



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105188712 A

(43) 申请公布日 2015. 12. 23

(21) 申请号 201480025203. 4

C07H 17/08(2006. 01)

(22) 申请日 2014. 03. 15

(30) 优先权数据

61/786, 914 2013. 03. 15 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2015. 10. 30

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2014/029932 2014. 03. 15

(87) PCT国际申请的公布数据

W02014/145210 EN 2014. 09. 18

(71) 申请人 森普拉制药公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 D·E·佩雷拉

(74) 专利代理机构 北京市铸成律师事务所

11313

代理人 孟锐

(51) Int. Cl.

A61K 31/7056(2006. 01)

权利要求书12页 说明书44页

(54) 发明名称

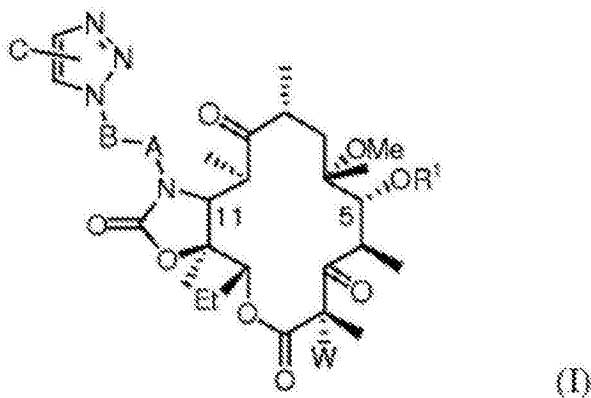
用于制备大环内酯抗菌剂的收敛方法

(57) 摘要

本文所述的发明涉及用于制备酮内酯抗菌剂的方法。具体说来,本发明涉及用于制备包括1, 2, 3- 三唑取代的侧链的酮内酯的中间体和方

法。

1. 一种用于制备式 (I) 化合物



或其药学上可接受的盐的方法 ; 其中

R^1 是德糖胺或德糖胺衍生物 ;

A 是 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHS}(\text{O})_2-$;

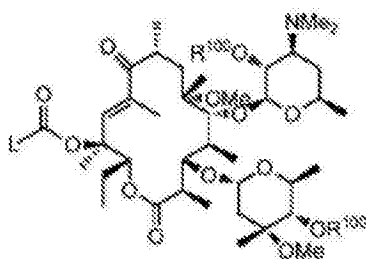
B 是 $-(\text{CH}_2)_n-$ ，其中 n 是在 0-10 范围内的整数 ; 或 B 是饱和的 C_2-C_{10} ; 或 B 是包含一个或多个烯基或炔基的不饱和的 C_2-C_{10} ; 或 $-\text{A}-\text{B}-$ 合起来是亚烷基、亚环烷基、或亚芳基 ;

C 代表 1 或 2 个在各情况下独立地选自由以下组成的组的取代基 : 氢、卤素、羟基、酰基、酰氧基、磺酰基、脲基、及氨基甲酰基，以及烷基、烷氧基、杂烷基、芳基、杂芳基、芳基烷基、及杂芳基烷基，其各自任选被取代 ; 并且

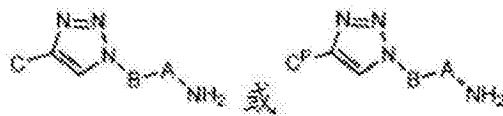
W 是氢、F、Cl、Br、I、或 OH ;

所述方法包括以下步骤

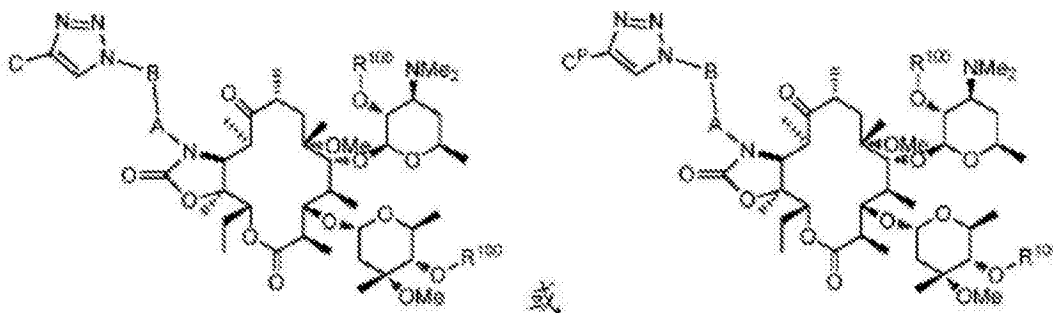
(A) 使下式的化合物



或其盐，其中 R^{100} 是羟基保护基且 L 是离去基团，与下式的化合物

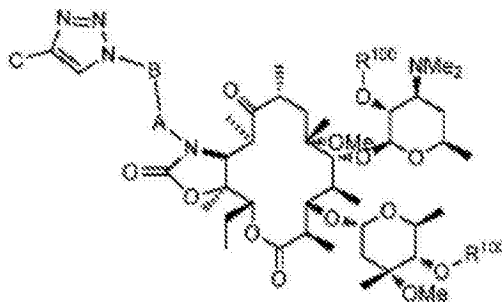


或其盐，其中 C 如本文中所定义且 C^p 是 C 的保护形式，和碱接触，以制备下式的化合物

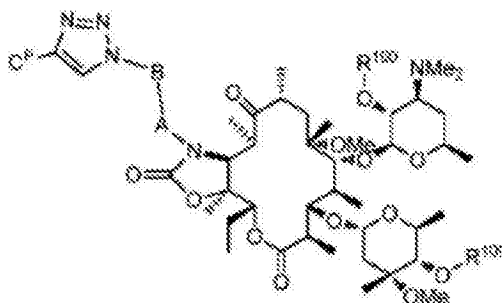


或其盐 ;或

(B) 使下式的化合物

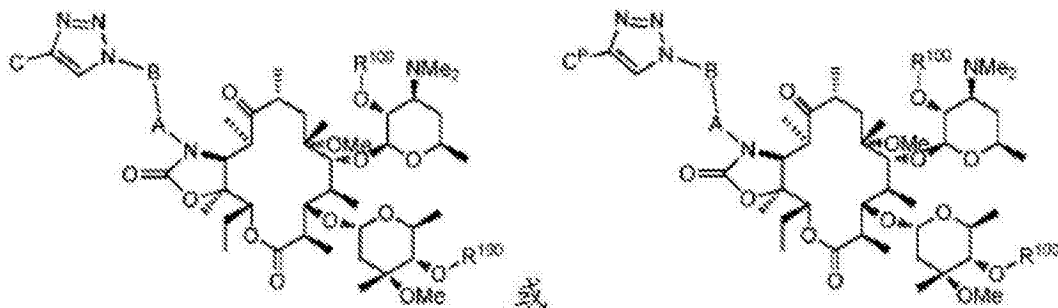


或其盐,与一种或多种保护基形成剂接触以制备下式的化合物

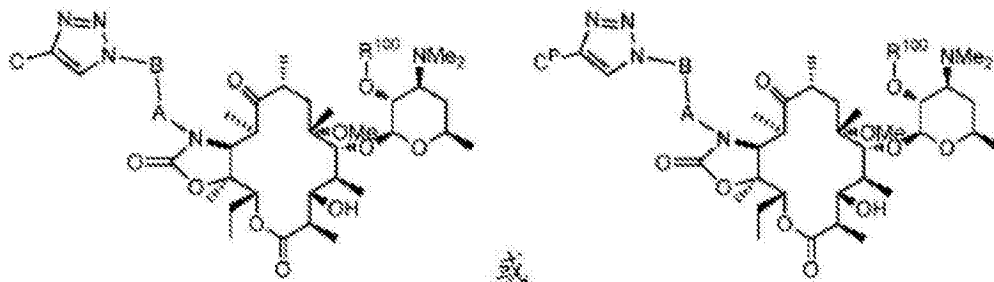


或其盐 ;或

(C) 使下式的化合物

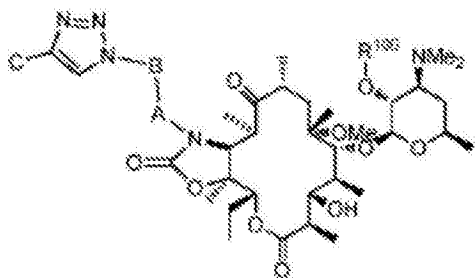


或其盐,与酸接触以制备下式的化合物

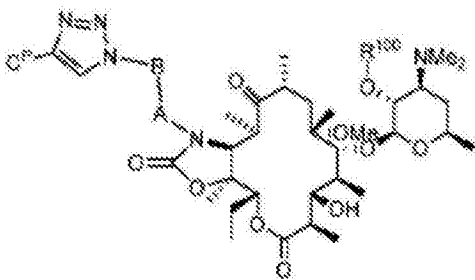


或其盐 ;或

(D) 使下式的化合物

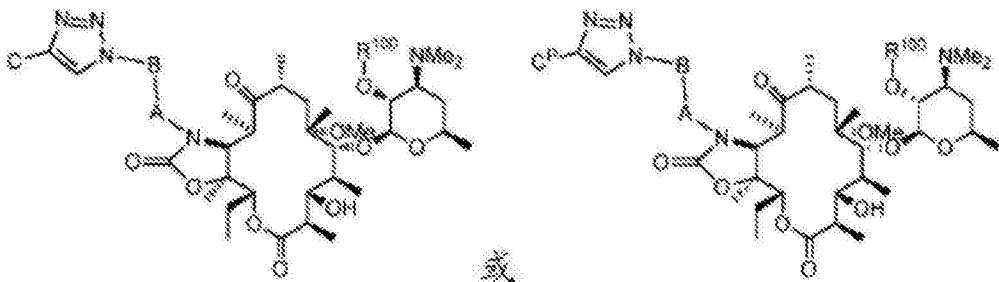


或其盐,与一种或多种保护基形成剂接触以制备下式的化合物

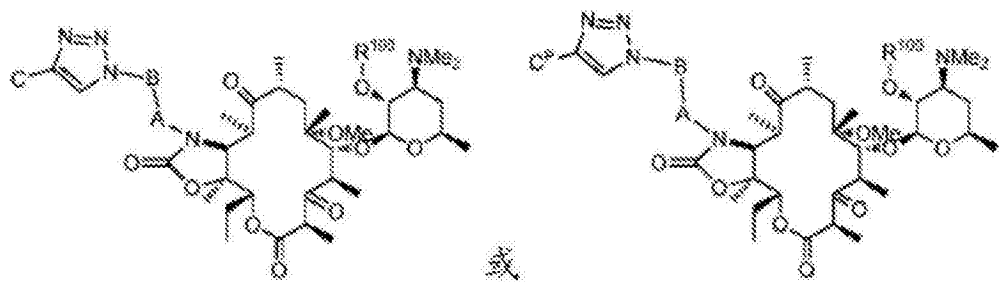


或其盐 ;或

(E) 使下式的化合物

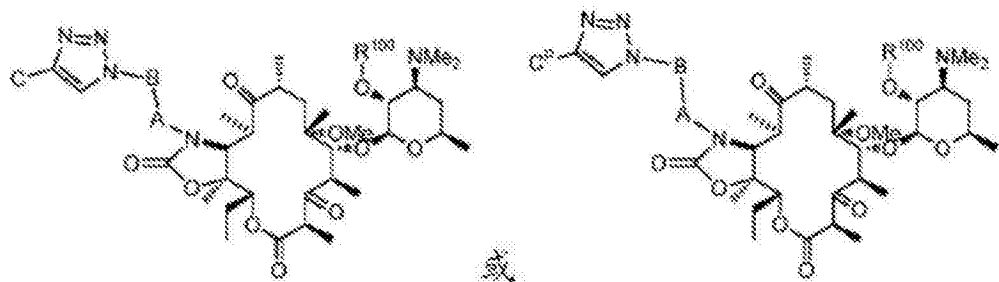


或其盐,与氧化剂接触以制备下式的化合物

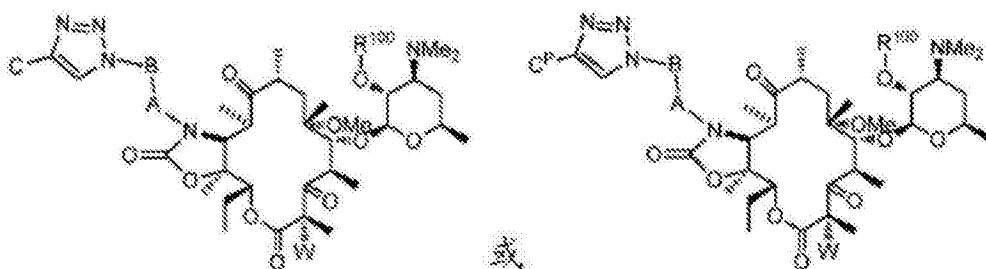


或其盐 ;或

(F) 使下式的化合物

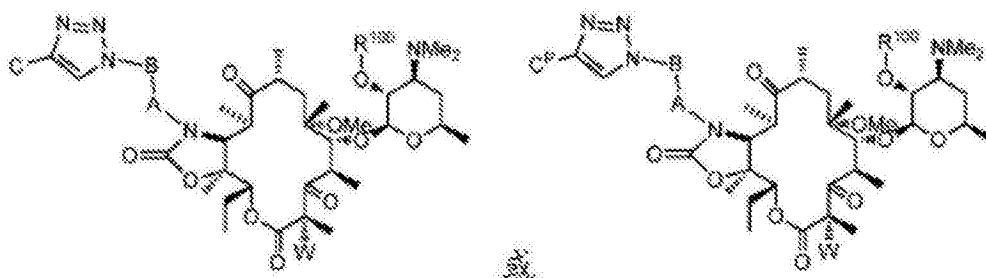


或其盐,与羟基化剂或卤化剂接触以制备下式的化合物

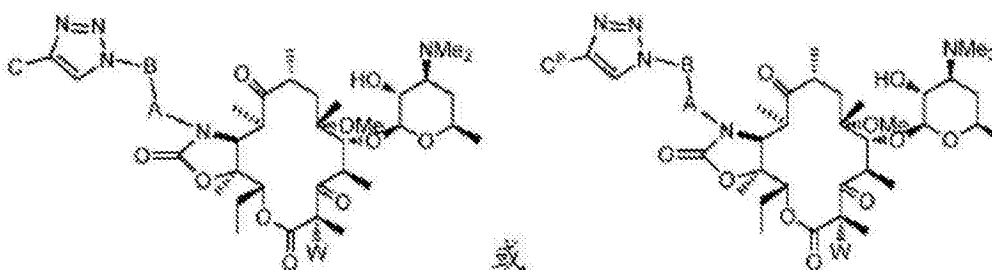


或其盐 ;或

(G1) 使下式的化合物

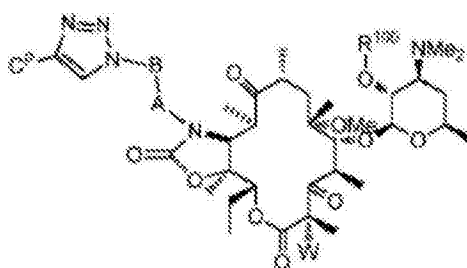


或其盐,与羟基去保护剂接触以制备下式的化合物

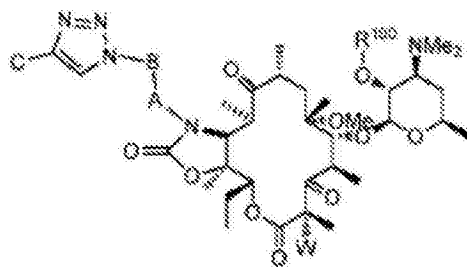


或其盐 ;或

(G2) 使下式的化合物



或其盐,与一种或多种去保护剂接触以制备相应的去保护的式(I)化合物

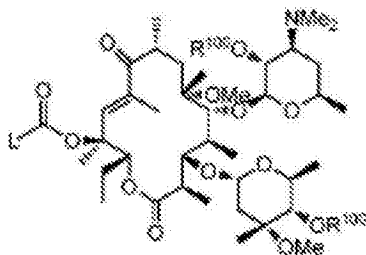


或其盐 ;或

前述的任何组合。

2. 一种用于制备如权利要求 1 所定义的式 (I) 化合物的方法,所述方法包括以下步骤

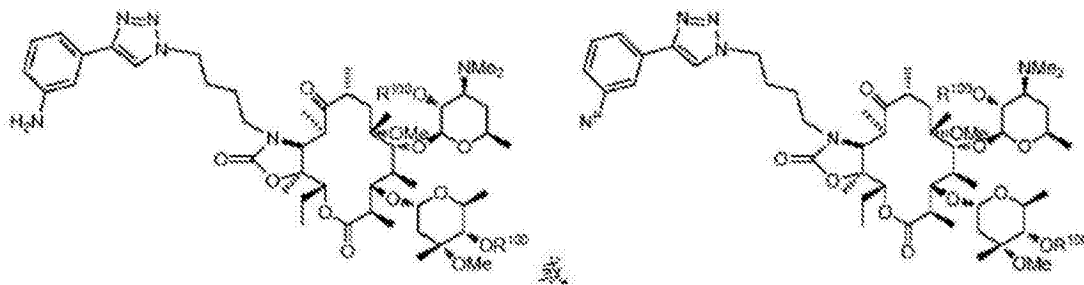
(a) 使下式的化合物



或其盐,其中 R¹⁰⁰是羟基保护基,且 L 是离去基团,与下式的化合物

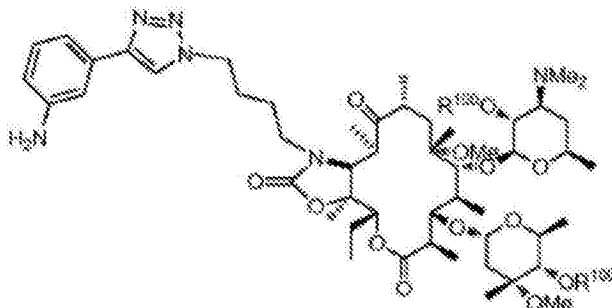


或其盐,其中 N^p是受保护的胺,和碱接触;以制备下式的化合物

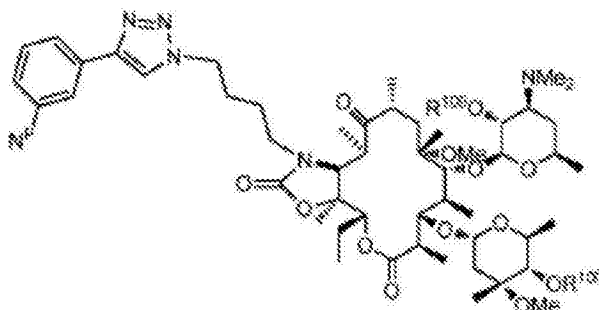


或其盐;或

(b) 使下式的化合物

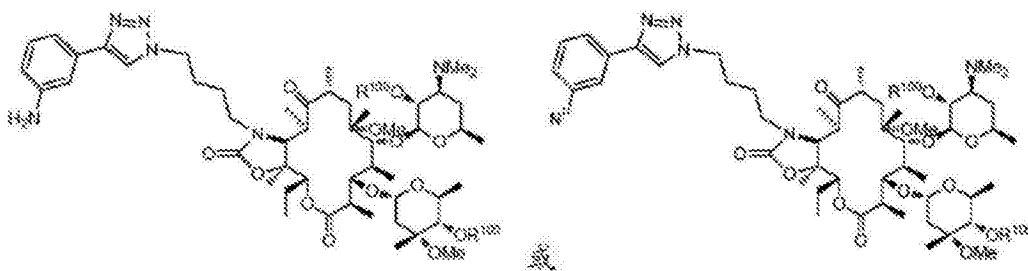


或其盐,与胺保护基形成剂接触以制备下式的化合物

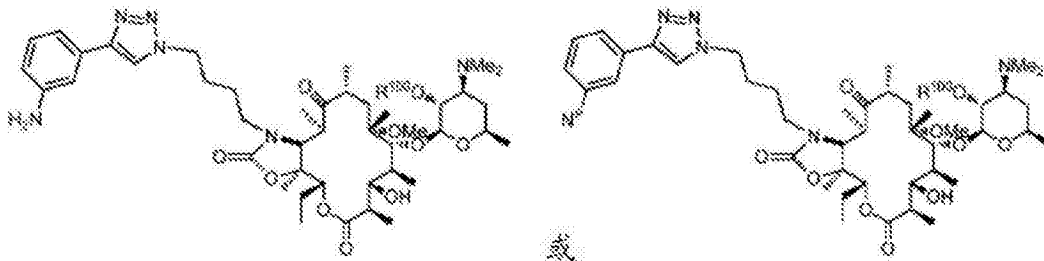


或其盐;或

(c) 使下式的化合物

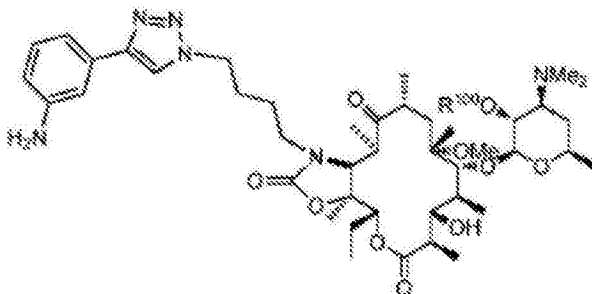


或其盐,与酸接触以制备下式的化合物

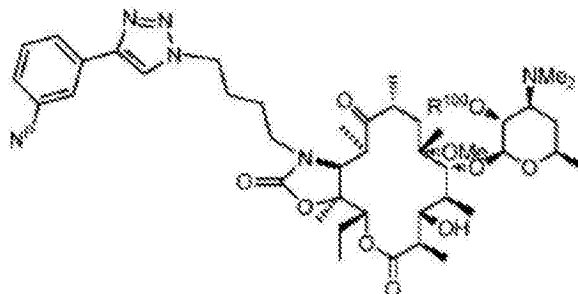


或其盐 ;或

(d) 使下式的化合物

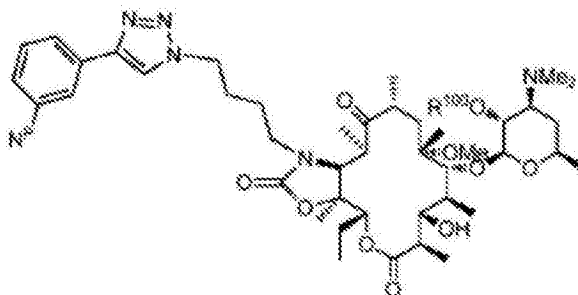


或其盐,与胺保护基形成剂接触以制备下式的化合物

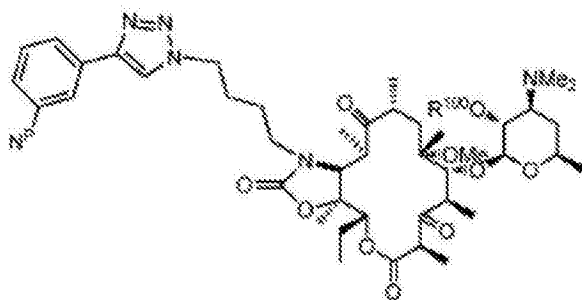


或其盐 ;或

(e) 使下式的化合物

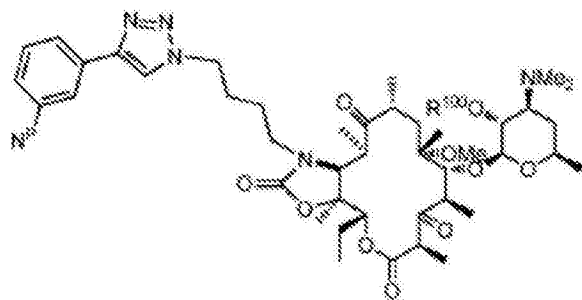


或其盐,与氧化剂接触以制备下式的化合物

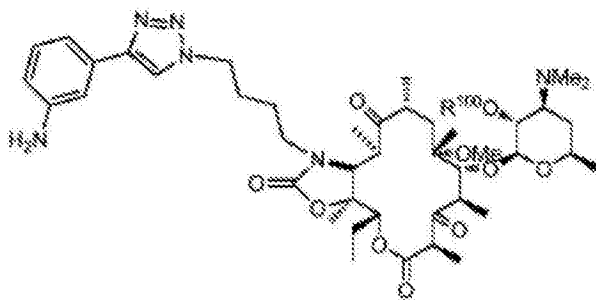


或其盐 ;或

(f) 使下式的化合物

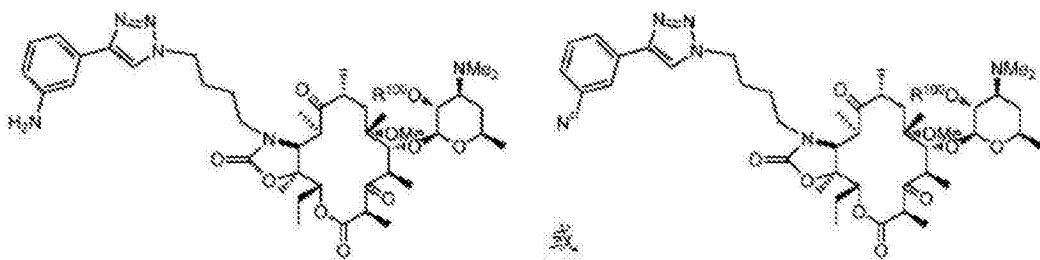


或其盐,与胺去保护剂接触以制备下式的化合物

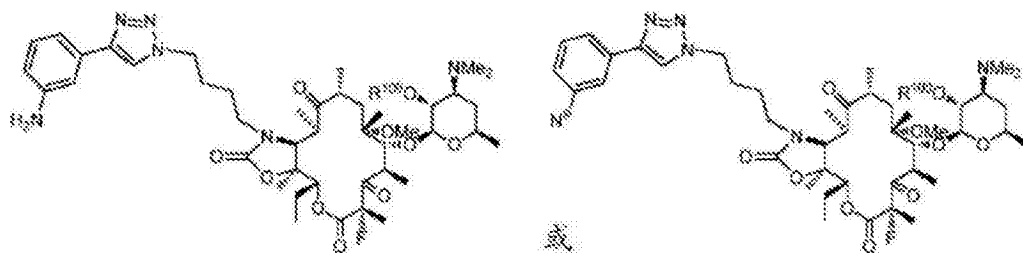


或其盐 ;或

(g) 使下式的化合物

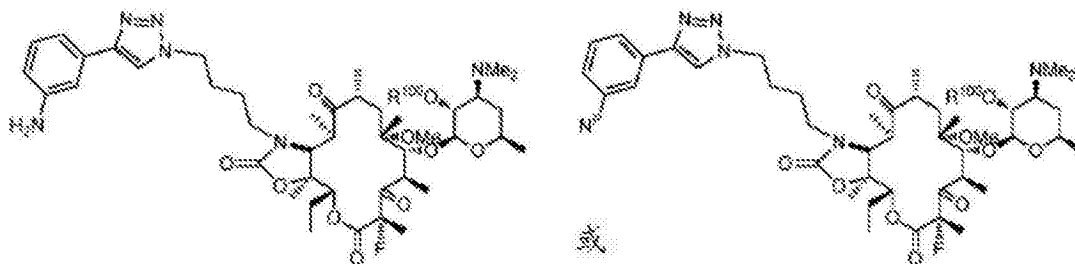


或其盐,与氟化剂接触以制备下式的化合物

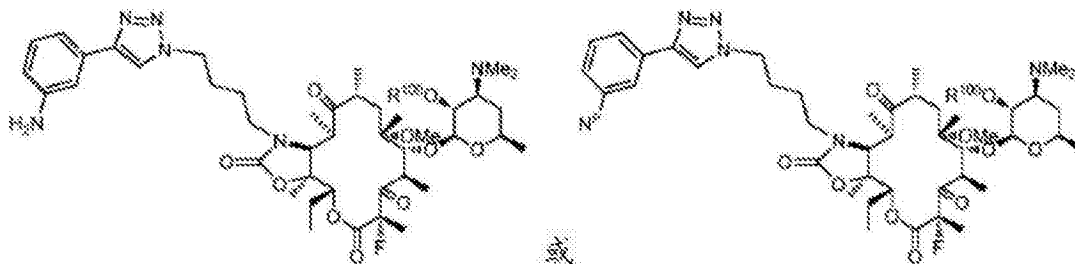


或其盐 ;或

(h1) 使下式的化合物

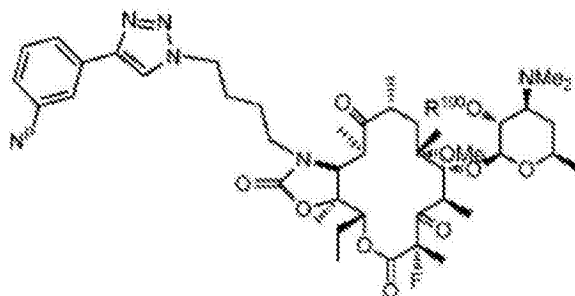


或其盐,与羟基去保护剂接触以制备下式的化合物

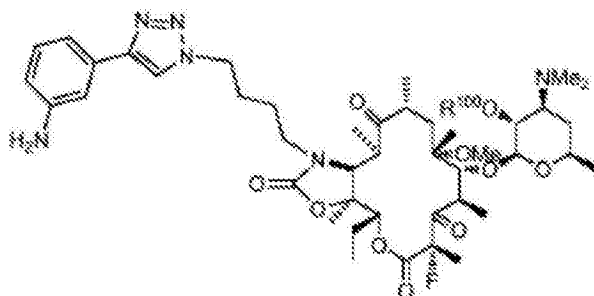


或其盐;或

(h2) 使下式的化合物



或其盐,与胺去保护剂接触以制备下式的化合物

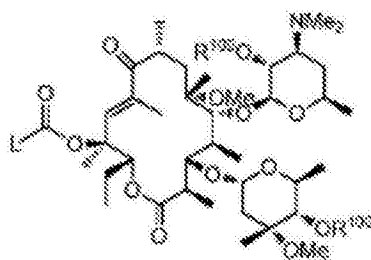


或其盐;或

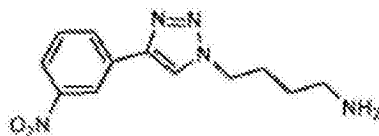
前述的任何组合。

3. 如权利要求 2 所述的方法, 其中 N^P 是 $NHC(O)CF_3$ 。

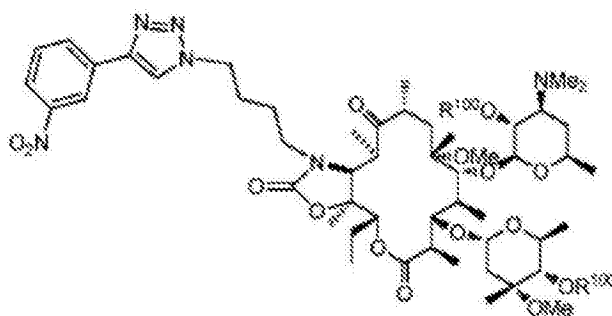
4. 一种用于制备如权利要求 1 所定义的式 (I) 化合物的方法, 所述方法包括以下步骤
(a') 使下式的化合物



或其盐,其中 R^{100} 是羟基保护基且 L 是离去基团,与下式的化合物

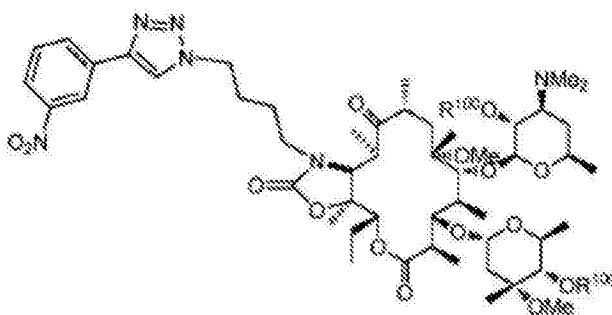


或其盐,和碱接触;以制备下式的化合物

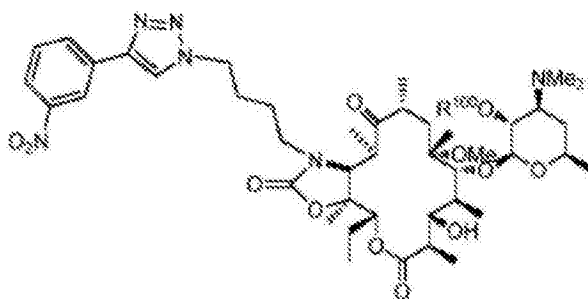


或其盐;或

(b') 使下式的化合物

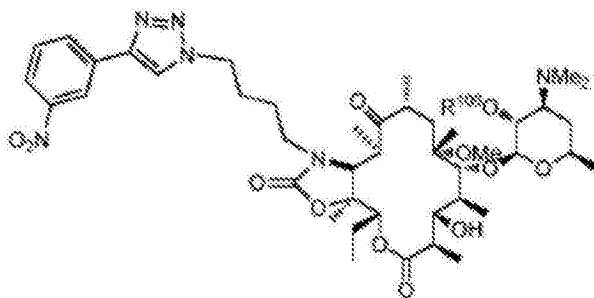


或其盐,与酸接触以制备下式的化合物

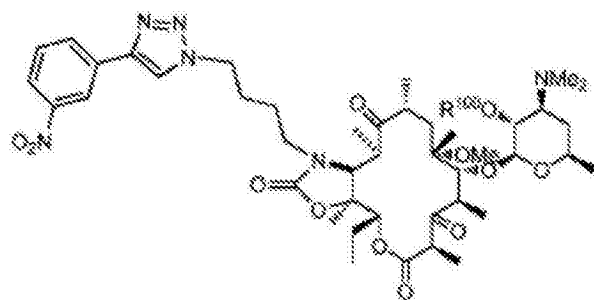


或其盐;或

(c') 使下式的化合物

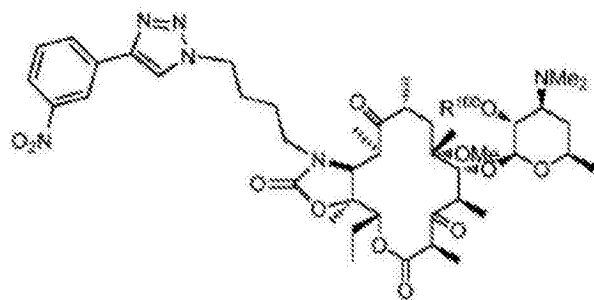


或其盐,与氧化剂接触以制备下式的化合物

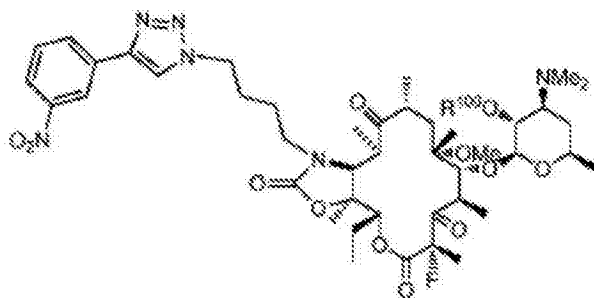


或其盐 ;或

(d') 使下式的化合物

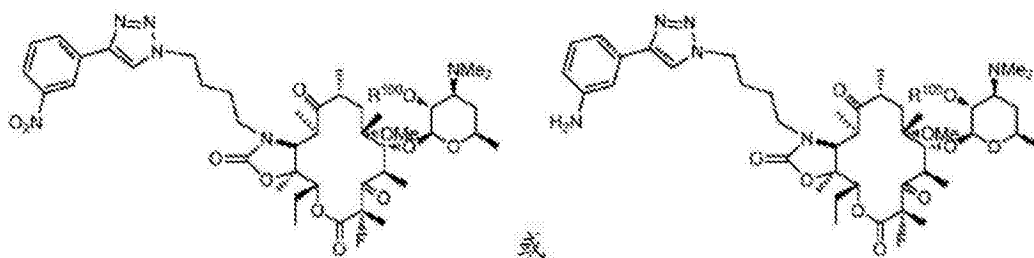


或其盐,与氟化剂接触以制备下式的化合物

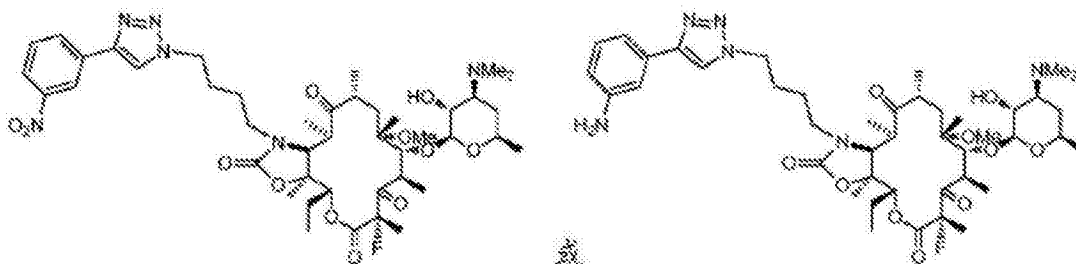


或其盐 ;或

(e') 使下式的化合物

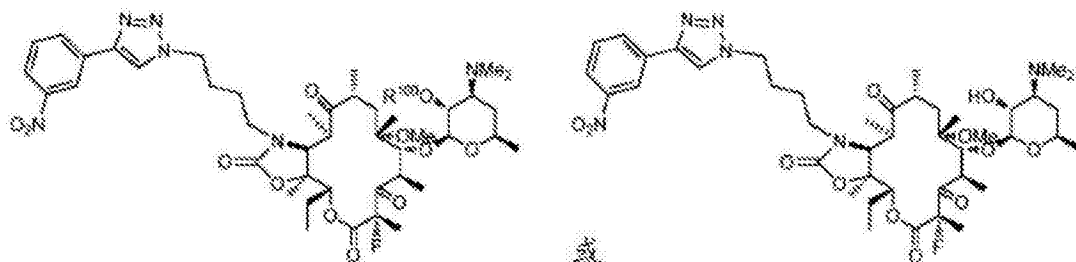


或其盐,与羟基去保护剂接触以制备下式的化合物

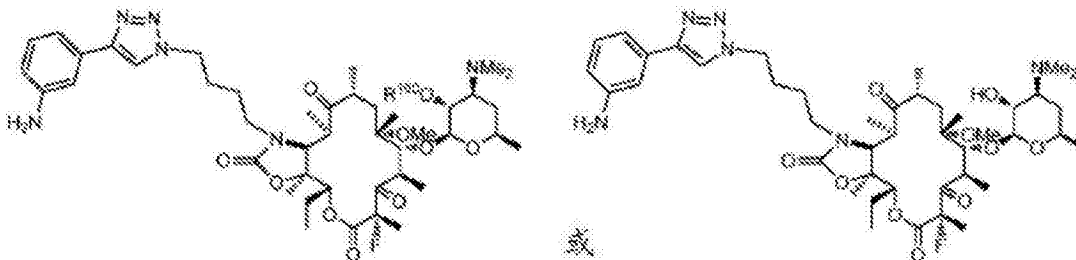


或其盐 ;或

(f') 使下式的化合物



或其盐,与还原剂接触以制备下式的化合物



或其盐 ;或

前述的任何组合。

5. 如权利要求 1 至 4 中任一项所述的方法,其中所述离去基团是卤基、五氟苯氧基、磺酸酯基如三氟甲磺酸酯基、羟氨基如 HOBt 或咪唑 -1- 基。

6. 如权利要求 1 至 4 中任一项所述的方法,其中所述离去基团是咪唑 -1- 基。

7. 如权利要求 1 至 4 中任一项所述的方法,其中所述碱是 DBU。

8. 如权利要求 1 至 4 中任一项所述的方法,其中所述酸是水性 HCl,如 5% HCl,任选地具有有机共溶剂,如酮,如丙酮。

9. 如权利要求 1 至 4 中任一项所述的方法,其中所述酰胺形成剂是 TFAA。

10. 如权利要求 1 至 4 中任一项所述的方法,其中所述氧化剂是在吡啶、PCC、琼斯氧化、TEMPO/NaOCl、Swern 氧化、Dess-Martin 试剂或 Corey-Kim 试剂中的三氟乙酸酐。

11. 如权利要求 1 至 4 中任一项所述的方法,其中所述氟化剂是 NFSI、F-TEDA、或 Selectfluor。

12. 如权利要求 1 至 4 中任一项所述的方法,其中所述胺去保护剂是氢和金属催化剂。

13. 如权利要求 1 至 4 中任一项所述的方法,其中所述胺去保护剂是氨。

14. 如权利要求 1 至 4 中任一项所述的方法,其中所述羟基去保护剂是醇。

15. 如权利要求 1 至 4 中任一项所述的方法,其中所述还原剂是氢和金属催化剂。

16. 如权利要求 1 至 4 中任一项所述的方法,其中 C 是芳基、杂芳基、芳基烷基、或杂芳

基烷基, 其的每一个任选被取代。

17. 如权利要求 1 至 4 中任一项所述的方法, 其中 A 是 CH_2 。

18. 如权利要求 1 至 4 中任一项所述的方法, 其中 B 是 $(\text{CH}_2)_n$ 。

19. 如权利要求 1 至 4 中任一项所述的方法, 其中 B 是 $(\text{CH}_2)_n$, 且 n 是在 3 与 4 之间的整数。

20. 如权利要求 1 至 4 中任一项所述的方法, 其中 B 是 $(\text{CH}_2)_n$, 且 n 是 3。

21. 如权利要求 1 至 4 中任一项所述的方法, 其中 R^{100} 是酰基。

22. 如权利要求 1 至 4 中任一项所述的方法, 其中 R^{100} 是烷基羰基或任选取代的苯甲酰基。

23. 如权利要求 1 至 4 中任一项所述的方法, 其中 R^{100} 是乙酰基或苯甲酰基。

24. 如权利要求 1 至 4 中任一项所述的方法, 其中 W 是 H 或 F。

25. 如权利要求 1 至 4 中任一项所述的方法, 其中 W 是 F。

用于制备大环内酯抗菌剂的收敛方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请根据 35U.S.C. § 119(e) 要求 2013 年 3 月 15 日提交的美国临时申请号 61/786,914 的权益和优先权,该申请据此以引用的方式并入本文。

技术领域

[0003] 本文所述的发明涉及用于制备酮内酯抗菌剂的方法。具体说来,本发明涉及用于制备包括 1,2,3-三唑取代的侧链的酮内酯的中间体和方法。

[0004] 发明背景和概述

[0005] 大环内酯用于各种感染性疾病的用途是众所周知的。红霉素是被引入临床实践中的首个此类化合物。从那时起,另外的大环内酯(包括酮内酯)就因其治疗大范围疾病状态的能力而引起了很多关注。具体说来,大环内酯是用于治疗细菌、原生动物、及病毒感染的疗法的重要组分。另外,大环内酯经常用于对青霉素过敏的患者中。

[0006] 作为其广泛使用的示例,大环内酯化合物被认为能有效用于治疗 and 预防由广谱细菌和原生动物病原体引起的感染。它们还适用于治疗呼吸道感染和软组织感染。发现大环内酯类对抗生素对 β -溶血性链球菌、肺炎球菌、葡萄球菌、及肠道球菌是有效的。还发现它们对于支原体、分枝杆菌、一些立克次氏体、及衣原体是有效的。

[0007] 大环内酯化合物的特征在于存在大的内酯环,其一般是 14 元、15 元或 16 元大环内酯,一种或多种糖可连接于其上,包括脱氧糖,如克拉定糖和德糖胺。例如,红霉素是包括两个糖部分的 14 元大环内酯。螺旋霉素属于第二代大环内酯化合物,其包括 16 元环。第三代大环内酯化合物包括例如红霉素 A 的半合成衍生物,如阿奇霉素和克拉霉素。最终,酮内酯代表一种较新类别的大环内酯类抗生素,其最近由于其酸稳定性且最重要的是由于其对于对其他大环内酯有耐药性的生物体的优良活性而引起了许多关注。像红霉素一样,酮内酯是以在 C-3 位处的酮基为特征的 14 元环大环内酯衍生物(Curr. Med. Chem., “Anti-Infective Agents,” 1:15-34(2002))。酮内酯化合物目前还处于临床研究中。

[0008] 在美国专利申请公布号 2006/0100164(其公开内容以引用的方式并入本文)中,Liang 等人描述了一种新的含有三唑的酮内酯化合物系列及其示例性合成。这些新的化合物显示出针对病原生物体的优良活性,包括早已展现对当前疗法的耐药性的那些病原生物体。然而,在本文中已发现,在由 Liang 等人所公开的方法中出现的副反应导致难以去除的杂质和低产率。另外,起始材料杂质也难以去除。那些副反应降低所需化合物的总产率,且那些副产物和杂质可使所需化合物的纯化复杂化。所述副反应的出现和所述杂质的存在在大工业规模下加剧。另外,由 Liang 等人公开的方法包括叠氮化物中间体,其在更大的工业制造规模下可能是不合需要的或代表一个安全问题。由于这些含有三唑的酮内酯化合物在提供用于治疗病原生物体的有益疗法中使用的重要性,所以需要用于其制备的替代和/或改进的方法。

[0009] 叠氮化物中间体可通过并入完整侧链的方法而避免。然而,还据报道引入完整的

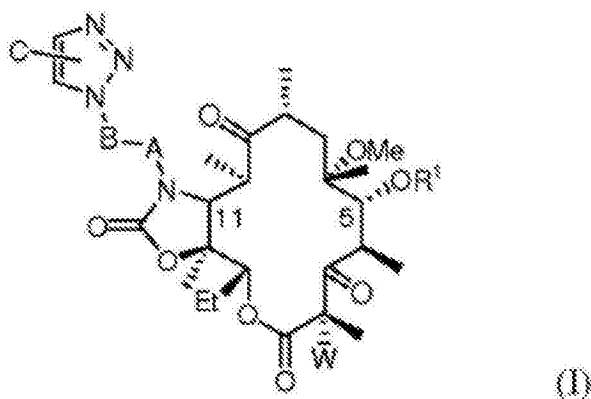
侧链不是可行的方法（参见，Lee 等人，“Process Development of a Novel Azetidiny Ketolide Antibiotic”Org.Process Res Dev 16:788-797(2012)）。具体说来，据报道引入完整的侧链得到产物的异构混合物。另外，据报道引入完整的侧链仅提供低产率（<20%）。

[0010] 在本文中已出乎意料地发现含有三唑的侧链不会生产物的异构混合物。在本文还出乎意料地发现含有三唑的侧链提供高产反应。在本文还出乎意料地发现如果在除去克拉定糖之前引入侧链，那么获得单一异构体。在本文还出乎意料地发现如果在除去克拉定糖之前引入侧链，那么所述方法提供高产率。

[0011] 本文描述可在制备式 (I) 化合物中避免所述副产物的有利的和 / 或可纯化至更高纯度水平的新方法。另外，本文所述的方法通过继续进行收敛合成路线避免了叠氮化物中间体。

[0012] 在本发明的一个示例性实施方案中，描述用于制备式 (I) 化合物：

[0013]



[0014] 及其药学上可接受的盐、溶剂化物、和水合物的方法和中间体；其中

[0015] R^1 是德糖胺 (desosamine) 或德糖胺衍生物；

[0016] A 是 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHS}(\text{O})_2-$ ；

[0017] B 是 $-(\text{CH}_2)_n-$ ，其中 n 是在 0-10 范围内的整数；或 B 是饱和的 C_2-C_{10} ；或 B 是可含有一个或多个烯基或炔基的不饱和的 C_2-C_{10} ；或 -A-B- 合起来是亚烷基、亚环烷基、或亚芳基；

[0018] C 代表 1 或 2 个在各情况下独立地选自以下的取代基：氢、卤素、羟基、酰基、酰氧基、磺酰基、脲基、及氨基甲酰基，以及烷基、烷氧基、杂烷基、芳基、杂芳基、芳基烷基、及杂芳基烷基，其各自任选被取代；并且

[0019] W 是氢、F、Cl、Br、I、或 OH。

[0020] 在另一示例性实施方案中，在本文中描述用于制备 11-N-[[4-(3-氨基苯基)-1,2,3-三唑-1-基]-丁基]-5-脱氧糖胺基-2-氟-3-氧代红诺霉素 A, 11,12-环状氨基甲酸酯的方法和中间体，所述化合物又名 OP-1068、CEM-101、及索利霉素 (solithromycin)。

[0021] 在式 (I) 化合物的另一实施方案中， R^1 是包括任选保护的 2'-羟基的德糖胺。在另一实施方案中， R^1 是包括受保护的 2'-羟基的德糖胺。在另一实施方案中，保护基是酰基。在另一实施方案中，保护基是空间位阻酰基，如支链烷基、芳基、杂芳基、芳基烷基、芳基烷基、或杂芳基烷基酰基，其各自任选被取代。在另一实施方案中，保护基是任选取代的苯

甲酰基。在另一实施方案中,保护基是苯甲酰基。在另一实施方案中,-A-B-是亚烷基、亚环烷基、或亚芳基。在另一实施方案中,-A-B-是亚烷基。在另一实施方案中,-A-B-是C₃-C₅亚烷基。在另一实施方案中,-A-B-是C₄亚烷基。在另一实施方案中,-A-B-是-(CH₂)₄-。在另一实施方案中,C是任选取代的芳基、杂芳基、芳基烷基、或杂芳基烷基。在另一实施方案中,C是任选取代的芳基或杂芳基烷基。在另一实施方案中,C是任选取代的芳基。在另一实施方案中,C是取代的芳基。在另一实施方案中,C是氨基取代的芳基。在另一实施方案中,C是氨基取代的苯基。在另一实施方案中,C是3-氨基苯基。在另一实施方案中,W是H或F。在另一实施方案中,W是F。

[0022] 应理解的是,本文描述先前和之后实施方案的每个组合、和每个选择、及其组合。例如,在另一实施方案中,R¹是包括受保护的2'-羟基的德糖胺,其中保护基是酰基;或R¹是包括受保护的2'-羟基的德糖胺,其中保护基是空间位阻酰基;或R¹是包括受保护的2'-羟基的德糖胺,其中保护基是苯甲酰基,且-A-B-是C₃-C₅亚烷基;或R¹是包括受保护的2'-羟基的德糖胺,其中保护基是苯甲酰基,且-A-B-是-(CH₂)₄-;或R¹是包括受保护的2'-羟基的德糖胺,其中保护基是苯甲酰基,且-A-B-是-(CH₂)₄-,且C是任选取代的芳基;或R¹是包括受保护的2'-羟基的德糖胺,其中保护基是苯甲酰基,且-A-B-是-(CH₂)₄-,且C是3-氨基苯基;等等。

[0023] 应理解的是本文所述的方法可有利地以简便和成本有效的方式进行。进一步应理解的是,本文所述的方法可扩大规模至大批量生产。进一步应理解的是,本文所述的方法以比常规方法更少的步骤进行。进一步应理解的是,本文所述的方法以比常规方法更收敛地进行和/或需要更短的线性子方法。进一步应理解的是,本文所述的方法可比已知方法伴随地产生更少或不同的副产品。进一步应理解的是,本文所述的方法可以产生比已知方法更高的纯度的本文所述的化合物。

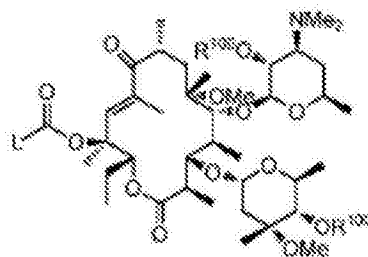
[0024] 发明详述

[0025] 本发明的若干示例性实施方案是通过以下列举的条款来描述:

[0026] 1A. 一种用于制备如本文所述的式(I)化合物的方法,所述方法包括以下步骤

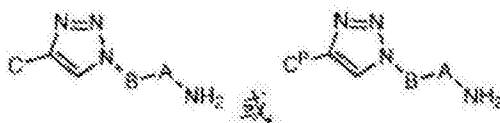
[0027] (A) 使下式的化合物

[0028]



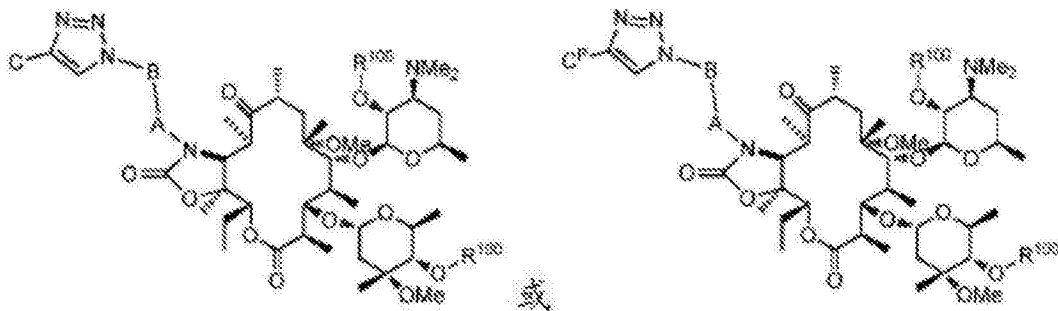
[0029] 或其盐,其中R¹⁰⁰是羟基保护基,且L是离去基团,与下式的化合物

[0030]



[0031] 或其盐,其中C如本文中所定义,且C^p是C的保护形式,和碱接触以制备下式的化合物

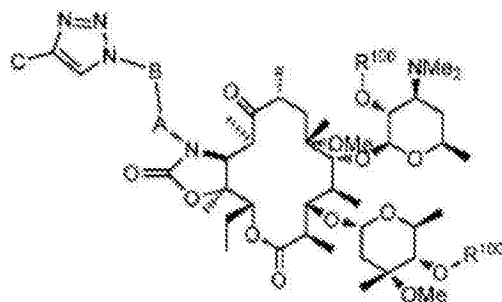
[0032]



[0033] 或其盐 ;或

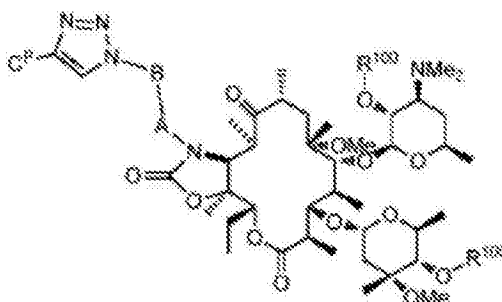
[0034] (B) 使下式的化合物

[0035]



[0036] 或其盐,与一种或多种保护基形成剂接触以制备下式的化合物

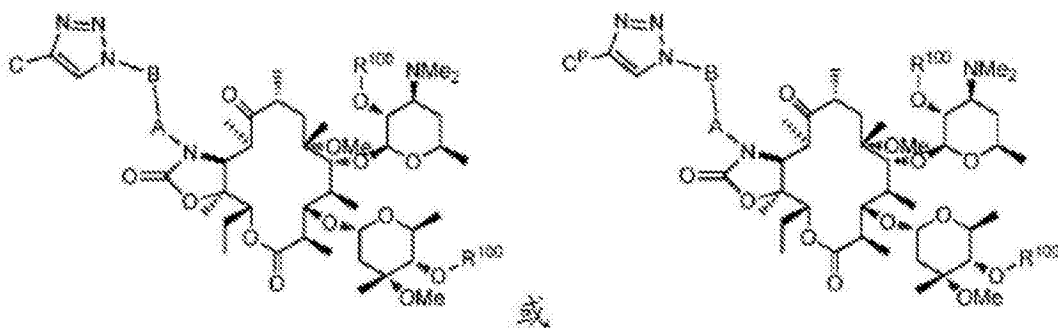
[0037]



[0038] 或其盐 ;或

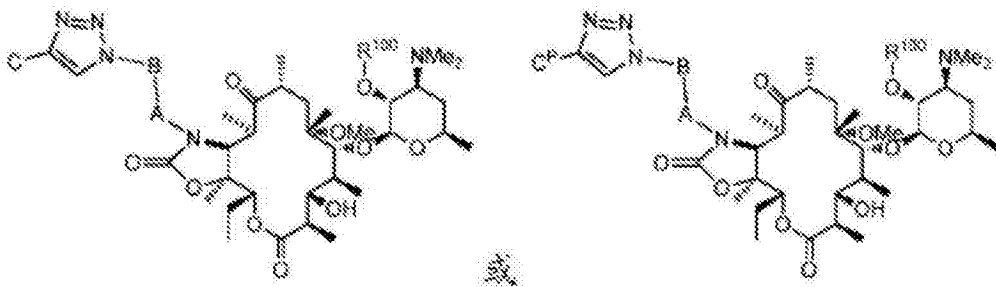
[0039] (C) 使下式的化合物

[0040]



[0041] 或其盐,与酸接触以制备下式的化合物

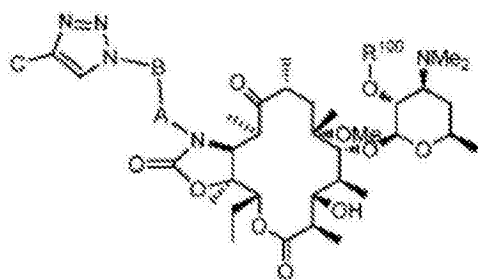
[0042]



[0043] 或其盐 ;或

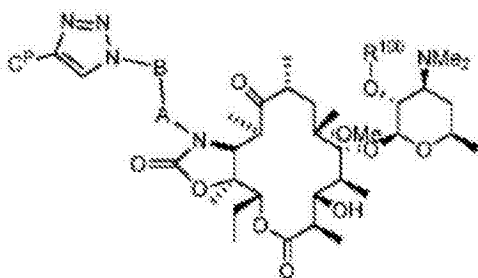
[0044] (D) 使下式的化合物

[0045]



[0046] 或其盐,与一种或多种保护基形成剂接触以制备下式的化合物

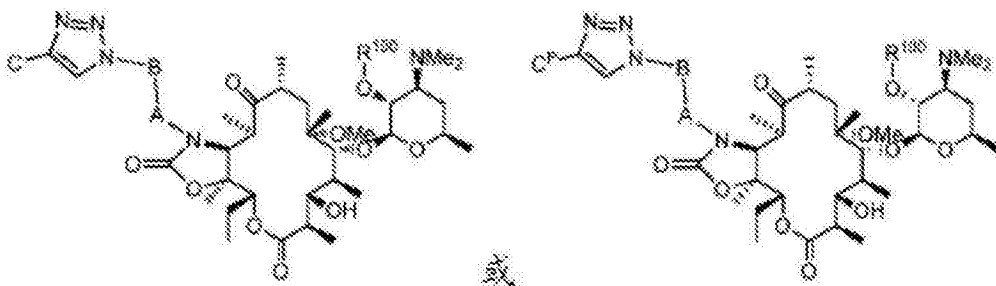
[0047]



[0048] 或其盐 ;或

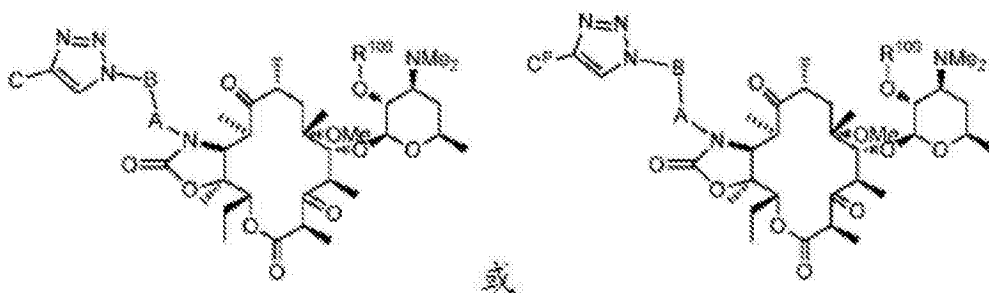
[0049] (E) 使下式的化合物

[0050]



[0051] 或其盐,与氧化剂接触以制备下式的化合物

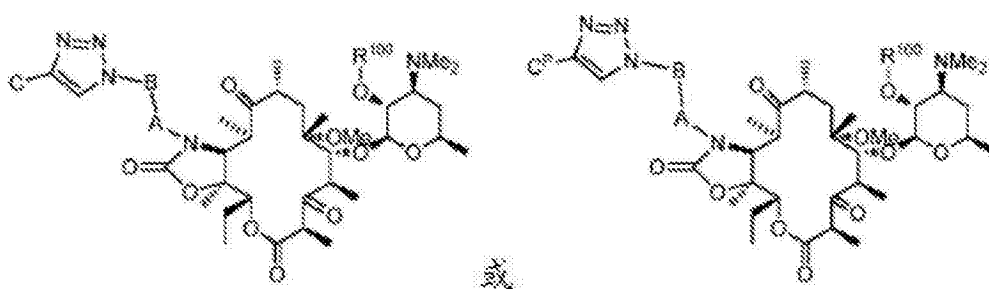
[0052]



[0053] 或其盐 ;或

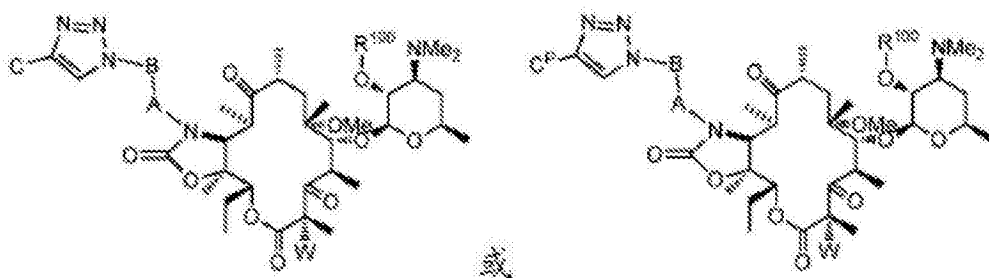
[0054] (F) 使下式的化合物

[0055]



[0056] 或其盐,与羟基化剂或卤化剂接触以制备下式的化合物

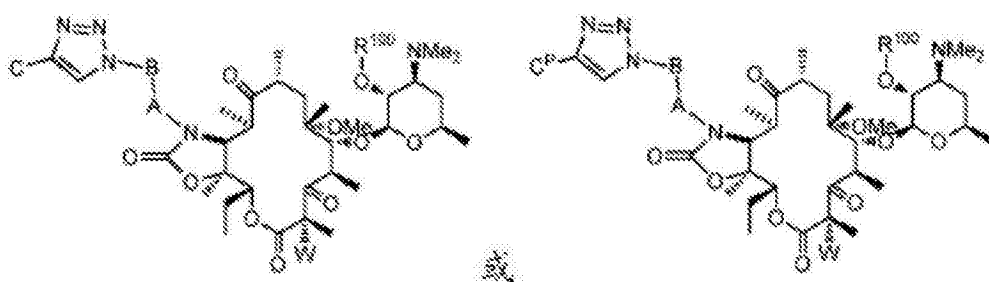
[0057]



[0058] 或其盐 ;或

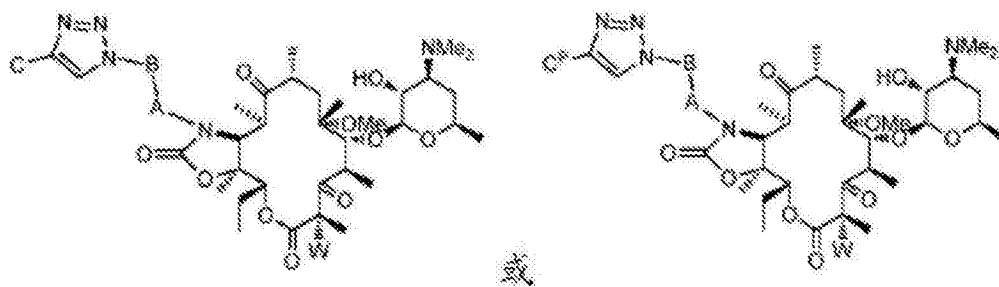
[0059] (G1) 使下式的化合物

[0060]



[0061] 或其盐,与羟基去保护剂接触以制备下式的化合物

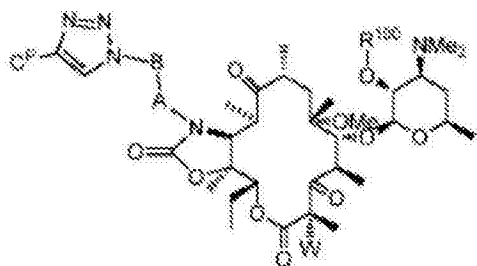
[0062]



[0063] 或其盐 ;或

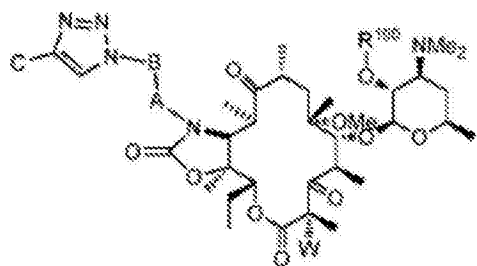
[0064] (G2) 使下式的化合物

[0065]



[0066] 或其盐,与一种或多种去保护剂接触以制备下式的相应的去保护化合物

[0067]



[0068] 或其盐 ;或

[0069] 前述的任何组合。

[0070] 1B. 如条款 1A 所述的方法,其中步骤 (G1) 和 (G2) 依次地、同时、或同时地进行。

[0071] 1C. 如条款 1A 所述的方法,其中步骤 (G1) 和 (G2) 同时地进行。

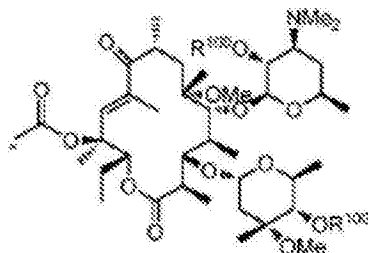
[0072] 1D. 如条款 1 所述的方法,其中所述去保护剂和所述羟基去保护剂是相同的。

[0073] 1E. 如条款 1 所述的方法,其中 C^p 是 N^p 取代的苯基。

[0074] 2A. 一种用于制备如本文所述的式 (I) 化合物的方法,所述方法包括以下步骤

[0075] (a) 使下式的化合物

[0076]

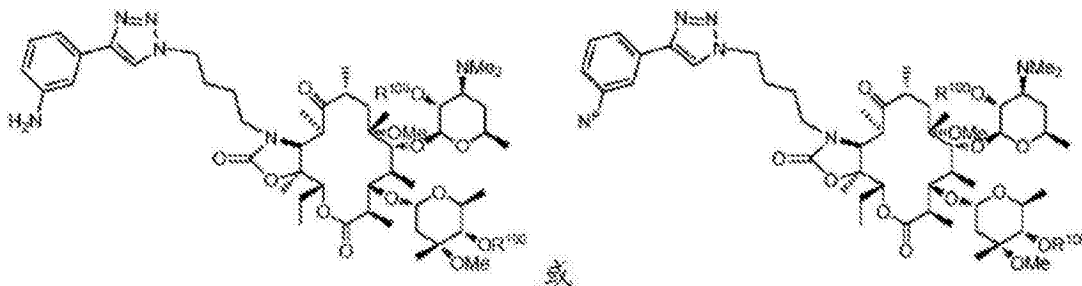


[0077] 或其盐,其中 R^{100} 是羟基保护基,且 L 是离去基团,与下式的化合物

[0078]

[0079] 或其盐,其中 N^P 是受保护的胺,和碱接触;以制备下式的化合物

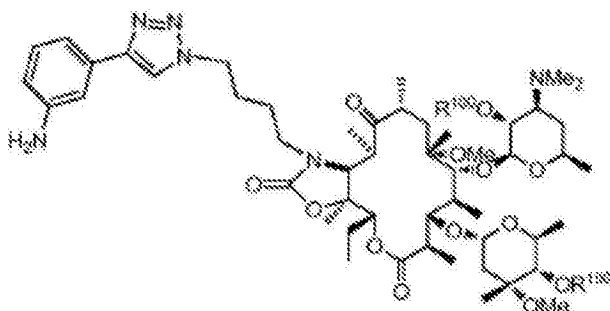
[0080]



[0081] 或其盐;或

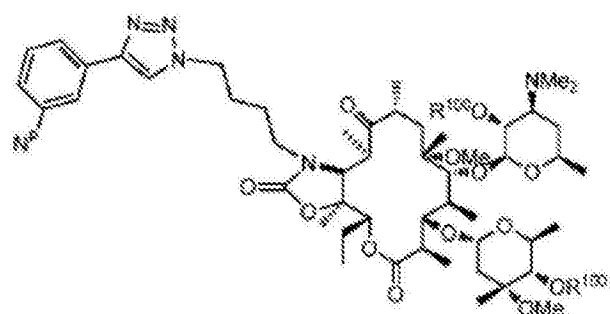
[0082] (b) 使下式的化合物

[0083]



[0084] 或其盐,与胺保护基形成剂接触以制备下式的化合物

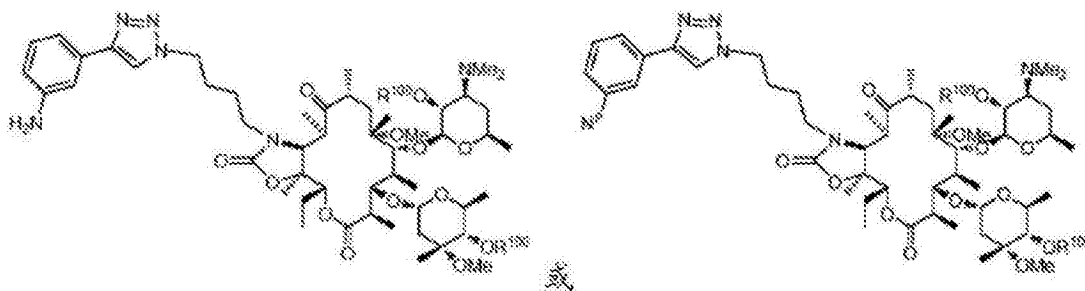
[0085]



[0086] 或其盐;或

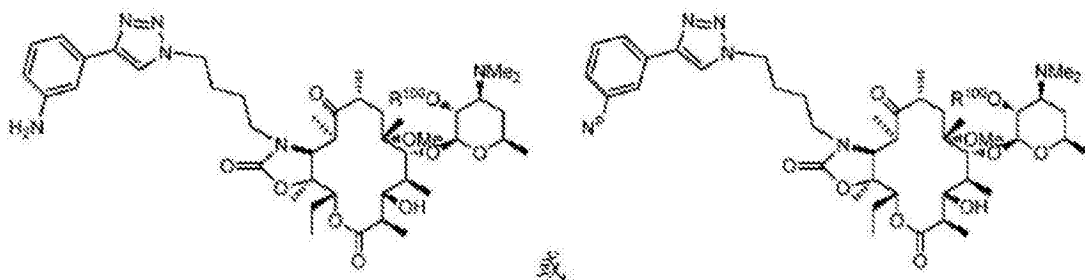
[0087] (c) 使下式的化合物

[0088]



[0089] 或其盐,与酸接触以制备下式的化合物

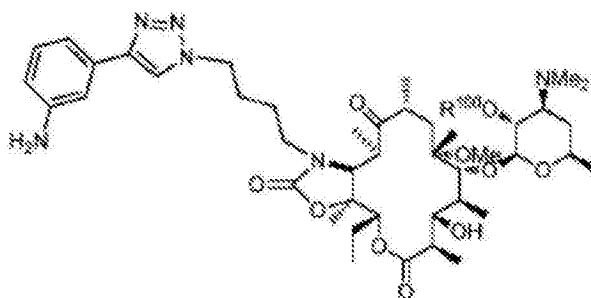
[0090]



[0091] 或其盐 ;或

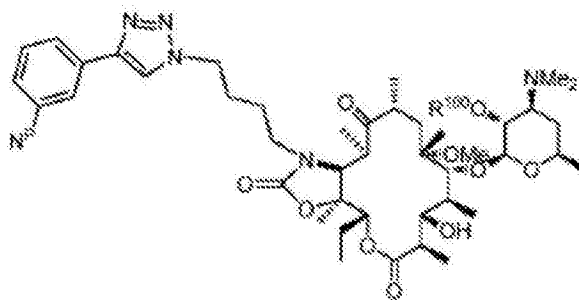
[0092] (d) 使下式的化合物

[0093]



[0094] 或其盐,与胺保护基形成剂接触以制备下式的化合物

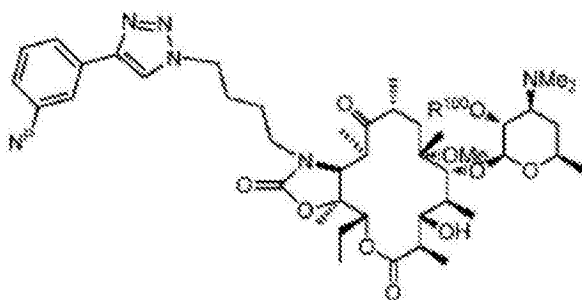
[0095]



[0096] 或其盐 ;或

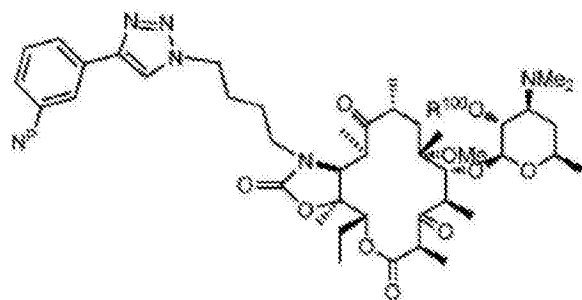
[0097] (e) 使下式的化合物

[0098]



[0099] 或其盐,与氧化剂接触以制备下式的化合物

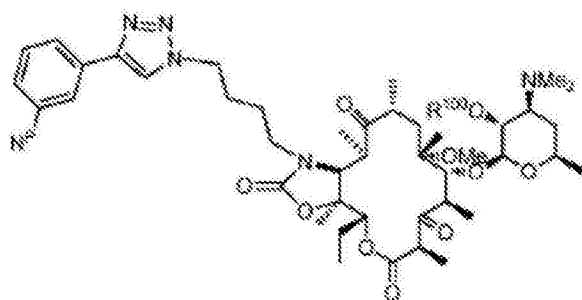
[0100]



[0101] 或其盐 ;或

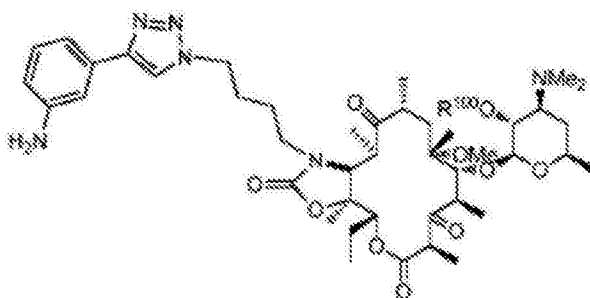
[0102] (f) 使下式的化合物

[0103]



[0104] 或其盐,与胺去保护剂接触以制备下式的化合物

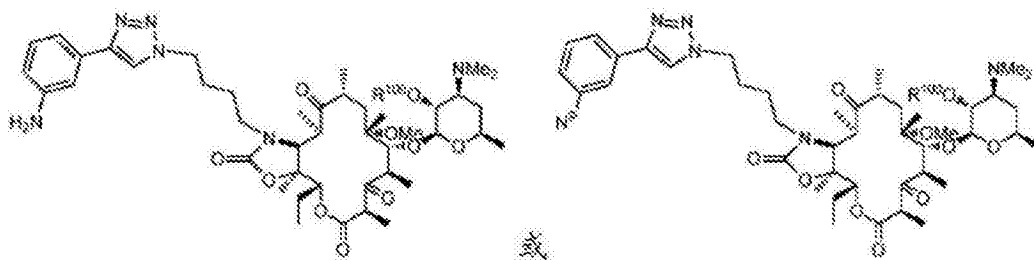
[0105]



[0106] 或其盐 ;或

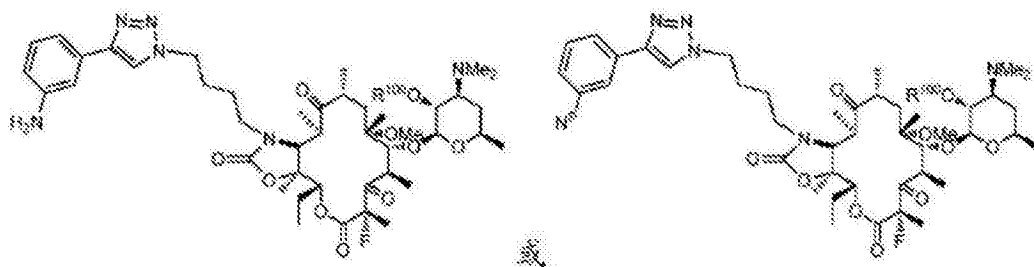
[0107] (g) 使下式的化合物

[0108]



[0109] 或其盐,与氟化剂接触以制备下式的化合物

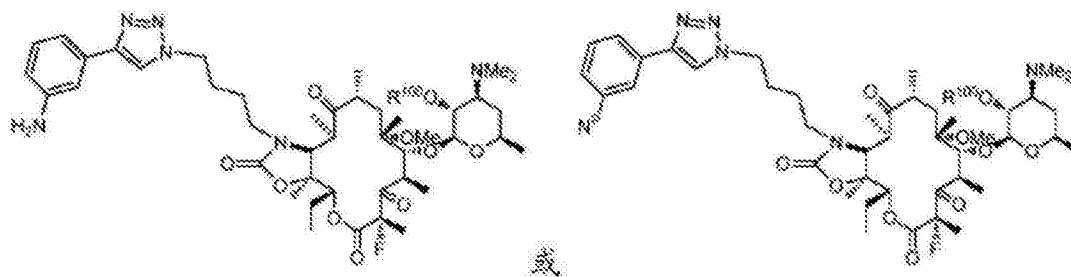
[0110]



[0111] 或其盐 ;或

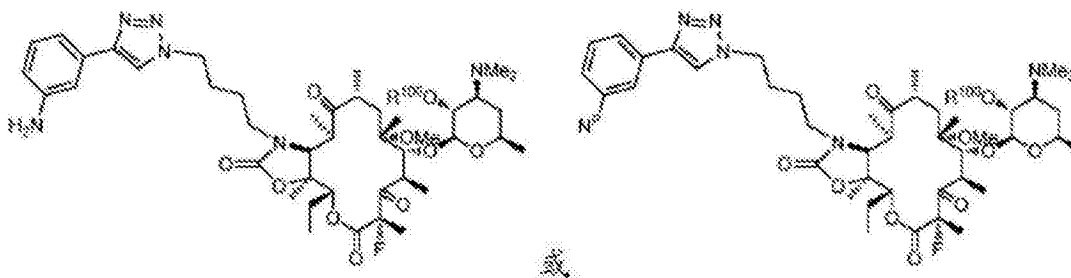
[0112] (h1) 使下式的化合物

[0113]



[0114] 或其盐,与羟基去保护剂接触以制备下式的化合物

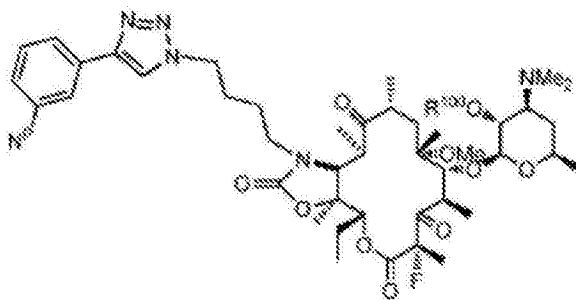
[0115]



[0116] 或其盐 ;或

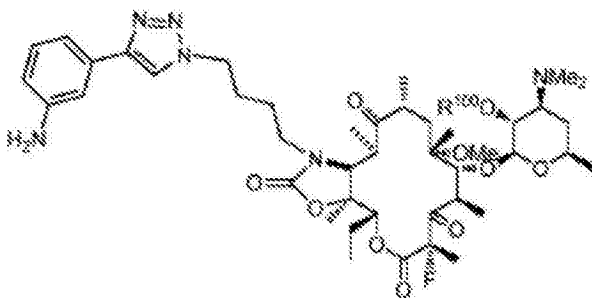
[0117] (h2) 使下式的化合物

[0118]



[0119] 或其盐,与胺去保护剂接触以制备下式的化合物

[0120]



[0121] 或其盐 ;或

[0122] 前述的任何组合。

[0123] 2B. 如条款 2A 所述的方法,其中步骤 (h1) 和 (h2) 依次地、同时、或同时地进行。

[0124] 2C. 如条款 2A 所述的方法,其中步骤 (h1) 和 (h2) 同时地进行。

[0125] 3. 如条款 2 所述的方法,其中所述胺保护基形成剂是酰化剂或酰胺、氨基甲酸酯、或脲形成剂。

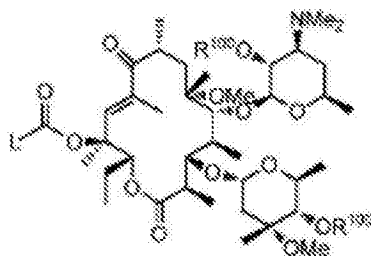
[0126] 4. 如条款 2 至 3 中任一项所述的方法,其中所述胺去保护剂和所述羟基去保护剂是相同的,如氨或氢氧化铵和溶剂。

[0127] 5. 如条款 1 至 4 中任一项所述的方法,其中 N^p 是 $NHC(O)CF_3$ 。

[0128] 6A. 一种用于制备如本文所述的式 (I) 化合物的方法,所述方法包括以下步骤

[0129] (a') 使下式的化合物

[0130]



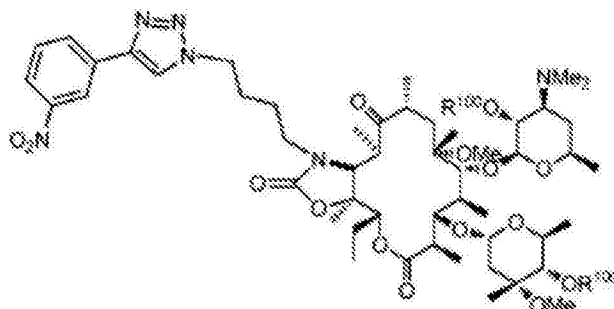
[0131] 或其盐,其中 R^{100} 是羟基保护基,且 L 是离去基团,与下式的化合物

[0132]



[0133] 或其盐,和碱接触 ;以制备下式的化合物

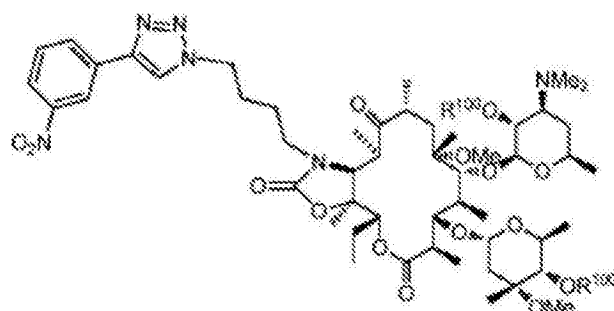
[0134]



[0135] 或其盐 ;或

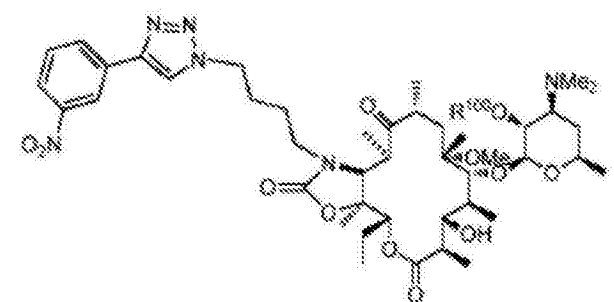
[0136] (b') 使下式的化合物

[0137]



[0138] 或其盐,与酸接触以制备下式的化合物

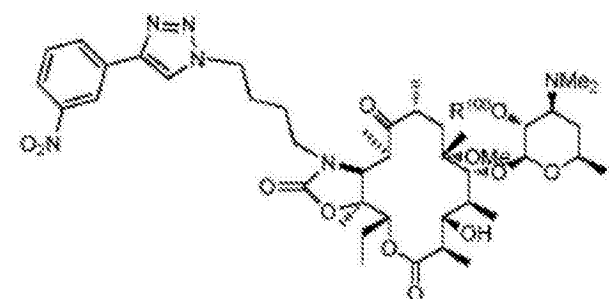
[0139]



[0140] 或其盐 ;或

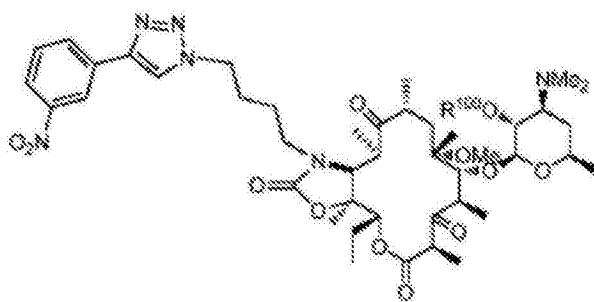
[0141] (c') 使下式的化合物

[0142]



[0143] 或其盐,与氧化剂接触以制备下式的化合物

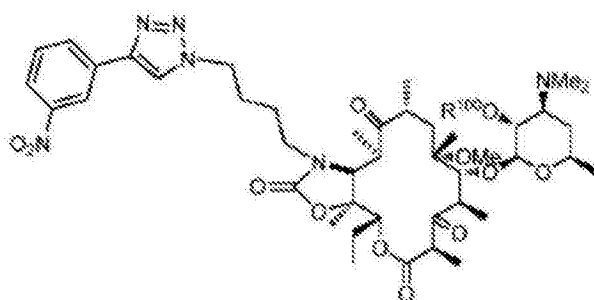
[0144]



[0145] 或其盐 ;或

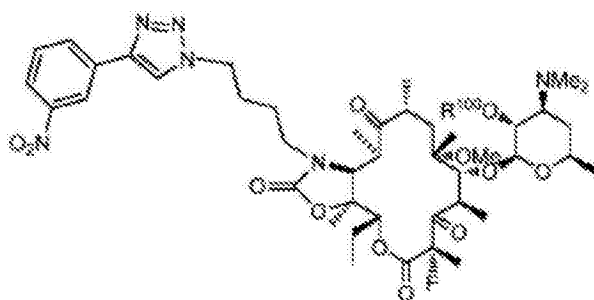
[0146] (d') 使下式的化合物

[0147]



[0148] 或其盐,与氟化剂接触以制备下式的化合物

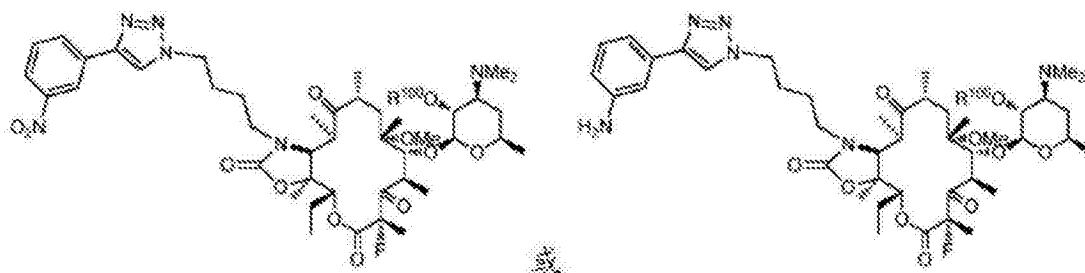
[0149]



[0150] 或其盐 ;或

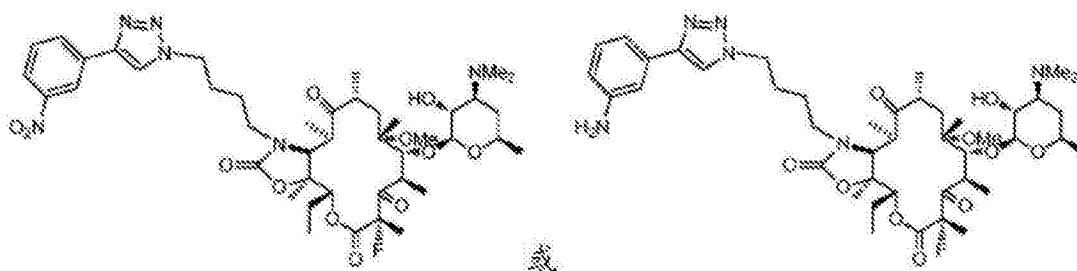
[0151] (e') 使下式的化合物

[0152]



[0153] 或其盐,与羟基去保护剂接触以制备下式的化合物

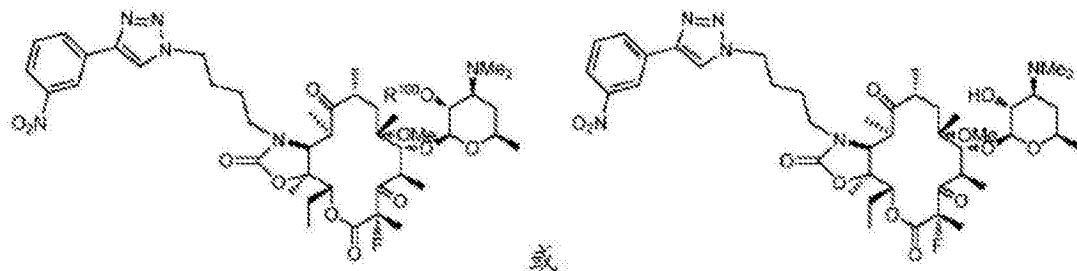
[0154]



[0155] 或其盐 ;或

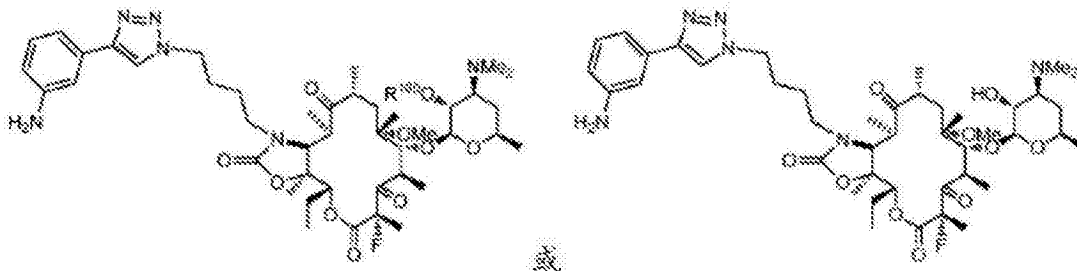
[0156] (f') 使下式的化合物

[0157]



[0158] 或其盐,与还原剂接触以制备下式的化合物

[0159]



[0160] 或其盐 ;或

[0161] 前述的任何组合。

[0162] 6B. 如条款 6A 所述的方法,其中步骤(e')和(f')依次地、同时、或同时地进行。

[0163] 6C. 如条款 6A 所述的方法,其中步骤(e')和(f')同时地进行。

[0164] 7. 如条款 6 所述的方法,其中所述羟基去保护剂和所述还原剂是相同的。

[0165] 8. 如条款 1 至 7 中任一项所述的方法,其中所述离去基团是卤基、五氟苯氧基、磺酸酯基如三氟甲磺酸酯基、羟基基如 HOBT、或咪唑-1-基。

[0166] 9. 如条款 1 至 8 中任一项所述的方法,其中所述离去基团是咪唑-1-基。

[0167] 10. 如条款 1 至 9 中任一项所述的方法,其中所述碱是 DBU。

[0168] 11A. 如条款 1 至 10 中任一项所述的方法,其中所述酸是水性 HCl,如 5% HCl,任选地具有有机共溶剂,如酮,如丙酮。

[0169] 11B. 如条款 1 至 10 中任一项所述的方法,其中所述酸是在有机共溶剂中的 HCl,所述有机共溶剂如,酮如丙酮、或醇如甲醇、或其组合。

[0170] 12. 如条款 1 至 11 中任一项所述的方法,其中 N^p是酰胺或氨基甲酸酯,如 Bz-NH、CF₃C(O)-NH、Cbz-NH、Boc-NH、Fmoc-NH、Bsmoc-NH、三苯甲基-NH、MeO 三苯甲基-NH 等等。

[0171] 13. 如条款 1 至 12 中任一项所述的方法,其中所述胺保护基形成剂是 TFAA。

- [0172] 14. 如条款 1 至 12 中任一项所述的方法,其中所述胺保护基形成剂是苯甲酰氯。
- [0173] 15. 如条款 1 至 12 中任一项所述的方法,其中所述胺保护基形成剂是 Boc- 酸酐。
- [0174] 16. 如条款 1 至 12 中任一项所述的方法,其中所述胺保护基形成剂是 Fmoc 氯化物。
- [0175] 17. 如条款 1 至 12 中任一项所述的方法,其中所述受保护的胺是在碱如 TEA 的存在下形成。
- [0176] 18. 如条款 1 至 17 中任一项所述的方法,其中所述氧化剂是在吡啶、PCC、琼斯氧化、TEMPO/NaOCl、Swern 氧化、Dess-Martin 试剂或 Corey-Kim 试剂中的三氟乙酸酐。
- [0177] 19. 如条款 1 至 17 中任一项所述的方法,其中所述氧化剂是 N- 氯代琥珀酰亚胺(NCS)/DMS。
- [0178] 20. 如条款 1 至 19 中任一项所述的方法,其中所述氟化剂是 NFSI、F-TEDA、或 Selectfluor。
- [0179] 21. 如条款 1 至 20 中任一项所述的方法,其中所述胺去保护剂是酰胺水解剂、裂解剂、或除去剂。
- [0180] 22. 如条款 1 至 20 中任一项所述的方法,其中所述胺去保护剂是氢,如氢气或原位产生的氢,如通过转移氢化、如通过转移氢化剂像甲酸、甲酸铵等等、以及金属催化剂。
- [0181] 23. 如条款 1 至 20 中任一项所述的方法,其中所述胺去保护剂是氨、氨水、或含有有机共溶剂如醇(如甲醇)的氨或氨水。
- [0182] 24. 如条款 1 至 20 中任一项所述的方法,其中所述胺去保护剂是氨基甲酸酯水解剂、裂解剂、或除去剂。
- [0183] 25. 如条款 1 至 24 中任一项所述的方法,其中所述去保护剂是酸,如 TFA。
- [0184] 26. 如条款 1 至 25 中任一项所述的方法,其中所述羟基去保护剂是酯水解剂、裂解剂、或除去剂。
- [0185] 27. 如条款 1 至 25 中任一项所述的方法,其中所述羟基去保护剂是醇,如甲醇。
- [0186] 28. 如条款 1 至 27 中任一项所述的方法,其中所述还原剂是氢,如氢气或原位产生的氢,如通过转移氢化、如通过转移氢化剂像甲酸、甲酸铵等等、以及金属催化剂。
- [0187] 29. 如条款 28 所述的方法,其中所述金属催化剂是 5% Pd-C、5% Pt-C、10% Pd-C、10% Pd-C、Pearlman 氏催化剂、20% Pd(OH)₂、兰尼镍、海绵镍、铁等等。
- [0188] 30. 如条款 1 至 29 中任一项所述的方法,其中 C 是芳基、杂芳基、芳基烷基、或杂芳基烷基,其各自任选被取代。
- [0189] 31. 如条款 1 至 30 中任一项所述的方法,其中 A 是 CH₂。
- [0190] 32. 如条款 1 至 31 中任一项所述的方法,其中 B 是 (CH₂)_n。
- [0191] 33. 如条款 1 至 31 中任一项所述的方法,其中 B 是 (CH₂)_n,且 n 是在 2 与 6 之间的整数。
- [0192] 34. 如条款 1 至 31 中任一项所述的方法,其中 B 是 (CH₂)_n,且 n 是在 2 与 5 之间的整数。
- [0193] 35. 如条款 1 至 31 中任一项所述的方法,其中 B 是 (CH₂)_n,且 n 是在 3 与 6 之间的整数。
- [0194] 36. 如条款 1 至 31 中任一项所述的方法,其中 B 是 (CH₂)_n,且 n 是在 3 与 5 之间的

整数。

[0195] 37. 如条款 1 至 31 中任一项所述的方法,其中 B 是 $(\text{CH}_2)_n$,且 n 是在 3 与 4 之间的整数。

[0196] 38. 如条款 1 至 31 中任一项所述的方法,其中 B 是 $(\text{CH}_2)_n$,且 n 是 3。

[0197] 39. 如条款 1 至 38 中任一项所述的方法,其中 R^{100} 是酰基。

[0198] 40. 如条款 1 至 38 中任一项所述的方法,其中 R^{100} 是烷基羰基或任选取代的苯甲酰基。

[0199] 41. 如条款 1 至 38 中任一项所述的方法,其中 R^{100} 是乙酰基或苯甲酰基,或 R^{100} 是苯甲酰基。

[0200] 42. 如条款 1 至 41 中任一项所述的方法,其中 W 是 H 或 F。

[0201] 43. 如条款 1 至 41 中任一项所述的方法,其中 W 是 F。

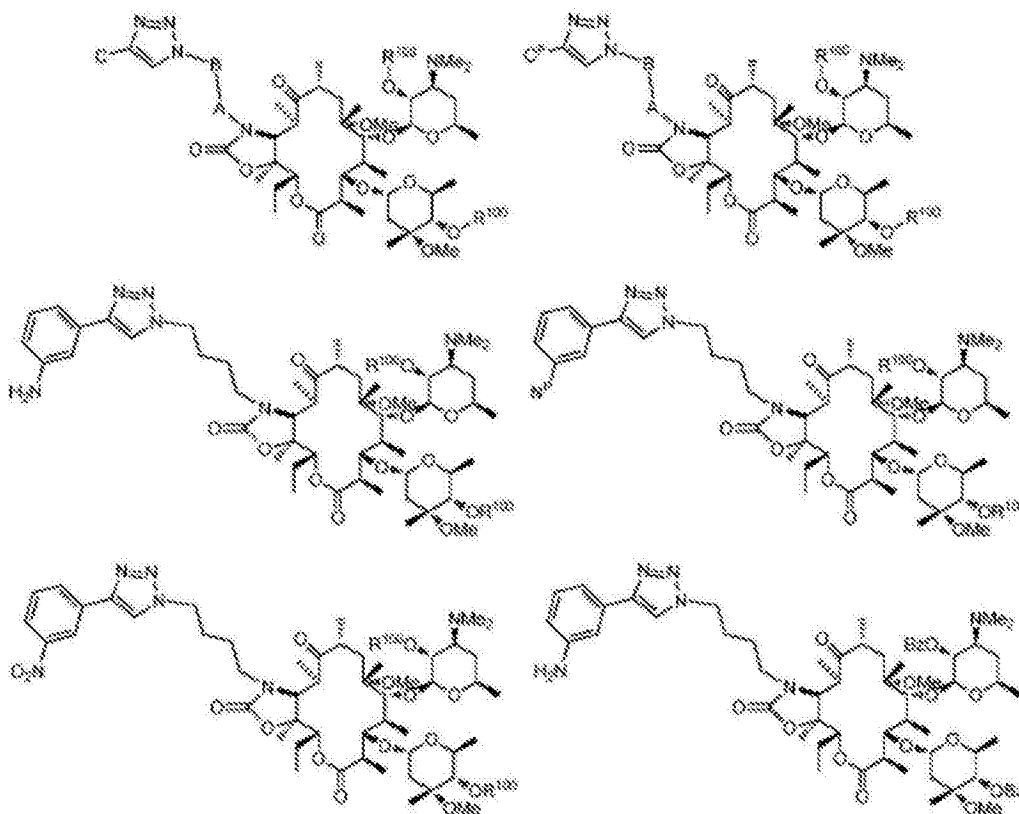
[0202] 在另一示例性实施方案中, R^{100} 是羟基保护基,如酰基。另外的羟基保护基描述于 Greene&Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis," 第 2 版 John Wiley&Sons, Inc. 中,其公开内容以引用的方式并入本文。在另一实施方案中, R^{100} 是这样一种另外的羟基保护基。在另一示例性实施方案中, R^{100} 是空间位阻酰基;用空间位阻酰化剂 $\text{R}^{100}\text{-L}$ 形成,其中 R^{100} 是空间位阻酰基且 L 是离去基团或活化基团,以形成相应的 2'-酰基衍生物。

[0203] 示例性空间位阻酰基或二酰基衍生物包括但不限于环己基羰基、苯甲酰基、新戊酰基 (neopentoyl)、新戊酰基 (pivaloyl) 等等。用于形成酰基衍生物的广泛多种活化基团可用于制备所需的酰化剂,包括但不限于酸酐、氯化物、三氟甲磺酸酯、溴化物等等。一方面,空间位阻酰化剂是苯甲酸酐、或等价活化的苯甲酰基试剂,其能够在 2' 或 2' 和 4' 位处形成苯甲酰酯。在另一实施方案中, R^{100} 是任选取代的苯甲酰基,且所述方法包括任选取代的苯甲酸酐、或等价活化的任选取代的苯甲酰化试剂,其能够形成任选取代的苯甲酰酯。

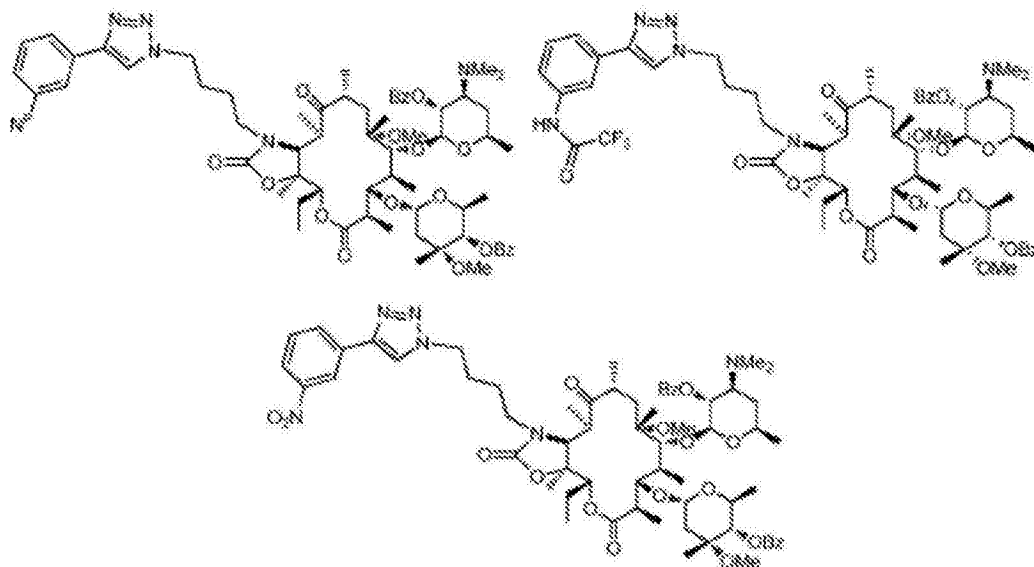
[0204] 酰化一般在溶剂和碱存在下进行。示例性溶剂包括但不限于乙酸乙酯、二氯甲烷、丙酮、吡啶等等,及其混合物。示例性碱包括但不限于无机碱,如碳酸氢钠和碳酸氢钾及碳酸钠和碳酸钾、氢氧化钠和氢氧化钾等等,及其混合物;及胺碱,如吡啶、二甲基氨基吡啶 (DMAP)、三乙胺 (TEA)、二异丙基乙胺 (DIPEA, Hünigs 碱)、1,4-二氮杂二环 [2.2.2] 辛烷 (DABCO) 等等,及其混合物。反应可在多个温度下进行,如在约 0°C 至约 60°C 的范围内,且示例性地,在约 10°C 至约 30°C 的范围内。

[0205] 在另一示例性实施方案中,描述用于制备下式化合物

[0206]



[0207]

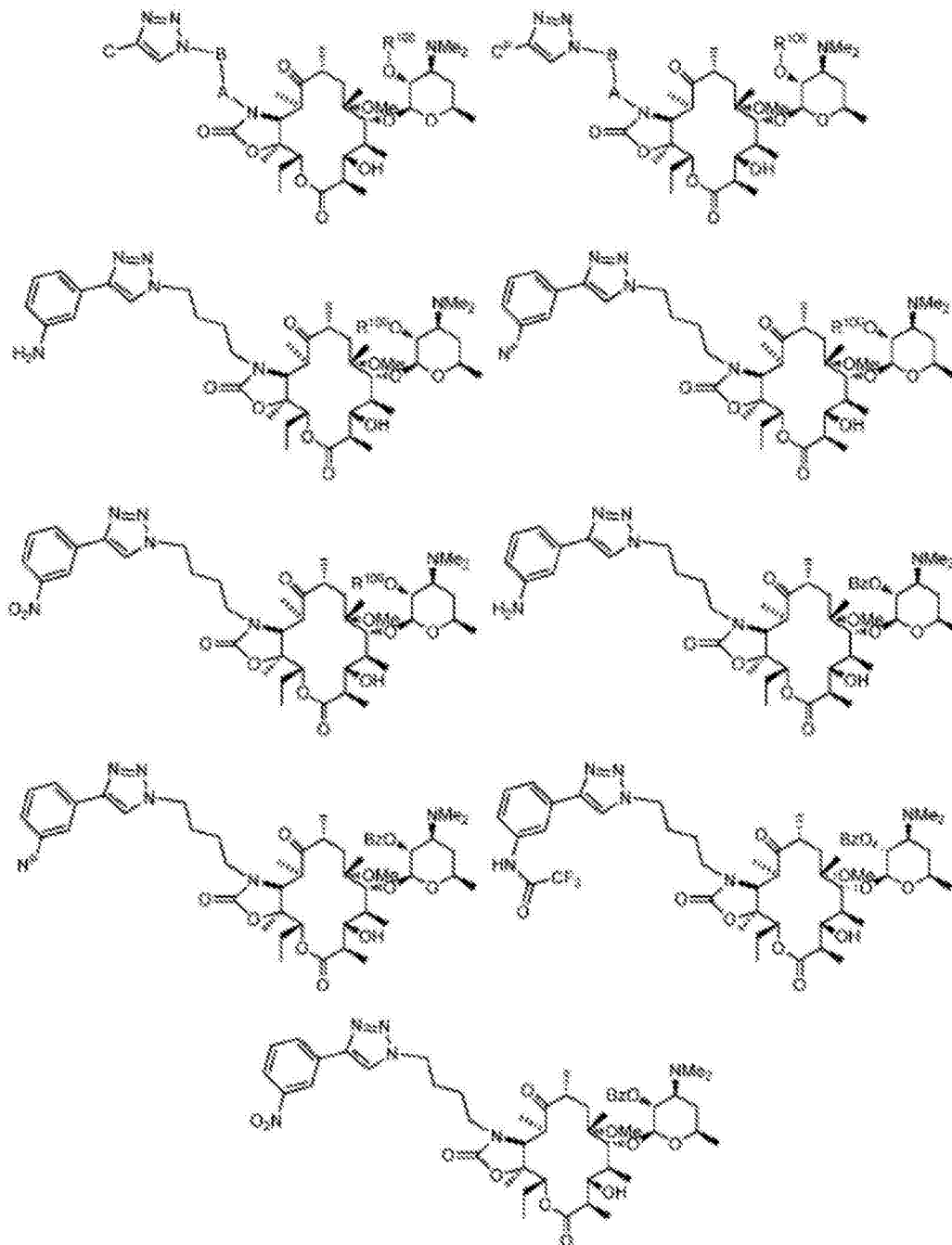


[0208] 及其盐的方法。所述方法一般在极性溶剂存在下进行,包括极性质子和极性非质子溶剂,或其混合物。示例性极性质子溶剂包括但不限于水;醇类,如甲醇、乙醇、异丙醇、正丙醇、正丁醇、异丁醇、叔丁醇、甲氧基乙醇、乙氧基乙醇、戊醇、新戊醇、叔戊醇、环己醇、乙二醇、丙二醇、苯甲醇、甲酰胺、N-甲基乙酰胺、N-甲基甲酰胺、甘油等等,及其混合物。示例性极性非质子溶剂包括但不限于二甲基甲酰胺(DMF)、二甲基乙酰胺(DMAC)、1,3-二甲基-3,4,5,6-四氢-2(1H)-嘧啶酮(DMPU)、1,3-二甲基-2-咪唑啉酮(DMI)、N-甲基吡咯烷酮(NMP)、乙腈、二甲亚砜(DMSO)、丙腈、甲酸乙酯、乙酸甲酯、六氯丙酮、HMPA、HMPT、丙酮、乙基甲基酮、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、乙酸叔丁酯、环丁砜、N,N-二甲基丙酰胺、硝基甲烷、硝基苯、四氢呋喃(THF)、甲基四氢呋喃、二噁烷、聚醚等等,及其混合物。所述方法还可在另外

的碱存在下进行。示例性碱包括但不限于 DBU、DABCO、TEA、DIPEA、哌啶等等，及其混合物。

[0209] 在另一示例性实施方案中，描述用于制备下式化合物

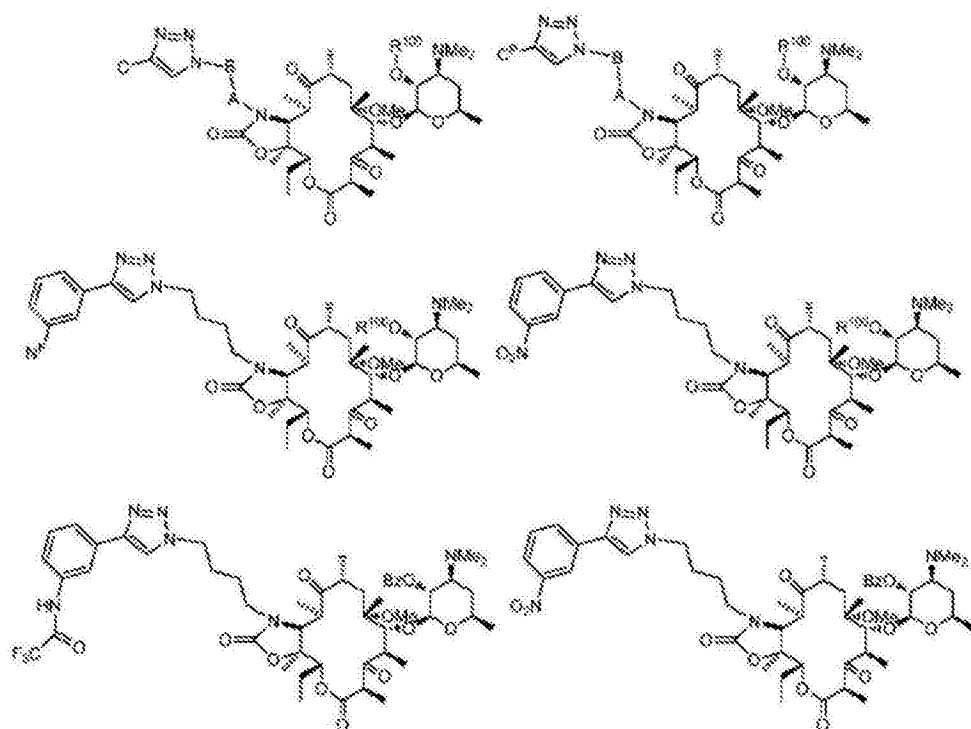
[0210]



[0211] 及其盐的方法。所述方法一般在酸存在下进行。示例性酸包括但不限于盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、高氯酸、三氟乙酸、甲酸、氢氟酸等等，及其混合物。在一个变型中，所述酸是盐酸。所述方法一般在溶剂如水、包括醇类如甲醇、乙醇、异丙醇、正丙醇、叔丁醇、正丁醇等等的极性有机溶剂及其混合物中进行。所述方法可在多个温度下进行，包括在约 0℃ 至约 70℃ 范围内的温度，且示例性地，在约 20℃ 至约 60℃ 的范围内。

[0212] 在另一示例性实施方案中，描述用于制备下式化合物

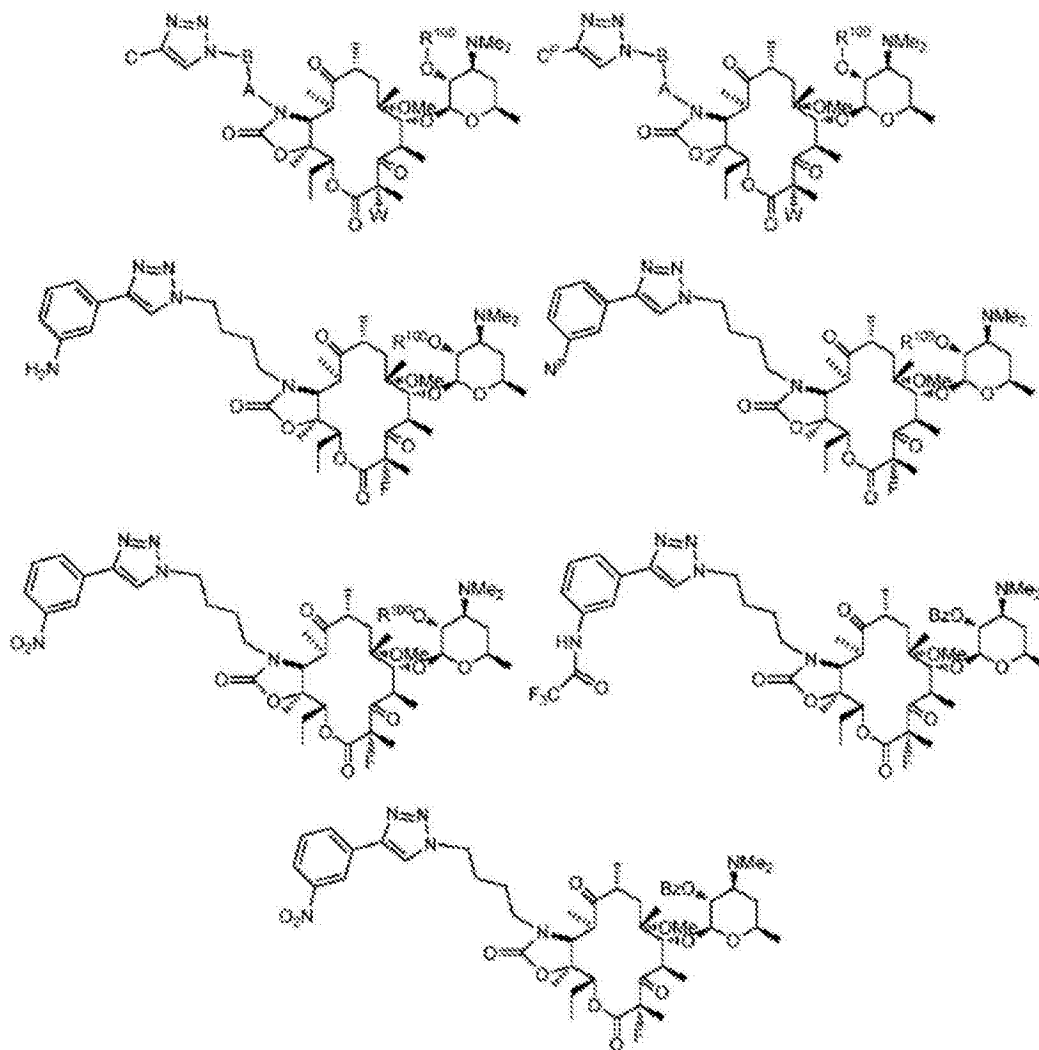
[0213]



[0214] 及其盐的方法。所述方法一般在氧化剂存在下进行。示例性的氧化剂和条件包括但不限于 Corey-Kim 氧化, 如甲硫醚 /N- 氯代琥珀酰亚胺 (DMS/NCS)、二 - 正丁基硫醚 /N- 氯代琥珀酰亚胺、Dess-Martin 试剂、Pfitzner-Moffat 方法和其改良法、Swern 条件如 DMSO/ 草酰氯、DMSO/ 五氧化二磷、DMSO/ 对甲苯磺酰氯、DMSO/ 乙酸酐、DMSO/ 三氟乙酸酐、及 DMSO/ 亚硫酸氯、锰、铬及硒试剂、叔胺氧化物、Ni (Ac)₂/ 次氯酸盐、DMSO/EDAC • HCl/ 吡啶、TFA 等等、及其变型, 如通过包括一种或多种相转移催化剂。

[0215] 在另一示例性实施方案中, 描述用于制备下式化合物

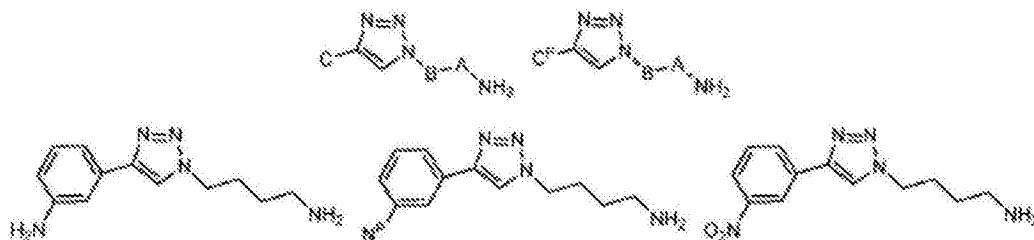
[0216]



[0217] 及其盐的方法。所述方法一般在氟化剂存在下进行。示例性氟化剂包括 $(\text{PhSO}_2)_2\text{N-F}$ (NFSI 或 N-氟代磺酰亚胺)、F-TEDA、F-TEDA- BF_4 、1-氟-4-羟基-1,4-二氮酮二环 [2.2.2] 辛烷双(四氟硼酸酯)等等,在溶剂和碱如 t-BuOK 的存在下。

[0218] 在另一示例性实施方案中,描述用于在铜催化剂和碱存在下经由 Huisgen 环化制备下式化合物

[0219]

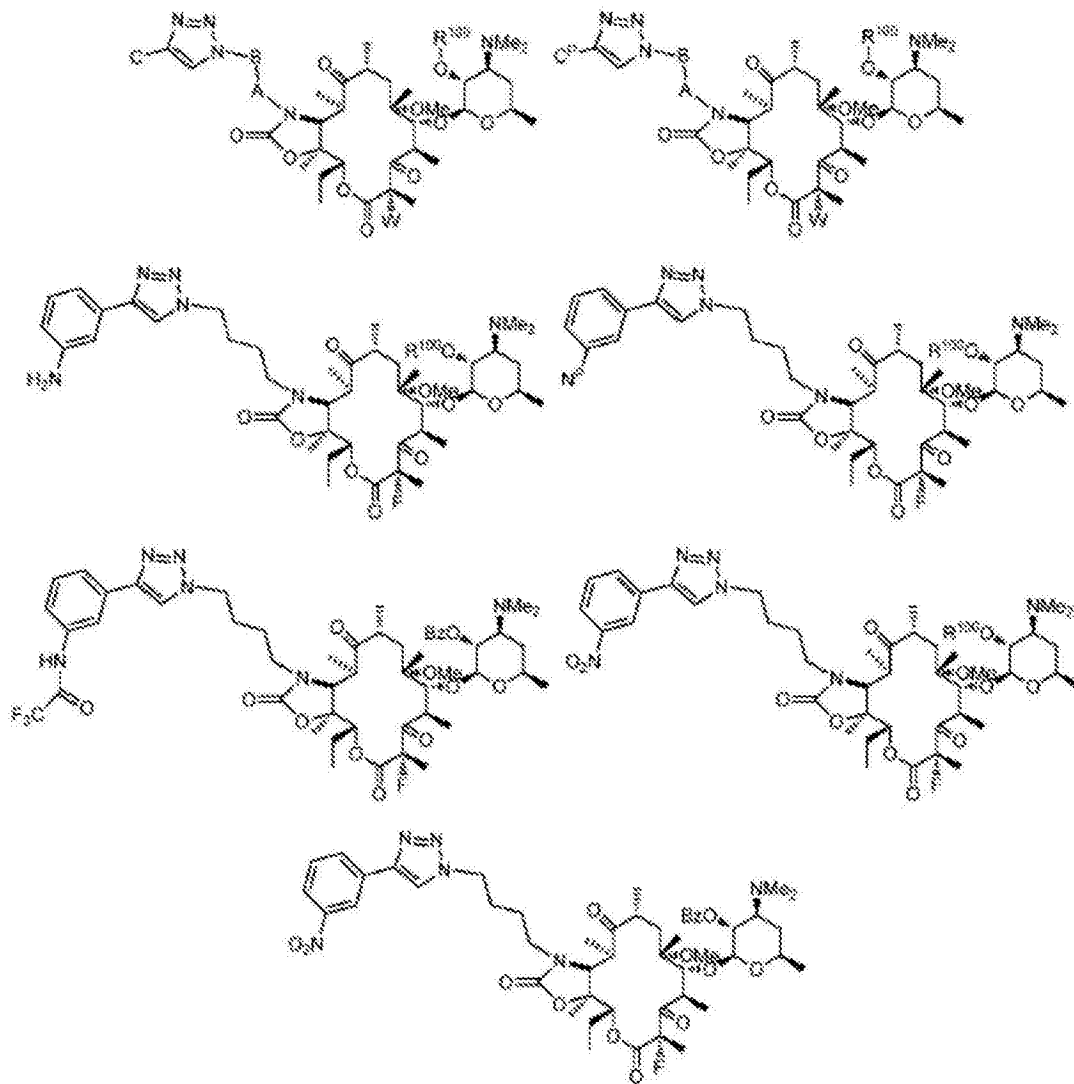


[0220] 及其盐的方法。Huisgen 环化一般无溶剂地、在水中或在有机溶剂如乙腈或甲苯中在碱存在下进行。示例性碱包括但不限于有机碱,包括烷基和杂芳基碱,如三乙胺、二异丙基乙胺、DABCO、吡啶、二甲基吡啶等等;以及无机碱,如 NaOH、KOH、 K_2CO_3 、 NaHCO_3 等等。所述碱示例性地是二异丙基乙胺 (DIPEA)。反应是在从 20℃ 到 80℃ 范围内的温度下进行。反应还可通过使用催化剂来促进,包括但不限于卤化铜,示例性地碘化亚铜。CuI 与叠氮化物的

比率示例性地从约 0.01 到 1 至约 0.1 到 1。在一个替代实施方案中,所述催化剂是有机催化剂,如酚酞。另外的反应条件描述于以下文献中:Sharpless 等人的美国专利申请公布号 US 2005/0222427;Liang 等人的 *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 15 (2005) 1307-1310;以及 Romero 等人的 *Tetrahedron Letters* 46 (2005) 1483-1487,其公开内容以引用的方式并入本文。

[0221] 在另一示例性实施方案中,描述用醇去保护下式化合物

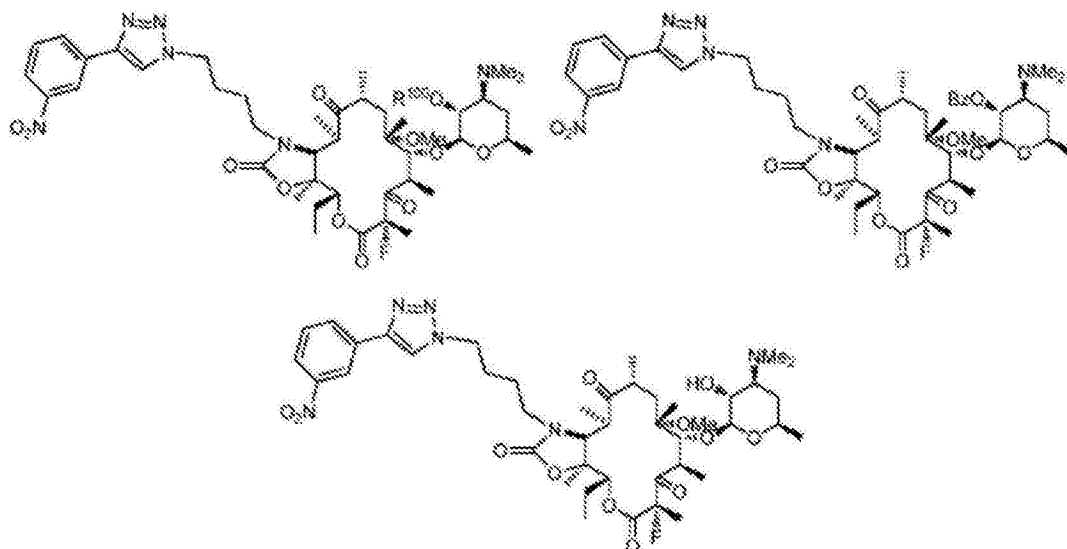
[0222]



[0223] 及其盐以制备式 (I) 的相应的去保护化合物的方法。示例性醇包括但不限于甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、叔丁醇、正丁醇或其混合物。示例性地,所述醇是甲醇。反应可在约 0℃到约 100℃的温度下,或在约 20℃到约 70℃下进行。反应也可在无机酸如选自 HCl、H₂SO₄等等及其混合物的无机酸存在下进行。在一个示例性实施方案中,反应在甲醇中在约 55℃的温度下进行。

[0224] 在另一示例性实施方案中,描述用于还原下式化合物

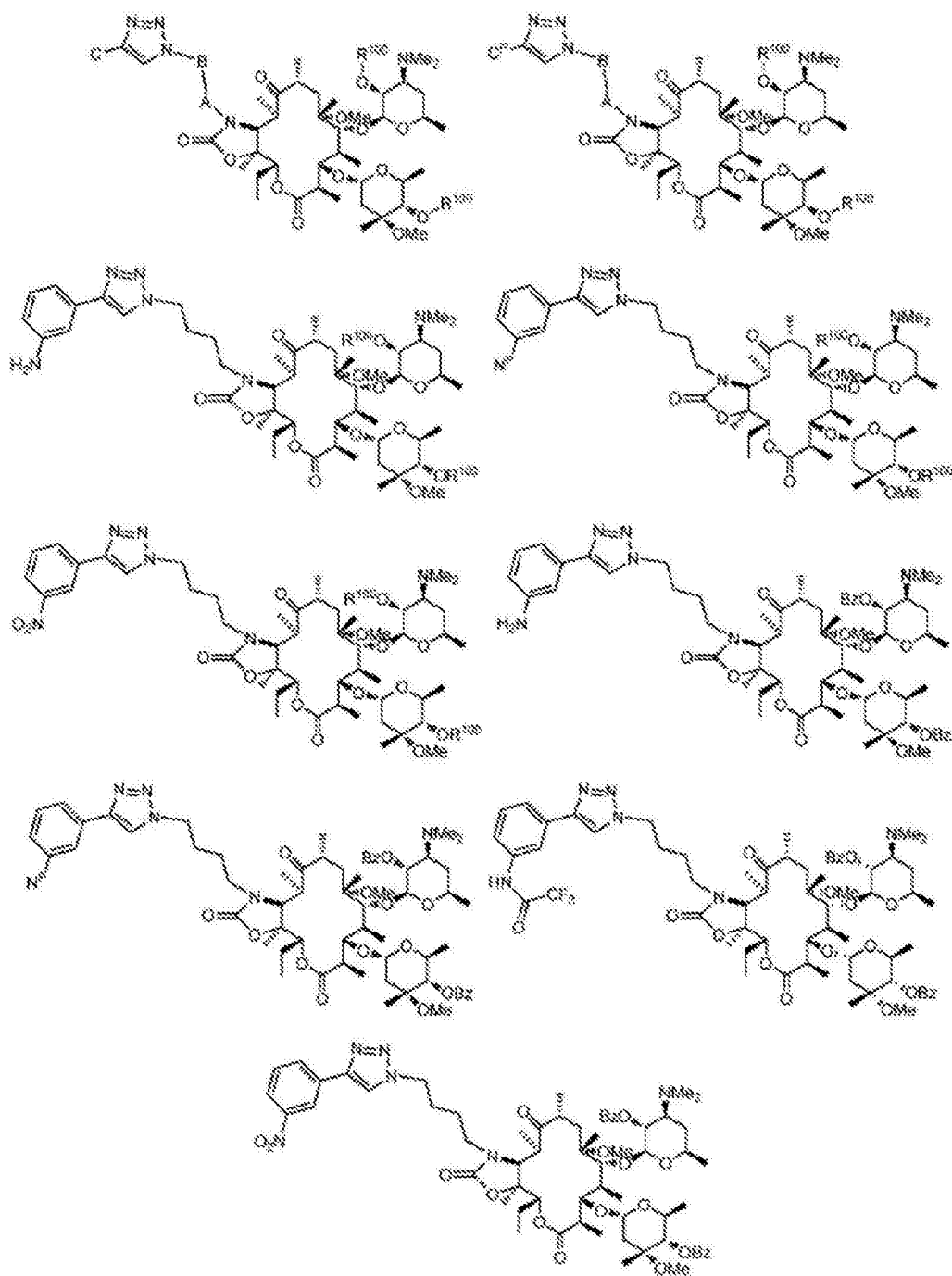
[0225]



[0226] 及其盐的方法。所述方法一般在还原剂存在下进行。示例性还原剂包括但不限于氢气、铁和酸、转移氢化剂、兰尼镍、海绵镍、金属催化剂如 Pt、Pd 等等。

[0227] 在另一示例性实施方案中，在本文中描述下式的化合物

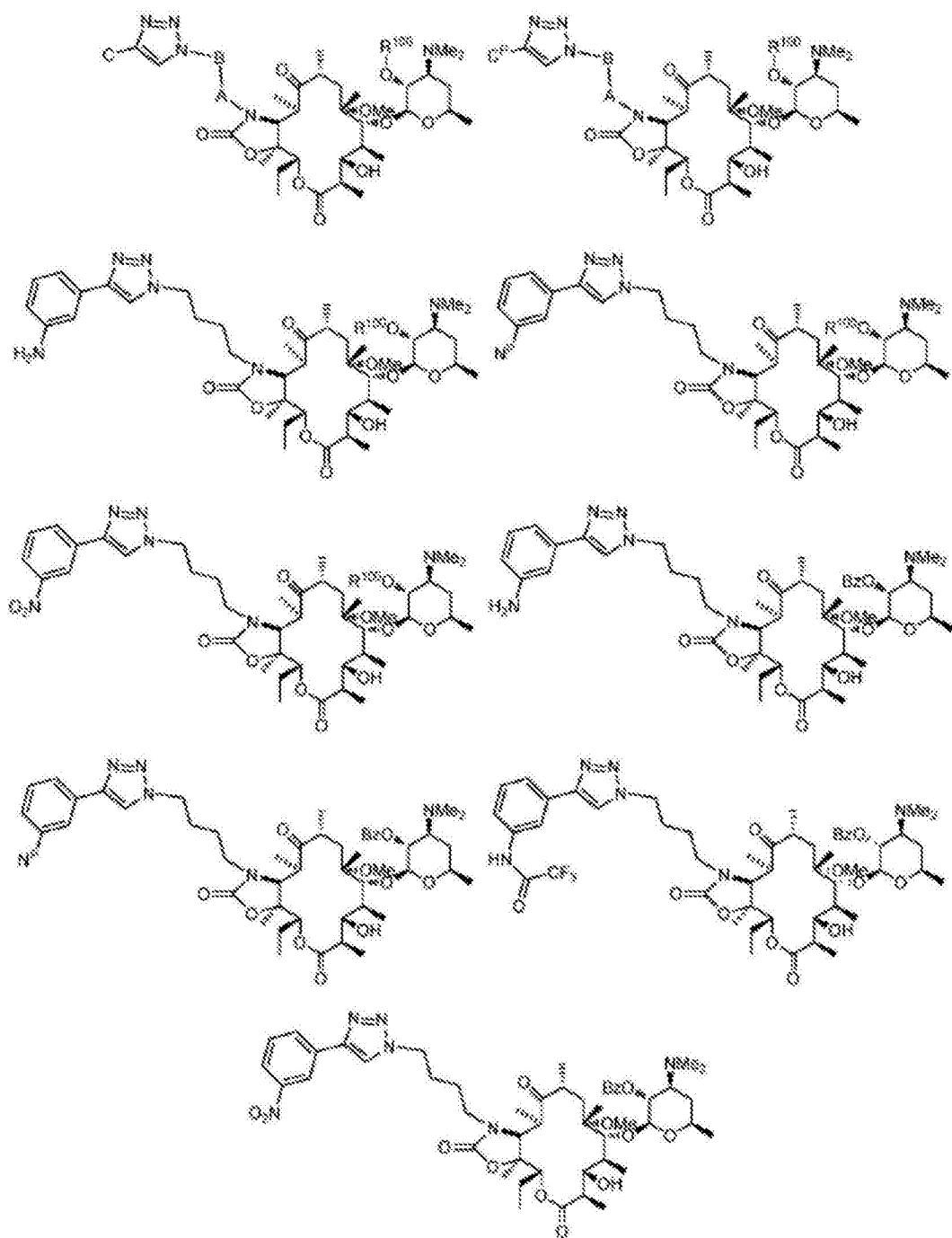
[0228]



[0229] 及其盐。

[0230] 在另一示例性实施方案中,在本文中描述下式的化合物

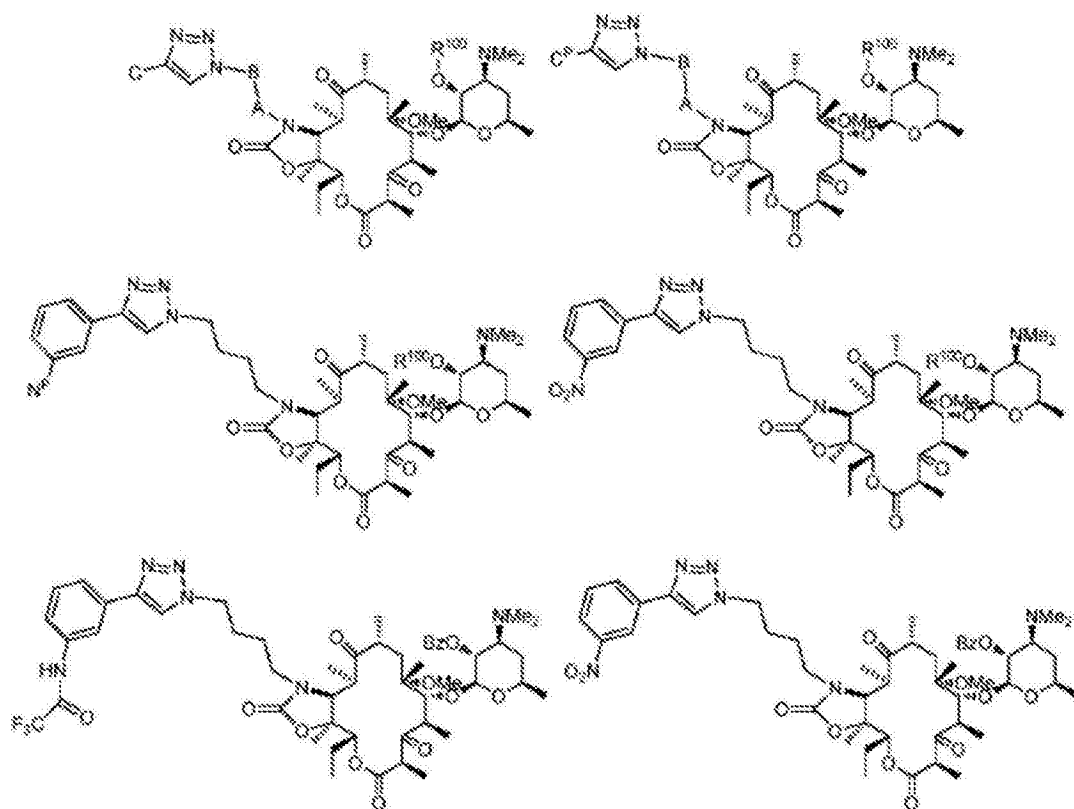
[0231]



[0232] 及其盐。

[0233] 在另一示例性实施方案中,在本文中描述下式的化合物

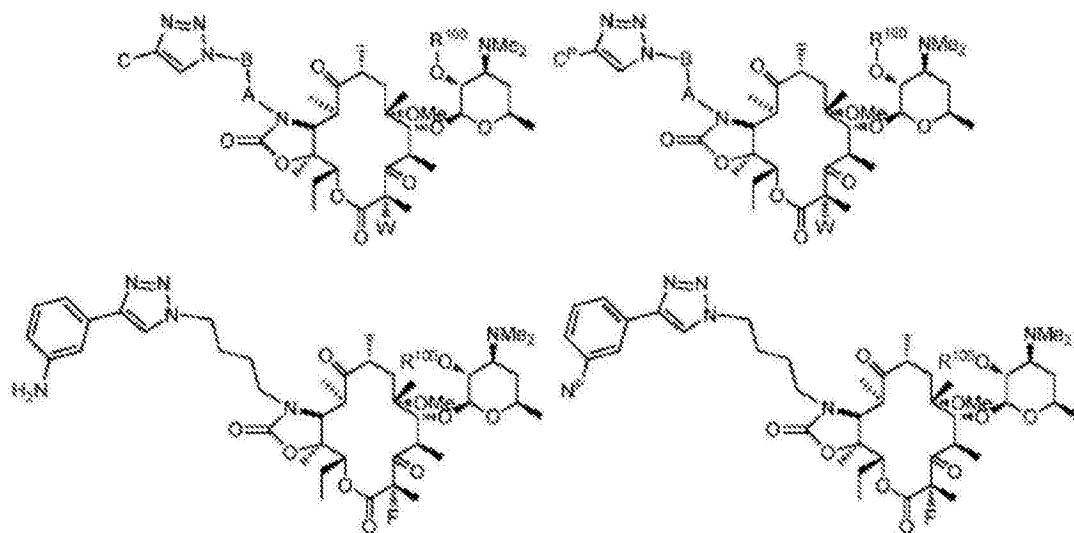
[0234]



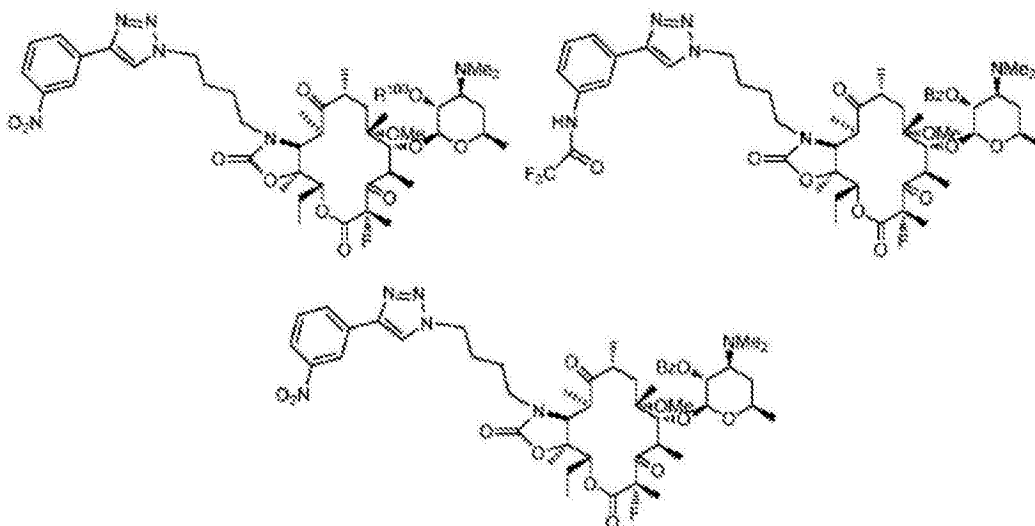
[0235] 及其盐。

[0236] 在另一示例性实施方案中,在本文中描述下式的化合物

[0237]



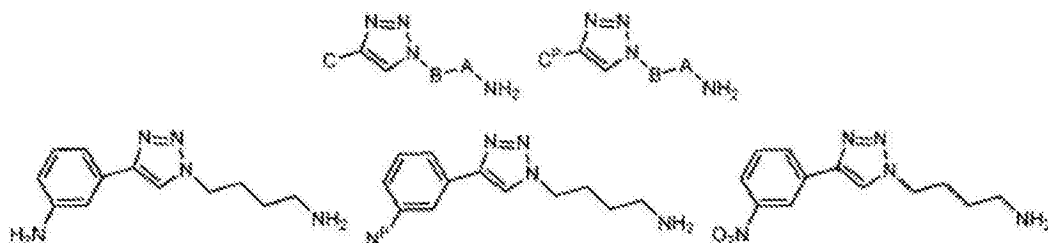
[0238]



[0239] 及其盐。

[0240] 在另一示例性实施方案中,在本文中描述下式的化合物

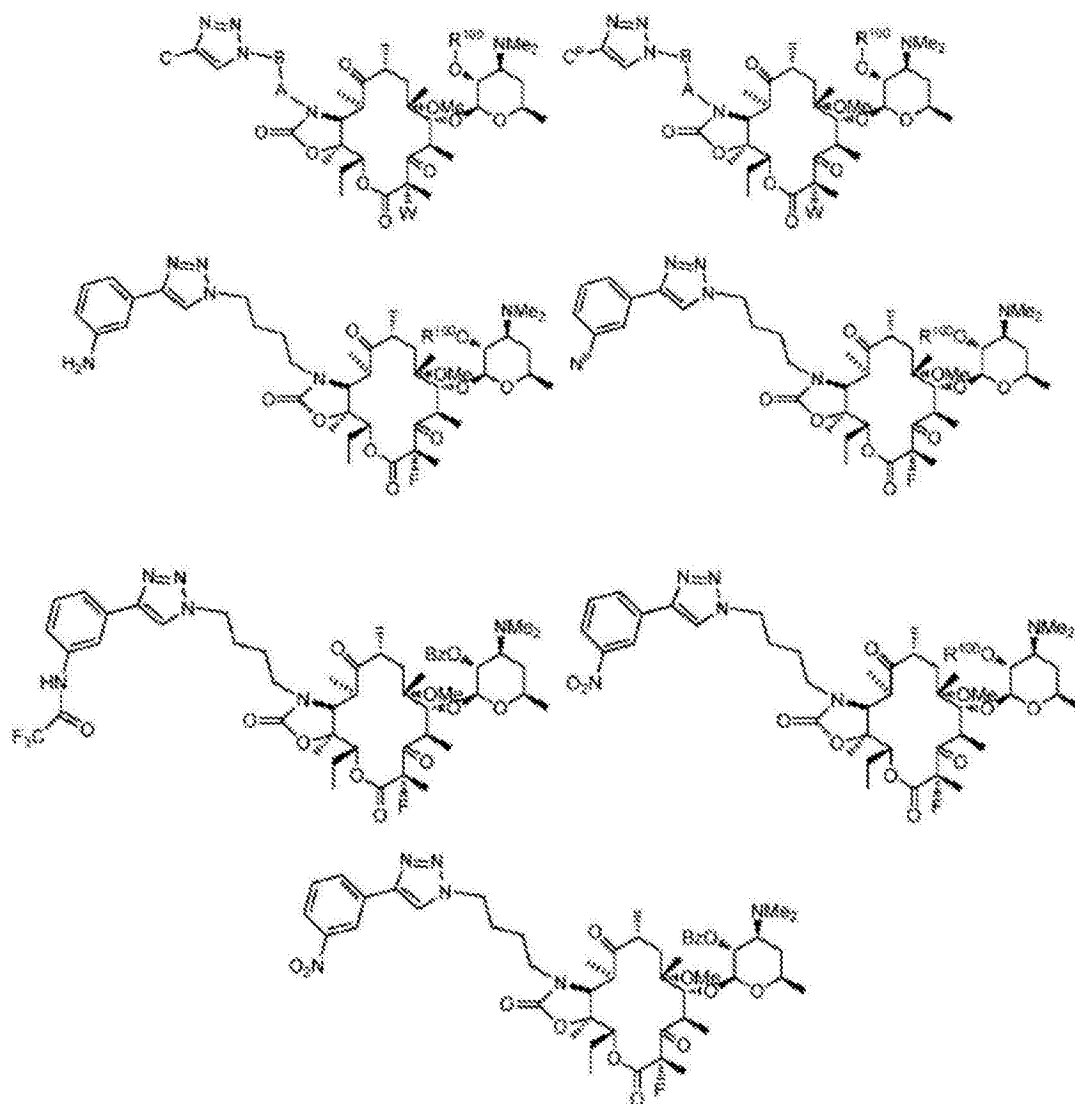
[0241]



[0242] 及其盐。在另一实施方案中, N^P 是酰胺、或氨基甲酸酯, 如 Bz-NH、 $CF_3C(O)-NH$ 、Cbz-NH、Boc-NH、Fmoc-NH、Bsmoc-NH、三苯甲基-NH、MeO 三苯甲基 ((4-甲氧基苯基) 二苯基甲基)-NH 等等。

[0243] 在另一示例性实施方案中,在本文中描述下式的化合物

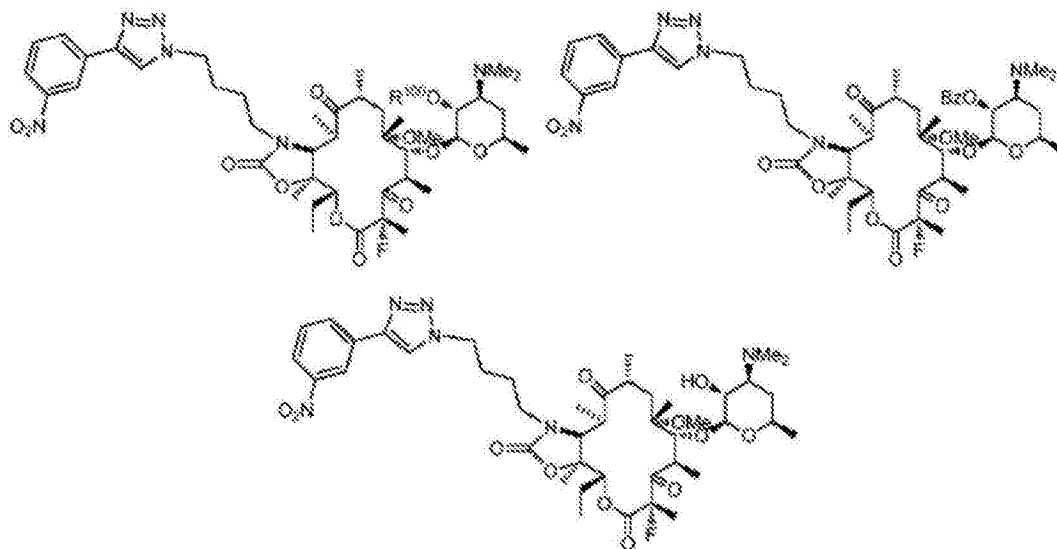
[0244]



[0245] 及其盐。

[0246] 在另一示例性实施方案中,在本文中描述下式的化合物

[0247]



[0248] 及其盐。

[0249] 应理解的是,在每一先前实施方案中,在各情况下, R^{100} 、 N^p 、A、B、C、 C^p 、W 及 L 各自的选择独立地由本文所述的任何种、亚属、和属构成。另外,应理解的是,在本文中描述 R^{100} 、 N^p 、A、B、C、 C^p 、W 及 L 的那些选择各自的每个组合,包括其种、其亚属、及其属的任何组合。

[0250] 在每个之前和每个之后的实施方案中,还应理解的是,结构式包括并代表化合物的任何及所有结晶形式、部分结晶形式、以及非结晶和 / 或无定形形式。

[0251] 在每个之前和每个之后的实施方案中,还应理解的是,结构式不仅包括并代表化合物的所有药学上可接受的盐,而且包括化合物结构式的任何及所有水合物和 / 或溶剂化物。应了解,某些官能团,如羟基、氨基及类似基团与水和 / 或各种溶剂形成复合物和 / 或配位化合物,呈化合物的各种物理形式。因此,应理解以上结构式是作为所述水合物和 / 或溶剂化物(包括药学上可接受的溶剂化物)的描述。

[0252] 如本文所用,术语“溶剂化物”是指与溶剂分子复合的本文所述的化合物。应当理解,本文所述的化合物可通过仅仅将化合物与溶剂混合或将化合物溶解于溶剂中而与溶剂形成所述复合物。应当理解,当化合物将被用作药物时,所述溶剂是药学上可接受的溶剂。进一步应理解,当化合物将被用作药物时,形成溶剂化物的溶剂的相对量应小于为所述药物用途建立的指导原则,如小于国际协调会议(ICH)指导原则。应理解,溶剂化物可通过蒸发、沉淀和 / 或结晶从过量的溶剂中分离。在一些实施方案中,溶剂化物是无定形的,且在其他实施方案中,溶剂化物是结晶的。

[0253] 如本文所用,术语“烷基”包括任选支化的碳原子链。如本文所用,术语“烯基”和“炔基”各自包括任选支化的碳原子链且分别包括至少一个双键或三键。应理解,炔基也可包括一个或多个双键。进一步应理解,在某些实施方案中,烷基有利地具有有限的长度,包括 C_1-C_{24} 、 C_1-C_{12} 、 C_1-C_8 、 C_1-C_6 、及 C_1-C_4 , 以及 C_2-C_{24} 、 C_2-C_{12} 、 C_2-C_8 、 C_2-C_6 、及 C_2-C_4 等等。示例性地,所述特别有限长度的烷基(包括 C_1-C_8 、 C_1-C_6 、及 C_1-C_4 , 以及 C_2-C_8 、 C_2-C_6 、及 C_2-C_4 等等)可被称为低级烷基。进一步应理解,在某些实施方案中,烯基和 / 或炔基可各自有利地具有有限的长度,包括 C_2-C_{24} 、 C_2-C_{12} 、 C_2-C_8 、 C_2-C_6 、及 C_2-C_4 , 以及 C_3-C_{24} 、 C_3-C_{12} 、 C_3-C_8 、 C_3-C_6 、及 C_3-C_4 等等。示例性地,所述特别有限长度的烯基和 / 或炔基(包括 C_2-C_8 、 C_2-C_6 、及 C_2-C_4 , 以及 C_3-C_8 、 C_3-C_6 、及 C_3-C_4 等等)可被称为低级烯基和 / 或炔基。在本文中应理解,较短的烷基、烯基、和 / 或炔基可向化合物添加更小的亲油性且因此将具有不同的药物动力学行为。在本文所述发明的实施方案中,应理解,在各情况下,烷基是指如本文中所定义的烷基,且任选地低级烷基。在本文所述发明的实施方案中,应理解,在各情况下,烯基是指如本文中所定义的烯基,且任选地低级烯基。在本文所述发明的实施方案中,应理解,在各情况下,炔基是指如本文中所定义的炔基,且任选地低级炔基。示例性烷基、烯基、及炔基是但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、2-戊基、3-戊基、新戊基、己基、庚基、辛基等等,以及含有一个或多个双键和 / 或三键的相应基团,或其组合。

[0254] 如本文所用,术语“亚烷基”包括任选支化的二价碳原子链。如本文所用,术语“亚烯基”和“亚炔基”包括任选支化的二价碳原子链且分别包括至少一个双键或三键。应理解,亚炔基也可包括一个或多个双键。进一步应理解,在某些实施方案中,亚烷基有利地具有有限的长度,包括 C_1-C_{24} 、 C_1-C_{12} 、 C_1-C_8 、 C_1-C_6 、及 C_1-C_4 , 以及 C_2-C_{24} 、 C_2-C_{12} 、 C_2-C_8 、 C_2-C_6 、及 C_2-C_4 等等。示例性地,所述特别有限长度的亚烷基(包括 C_1-C_8 、 C_1-C_6 、及 C_1-C_4 , 以及 C_2-C_8 、 C_2-C_6 、及 C_2-C_4 等等)可被称为低级亚烷基。进一步应理解,在某些实施方案中,亚烯基和 / 或亚

炔基可各自有利地具有有限的长度,包括 C_2-C_{24} 、 C_2-C_{12} 、 C_2-C_8 、 C_2-C_6 、及 C_2-C_4 ,以及 C_3-C_{24} 、 C_3-C_{12} 、 C_3-C_8 、 C_3-C_6 、及 C_3-C_4 等等。示例性地,所述特别有限长度的亚烯基和 / 或亚炔基 (包括 C_2-C_8 、 C_2-C_6 、及 C_2-C_4 ,以及 C_3-C_8 、 C_3-C_6 、及 C_3-C_4 等等) 可被称为低级亚烯基和 / 或亚炔基。在本文中应理解,较短的亚烷基、亚烯基、和 / 或亚炔基可向化合物添加更小的亲油性且因此将具有不同的药物动力学行为。在本文所述发明的实施方案中,应理解,在各情况下,亚烷基、亚烯基、及亚炔基是指如本文中所定义的亚烷基、亚烯基、及亚炔基,且任选地是低级亚烷基、亚烯基、及亚炔基。示例性烷基是但不限于亚甲基、亚乙基、正亚丙基、异亚丙基、正亚丁基、异亚丁基、仲亚丁基、亚戊基、1, 2- 亚戊基、1, 3- 亚戊基、亚己基、亚庚基、亚辛基等等。

[0255] 如本文所用,术语“环烷基”包括任选支化的碳原子链,其中链的至少一部分呈环状。应理解,环烷基烷基是环烷基的子集。应理解,环烷基可以是多环的。示例性环烷基包括但不限于环丙基、环戊基、环己基、2- 甲基环丙基、环戊基乙 -2- 基、金刚烷基等等。如本文所用,术语“环烯基”包括任选支化的碳原子链,且包括至少一个双键,其中链的至少一部分呈环状。应理解,一个或多个双键可处于环烯基的环状部分和 / 或环烯基的非环状部分中。应理解,环烯基烷基和环烷基烯基各自是环烯基的子集。应理解,环烷基可以是多环的。示例性环烯基包括但不限于环戊烯基、环己基乙烯 -2- 基、环庚烯基丙烯基等等。进一步应理解,形成环烷基和 / 或环烯基的链有利地具有有限的长度,包括 C_3-C_{24} 、 C_3-C_{12} 、 C_3-C_8 、 C_3-C_6 、及 C_5-C_6 。在本文中应理解,分别形成环烷基和 / 或环烯基的较短的烷基和 / 或烯基链可向化合物添加更小的亲油性且因此将具有不同的药物动力学行为。

[0256] 如本文所用,术语“杂烷基”包括含有碳及至少一个杂原子且任选支化的原子链。示例性杂原子包括氮、氧、及硫。在某些变型中,示例性杂原子还包括磷和硒。如本文所用,术语“环杂烷基”包括杂环基和杂环,包括含有碳及至少一个杂原子 (如杂烷基) 且任选支化的原子链,其中链的至少一部分呈环状。示例性杂原子包括氮、氧、及硫。在某些变型中,示例性杂原子还包括磷和硒。示例性环杂烷基包括但不限于四氢呋喃基、吡咯烷基、四氢吡喃基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、高哌嗪基、奎宁环基等等。

[0257] 如本文所用,术语“芳基”包括单环和多环芳族碳环基团,其各自可任选被取代。本文所述的示例性芳族碳环基团包括但不限于苯基、萘基等等。如本文所用,术语“杂芳基”包括芳族杂环基团,其各自可任选被取代。示例性芳族杂环基团包括但不限于吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、四嗪基、喹啉基、喹唑啉基、喹喔啉基、噻吩基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、异噁唑基、异噻唑基、噁二唑基、噻二唑基、三唑基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并异噁唑基、苯并异噻唑基等等。

[0258] 如本文所用,术语“氨基”包括基团 NH_2 、烷基氨基、及二烷基氨基,其中二烷基氨基中的两个烷基可以是相同或不同的,即烷基烷基氨基。示例性地,氨基包括甲基氨基、乙基氨基、二甲基氨基、甲基乙基氨基等等。另外,应理解当氨基修饰或被另一个术语修饰时,如氨基烷基或酰氨基,术语氨基的以上变型包括在其中。示例性地,氨基烷基包括 H_2N- 烷基、甲基氨基烷基、乙基氨基烷基、二甲基氨基烷基、甲基乙基氨基烷基等等。示例性地,酰氨基包括酰基甲基氨基、酰基乙基氨基等等。

[0259] 如本文所用,术语“氨基及其衍生物”包括如本文所述的氨基,以及烷基氨基、烯基氨基、炔基氨基、杂烷基氨基、杂烯基氨基、杂炔基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、环杂烷基

氨基、环杂烯基氨基、芳基氨基、芳基烷基氨基、芳基烯基氨基、芳基炔基氨基、杂芳基氨基、杂芳基烷基氨基、杂芳基烯基氨基、杂芳基炔基氨基、酰胺基等等，其各自任选被取代。术语“氨基衍生物”还包括脲、氨基甲酸酯等。

[0260] 如本文所用，术语“羟基及其衍生物”包括 OH，以及烷氧基、烯氧基、炔氧基、杂烷氧基、杂烯氧基、杂炔氧基、环烷氧基、环烯氧基、环杂烷氧基、环杂烯氧基、芳氧基、芳基烷氧基、芳基烯氧基、芳基炔氧基、杂芳氧基、杂芳基烷氧基、杂芳基烯氧基、杂芳基炔氧基、酰氧基等等，其各自任选被取代。术语“羟基衍生物”还包括氨基甲酸酯等。

[0261] 如本文所用，术语“硫基及其衍生物”包括 SH，以及烷硫基、烯硫基、炔硫基、杂烷硫基、杂烯硫基、杂炔硫基、环烷硫基、环烯硫基、环杂烷硫基、环杂烯硫基、芳硫基、芳基烷硫基、芳基烯硫基、芳基炔硫基、杂芳硫基、杂芳基烷硫基、杂芳基烯硫基、杂芳基炔硫基、酰硫基等等，其各自任选被取代。术语“硫基衍生物”还包括硫代氨基甲酸酯等。

[0262] 如本文所用，术语“酰基”包括甲酰基，以及烷基羰基、烯基羰基、炔基羰基、杂烷基羰基、杂烯基羰基、杂炔基羰基、环烷基羰基、环烯基羰基、环杂烷基羰基、环杂烯基羰基、芳基羰基、芳基烷基羰基、芳基烯基羰基、芳基炔基羰基、杂芳基羰基、杂芳基烷基羰基、杂芳基烯基羰基、杂芳基炔基羰基、酰基羰基等等，其各自任选被取代。

[0263] 如本文所用，术语“羰基及其衍生物”包括基团 C(O)、C(S)、C(NH) 及其取代的氨基衍生物。

[0264] 如本文所用，术语“羧酸及其衍生物”包括基团 CO₂H 及其盐，以及其酯和酰胺，及 CN。

[0265] 如本文所用，术语“亚磺酸或其衍生物”包括 SO₂H 及其盐，以及其酯和酰胺。

[0266] 如本文所用，术语“磺酸或其衍生物”包括 SO₃H 及其盐，以及其酯和酰胺。

[0267] 如本文所用，术语“磺酰基”包括烷基磺酰基、烯基磺酰基、炔基磺酰基、杂烷基磺酰基、杂烯基磺酰基、杂炔基磺酰基、环烷基磺酰基、环烯基磺酰基、环杂烷基磺酰基、环杂烯基磺酰基、芳基磺酰基、芳基烷基磺酰基、芳基烯基磺酰基、芳基炔基磺酰基、杂芳基磺酰基、杂芳基烷基磺酰基、杂芳基烯基磺酰基、杂芳基炔基磺酰基、酰基磺酰基等等，其各自任选被取代。

[0268] 如本文所用的术语“任选取代的”包括在任选被取代的基团上用其他官能团置换氢原子。所述其他官能团示例性地包括但不限于氨基、羟基、卤基、硫醇、烷基、卤烷基、杂烷基、芳基、芳基烷基、芳基杂烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基杂烷基、硝基、磺酸及其衍生物、羧酸及其衍生物等等。示例性地，氨基、羟基、硫醇、烷基、卤烷基、杂烷基、芳基、芳基烷基、芳基杂烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基杂烷基、和 / 或磺酸中的任一者是任选被取代的。

[0269] 如本文所用，术语“任选取代的芳基”和“任选取代的杂芳基”包括在任选取代的芳基或杂芳基上用其他官能团置换氢原子。所述其他官能团示例性地包括但不限于氨基、羟基、卤基、硫基、烷基、卤烷基、杂烷基、芳基、芳基烷基、芳基杂烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基杂烷基、硝基、磺酸及其衍生物、羧酸及其衍生物等等。示例性地，氨基、羟基、硫基、烷基、卤烷基、杂烷基、芳基、芳基烷基、芳基杂烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基杂烷基、和 / 或磺酸中的任一者是任选被取代的。

[0270] 示例性取代基包括但不限于基团 $-(CH_2)_x Z^X$ ，其中 x 是从 0-6 的整数且 Z^X选自卤素；

羟基；烷酰氧基，包括 C_1-C_6 烷酰氧基，任选取代的芳酰氧基；烷基，包括 C_1-C_6 烷基；烷氧基，包括 C_1-C_6 烷氧基；环烷基，包括 C_3-C_8 环烷基；环烷氧基，包括 C_3-C_8 环烷氧基；烯基，包括 C_2-C_6 烯基；炔基，包括 C_2-C_6 炔基；卤烷基，包括 C_1-C_6 卤烷基；卤烷氧基，包括 C_1-C_6 卤烷氧基；卤环烷基，包括 C_3-C_8 卤环烷基；卤环烷氧基，包括 C_3-C_8 卤环烷氧基；氨基、 C_1-C_6 烷基氨基、 $(C_1-C_6 \text{ 烷基}) (C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 氨基、烷基羰基氨基、 $N-(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 烷基羰基氨基、氨基烷基、 C_1-C_6 烷基氨基烷基、 $(C_1-C_6 \text{ 烷基}) (C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 氨基烷基、烷基羰基氨基烷基、 $N-(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 烷基羰基氨基烷基、氰基、及硝基；或 Z^x 选自 $-CO_2R^4$ 和 $-CONR^5R^6$ ，其中 R^4 、 R^5 、及 R^6 在每次出现时各自独立地选自氢、 C_1-C_6 烷基、芳基、 $-C_1-C_6$ 烷基、及杂芳基、 $-C_1-C_6$ 烷基。

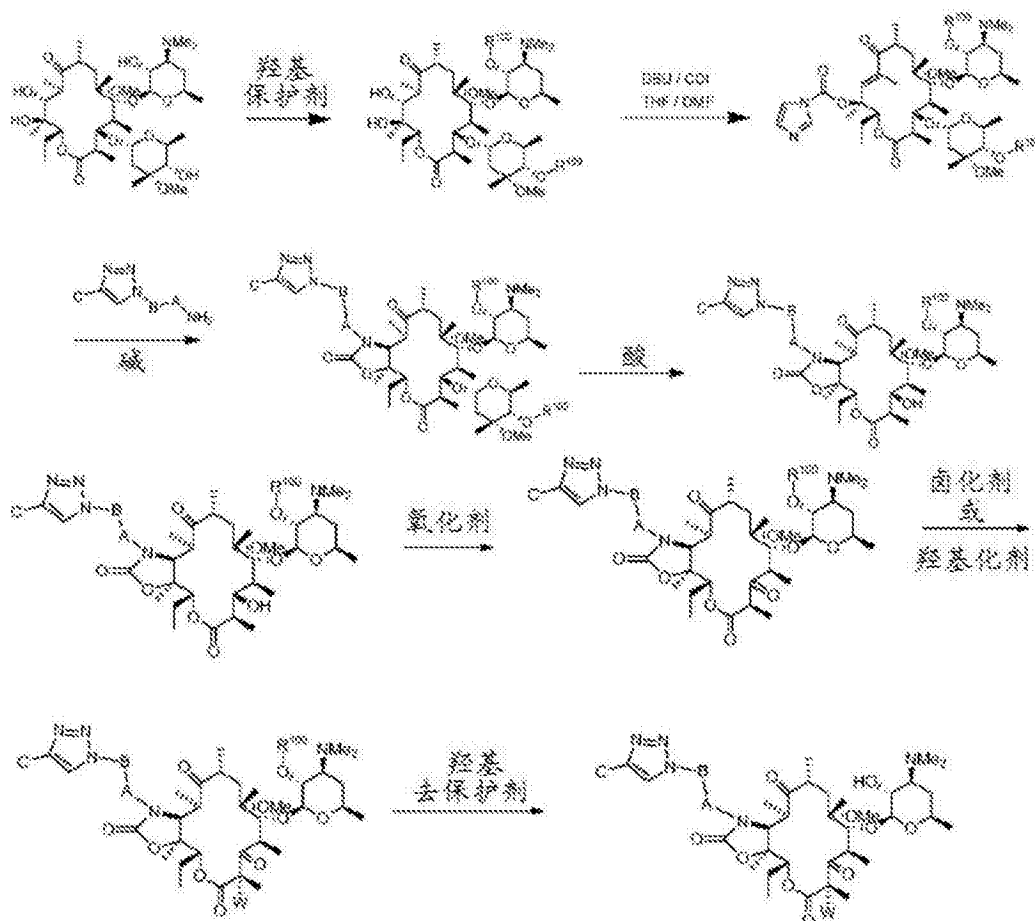
[0271] 示例性杂环化合物包括但不限于吡咯烷、哌啶、噁唑烷、异噁唑烷、噻唑烷、异噻唑烷、吡咯烷酮、哌啶酮、噁唑烷酮、异噁唑烷酮、噻唑烷酮、异噻唑烷酮、及琥珀酰亚胺。

[0272] 如本文所用，术语“离去基团”是指在其所连接的原子上生成亲电子位点以使得亲核试剂可添加到原子上的亲电子位点的反应性官能团。示例性离去基团包括但不限于卤素、任选取代的苯酚、酰氧基、磺酰氧基等等。应理解，所述离去基团可在烷基、酰基等上。所述离去基团在本文中还可称为活化基团，如当离去基团存在于酰基上时。另外，常规的肽、酰胺、及酯偶联剂如但不限于 PyBop、BOP-Cl、BOP、五氟苯酚、异丁基氯甲酸酯等等形成各种中间体，包括在羰基上的如本文所定义的离去基团。

[0273] 应理解，当以常规方式将成员集合在一起时，如在马库什 (Markush) 组中，本发明不仅包括作为整体列出的整个组，而且包括各自的每个组成员和主组的所有可能的亚组。因此，出于所有目的，本发明不仅包括主组，而且包括缺乏一个或多个组成员的主组。本发明还设想在要求保护的发明中明确排除任何一个或多个组成员。

[0274] 在另一实施方案中，以下方法步骤和化合物各自单独地在本文中描述。

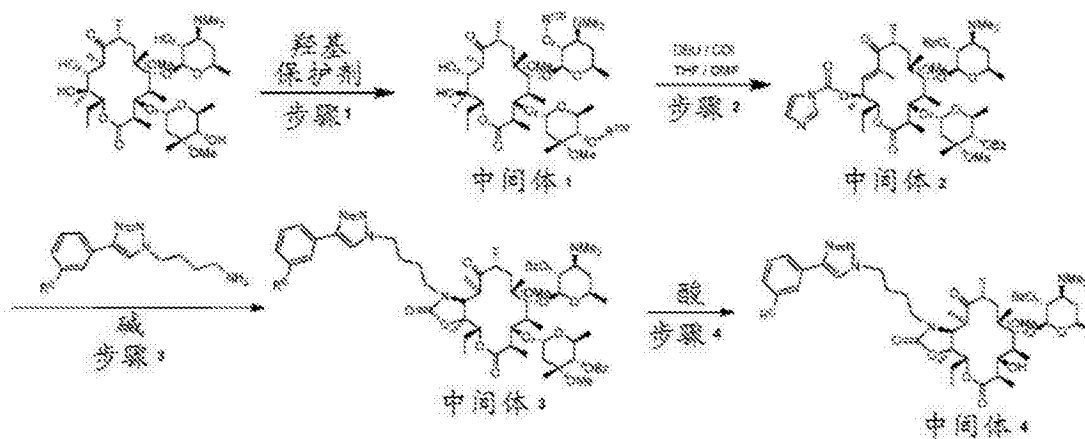
[0275]



[0276] 在本文中还描述相应的方法,其中 C 在一个或多个步骤中被 C^P 置换。

[0277] 在另一实施方案中,以下方法步骤和化合物各自单独地在本文中描述。

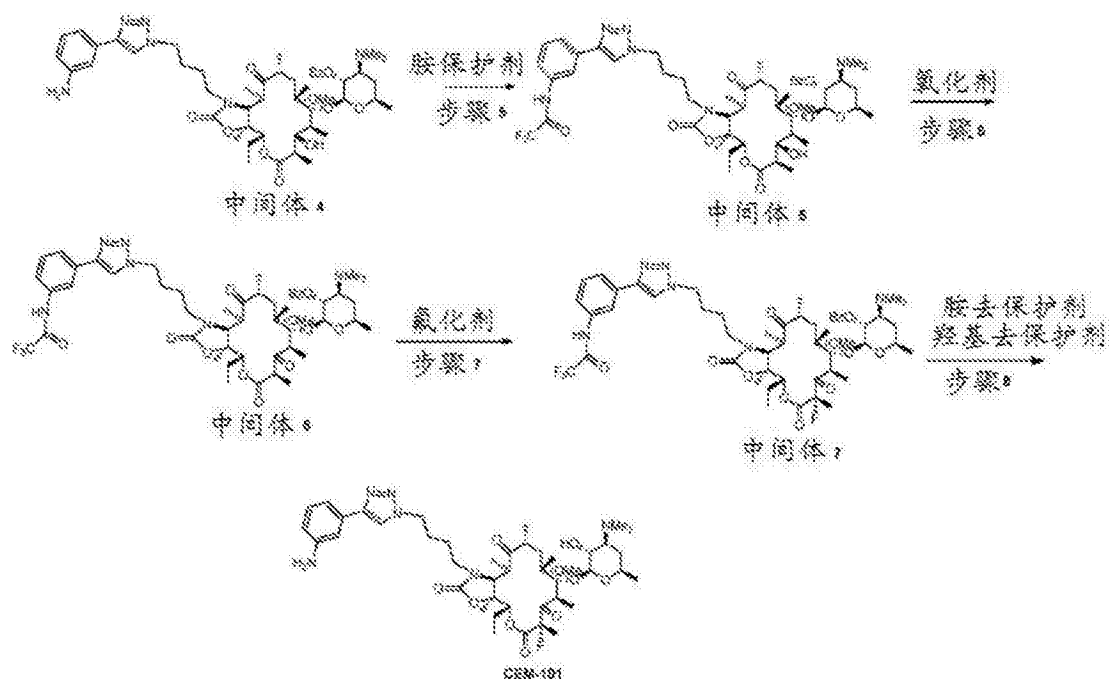
[0278]



[0279] 其中 R^C 是氨基、或受保护的氨基衍生物,如 N^P 、或硝基。在本文中还描述相应的方法,其中 R^C 是 N^P 。

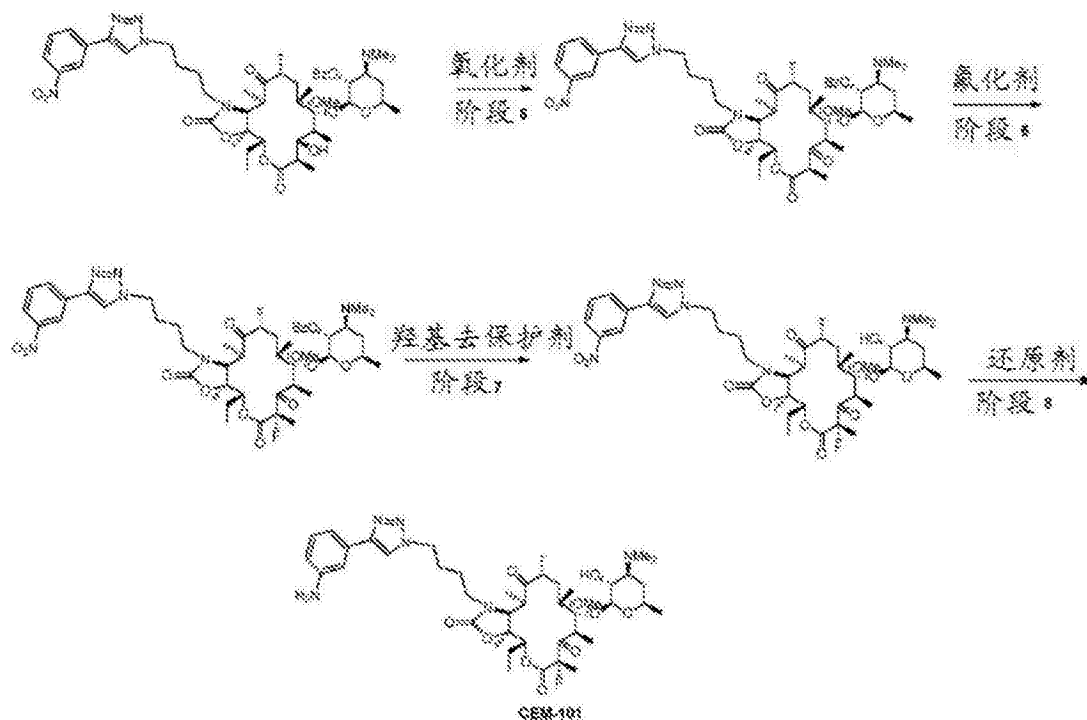
[0280] 在另一实施方案中,以下方法步骤和化合物各自单独地在本文中描述。

[0281]



[0282] 在另一实施方案中,以下方法步骤和化合物各自单独地在本文中描述。

[0283]

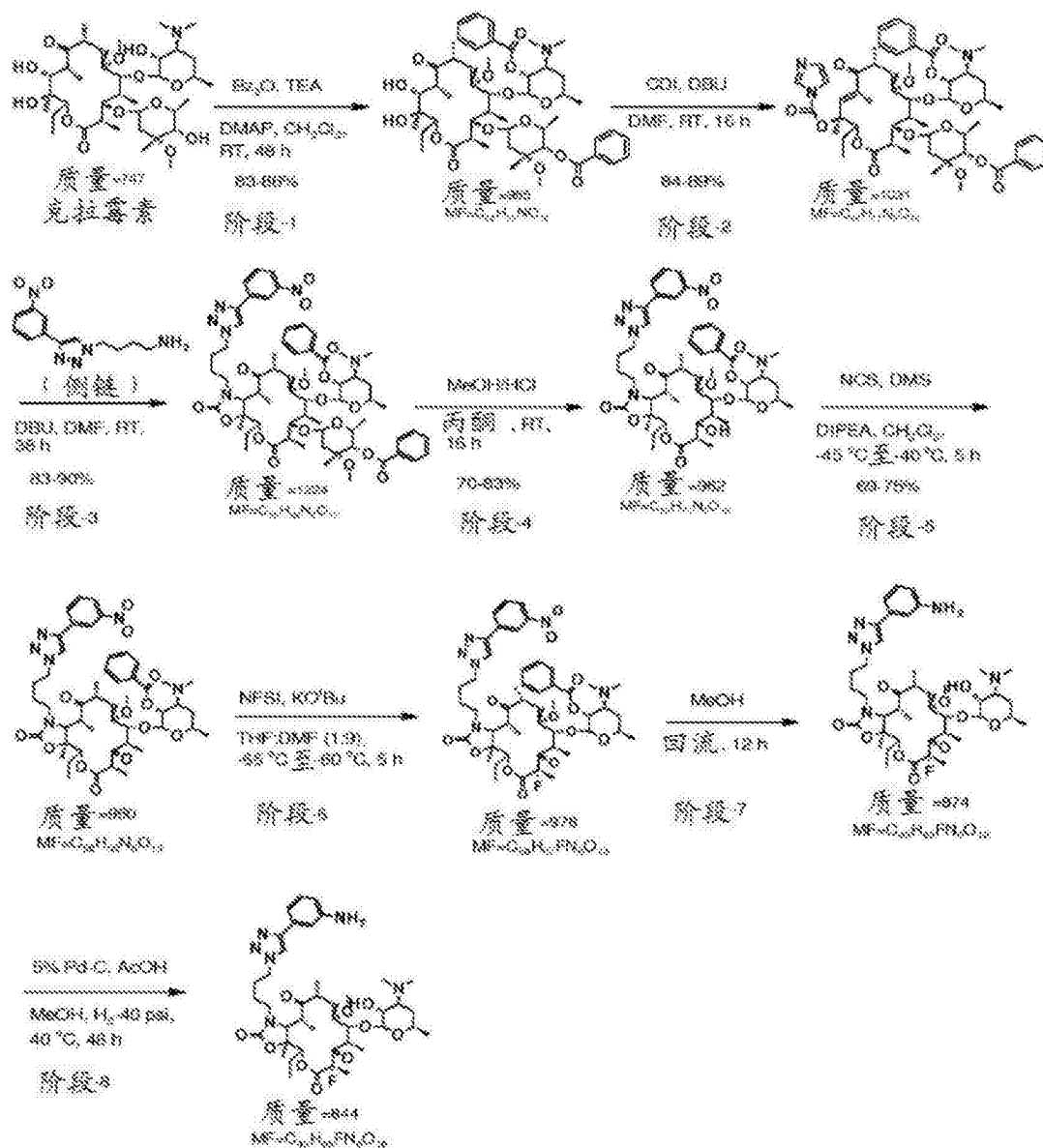


[0284] 本文所述的方法和化合物进一步由以下实施例来说明。以下实施例旨在是示例性的且不应被解释为或视为以任何方式进行限制。

实施例

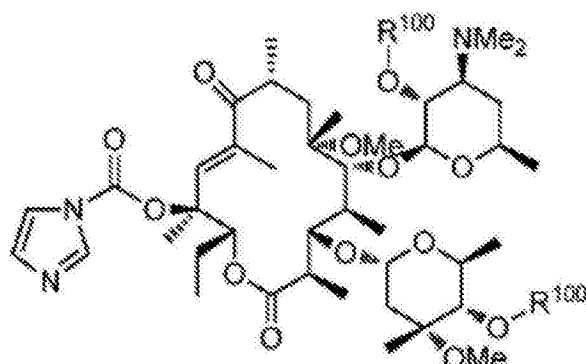
[0285] 实施例 . CEM-101 是根据以下方法来制备。

[0286]



[0287] 实施例。下式的化合物

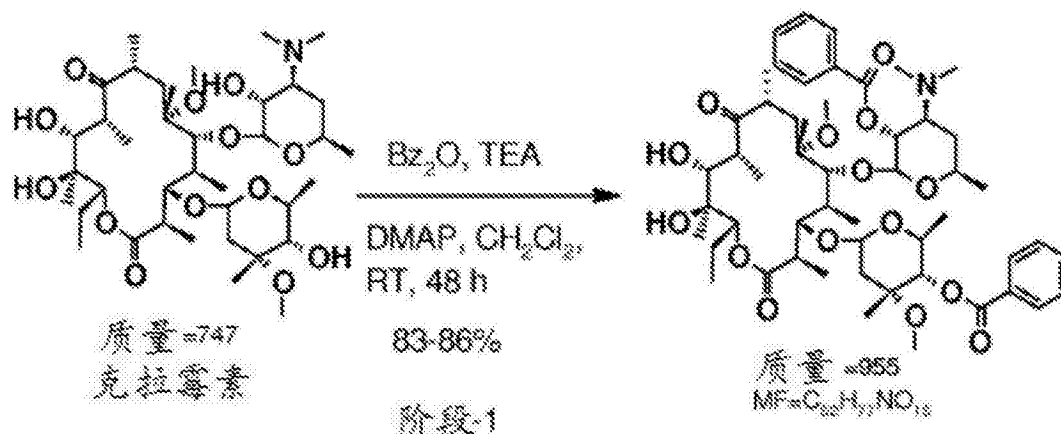
[0288]



[0289] 其中 R¹⁰⁰ 是羟基保护基, 如酰基, 包括乙酰基、苯甲酰基等等, 是使用常规方法如但不限于 PCT 国际公布号 W0/2009/055557 和 W0/2011/146829 中所述的方法来制备, 所述文献的公开内容全部以引用的方式并入本文。

[0290] 实施例。阶段 1

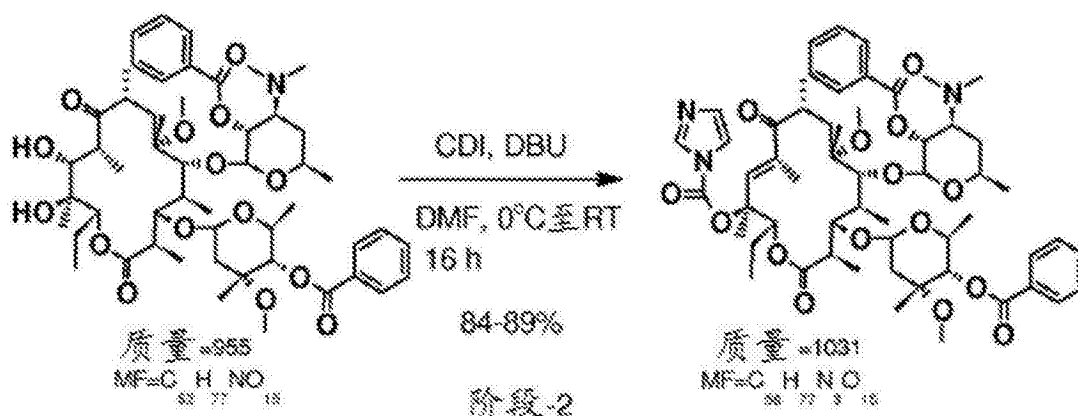
[0291]



[0292] 制备 2', 4''-二-O-苯甲酰基-6-O-甲基红霉素 A。将 125mL 乙酸乙酯添加至 25g 克拉霉素 A 中。在 25℃至 35℃下将 26.5g 苯甲酸酐、5.7g 4-二甲基氨基吡啶及 6.7g 三乙胺添加至反应混合物中。在环境温度下搅拌反应混合物约 70 小时。反应完成之后,蒸馏出乙酸乙酯以获得标题化合物。

[0293] 实施例. 阶段 2

[0294]



[0295] 制备 10, 11-脱水-2', 4''-二-O-苯甲酰基-12-O-咪唑基羰基-6-O-甲基红霉素 A。在 25-35℃下将二甲基甲酰胺 (DMF, 100mL) 添加至 2', 4''-二-O-苯甲酰基-6-O-甲基红霉素 A 中,然后将 1, 8-二氮杂二环 [5. 4. 0] 十一碳-7-烯 (DBU 6.4g) 添加至反应混合物中并且在环境温度下搅拌。添加 1, 1'-羰基二咪唑 (CDI, 17g) 到反应中并且在环境温度下将其搅拌直到完成。通过添加水并收集所得沉淀来分离标题化合物。

[0296] 实施例. 式 (A) 化合物

[0297]



[0298] 其中 A、B、C 及 C^p在本文所述的每个实施方案中如本文中所定义,是使用常规方法来制备。类似地,式 (A1) 化合物

[0299]



[0300] 是使用常规方法来制备。类似地,式 (A2) 化合物

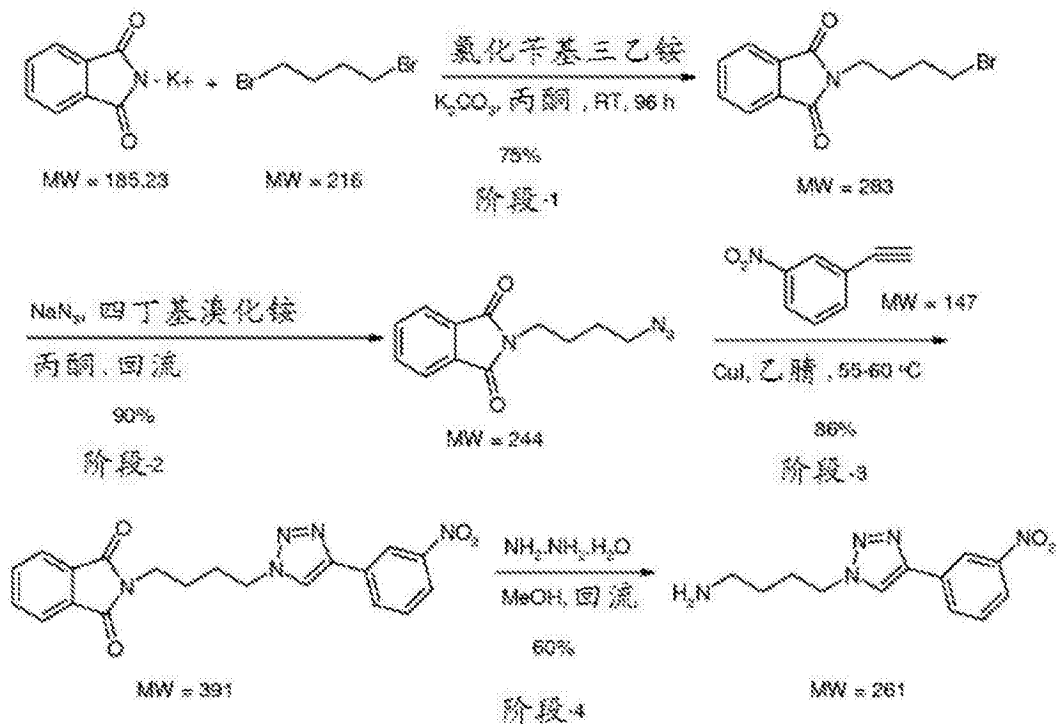
[0301]



[0302] 其中 N^p在本文所述的每个实施方案中如本文中所定义,是使用常规方法来制备。应了解,式 (A2) 化合物的氨基苯基可在添加到中间体 3 之前被保护。氨基保护的酰胺、氨基甲酸酯、及脲衍生物也是使用常规方法来制备。

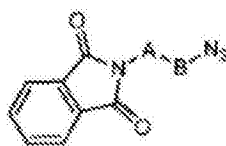
[0303] 实施例。示例性地,前述化合物可通过以下方法来制备,以式 (A1) 化合物作为示例:

[0304]



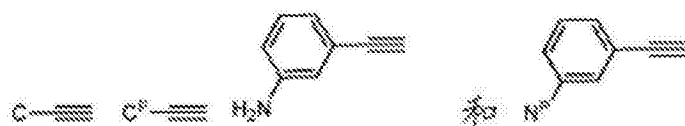
[0305] 应理解,前述方法可用于通过适当选择起始材料来制备式 (A) 和 / 或 (A1) 的化合物,包括其氨基保护的衍生物,所述起始材料如

[0306]



[0307] 及

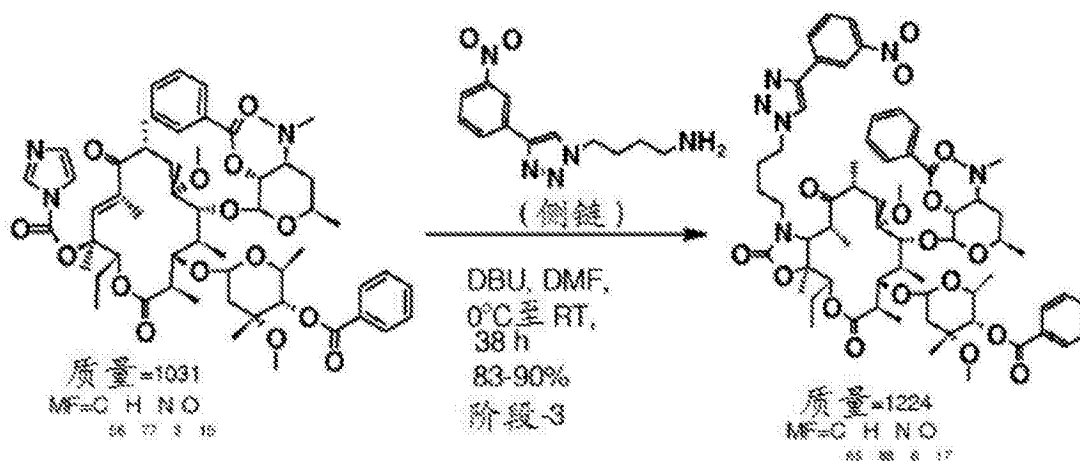
[0308]



[0309] 等等,其中 A、B、C、C^P、及 N^P在本文所述的每个实施方案中如本文中所定义。

[0310] 实施例. 阶段 3

[0311]



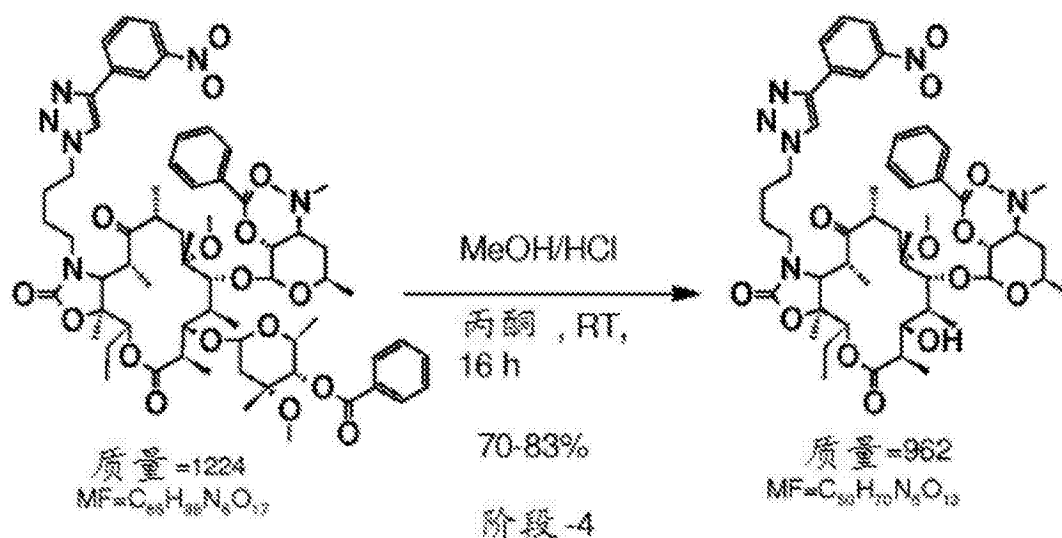
[0312] 在 0-5°C 下向溶解于 3000mL DMF (5.0v, M/C<1.0%) 中的溶液阶段 2 化合物中逐滴添加 DBU,接着逐份添加侧链。允许反应混合物达到室温并搅拌 36h。在 36h 之后记录的 HPLC 显示 <1% 未反应的阶段 2 化合物。

[0313] 将反应混合物倾入冰冷水 (6000mL) 中并搅拌 2h。将固体过滤,用水 (2500mL) 洗涤并吸干 2h,获得 85% HPLC 纯度的 650g 粗产物。

[0314] 将粗产物在室温下添加至乙酸乙酯 (1500mL) 与 1N 水性 HCl (1500mL) 的双相溶液中并搅拌 1h。将固体过滤,用乙酸乙酯 (600mL) 洗涤并吸干持续 2h。将固体再次悬浮于乙酸乙酯 (1500mL) 中,在室温下搅拌 1h 并过滤。将滤饼在 40-45°C 下在真空烘箱中干燥直到水分含量不超过 3%。获得 88% 产率 (620g) 和 98% 纯度的呈白色固体状的纯产物。

[0315] 实施例. 阶段 4

[0316]



[0317] 在 0 至 5°C 下向阶段 3 化合物在 1800mL 丙酮中的溶液中缓慢添加 272mL 甲醇 HCl

并且在相同温度下再搅拌反应混合物 30min。然后允许反应达到室温并搅拌 16h。

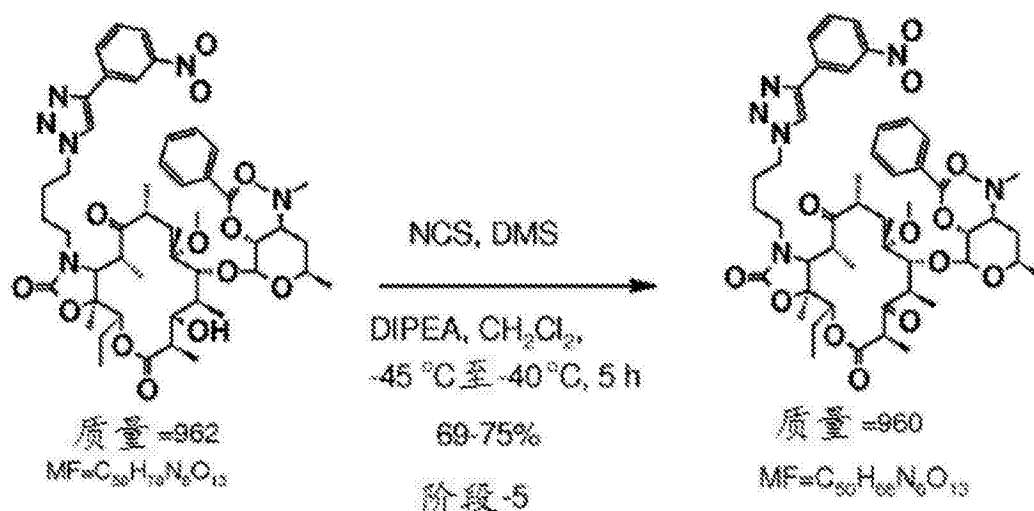
[0318] 反应完成之后,在减压下蒸馏反应混合物并获得呈树胶状残余物的产物。将粗物质与乙酸乙酯一起搅拌并且倾析以除去苯甲酰基克拉定糖及其他杂质。或者,将树胶状残余物溶解于水中,然后用甲苯萃取以除去苯甲酰基克拉定糖及其他杂质。接着,使用 10% 氢氧化钠水溶液碱化水层,然后用乙酸乙酯萃取以得到脱红霉糖产物。任选地,在用碳酸氢钠水溶液调整 pH 之后进行蒸馏。

[0319] 将悬浮液过滤并用丙酮 (200mL) 洗涤。使用碳酸氢钠饱和水溶液将滤液的 pH 调整至 5 并且在减压下 (低于 40-45°C) 蒸馏溶剂丙酮和甲醇。将残余物用二氯甲烷 (3×200mL) 萃取并且将合并的有机层经无水硫酸钠干燥并蒸馏二氯甲烷以获得 130g 粗产物。HPLC 显示苯甲酰基克拉定糖和作为主峰的所要产物 (总共显示 98 面积%)。

[0320] 在室温下在含 5% 乙酸乙酯的己烷 (40mL 乙酸乙酯和 760mL 己烷) 中搅拌粗产物 2h 并过滤。将滤饼用含 5% 乙酸乙酯的己烷 (10mL 乙酸乙酯和 190mL 己烷) 洗涤并在 40-45°C 下在真空烘箱中干燥直到注意到 LOD 超过 1% 且 M/C 不超过 0.5%。获得 86.6% 产率 (132g) 和 92.0% HPLC 纯度的呈白色固体状的纯物质。

[0321] 实施例. 阶段 5

[0322]



[0323] 在 -50°C 下经 30 分钟时间向 N- 氯代琥珀酰亚胺溶解于 1600mL 二氯甲烷中的溶液中添加二甲基硫醚,维持温度在 -40 至 -35°C 之间。在搅拌反应混合物 60min 之后,经 2h 时间添加阶段 4 化合物在 1400mL 二氯甲烷中的溶液,维持内部温度在 -40 至 -35°C 之间。在 -45°C 下将反应混合物再搅拌 90min (HPLC 显示 <1% 未反应的起始材料) 且经 1h 时间小心地添加 177mL N- 二异丙基乙胺,维持内部温度在 -45 至 -40°C 之间。将反应混合物升温至 10°C 并搅拌 90min。

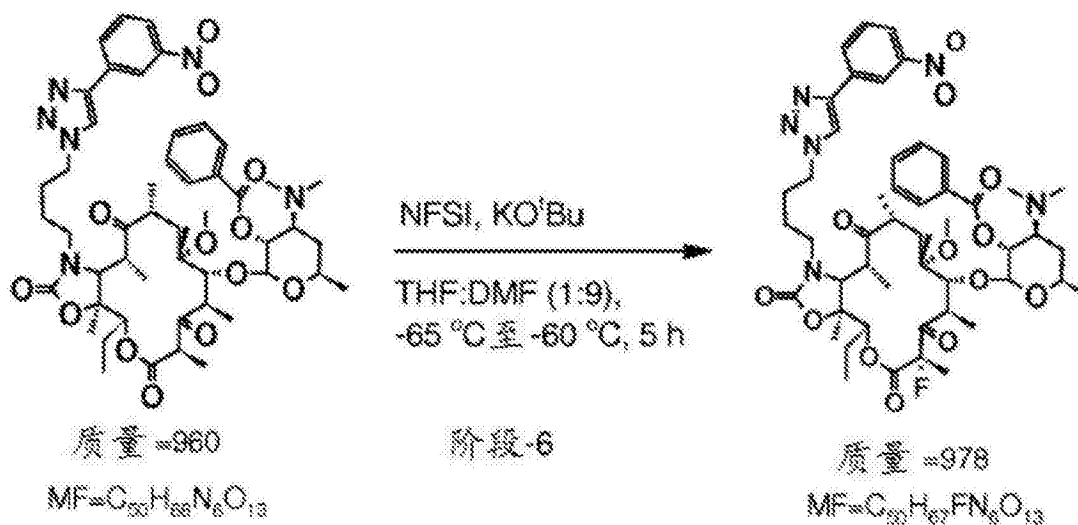
[0324] 向反应混合物中添加 3000mL 水并且将反应物质升温至室温 (25-30°C)。将有机层分离并且用 1N 水性 HCl (2000mL)、水 (2000mL) 以及 10% 碳酸氢钠水溶液 (2000mL) 相继地洗涤。然后将有机层经无水硫酸钠干燥并且在减压下蒸馏溶剂以获得 190g 具有 85% HPLC 纯度的粗产物。

[0325] 将粗产物悬浮于 400mL MTBE 中并且在 55°C 下加热 2h。将悬浮液冷却至室温并搅拌 1h。将固体过滤并且在 40-45°C 下在真空烘箱中干燥以获得 LOD 不超过 1.0% 且 M/C 不

超过 0.5% 的纯产物。获得 89.1% 产率 (178g) 和 93.0% HPLC 纯度的呈白色固体状的纯产物。

[0326] 实施例. 阶段 6

[0327]

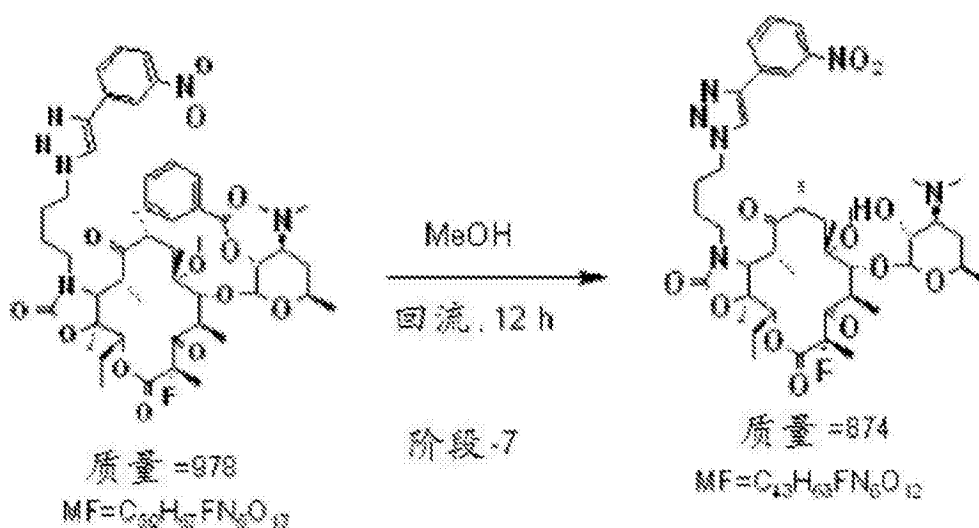


[0328] 在 -65 至 -60 °C 下向阶段 5 化合物溶解于 9:1 DMF:THF (1350 mL DMF 和 150 mL THF) 混合物中的溶液中以 10 等份添加 K^tOBu 并且在相同温度下搅拌反应混合物 60 min。将 NFSI 溶解于 DMF:THF (900 mL DMF 和 100 mL THF) 的 9:1 混合物中的溶液经 3-4 h 的时间添加至反应混合物中, 维持内部温度在 -65 至 -60 °C 之间。在相同温度下再搅拌内容物 60 min。

[0329] 将反应混合物倾入 1000 mL 饱和 NaHCO₃ 水溶液中, 维持在 0 °C 下并搅拌 30 min。将沉淀的固体过滤, 用 2 × 100 mL 水洗涤并且在 45-50 °C 下在真空烘箱中干燥直到 LOD 不超过 3.0% 且 M/C 不超过 3%。获得 87.6% 产率 (90g) 和 80-90% HPLC 纯度的呈棕色固体状的粗产物。可使用硅酸镁 (fluorisil) 上的柱色谱进行进一步纯化。

[0330] 实施例. 阶段 7

[0331]



[0332] 将阶段 6 化合物溶解于 765 mL 甲醇中的溶液在回流温度下加热 12 h。12 h 之后的 HPLC 显示 <1% 的起始材料并且在此阶段添加木炭并在回流温度下再搅拌 2 h。

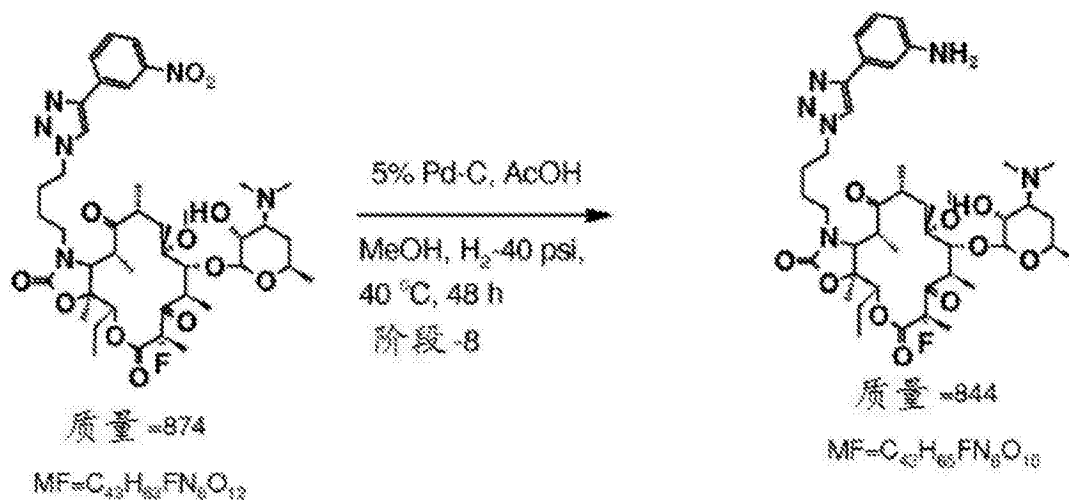
[0333] 将悬浮液经硅藻土床过滤并且将滤液在减压下 (在 <45 °C 下) 浓缩以得到呈棕色

树胶固体状的粗产物。

[0334] 在室温下在含 5% MTBE 的己烷 (14mL MTBE 和 255mL 己烷) 中搅拌粗产物 2h。过滤固体并且纯化用含 5% MTBE 的己烷 (每次 14mL MTBE 和 255mL 己烷) 再重复两次以获得 73g 的纯度为 90.54% 且呈浅棕色固体状的产物 (90% 产率)。

[0335] 实施例 . 阶段 8

[0336]



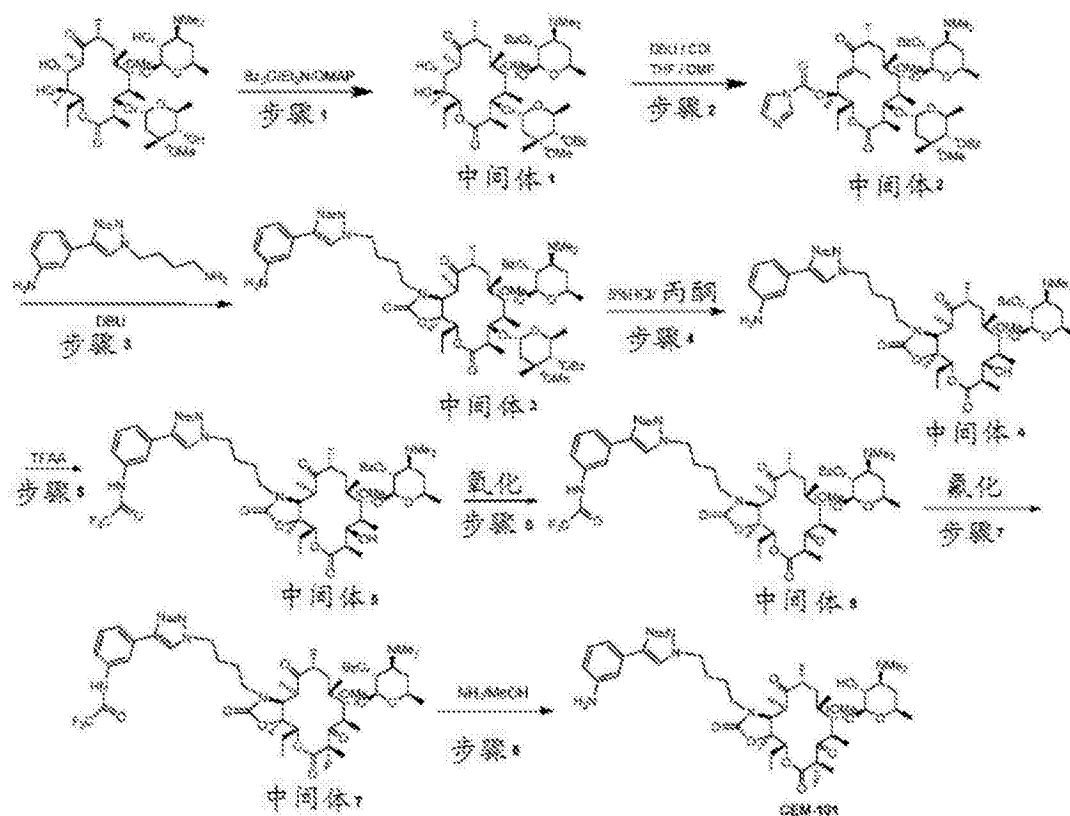
[0337] 向阶段 7 化合物溶解于 450mL 甲醇中的溶液中添加 1.0 当量乙酸,接着添加 3.3w/w% Pd-C。在 40°C 下在 40psi 氢气压力下搅拌悬浮液 6h 并且 HPLC 显示 15% 的起始材料转化。添加第二批 6.6% w/w Pd-C 并且在 40°C 下在 40psi 氢气压力下继续搅拌反应 24h。在此阶段, HPLC 显示 55% 的起始材料转化。添加第三批 3.3% Pd-C 至反应混合物中并且在 12h 之后观察到 <1% 未反应的起始材料。

[0338] 将反应混合物冷却至室温并且将悬浮液经由硅藻土床过滤。将滤饼用 200mL 甲醇洗涤并且使合并的滤液经受过在减压下 (低于 45°C 温度) 的蒸馏以获得树胶状固体。将该树胶状固体溶解于 125mL 二氯甲烷中并且用 25mL 氨水溶液洗涤。将有机层经硫酸钠干燥并且蒸馏二氯甲烷,获得 80% HPLC 纯度的呈浅棕色固体状的粗产物 (21g)。

[0339] 将粗产物悬浮于 50mL IPA 中并且在 55-60°C 下搅拌 3 天。允许悬浮液冷却至室温并过滤。将滤饼用 25mL 冷 IPA 洗涤并且在 40-45°C 下在真空中干燥以获得 12.6g (52% 产率) 的纯度为 94% 的产物。

[0340] 实施例 . CEM-101 是根据以下方法来制备。

[0341]



[0342] 实施例. 中间体 4. 中间体 4 是如 PCT 国际公布号 W0/2009/055557 和 W0/2011/146829 中所述由克拉霉素制备, 且一般是根据流程 1 中所示的方法. 62g 中间体 1 是由克拉霉素制备, 产率为 80%. 15g 中间体 2 是由中间体 1 制备, 产率为 93%. 中间体 2 的环化得到 6.6g 中间体 3, 产率为 86%. 克拉定糖从中间体 3 步骤 4 中的去除得到 4.4g 中间体 4, 产率为 85%. 产物的鉴定通过质谱法和 NMR 来证实。

[0343] 实施例. 中间体 5. 在 0°C 下将三氟乙酸酐 (113mg, 0.54mmol) 逐滴添加至中间体 4 (500mg, 0.54mmol) 在无水 DCM (9mL) 中的溶液中。添加之后, 在 0°C 下搅拌反应混合物 1h。将反应混合物用 DCM 稀释, 用稀 NaHCO_3 水溶液和盐水连续洗涤, 且经无水 MgSO_4 干燥。过滤之后, 将滤液浓缩至干燥以得到 450mg 呈浅棕色固体状的粗中间体 5。粗中间体 5 的质谱分析显示作为主要组分的所要产物峰。粗中间体 5 的 $^1\text{H-NMR}$ 光谱显示对应于所要产物结构的峰。 $^1\text{H-NMR}$ 光谱还显示存在未反应的中间体 4。所述物质 ($\sim 85\%$ 纯度) 在未进一步纯化的情况下使用。

[0344] 实施例. 中间体 6. 向中间体 5 (100mg, 0.097mmol, $\sim 85\%$ 纯度) 在无水 DCM (3mL) 中的溶液中添加 Dess-Martin 高碘烷 (50mg, 0.116mmol, 1.2 当量)。在室温下搅拌所得的反应混合物 1.5h。将反应混合物用 DCM 稀释, 用硫代硫酸钠水溶液和盐水连续洗涤, 且经无水 MgSO_4 干燥。在过滤之后, 将滤液浓缩至干燥。使粗产物经受硅胶柱色谱 (洗脱剂: 丙酮/DCM, 20/80, v/v) 得到 55mg 呈白色固体状的纯中间体 6, 产率为 72%。中间体 6 的 $^1\text{H-NMR}$ 光谱证实产物的结构及其良好的纯度。

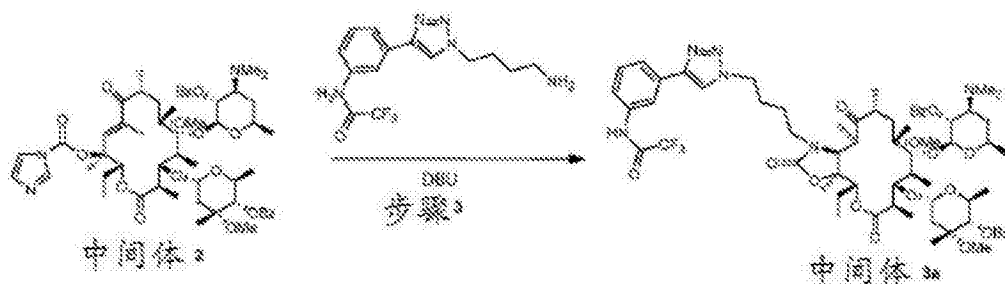
[0345] 实施例. 中间体 7. 将中间体 6 (82mg, 0.08mmol) 在 DMF (1mL) 中的溶液冷却至 -30°C 。添加 DBU (14mg, 0.088mmol), 且在 -30°C 下搅拌所得的混合物 20min。向在 -30°C 下搅拌的反应混合物中逐滴添加 NSFI (25mg, 0.08mmol) 在 DMF (1mL) 中的溶液。添加之后, 在 -30°C 下搅拌反应混合物 20min。将反应混合物用稀 NaHCO_3 水溶液淬灭并用 DCM 萃取。

将合并的 DCM 萃取物用盐水洗涤,且经无水 MgSO_4 干燥。过滤之后,将滤液浓缩至干燥。使粗产物经受硅胶柱色谱(洗脱剂:丙酮/DCM, 20/80, v/v),得到 86% 产率的 61mg 呈白色固体状的纯中间体 7。中间体 7 的 $^1\text{H-NMR}$ 光谱证实所要产物结构及其良好的纯度。

[0346] 实施例. CEM-101. 在室温下搅拌中间体 7 (60mg) 在含 0.3mL NH_4OH 的甲醇 (1mL) 中的溶液过夜。反应混合物的等分试样的质谱分析显示作为主要组分的具有对应于 CEM-101 的 Mw 的峰以及未反应的中间体 7。将反应混合物用 DCM 稀释,用水和盐水连续洗涤,并且经由无水 MgSO_4 干燥。在过滤之后,将滤液浓缩至干燥。将粗产物溶解于甲醇 (10mL) 中并在回流下加热 1 小时。将反应混合物浓缩至小体积并使残余物经受硅胶柱色谱(洗脱剂:DCM/MeOH/ NH_4OH , 95/5/0.5, 体积比)以得到 40mg CEM-101。 $^1\text{H-NMR}$ 光谱证实所要产物结构。

[0347] 实施例. 合成中间体 3a

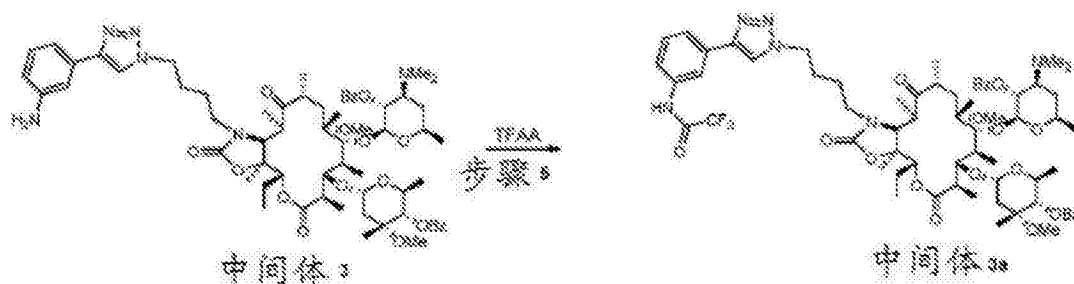
[0348]



[0349] 将中间体 2 (1.0g)、受保护的侧链-HCl 盐 (1.3 当量)、DBU (2.5 当量)、以及 DMF 的混合物在 40-70°C 下在氮气下加热伴随搅拌。反应进程通过 TLC、HPLC、及 MS 来监测。完成时,将混合物分配在 DCM 与盐水之间,用水洗涤,经无水 MgSO_4 干燥,过滤并蒸发。将残余物通过 HPLC 纯化以得到 $\geq 90\%$ 产率的标题化合物。 $^1\text{H NMR}$ 光谱和质谱 (MW 1292) 与标题化合物一致。

[0350] 实施例. 合成中间体 3a

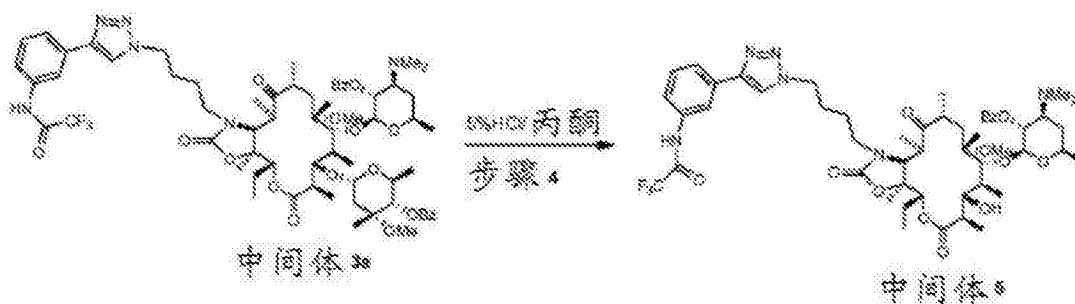
[0351]



[0352] 将中间体 3 (650mg, 0.544mmol) 在无水 DCM (10mL) 中的溶液用冰浴冷却至 5°C。向其中添加三氟乙酸酐 (172mg, 0.82mmol, 1.5 当量),并且在 5°C 下搅拌所得反应混合物 10min,之后经 1.5 小时逐渐升温至环境温度。将反应用冰冷的稀 NaHCO_3 水溶液淬灭并用 DCM 萃取。将合并的 DCM 萃取物用盐水洗涤并经无水 MgSO_4 干燥。将干燥剂通过过滤除去,并且将滤液浓缩至干燥。将粗产物经由硅胶柱色谱(洗脱剂:DCM/MeOH/ NH_4OH = 95/5/0.5, 体积比)纯化,以 77% 产率得到 540mg 产物。产物的 $^1\text{H-NMR}$ 光谱和质谱都显示证实所要的中间体 3a 结构的峰。

[0353] 实施例. 合成中间体 5

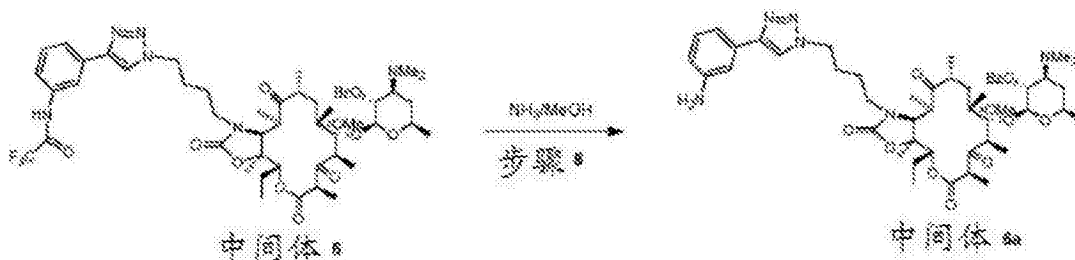
[0354]



[0355] 向中间体 3a(150mg, 0.116mmol) 在丙酮 (3mL) 中的溶液中添加 DBU(35mg, 0.233mmol, 2.0 当量), 接着添加浓 HCl(300 μ L)。在室温下搅拌所得反应混合物 5 小时。反应混合物的等分试样的质谱分析显示具有清楚反应特征的完全反应。将反应混合物倾入 DCM 与冰冷水的混合物中。通过添加稀 NH_4OH 使混合物变为碱性并用 DCM 萃取。将合并的 DCM 萃取物用盐水洗涤, 经无水 MgSO_4 干燥。通过过滤除去干燥剂, 并将滤液浓缩至干燥。将粗产物经由硅胶柱色谱 (洗脱剂: $\text{DCM}/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH} = 95/5/0.5$, 体积比) 纯化, 以 86% 产率得到 103mg 中间体 5。产物的 $^1\text{H-NMR}$ 光谱和质谱显示对应于预期具有良好纯度的所要中间体 5 的结构峰。

[0356] 实施例. 合成中间体 6a

[0357]



[0358] 向中间体 6(1.0mmol) 在甲醇 (10mL) 中的溶液中添加氢氧化铵溶液 (NH_4OH , 30mmol)。在环境温度下搅拌所得的澄清溶液过夜以得到浑浊的反应混合物。将反应混合物浓缩至干燥, 溶解于 DCM 中, 用稀 NaHCO_3 水溶液和盐水连续洗涤, 然后经无水 MgSO_4 干燥。在过滤以除去干燥剂之后, 浓缩滤液至干燥, 得到 0.8mmol 中间体 6a(90% 产率)。 $^1\text{H-NMR}$ 光谱和质谱与标题化合物一致。