量) 在 THF (40 毫升) 中的溶液内, 逐滴添加 TBAF (85 毫升, 85 毫摩尔, 4.7 当量, TBAF 在 THF 中 1M)。在室温下搅拌该反应混合物 3 小时, 然后, 用饱和 NH_4Cl (250 毫升) 和 Et_2O (250 毫升) 淬灭该反应。分离该等液层, 并用 Et_2O (2x150 毫升) 萃取水层。用盐水 (2x100 毫升) 洗涤有机层, 用 Na_2SO_4 干燥, 并在减压下浓缩, 在 SiO_2 柱上纯化 (75 克, 230-400 网目硅胶, 得自 Silicycle)。在装载于管柱上之前, 将粗制物溶于 CH_2Cl_2 (15-20 毫升) 中。使用 25% 乙酸乙酯 / 己烷制备管柱。洗脱: 25%、35%、50% 乙酸乙酯 / 己烷。所要物质 8 (5.10 克, 来自 5, 50% 组合产率) 为白色泡沫。

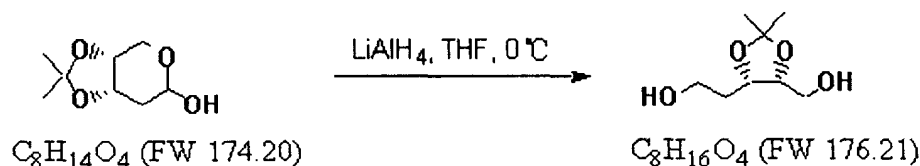
用于 C3-C4 修饰系列的中间物的制备:



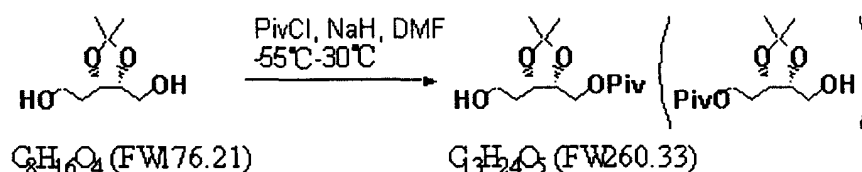
在室温及 N_2 下, 向 2-脱氧-D-核糖 (100.8 克, 0.75 摩尔, 可从 TCI 购得) 在 EtOAc (800 毫升) 中经搅拌的悬浮液内, 添加 2-甲氧基丙烯 (94 毫升, 0.98 摩尔, 1.3 当量, Aldrich) 和 PPTS (4.16 克, 17 毫摩尔, 2 摩尔%, Aldrich)。激烈搅拌混合物 3 小时。

然后, 过滤出不溶残渣 (保留 SM), 并将 TEA (4.6 毫升, 对 PPTS 为 2 当量) 添加至滤液中。在减压下浓缩所得滤液, 并通过硅胶闪蒸柱色谱法 (硅胶 4 千克, 己烷- EtOAc , 9:1 到 1:1, 作为洗脱剂) 纯化该残留物, 得到 68 克所要的无色油状化合物 (52

%)。



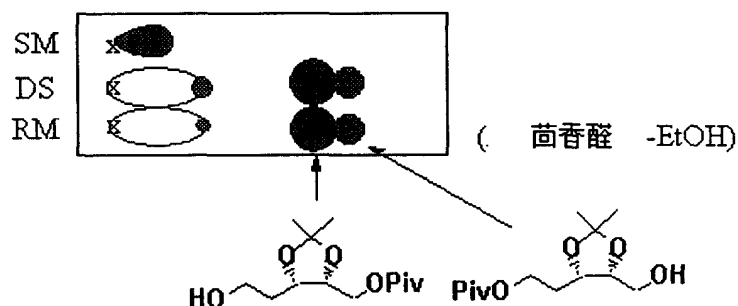
向 LiAlH_4 (9.26 克, 0.244 摩尔, 1.25 当量, Wako) 在于冰 / 盐水浴中冷却的 THF (200 毫升) 中的经搅拌悬浮液内, 在 N_2 下逐滴添加在 THF (600 毫升+100 毫升冲洗液) 中的 SM (68 克, 0.39 摩尔) (在约 1.5 小时内)。然后, 搅拌该混合物另外 15 分钟。通过小心添加 MeOH 淬灭之后, 连续添加 9.26 毫升水、9.26 毫升 10% NaOH 水溶液、27.78 毫升水, 并激烈搅拌混合物 1 小时。然后使用硅藻土滤出不溶性物质, 并用 EtOAc (500 毫升 x4) 洗涤, 并在减压下浓缩所得滤液, 在真空中干燥, 得到 62.23 克淡黄色油状粗产物 (90.5%)。



531-YW-2-3

向 NaH (8.09 克, 60% 油分散体, 202 毫摩尔, 2.2 当量, Wako) 在于冰 / 盐水浴中冷却的 DMF (200 毫升) 中的经搅拌悬浮液内, 在 N_2 下, 逐滴添加在 DMF (500 毫升+100 毫升冲洗液) 的 (16.2 克, 91.9 毫摩尔)。在室温下搅拌所得混合物 75 分钟。然后, 使混合物冷却至 -55°C (内部温度) **, 逐滴添加 PivCl (12.5 毫升, 102 毫摩尔, 1.1 当量, TCI) (在约 10 分钟内)。添加后, 使混合物温热至 -30°C 。

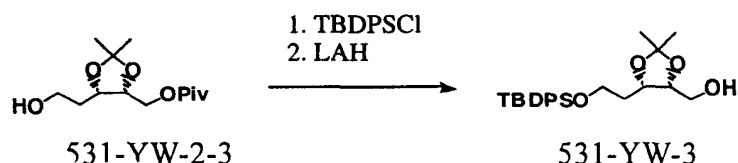
TLC (己烷 -AcOEt 2:3)



通过小心添加 NH_4Cl 饱和水溶液来实行淬灭, 然后用 EtOAc (1 升) 萃取混合物。用 EtOAc (500 毫升) 再萃取水层后, 用水 (0.6 升 x3)、盐水 (0.3 升) 洗涤组合的有机相, 并用无水 Na_2SO_4 干燥。在过滤干燥剂之后, 浓缩滤液, 并通过硅胶闪蒸柱色谱法 (硅胶 2.8 千克, 己烷-EtOAc, 2:1 至 1:1, 作为洗脱剂) 纯化该残留褐色油 (25.43 克), 得到 3.73 克较低极性非所要的受保护单醇 531-YW-2-2 (16%) 和 13.14 克极性所要产物 531-YW-2-3

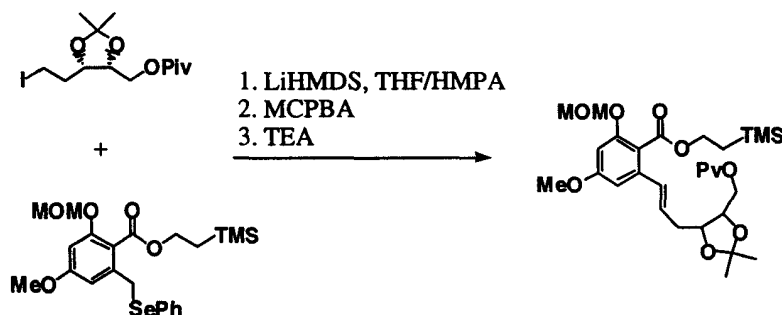
(55%), 各自为无色油。

碘化物形成:



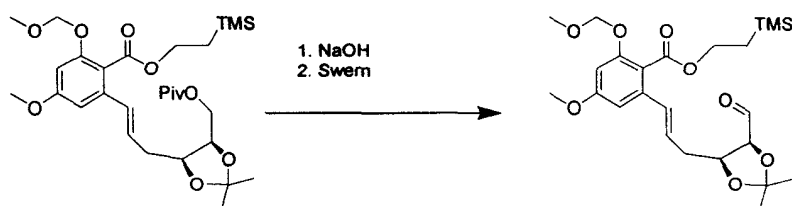
向531-YW-2-3 (9.5克, 36.5毫摩尔) 在400毫升甲苯中的溶液内, 添加 PPh_3 (18.3克, 62.1毫摩尔, 1.9当量)。然后在20分钟内, 通过两个注射泵, 同时添加MeI (2.94毫升, 47毫摩尔, 1.3当量) 和DEAD (6.29毫升)。在室温下搅拌20分钟后, 将其倒入经快速搅拌的戊烷溶液中。用少量 CH_2Cl_2 溶解该固体, 并添加到戊烷中。通过硅藻土过滤沉淀物, 用戊烷洗涤垫片。浓缩该等组合的滤液。用20:1、10:1、6:1己烷 / EtOAc在短硅胶柱上迅速纯化该粗制油。得到11.6克碘化物531-YW-3。

偶合:



在一个半小时内, 于 -78°C 时, 通过注射泵向碘化物 (531-YW-3, 11.6克, 31.3毫摩尔) 和硒化物 (509-HD-213, 24.5克, 50.9毫摩尔, 1.6当量) 在THF与HMPA的混合溶剂 (130毫升, 10:1比例) 中的溶液内, 添加LiHMDS的溶液 (94毫升, 0.5 M)。在 -78°C 下20分钟后, 使其温热至 0°C 。冷却回到 -10°C 后, 用 NH_4Cl 饱和水溶液淬灭该反应, 并用EtOAc萃取 (2x)。用盐水洗涤有机层, 干燥, 并浓缩。用己烷 / EtOAc, 20:1、10:1、6:1、4:1及2:1在硅胶上纯化该粗产物, 得到16.0克。

使来自上述的产物 (16克) 溶于 CH_2Cl_2 (200毫升) 中, 在 0°C 下添加 MCPBA (16克, 50.9毫摩尔, 1.6当量, 55%)。在 0°C 下15分钟后, 添加三乙胺 (20毫升, 过量)。30分钟后, 用饱和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液淬灭该反应。搅拌20分钟后, 用EtOAc萃取 (2x)。用饱和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 、饱和 NaHCO_3 、盐水洗涤有机层, 干燥, 并浓缩。用己烷 / EtOAc, 20:1、10:1、3:1在硅胶上纯化该粗产物, 得到12.5克所要产物531-YW-4 (在三个步骤中为83%)。

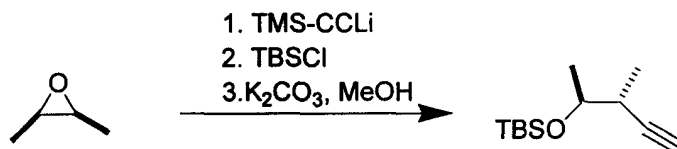


向酯（5.66克，10毫摩尔）在EtOH（100毫升）中的溶液内，添加50毫升1 N NaOH。在室温下搅拌反应物过夜。然后，用水稀释反应物，用EtOAc萃取（3x）。用盐水洗涤组合的有机层，干燥，并浓缩。在硅胶管柱上纯化，得到4.42克油状所要产物（92%）。

在-78℃下向(COCl)₂（2.2毫升，3当量）在50毫升CH₂Cl₂中的溶液内，缓慢添加DMSO。在-78℃下15分钟后，在-78℃下，将醇溶液（4.1克，3.5毫摩尔）添加到反应物中。在该温度下30分钟后，添加TEA（10.7毫升，9当量）。使反应物温热至室温。用饱和NH₄Cl淬灭该反应，用EtOAc萃取（2x）。用盐水洗涤组合的有机层，干燥，并浓缩至干涸。无需纯化将其用于下一反应。

将醛用作通过与适当乙炔或等效物偶合来合成C3-C4修饰物的通用中间物。

供 C3-C4 修饰用乙炔类的制备：

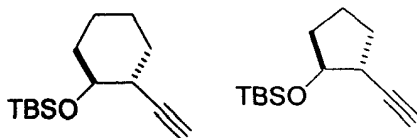


在-60℃下向TMS-乙炔（38.8毫升）在1升THF中的溶液内，添加n-BuLi（110毫升，2.5 M）。使反应物暂时温热至0℃，接着冷却回到-60℃。然后，通过注射泵缓慢添加BF₃·Et₂O（33.8毫升），接着加入环氧化物（15毫升）。在-60℃下搅拌1.5小时后，使其温热至室温，用饱和NH₄Cl淬灭该反应，用EtOAc萃取（2x）。干燥并浓缩有机层。用4:1己烷/EtOAc在硅胶柱上纯化该粗产物，得到13.9克油状所要产物。

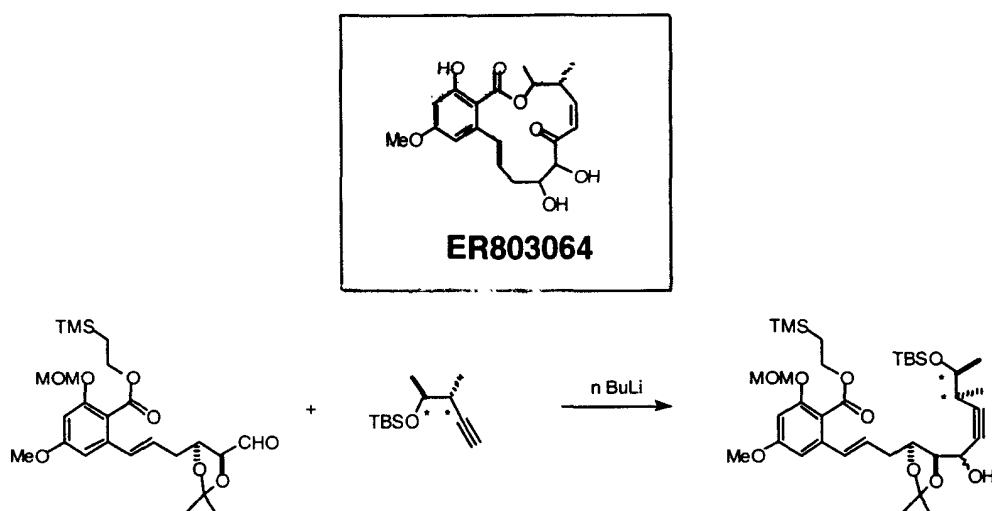
在标准条件下，用在二氯甲烷中的TBSCl和咪唑使醇甲硅烷基化。

室温下搅拌TBS保护的TMS-乙炔（8.7克）和K₂CO₃（8克）在甲醇中的混合物（120毫升）5小时。用EtOAc萃取（2x）。干燥并浓缩有机层。用己烷在硅胶上纯化该粗产物，得到6.17克无色油（95%）。

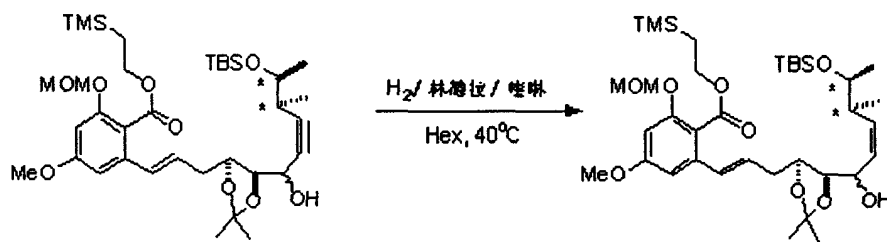
类似于上述制备方法制得了以下乙炔类类似于上述：



ER803064 的制备：



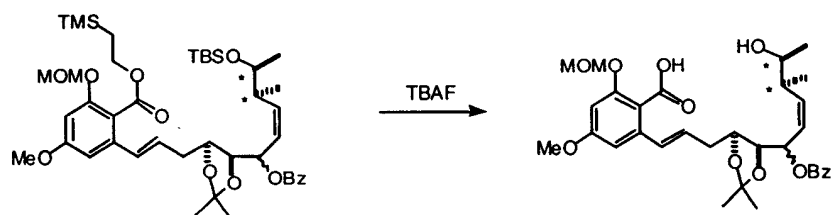
将乙炔 (2.65 克, 12.5 毫摩尔) 溶解在 30 毫升 THF 中, 并冷却至 -78°C 。添加在己烷中的 $n\text{-BuLi}$ (2.5N, 0.24 毫升)。在 -78°C 下搅拌该反应混合物 10 分钟, 然后, 通过经由套管添加醛 (3.0 克, 6.24 毫摩尔) 在 30 毫升 THF 中的溶液。在 -78°C 下搅拌反应混合物 30 分钟, 并缓慢温热至室温。用水淬灭该反应, 并用 EtOAc 萃取。在硅胶柱上纯化后, 得到 3.7 克淡黄色油状 509-HD-108, 产率 78%。



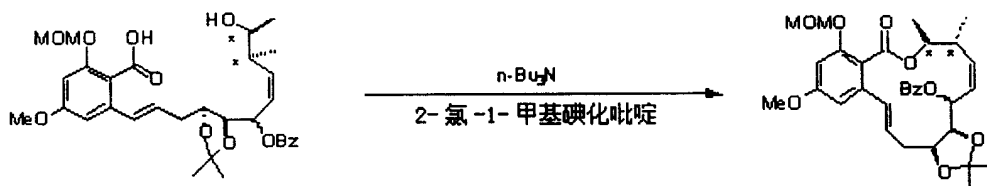
将 509-HD-108 (3.4 克, 4.91 毫摩尔) 溶解在 200 毫升己烷中。添加喹啉 (200 微升) 和林德拉催化剂 (500 毫克)。在 40°C 及 H_2 气瓶大气下搅拌该反应混合物总共 18 小时。然后滤出催化剂。获得定量淡黄色油 509-HD-112。



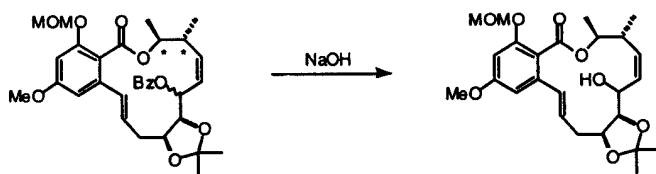
在室温下将 509-HD-112 (3.4 克, 4.9 毫摩尔) 溶解在 60 毫升二氯甲烷中。分别添加三乙胺 (1.71 毫升, 9.8 毫摩尔)、苯甲酰氯 (1.14 毫升, 12.2 毫摩尔) 和催化量的 DAMP。在搅拌 12 小时后, 添加 0.1 N 氢氧化钠溶液, 并用 EtOAc 萃取该反应混合物。在硅胶柱上纯化该粗产物, 得到无色油 509-HD-115, 产率 94%。



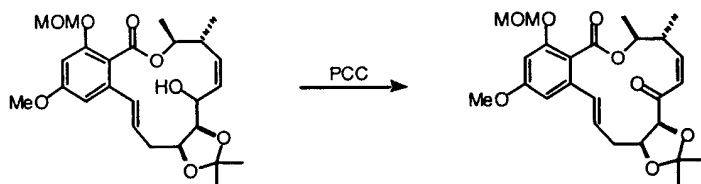
将 509-HD-115 (3.7 克, 4.64 毫摩尔) 溶解在 50 毫升 THF 中。添加 TBAF 的 THF 溶液 (1 N, 25 毫升)。在 50℃ 下加热该反应混合物 24 小时。用 Et₂O 稀释, 并用 H₂O 洗涤。在硅胶柱上纯化后, 获得淡黄色泡沫 509-HD-116, 产率 68%。



将 2-氯-1-甲基吡啶 (2.4 克, 9.5 毫摩尔) 和 n-Bu₃N (2.3 毫升, 9.5 毫摩尔) 溶解在 180 毫升二氯甲烷中, 并加热至回流。缓慢添加 509-HD-116 (1.85 克, 3.2 毫摩尔) 在 50 毫升 THF 中的溶液。加热该反应混合物 30 分钟。分别用 0.02 N 盐酸、饱和碳酸氢钠溶液和盐水进行洗涤。在硅胶柱上纯化后, 获得淡黄色泡沫 509-HD-118, 产率 62%。



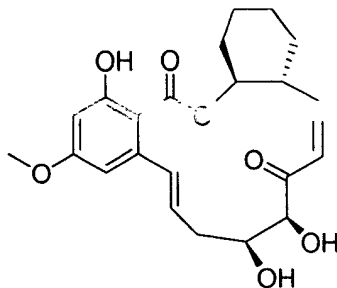
将 509-HD-118 (1.22 克, 2.2 摩尔) 溶解在 30 毫升乙醇中。添加氢氧化钠 (1 N, 21.5 毫升) 溶液。在室温下搅拌该反应混合物 48 小时。用 H₂O 稀释, 用 EtOAc 萃取。在硅胶柱上纯化后, 获得 346 毫克主要想要的单一异构体 509-HD-119B 无色油。



将 509-HD-119B (155 毫克, 0.34 毫摩尔) 溶解在 9 毫升二氯甲烷中。添加分子筛 (4 Å, 360 毫克) 和 PCC (360 毫克, 1.7 毫摩尔)。在室温下搅拌该反应混合物 1 小时。通过硅藻土后, 获得定量产率无色油 509-HD-125。



将 509-HD-125 溶于 2.5 毫升二氯甲烷中。然后添加氢氟酸 (6 N, 10 毫升)。在室温下搅拌该反应混合物 30 分钟。用另外的二氯甲烷稀释, 用水和饱和碳酸氢钠溶液洗涤。在硅胶充填柱上纯化后, 获得白色固体 ER803064, 产率 86%。

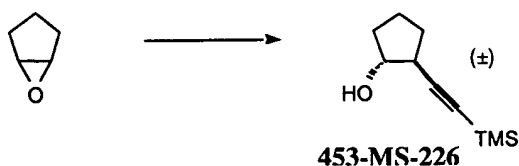


ER805149

从相应乙炔开始以类似方式合成了 ER805149。

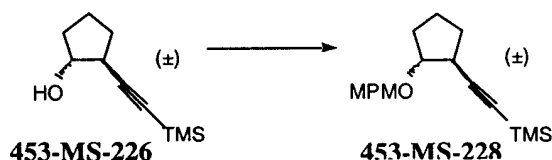
B2526 (具有所要二醇构型的反式环戊烷) 的制备

步骤 1



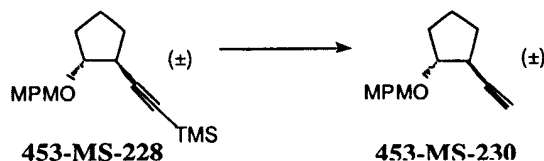
向(三甲基甲硅烷基)乙炔 (8.8 毫升, 62 毫摩尔) 在无水的 THF (100 毫升) 中的溶液内, 在 -78°C 及惰性大气下, 添加正-丁基锂 (24.9 毫升, 62 毫摩尔) 和三氟化硼乙醚络合物 (7.66 毫升, 62 毫摩尔) 的 2.5 M 溶液。然后, 用氧化环戊烯的溶液 (2.71 毫升, 31 毫摩尔) 逐滴处理该反应混合物。在 -78°C 下搅拌该反应混合物 1 小时, 接着温热至室温。进行通常处理得到化合物 453-MS-226 (3.92 克; 69%)。

步骤 2



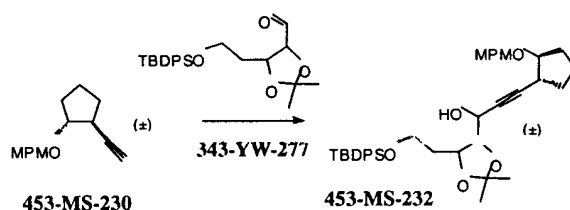
在室温及惰性大气下, 经时大约 15 分钟, 向 453-MS-226 (3.77 克, 20.67 毫摩尔) 和 2,2,2-三氟亚氮逐乙酸 4-甲氧基苄酯 (7 克, 24.8 毫摩尔) 在乙醚 (80 毫升) 中的混合溶液内, 逐滴添加三氟甲烷磺酸在乙醚 (0.62 毫升) 中的 1 M 溶液。在 10 分钟和 60 分钟时, 添加额外等分量 (各 1 毫升) 1 M 三氟甲烷磺酸溶液。进行通常处理, 并随后通过色谱法部分纯化, 得到不纯化合物 453-MS-228 (3.37 克, 大约 54%), 其无需进一步纯化用于下一步骤中。

步骤 3



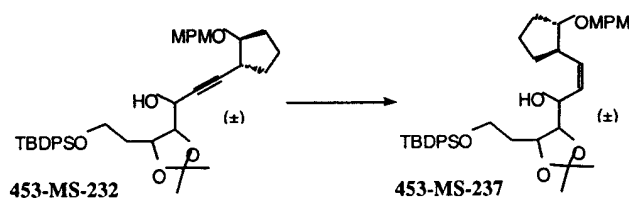
用碳酸钾（3.075克，0.022摩尔）处理不纯**453-MS-228**（3.37克，大约0.011摩尔）在甲醇（33毫升）中的溶液，并搅拌3.5小时。进行通常处理，接着色谱法纯化，得到化合物**453-MS-230**（2.22克，大约88%）。

步骤 4



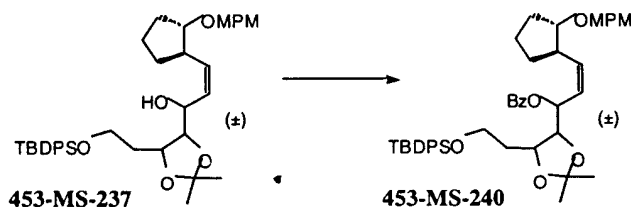
在-78℃及惰性大气下，向**453-MS-230**（1克，4.37毫摩尔）在无水THF（10毫升）中的溶液内，逐滴添加正-丁基锂的1.6 M溶液（2.73毫升，4.37毫摩尔）。在-78℃下搅拌该反应混合物10分钟，接着暂时温热至0℃，并冷却至-78℃。逐滴添加**343-YW-277**（1.5克，3.63毫摩尔）在无水THF（15毫升）中的溶液。在-78℃下搅拌该反应混合物30分钟，接着温热至室温。进行通常处理，接着色谱法纯化，得到化合物**453-MS-232**（1.90克，82%）。

步骤 5



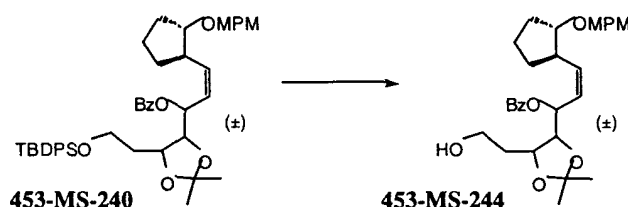
在室温及压力下，在林德拉催化剂（168毫克）和喹啉（30微升）存在下，使化合物**453-MS-232**（1.68克，2.61毫摩尔）在己烷（30毫升）中的溶液氢化20小时。在真空中过滤并浓缩，得到化合物**453-MS-237**（1.68克，假定定量），其无需纯化用于下一阶段。

步骤 6



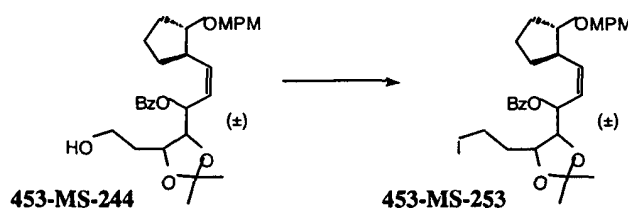
向化合物**453-MS-237** (1.61克, 2.5毫摩尔) 在无水二氯甲烷 (20毫升) 中的溶液内, 添加三乙胺 (2.09毫升, 15毫摩尔)、DMAP (30毫克, 0.25毫摩尔) 和苯甲酰氯 (0.58毫升, 5毫摩尔)。在室温下搅拌该反应混合物3天, 然后以常用方式处理。色谱法纯化, 得到化合物**453-MS-240** (1.29克, 69%)。

步骤 7



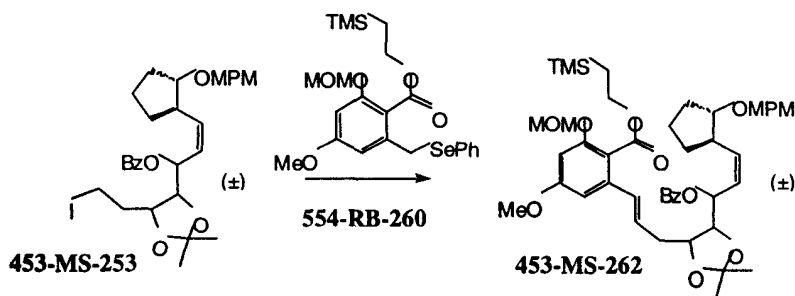
向化合物**453-MS-240** (300毫克, 0.4毫摩尔) 在THF (6毫升) 中的溶液内, 添加TBAF (210毫克, 0.8毫摩尔)。在室温下搅拌该反应混合物2.5小时, 然后以常用方式处理, 得到化合物**453-MS-244** (145毫克, 71%) (m/z : 533.2516测量值[M+23], 533.2510计算值)。

步骤 8



在惰性大气下, 使化合物**453-MS-244** (737毫克, 1.44毫摩尔) 和三苯膦 (682毫克, 2.6毫摩尔) 在无水甲苯 (10毫升) 中的混合溶液, 冷却至0℃。将叠氮二甲酸二苄酯 (1.033克, 3.46毫摩尔) 在甲苯 (5毫升) 中的溶液和碘化甲烷 (117微升; 1.88毫摩尔), 分别并同时添加到该反应混合物中, 历时大约15秒。在0℃下搅拌该反应混合物15分钟, 然后温热至室温。在室温下30分钟后, 以常用方式处理反应混合物。色谱法纯化, 得到化合物**453-MS-253** (550毫克, 61%)。

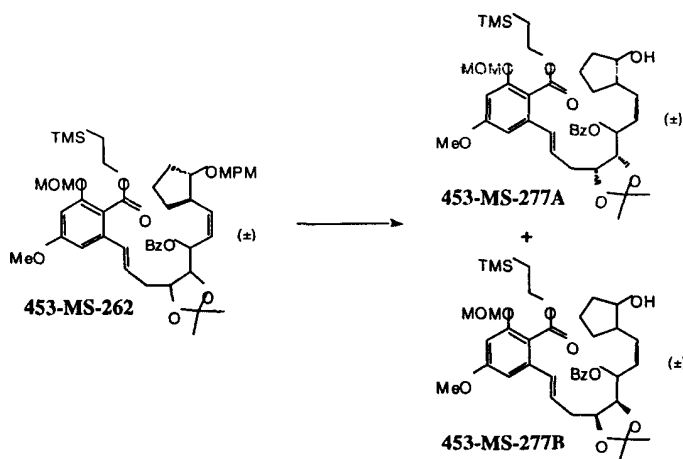
步骤 9



将化合物**453-MS-253** (475毫克, 0.765毫摩尔) 和化合物**554-RB-260** (519毫克,

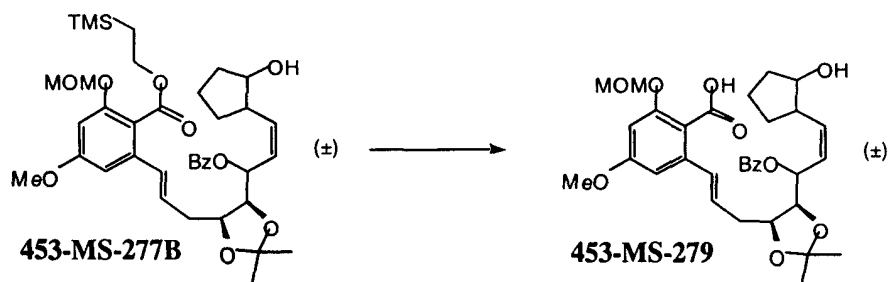
0.86毫摩尔)的混合物,溶于10% HMPA在THF中的溶液(6毫升)内,并在惰性大气下冷却至-78℃。然后,在30分钟内,逐滴添加LiHMDS在THF中的0.5 M溶液(1.83毫升,0.916毫摩尔)。在-78℃下搅拌该反应混合物1小时,接着用LiHMDS在THF(0.916毫升;0.916毫摩尔)中的1 M溶液加以处理。20分钟后,使反应混合物温热至0℃。以常用方式处理中间粗产物,并通过色谱法部分纯化。将该中间物溶于二氯甲烷(8毫升)中,并冷却至0℃。分次添加大约65%间-氯过苯甲酸(249毫克)在二氯甲烷(2毫升)中的溶液。30分钟后,添加三乙胺(0.65毫升),并进行通常处理,接着色谱法纯化,得到化合物**453-MS-262**(348毫克,47%)。

步骤 10



向化合物**453-MS-262**(440毫克,0.538毫摩尔)、二氯甲烷(20毫升)和水(10毫升)的激烈搅拌的两相混合物中,逐滴添加DDQ(147毫克,0.646毫摩尔)在二氯甲烷(15毫升)中的溶液。在室温下1小时后,以常用方式处理该反应混合物。色谱法纯化,得到经部分拆解的非对映异构体的二馏分:馏分A(较低极性):3种共洗脱非对映异构体的混合物-化合物**453-MS-277A**(190毫克);馏分B(较高极性):单一非对映异构体-化合物**453-MS-277B**(122毫克);(总产量:312毫克,83%)

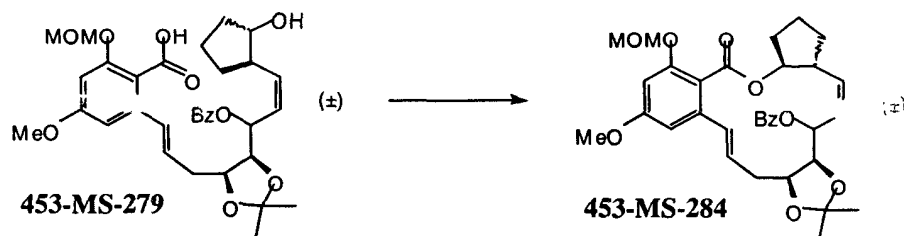
步骤 11



用TBAF(92毫克,0.35毫摩尔)在THF(1毫升)中的溶液处理化合物**453-MS-277B**(122毫克,0.175毫摩尔)在四氢呋喃(5毫升)中的溶液。在室温下搅拌该反应混合物

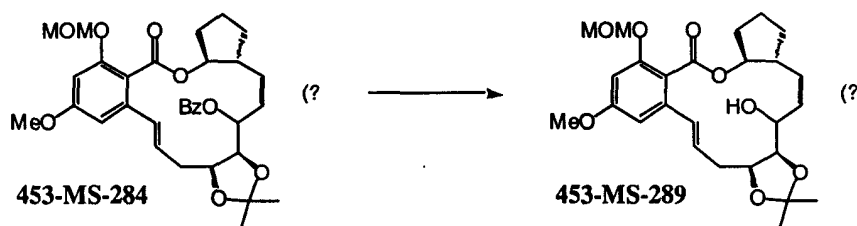
6小时，然后以常用方式处理，得到不纯化合物**453-MS-279**（104毫克），无需纯化将其用于下一阶段。

步骤 12



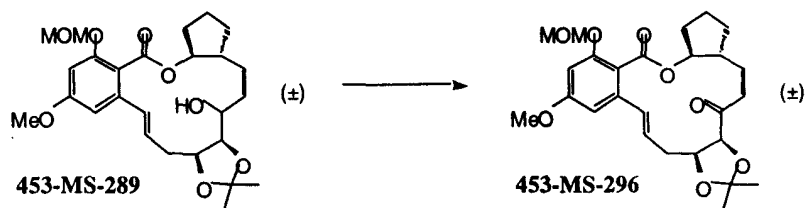
用2-氯-1-甲基碘化吡啶（45毫克，0.174毫摩尔）和三-正-丁胺（42微升，0.174毫摩尔），处理粗制化合物**453-MS-279**（80毫克，假定含有0.134毫摩尔）在二氯甲烷（30毫升）中的溶液。在回流下加热该反应混合物25分钟，然后冷却至室温。进行通常处理，并用色谱纯化，得到化合物**453-MS-284**（30毫克，从化合物**453-MS-277B** 39%）。

步骤 13



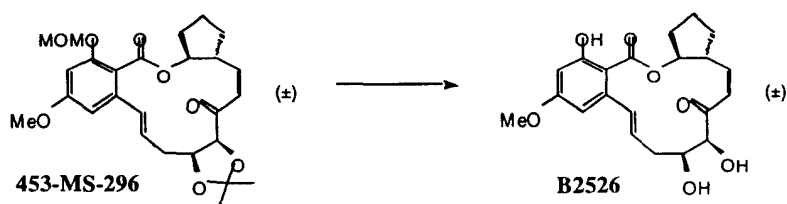
用1 M氢氧化钠水溶液（518微升）处理化合物**453-MS-284**（30毫克，51微摩尔）在乙醇（1毫升）和四氢呋喃（0.5毫升）混合物中的溶液，并在室温下搅拌大约3天。进行一般处理，接着色谱纯化，得到化合物**453-MS-289**（16毫克，65%）。

步骤 14



在粉末状4 Å分子筛（81毫克）存在下，用PCC（81毫克，0.375毫摩尔）处理化合物**453-MS-289**（15毫克，31.6微摩尔）在二氯甲烷（1.5毫升）中的溶液。在室温下激烈搅拌该反应混合物70分钟。用过量三乙胺碱化，接着部分色谱纯化，得到不纯化合物**453-MS-296**（大约7毫克），无需进一步纯化将其用于下一阶段。

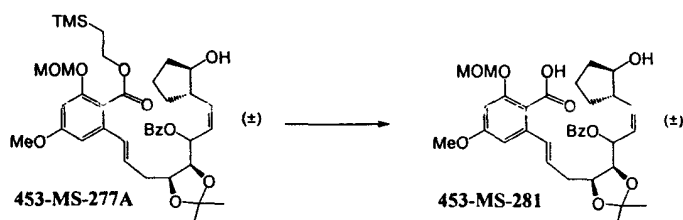
步骤 15



用48%氢氟酸（400微升）水溶液处理不纯化合物**453-MS-296**（大约7毫克）在乙腈（1600微升）和二氯甲烷（400微升）混合物中的溶液。25分钟后，进行一般处理，接着色谱纯化，得到化合物**B2526**（1.1毫克，从化合物**453-MS-289**大约6%）。

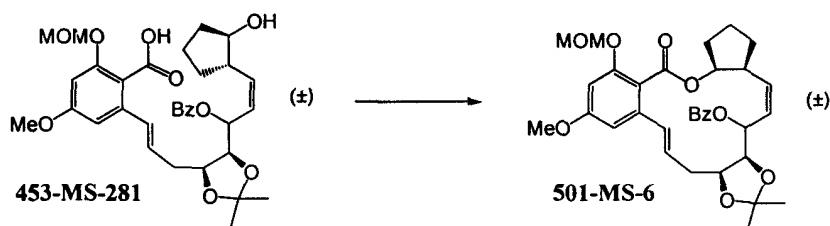
B2538（具有所要二醇构型的顺式环戊烷）的制备

步骤 1



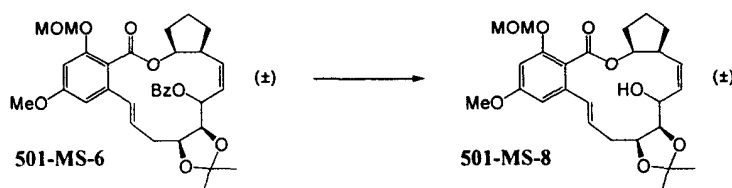
向化合物**453-MS-277A**（190毫克，0.273毫摩尔）在四氢呋喃（7毫升）中的溶液内，添加TBAF（143毫克，0.545毫摩尔）在THF（2毫升）中的溶液。在室温下1小时后，用另外的TBAF（20毫克，0.076毫摩尔）处理该反应混合物。再3小时后，将反应混合物以常用方式处理，得到不纯化合物**453-MS-281**（186毫克），无需纯化将其用于下一阶段。

步骤 2



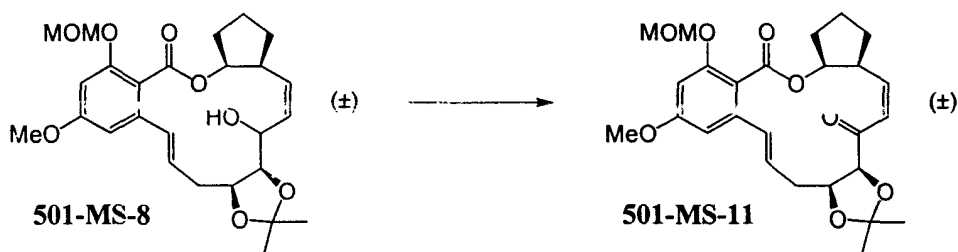
在室温及惰性大气下，向三苯膦（31.5毫克，0.12毫摩尔）在无水四氢呋喃（2.5毫升）中的溶液内，添加叠氮二甲酸二乙酯（19毫升；0.12微摩尔）。添加不纯化合物**453-MS-281**（36毫克，0.06毫摩尔）在无水四氢呋喃（2.5毫升）中的溶液。90分钟后，添加另外的三苯膦（31.5毫克，0.12毫摩尔）和叠氮二甲酸二乙酯（19毫升，0.12微摩尔）。再30分钟后，将反应混合物以常用方式处理。色谱纯化，得到化合物**501-MS-6**（19毫克，从化合物**453-MS-277A**，54%）。

步骤 3



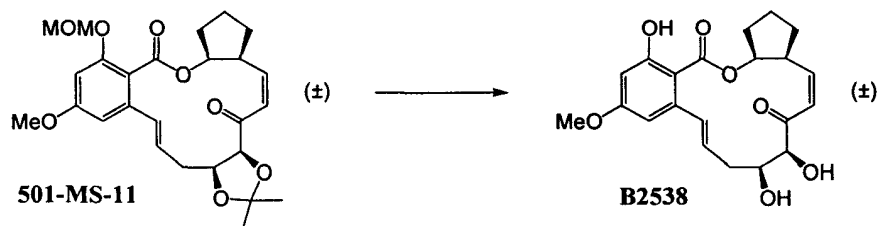
用1 M NaOH水溶液（380微升）处理化合物**501-MS-6**（19毫克，32.8微摩尔）在乙醇（1毫升）与THF（0.5毫升）混合物中的溶液，并在室温下搅拌大约17小时。然后，将反应混合物加热至100℃，持续大约30分钟。进行一般处理，得到化合物**501-MS-8**（15.5毫克，定量）。

步骤 4



在粉末状4 Å分子筛（85毫克）存在下，用PCC（85毫克，0.39毫摩尔）处理化合物**501-MS-8**（15.5毫克，32微摩尔）在二氯甲烷（3.2毫升）中的溶液。在室温下激烈搅拌该反应混合物2小时。以过量三乙胺碱化，接着色谱纯化，得到化合物**501-MS-11**（12.5毫克，83%）。

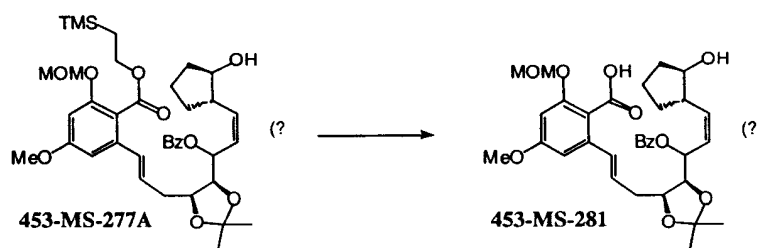
步骤 5



用48%氢氟酸水溶液（600微升）处理化合物**501-MS-11**（12毫克，25微摩尔）在乙醇（2400微升）和二氯甲烷（600微升）混合物中的溶液。1小时后，进行一般处理，接着色谱纯化，得到化合物**B2538**（4毫克，41%）（ m/z : 411.1[M+23, 100%], 412.1[35%]）。

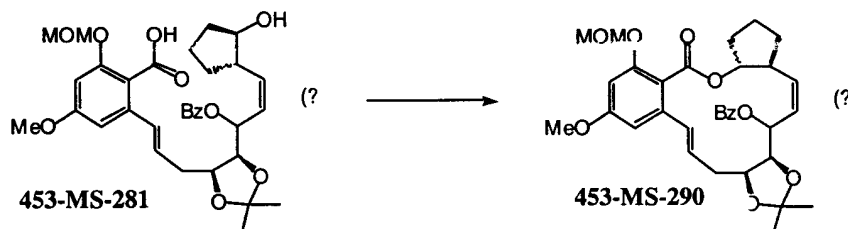
B2522（具有非所要的二醇构型的反式环戊烷）的制备

步骤 1



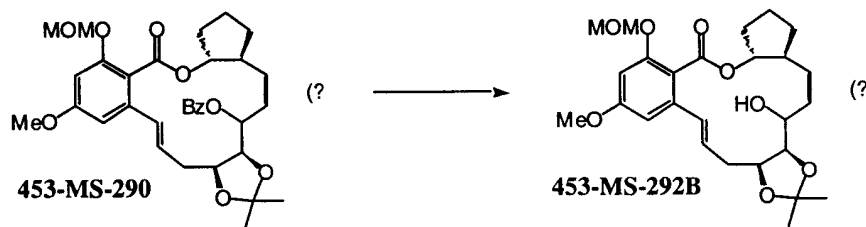
用TBAF(143毫克, 0.545毫摩尔)在THF(2毫升)中的溶液处理化合物**453-MS-277A**(190毫克, 0.273毫摩尔)在THF(7毫升)中的溶液。在室温下搅拌该反应混合物6小时, 然后以常用方式处理, 得到不纯化合物**453-MS-281**(186毫克), 无需纯化将其用于下一阶段。

步骤 2



用2-氯-1-甲基碘化吡啶(84毫克, 0.327毫摩尔)和三-正-丁胺(78微升, 0.327毫摩尔)处理粗制化合物**453-MS-281**(150毫克, 假定含有0.251毫摩尔)在二氯甲烷(15毫升)中的溶液。在回流下加热该反应混合物40分钟, 用另外的2-氯-1-甲基碘化吡啶(84毫克, 0.327毫摩尔)和三-正-丁(胺78微升, 0.327毫摩尔)加以处理。在回流下再加热该反应混合物1小时, 然后冷却至室温。进行一般处理和色谱纯化, 得到化合物**453-MS-290**(72毫克, 从化合物**453-MS-277A**, 50%)。

步骤 3



用1 M NaOH水溶液(1.24毫升, 1.24毫摩尔)处理化合物**453-MS-290**(72毫克, 0.124毫摩尔)在乙醇(2.4毫升)与THF(1.2毫升)混合物中的溶液, 并在室温下搅拌大约4天。进行一般处理, 接着色谱纯化, 得到经部分拆解化合物的三馏分:

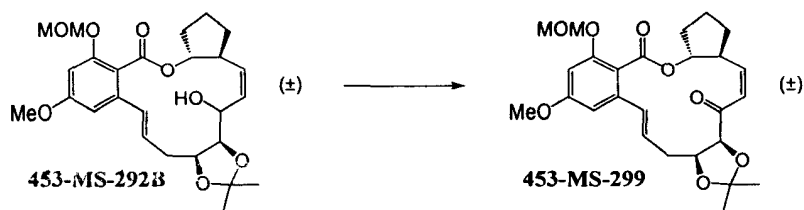
馏分A(较低极性): 非对映异构体的未确定混合物(10毫克);

馏分B(较高极性): 2种非对映异构体的混合物-化合物**453-MS-292B**(46毫克);

馏分C(最高极性): 起始物质**453-MS-290**的单一非对映异构体(2毫克);

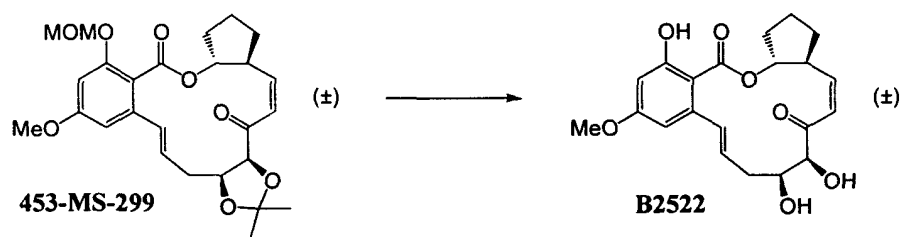
(总产量: 56毫克; 95%)

步骤 4



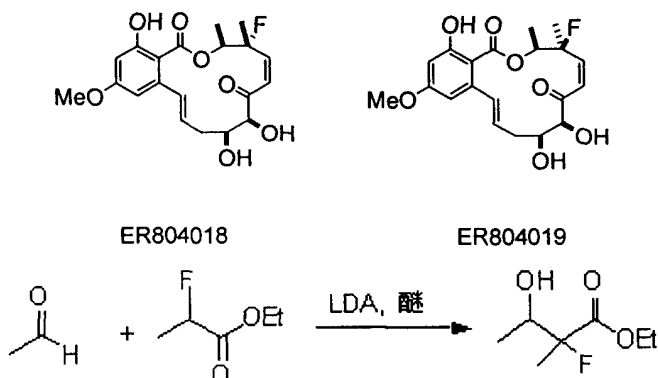
在粉末状4 Å分子筛(109毫克)存在下,用PCC(109毫克,0.505毫摩尔)处理化合物**453-MS-292B**(20毫克,42微摩尔)在二氯甲烷(2毫升)中的溶液。在室温下激烈搅拌该反应混合物55分钟。以过量三乙胺碱化,接着色谱纯化,得到化合物**453-MS-299**(17毫克,86%)。

步骤 5

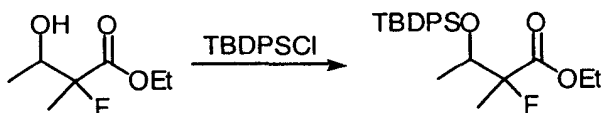


用48%氢氟酸水溶液(1毫升)处理化合物**453-MS-299**(19毫克,0.04毫摩尔)在乙腈(4毫升)与二氯甲(烷1毫升)混合物中的溶液。35分钟后,进行一般处理,接着色谱纯化,得到化合物**B2522**(9毫克,58%)(m/z : 411.1443测量值[M+23], 411.1420计算值)。

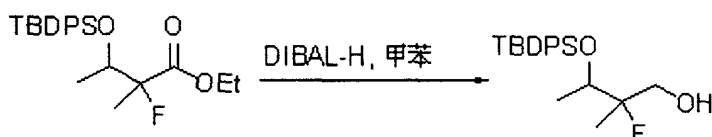
ER804018 和 ER804019 (C4-F):



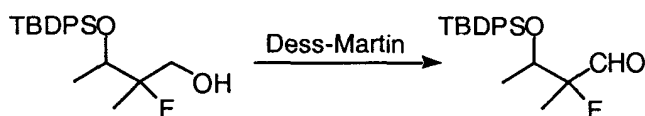
在-78℃下,将LDA(2.0M,36毫升)添加至2-氟代丙酸乙酯(7.23克)和乙醛(13.5毫升)在(100毫升)中的溶液内。在该添加完成后,将反应烧瓶保持于冰浴中,并逐渐温热至室温。在过夜搅拌后,用氯化铵水溶液淬灭该反应。用醚萃取水相,并用硫酸钠干燥组合的有机相。脱去溶剂,并在真空中蒸馏残留物,得到541-YJ-97(4.22克)。



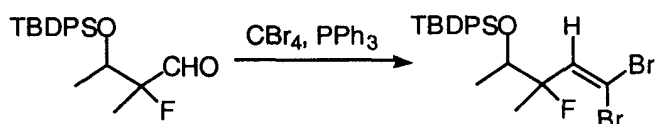
将氯-第三丁基二苯基硅烷添加到 541-YJ-97 (4.22 克) 与咪唑 (3.5 克) 在二氯甲烷 (50 毫升) 中的混合物内, 并搅拌过夜。将碳酸氢钠水溶液添加到此反应混合物中。用醚萃取水相, 并用硫酸钠干燥组合的有机相。除去溶剂, 并用闪蒸色谱仪 (己烷/乙酸酯, 50/1) 纯化残留物, 得到 541-YJ-99 (7.55 克)。



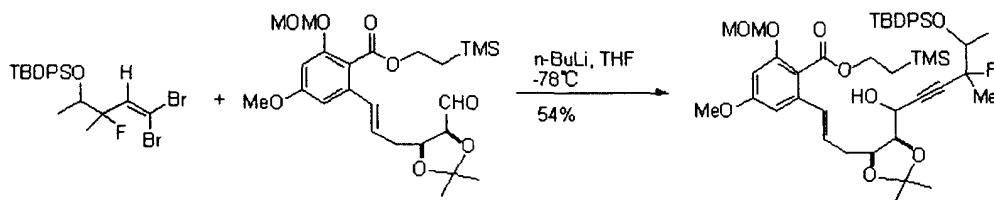
在 0℃ 下将甲苯中的 DIBAL-H (1.0M, 25 毫升), 添加到甲苯中的 541-YJ-99 (85 毫升) 内。在一小时内, 用甲醇/水淬灭此反应, 并通过硅藻土过滤。通过闪蒸色谱仪纯化残留物, 得到 541-YJ-101 (536 毫克)。



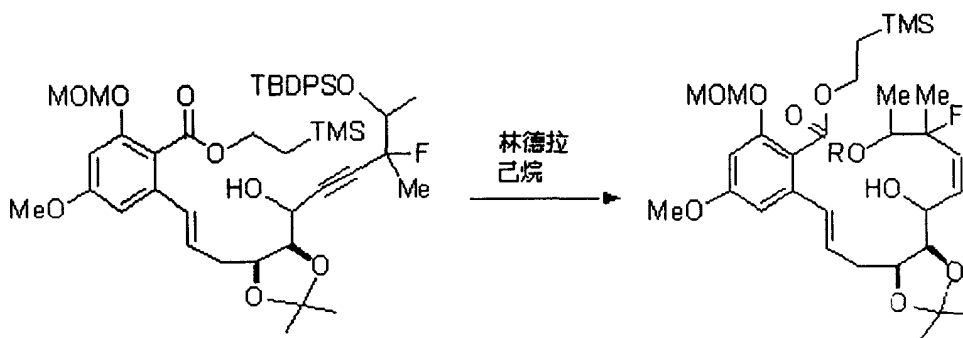
在室温下将 Dess-Martin 全碘烷添加到二氯甲烷 (15 毫升) 中的 541-YJ-101 (511 毫克) 内。在 40 分钟内, 用醚稀释此混合物, 并通过硅藻土过滤。浓缩该滤液, 并通过预 TLC (己烷 / 乙酸酯, 7/1) 纯化残留物, 得到 541-YJ-105 (355 毫克, 70%)。



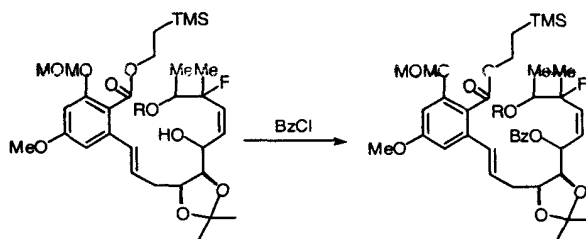
在室温下将三苯膦 (2.08 克) 添加到二氯甲烷中的四溴化碳 (1.31 克) 内。在搅拌 40 分钟后, 添加 541-YJ-105, 并搅拌 2 小时。浓缩此混合物, 并通过硅胶 (己烷 / 乙酸酯, 7/1) 过滤, 产生 541-YJ-106 (452 毫克, 89%)。



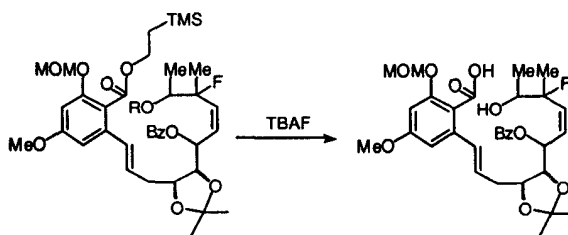
在-78℃下将正-丁基锂(2.5M, 0.74 毫升)添加到 THF (10 毫升)中的 541-YJ-106 (450 毫克)内。一小时后, 添加 541-YJ-108。在 0℃下保持反应物一小时, 并温热至室温, 然后用氯化铵水溶液淬灭该反应。用醚萃取水相, 并用硫酸钠干燥组合的有机相。脱去溶剂, 并用 TLC (己烷 / 乙酸酯, 4/1) 纯化残留物得到 541-YJ-109 (394 毫克, 54 %)。



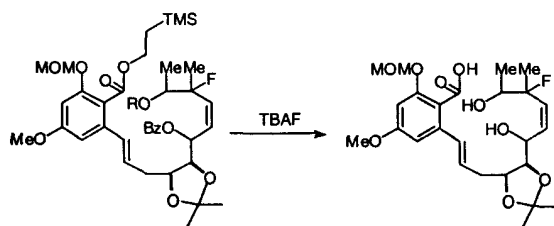
用氢填充林德拉催化剂（420 毫克）和 541-YJ-109（390 毫克）在己烷（8 毫升）中的悬浮液，并搅拌过夜。通过硅藻土过滤此悬浮液，并用乙酸酯冲洗。浓缩滤液，得到 541-YJ-111（378 毫克）。



在室温下将苯甲酰氯（254 毫克）和 DMAP（催化量）添加到 541-YJ-111（378 毫克）及三乙胺（0.5 毫升）在二氯甲烷（7 毫升）中的溶液内。保持混合物搅拌过夜，并用碳酸氢钠水溶液淬灭此反应。用醚萃取水相，并用硫酸钠干燥组合的有机相。脱去溶剂，并用 TLC（己烷 / 乙酸酯，7/1）纯化残留物得到 541-YJ-115（419 毫克）。

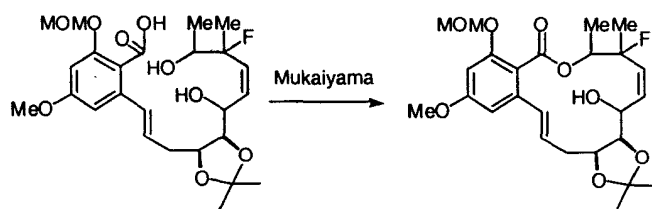


将 541-YJ-115（419 毫克）和 TBAF（1.0M，2.2 毫升）在 THF（8 毫升）中的溶液保持搅拌过夜，然后用水稀释。用醚萃取水相，并浓缩。用 TLC（二氯甲烷 / 甲醇，10/1）纯化残留物，得到 541-YJ-116（194 毫克）。

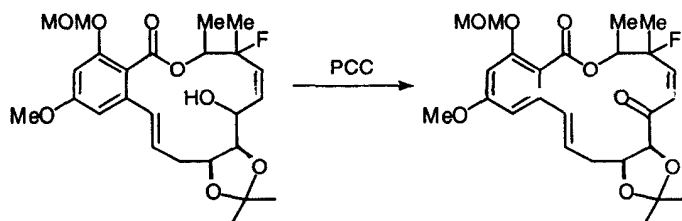


将 541-YJ-115（419 毫克）和 TBAF（1.0M，2.2 毫升）在 THF（8 毫升）中的溶液保持搅拌过夜，然后用水稀释。用醚萃取水相，并浓缩。用 TLC（二氯甲烷 / 甲醇，10/1）

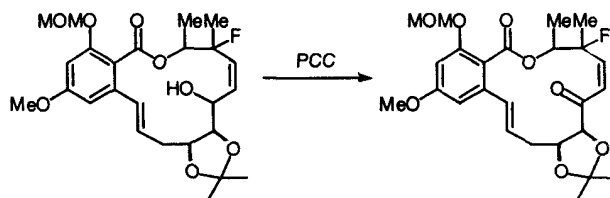
纯化残留物，得到 541-YJ-116' (21 毫克)。



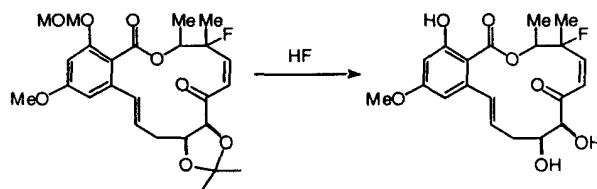
将 541-YJ-116 (21 毫克) 添加到 2-氯-1-甲基碘化吡啶 (32 毫克) 和三丁胺 (23 毫克) 在二氯甲烷 (4 毫升) 中的回流液内。回流 2 小时后，搅拌此混合物过夜。用醚稀释混合物，并用 HCl (1.0N) 和水洗涤。用 TLC (己烷 / 乙酸酯, 1/1) 纯化残留物，得到 541-YJ-118-1 (7.7 毫克) 和 541-YJ-118-2 (8.4 毫克)。



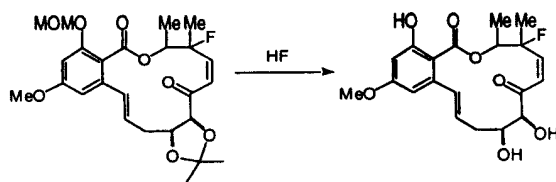
在室温下将 PCC 添加到 541-YJ-118-1 (7.7 毫克) 和 MS4A 在二氯甲烷 (2 毫升) 中的悬浮液内。将混合物搅拌 3 小时，并通过硅胶过滤。以乙酸酯洗脱此硅胶，并浓缩，得到 541-YJ-119 (3.3 毫克)。



在室温下将 PCC 添加到 541-YJ-118-2 (8.4 毫克) 与 MS4A 在二氯甲烷 (2 毫升) 中的悬浮液内。将混合物搅拌 3 小时，并通过硅胶过滤。用乙酸酯洗脱此硅胶，并浓缩，得到 541-YJ-120 (3.0 毫克)。

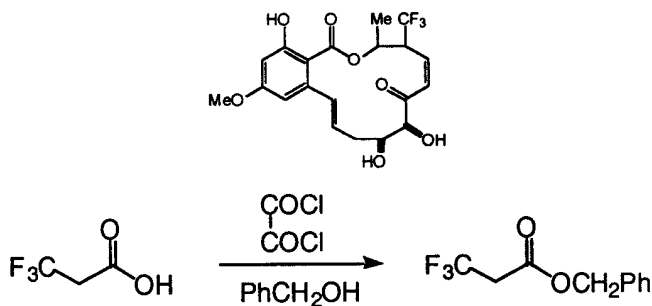


将氢氟酸 (49%, 1 毫升) 添加到在乙腈 (3 毫升) 中的 541-YJ-119 (8.0 毫克) 内，并搅拌 15 分钟。将混合物以水稀释，并用二氯甲烷萃取。浓缩有机相，并用短硅胶垫纯化，产生 541-YJ-126 (5.1 毫克, ER-804018)。

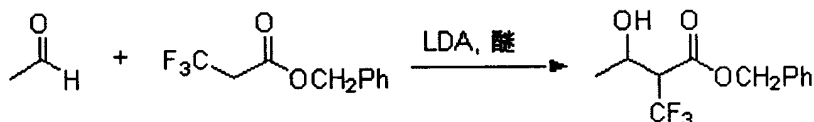


将氢氟酸（49%，1毫升）添加到乙腈（3毫升）中的541-YJ-120（6.0毫克）内，并搅拌15分钟。将混合物以水稀释，并用二氯甲烷萃取。浓缩有机相，并用短硅胶垫纯化，产生541-YJ-126（3.1毫克，ER-804019）。

ER804142 和 ER804143、C4-CF₃ 类似物的制备:



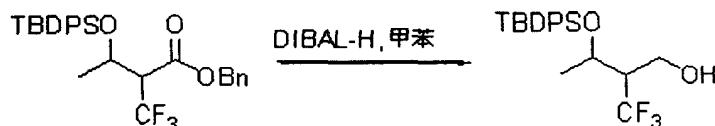
于室温下，在纯三氟乙酸（10.0克）中，添加草酰氯（7.5毫升），并在50℃下保持混合物过夜。然后添加苯甲醇，并保持搅拌10小时。用碳酸氢钠水溶液淬灭此反应，并用氯仿萃取。脱去溶剂，并用闪蒸色谱仪（己烷/乙酸酯，20/1）纯化残留物，得到541-YJ-139（16.05克，94%）。



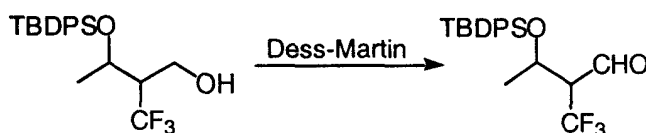
在-78℃下将LDA（1.5M，53.9毫升）添加到541-YJ-139（7.23克）和乙醛（20.6毫升）在THF（180毫升）中的溶液内。在此添加完成后，将反应烧瓶保持在冰浴中，并逐渐温热至室温。过夜搅拌后，用氯化铵水溶液淬灭该反应。用醚萃取水相，并用硫酸钠干燥组合的有机相。脱去溶剂，并用闪蒸色谱仪（己烷/乙酸酯，20/1至10/1）纯化残留物，得到541-YJ-141（10.26克，53%）。



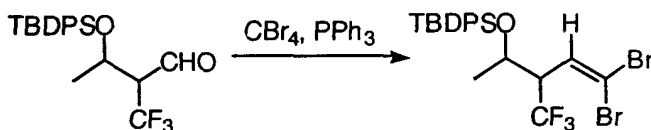
将氯-第三丁基二苯基硅烷（12.2毫升）添加到541-YJ-141（10.26克）和咪唑（10.7克）在二氯甲烷（200毫升）中的混合物内，并搅拌过夜。将碳酸氢钠水溶液添加到此反应混合物中。用氯仿萃取水相，并用硫酸钠干燥组合的有机相。脱去溶剂，并用闪蒸色谱仪纯化（己烷/乙酸酯，40/1）残留物，得到541-YJ-143（14.94克，76%）。



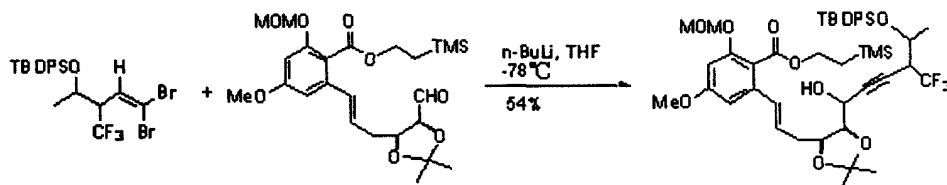
在 0℃ 下将甲苯中的 DIBAL-H (1.0M, 89.4 毫升) 添加到甲苯中的 541-YJ-143 (300 毫升) 内。在一个半小时内, 用甲醇/水 (70 毫升/45 毫升) 淬灭该反应, 并通过硅藻土过滤。用闪蒸色谱仪纯化 (己烷/乙酸酯, 10/1) 残留物, 产生 541-YJ-144 (7.38 克, 62%)。



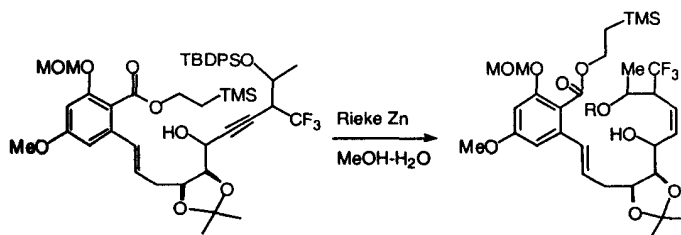
在室温下将 Dess-Martin 全碘烷 (9.47 克) 添加到二氯甲烷 (150 毫升) 中的 541-YJ-144 (7.38 克) 内。在一小时内, 用乙醚稀释此混合物, 并通过硅藻土过滤。浓缩滤液, 并用闪蒸色谱仪 (己烷/乙酸酯, 10/1) 纯化残留物, 得到 541-YJ-145 (7.37 克)。



在室温下将三苯膦 (39.2 克) 添加到二氯甲烷中的四溴化碳 (24.74 克) 内。在搅拌 45 分钟后, 添加 541-YJ-145 (7.37 克), 并搅拌 3 小时。浓缩此混合物, 并用闪蒸色谱仪 (二氯甲烷) 加以纯化, 得到 541-YJ-146 (8.74 克, 85%)。

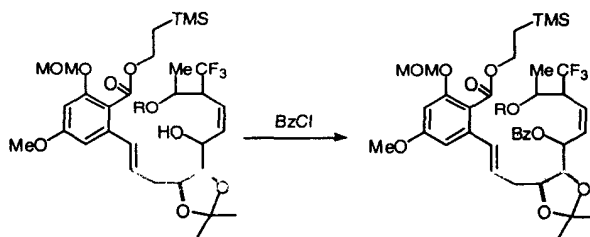


在 -78℃ 下将正-丁基锂 (2.5M, 3.47 毫升) 添加到在 THF (20 毫升) 中的 541-YJ-106 (2.39 克) 内。一小时后, 在 -78℃ 下添加 343-YW-277 (0.98 克)。将反应物在 0℃ 下保持一小时, 然后温热至室温, 接着用氯化铵水溶液淬灭此反应。用醚萃取水相, 并用硫酸钠干燥组合的有机相。脱去溶剂, 并用闪蒸色谱仪 (己烷/乙酸酯, 3/1) 纯化残留物得到 541-YJ-148 (1.40 克, 65%)。

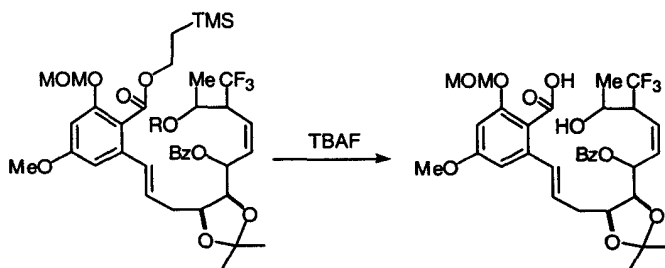


在室温下将 Rieke 锌的悬浮液 (9.0 毫升) 小心添加到甲醇-水 (20 毫升/2 毫升)

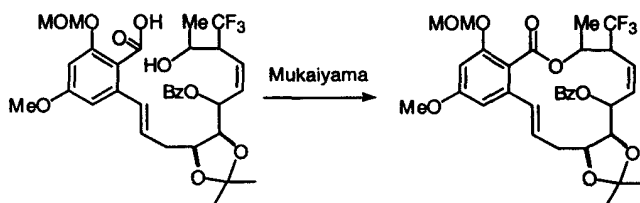
中的 541-YJ-148 (390 毫克) 内。在 70℃ 下加热此悬浮液一个半小时。通过硅藻土过滤混合物, 并用乙酸酯冲洗。浓缩滤液, 得到 541-YJ-151 (1.09 克), 无需纯化。



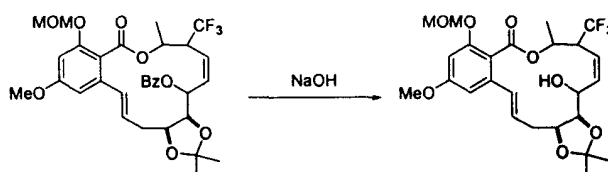
在室温下将苯甲酰氯 (0.52 毫升) 和 DMAP (催化量) 添加到 541-YJ-151 (0.97 克) 和三乙胺 (1.24 毫升) 在二氯甲烷 (15 毫升) 中的溶液内。混合物保持搅拌过夜, 并用碳酸氢钠水溶液淬灭此反应。用氯仿萃取水相, 并用硫酸钠干燥组合的有机相。脱去溶剂, 并用闪蒸色谱仪 (己烷 / 乙酸酯, 5/1) 纯化残留物得到 541-YJ-158 (0.96 克, 88 %)。



在 50℃ 下保持 541-YJ-158 (0.96 克) 和 TBAF (1.0 M, 4.9 毫升) 在 THF (20 毫升) 中的溶液过夜, 然后用水稀释。用醚萃取水相, 并浓缩。用闪蒸色谱仪 (乙酸酯) 纯化残留物, 得到 541-YJ-159 (186 毫克, 30 %)。

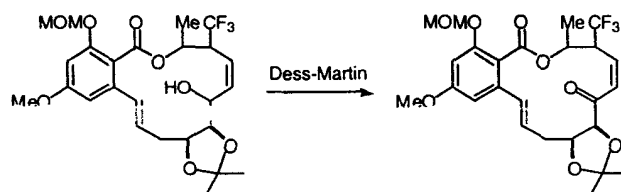


将 541-YJ-159 (186 毫克) 添加到 2-氯-1-甲基碘化吡啶 (223 毫克) 和三丁胺 (162 毫克) 在二氯甲烷 (25 毫升) 中的回流液内。回流 2 小时后, 使混合物冷却下降。用醚稀释混合物, 并用 HCl (1.0 N) 和水洗涤。用 TLC (己烷 / 乙酸酯, 1/1) 纯化残留物, 得到 541-YJ-160 (169 毫克)。

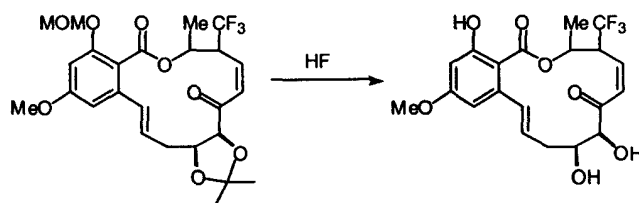


在 75℃ 下保持 593-YJ-160 (169 毫克) 和氢氧化钠 (1.0 N, 0.5 毫升) 在乙醇 (5 毫升)

) 中的溶液过夜。浓缩此混合物, 并用氯化铵水溶液稀释。用醚萃取水相, 并浓缩组合的有机相。用TLC (己烷 / 乙酸酯, 1/1) 纯化残留物, 得到593-YJ-161 (39毫克, 28%)。



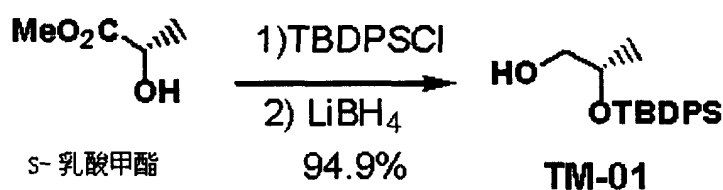
在室温下将Dess-Martin全碘烷 (50毫克) 添加到二氯甲烷 (2毫升) 中的541-YJ-161 (39毫克) 内。将混合物搅拌3小时, 并用醚稀释。通过硅藻土干燥混合物, 并用TLC (己烷 / 乙酸酯, 2/1) 纯化, 得到541-YJ-168-1 (6.7毫克) 和541-YJ-168-2 (5.3毫克)。



将氢氟酸 (49%, 1毫升) 添加到乙腈 (3毫升) 中的541-YJ-168-1 (6.7毫克) 或541-YJ-168-2 (5.3毫克) 内, 并搅拌15分钟。用水稀释混合物, 并用氯仿萃取。浓缩有机相, 并用TLC (己烷 / 乙酸酯, 1/4) 纯化, 产生541-YJ-174 (1.5毫克, ER-804142) 或541-YJ-175 (0.5毫克, ER-804143)。

C4-氧类似物, NF0675、NF0879、NF0880和NF0905的制备

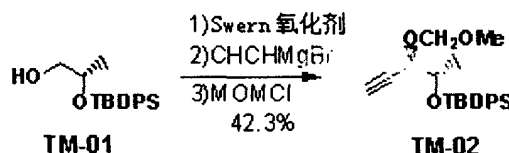
NF0675 的合成程序



将S-乳酸甲酯 (20.8克, 0.2摩尔) 溶于无水THF (500毫升) 中, 添加咪唑 (17.7克, 0.26摩尔), 并将此混合物于冰 / 水浴中冷却至0℃。然后, 添加TBDPSCI (60.5克, 0.22摩尔), 使混合物缓慢温热至室温, 并搅拌过夜, 接着添加NaHCO₃饱和溶液。用EtOAc萃取混合物, 并用NaHCO₃饱和溶液、水、盐水洗涤有机萃取物, 用无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 并浓缩。

将该粗产物 (74.59 克) 溶于无水 Et₂O (300 毫升) 中, 并使溶液在冰 / 水浴中冷却至 0℃。然后分次添加 LiBH₄ (4.36 克, 0.2 摩尔), 使混合物缓慢温热至室温, 并搅

拌 2 天, 接着缓慢添加 NH_4Cl 饱和溶液。用 EtOAc 萃取混合物, 并用 NaHCO_3 饱和溶液、水、盐水洗涤有机萃取物, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并浓缩。使用 20% EtOAc / 己烷通过硅胶色谱法纯化该粗产, 得到 59.67 克 (0.19 摩尔, 2 个步骤 95%) 受保护的化合物 **TM-01**。



在 -78°C 下向草酰氯 (2.5 当量, 75 毫摩尔, 6.54 毫升) 在 CH_2Cl_2 (60 毫升) 中的溶液内, 添加 DMSO (5 当量, 150 毫摩尔, 10.6 毫升)。在 -78°C 下 15 分钟后, 经 40 分钟添加醇 **TM-01** (30 毫摩尔, 9.44 克) 在 CH_2Cl_2 (100 毫升) 中的溶液。在 -78°C 下 30 分钟后, 添加 Et_3N (6.5 当量, 195 毫摩尔, 27.2 毫升) 并使反应物温热至 -50°C 且搅拌 30 分钟。用 NH_4Cl 饱和溶液 (100 毫升) 淬灭该反应, 用 EtOAc 萃取。用 Na_2SO_4 干燥有机层, 过滤, 并浓缩。将此粗制醛 (9.55 克) 溶于无水 THF (100 毫升) 中, 并冷却至 -78°C 。然后, 经 30 分钟逐滴添加快丙基溴化镁在无水 THF 中的 0.5 M 溶液 (1.7 当量, 50 毫摩尔, 100 毫升), 并使该反应物温热至 -10°C 。用 NH_4Cl 饱和溶液淬灭此反应, 用 EtOAc 萃取。用 Na_2SO_4 干燥有机层, 过滤, 并浓缩。使用 5% EtOAc / 己烷通过硅胶色谱法纯化该粗制醇, 得到 5.125 克 (15.1 毫摩尔, 2 个步骤 50%) 所要的醇。

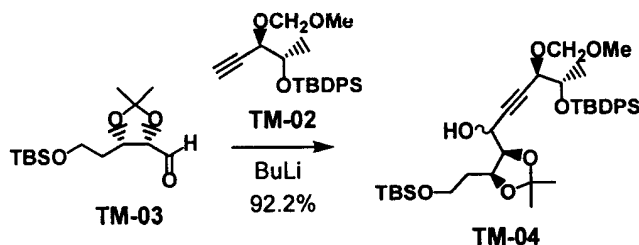
将此醇 (5.124 克, 15.1 毫摩尔) 溶于 CH_2Cl_2 (55 毫升) 中, 添加二异丙基乙胺 (15.84 毫升, 90.8 毫摩尔), 并使混合物在冰/水浴中冷却至 0°C 。然后添加氯甲基甲基醚 (3.45 毫升, 45.4 毫摩尔), 并使混合物温热至室温。2 天后, 用 NH_4Cl 饱和溶液淬灭该反应, 用 EtOAc 萃取。用 Na_2SO_4 干燥有机层, 过滤, 并浓缩。使用 5% EtOAc / 己烷通过硅胶色谱法纯化该粗产物, 得到 4.866 克 (12.7 毫摩尔, 84%) **TM-02**。



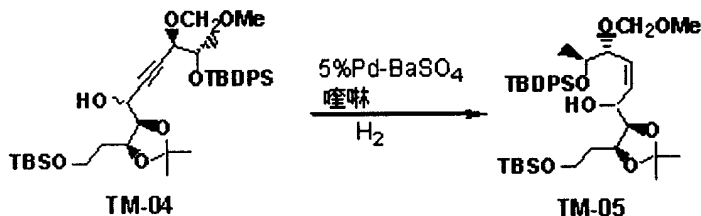
将 **491-HAD-46** (620 毫克, 2.4 毫摩尔) 溶于无水 DMF (10 毫升) 中, 添加咪唑 (243 毫克, 3.6 毫摩尔), 并使混合物在冰/水浴中冷却至 0°C 。然后, 添加 TBSCl (430 毫克, 2.9 毫摩尔), 使混合物缓慢温热至室温, 并搅拌 30 分钟, 接着添加 NaHCO_3 饱和溶液。用 EtOAc 萃取此混合物, 并用 NaHCO_3 饱和溶液、水、盐水洗涤有机萃取物, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并浓缩。使用 5% EtOAc / 己烷通过硅胶色谱法纯化此粗产物, 得到 856 毫克 (2.3 毫摩尔, 96%) 甲硅烷基醚。

在0℃下向LiAlH₄ (65毫克, 1.7毫摩尔) 在无水THF (7毫升) 中的悬浮液内, 添加甲硅烷基醚 (856毫克, 2.3毫摩尔) 在无水THF (13.5毫升) 中的溶液。使混合物缓慢温热至室温, 并搅拌50分钟, 然后添加EtOAc和1 N HCl。用EtOAc萃取此混合物, 并用水、NH₄Cl饱和溶液、水、盐水洗涤有机萃取物, 用无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 并浓缩。使用25 % EtOAc/ 己烷通过硅胶色谱法纯化该粗产物, 得到654毫克 (2.3毫摩尔, 99 %) 醇。

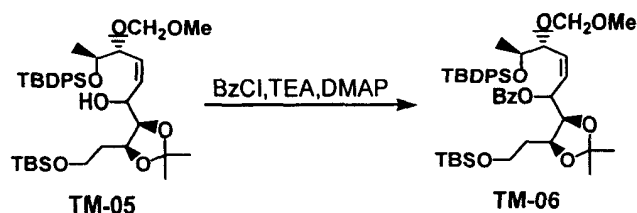
将该醇(654 毫克, 2.3 毫摩尔)溶于无水 CH_2Cl_2 (25 毫升) 中。然后添加 Dess-Martin 全碘烷 (1.67 克, 3.94 毫摩尔), 并搅拌 4 小时, 接着添加 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 饱和溶液和 NaHCO_3 饱和溶液。用 EtOAc 萃取此混合物, 并用 NaHCO_3 饱和溶液、水、盐水洗涤有机萃取物, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并浓缩, 得到 648 毫克 (2.3 毫摩尔, 定量) **TM-03**。



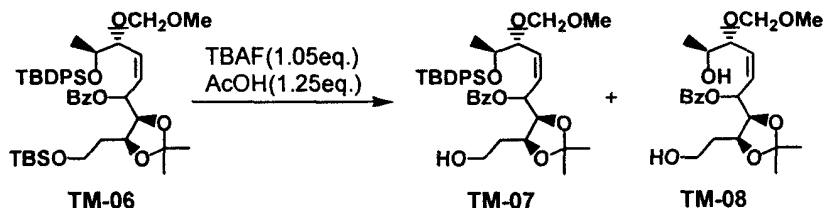
在氮气下将 **TM-02** (2.2 当量, 5.0 毫摩尔, 1.89 克) 溶于 THF (20 毫升) 中, 并冷却至 -78℃。然后, 添加 n-BuLi (1.6M/ 己烷, 2.0 当量, 4.5 毫摩尔, 2.8 毫升), 并在 -78℃ 下搅拌此反应物 60 分钟。将已溶于 THF (8 毫升) 中的醛 **TM-03** (2.3 毫摩尔, 648 毫克) 添加到此溶液中, 并在 -78℃ 下搅拌 60 分钟。使此溶液温热至室温, 并搅拌 1.5 小时。用水淬灭此混合物, 用 EtOAc 萃取, 并用盐水洗涤有机萃取物, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 并浓缩。使用 15 % EtOAc/ 己烷通过硅胶色谱法纯化该残留物, 得到 1.393 克 (2.1 毫摩尔, 92 %) **TM-04**。



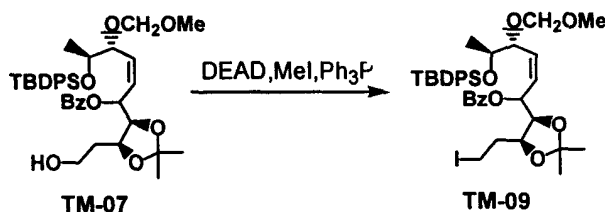
将 **TM-04** (2.1 毫摩尔, 1.39 克) 溶于己烷 (40 毫升) 中。然后, 添加喹啉 (27 毫克) 和 5% Pd-BaSO₄ 碳 (88 毫克)。安装 H₂ 气瓶, 并用 H₂ 清洗此混合物 5x。在氢气下搅拌反应物。27 小时后, 停止反应, 通过硅藻土过滤催化剂, 并在减压下浓缩混合物。使用 15% EtOAc/ 己烷通过硅胶色谱法纯化该粗产物, 得到 957 毫克 (1.4 毫摩尔, 69%) 主要异构体 **TM-05**, 和 267 毫克 (0.4 毫摩尔, 19%) 烯丙基羟基位置的非对映异构体。



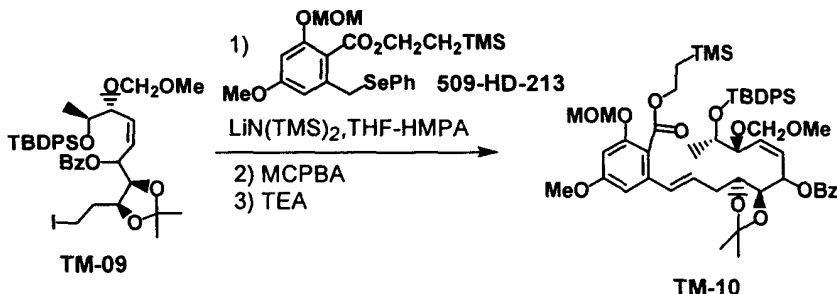
使用关于 **554-RB-242** 的相同程序, 将 **TM-05** (954 毫克, 1.4 毫摩尔) 转变成 **TM-06** (913 毫克, 1.2 毫摩尔, 83 %)。



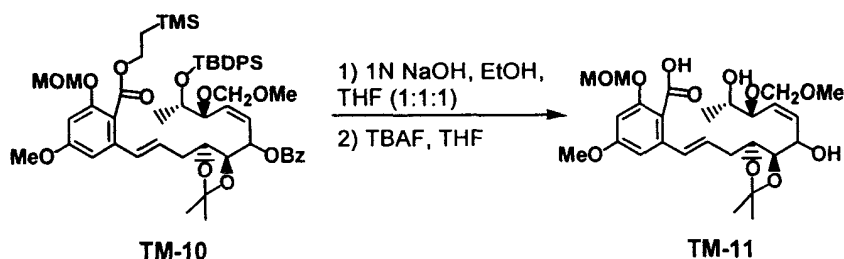
将 **TM-06** (912 毫克, 1.2 毫摩尔) 溶于 THF (23 毫升) 中。然后室温下添加乙酸 (0.084 毫升, 1.5 毫摩尔) 和氟化四丁基铵在 THF 中的 1.0 M 溶液 (1.23 毫升, 1.23 毫摩尔)。将混合物搅拌过夜, 接着添加 NH_4Cl 饱和溶液。用 EtOAc 萃取此混合物, 并用 NaHCO_3 饱和溶液、水、盐水洗涤有机萃取物, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并浓缩。使用 30% EtOAc/ 己烷到 EtOAc 作为洗脱剂通过硅胶色谱法纯化该粗产物, 得到 362 毫克 (0.55 毫摩尔, 47 %) **TM-07**, 和 212 毫克 (0.50 毫摩尔, 43 %) **TM-08**。



使用关于 **554-R5-260** 的相同程序, 将 **TM-07** (359 毫克, 0.54 毫摩尔) 转变成 **TM-09** (374 毫克, 0.48 毫摩尔, 89 %)。

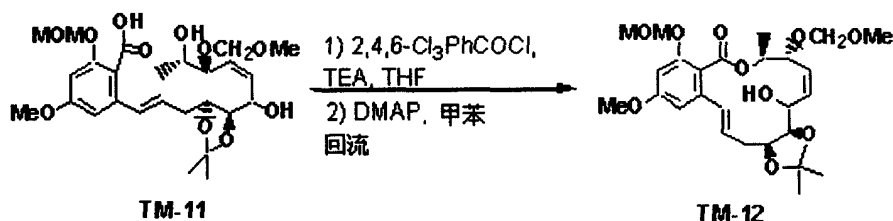


使用关于 **5** 的相同程序, 将 **TM-09** (372 毫克, 0.48 毫摩尔) 转变成 **TM-10** (339 毫克, 0.35 毫摩尔, 72 %)。

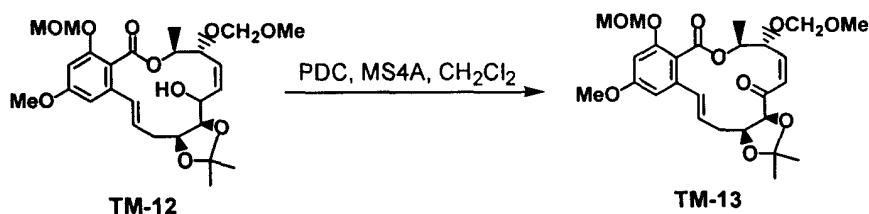


在室温下向**TM-10**（172毫克，0.18毫摩尔）在THF（2毫升）和EtOH（2毫升）中的经搅拌溶液内，添加1 N NaOH水溶液（2毫升）。2.5小时后，通过1 N HCl淬灭此反应，并用EtOAc萃取。用水、盐水洗涤有机萃取物，用无水Na₂SO₄干燥，过滤，并浓缩。使用30% EtOAc/ 己烷通过硅胶色谱法纯化该粗产物，得到143毫克（0.16毫摩尔，93%）烯丙醇。

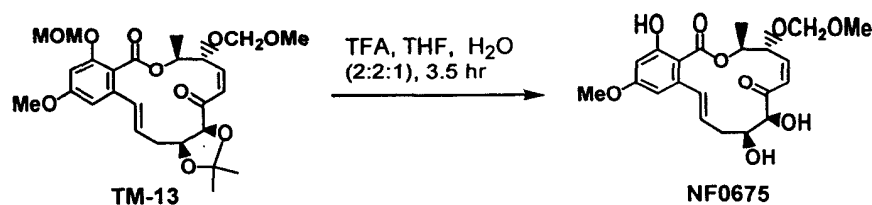
将该烯丙醇（143毫克，0.16毫摩尔）溶于THF（3毫升）中。然后在室温下添加氟化四丁基铵在THF中的1.0 M溶液（0.49毫升，0.49毫摩尔）。将混合物搅拌3小时，接着添加1 N HCl。用EtOAc萃取此混合物，并用水、盐水洗涤有机萃取物，用无水Na₂SO₄干燥，过滤，并浓缩。使用10% MeOH/EtOAc通过硅胶色谱法纯化该粗产物，得到87毫克（0.16毫摩尔，定量）**TM-11**。



在室温下向**TM-11**（87毫克，0.16毫摩尔）在THF（3毫升）中的经搅拌溶液内，添加三乙胺（0.029毫升，0.2毫摩尔）和2,4,6-三氯苯甲酰氯（0.032毫升，0.2毫摩尔）。16小时后，用甲苯（80毫升）稀释反应混合物，并在回流下历时8小时，将其逐滴添加到N,N-二甲氨基吡啶（498毫克，4.1毫摩尔）在甲苯（80毫升）中的溶液内。将所得混合物于回流下搅拌15小时。在减压下浓缩后，使残留物溶于EtOAc中，并用5%柠檬酸水溶液、水、盐水洗涤，且经无水Na₂SO₄干燥，过滤，并浓缩。使用30% EtOAc/ 己烷通过硅胶色谱法纯化该粗产物，得到53毫克（0.10毫摩尔，64%）**TM-12**。

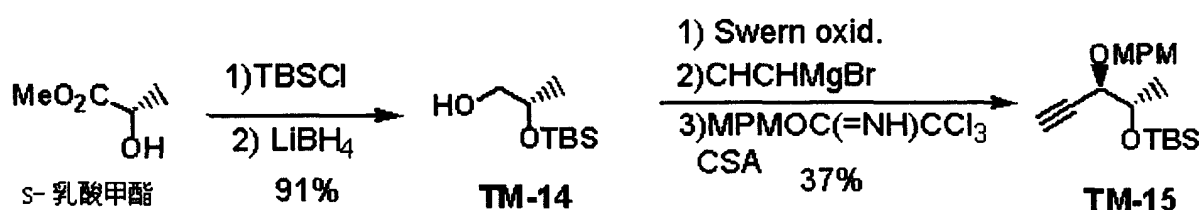


使用关于**509-HD-125**的类似程序，将**TM-12**（39.4毫克，0.078毫摩尔）转变成**TM-13**（36.8毫克，0.073毫摩尔，94%）。

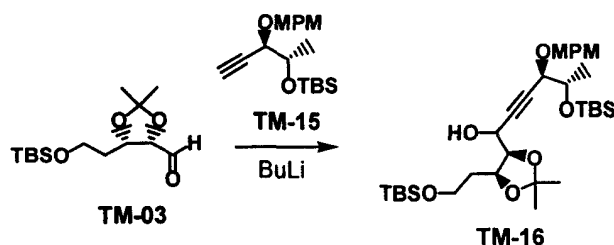


在0℃下向**TM-13** (12毫克, 0.024毫摩尔) 在THF (1毫升) -H₂O (0.5毫升) 中的经搅拌溶液内, 添加三氟乙酸 (1毫升)。然后使混合物温热至室温。3.5小时后, 将混合物倒入NaHCO₃饱和溶液中, 并用EtOAc萃取。用水、盐水洗涤有机萃取物, 并用无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 并浓缩。使用30% EtOAc/ 己烷通过硅胶色谱法纯化该粗产物, 得到1.2毫克 (0.0028毫摩尔, 12%) **NF0675**。

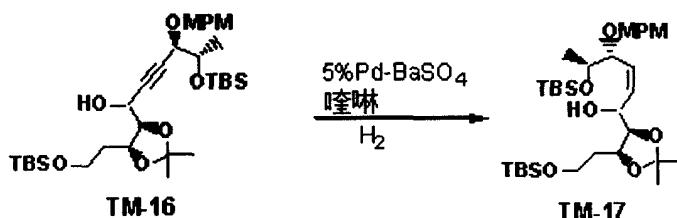
NF0879 和 NF0880 的合成程序



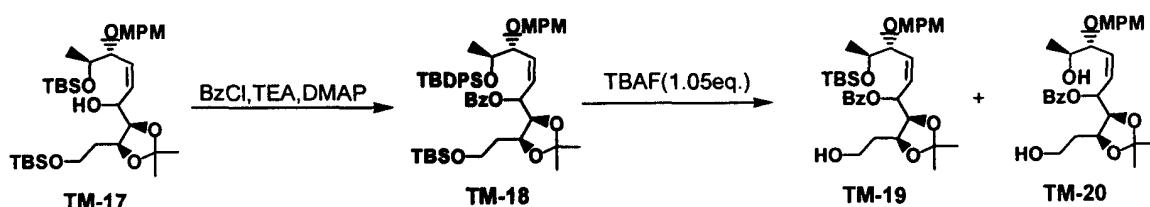
、使用关于 **TM-02** 的修饰程序, 从 10.4 克 (0.1 摩尔) S-乳酸甲酯获得了 **TM-15** (10.56 克, 31.6 毫摩尔)。



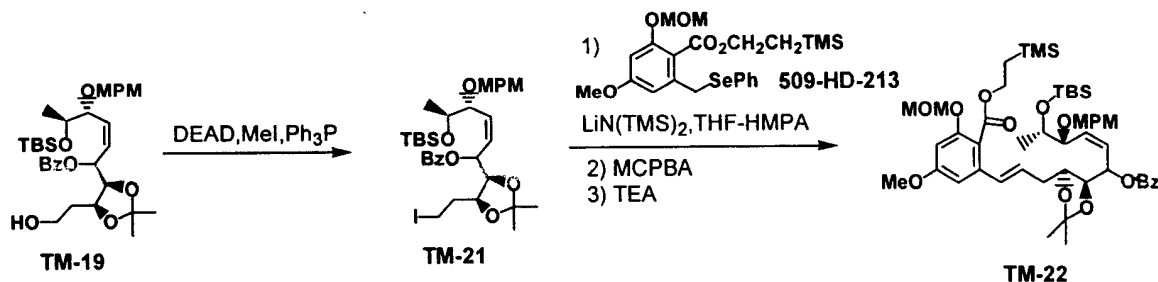
使用关于 **TM-04** 的相同程序, 将 **TM-03** (3.64 克, 12 毫摩尔) 转变成 **TM-16** (5.29 克, 8.5 毫摩尔, 69%)。



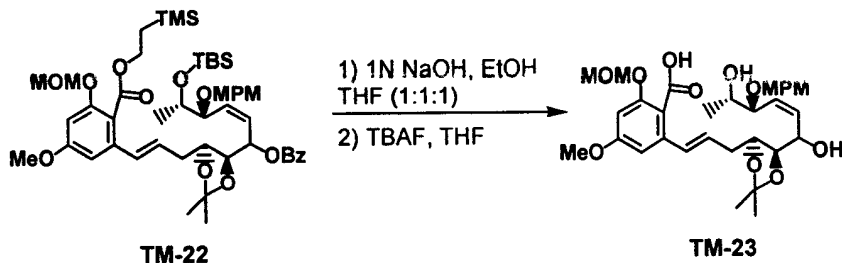
使用关于 **TM-05** 的相同程序, 将 **TM-16** (5.28 克, 8.5 毫摩尔) 转变成 **TM-17** (4.91 克, 7.9 毫摩尔, 93%)。



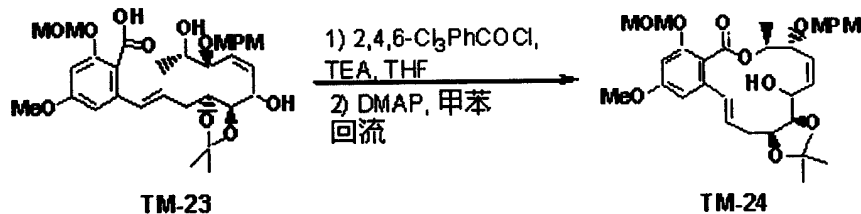
通过用于 **TM-07** 的类似程序, 从 4.904 克 (7.8 毫摩尔) **TM-17** 获得 **TM-19** (1.120 克, 1.8 毫摩尔, 2 个步骤 23%) 和 **TM-20** (2.218 克, 4.4 毫摩尔, 2 个步骤 57%)。



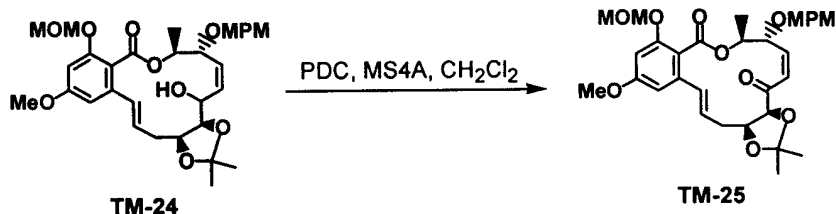
使用关于 **TM-10** 的类似程序, 将 1.104 克 (1.8 毫摩尔) **TM-19** 转变成 **TM-22** (955 毫克, 1.03 毫摩尔, 4 个步骤 58%)。



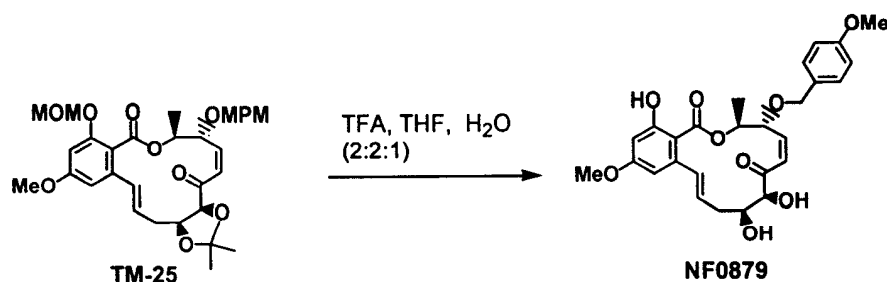
使用关于 **TM-11** 的类似程序, 将 955 毫克 (1.03 毫摩尔) **TM-22** 转变成 **TM-23** (593 毫克, 0.98 毫摩尔, 2 个步骤 95%)。



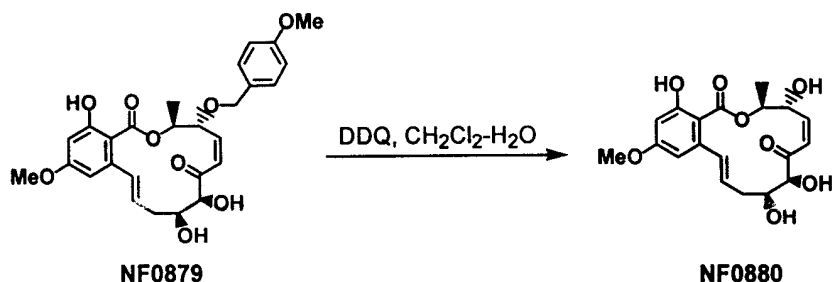
使用关于 **TM-12** 的类似程序, 将 590 毫克 (0.98 毫摩尔) **TM-23** 转变成 **TM-24** (438 毫克, 0.75 毫摩尔, 77%)。



使用关于 **TM-13** 的类似程序, 将 209 毫克 (0.36 毫摩尔) **TM-24** 转变成 **TM-25** (186 毫克, 0.32 毫摩尔, 89%)。

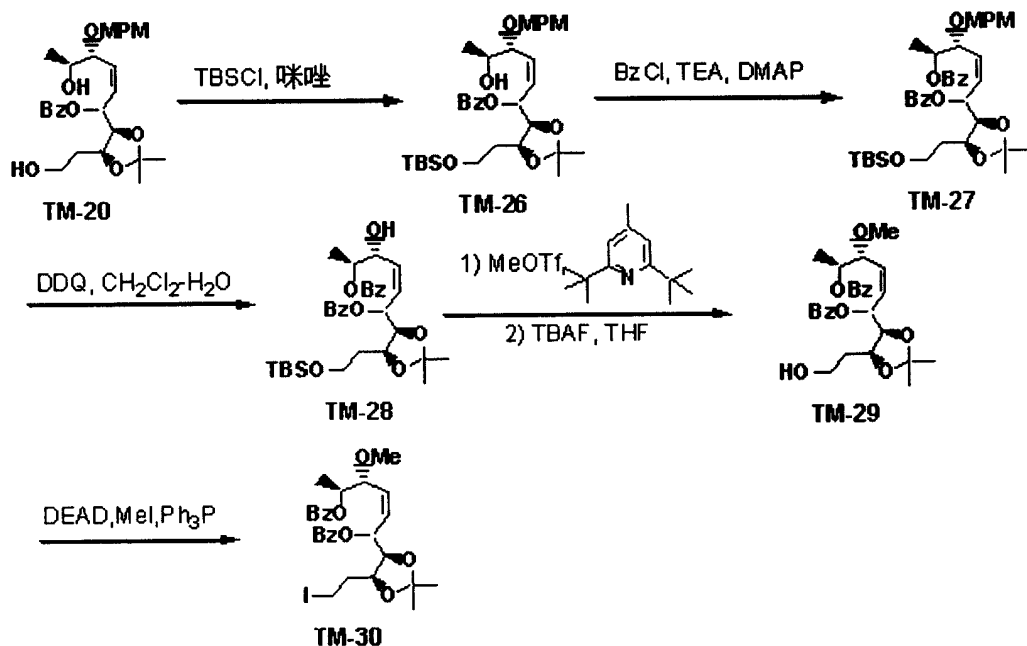


使用关于 **NF0675** 的类似程序，将 186 毫克 (0.32 毫摩尔) **TM-25** 转变成 **NF0879** (72 毫克, 0.14 毫摩尔, 45%)。



将 **NF0879** (16 毫克, 0.032 毫摩尔) 溶于 CH_2Cl_2 (3 毫升) 中, 添加 H_2O (0.3 毫升) 和 DDQ (2 当量, 0.064 毫摩尔, 14.9 毫克), 并将此混合物于室温下激烈搅拌 3 小时。用 NaHCO_3 饱和溶液淬灭此混合物, 并用 EtOAc 稀释。分离有机层, 并用 NaHCO_3 饱和溶液、盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并浓缩。使用 5% $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$ 通过硅胶色谱法纯化该粗制残留物, 得到 5 毫克 (0.013 毫摩尔, 41%) **NF0880**。

NF0905 的合成程序



将 **TM-20** (2.218 克, 4.4 毫摩尔) 溶于 CH_2Cl_2 (45 毫升) 中, 添加咪唑 (520 毫克, 7.6 毫摩尔), 并使混合物在冰/水浴中冷却至 0°C 。然后添加 TBSCl (768 毫克, 5.1 毫摩

尔), 使混合物缓慢温热至室温, 并搅拌1.5小时, 接着添加 NaHCO_3 饱和溶液。用EtOAc萃取此混合物, 并用 NaHCO_3 饱和溶液、水、盐水洗涤有机萃取物, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并浓缩, 得到2.79克粗产物**TM-26**。

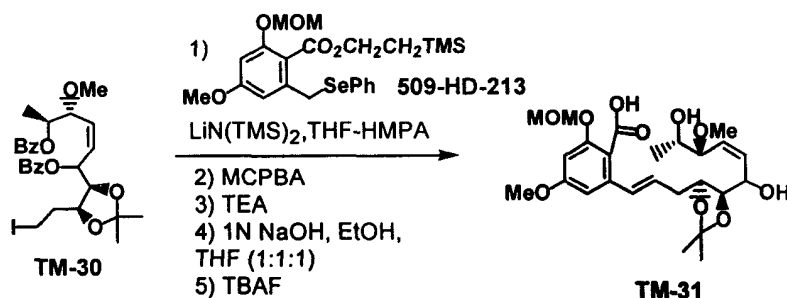
将**TM-26** (2.79克) 溶于 CH_2Cl_2 (45毫升) 中, 添加三乙胺 (1.85毫升, 13.3毫摩尔) 和N,N-二甲氨基吡啶 (54毫克, 0.44毫摩尔), 并使混合物在冰/水浴中冷却至 0°C 。然后, 添加苯甲酰氯 (1.03毫升, 8.9毫摩尔), 使混合物缓慢温热至室温, 并搅拌过夜, 接着添加 NaHCO_3 饱和溶液。用EtOAc萃取此混合物, 并用 NH_4Cl 饱和溶液、5%柠檬酸水溶液、水及盐水洗涤有机萃取物, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并浓缩, 得到4.33克**TM-27**粗产物。

将**TM-27** (4.33克) 溶于 CH_2Cl_2 (50毫升) 中, 添加 H_2O (5毫升) 和DDQ (1.28克, 5.5毫摩尔), 并将此混合物于室温下激烈搅拌2小时。用 NaHCO_3 饱和溶液淬灭此混合物, 并用EtOAc稀释。分离有机层, 并用 NaHCO_3 饱和溶液、盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并浓缩。使用20% EtOAc/己烷通过硅胶色谱法纯化该粗制残留物, 得到2.99克**TM-28**, 其具有微量杂质。

将**TM-28** (2.99克) 溶于 CH_2Cl_2 (60毫升) 中, 添加2,6-二-第三丁基-4-甲基-吡啶 (3.34克, 16毫摩尔) 和三氟甲烷磺酸甲酯 (1.5毫升, 13毫摩尔), 并将混合物于回流下搅拌过夜。用 NaHCO_3 饱和溶液淬灭此混合物, 并用EtOAc稀释。分离有机层, 并用 NaHCO_3 饱和溶液、盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并浓缩。

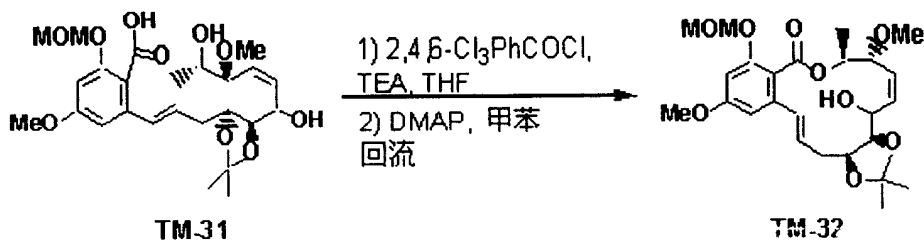
将此粗制残留物 (6.25克) 溶于THF (60毫升) 中。然后, 在室温下添加氟化四丁基铵在THF中的1.0 M溶液 (5.5毫升, 5.5毫摩尔)。将混合物搅拌1.5小时, 接着添加 NH_4Cl 饱和溶液。用EtOAc萃取此混合物, 并用水、盐水洗涤有机萃取物, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并浓缩。使用30% EtOAc/己烷通过硅胶色谱法纯化该粗产物, 得到362毫克 (0.73毫摩尔, 5个步骤16%) **TM-29**。

使用关于 **TM-09** 的类似程序, 将 359 毫克 (0.72 毫摩尔) **TM-29** 转变成 **TM-30** (376 毫克, 0.62 毫摩尔, 86%)。

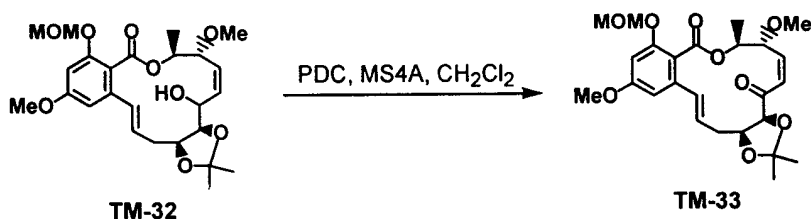


使用关于 **TM-23** 的类似程序, 将 371 毫克 (0.61 毫摩尔) **TM-30** 转变成 **TM-31** (207

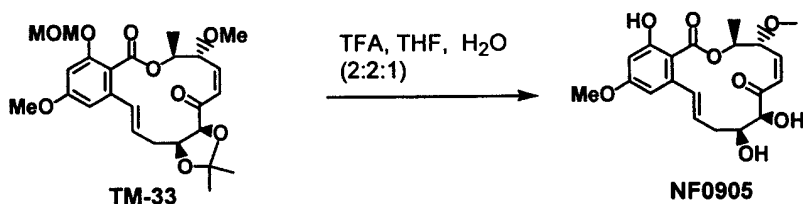
毫克, 0.42 毫摩尔, 5 个步骤 69%)。



使用关于 TM-12 的类似程序, 将 207 毫克 (0.42 毫摩尔) TM-31 转变成 TM-32 (206 毫克, 0.42 毫摩尔, 定量)。

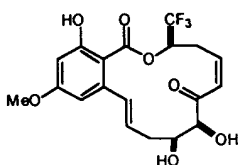


使用关于 TM-13 的类似程序, 将 206 毫克 (0.42 毫摩尔) TM-32 转变成 TM-33 (170 毫克, 0.36 毫摩尔, 83%)。

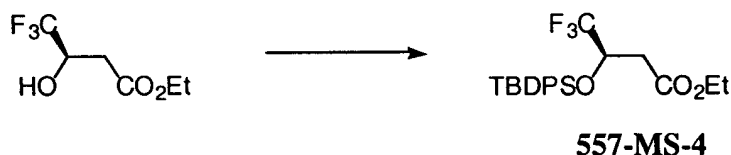


使用关于 NF0675 的类似程序, 使 170 毫克 (0.36 毫摩尔) TM-33 转变成 NF0905 (50 毫克, 0.13 毫摩尔, 35%)。

化合物 ER-804003 (C3 三氟甲基) 的制备



步骤 1



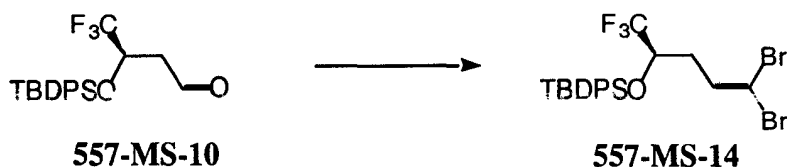
用第三丁基二苯基甲硅烷基氯 (8.34 毫升, 32.1 毫摩尔) 和咪唑 (3.28 克, 35.3 毫摩尔), 处理 (R)-3-羟基-4,4,4-三氟丁酸乙酯 (2 克, 10.7 毫摩尔) 在 DMF (20 毫升) 中的溶液。在 70℃ 及惰性大气下加热此反应混合物 16 小时。进行一般处理, 接着通过色谱法进行部分纯化, 得到不纯化合物 557-MS-4 (1 克, 大约 22%)。

步骤 2



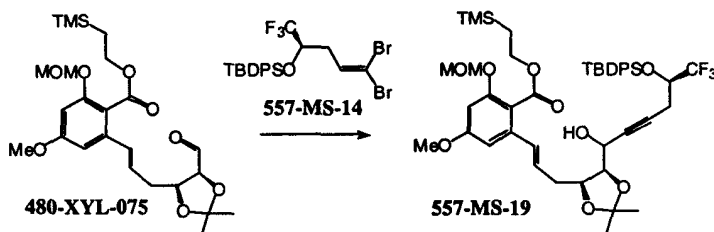
将不纯化合物**557-MS-4**（380毫克，假定含有0.89毫摩尔）在二氯甲烷（5毫升）中的溶液冷却至-78℃，并用二异丁基氢化铝在二氯甲烷中的1 M溶液（1.79毫升，1.79毫摩尔）加以处理。使反应混合物温热至室温，并以常用方式处理。通过色谱法部分纯化得到不纯化合物**557-MS-10**（无需进一步纯化用于下一阶段）。

步骤 3



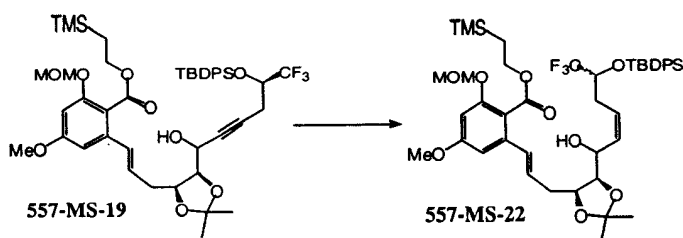
在0℃及惰性大气下，向三苯膦（910毫克，3.47毫摩尔）在无水二氯甲烷（6毫升）中的溶液内，逐滴添加四溴化碳（575毫克，1.73毫摩尔）在无水二氯甲烷（3毫升）中的溶液。10分钟后，逐滴添加不纯化合物**557-MS-10**（假定含有0.86毫摩尔）和三乙胺（0.181毫升，1.3毫摩尔）在无水二氯甲烷（3毫升）中的混合溶液。将反应混合物以常用方式处理，得到化合物**557-MS-14**（331毫克，从**557-MS-4** 72%）。

步骤 4



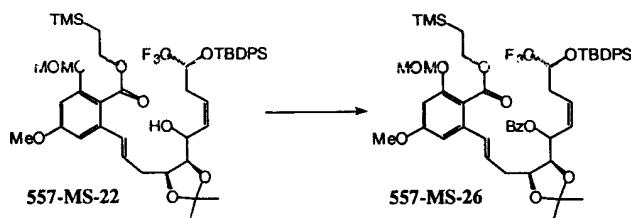
在-78℃及惰性大气下，向化合物**557-MS-14**（331毫克，0.61毫摩尔）在无水THF（2.5毫升）中的溶液内，逐滴添加正-丁基锂在己烷中的1.6 M溶液（0.771毫升，1.23毫摩尔）。使反应混合物暂时温热至0℃，然后再冷却至-78℃。逐滴添加化合物**480-XYL-075**（247毫克，0.51毫摩尔）在无水四氢呋喃（2.5毫升）中的溶液。温热至0℃，接着进行一般处理，及色谱纯化，得到化合物**557-MS-19**（300毫克，57%）。

步骤 5



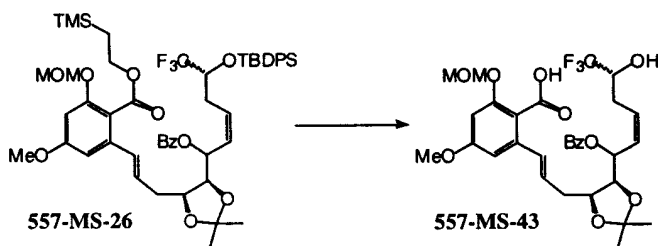
在室温及1大气压下，在林德拉催化剂（60毫克）与喹啉（4微升）存在下，将化合物**557-MS-19**（300毫克，0.35毫摩尔）在己烷（10毫升）中的溶液，氢化40小时（2小时后，添加新鲜林德拉催化剂（120毫克））。在真空中过滤并浓缩，得到化合物**557-MS-22**（302毫克），无需纯化用于下一阶段。

步骤 6



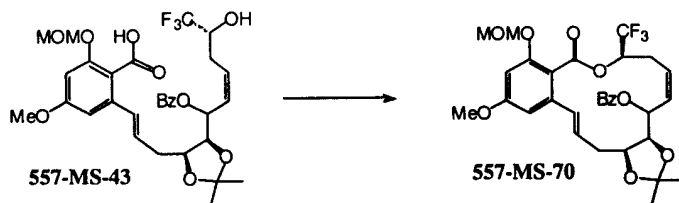
用苯甲酰氯（0.122毫升，1.05毫摩尔）、三乙胺（0.293毫升，2.1毫摩尔）和N,N-4-二甲氨基吡啶（21毫克，0.175毫摩尔）处理粗制化合物**557-MS-22**（假定含有0.35毫摩尔）在1,2-二氯乙烷（10毫升）中的溶液。进行一般处理，接着色谱纯化，得到化合物**557-MS-26**（177毫克，从化合物**557-MS-19**，53%）。

步骤 7



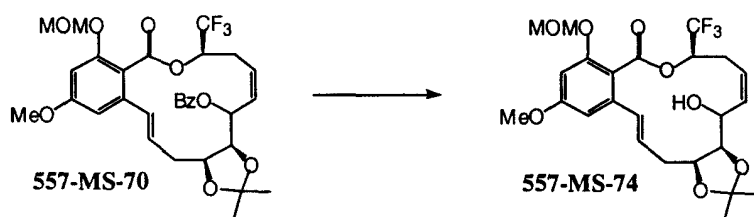
用TBAF在THF中的1 M溶液（1.83毫升）处理化合物**557-MS-26**（177毫克，0.183毫摩尔）在THF（3毫升）中的溶液。进行一般处理，获得粗制化合物**557-MS-43**，无需进一步纯化用于下一阶段（m/z: 623.3[M-1, 24%], 249.1[100%]）。

步骤 8



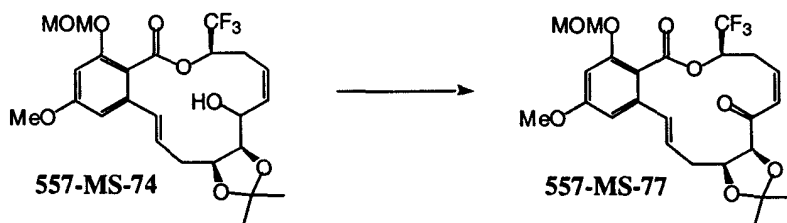
将粗制化合物**557-MS-43**（84毫克，0.13毫摩尔）在1,2-二氯乙烷（90毫升）中的溶液，缓慢添加到2-氯-1-甲基碘化吡啶（210毫克，0.81毫摩尔）及三-正丁胺（0.192毫升，0.81毫摩尔）在二氯甲烷（90毫升）中的经加热溶液（80℃）内。进行一般处理，及色谱纯化，得到化合物**557-MS-70**（15.7毫克，从化合物**557-MS-26** 20%）。

步骤 9



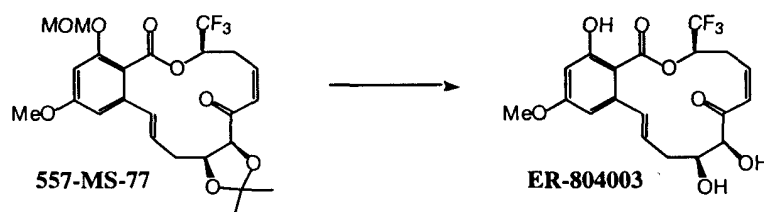
用1 M NaOH水溶液（0.3毫升）处理化合物**557-MS-70**（15.7毫克，25微摩尔）在乙醇（1.8毫升）与THF（0.9毫升）混合物中的溶液，并在室温下搅拌大约16小时。进行一般处理，得到化合物**557-MS-74**（6毫克，46%）。

步骤 10



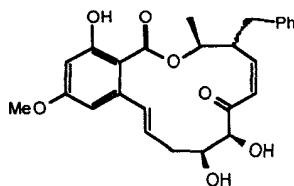
在粉末状4 Å分子筛（58毫克）存在下，用PCC（58毫克，0.269毫摩尔）处理化合物**557-MS-74**（9毫克，18微摩尔）在二氯甲烷（3毫升）中的溶液。将反应混合物于室温下激烈搅拌90分钟。用过量三乙胺碱化，接着部分色谱纯化，得到不纯化合物**557-MS-77**，无需进一步纯化用于下一阶段（ m/z : 523.1[M+23, 100%], 365.1[22%]）。

步骤 11

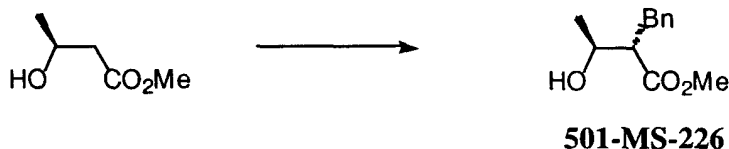


用48%氢氟酸水溶液（50微升）处理不纯化合物**557-MS-77**（1毫克，假定含有2微摩尔）在乙腈（200微升）及二氯甲烷（50微升）混合物中的溶液。25分钟后，进行一般处理，接着色谱纯化，得到化合物**ER-804003**（0.3毫克，从化合物**557-MS-74**，大约4%）。

化合物 ER-803924 (C4 苯甲基) 的制备

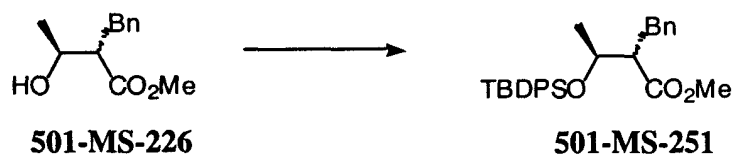


步骤 1



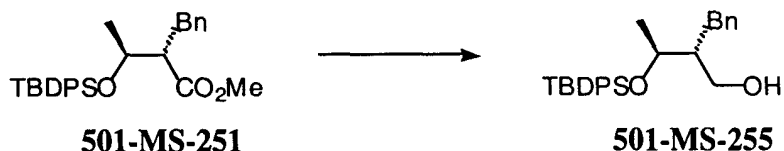
在-78℃及惰性大气下，向新近制成的LDA（0.053毫摩尔）在无水THF（30毫升）中的溶液内，逐滴添加(S)-3-羟基丁酸甲酯（3克，0.025摩尔）在无水THF（30毫升）中的溶液。在-78℃下2小时后，用苄基溴（9.06毫升，0.076摩尔）逐滴处理此反应混合物，然后温热至室温。进行一般处理，接着色谱纯化，得到化合物**501-MS-226**（1.28克，24%）。

步骤 2



用第三丁基二苯基甲硅烷基氯（1.76毫升，6.75毫摩尔）和咪唑（461毫克，6.75毫摩尔）处理化合物**501-MS-226**（1.28克，6.14毫摩尔）在DMF（10毫升）中的溶液，然后于50℃下加热4小时。进行一般处理，接着色谱纯化，得到化合物**501-MS-251**（1.87克，68%）。

步骤 3



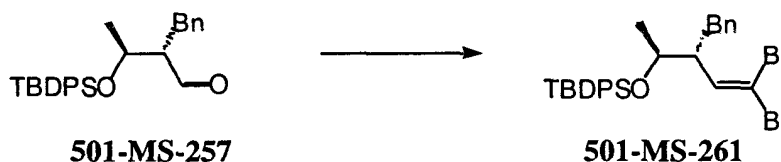
在-78℃及惰性大气下，向化合物**501-MS-251**（1.37克，3.06毫摩尔）在无水二氯甲烷（50毫升）中的溶液内，添加DIBAL-H在甲苯中的1.5 M溶液（5.11毫升，7.66毫摩尔）。然后使反应混合物温热至0℃，并于0℃下搅拌2小时。进行一般处理，接着色谱纯化，得到化合物**501-MS-255**（1.06克，83%）。

步骤 4



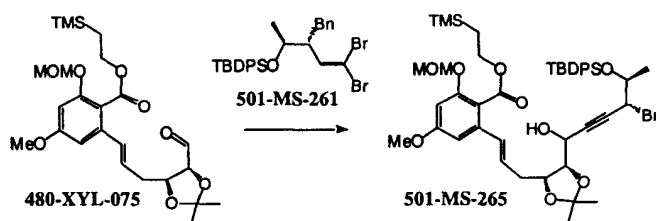
在-78℃及惰性大气下，向草酰氯（0.314毫升，3.6毫摩尔）在无水二氯甲烷（8毫升）中的溶液内，逐滴添加二甲亚砜（0.51毫升，7.2毫摩尔）在无水二氯甲烷（4毫升）中的溶液。30分钟后，逐滴添加化合物**501-MS-255**（1.369克，3.27毫摩尔）在无水二氯甲烷（8毫升）中的溶液。将反应混合物于78℃下搅拌1小时，然后用三乙胺（2.28毫升，16.35毫摩尔）处理，接着缓慢温热至室温。进行一般处理，得到化合物**501-MS-257**（1.24克，91%）。

步骤 5



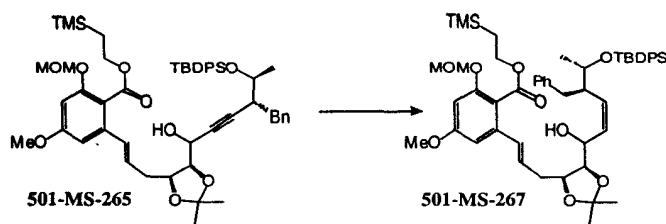
在0℃及惰性大气下，向三苯膦（2.57克，9.81毫摩尔）在无水二氯甲烷（16毫升）中的溶液内，逐滴添加四溴化碳（1.63克，4.91毫摩尔）在无水二氯甲烷（8毫升）中的溶液。逐滴添加化合物**501-MS-257**（1.24克，2.97毫摩尔）与三乙胺（0.501毫升，3.6毫摩尔）的混合溶液，并使反应混合物温热至室温。进行一般处理，接着色谱纯化，得到化合物**501-MS-261**（1.47克，从**501-MS-255**，79%）。

步骤 6



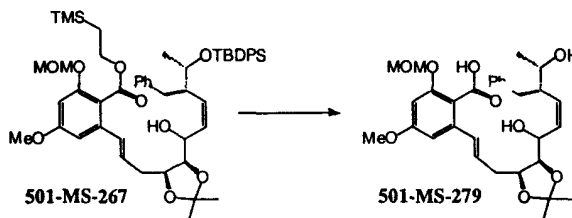
在-78℃及惰性大气下，向化合物**501-MS-261**（1.47克，2.57毫摩尔）在无水THF（10毫升）中的溶液内，逐滴添加正-丁基锂在己烷中的1.6 M溶液（3.21毫升，5.14毫摩尔）。使反应混合物暂时温热至15℃，然后再冷却至-78℃。逐滴添加化合物**480-XYL-075**（950毫克，1.976毫摩尔）在无水THF（10毫升）中的溶液。温热至0℃，接着进行一般处理，及色谱纯化，得到化合物**501-MS-265**（1.11克，63%）。

步骤 7



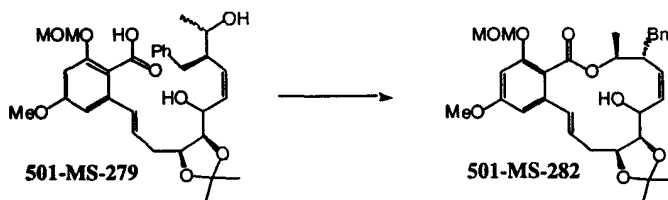
在室温及1大气压下，在林德拉催化剂（350毫克）和喹啉（70微升）存在下，将化合物**501-MS-265**（1.11克，1.24毫摩尔）在己烷（70毫升）中的溶液氢化5小时。在真空中过滤并浓缩，得到化合物**501-MS-267**（1.13克，假定为定量），无需纯化用于下一阶段。

步骤 8



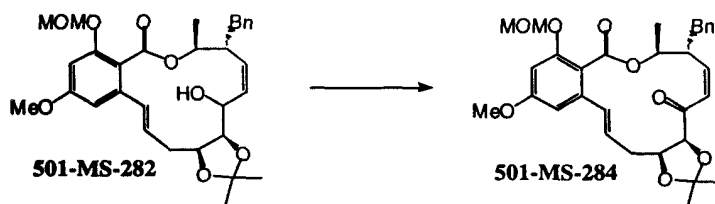
用TBAF在THF中的1 M溶液（0.89毫升）处理化合物**501-MS-267**（160毫克，0.178毫摩尔）在THF（1毫升）中的溶液。大约15小时后，进行一般处理，得到粗制化合物**501-MS-279**（81毫克，大约82%）。

步骤 9



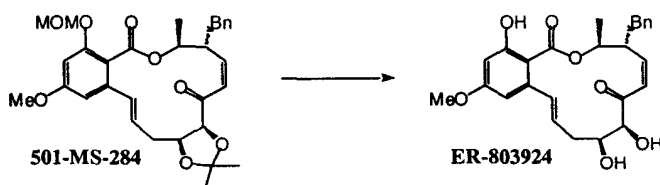
将化合物**501-MS-279**（81毫克，0.146毫摩尔）在1,2-二氯乙烷（100毫升）中的溶液，缓慢添加到2-氯-1-甲基碘化吡啶（223毫克，0.87毫摩尔）及三-正丁胺（0.207毫升，0.87毫摩尔）在二氯甲烷（100毫升）中的经加热溶液（85℃）内。进行一般处理，及色谱纯化，得到化合物**501-MS-282**（15毫克，19%）（ m/z : 555.4[M-1; 100%], 511.4[28%]）。

步骤 10



在粉末状4 Å分子筛（72毫克）存在下，用PCC（72毫克，0.334毫摩尔）处理化合物**501-MS-282**（15毫克，0.027毫摩尔）在二氯甲烷（3毫升）中的溶液。将反应混合物于室温下激烈搅拌90分钟。用过量三乙胺碱化，接着色谱纯化，得到化合物**501-MS-284**（12毫克，80%）。

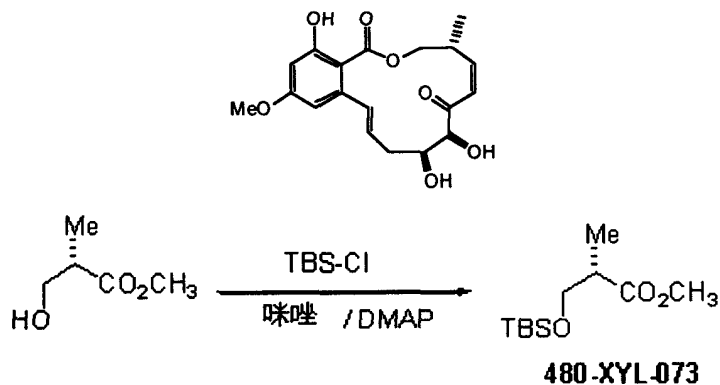
步骤 11



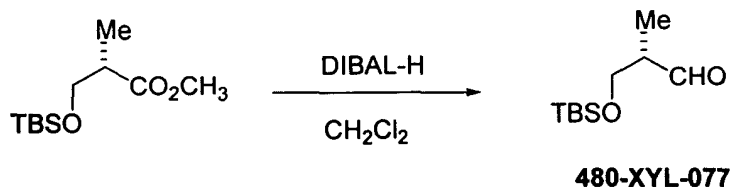
用48%氢氟酸水溶液（300微升）处理化合物**501-MS-284**（9毫克，大约0.016毫摩尔）在乙腈（1.2毫升）与二氯甲烷（300微升）混合物中的溶液。20分钟后，进行一般处理，接着色谱纯化，得到化合物**ER-803924**（7.5毫克，定量）。

C3-氢和C4-甲基类似物的制备：

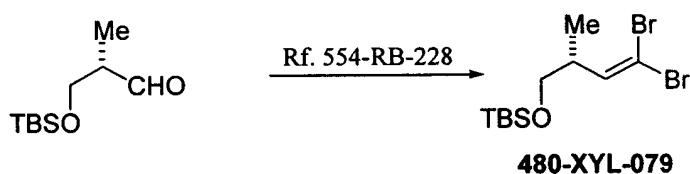
ER-804035 的合成：



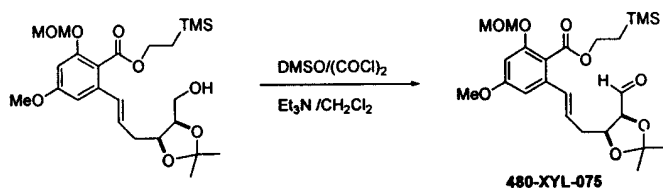
在0℃下向在DMF（26毫升）中的(S)-(+)-3-羟基-2-甲基丙酸甲酯（14.4克，0.121摩尔）内，添加4-二甲氨基吡啶（0.79克，0.006摩尔）、咪唑（14.3克，0.210摩尔）和第三丁基二甲基氯硅烷（23.8克，0.158摩尔）。在0℃下搅拌混合物10分钟，然后在室温下过夜。使混合物在醚与碳酸氢钠饱和溶液之间分液。分离两液层，并用醚萃取水层三次。组合醚萃取物，用硫酸钠干燥，并浓缩。用己烷中的5%乙酸乙酯洗脱在硅胶柱上色谱分离此粗制试样，得到29.6克（98%）产物**480-XYL-073**，其具有良好的¹H-NMR数据。



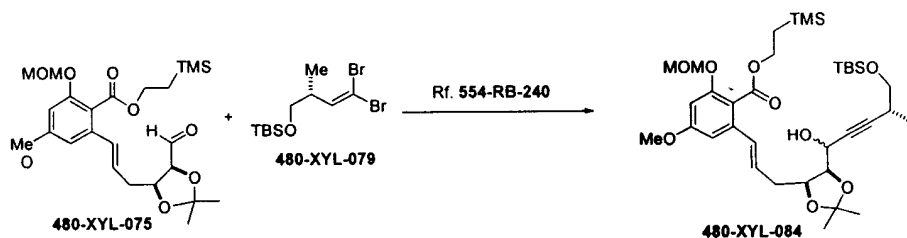
将化合物 480-XYL-073 (5.04 克, 21.7 毫摩尔) 溶于二氯甲烷 (216 毫升) 中, 并冷却至 -78°C 。于其中以每小时 13.3 毫升的速率, 经由注射泵沿着烧瓶壁内侧向下, 添加二异丁基氢化铝在二氯甲烷中的溶液 (1.0 M, 22 毫升)。添加完成后, 将混合物再搅拌 30 分钟。沿壁而下用甲醇淬灭该反应, 并添加一些酒石酸钾钠饱和水溶液。使混合物温热至室温, 添加另外的酒石酸钾钠溶液, 并激烈搅拌 1 小时。分离该等液层, 并用二氯甲烷萃取水层两次。用硫酸钠干燥有机层, 过滤, 并浓缩, 得到 4.36 克粗制物质 480-XYL-077。 $^1\text{H-NMR}$ 数据分析显示: 所要产物醛:起始物质:过度还原醇的比例为 3:1.33:1。此混合物直接用于 480-XYL-079 的合成。



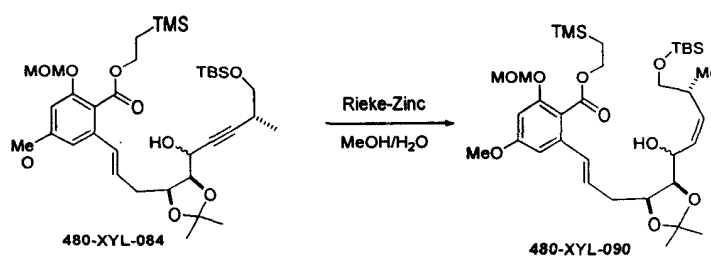
按照 554-RB-228 合成的相同程序合成化合物 480-XYL-079。



使在二氯甲烷 (24 毫升) 中的 DMSO (0.5 毫升) 冷却至 -78°C 。于其中添加草酰氯在二氯甲烷中的溶液 (2.0M, 1.7 毫升), 并将混合物于 -78°C 下搅拌 10 分钟。经由套管添加化合物 531-YW-005 (1.4 克, 2.9 毫摩尔) 在二氯甲烷 (3 毫升, 并经冲洗, 2x2 毫升) 中的溶液, 并在 -78°C 下搅拌此混合物 10 分钟。于其中逐滴添加三乙胺 (2.5 毫升), 并在 -78°C 下搅拌混合物 1 小时, 温热至 0°C 。用大量醚稀释反应物, 并用氯化铵饱和溶液与水 (1:1) 洗涤一次, 且用水洗涤 (3x)。在真空中浓缩醚层, 并将其再溶于大量醚中。用水洗涤两次, 并用盐水洗涤一次。浓缩醚层, 与乙酸乙酯和甲苯共沸, 并在高真空下干燥, 得到 1.36 克 (98%) 480-XYL-075, 其通过 $^1\text{H-NMR}$ 光谱显示了良好纯度。立即将此物质用于 480-XYL-081 的合成。



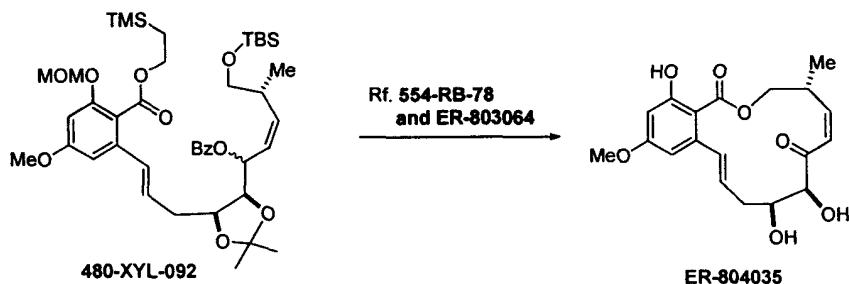
按照 554-RB-240 合成的相同程序合成 480-XYL-084。



将化合物 480-XYL-084 (855 毫克, 1.21 毫摩尔) 溶于甲醇与水的混合物 (5:1, 60 毫升) 中。添加 Rieke-锌在 THF 中的浆液 (8 毫升), 并将混合物加热至回流, 且搅拌三小时。通过硅藻土和硅胶充填柱过滤混合物, 用乙酸乙酯洗涤。浓缩滤液, 将其再溶于二氯甲烷中, 并用氯化铵饱和溶液接着用饱和碳酸氢钠溶液洗涤。用二氯甲烷逆萃取水相两次, 并用乙酸乙酯逆萃取一次。用硫酸钠干燥有机层, 并浓缩, 得到 944 毫克粗制物质 **480-XYL-075**, 其通过 $^1\text{H-NMR}$ 光谱显示良好纯度, 并直接用于 480-XYL-092 的合成。

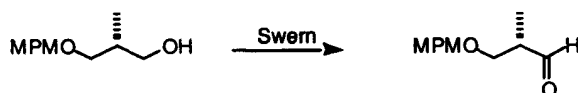
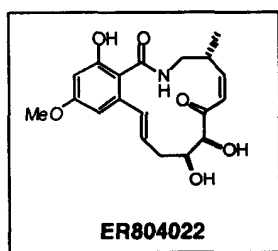


480-XYL-092 的合成与 554-RB-242 合成的程序相同。



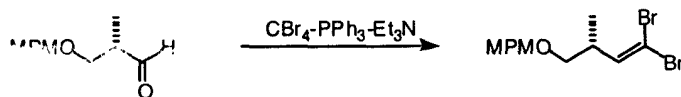
ER-804035按照关于ER-803064合成的相同程序, 从480-XYL-092合成ER-804035。

ER804022 的制备:

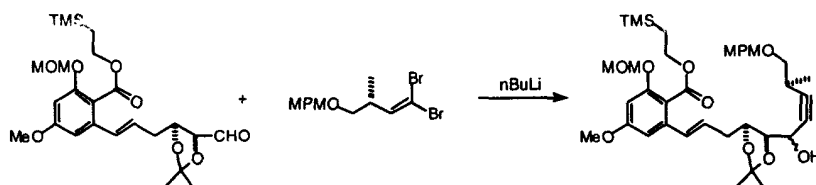


在-78℃下，将草酰氯（6.5毫升，74.1毫摩尔），溶于150毫升二氯甲烷中。添加甲

基亚砷 (10.5 毫升, 148.2 毫摩尔)。20 分钟后, 在 -78°C 下添加起始物质 (5.2 克, 24.7 毫摩尔) 在 50 毫升二氯甲烷中的溶液。在 -78°C 下搅拌 1 小时后, 添加三乙胺 (31.0 毫升, 222 毫摩尔), 并使反应混合物温热至室温。用饱和氯化铵淬灭此反应, 并用乙酸乙酯萃取。在硅胶柱上纯化后, 得到 509-HD-183, 产率 79%。



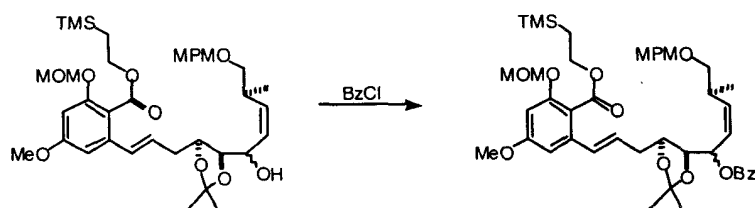
在 0°C 下, 将三苯膦 (13.4 克, 51.2 毫摩尔) 溶于 100 毫升二氯甲烷中。添加四溴化碳 (8.5 克, 25.6 毫摩尔)。15 分钟后, 添加 509-HD-183 (4.1 克, 19.7 毫摩尔) 和三乙胺 (2.8 毫升, 19.7 毫摩尔) 在 50 毫升二氯甲烷中的溶液。搅拌 30 分钟后, 用戊烷研磨反应混合物。在硅胶柱上纯化后, 得到 509-HD-184, 产率 88%。



在 -78°C 下, 将 509-HD-184 (553 毫克, 1.52 毫摩尔) 溶于 10 毫升 THF 中。添加正丁基锂 (2.5M, 1.33 毫升) 在己烷中的溶液。在 -78°C 下 15 分钟后, 添加 531-HYW-5 在 5 毫升 THF 中的溶液。在 -78°C 下搅拌 30 分钟后, 使反应混合物温热至室温。用水淬灭该反应, 并用乙酸乙酯萃取。在硅胶柱上纯化后, 获得 509-HD-185, 产率 95%。

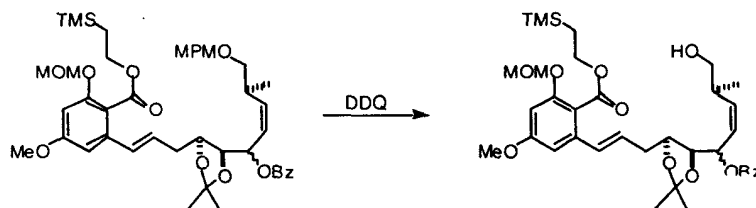


将 509-HD-185 (750 毫克, 1.09 毫摩尔) 溶于 40 毫升己烷中。添加喹啉 (50 微升) 和林德拉催化剂 (120 毫克)。在室温及 H_2 气瓶大气下, 搅拌反应混合物 5 小时。然后滤出催化剂。获得定量 509-HD-186。

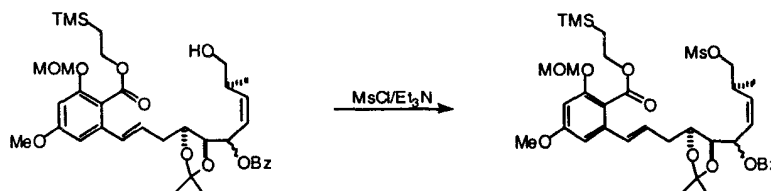


在室温下, 将 509-HD-186 (861 毫克, 1.09 毫摩尔) 溶于 15 毫升二氯甲烷中。分别添加三乙胺 (380 微升, 2.73 毫摩尔)、苯甲酰氯 (253 微升, 2.18 毫摩尔) 和催化量

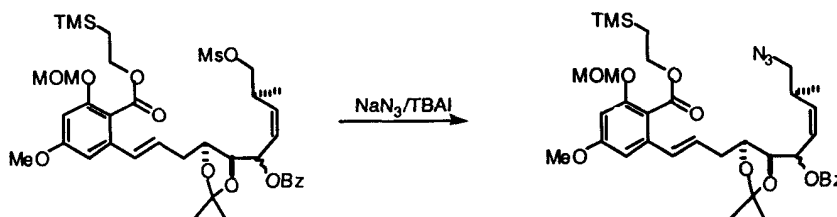
的 DAMP。在搅拌 20 小时后,添加 0.1 N 氢氧化钠溶液,并用乙酸乙酯萃取反应混合物。在硅胶柱上纯化粗产物,得到 509-HD-187,产率 95%。



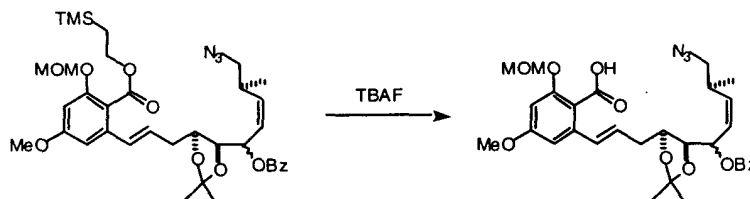
将 509-HD-187 (813 毫克, 1.03 毫摩尔) 溶于 10 毫升二氯甲烷与 5 毫升水的混合物中。添加 DDQ (234 毫克, 1.03 毫摩尔)。在室温下搅拌 1 小时后,用饱和碳酸氢钠溶液淬灭此反应混合物,并用乙酸乙酯萃取。在硅胶柱上纯化后,获得 509-HD-188,产率 48%。



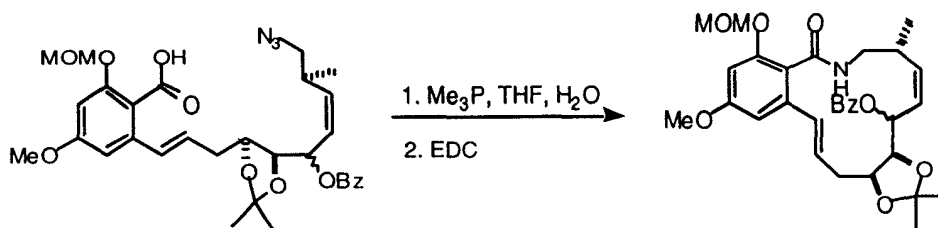
在 0℃ 下,将 509-HD-188 (313 毫克, 0.47 毫摩尔) 溶于 15 毫升二氯甲烷中。添加三乙胺 (130 微升, 0.94 毫摩尔) 和甲基磺酰氯 (54 微升, 0.71 毫摩尔)。在搅拌 20 分钟后,用饱和碳酸氢钠淬灭此反应混合物,并用二氯甲烷萃取。在硅胶柱上纯化后,获得 509-HD-189,产率 93%。



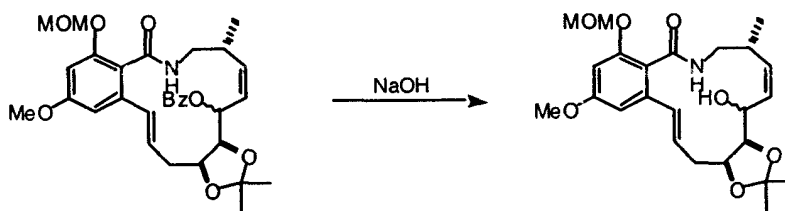
将 509-HD-189 (327 毫克, 0.44 毫摩尔) 溶于 10 毫升 DMF 中。添加叠氮化钠 (85 毫克, 1.32 毫摩尔) 和催化量的碘化四丁基铵。在 85℃ 下搅拌 2 小时后,用乙酸乙酯稀释反应混合物,并用水洗涤。在硅胶柱上纯化后,获得 509-HD-190,产率 93%。



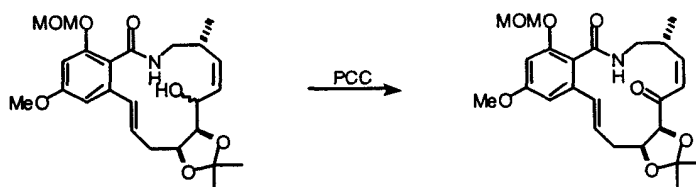
将 509-HD-190 (297 毫克, 0.43 毫摩尔) 溶于 10 毫升 THF 中。添加 TBAF 溶液 (1 N, 1.3 毫升)。在室温下搅拌反应混合物 1 小时。用 Et₂O 稀释,并用 H₂O 洗涤。在硅胶柱上纯化后,获得定量产率的 509-HD-191 (215 毫克)。



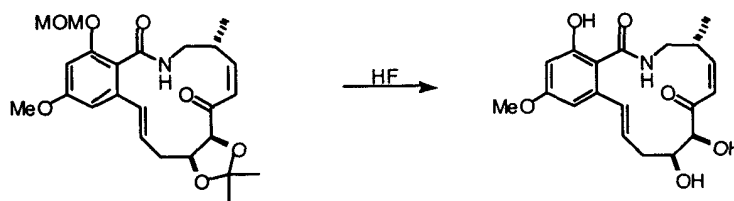
在室温下，将三甲磷（1 N，15 毫升）溶于 15 毫升 THF 与 5 毫升水的混合物中。添加 509-HD-191（215 毫克，0.31 毫摩尔）。搅拌 12 小时后，将其浓缩，并与甲苯共沸。使残留物再溶于 50 毫升二氯甲烷中。添加 EDC（593 毫克，3.1 毫摩尔）。在搅拌 2 小时后，用水稀释，并用二氯甲烷萃取。在 HPTLC 上纯化后，获得 509-HD-197，产率 30 %。



将 509-HD-197（51 毫克，0.092 毫摩尔）溶于 5 毫升乙醇中。添加氢氧化钠（1N，0.92 毫升）溶液。将反应混合物于室温下搅拌 48 小时。用 H₂O 稀释，以 EtOAc 萃取。在 HPTLC 上纯化后，获得 11.5 毫克主要想要的单一异构体 509-HD-198 无色油。

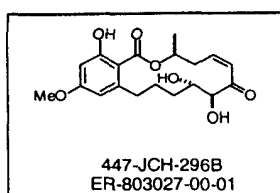
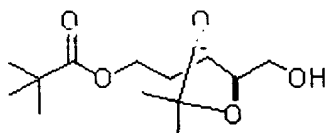


将 509-HD-198（10.0 毫克，0.022 毫摩尔）溶于 3 毫升二氯甲烷中。添加分子筛（4 Å，48 毫克）和 PCC（48 毫克，0.22 毫摩尔）。将反应混合物于室温下搅拌 48 小时。在预 TLC 纯化后，获得 509-HD-200，产率 35 %。

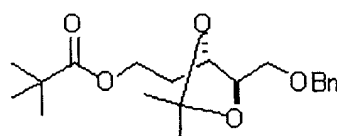


将 509-HD-200（13 毫克，0.0079 毫摩尔）溶于 0.25 毫升二氯甲烷中。然后添加氢氟酸（6 N，1 毫升）。将反应混合物于室温下搅拌 1 小时。用另外的二氯甲烷稀释，用水和饱和碳酸氢钠溶液洗涤。在硅胶充填柱上纯化后，获得定量产率的白色固体 ER804022。

ER-803027-00-01 的制备

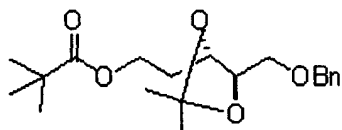
447-JCH-245B

$C_{13}H_{24}O_5$
精确分子量: 260.16
Mol. Wt.: 260.33
C, 59.98; H, 9.29; O, 30.73

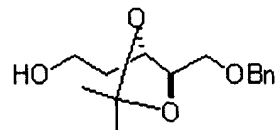


447-JCH-245B
 $C_{20}H_{30}O_5$
精确分子量: 350.21
Mol. Wt.: 350.45
C, 68.54; H, 8.63; O, 22.83

向 531-YW-2-2 (3.5 克, 13.4 毫摩尔) 在 15 毫升冷却至 0℃ (冰/水; 外部温度计) 的无水 DMF 中的磁力搅拌溶液内, 引入 NaH (0.39 克, 16 毫摩尔), 接着引入苄基溴 (0.34 克, 20 毫摩尔)。在室温下搅拌 18 小时后, 使反应混合物于 0℃ 下冷却, 并添加水。用水稀释反应混合物, 并用乙醚萃取。将粗制物在硅胶上纯化 (己烷/ EtOAc: 90/10), 得到 447-JCH-245B (0.93 克, 产率 20%)。

447-JCH-268B

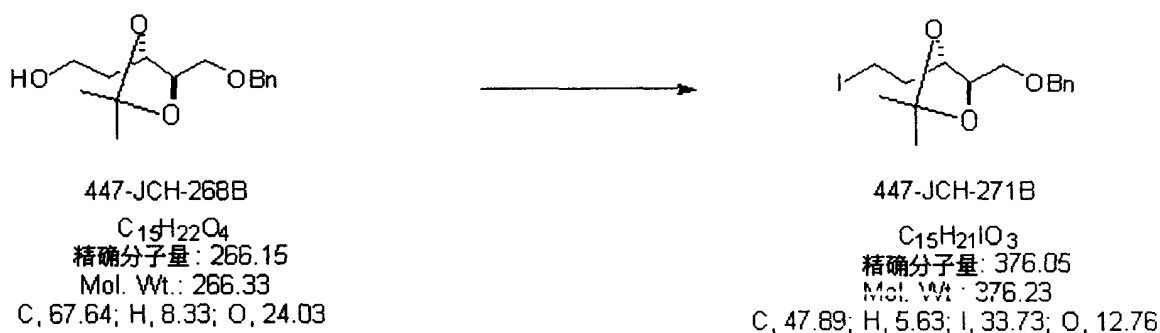
447-JCH-245B
 $C_{20}H_{30}O_5$
精确分子量: 350.21
Mol. Wt.: 350.45
C, 68.54; H, 8.63; O, 22.83



447-JCH-268B
 $C_{15}H_{22}O_4$
精确分子量: 266.15
Mol. Wt.: 266.33
C, 67.64; H, 8.33; O, 24.03

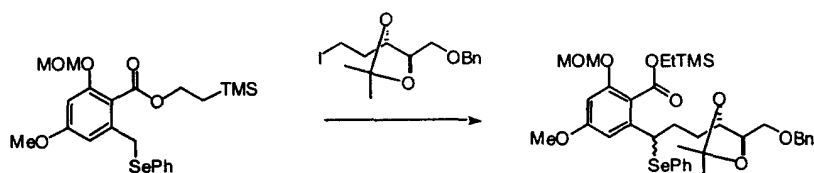
向 447-JCH-245B (0.93 克, 2.7 毫摩尔) 在 8 毫升乙醇中的磁力搅拌溶液内, 添加 1 M NaOH 水溶液 (4 毫升)。在室温下搅拌 18 小时后, 用水稀释反应混合物, 并用乙醚萃取。将粗制物在硅胶上纯化 (己烷/ EtOAc: 60/40), 得到 447-JCH-268B (0.47 克, 产率 67%)。

447-JCH-271B



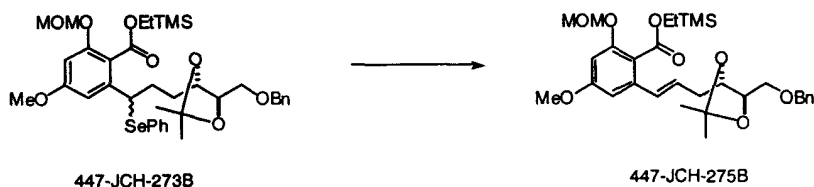
使用类似于所述关于合成中间物531-YW-3的程序,使447-JCH-268B(0.450克,1.69毫摩尔)与三苯膦(0.887克,3.38毫摩尔)、DEAD(0.32毫升,2毫摩尔)和碘化甲烷(0.158毫升,2.54毫摩尔)在甲苯(16.9毫升)中进行反应,得到447-JCH-271B(0.553克,86%产率)。

447-JCH-273B

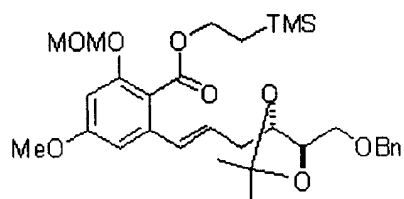


在 -78°C (干冰/丙酮;内部温度计)下,向509-HD-213(0.553克,1.47毫摩尔)和447-JCH-271B(1.06克,2.2毫摩尔)在6毫升10:1比率的HMPA/THF混合物中的磁力搅拌溶液内,缓慢(注射泵)引入以2.2毫升相同混合物稀释的LiHMDS在THF(2.2毫升,2.2毫摩尔)中的1 M溶液。在 -78°C 下30分钟后,使反应混合物温热至 0°C 。然后,通过添加氯化铵饱和水溶液淬灭该反应。用水稀释反应混合物,并用乙醚萃取。使粗制物在硅胶上纯化(己烷/EtOAc: 90/10),得到447-JCH-273B(0.910克,产率84%)。

447-JCH-275B



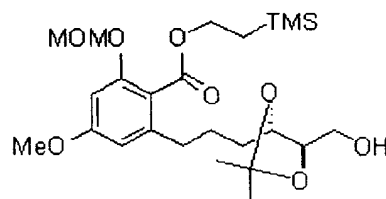
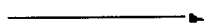
在 0°C 下(冰/水;外部温度计)下,向447-JCH-273B(0.910克,1.25毫摩尔)在24毫升二氯甲烷中的磁力搅拌溶液内,添加MCPBA(0.66克,3.8毫摩尔)。在 0°C 下搅拌15分钟后,添加三乙胺(1.5毫升),并使反应混合物温热至室温。在室温下搅拌45分钟后,添加硫代硫酸钠在碳酸氢钠饱和水溶液中的0%溶液,并将混合物搅拌30分钟。用水稀释反应混合物,并用乙醚萃取。使粗制物在硅胶上纯化(己烷/EtOAc: 80/20),得到447-JCH-275B(0.70克,98%产率)。

447-JCH-277B

447-JCH-275B

$C_{31}H_{44}O_8Si$
 精确分子量: 572.28
 Mol. Wt.: 572.76

C, 65.01; H, 7.74; O, 22.35; Si, 4.90

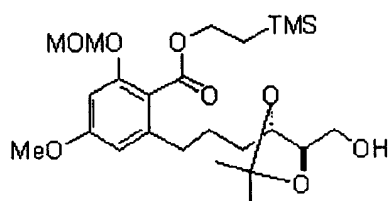


447-JCH-277B

$C_{24}H_{40}O_8Si$
 精确分子量: 484.25
 Mol. Wt.: 484.66

C, 59.48; H, 8.32; O, 26.41; Si, 5.79

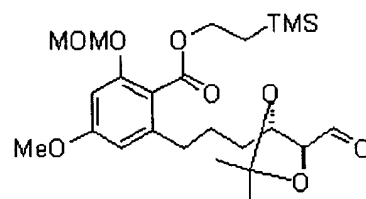
在室温下, 向447-JCH-275B (0.71克, 1.2毫摩尔) 在15毫升甲醇中的磁力搅拌溶液内, 引进催化量的10% Pd/ 碳。将反应混合物于室温下搅拌18小时, 然后通过硅藻土垫过滤。使粗制物在硅胶上纯化 (己烷/ EtOAc: 70/30), 得到447-JCH-277B (0.58克, 产率99%)。

447-JCH-280A

447-JCH-277B

$C_{24}H_{40}O_8Si$
 精确分子量: 484.25
 Mol. Wt.: 484.66

C, 59.48; H, 8.32; O, 26.41; Si, 5.79



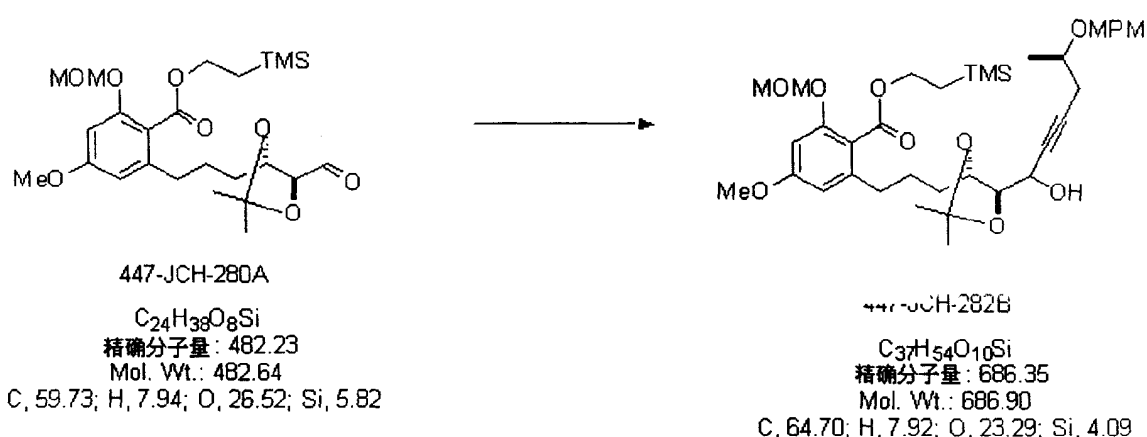
447-JCH-280A

$C_{24}H_{38}O_8Si$
 精确分子量: 482.23
 Mol. Wt.: 482.64

C, 59.73; H, 7.94; O, 26.52; Si, 5.82

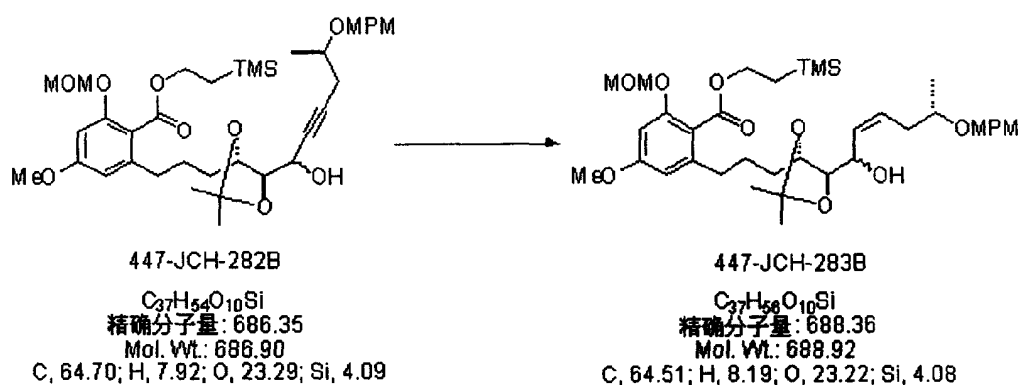
使用类似于上述关于合成中间物480-XYL-075的程序, 使447-JCH-277B (0.6克, 1.2毫摩尔) 与Dess-Martin试剂 (0.763克, 1.8毫摩尔) 及碳酸氢钠 (0.38克) 在二氯甲烷 (48毫升) 中反应, 得到447-JCH-280A (0.602克)。

447-JCH-282B



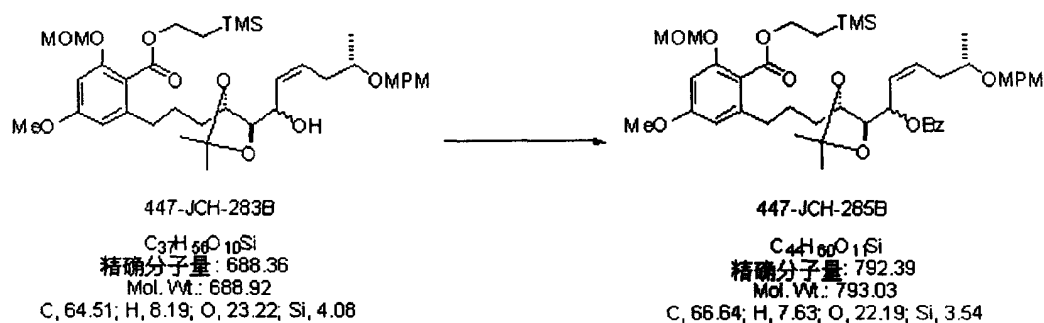
使用类似于上述关于合成ER-803064的程序（阶段509-HD-108），使447-JCH-280A（0.6克）与中间物343-YW-276（0.32克，1.56毫摩尔）在THF（18毫升）中反应，得到447-JCH-282B（0.6克，从447-JCH-277B，产率70%）。

447-JCH-283B



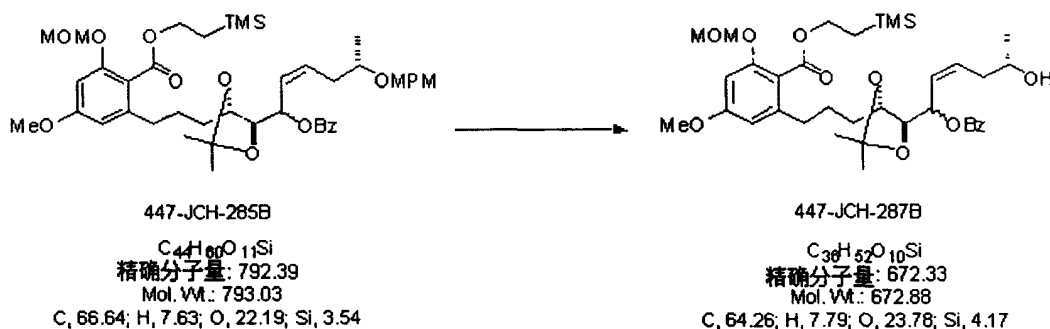
使用类似于上述关于合成ER-803064的程序（阶段509-HD-112），使用林德拉催化剂，使447-JCH-282B（0.6克）氢化，得到447-JCH-283B（0.61克）。

447-JCH-285B



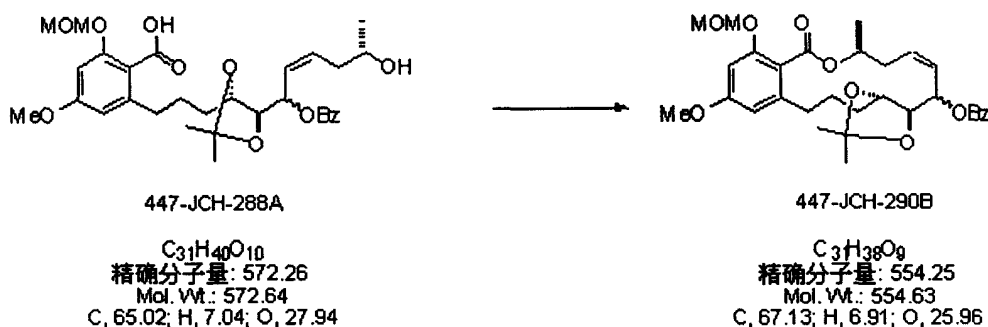
使用类似于上述关于合成ER-803064的程序（阶段509-HD-115），使447-JCH-283A（0.72克）与苯甲酰氯（0.37毫升，2.63毫摩尔）反应，得到447-JCH-285B（0.78克，93%）。

447-JCH-287B



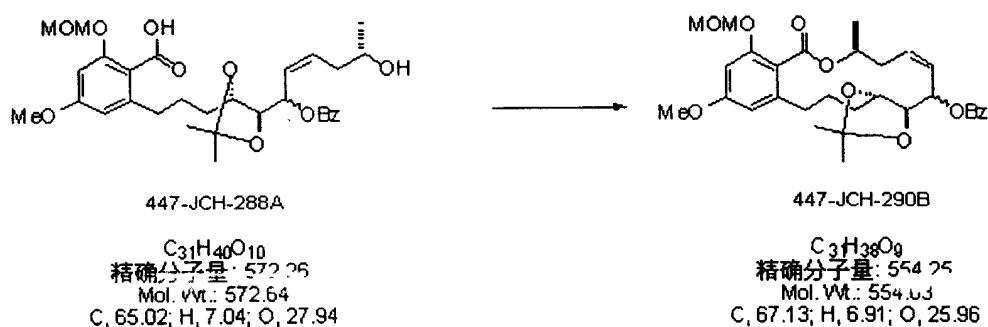
在室温下，向447-JCH-285B（0.68克，0.86毫摩尔）在2/1二氯甲烷/水混合物（26毫升）中的磁力搅拌溶液内，添加DDQ（0.17克）。在室温下搅拌40分钟后，用乙酸乙酯稀释反应混合物，用氢氧化钠水溶液（0.1N）洗涤一次，并用水洗涤两次。用己烷/乙酸乙酯：（60/40）洗脱，通过闪蒸色谱法纯化该粗产物，得到447-JCH-287B（0.52克，88%）。

447-JCH-288A



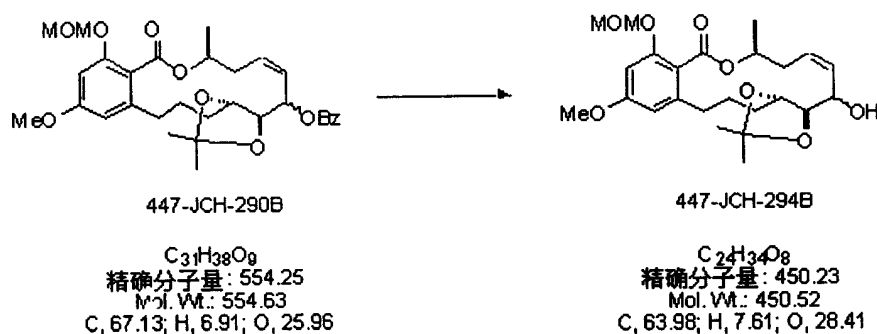
使用类似于上述关于合成ER-803064的程序（阶段509-HD-116），使447-JCH-287B（0.58克，0.86毫摩尔）与TBAF（0.68克，2.6毫摩尔）在THF（2.6毫升）中反应，得到447-JCH-288A（0.47克）。

447-JCH-290B



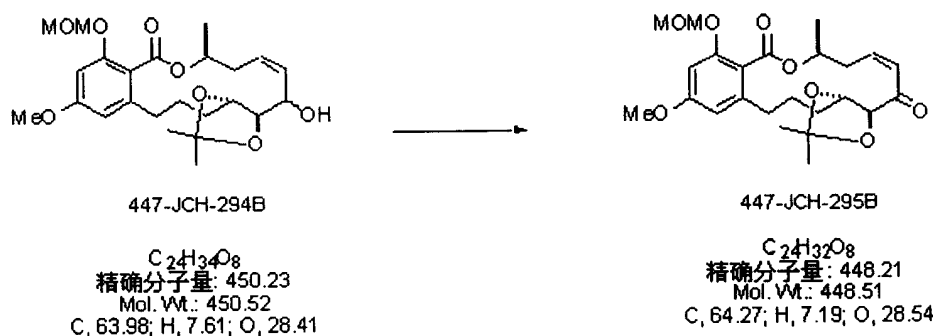
在室温下, 向447-JCH-288A (0.31克, 0.54毫摩尔) 与三苯膦 (0.34克, 2.17毫摩尔) 在THF (43毫升) 中的磁力搅拌溶液内, 添加DEAD (0.57克, 2.17毫摩尔)。在室温下搅拌1小时后, 在真空下浓缩反应混合物。用己烷/乙酸乙酯: (70/30) 洗脱, 通过闪蒸色谱法纯化该粗产物, 得到447-JCH-290B (0.21克, 70%)。

447-JCH-294B



使用类似于上述关于合成ER-803064的程序 (阶段509-HD-119), 使447-JCH-290B (0.21克, 0.38毫摩尔) 与氢氧化钠 (1 M溶液, 1.9毫升, 1.9毫摩尔) 在乙醇 (5.7毫升) 中反应, 得到447-JCH-294B (0.128克, 73%)。

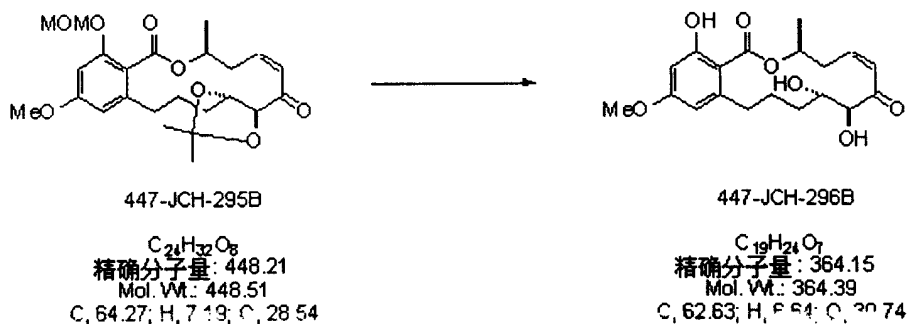
447-JCH-295B



在室温下, 向447-JCH-294B (0.07克, 0.155毫摩尔) 在二氯甲烷 (15毫升) 中的磁力搅拌溶液内, 添加碳酸氢钠 (0.08克) 和Dess-Martin试剂 (165

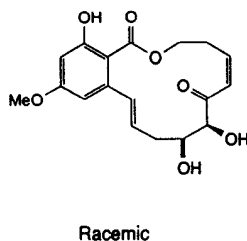
毫克, 0.388毫摩尔)。在室温下搅拌45分钟后, 添加碳酸氢钠饱和水溶液中的10% (w/w) 硫代硫酸盐溶液。用水稀释反应混合物, 并用乙醚萃取。用己烷/乙酸乙酯: (60/40) 洗脱, 通过闪蒸色谱法纯化该粗产物, 得到447-JCH-295B (0.06克, 88%)。

447-JCH-296B/ER-803027

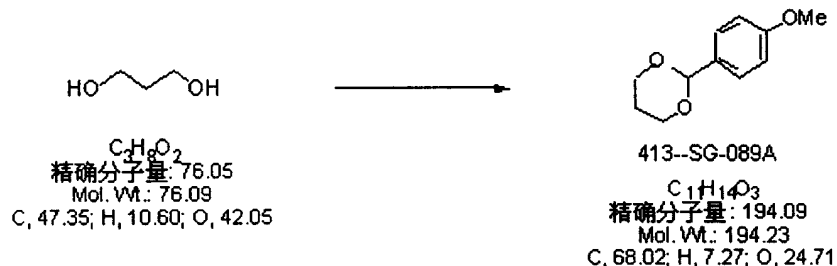


使用类似于上述关于合成ER-803064的程序 (阶段509-HD-125), 使447-JCH-295B (0.017克, 0.038毫摩尔) 与HF (48%) (0.85毫升) 在乙腈 (3.4毫升) 中反应, 得到447-JCH-296B/ER-803027 (0.006克, 97%)。

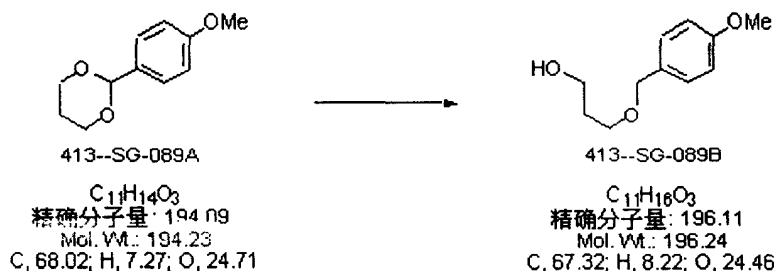
B2329的制备:



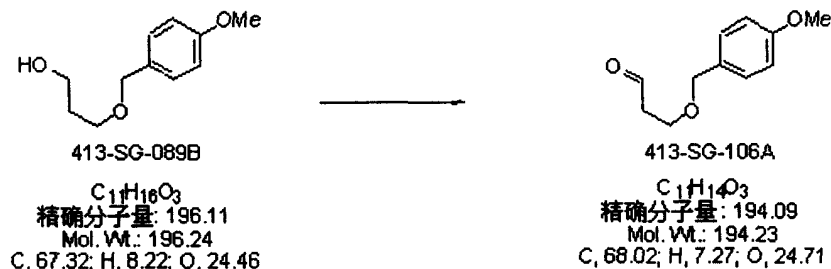
447-SG-089A



在低度真空及35℃下, 将1,3-丙二醇 (15克, 197毫摩尔)、对-茴香醛二甲缩醛 (37毫升, 217毫摩尔) 及对-甲苯磺酸 (35毫克) 的混合物, 在DMF (35.5毫升) 中搅拌6小时。使反应混合物冷却至室温, 然后添加碳酸氢钠饱和水溶液。用水稀释反应混合物, 并用乙酸乙酯萃取, 得到447-SG-089A (35.8克)。无需纯化直接将此粗制物用于下一步骤。

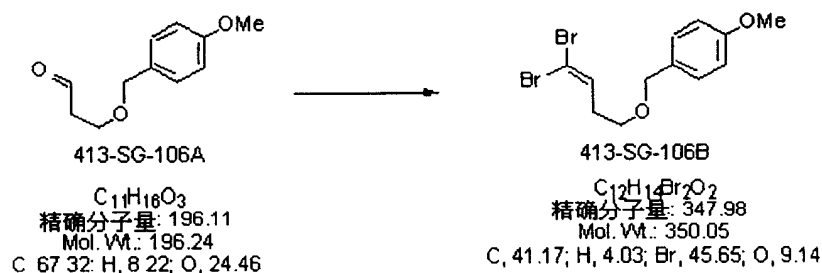
447-SG-89B

向413-SG-89A (12.95克, 66.67毫摩尔) 在二氯甲烷 (225毫升) 中经冷却至-5℃ (冰 / 盐, 内部温度计) 的磁力搅拌溶液内, 添加DIBAL-H在甲苯中的1 M溶液 (100毫升, 100毫摩尔)。在室温下搅拌2小时后, 通过添加甲醇 (100毫升) 淬灭此反应。在激烈搅拌2小时后, 添加100毫升硫酸钠饱和水溶液。在搅拌1小时后, 用100毫升乙醚稀释反应混合物, 并于室温下搅拌半小时。通过硅藻土充填柱过滤反应混合物, 并通过蒸发除去溶剂。用己烷 / 乙酸乙酯 (2:1, 然后以1/1) 洗脱, 通过闪蒸色谱法纯化该粗产物, 得到447-SG-89B (11.45, 产率88%)。

413-SG-106A

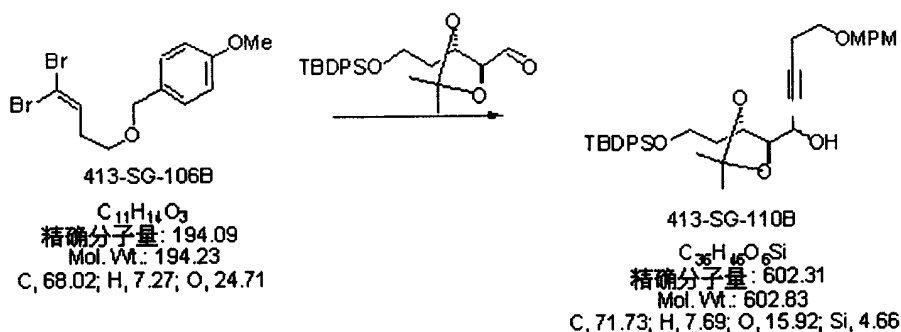
向413-SG-89B (2克, 10.9毫摩尔) 在二氯甲烷 (225毫升) 中, 经冷却至0℃ (冰 / 水, 外部温度计) 之磁力搅拌溶液内, 添加DMSO (2.5毫升, 35.67毫摩尔), 接着是P2O5 (5.06克, 35.67毫摩尔)。于室温下搅拌一小时后, 使反应物冷却下降至0℃, 并添加三乙胺 (7.1毫升, 50.95毫摩尔)。在室温下搅拌45分钟后, 用水稀释反应混合物, 并用二氯甲烷萃取。通过蒸发除去溶剂。用醚研磨残留物, 并滤出固体, 用醚洗涤。通过蒸发除去溶剂, 得到413-SG-106A (2.1克), 无需纯化直接将此粗制物用于下一步骤。

413-SG-106B



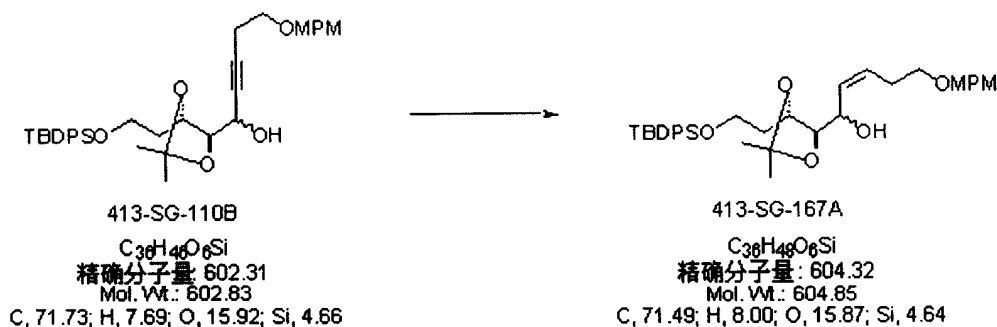
使用类似于上述关于合成中间物343-YW-276的程序, 使413-SG-106A (10.9毫摩尔) 与三苯膦 (7克, 26.49毫摩尔)、四溴化碳 (4.39克, 13.25毫摩尔) 及三乙胺 (1.4毫升, 10.9毫摩尔) 在二氯甲烷 (12.6毫升) 中反应。用戊烷 / 二氯甲烷 (1/1) 洗提, 通过闪蒸色谱法纯化该粗产物得到413-SG-106B (3.04克, 产率85%)。

413-SG-110B



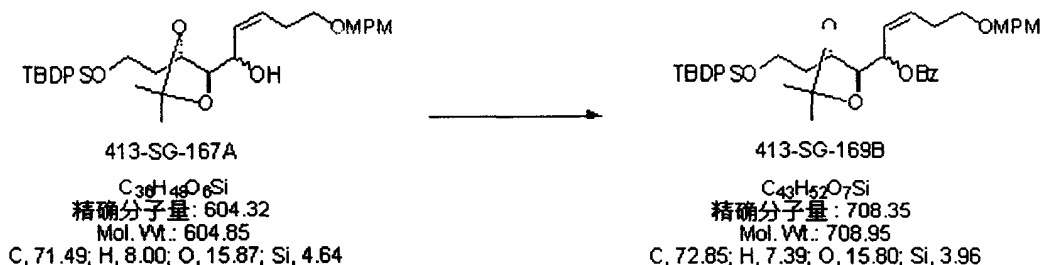
使用类似于上述关于合成中间物554-RB-240B的程序, 在 -78°C 下, 使413-SG-106B (1.66克, 4.73毫摩尔) 与n-BuLi (2.5 M, 在甲苯中, 4.2毫升, 10.41毫摩尔) 在THF (32.5毫升) 中反应。然后, 在 -78°C 下, 使所得炔基锂与中间物343-YW-277 (1.64克, 3.97毫摩尔) 在THF (12毫升) 中反应。用己烷 / 乙酸乙酯 (3/1) 洗脱, 通过闪蒸色谱法纯化该粗产物, 得到413-SG-110B (2.01克, 产率86%)。

413-SG-167A



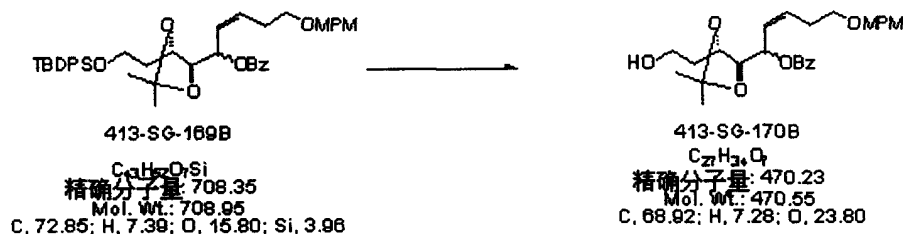
使用类似于上述关于合成中间物554-RB-241的程序, 使413-SG-110B (1.4克, 2.27毫摩尔) 溶于己烷 (32毫升) 中, 并使用林德拉催化剂进行氢化, 得到413-SG-167A (1.4克)。

413-SG-169B



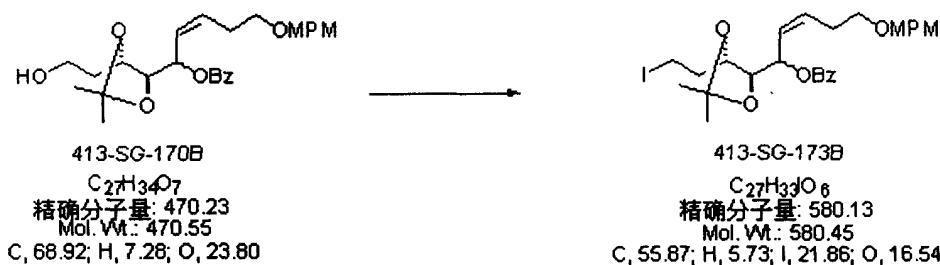
使用类似于上述关于合成554-RB-242的程序, 使413-SG-167A (1.37克, 2.27毫摩尔) 与苯甲酰氯 (0.53毫升, 4.54毫摩尔)、三乙胺 (0.79毫升, 5.68毫摩尔) 及催化量的DMAP在二氯甲烷 (12毫升) 中反应。用己烷/乙酸乙酯 (3/1) 洗脱, 通过闪蒸色谱法纯化该粗产物, 得到413-SG-169B (1.58克, 产率99%)。

413-SG-169B



在室温下, 使413-SG-169B (1.58克, 2.22毫摩尔) 与TBAF (0.88克, 3.34毫摩尔) 在THF (6毫升) 中反应。用水稀释反应混合物, 并用乙醚萃取。用己烷/乙酸乙酯 (5/1, 然后以1/1) 洗脱, 通过闪蒸色谱法纯化该粗产物, 得到413-SG-169B (1.02克, 产率98%)。

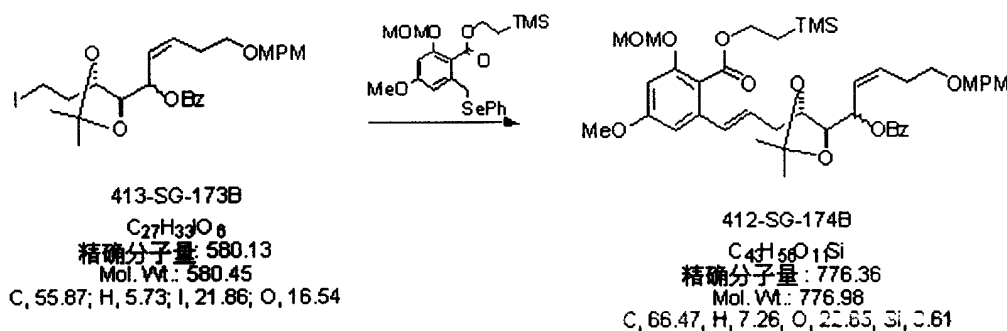
413-SG-163B



使用类似于上述关于合成554-RB-260的程序, 使413-SG-170B (1.02克,

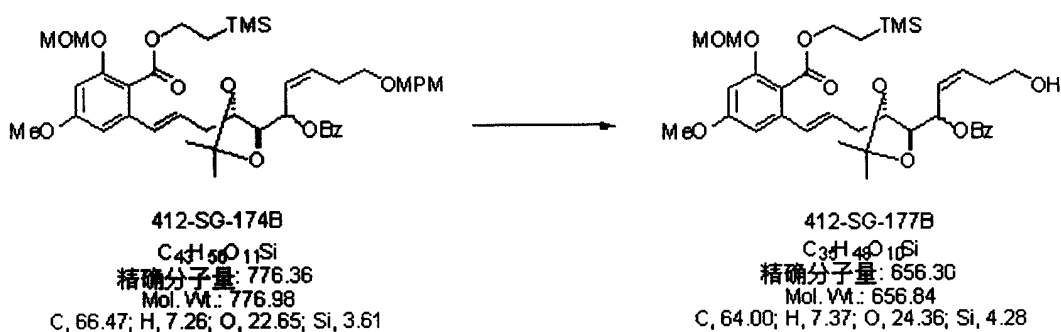
2.17毫摩尔)与三苯膦(0.97克, 3.69毫摩尔)、DEAD(0.36毫升, 2.28毫摩尔)及碘化甲烷(0.175毫升, 2.82毫摩尔)在甲苯(19毫升)中反应。用己烷/乙酸乙酯(9/1, 然后以5/1)洗脱, 通过闪蒸色谱法纯化该粗产物, 得到413-SG-163B(1.12克, 产率98%)。

413-SG-174B



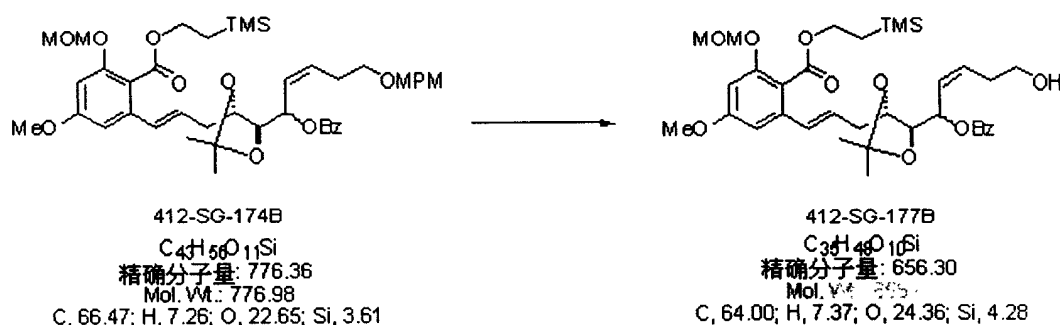
使用类似于上述关于合成531-YW-4的程序, 使413-SG-173B(1.12克, 1.93毫摩尔)与中间物509-HD-213(1.2克, 2.51毫摩尔)及LiHMDS(在THF中的1 M溶液, 2.3毫升, 2.3毫摩尔)在10比1的THF/HMPA混合物(17.3毫升)中反应, 得到413-SG-174A。使413-SG-174A(粗制物)与MCPBA(0.61克, 1.93毫摩尔)及三乙胺(1.6毫升, 11.6毫摩尔)反应。用己烷/乙酸乙酯(5/1, 然后以3/1)洗脱, 通过闪蒸色谱法纯化该粗产物, 得到413-SG-174B(0.895克, 产率45%)。

413-SG-177B



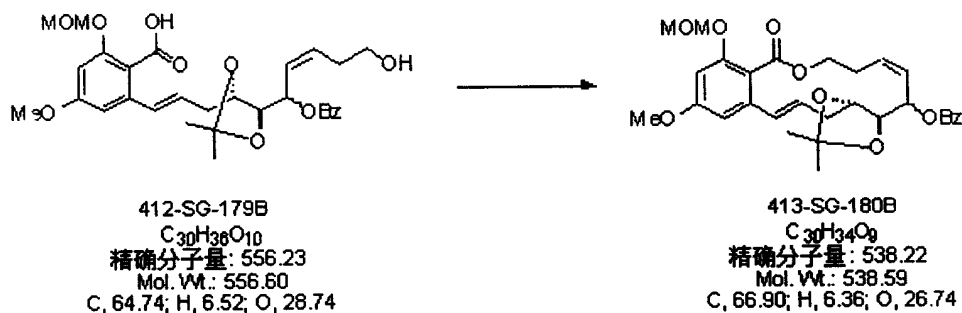
使用类似于上述关于合成453-MS-262的程序, 使413-SG-174B(0.89克, 1.14毫摩尔)与DDQ(0.31克, 1.37毫摩尔)在2/1二氯甲烷/水混合物(48毫升)中反应。用己烷/乙酸乙酯(5/1, 然后以3/1)洗脱, 通过闪蒸色谱法纯化该粗产物, 得到413-SG-177B(0.454克, 产率61%)。

413-SG-179B



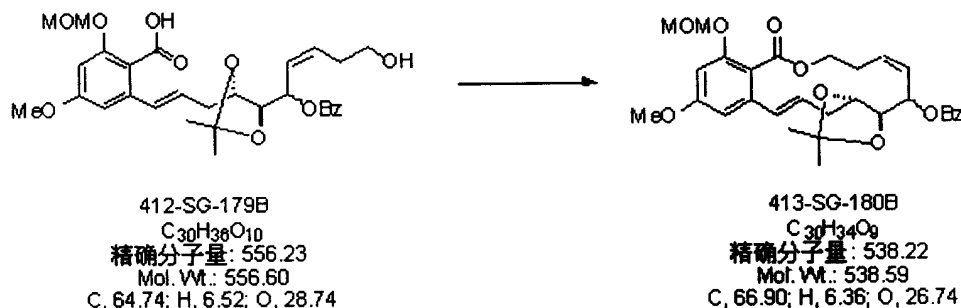
使用类似于上述关于合成ER-803064的程序（阶段509-HD-116），使413-SG-177B（0.45克，0.691毫摩尔）与TBAF（0.542克，2.07毫摩尔）在THF（2.2毫升）中反应。用二氯甲烷/甲醇（95/5）洗脱，通过闪蒸色谱法纯化该粗产物，得到413-SG-179B（0.31克，产率79%）。

413-SG-180B



使413-SG-179B（0.31克，0.54毫摩尔）与三苯膦（0.175克，0.658毫摩尔）及DEAD（0.105毫升，0.658毫摩尔）在THF（43毫升）中反应。用己烷/乙酸乙酯：（3/1），通过闪蒸色谱法纯化该粗产物，得到413-SG-180B（0.2克，产率69%）。

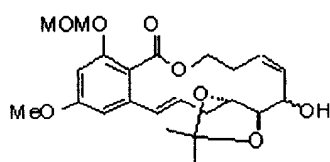
413-SG-182A



使用类似于上述关于合成BR-803064的程序（阶段509-HD-119），使413-SG-180B（0.18克，0.334毫摩尔）与氢氧化钠（1 M溶液，1.7毫升，1.7毫摩尔）在乙醇/THF的2/1混合物（10毫升）中反应，得到413-SG-182A（

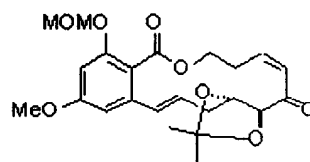
0.16克)。无需进一步纯化将此粗产物用于下一步骤。

413-SG-188B



413-SG-182A

$C_{23}H_{30}O_8$
精确分子量: 434.19
Mol. Wt.: 434.48
C, 63.58; H, 6.96; O, 29.46

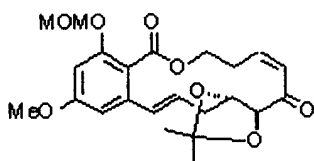


413-SG-188B

$C_{23}H_{28}O_8$
精确分子量: 432.18
Mol. Wt.: 432.46
C, 63.88; H, 6.53; O, 29.60

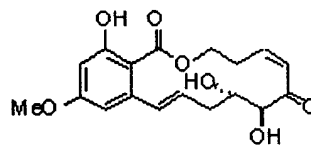
使用类似于上述关于合成ER-803064的程序(阶段509-HD-125), 使413-SG-182A (0.14克, 0.32毫摩尔) 与PCC (0.84克, 3.87毫摩尔) 在具有分子筛4 Å (800毫克) 的二氯甲烷 (34毫升) 中反应。用己烷/乙酸乙酯: (70/30), 通过闪蒸色谱法纯化该粗产物, 得到413-SG-188B (0.07克, 产率52%)。

413-SG-93B



413-SG-188B

$C_{23}H_{28}O_8$
精确分子量: 432.18
Mol. Wt.: 432.46
C, 63.88; H, 6.53; O, 29.60

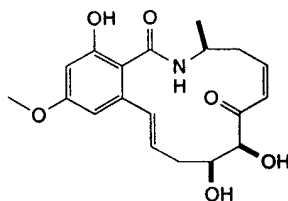


413-SG-93B

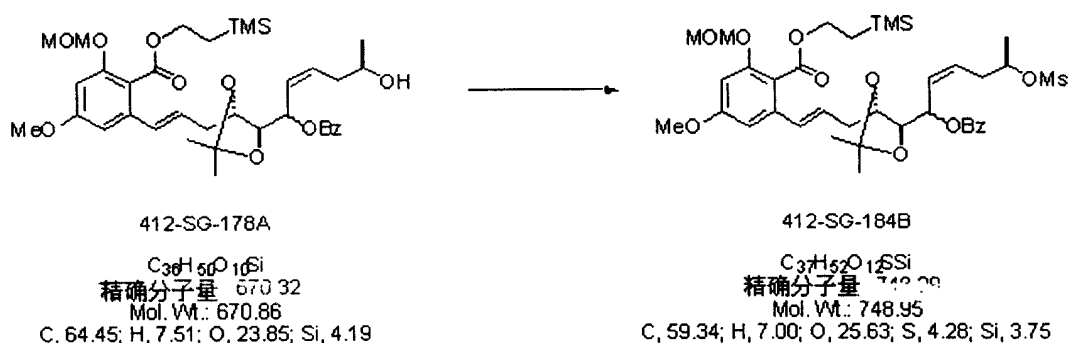
$C_{19}H_{20}O_7$
精确分子量: 348.12
Mol. Wt.: 348.35
C, 62.06; H, 5.79; O, 32.15

使用类似于上述关于合成ER-803064的程序(最后步骤), 使413-SG-188B (0.067克, 0.157毫摩尔) 与HF (在乙腈中的6 M溶液, 17.7毫升) 在二氯甲烷 (3.1毫升) 中反应。用己烷/乙酸乙酯: (60/40), 通过闪蒸色谱法纯化该粗产物, 得到413-SG-193B/ B-2329 (0.05克, 产率91%)。

B2395的制备:

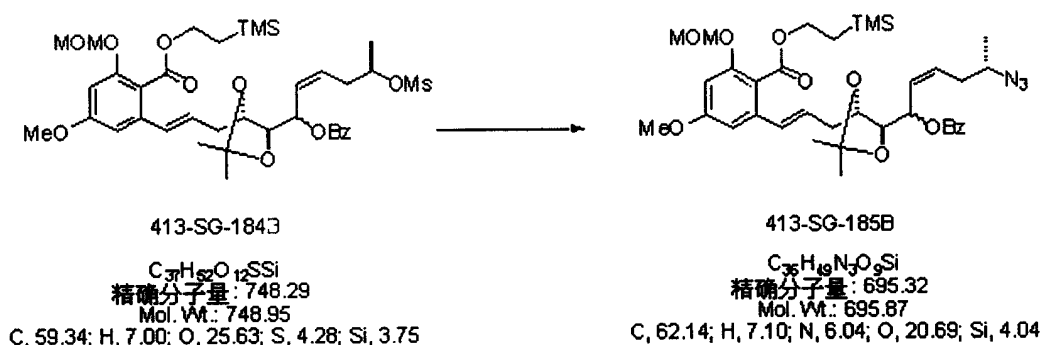


413-SG-184B



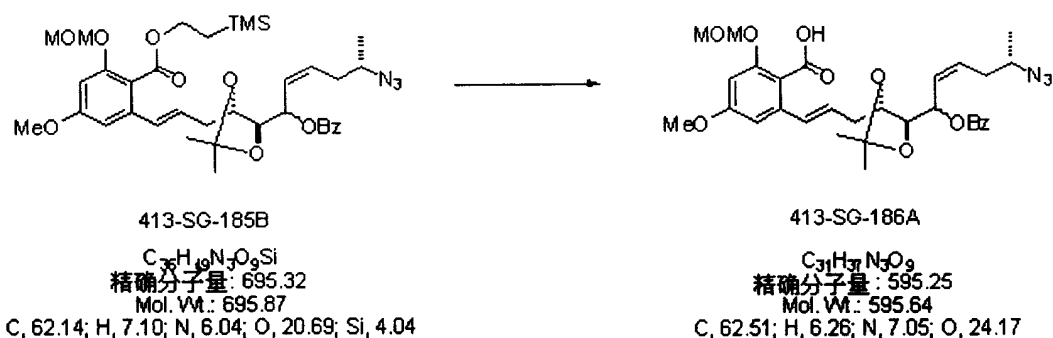
向413-SG-178B (0.194克, 0.289毫摩尔) 与三乙胺 (0.08毫升, 0.578毫摩尔) 在无水二氯甲烷中经冷却至0℃ (冰 / 水; 外部温度计) 的磁力搅拌溶液内, 引进甲基磺酰氯 (0.034毫升, 0.434毫摩尔)。在℃下搅拌1小时后, 添加碳酸氢钠饱和水溶液。用水稀释反应混合物, 并用二氯甲烷萃取。使粗制物于硅胶上纯化 (己烷 / EtOAc: 1/1), 得到413-SG-184B (0.215克, 产率99%)。

413-SG-185B



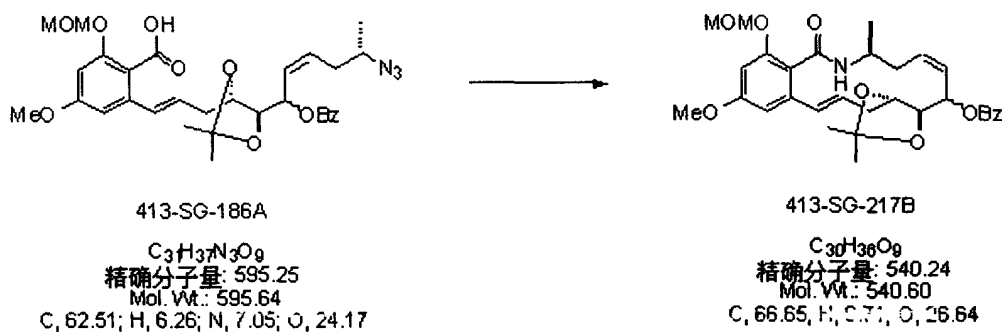
在85℃下, 磁力搅拌413-SG-184B (0.216克, 0.288毫摩尔)、叠氮化钠 (0.028克, 0.432毫摩尔) 及催化量的碘化四-丁基铵在DMF中的溶液。90分钟后, 在真空下浓缩此反应混合物。使粗制物于硅胶上纯化 (己烷 / EtOAc: 5/1), 得到413-SG-185B (0.086克, 产率93%)。

413-SG-186A



使用类似于上述关于合成ER-803064的程序（阶段509-HD-116），使413-SG-185B（0.19克，0.27毫摩尔）与TBAF（0.21克，0.8毫摩尔）在THF（1毫升）中反应，得到413-SG-186A（0.14克）。无需纯化将此粗产物用于下一步骤。

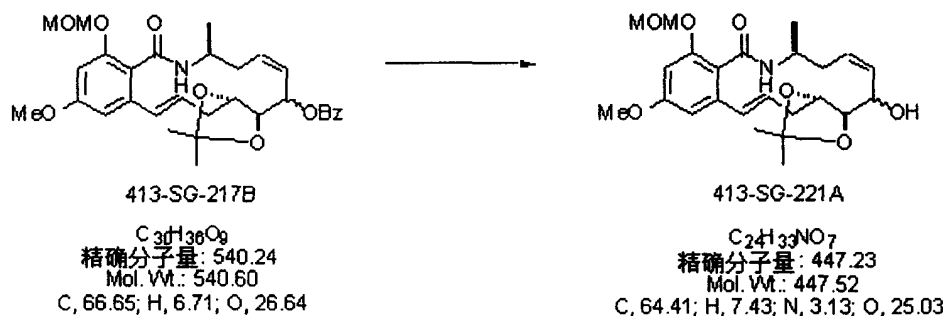
413-SG-217A



在室温下，向413-SG-186A（0.092克，0.156毫摩尔）在THF/水4/1（1.5毫升）中的磁力搅拌溶液内，引进三甲磷（0.78毫升，0.778毫摩尔）。在室温下搅拌18小时后，在真空下浓缩反应混合物。用水稀释残留物，并用二氯甲烷萃取，得到413-SG-217A。干燥该粗制物，无需纯化用于下一步骤。

在室温下，向413-SG-217A（0.156毫摩尔）在二氯甲烷（0.2毫升）中的磁力搅拌溶液内，引进EDC（0.10毫克，0.504毫摩尔）。室温下搅拌4小时后，在真空下浓缩反应混合物。使粗制物于硅胶上纯化（己烷/EtOAc: 1/1），得到413-SG-217B（0.036克，产率42%）。

413-SG-221A



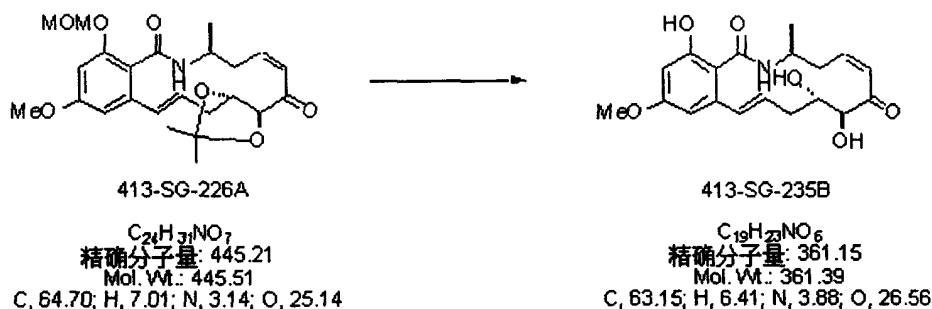
使用类似于上述关于合成ER-803064的程序（阶段509-HD-119），使413-SG-217B（0.036克，0.065毫摩尔）与氢氧化钠（1 M溶液，0.3毫升，0.3毫摩尔）在乙醇/THF的2/1混合物（2毫升）中反应，得到413-SG-221A（0.031克）。无需进一步纯化将此粗产物用于下一步骤。

413-SG-226A



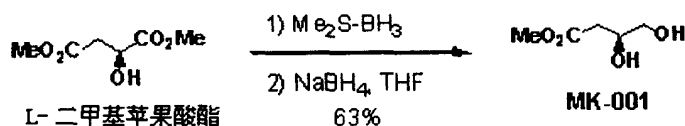
使用类似于上述关于合成ER-803027的程序（阶段447-JCH-295），使413-SG-221A（0.014克，0.031毫摩尔）与Dess-Martin试剂（80毫克，0.188毫摩尔）及2,6-二甲基吡啶（0.036毫升，0.313毫摩尔）在二氯甲烷（2.1毫升）中反应。使粗制物于硅胶上纯化（二氯甲烷/甲醇：98/2），得到413-SG-226A（0.005克，产率36%）

413-SG-235B

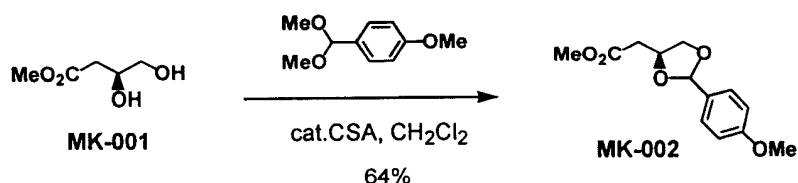


使用类似于上述关于合成ER-803064的程序（最后步骤），使413-SG-226AB（0.01克，0.022毫摩尔）与HF（在乙腈中的1.5 M溶液，5毫升）在二氯甲烷（2毫升）中反应。用正-己烷/乙酸乙酯：（3/1）洗脱，通过闪蒸色谱法纯化该粗产物，得到413-SG-235B（0.004克，产率50%）。

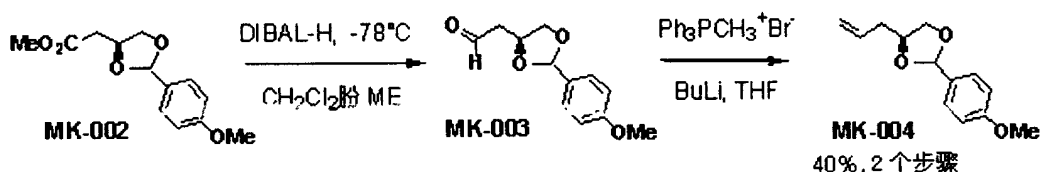
C8-脱氧类似物，NF0530、NF0531、NF0552及NF0761的制备



使L-二甲基苹果酸酯（50克，308.4毫摩尔）溶于无水THF（308毫升）中，并冷却至0℃。然后，逐滴添加 BH_3-Me_2S 复合物（10 M，1.1当量，34毫升，0.34摩尔），接着使混合物温热至室温。搅拌90分钟后，接着再冷却至0℃，添加 $NaBH_4$ （0.05当量，15.4毫摩尔，583毫克），并再搅拌60分钟。用MeOH淬灭此反应，并在减压下浓缩。通过硅胶色谱法纯化（AcOEt/MeOH）该粗制残留物，得到MK-001（26克，63%）。

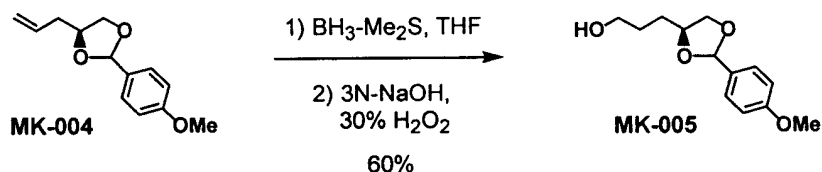


在0℃下，向MK-001（10.0克，74.6毫摩尔）和对-茴香醛二甲缩醛（16.5毫升，96.9毫摩尔，在150毫升无水CH₂Cl₂中的溶液内，添加DL-10-CSA（35毫克，0.15毫摩尔），然后使反应混合物逐渐温热至室温。1天后，添加0.042毫升Et₃N，然后蒸发。通过硅胶色谱法纯化（己烷 / AcOEt: 5/1到3/1）该粗产物，得到MK-002（12.1克，64%）。



使MK-002（12.1克，48.0毫摩尔）溶于无水CH₂Cl₂-DME（240毫升-240毫升）中，并冷却至-78℃。然后在30分钟内，逐滴添加己烷中的DIBAL-H（1.0M，50.4毫升，50.4毫摩尔），并在-78℃下搅拌混合物另外的100分钟。用MeOH（6毫升）淬灭此反应，接着倒入AcOEt及Na/K酒石酸盐饱和水溶液的经搅拌溶液中。用盐水洗涤有机萃取物，经Na₂SO₄干燥，过滤并浓缩，得到MK-003的粗制油（11.84克），无需纯化将其用于下一步骤。

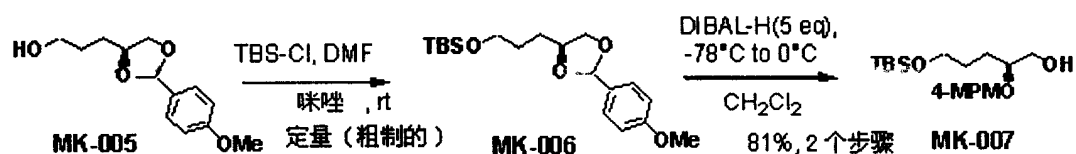
使Ph₃PCH₃⁺Br⁻（34.3克，96.0毫摩尔）溶于无水THF（320毫升）中。使混合物冷却至0℃，并缓慢添加己烷中的n-BuLi（1.6 M，51.0毫升，81.6毫摩尔）。搅拌120分钟后，缓慢添加粗制MK-003（11.84克）在50毫升无水THF中的溶液。将反应物于0℃下搅拌30分钟，接着在室温下过夜，然后，用NH₄Cl的饱和水溶液淬灭此反应。用AcOEt萃取混合物，用盐水洗涤，用MgSO₄干燥，过滤并浓缩，得到粗制油。用Et₂O-己烷稀释粗制油，滤出所生成的沉淀物，接着蒸发滤液。通过硅胶色谱法纯化（己烷 / AcOEt: 20/1至8/1）该残留油，得到MK-004油（4.25克，40%，2个步骤）。



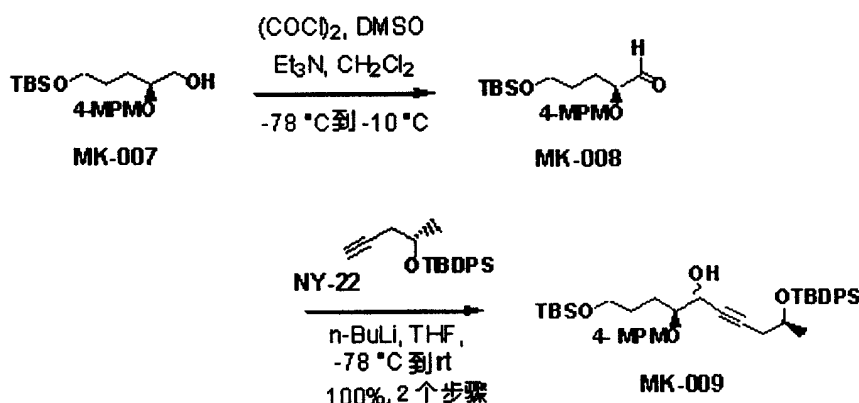
在0℃下，向MK-004（4.05克，18.4毫摩尔）在92毫升无水THF中的溶液

内, 缓慢添加 $\text{BH}_3\text{-Me}_2\text{S}$ (2.0 M, 在THF中, 4.60毫升, 9.2毫摩尔), 然后在 0°C 下搅拌此反应混合物90分钟, 接着温热至室温, 并搅拌120分钟。使溶液再冷却至 0°C , 然后用3 N- NaOH 水溶液 (28毫升) 和30% H_2O_2 水溶液 (28毫升) 处理, 并激烈搅拌。将混合物用 Et_2O 萃取, 用 Na_2SO_3 饱和水溶液洗涤, 用 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩, 得到粗制油。通过硅胶色谱法纯化 (己烷/ AcOEt : 1/1至2/3) 此粗制油, 得到MK-005油 (2.64克, 60%)。

使用关于从491-HAD-46合成TBS-醚TM-03中间物的类似程序, 将MK-005 (2.64克, 11.1毫摩尔) 转变成粗制MK-006 (3.91克)。其无需纯化用于下一步骤。

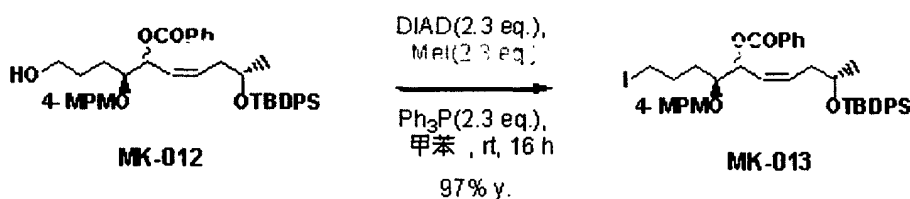


使MK-006 (3.91克) 溶于74毫升无水 CH_2Cl_2 中, 并冷却至 -78°C 。在30分钟内, 逐滴添加己烷中的DIBAL-H (1.0 M, 5当量, 55.3毫升, 55.3毫摩尔), 并将此溶液于 -78°C 下再搅拌60分钟, 之后经50分钟温热至 0°C 。用 MeOH (7毫升) 淬灭此反应, 接着将其倒入 AcOEt 和 Na/K 酒石酸盐饱和水溶液的经搅拌溶液中。用盐水洗涤有机萃取物, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并浓缩, 得到粗制油。通过硅胶色谱法纯化 (己烷/ AcOEt : 3/1) 该粗制油, 得到MK-007油 (3.19克, 2个步骤81%)。

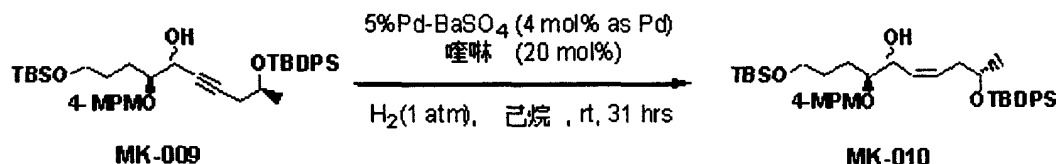


在 -78°C 下, 向 $(\text{COCl})_2$ (3当量, 2.24毫升, 25.6毫摩尔) 在84毫升无水 CH_2Cl_2 中的溶液内, 缓慢添加 DMSO (6当量, 3.64毫升, 51.3毫摩尔)。在 -78°C 下15分钟后, 在 -78°C 下, 将MK-007的溶液 (3.03克, 8.55毫摩尔) 逐滴添加到此反应中。在该温度下30分钟后, 缓慢添加 Et_3N (9当量, 10.7毫升, 76.9

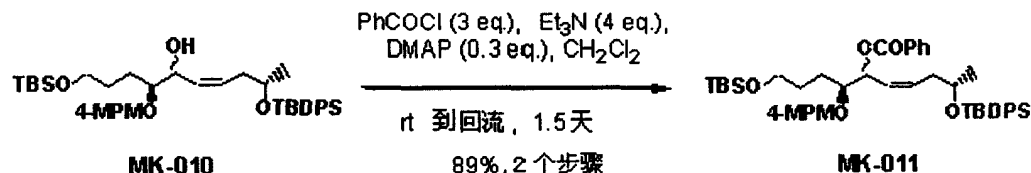
毫摩尔)。使反应混合物逐渐温热至-10℃。用NH₄Cl饱和水溶液淬灭此反应，并用AcOEt-己烷萃取，用KHSO₄水溶液接着用盐水洗涤，经Na₂SO₄干燥，过滤并浓缩，得到MK-008的粗制油(3.52克)。无需纯化将其用于下一步骤。



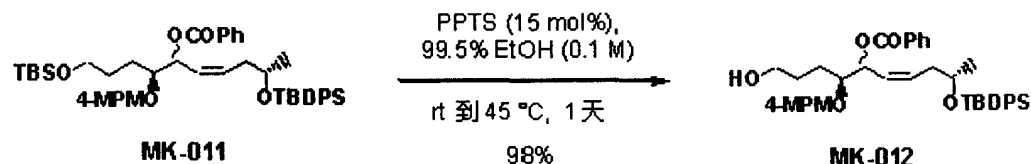
使用关于从TM-03和TM-02合成TM-04的类似程序，使MK-008(3.52克)与NY-22(6.06克)偶合，然后转变成纯MK-009(5.76克，2个步骤100%)，作为在炔丙基位置上的非对映异构体的混合物。



使用关于从TM-04合成TM-05的类似程序，将MK-009(5.75克)转变成粗制MK-010(6.11克)，作为在烯丙基位置上的非对映异构体的混合物。

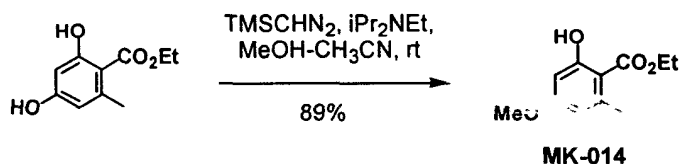


使用从554-RB-241合成554-RB-242的类似程序，将粗制MK-010(6.11克)转变成纯MK-011(5.93克，2个步骤89%)，作为在烯丙基位置上的非对映异构体的混合物。

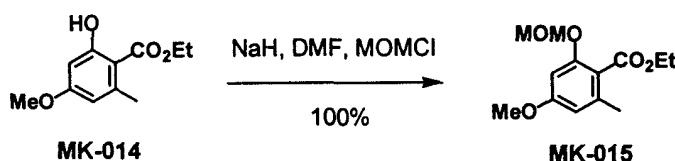


在室温下，向MK-011(5.93, 7.59毫摩尔)在76毫升99.5% EtOH中的经搅拌溶液内，添加PPTS(0.15当量，286毫克，1.14毫摩尔)，然后使混合物温热至45℃。1天后，用AcOEt稀释，然后用NaHCO₃饱和水溶液和盐水洗涤，用MgSO₄干燥，过滤并浓缩，得到粗制油。通过硅胶色谱法纯化(己烷/AcOEt: 2/1)此粗制油，得到MK-012油(4.94克，98%)。

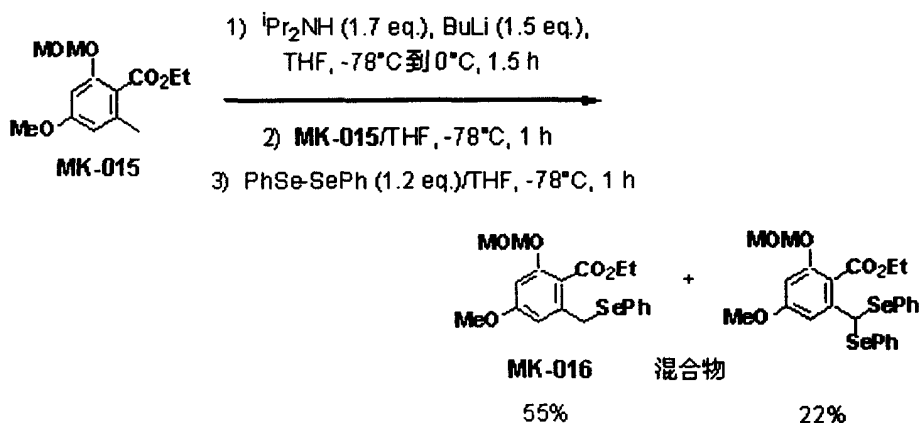
使用关于从554-RB-244合成554-RB-260的类似程序，在 Ph_3P 存在下，使MK-012（4.20克，6.30毫摩尔）与DIAD及碘化甲烷反应，得到纯MK-013（4.74克，97%），作为在烯丙基位置上的非对映异构体的混合物。



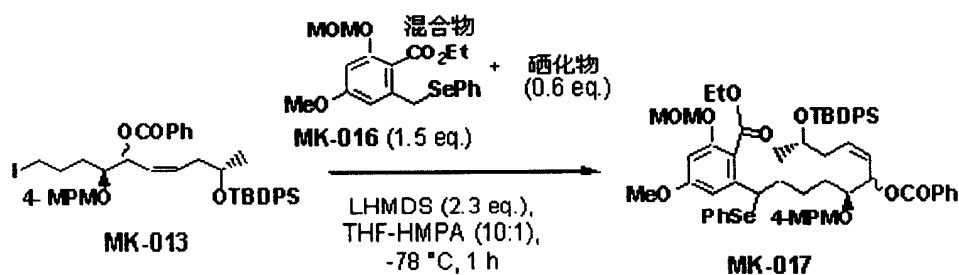
在室温下，于80分钟内，向二酚（13.0克，66.3毫摩尔）、MeOH（6.2毫升，152毫摩尔）及 iPr_2EtN （13.9毫升，79.5毫摩尔）在110毫升 CH_3CN 中的经搅拌混合物内，逐滴添加己烷中的 TMSCHN_2 （2M，38.1毫升，76.2毫摩尔），然后搅拌过夜。用5%柠檬酸水溶液淬灭此反应，并用AcOEt萃取。用 NaHCO_3 饱和水溶液和盐水洗涤有机萃取物，用 MgSO_4 干燥，过滤并浓缩。通过硅胶色谱法纯化（己烷 / AcOEt: 9/1）该粗产物，得到MK-014的结晶（12.4克，89%）。



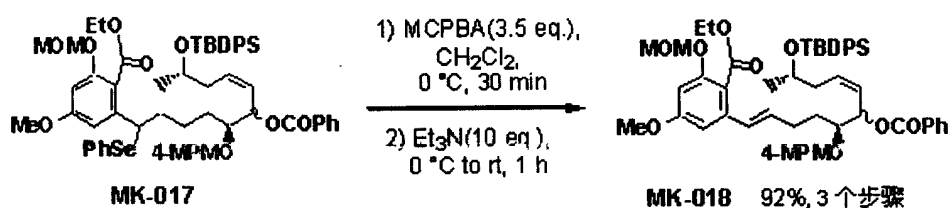
使用关于从509-HD-207合成509-HD-209的类似程序，将MK-014（5.2克，25毫摩尔）转变成纯MK-015（6.3克，100%）。



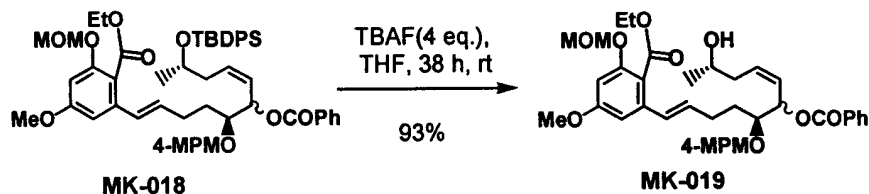
使用关于从509-HD-209合成509-HD-211的类似程序，将MK-015（6.0克，23.5毫摩尔）转变成MK-016（5.3克，55%）和不可分离的二硒化物（2.9克，22%）的混合物。



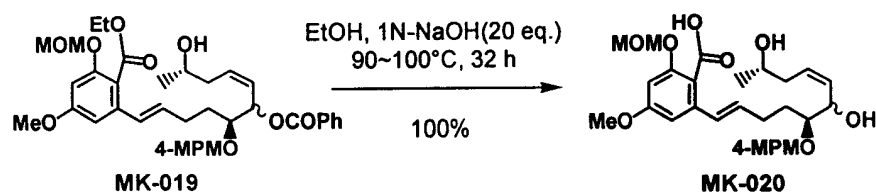
使用关于从化合物2和化合物3合成化合物4的类似程序，使MK-013（1.5克，1.93毫摩尔）与MK-016及二硒化物的混合物（包含2.90毫摩尔MK-016）偶合，得到MK-017的粗制油（4.3克）。无需纯化将其用于下一步骤。



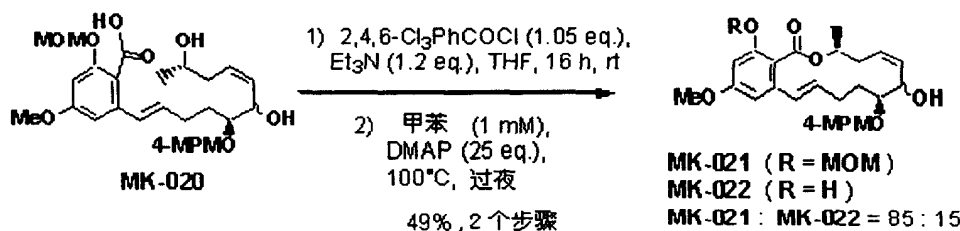
使用关于从化合物4合成化合物5的类似程序，将粗制MK-017（4.3克）转变成MK-018（1.60克，92%，3个步骤），作为已纯化的化合物。



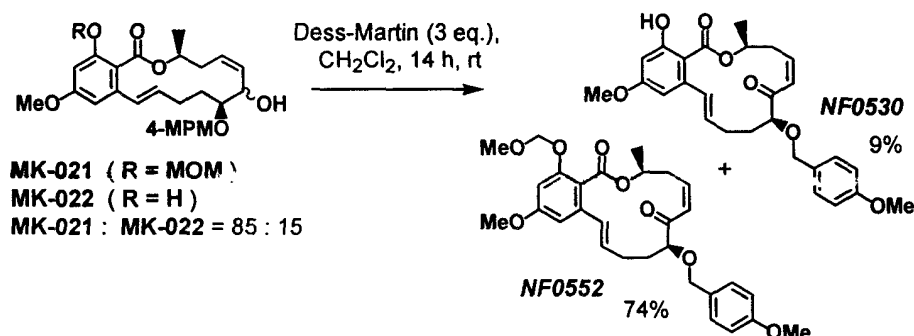
将MK-018（1.59克，1.76毫摩尔）溶于25毫升THF中。然后在室温下，添加THF中的氟化四丁基铵（TBAF）（1 M，7.0毫升，7.0毫摩尔）。将混合物搅拌38小时后，添加NH₄Cl饱和水溶液。用以AcOEt萃取混合物，并用盐水洗涤有机萃取物，经Na₂SO₄干燥，过滤，并浓缩。通过硅胶色谱法纯化（己烷 / AcOEt: 5/3至1/2）该粗产物，得到MK-019油（1.10克，93%）。



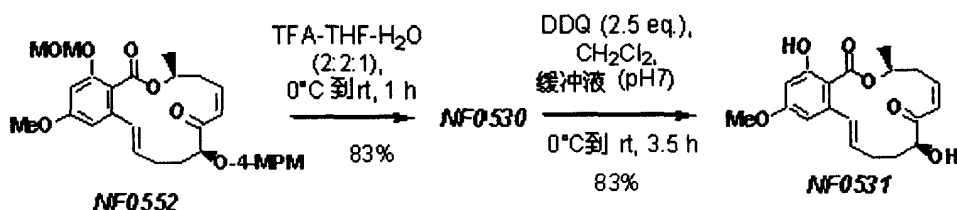
向MK-019（1.07克，1.61毫摩尔）在20毫升EtOH中的经搅拌溶液内，添加32毫升1 N-NaOH水溶液，然后使混合物温热至100 °C。32小时后，用32毫升1 N-HCl水溶液淬灭此反应，并用AcOEt萃取。用盐水洗涤有机萃取物，经Na₂SO₄干燥，过滤并浓缩。通过硅胶色谱法纯化（AcOEt/MeOH: 9/1）该粗产物，得到MK-020油（860毫克，100%）。



使用关于从TM-11合成TM-12的类似程序, 将MK-020 (860毫克, 1.61毫摩尔) 转变成MK-021和MK-022的混合物 (402毫克, 2个步骤49%; MK-021:MK-022=85:15)。



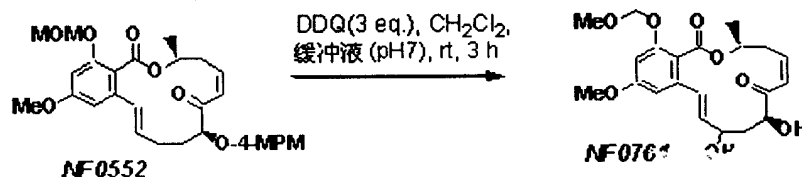
在0℃下, 向Dess-Martin全碘烷 (1.01克, 2.38毫摩尔) 在40毫升无水CH₂Cl₂中的经搅拌悬浮液内, 添加MK-021和MK-022 (402毫克, 0.794毫摩尔) 在40毫升无水CH₂Cl₂中的溶液, 然后使混合物温热至室温。14小时后, 再冷却至0℃, 用AcOEt稀释, 用Na₂SO₃、NaHCO₃饱和水溶液和盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩, 得到粗制油。通过硅胶色谱法纯化(己烷 / AcOEt : 3/1) 该粗制油, 得到NF0552的无色晶体 (301毫克, 74%) 和NF0530的无色油 (35毫克, 9%)。



使用关于从TM-13合成NF0675的类似程序, 将NF0552 (263毫克, 0.515毫摩尔) 转变成NF0530 (199毫克, 83%), 作为已纯化的化合物。

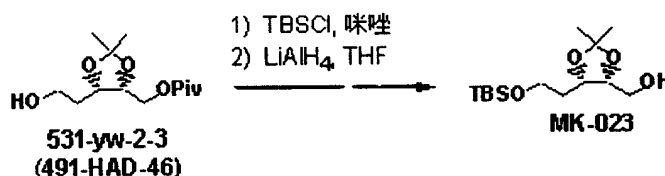
在0℃下, 向NF0530 (233毫克, 0.499毫摩尔) 在17毫升CH₂Cl₂和1.7毫升磷酸盐缓冲剂水溶液 (pH6.86) 中的经搅拌混合物内, 分次添加DDQ (283毫克, 1.25毫摩尔), 然后使混合物缓慢温热至室温。3.5小时后, 用NaHCO₃水溶液淬灭此反应, 并用AcOEt稀释。用NaHCO₃水溶液和盐水洗涤有机萃取

物, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。通过硅胶色谱法纯化 (己烷 / AcOEt : 5/2) 该粗产物, 得到NF0531的无色晶体 (143毫克, 83%)。

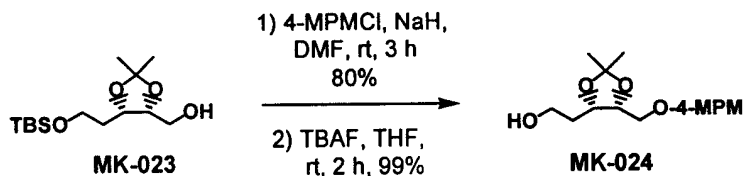


使用关于从NF0530合成NF0531的类似程序, 在室温下, 用DDQ (3当量) 处理NF0552 (30毫克, 0.059毫摩尔)。以常用方式处理该杂乱反应。通过硅胶色谱法纯化 (己烷 / AcOEt : 1/3), 得到NF0761的无色油 (1.7毫克, 7%)。由HRMS分析NF0761; FAB^+ m/z 407 (MH^+), 对 $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_8$ 的分析计算值: MH^+ , 407.1706, 实验值407.1711(MH^+)。

C11-C12, 环丙基类似物, NF1226和NF1227的制备



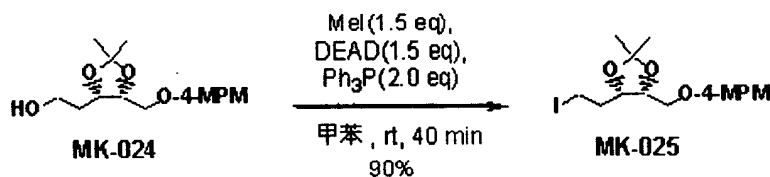
使用关于从531-yw-2-3 (491-HAD-46) 合成TM-03的相同程序, 获得MK-023。



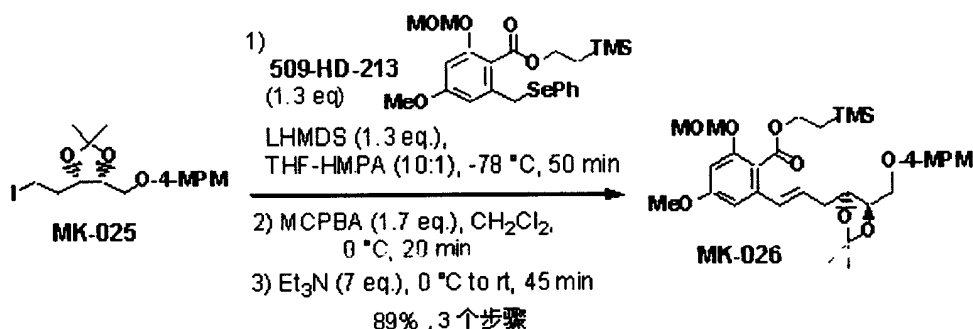
在 0°C 下, 向MK-023 (2.5克, 8.61毫摩尔) 和4-MPMCl (1.63毫升, 12.0毫摩尔) 在40毫升DMF中的经搅拌混合物内, 分次添加NaH (66%, 344毫克, 9.47毫摩尔), 并将混合物温热至室温。搅拌3小时后, 用 NH_4Cl 饱和水溶液淬灭此反应, 并以 AcOEt 萃取。将有机萃取物用 NaHCO_3 饱和水溶液和盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。通过硅胶色谱法纯化 (己烷 / AcOEt : 15/1) 该粗产物, 得到经完全保护四元醇的无色油 (2.83克, 80%)。

将此经完全保护的四元醇 (3.11克, 7.58毫摩尔) 溶于38毫升THF中。然后在室温下, 添加THF中的氟化四丁基铵 (TBAF) (1 M, 9.9毫升, 9.9毫摩尔)。将混合物搅拌2小时后, 添加 NH_4Cl 饱和水溶液。用 AcOEt 萃取混合物, 并将有机萃取物用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。通过硅胶色谱

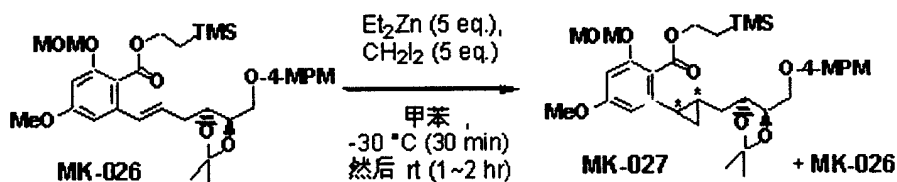
法纯化（己烷 / AcOEt: 1/1）该粗产物，得到MK-024油（2.22克，99%）。



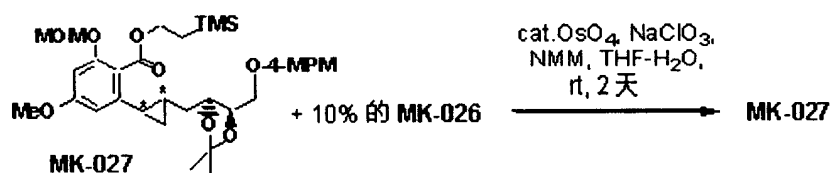
使用关于从531-YW-2-3合成531-YW-3的类似程序，将MK-024（1.90克，6.41毫摩尔）转变成MK-025（2.36克，90%），作为已纯化的化合物。



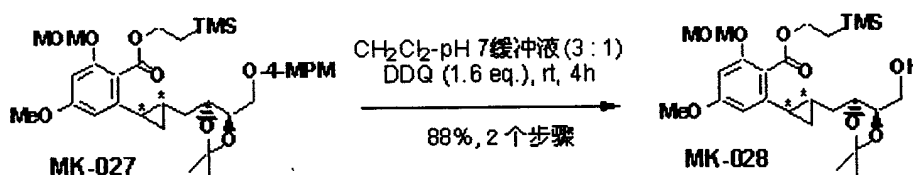
使用关于合成531-YW-4的类似程序，将与509-HD-213（3.63克，7.54毫摩尔）偶合的MK-025（2.36克，5.80毫摩尔）转变成MK-02（63.10克，3个步骤89%），作为已纯化的化合物。



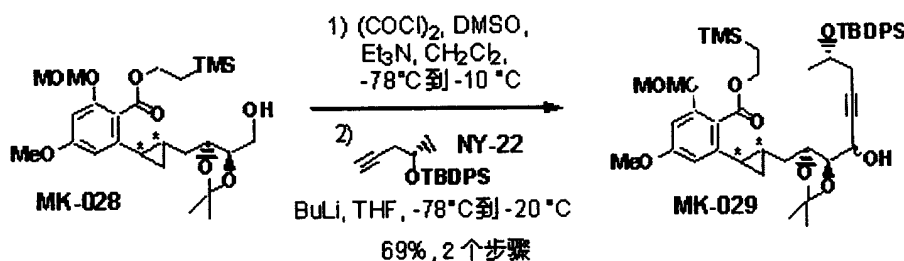
在-30℃下，向MK-026（2.0克，3.32毫摩尔）在130毫升甲苯中的经搅拌溶液内，添加己烷中的Et₂Zn（1 M，16.6毫升，16.6毫摩尔）与CH₂Cl₂（1.34毫升，16.6毫摩尔）。在-30℃下搅拌30分钟后，在2小时内，逐渐温热至室温，然后，用NH₄Cl饱和水溶液淬灭此反应。（注：为了避免目标产物分解，需要短的反应时间1~2小时，而不考虑转变速率）。用AcOEt萃取混合物，并用盐水洗涤有机萃取物，经Na₂SO₄干燥，过滤，并浓缩。通过硅胶色谱法纯化（己烷 / AcOEt: 6/1至5/1）该粗产物，得到包含少量MK-026的MK-027油（369毫克，<19%），并回收包含少量MK-027的MK-026（519毫克，<26%）。以相同方式再处理所回收的MK-026一次，得到包含少量MK-026的MK-027（367毫克，<29%）。获得了反式环丙烷MK-027，作为不可分离的立体异构体的混合物（1:1）。



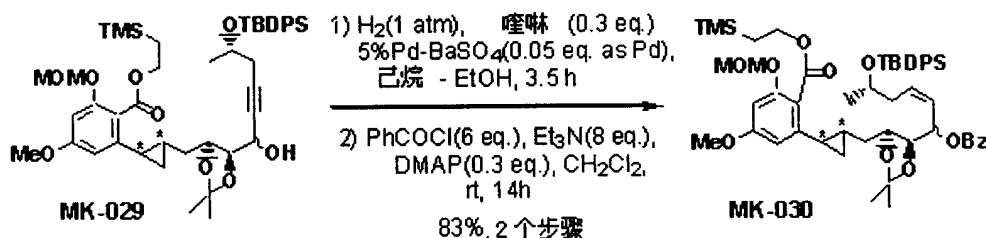
将包含10% MK-026的MK-027(736毫克, 约1.19毫摩尔)溶于24毫升THF和4毫升水中。在室温下, 将^tBuOH中的OsO₄(3w/v%, 0.05当量, 0.51毫升, 0.06毫摩尔)、N-甲基吗啉(0.2当量, 0.026毫升, 0.24毫摩尔)及NaClO₃(0.4当量, 51毫克, 0.48毫摩尔), 添加到经搅拌的溶液中。2天后, 在此混合物中添加硅藻土、AcOEt和Na₂SO₃水溶液。过滤此悬浮液, 并用盐水洗涤滤液, 经Na₂SO₄干燥, 过滤, 并浓缩, 得到MK-027的不包含MK-026的粗制油(768毫克)。无需纯化将其用于下一步骤。



使用关于从NF0530合成NF0531的类似程序, 将MK-027的粗制油(768毫克)转变成MK-028(523毫克, 2个步骤88%), 作为已纯化的化合物。



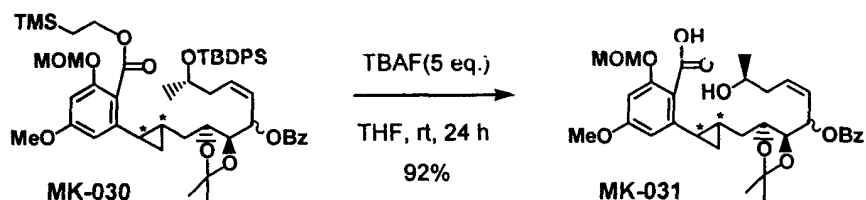
使用关于从MK-007合成MK-009的类似程序, 将MK-028(204毫克, 0.411毫摩尔)转变成MK-029(231毫克, 2个步骤69%), 作为已纯化的化合物。



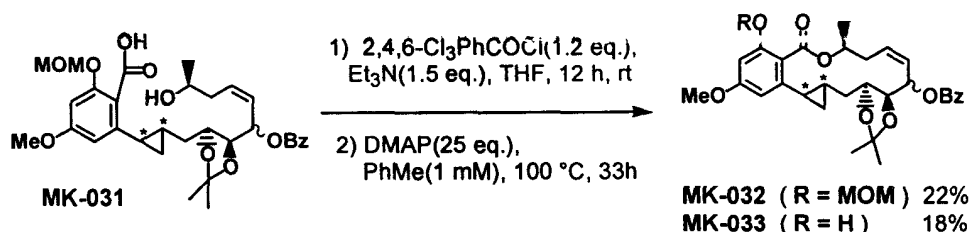
使MK-029(231毫克, 0.283毫摩尔)溶于7毫升99.5% EtOH和7毫升己烷中(注: 在己烷中不反应)。然后添加喹啉(0.3当量, 0.01毫升, 0.085毫摩尔)和5% Pd-BaSO₄/碳(0.05当量, 30毫克, 0.014毫摩尔)。安装H₂气瓶, 并用H₂清洗混合物。在H₂(1大气压)及室温下搅拌3.5小时后, 通过硅藻

土过滤反应混合物，并蒸发滤液，得到顺式烯烃的粗制油（240毫克）。

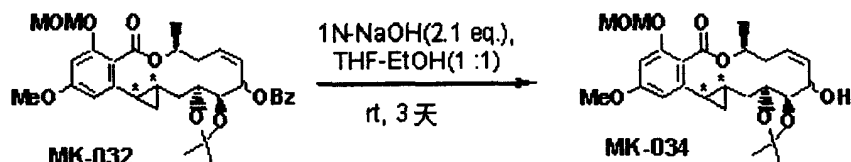
使用关于从554-RB-241合成554-RB-242的类似程序，将该粗制顺式烯烃（240毫克）转变成MK-030（216毫克，2个步骤83%），作为已纯化的化合物。



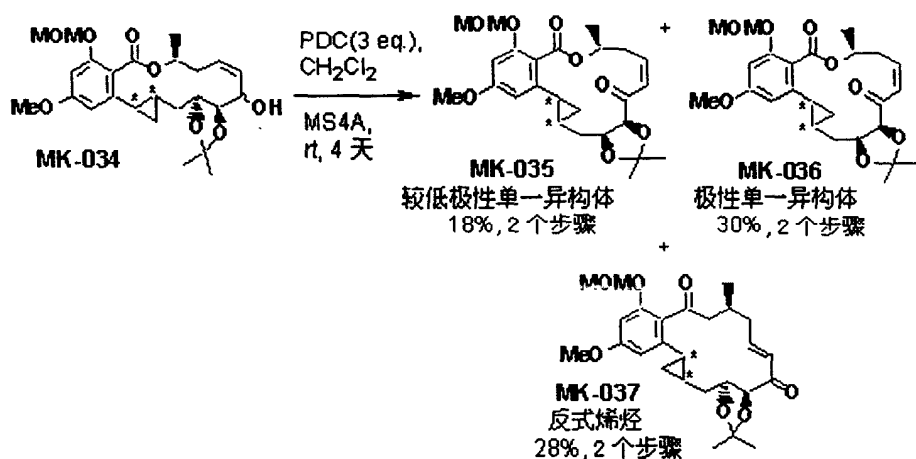
使用关于从MK-018合成MK-019的类似程序，将MK-030（215毫克，0.233毫摩尔）直接转变成羧酸MK-031（125毫克，92%），作为已纯化的化合物。



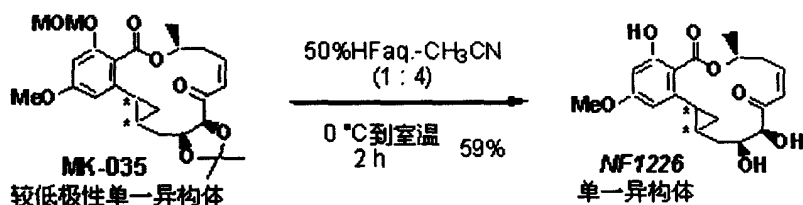
使用关于从TM-11合成TM-12的类似程序，将MK-031（123毫克，0.210毫摩尔）转变成粗制内酯化产物。将其通过硅胶色谱法纯化（己烷 / AcOEt：4/1、3/1到1/1），得到MK-032油（27毫克，22%）和des-MOM形式MK-033油（20毫克，18%）。



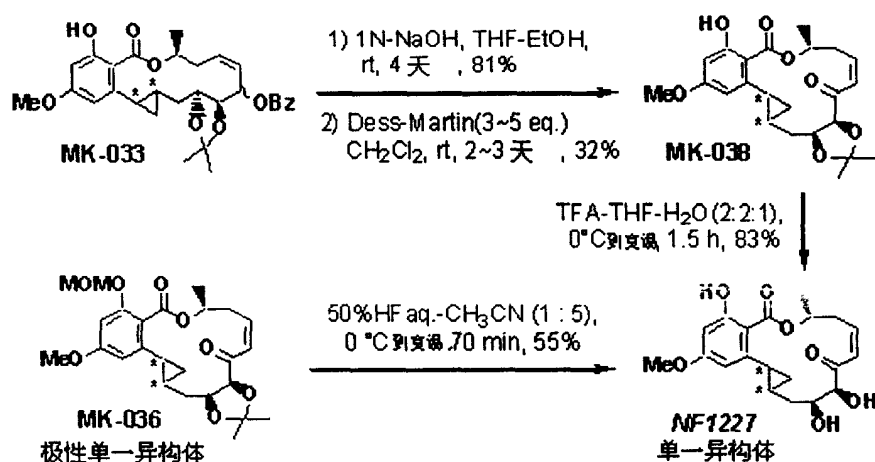
向MK-032（24毫克，0.0424毫摩尔）在0.85毫升EtOH及0.85毫升THF中的经搅拌溶液内，添加1 N NaOH水溶液（2.1当量，0.089毫升，0.0889毫摩尔）。在室温下搅拌3天后，用AcOEt稀释混合物，并用盐水洗涤，经Na₂SO₄干燥，过滤并浓缩，得到MK-034的粗产物（24毫克）。无需纯化将其用于下一步骤。



将粗制MK-034 (24毫克, 假定含有0.0424毫摩尔) 溶于9毫升 CH_2Cl_2 中。在室温下, 于此溶液中, 添加分子筛4 Å (45毫克) 和PDC (3当量, 48毫克, 0.127毫摩尔)。将反应混合物于室温下搅拌4天, 然后用 Et_2O 稀释, 并穿过硅藻土垫。蒸发滤液, 得到粗产物。通过硅胶 (己烷 / AcOEt : 3/1至2/1) 色谱法将其纯化, 得到MK-035的无色油 (关于反式环丙烷的较低极性单一异构体, 3.6毫克, 2个步骤18%), MK-036的无色油 (关于反式环丙烷上的极性单一异构体, 5.8毫克, 2个步骤30%), 及MK-037的淡黄色油 (异构化的反式烯烃, 5.4毫克, 2个步骤28%)。



将50%氢氟酸 (24N, 0.2毫升) 添加到0.8毫升 CH_3CN 中的较低极性异构体MK-035 (3.6毫克, 0.00782毫摩尔) 内, 并在 0°C 下搅拌1小时。室温下再搅拌1小时后, 用 NaHCO_3 饱和水溶液淬灭反应混合物, 并用 AcOEt 萃取。用盐水洗涤有机萃取物, 用 MgSO_4 干燥, 过滤, 并浓缩成粗产物。通过硅胶 (己烷 / AcOEt : 1/2) 色谱法将其纯化, 得到NF1226的无色晶体 (2.3毫克, 59%), 作为单一异构体。



使用关于从MK-032合成MK-034的类似程序, 将MK-033 (20毫克, 0.0383毫摩尔) 转变成二元醇中间物 (13毫克, 81%)。

使用关于从MK-022合成NF530的类似程序, 将此二元醇中间物 (15毫克, 0.0358毫摩尔) 转变成MK-038 (4.7毫克, 32%)。

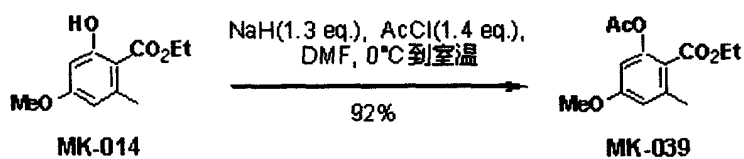
使用关于从TM-13合成NF0675的类似程序, 将MK-038 (4.8毫克, 0.0115毫摩尔) 转变成NF1227的无色晶体 (3.6毫克, 83%, 单一异构体)。

使用关于从MK-035合成NF1226的类似程序, 将极性异构体MK-036 (5.8毫克, 0.0126毫摩尔) 转变成NF1227的无色晶体 (2.6毫克, 55%, 单一异构体)。

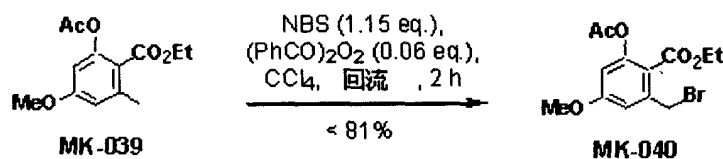
至于相关反式环丙烷的立体化学, NF1227不同于NF1226。

C11-C12酰胺类似物, NF1535、NF1537和NF2306的制备

NF1535与NF1537的典型合成程序

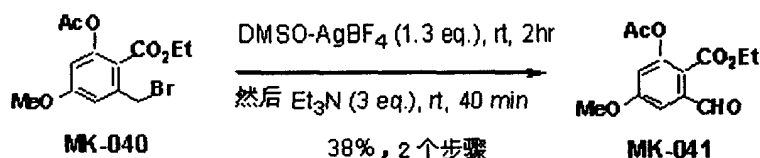


使用关于从NY-06合成NY-07的类似程序, 将MK-014 (12.40克, 59.0毫摩尔) 转变成MK-039 (13.68克, 92%), 并纯化。

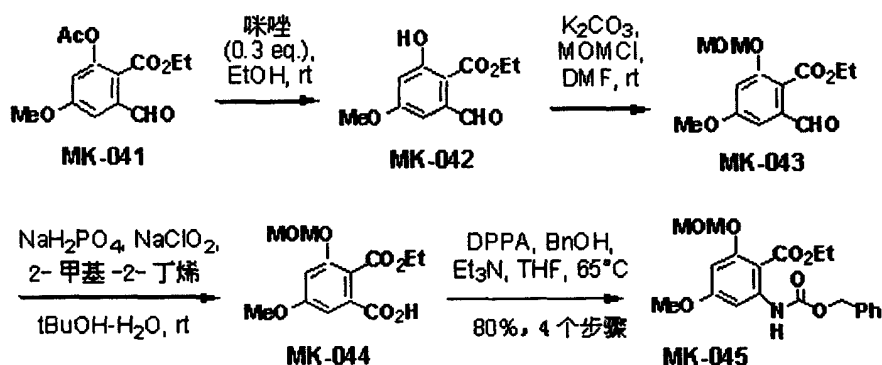


将MK-039 (13.68克, 54.2毫摩尔) 溶于360毫升CCl₄中, 并加热该溶液到回流。在此经搅拌溶液内, 分次 (历时1.5小时) 添加NBS (11.1克, 62.4

毫摩尔, 1.15当量) 和 $(\text{PhCO})_2\text{O}_2$ (722毫克, 2.98毫摩尔, 0.055当量) 的混合物, 并在回流下再搅拌30分钟。使反应混合物冷却至室温, 并滤出不溶性物质, 然后浓缩滤液, 得到粗产物。通过硅胶 (己烷 / AcOEt : 4/1至3/1) 色谱法纯化该粗产物, 得到MK-040的无色油 (14.51克, <81%), 其包含少量起始物质和二溴化物。无需进一步纯化将其用于下一步骤。



在室温下, 向MK-040 (14.51克, 假定包含43.82毫摩尔) 在220毫升DMSO中的溶液内, 添加 AgBF_4 (11.09克, 57.0毫摩尔) 在55毫升DMSO中的溶液。2小时后, 添加 Et_3N (18.3毫升, 131.4毫摩尔), 并在室温下搅拌40分钟。用 AcOEt 稀释反应混合物, 然后用 NaHCO_3 饱和水溶液和盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并浓缩, 得到粗制油。通过硅胶色谱法纯化 (己烷 / AcOEt : 3/1至1/1) 该粗产物, 得到MK-041的无色油 (5.49克, 2个步骤38%)。

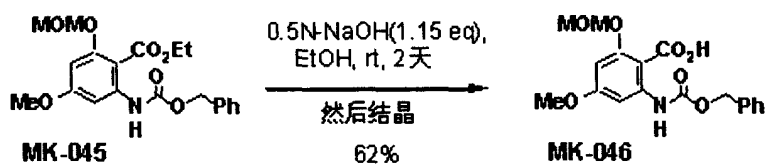


在室温下, MK-041 (5.49克, 20.63毫摩尔) 在140毫升99.5% EtOH 中的经搅拌混合物内, 添加咪唑 (421毫克, 6.19毫摩尔)。搅拌6天后, 蒸发混合物, 用 AcOEt 稀释, 用水接着用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩, 得到MK-042的粗制无色晶体 (4.42克, <96%)。无需纯化将其用于下一步骤。

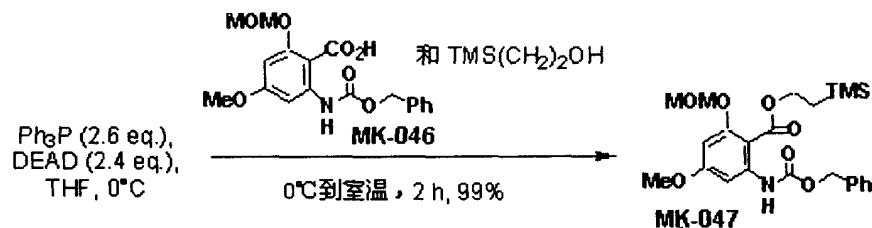
在 0°C 下, 粗制MK-042 (2.41克, 假定含有10.75毫摩尔) 与 K_2CO_3 (3.94克, 28.5毫摩尔) 在70毫升DMF中的经搅拌悬浮液内, 添加 MOMCl (1.77毫升, 23.3毫摩尔), 然后使混合物温热至室温。14小时后, 以 NaHCO_3 饱和水溶液淬灭此反应混合物, 并用 AcOEt 萃取。用盐水洗涤有机萃取物, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩, 得到MK-043的粗制油 (2.93克, 定量)。无需纯化将其用于下一步骤。

将粗制MK-043 (2.93克, 假定含有10.75毫摩尔) 溶于80毫升t-BuOH和20毫升水中。然后, 添加2-甲基-2-丁烯 (5.69毫升, 53.7毫摩尔, 5当量) 和 $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (1.68克, 10.75毫摩尔)。在室温下, 向此经搅拌悬浮液中, 分次添加 NaClO_2 (1.94克, 21.5毫摩尔, 2当量)。在室温下1小时后, 用AcOEt和水稀释混合物, 接着用 KHSO_4 水溶液酸化至大约pH4。用盐水洗涤有机萃取物, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩, 得到MK-044的粗制油 (3.20克, 定量)。无需纯化将其用于下一步骤。

将粗制MK-044 (3.20克, 假定含有10.75毫摩尔) 溶于72毫升无水THF和4.45毫升BnOH (43.00毫摩尔, 4当量) 中。然后, 添加 Et_3N (1.80毫升, 12.90毫摩尔, 1.2当量) 和DPPA (2.54毫升, 11.82毫摩尔, 1.1当量)。将混合物加热到65℃, 并搅拌15小时, 接着冷却至室温。用AcOEt和 NH_4Cl 饱和水溶液稀释混合物。用 NaHCO_3 饱和水溶液接着用盐水洗涤有机萃取物, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩, 得到粗制油。通过硅胶 (己烷 / AcOEt: 5/1) 色谱法纯化该粗产物, 得到MK-045的无色晶体 (3.50克, 4个步骤80%)。

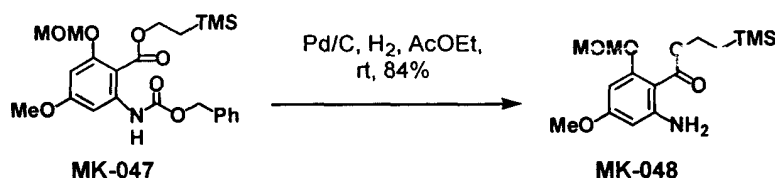


向MK-045 (2.73克, 7.02毫摩尔) 在80毫升EtOH中的经搅拌溶液内, 添加0.5 N-NaOH水溶液 (1.15当量, 16.2毫升, 8.07毫摩尔)。在室温下搅拌2天后, 使反应混合物冷却至0℃, 用0.2 N HCl水溶液 (1.15当量, 40.3毫升, 8.07毫摩尔) 淬灭此反应, 并用水 (40毫升) 稀释, 生产沉淀物。过滤沉淀物, 用己烷-AcOEt (15毫升-2毫升) 洗涤, 并在减压下干燥, 得到MK-046的纯无色晶体 (1.58克, 62%)。

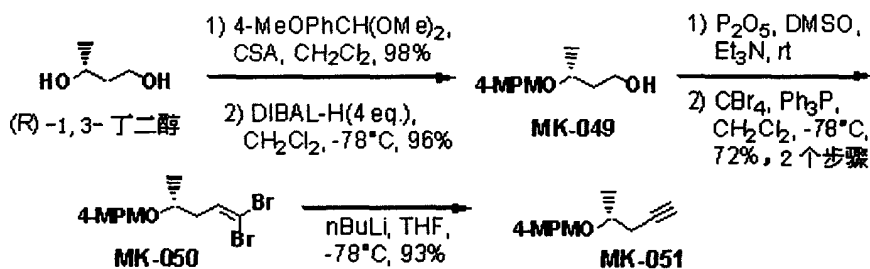


将 Ph_3P (2.98克, 11.37毫摩尔, 2.6当量) 溶于30毫升无水THF中, 并冷却至0℃。添加在甲苯中的40%DEAD (4.76毫升, 10.49毫摩尔, 2.4当量), 并在0℃下搅拌30分钟。在0℃下, 向此经搅拌溶液内, 逐滴添加MK-046 (1.58

克, 4.37毫摩尔) 和2-(三甲基甲硅烷基)乙醇 (0.94毫升, 6.56毫摩尔, 1.5当量) 在25毫升THF中的混合物。30分钟后, 经1小时, 使反应混合物逐渐温热至室温。蒸发所得混合物, 并由硅胶 (己烷 / AcOEt: 6/1至5/1) 色谱法纯化, 得到MK-047油 (2.01克, 99%)。



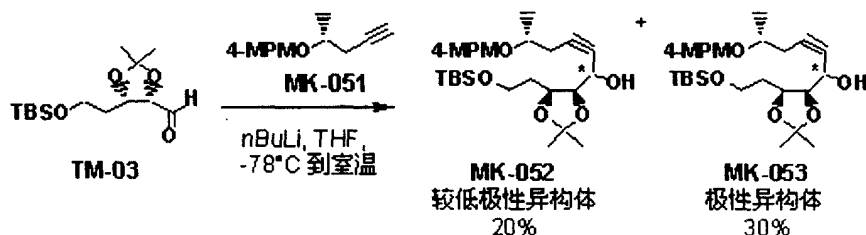
将MK-047 (2.01克, 4.35毫摩尔) 溶于60毫升AcOEt中。然后, 添加10% Pd/C (50% 润湿, 200毫克)。安装H₂气瓶, 并用H₂ (1大气压) 清洗混合物。在室温下搅拌过夜后, 以一般方式加以处理, 并通过硅胶 (己烷 / AcOEt: 6/1至5/1) 色谱法纯化, 得到MK-048的无色晶体 (1.20克, 84%)。



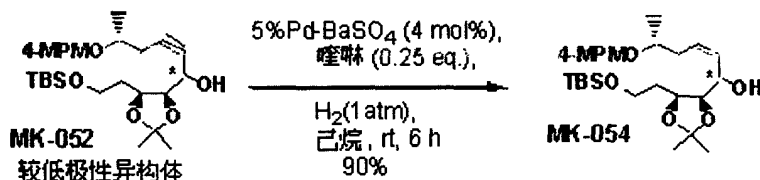
使用关于从(S)-1,3-丁二醇合成343-YW-203的类似程序, 将(R)-1,3-丁二醇 (9.80克, 108.7毫摩尔) 转变成MK-049 (21.54克, 2个步骤94%), 为已纯化的化合物。

使用关于从343-YW-203合成343-YW-276的类似程序, 将MK-049 (15.57克, 74.05毫摩尔) 转变成MK-050 (19.51克, 2个步骤72%), 其为已纯化的化合物。

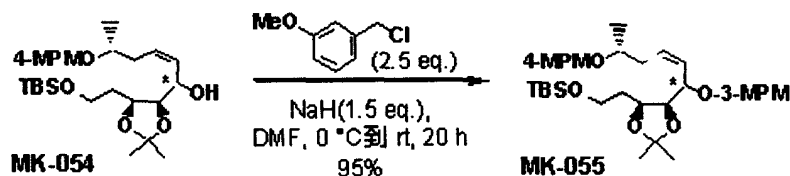
在-78°C下, 向MK-050 (5.15克, 14.16毫摩尔) 在35毫升无水THF中的经搅拌溶液内, 添加在己烷中的n-BuLi (1.6M, 19.5毫升, 31.14毫摩尔)。1小时后, 用NH₄Cl饱和水溶液淬灭此反应混合物, 并用AcOEt稀释。用盐水洗涤有机萃取物, 用MgSO₄干燥, 过滤并浓缩, 得到粗产物。通过硅胶 (己烷 / AcOEt: 6/1至5/1) 色谱法加以纯化, 得到MK-051油 (2.69克, 93%)。



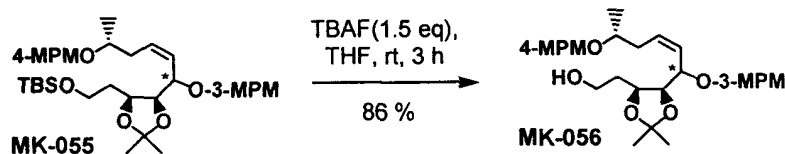
使用关于从TM-03合成NV-01的类似程序, 将与MK-051 (2.68克, 13.1毫摩尔) 偶合的TM-03 (2.79克, 假定含有10.0毫摩尔) 转变成粗制醇。通过硅胶 (己烷 / AcOEt: 5/1至3/1) 色谱法纯化此粗产物, 得到MK-052油 (较低极性单一异构体, 986毫克, 20%), 和MK-053油 (极性单一异构体, 1.48克, 30%)。



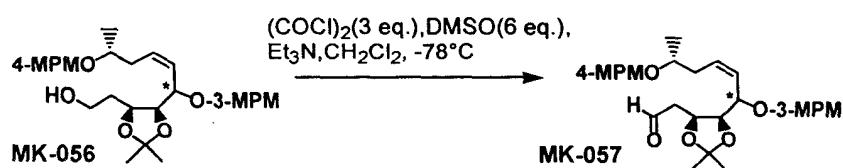
使用关于从TM-04合成TM-05的类似程序, 将MK-052 (较低极性单一异构体, 968毫克, 1.96毫摩尔) 转变成MK-054的无色油, 并进行纯化 (单一异构体, 870毫克, 90%)。



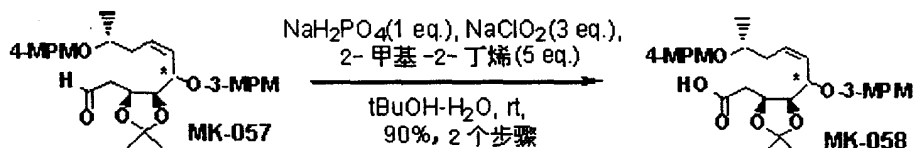
使用关于从MK-023合成MK-024的类似程序, 将已用3-MPMCl (0.61毫升, 4.21毫摩尔) 处理的MK-054 (834毫克, 1.69毫摩尔), 转变成MK-055的无色油, 并进行纯化 (984毫克, 95%)。



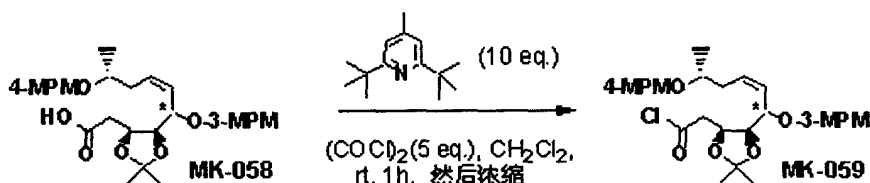
在室温下, 向MK-055 (998毫克, 1.62毫摩尔) 在16毫升THF中的经搅拌溶液内, 添加在THF中的TBAF (1 M, 2.43毫升, 2.43毫摩尔)。3小时后, 将混合物以一般方式处理, 并通过硅胶色谱法纯化 (己烷 / AcOEt: 3/1), 得到MK-056的无色油 (696毫克, 86%)。



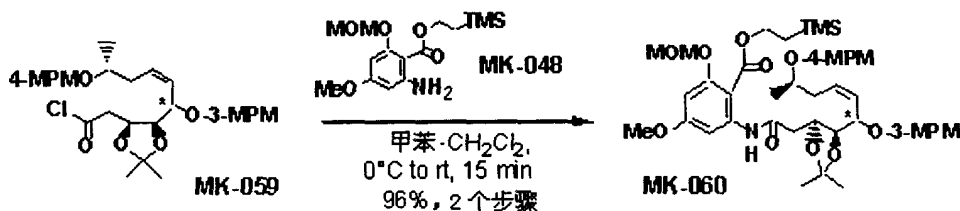
用关于从MK-007合成MK-008的类似程序，使MK-056（695毫克，1.39毫摩尔）转变成MK-057的粗制醛（728毫克）。无需纯化将此粗制醛用于下一步骤。



使用关于从MK-043合成MK-044的类似程序，将MK-057（728毫克，假定含有1.39毫摩尔）转变成MK-058的无色油，并进行纯化（643毫克，2个步骤90%）。

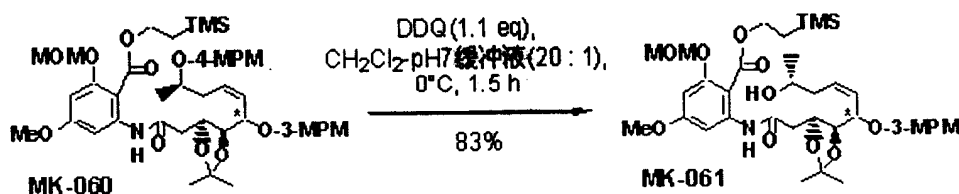


在0℃下，向MK-058（200毫克，0.389毫摩尔）和2,6- $(t\text{Bu})_2$ -4-Me-吡啶（798毫克，10当量，3.89毫摩尔）在5毫升无水 CH_2Cl_2 中的溶液内，添加在 CH_2Cl_2 中的 $(\text{COCl})_2$ （2 M，0.97毫升，5当量，1.94毫摩尔），并使溶液温热至室温。搅拌45分钟后，在真空中及氮气氛下浓缩反应混合物，得到含有酰基氯MK-059的粗产物。无需纯化将此粗产物用于下一步骤。



在0℃下，将包含MK-059的粗产物（假定含有0.389毫摩尔，衍生自0.389毫摩尔MK-058，1.03当量）溶于4毫升无水 CH_2Cl_2 中。添加MK-048（124毫克，0.377毫摩尔）在4毫升甲苯中的溶液，并使混合物温热至室温。搅拌15分钟后，用 NaHCO_3 饱和水溶液淬灭反应混合物，并用AcOEt萃取。用盐水洗涤有机萃取物，经 Na_2SO_4 干燥，过滤并浓缩，得到粗产物。通过硅胶色谱法纯化将其纯化（己烷 / AcOEt: 3/1），得到MK-060的淡褐色油（297毫克，

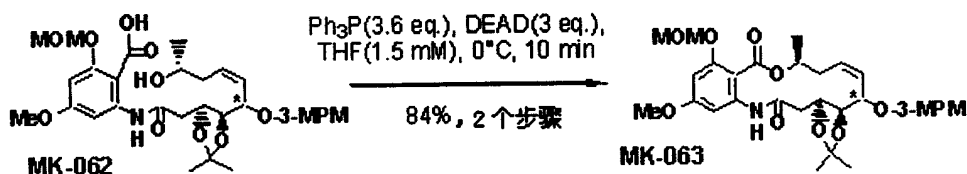
96 %)。



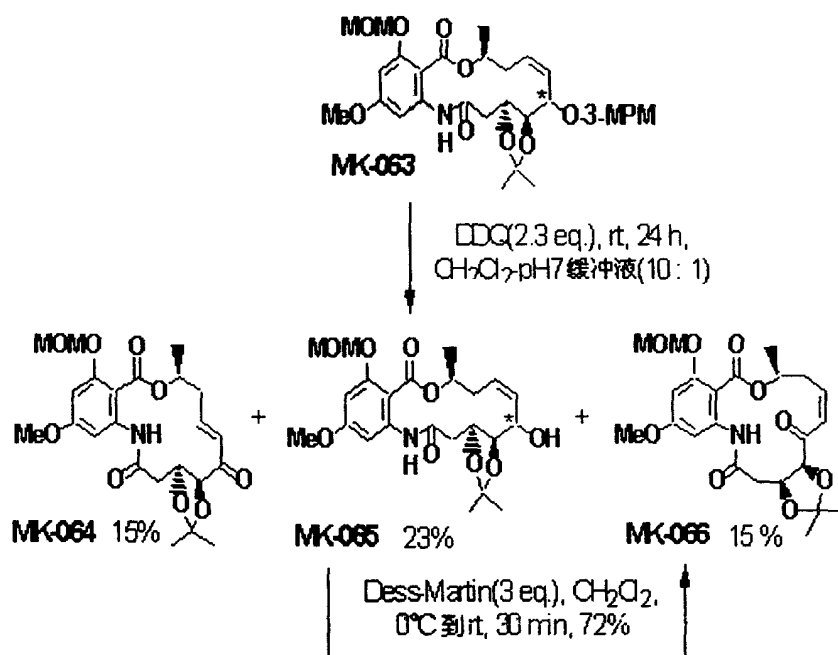
在0℃下，向MK-060（194毫克，0.235毫摩尔）在4毫升CH₂Cl₂和0.2毫升含水磷酸盐缓冲液（pH6.86）中的经搅拌混合物内，添加DDQ（59毫克，1.1当量，0.259毫摩尔）。在0℃下搅拌1.5小时后，用NaHCO₃水溶液淬灭反应混合物，并用AcOEt萃取。用NaHCO₃饱和水溶液和盐水洗涤有机萃取液，经Na₂SO₄干燥，过滤并浓缩，得到粗制油。通过硅胶色谱法纯化（己烷 / AcOEt：5/2）此粗产物，得到MK-061的无色油（138毫克，83 %）。



使用关于从MK-030合成MK-031的类似程序，将MK-061（165毫克，0.234毫摩尔）转变成粗制MK-062（159毫克，>100 %）。无需纯化将此粗制MK-062用于下一步骤。

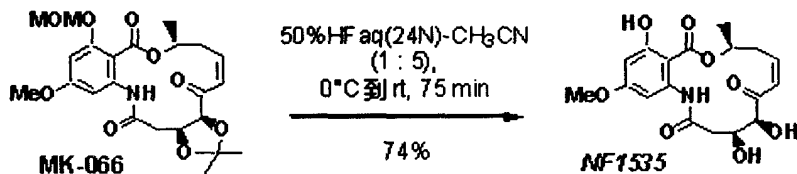


将Ph₃P（221毫克，0.844毫摩尔，3.6当量）溶于39毫升无水THF中，并冷却至0℃。添加在甲苯中的40 % DEAD（0.32毫升，0.703毫摩尔，3.0当量），并在0℃下搅拌20分钟。在0℃下，于15分钟内，向此经搅拌溶液中逐滴添加粗制MK-062（159毫克，假定含有0.234毫摩尔）在39毫升THF中的溶液。在0℃下10分钟后，蒸发反应混合物，并通过硅胶色谱法进行纯化（己烷 / AcOEt：2/1至3/2），得到MK-063油（115毫克，2个步骤84 %）。



在0℃下，向MK-063（115毫克，0.196毫摩尔）在5毫升CH₂Cl₂和0.5毫升含水磷酸盐缓冲液（pH6.86）中的经搅拌混合物内，添加DDQ（103毫克，2.3当量，0.452毫摩尔），并使混合物温热至室温。在室温下搅拌24小时后，将反应混合物以常用方式处理，得到粗制油。通过硅胶色谱法纯化（己烷/AcOEt: 2/1至1/3）该粗产物，得到MK-064的无色油（第2次洗脱，14毫克，15%）、MK-065的无色油（第3次洗脱，21毫克，23%），和MK-066的无色油（第1洗脱，14毫克，15%）。

使用关于从MK-021合成NF0552的类似程序，将在低温下处理的MK-065（21毫克，0.0451毫摩尔）转变成MK-066的无色油（15毫克，72%），为已纯化的化合物。



使用关于从MK-035合成NF1226的类似程序，将MK-066（29毫克，0.0626毫摩尔）转变成粗制淡黄色结晶。通过硅胶色谱法纯化（己烷/AcOEt=1/3到仅AcOEt）该粗产物，得到NF1535的无色晶体（17.6毫克，74%）。

使用关于从MK-035合成NF1226的类似程序,将MK-064(14毫克,0.0302毫摩尔)转变成粗制淡黄色结晶。通过硅胶色谱法纯化($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}=4/1$ 、2/1到1/1)此粗产物,得到NF1537的无色晶体(8.2毫克,72%)。

NF2306的合成程序

COC(=O)[C@H](O)C
 $\xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-CycHex, rt, 78\%}]{\text{CCl}_3\text{C(=NH)OBn, cat. CF}_3\text{SO}_3\text{H}}$
COC(=O)[C@H](OBn)C

(R)-(-)-3-羟基-2-甲基丙酸甲酯

78%

MK-067

在室温下，向(R)-(-)-3-羟基-2-甲基丙酸甲酯（7.00克，59.26毫摩尔）在66毫升CH₂Cl₂和132毫升环己烷中的经搅拌溶液内，添加CCl₃(=NH)OBn（13.2毫升，71.1毫摩尔）和CF₃SO₃H（催化剂，0.2毫升）。3小时后，用己烷稀释反应混合物，以形成沉淀物。在滤出沉淀物后，用饱和NaHCO₃水溶液和盐水洗涤滤液，经Na₂SO₄干燥，过滤并浓缩，得到粗制油。通过硅胶色谱法纯化（己烷/AcOEt=20/1）该粗产物，得到MK-067的无色油（9.60克，78%）。

COC(=O)[C@H](C)COC(=O)c1ccccc1
 $\xrightarrow[\text{95\%}]{\text{LiAlH}_4, \text{THF}, 0^\circ\text{C}}$
OC[C@H](C)COC(=O)c1ccccc1

MK-067 **MK-068**

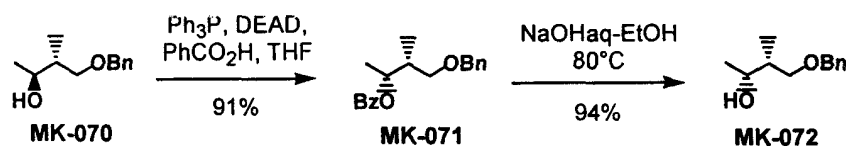
将LiAlH₄ (2.62克, 69.1毫摩尔) 悬浮在250毫升无水THF中。在0℃下, 向此悬浮液中逐滴添加MK-067 (9.59克, 46.0毫摩尔) 在57毫升无水THF中的溶液。在0℃下搅拌1小时后, 用MeOH (13毫升)、水 (2.5毫升)、10% NaOH (2.5毫升), 接着用水 (7.5毫升), 淬灭反应混合物。用MgSO₄干燥混合物, 过滤, 并蒸发成粗产物。通过硅胶色谱法纯化 (己烷 / AcOEt=2/1) 此粗产物, 得到MK-068的无色油 (7.89克, 95%)。

O[C@H](C#N)[C@H](O)COc1ccccc1 $\xrightarrow[\text{-78}^{\circ}\text{C 到 -50}^{\circ}\text{C}]{\text{Swern ox. dn.,}}$ O=C[C@H](C#N)[C@H](O)COc1ccccc1 $\xrightarrow[\text{Et}_2\text{O, -78}^{\circ}\text{ to -50}^{\circ}\text{C}]{\text{Me}_2\text{CuLi (1.3 eq.)}}$ O[C@H](C#N)[C@H](O)COc1ccccc1
 MK-068 MK-069 81%, 2 个步骤 MK-070

使用关于从MK-007合成MK-008的类似程序，将MK-068（7.89克，43.76毫摩尔）转变成粗制MK-069（8.66克，>100%）。无需纯化将此粗制MK-069

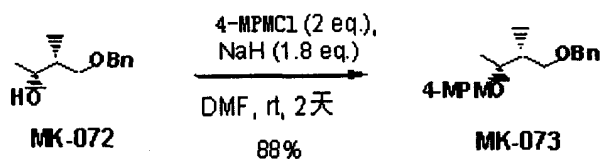
用于下一步骤。

在0℃下，于15分钟内，向CuI（10.83克，56.9毫摩尔，1.3当量）在100毫升无水Et₂O中的经搅拌悬浮液内，添加Et₂O中和MeLi（1.14 M，98.6毫升，112.5毫摩尔，2.57当量）。在0℃下搅拌30分钟后，使混合物冷却至-78℃。在-78℃下，于40分钟内，添加在75毫升无水Et₂O中的粗制MK-069（8.66克，假定含有43.76毫摩尔），然后在-78℃下再搅拌混合物1小时。在1.5小时内将反应混合物温热至-20℃，然后，用28% NH₃水溶液淬灭反应，并用AcOEt萃取。用盐水洗涤有机萃取物，用MgSO₄干燥，过滤并浓缩，得到粗制油。通过硅胶色谱法纯化（己烷 / AcOEt: 5/1）该粗产物，得到MK-070的淡黄色油（6.89克，2个步骤81%）。



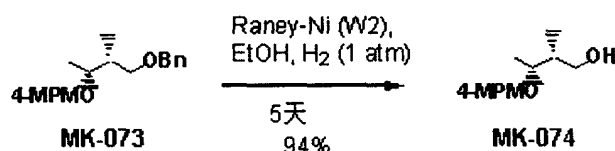
将Ph₃P（9.24克，35.24毫摩尔，1.4当量）溶于70毫升无水THF中，并冷却至0℃。添加甲苯中的40% DEAD（14.84毫升，32.72毫摩尔，1.3当量），并在0℃下搅拌20分钟。在0℃下，向此经搅拌溶液中逐滴添加MK-070（4.89克，25.17毫摩尔）和PhCO₂H（4.00克，32.7毫摩尔，1.3当量）在30毫升无水THF中的溶液。在0℃下30分钟后，将混合物温热至室温过夜。蒸发所得反应混合物，并用己烷-AcOEt稀释。在过滤所生成的沉淀物后，浓缩滤液，得到粗制油。通过硅胶色谱法纯化（己烷 / AcOEt: 15/1）该粗产物，得到MK-071的淡黄色油（6.84克，91%）。

向MK-071（6.84克，22.91毫摩尔）在38毫升EtOH中的经搅拌溶液内，添加3 N-NaOH水溶液（15.3毫升，45.81毫摩尔），然后将混合物于80℃下搅拌1小时。蒸发所得混合物，用Et₂O萃取，用盐水洗涤，用MgSO₄干燥，过滤并浓缩，得到粗制油。通过硅胶色谱法纯化（己烷 / AcOEt: 5/1至5/3）该粗产物，得到MK-072的无色油（4.17克，94%）。

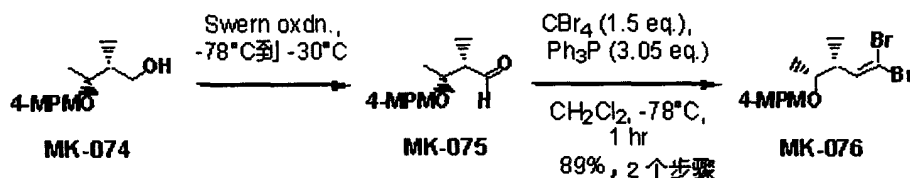


在0℃下，向66% NaH（916毫克，25.20毫摩尔）在30毫升DMF中的悬浮

液内，添加MK-072（2.72克，14.00毫摩尔）在10毫升DMF中的溶液。在0℃下搅拌30分钟后，添加4-MPMC1（3.80毫升，28.00毫摩尔），然后使混合物温热至室温。2天后，用NH₄Cl饱和水溶液淬灭此反应，并用AcOEt萃取。用NaHCO₃饱和水溶液和盐水洗涤有机萃取物，经Na₂SO₄干燥，过滤并浓缩。通过硅胶色谱法纯化（己烷 / AcOEt: 12/1）该粗产物，得到MK-073的无色油（3.88克，88%）。



将Raney-Ni（W2）在碱性水中的50重量%悬浮液（9.5克）添加到烧瓶中，然后用水和EtOH洗涤悬浮液。向此悬浮液中，添加MK-073（3.88克，12.34毫摩尔）在150毫升EtOH中的溶液。安装H₂气瓶，并用H₂清洗此混合物。在H₂（1大气压）和室温下搅拌5天后，通过硅藻土过滤反应混合物，并蒸发滤液，得到粗制油。通过硅胶色谱法纯化（己烷 / AcOEt: 3/1）该粗产物，得到MK-074的无色油（2.61克，94%）。



使用关于从MK-007合成MK-008的类似程序，将MK-074（2.61克，11.63毫摩尔）转变成MK-075的粗制油（2.70克，定量）。无需纯化将此粗制MK-075用于下一步骤。

使用关于从343-YW-203合成343-YW-276的类似程序，使将粗制MK-075（2.70克，假定包含11.63毫摩尔）转变成MK-076（3.92克，2个步骤89%）。

