

(21)申請案號：102142937

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 11 月 26 日

(51)Int. Cl.：

C07F7/18 (2006.01)

C07C59/72 (2006.01)

C07C51/08 (2006.01)

C07C253/16 (2006.01)

C07B35/02 (2006.01)

C07B41/06 (2006.01)

C07D309/12 (2006.01)

C07F7/08 (2006.01)

(30)優先權：2012/12/20

中國大陸

201210556734.9

(71)申請人：上海源力生物技術有限公司 (中國大陸) UNITRIS BIOPHARMA CO., LTD. (CN)
中國大陸

(72)發明人：張富堯 ZHANG, FUYAO (US)；郭鵬飛 GUO, PENGFEI (CN)；季維 JI, WEI (CN)

(74)代理人：洪武雄；陳昭誠

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：27 項 圖式數：0 共 33 頁

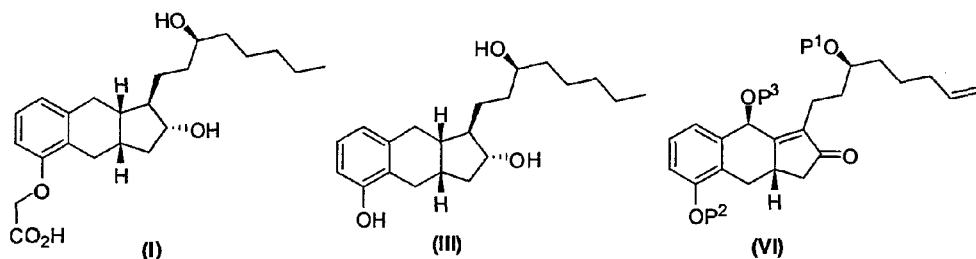
(54)名稱

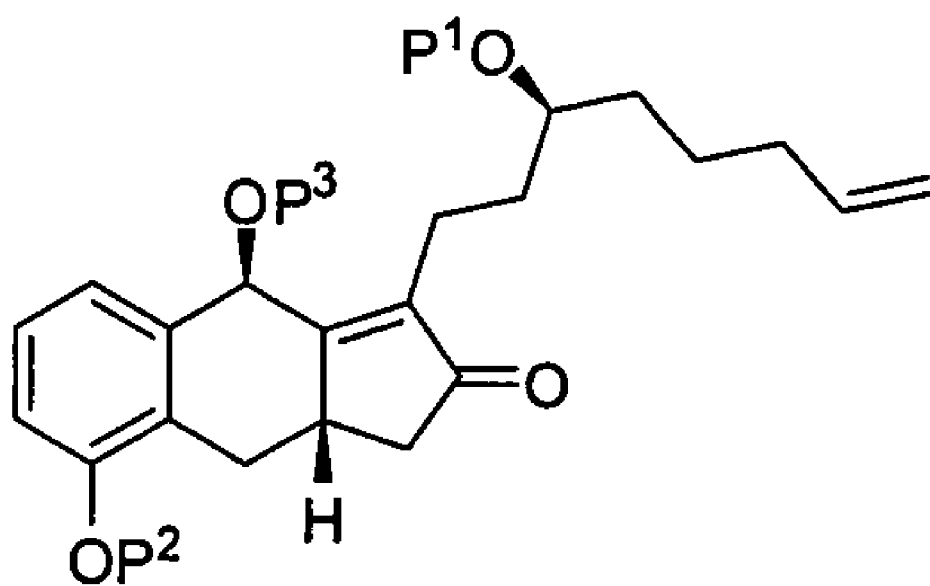
一種製備曲前列尼爾的中間體、其製備方法以及藉由其製備曲前列尼爾的方法

INTERMEDIATES FOR SYNTHESIZING TREPROSTINIL AND PREPARATION METHOD
THEREOF AS WELL AS THE PREPARATION METHOD OF TREPROSTINIL THEREBY

(57)摘要

本發明涉及一種製備曲前列尼爾的中間體、其製備方法以及藉由其製備曲前列尼爾的方法。具體地，本發明涉及用於製備曲前列尼爾(treprostinil，如式(I)所示)的式(VI)所示化合物，其製備方法，以及藉由該化合物製備曲前列尼爾的方法。該製備曲前列尼爾的方法為：藉由如式(VI)所示的化合物的還原和羥基脫保護得到如式(III)所示的化合物，如式(III)所示的化合物與氯乙腈反應後水解製得如式(I)所示的曲前列尼爾。該方法操作簡便，合成收率高，適於大規模生產。





(VI)

(21)申請案號：102142937

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 11 月 26 日

(51)Int. Cl.：

C07F7/18 (2006.01)

C07C59/72 (2006.01)

C07C51/08 (2006.01)

C07C253/16 (2006.01)

C07B35/02 (2006.01)

C07B41/06 (2006.01)

C07D309/12 (2006.01)

C07F7/08 (2006.01)

(30)優先權：2012/12/20

中國大陸

201210556734.9

(71)申請人：上海源力生物技術有限公司 (中國大陸) UNITRIS BIOPHARMA CO., LTD. (CN)
中國大陸

(72)發明人：張富堯 ZHANG, FUYAO (US)；郭鵬飛 GUO, PENGFEI (CN)；季維 JI, WEI (CN)

(74)代理人：洪武雄；陳昭誠

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：27 項 圖式數：0 共 33 頁

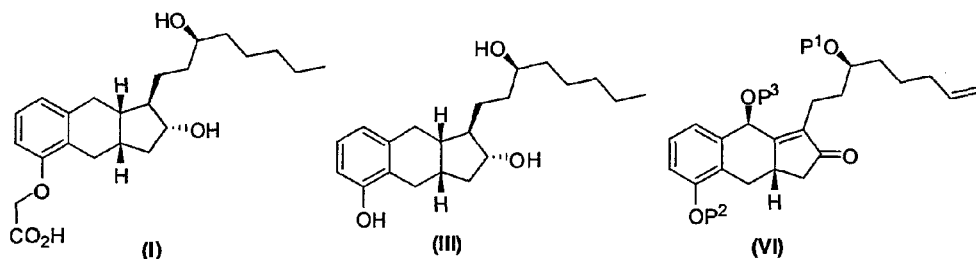
(54)名稱

一種製備曲前列尼爾的中間體、其製備方法以及藉由其製備曲前列尼爾的方法

INTERMEDIATES FOR SYNTHESIZING TREPROSTINIL AND PREPARATION METHOD
THEREOF AS WELL AS THE PREPARATION METHOD OF TREPROSTINIL THEREBY

(57)摘要

本發明涉及一種製備曲前列尼爾的中間體、其製備方法以及藉由其製備曲前列尼爾的方法。具體地，本發明涉及用於製備曲前列尼爾(treprostinil，如式(I)所示)的式(VI)所示化合物，其製備方法，以及藉由該化合物製備曲前列尼爾的方法。該製備曲前列尼爾的方法為：藉由如式(VI)所示的化合物的還原和羥基脫保護得到如式(III)所示的化合物，如式(III)所示的化合物與氯乙腈反應後水解製得如式(I)所示的曲前列尼爾。該方法操作簡便，合成收率高，適於大規模生產。



發明摘要

※ 申請案號：102142917

※ 申請日：102. 11. 26

※ I P C 分類：

C07F 7/18 (2006.01)
 C07C 59/72 (2006.01)
 C07C 51/08 (2006.01)
 C07C 253/16 (2006.01)
 C07B 35/02 (2006.01)
 C07B 41/06 (2006.01)
 C07D 309/12 (2006.01)
 C07F 7/08 (2006.01)

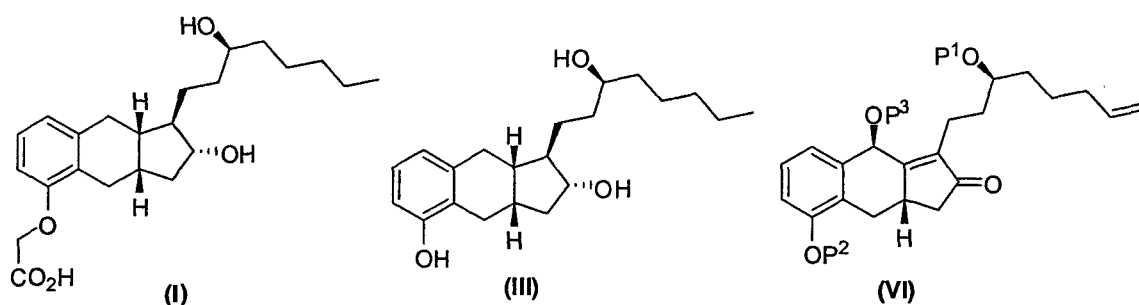
【發明名稱】(中文/英文)

一種製備曲前列尼爾的中間體、其製備方法以及藉由其製備曲前列尼爾的方法

INTERMEDIATES FOR SYNTHESIZING TREPROSTINIL AND
 PREPARATION METHOD THEREOF AS WELL AS THE
 PREPARATION METHOD OF TREPROSTINIL THEREBY

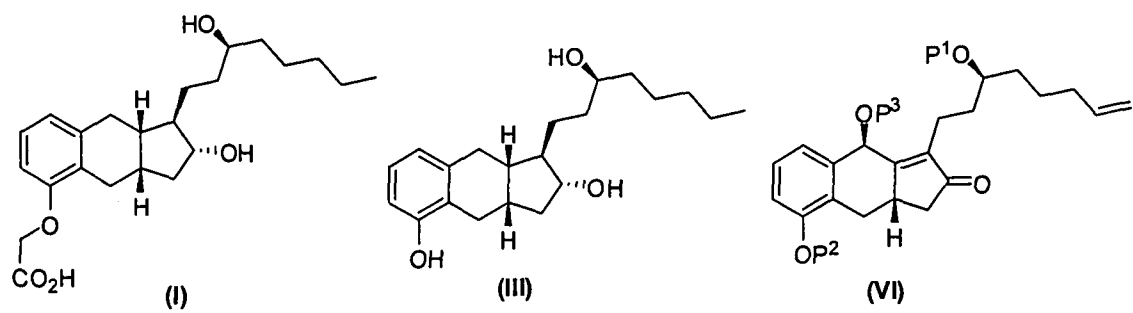
【中文】

本發明涉及一種製備曲前列尼爾的中間體、其製備方法以及藉由其製備曲前列尼爾的方法。具體地，本發明涉及用於製備曲前列尼爾(treprostinil，如式(I)所示)的式(VI)所示化合物，其製備方法，以及藉由該化合物製備曲前列尼爾的方法。該製備曲前列尼爾的方法為：藉由如式(VI)所示的化合物的還原和經基脫保護得到如式(III)所示的化合物，如式(III)所示的化合物與氯乙腈反應後水解製得如式(I)所示的曲前列尼爾。該方法操作簡便，合成收率高，適於大規模生產。



【英文】

The present invention relates to intermediates for synthesizing treprostinil (formula I) and preparation method thereof as well as the preparation method of treprostinil thereby. Specifically, the invention relates to intermediate of formula (VI), its preparation and its application for the synthesis of treprostinil. The preparation method of treprostinil includes the reduction of intermediate of formula (VI) followed by removal of hydroxyl protecting group to give intermediate of formula (III) and reaction of the intermediate of formula (III) with chloroacetonitrile followed by hydrolysis to afford treprostinil of formula(I). The present method is practical, highly efficient, and suitable for industrial production.



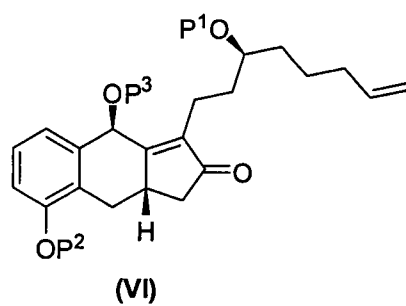
【代表圖】

【本案指定代表圖】：第()圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

本案無圖式

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序：請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

一種製備曲前列尼爾的中間體、其製備方法以及藉由其製備曲前列尼爾的方法

INTERMEDIATES FOR SYNTHESIZING TREPROSTINIL AND
PREPARATION METHOD THEREOF AS WELL AS THE
PREPARATION METHOD OF TREPROSTINIL THEREBY

【技術領域】

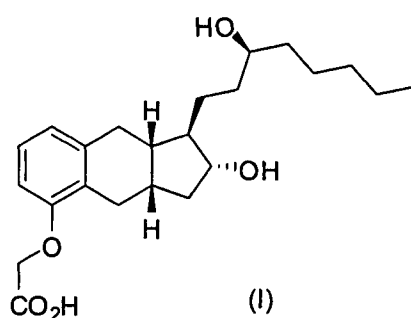
【0001】本發明涉及一種製備曲前列尼爾的中間體、其製備方法以及藉由其製備曲前列尼爾的方法。

【先前技術】

【0002】肺動脈高壓是由各種原因引起的靜息狀態下右心導管測得的肺動脈平均壓大於或等於 25mmHg 的一組臨床病理生理綜合症。作為一種臨床常見的心血管疾病，肺動脈高壓藉由肺小動脈的血管痙攣，內膜增生和重構導致肺血管阻力增加，最終可導致右心衰竭，甚至死亡。

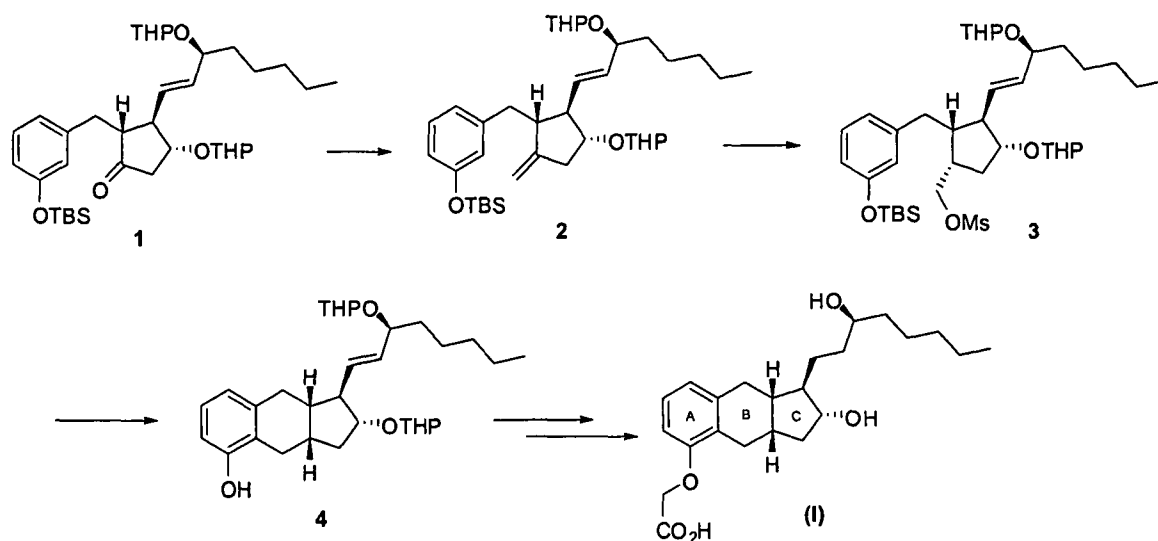
【0003】作為治療肺動脈高壓的標靶藥物，前列環素(PGI₂)可以促進肺血管舒張，抑制血小板聚集和血栓形成，刺激血栓溶解，抑制肺血管重塑，從而降低肺動脈壓力和肺血管阻力，對肺動脈高壓具有顯著療效。2003 年，以 PGI₂ 的鈉鹽為主要成分的依前列醇(Flolan)是美國食物藥品管理局(FDA)批准的第一種用於治療肺動脈高壓的前列環素類藥物。但是由於 PGI₂ 在 25 攝氏度、pH 值 7.6 的環境中半衰期約為 10 分鐘，依前列醇在人體循環中有

效的作用時間為 3–5 分鐘，因此這種治療需要靜脈持續給藥，並且輸注前要低溫避光保存。這在一定程度上限制了依前列醇的廣泛應用，同時也促進了對具有更好穩定性和生物活性的 PGI₂ 衍生物的探索。考慮到 PGI₂ 結構中的烯基醚在弱酸環境中的水解可能是導致 PGI₂ 不穩定性的主要原因，科學研究者藉由修飾或者改變烯基醚來尋找化學性質穩定的替代衍生物。藉由用酚基醚的官能團來替代烯基醚，人們發現曲前列尼爾(Treprostinil，化學結構如式(I)所示)是治療肺動脈高壓的合適替代品。曲前列尼爾具有很好的穩定性，在循環中的半衰期達到 4 個小時，在 25 攝氏度條件下可保存五年不會分解；並且藥物在藉由肺部時也不會分解。同時曲前列尼爾具有很好的生物活性，在治療肺動脈高壓，外周血管疾病，缺血性病變，治療改善腎功能，神經性足部潰瘍，哮喘，甚至治療癌症方面都有很好的療效。特別在治療肺動脈高壓方面，以曲前列尼爾的鈉鹽為主要成分的新藥 Remodulin 在 2004 年獲得美國食物藥品管理局(FDA)批准上市。



【0004】由於曲前列尼爾分子具有稠環結構並且具有多個手性中心，其合成過程比較複雜。Aristoff 等人首次報導了曲前列尼爾的合成方法(*Tetrahedron Lett.* 1982, 23, 2067-2070)，其合成策略是首先合成 C 環(五員環)，然後藉由 1,4-加成反應引入 A 環(芳香環)，最後 Friedel-Crafts 反應閉環形成 B 環(六員環)(如方案 1 所

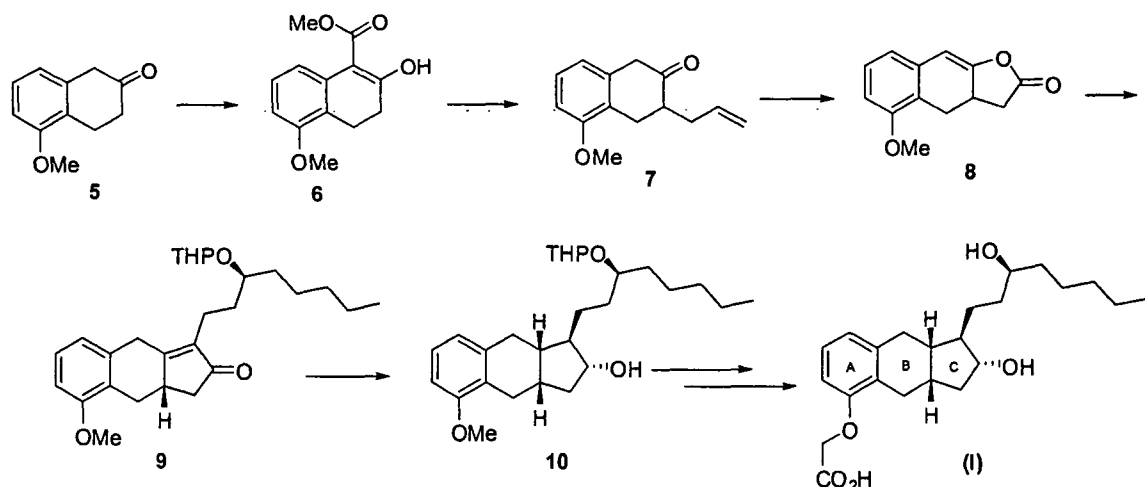
示)。多步合成得到化合物 1，烯烴化反應將化合物 1 中的酮轉化為烯烴 2；硼氫化反應從立體阻礙較小的正面進攻得到化合物 3，同時構建了 C 環上的手性中心；Friedel-Crafts 反應閉環構建了 B 環，從而最終成功合成曲前列尼爾的主要骨架。此手性合成路線共需要 36 步反應，過於冗長，不利於大規模合成。



方案 1、Aristoff 合成法之一

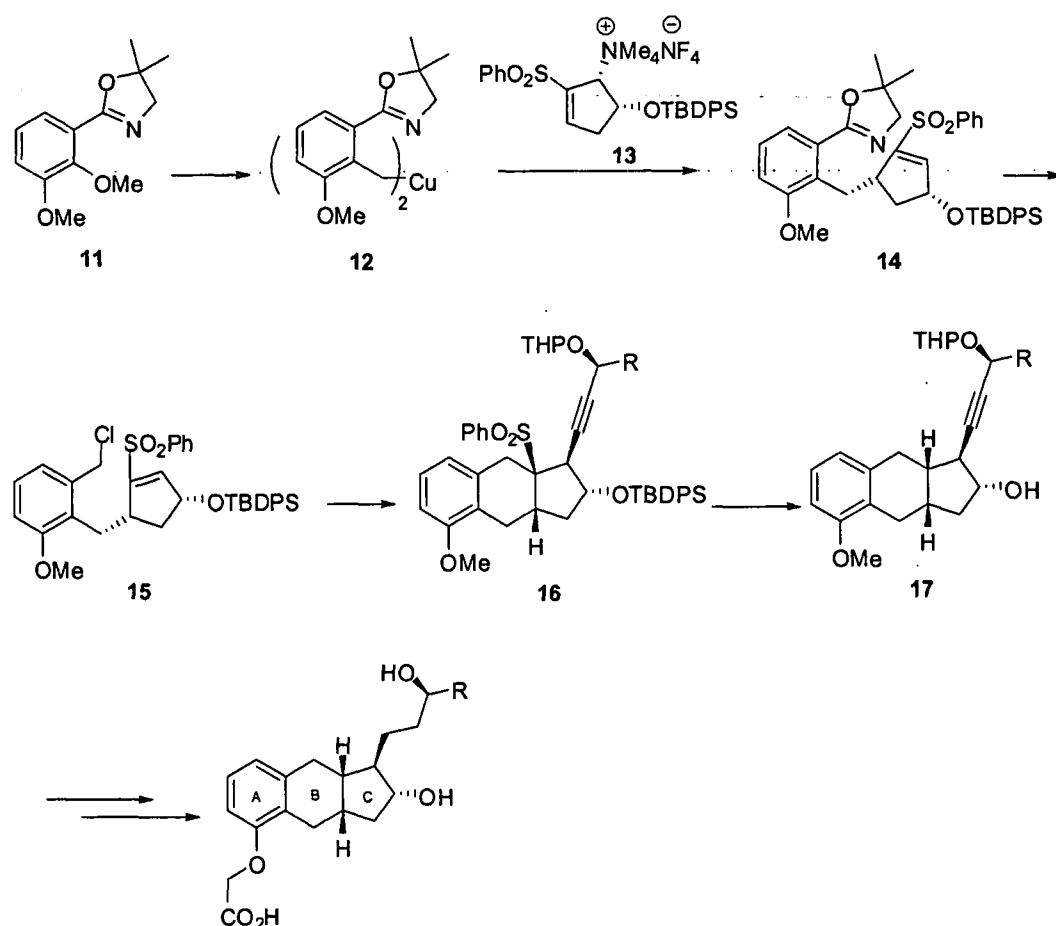
【0005】隨後，Aristoff 等人又開發了另外一種合成方法(*J. Am. Chem. Soc.* 1985, 107, 7967-7974)，即藉由易購原料 5 來引入 A 環和 B 環，再用 Wadsworth-Emmons-Wittig 反應來合成 C 環(如方案 2 所示)。藉由化合物 5 的卞位羰基化得到化合物 6；在羰基鄰位上烯丙基化，然後卞位脫羰基得到消旋化合物 7；烯烴氧化從而得到內酯 8；Wadsworth-Emmons-Wittig 反應最後形成 C 環(無手性)，氫化反應和硼氫化鈉在鹼性條件下的還原反應確定了 C 環上的另兩個手性中心，從而構建曲前列尼爾的主要骨架。此合成路線共十四步反應，合成相對簡潔，但得到的是消旋的曲前列尼爾，由於沒有找到合適的手性拆分試劑，故無法大量合成光學純

的曲前列尼爾。



方案 2、Aristoff 合成法之二

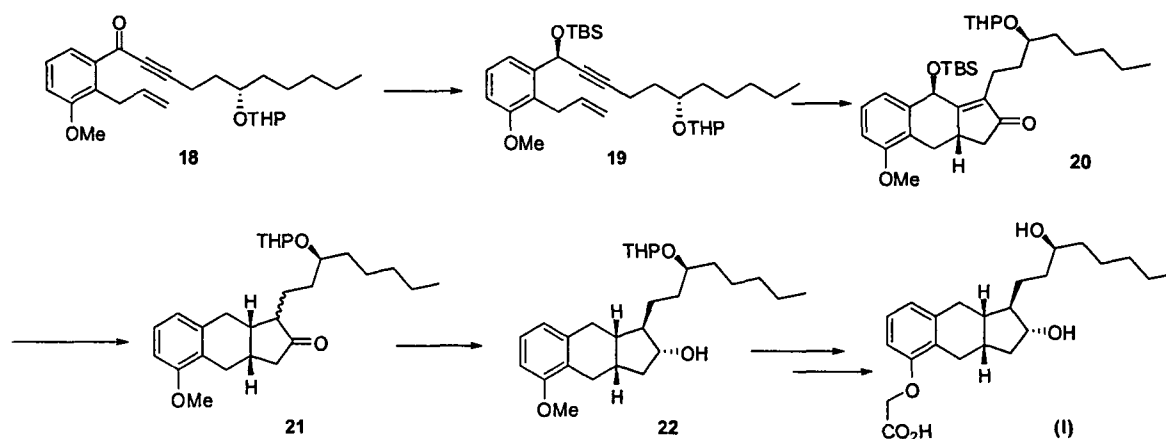
【0006】在 Aristoff 合成方法的基礎上，Fuchs 等人報導了曲前列尼爾合成方法(*Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1991, 1, 79-82)，其合成策略為：首先合成 C 環，然後藉由 1,4-加成反應引入 A 環，再一次藉由 1,4-加成反應閉環形成 B 環(如方案 3 所示)。多步合成得到手性化合物 13，與銅試劑 12 的 1,4-加成反應引入 A 環；脫保護形成卞基氯 15；再一次 1,4-加成反應閉環形成 B 環得到化合物 16；最後脫苯磺醯基可以成功構建曲前列尼爾的主要骨架(2:1 的順反異構比)。此手性合成路線相對簡短，但是脫苯磺醯基的反應過程中，C 環上的手性中心會消除，僅能得到 2:1 的順反異構比，由於沒有發現經濟有效的分離手段，也無法大量合成光學純的曲前列尼爾。



方案 3、Fuchs 合成法

【0007】Moriarty 等人報導了利用 Pauson-Khand 環化反應合成曲前列尼爾的方法(*J. Org. Chem.* 2004, 69, 1890-1902), 合成策略為：藉由易購原料來引入 A 環，然後用 Pauson-Khand 環化反應同時構建 B 環和 C 環(如方案 4 所示)。藉由對多步合成得到的化合物 18 的 CBS 不對稱還原構建一手性中心，得到環化反應前體化合物 19；Pauson-Khand 環化反應得到 B 環和 C 環，並且在已有手性中心的作用下構建了 C 環上的另一手性中心；氫化還原脫掉了卞位的手性控制基團，同時還原了不飽和烯酮得到順式化合物 21(羰基的鄰位 4:1 的正反異構化)；硼氫化鈉在鹼性條件下的還原反應既還原了羰基又確定了其鄰位的手性中心，從而得到曲前列

尼爾的主要骨架。此手性合成路線有很好手性控制，但需要用過量的昂貴的手性 CBS 試劑和八羰基二鈷，合成成本較高。

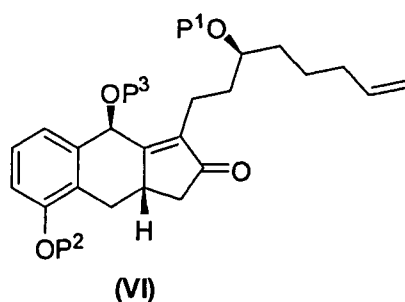


方案 4、Moriarty 合成法

【0008】由於曲前列尼爾在醫學上的重要意義和曲前列尼爾分子的合成複雜性，迫切需要開發更多適用於大規模生產的有效方法。

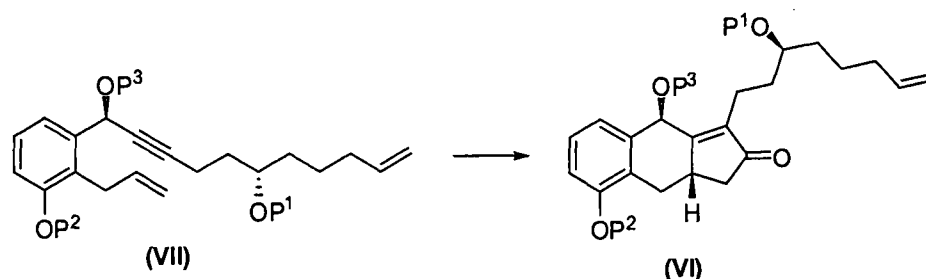
【發明內容】

【0009】本發明提供了一種如式(VI)所示的化合物，該化合物可用於製備曲前列尼爾，



其中， P^1 ， P^2 和 P^3 各自獨立地分別為氫或羟基保護基；較佳 P^1 為氫、取代或非取代的 C_{1-10} 烷基， P^2 為氫、取代或非取代的 C_{1-10} 烷基， P^3 為氫或 $-SiR^1R^2R^3$ ，其中 R^1 、 R^2 和 R^3 各自分別為 C_{1-10} 的直鏈或支鏈烷基、 C_{3-10} 的環烷基、或取代或非取代的 C_{6-10} 芳基。

【0010】本發明另一方面提供了化合物(VI)的製備方法，其可以採用下列合成路線，

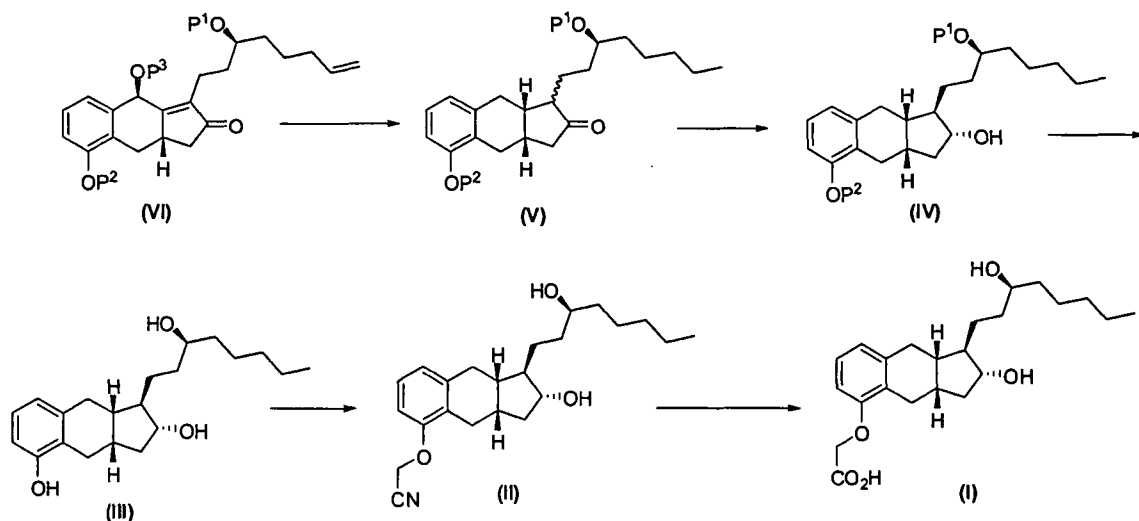


其中， P^1 ， P^2 和 P^3 各自獨立地分別為氫或羥基保護基；較佳 P^1 為氫、取代或非取代的 C_{1-10} 烷基， P^2 為氫、取代或非取代的 C_{1-10} 烷基， P^3 為氫或 $-SiR^1R^2R^3$ ，其中 R^1 、 R^2 和 R^3 各自分別為 C_{1-10} 的直鏈或支鏈烷基、 C_{3-10} 的環烷基、或取代或非取代的 C_{6-10} 芳基。

【0011】化合物(VI)可以藉由化合物(VII)與八羰基二鈷($Co_2(CO)_8$)反應得到(Pauson-Khand 反應，參考文獻：*J. Org. Chem.* 2004, 69, 1890)；也可以藉由化合物(VII)在氯化鈀催化作用下與一氧化碳反應得到(鈀催化 Pauson-Khand 反應，參考文獻：*J. Org. Chem.* 2009, 74, 1657)，使用鈀催化 Pauson-Khand 反應可以避免使用昂貴的危險試劑八羰基二鈷，從而使得合成過程更加安全，並且可以降低合成成本。

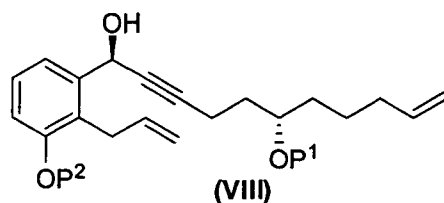
【0012】在本發明的一個較佳的實施方案中，式(VI)和(VII)中， P^1 較佳為 THP， P^2 較佳為苄基， P^3 為 TBS。

【0013】本發明還提供了一條以化合物(VI)為起始原料的合成曲前列尼爾的新方法，即化合物(VI)經過鈀碳催化加氫還原得到化合物(V)，化合物(V)經過硼氫化鈉還原和脫除保護基後得到化合物(III)，化合物(III)與氯乙腈反應然後水解製備曲前列尼爾，



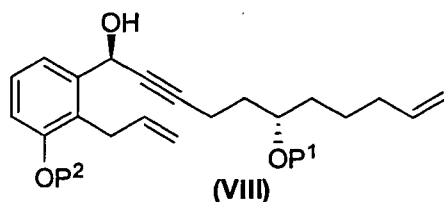
其中， P^1 ， P^2 和 P^3 各自獨立地分別為氫或羟基保護基；較佳 P^1 為氫、取代或非取代的 C_{1-10} 烷基， P^2 為氫、取代或非取代的 C_{1-10} 烷基， P^3 為氫或 $-SiR^1R^2R^3$ ，其中 R^1 、 R^2 和 R^3 各自分別為 C_{1-10} 的直鏈或支鏈烷基、 C_{3-10} 的環烷基、或取代或非取代的 C_{6-10} 芳基。

【0014】化合物(VII)藉由化合物(VIII)的羟基保護得到，



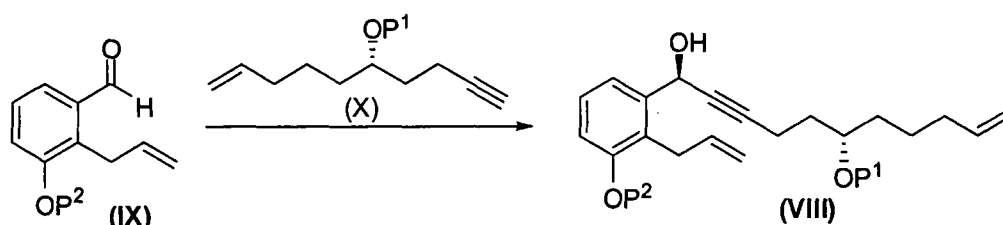
其中， P^1 、 P^2 各自獨立地分別為氫或羟基保護基；較佳 P^1 為氫、取代或非取代的 C_{1-10} 烷基， P^2 為氫、取代或非取代的 C_{1-10} 烷基。

【0015】本發明再一方面提供了一種如式(VIII)所示的化合物及其製備方法，如式(VIII)所示的化合物可用於製備曲前列尼爾，



其中， P^1 、 P^2 各自獨立地分別為氫或羥基保護基；較佳 P^1 為氫、取代或非取代的 C_{1-10} 烷基， P^2 為氫、取代或非取代的 C_{1-10} 烷基。

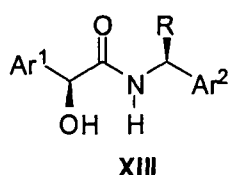
【0016】在本發明提供的化合物(VIII)的製備方法中，其可以採用下述方法：由化合物(IX)在手性化合物和有機鋅化合物的作用下與化合物(X)反應得到化合物(VIII)，



其中， P^1 、 P^2 各自獨立地分別為氫或羥基保護基；較佳 P^1 為氫、取代或非取代的 C_{1-10} 烷基， P^2 為氫、取代或非取代的 C_{1-10} 烷基。

【0017】該有機鋅化合物為 ZnR'_2 ，其中 R' 為取代或非取代的 C_{1-6} 烷基，較佳為甲基。

【0018】該手性化合物為如式 XIII 所示的化合物，



其中， Ar^1 和 Ar^2 為取代或非取代的芳基，該芳基選自苯基或萘基，其視需要被 1 至 5 個選自鹵素、三氟甲基、甲氧基、胺基、氰基、硝基、苯基或 C_{1-6} 烷基的取代基取代； R 為取代或非取代的 C_{1-6} 烷基，較佳 R 為甲基。

【0019】在本發明的一個較佳的實施方案中，式(X)和(VIII)中， P^1 為 THP；式(X)和(VIII)中， P^2 為苄基；式 XIII 中， Ar^1 和 Ar^2

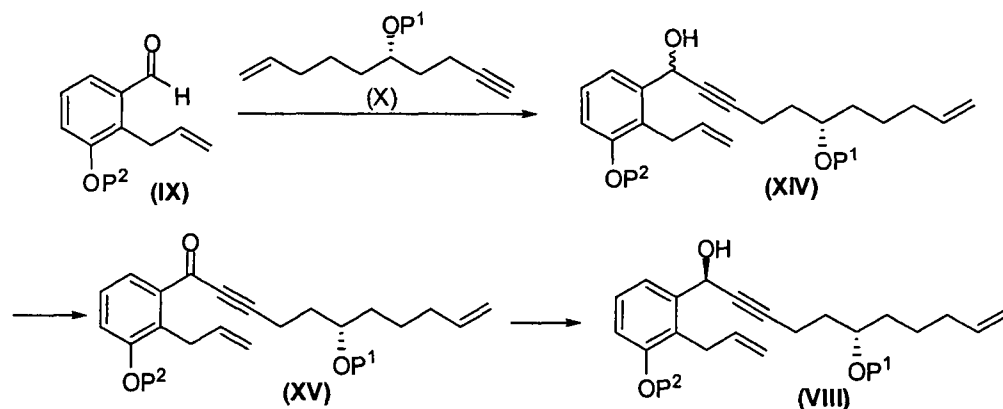
為苯基，R 為甲基，所用的有機鋅試劑為二甲基鋅。

【0020】化合物(IX)可參照文獻合成：*J. Am. Chem. Soc.* 1985, 107, 1421。

【0021】化合物 XIII 可參照文獻合成：*Tetrahedron: Asymmetry* 2005, 16, 1953。

【0022】藉由該方法，可以從由化合物(IX)和(X)一步合成得到手性中間體(VIII)，從而可以避免 Moritarty 合成方法中的多步反應(即：先加成，再氧化，然後 CBS 不對稱還原)，避免使用昂貴的 CBS 試劑。因此，該方法提高了合成效率，降低了合成成本。

【0023】化合物(VIII)還可採用下列合成方法，



【0024】該方法包括如下步驟：

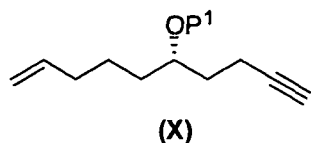
- 1) 化合物(X)在鹼的作用下與化合物(IX)反應得到化合物(XIV)，
- 2) 化合物(XIV)經過氧化得到化合物(XV)，
- 3) 化合物(XV)在手性試劑的作用下不對稱還原得到化合物(VIII)。

【0025】步驟 1)中的鹼為有機鋰化合物，較佳為正丁基鋰；
 步驟 2)中氧化反應可以是 Swern 氧化或藉由氯鉻酸吡啶鹽氧化；
 步驟 3)中的手性試劑為(R)-CBS 試劑。

【0026】使用 CBS 試劑控制不對稱還原是把酮還原成手性醇

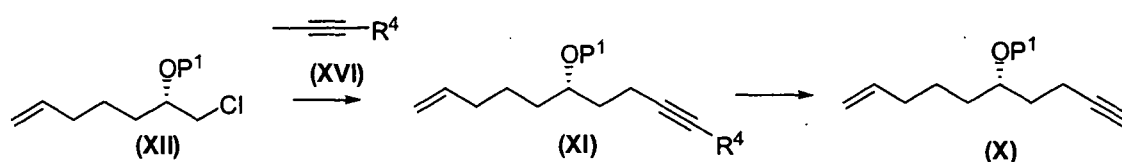
的常用方法，可參見文獻：*J. Am. Chem. Soc.* 1987, 109, 5551。

【0027】本發明還提供了一種如式(X)所示的化合物及其製備方法，如式(X)所示的化合物可用於製備曲前列尼爾，



其中， P^1 為氫或羥基保護基，較佳 P^1 為氫、取代或非取代的 C_{1-10} 烷基。

【0028】化合物(X)的製備方法可採用下列合成方法，



其中， P^1 為氫或羥基保護基，較佳 P^1 為氫、取代或非取代的 C_{1-10} 烷基； R^4 為 $-\text{SiR}^1\text{R}^2\text{R}^3$ ，其中 R^1 、 R^2 和 R^3 各自分別為 C_{1-10} 的直鏈或支鏈烷基、 C_{3-10} 的環烷基、取代或非取代的 C_{6-10} 芳基。

【0029】該方法包括如下步驟：

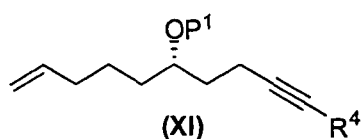
1) 化合物(XVI)在鹼的作用下與化合物(XII)反應得到化合物(XI)，

2) 化合物(XI)在鹼的作用下得到化合物(X)。

【0030】步驟 1)中的鹼為有機鋰化合物，較佳為正丁基鋰；步驟 2)中的鹼為無機鹼，較佳為氫氧化鈉。

【0031】化合物(XII)可參照文獻合成：*Tetrahedron*, 2010, 66, 2351.

【0032】本發明還提供了一種如式(XI)所示的化合物，



其中， P^1 和 R^4 如化合物(X)中定義。

【0033】本發明的曲前列尼爾的製備方法具有操作安全，合成效率高，合成成本較低，適合工業化生產等特點，具有顯著的社會效益和經濟效益。

【0034】本發明所使用的術語，除有相反的表述外，具有如下的含義：

【0035】“烷基”指飽和的脂族烴基團，包括 1 至 10 個碳原子的直鏈和支鏈基團，較佳包括 1 至 6 個碳原子。非限制性實施例包括但不限於甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、第二丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基等。烷基可以是取代的或未取代的，當被取代時，取代基可以在任何可使用的連接點上被取代，較佳為一個或多個以下基團，獨立地選自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基胺基、鹵素、硫醇、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、環烷氧基、雜環烷氧基、環烷硫基、雜環烷硫基、側氧基。

【0036】“環烷基”指飽和或部分不飽和單環或多環環狀烴取代基，其包括 3 至 10 個碳原子，較佳為 C_{3-8} 環烷基，更佳為 C_{3-6} 環烷基，最佳為 5 員或 6 員環烷基。單環環烷基的非限制性實施例包含環丙基、環丁基、環戊基、環戊烯基、環己基、環己烯基、環己二烯基、環庚基、環庚三烯基、環辛基等。多環環烷基包括

螺環、稠環和橋環的環烷基。環烷基可以是取代的或未取代的，當被取代時，取代基較佳為一個或多個以下基團，獨立地選自烷基、烷氧基、鹵素、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基。

【0037】“芳基”指具有共軛的 π 電子體系的 6 至 14 員全碳單環或稠合多環(也就是共用毗鄰碳原子對的環)基團，較佳為 6 至 10 員，更較佳苯基和萘基。芳基可以是取代的或未取代的，當被取代時，取代基較佳為一個或多個以下基團，獨立地選自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基胺基、鹵素、硫醇、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、環烷氧基、雜環烷氧基、環烷硫基、雜環烷硫基。

【0038】“羥基保護基”是本領域已知的適當的用於羥基保護的基團，參見文獻(“Protective Groups in Organic Synthesis”，5th Ed. T. W. Greene & P. G. M. Wuts)中的羥基保護基團。作為示例，較佳地，該羥基保護基可以是(C₁₋₁₀ 烷基或芳基)₃ 矽烷基，例如：三乙基矽基，三異丙基矽基，第三丁基二甲基矽基，第三丁基二苯基矽基等；可以是 C₁₋₁₀ 烷基或取代烷基，例如：甲基，第三丁基，烯丙基，苄基，甲氧基甲基，乙氧基乙基，2-四氫吡喃基(THP)等；可以是(C₁₋₁₀ 烷基或芳香基)鹽基，例如：甲鹽基，乙鹽基，苯甲鹽基等；可以是(C₁₋₆ 烷基或 C₆₋₁₀ 芳基)磷鹽基；也可以是(C₁₋₆ 烷氧基或 C₆₋₁₀ 芳基氧基)羰基。

【0039】 縮寫表：

縮寫	全稱
Bn	苄基
DHP	3,4-二氫(2H)吡喃
TBS	第三丁基二甲基矽基
THP	2-四氫吡喃基

【圖式簡單說明】

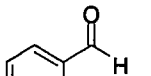
無

【實施方式】

【0040】 以下將結合具體實施例詳細地說明本發明，以使得本專業技術人員更全面地理解本發明，具體實施例僅用於說明本發明的技術方案，並不以任何方式限定本發明。

【0041】 下表為實施例中所涉及的化合物的結構式

化合物	結構式	化合物	結構式
I		Xa	
II		XIa	
III		XIIa	
IVa		XIIIa	
Va		XIVa	
VIa		XVa	
VIIa		XVIa	

VIIIa			
IXa			

實施例 1：製備化合物 Xa

【0042】氮氣保護下，於 0℃ 向 1-(三甲基矽基)丙炔(XVIa，購自上海瑞一醫藥科技有限公司)(74 克)的無水四氫呋喃(200 毫升)溶液中滴加正丁基鋰(250 毫升，2.5M 己烷溶液)。在 0℃ 攪拌 3 小時後，滴加化合物 XIIa(65.8 克，參照文獻合成：*Tetrahedron* 2010，66，2351)的無水四氫呋喃(100 毫升)溶液，將反應混合物緩慢升溫至 20℃，並在 20℃ 攪拌 12 小時。用飽和氯化銨水溶液淬滅反應，加入乙酸乙酯和水分層，收集有機相。將有機相濃縮得到黃色油狀粗產物 XIa，不純化直接用於下一步反應。

【0043】氮氣保護下，於 20℃ 向粗產物 XIa 的乙醇溶液中緩慢加入氫氧化鈉(39.2 克)。20℃ 攪拌 12 小時後，將反應混合物濃縮。藉由管柱層析分離得到化合物 Xa(59 克，兩步收率 88%)。

Xa : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.80 (ddd, $J = 17.1, 10.1, 6.9$ Hz, 1H), 4.98 (dd, $J = 22.2, 13.1$ Hz, 2H), 4.65 (dd, $J = 6.9, 4.0$ Hz, 1H), 3.90 (dd, $J = 10.7, 6.2$ Hz, 1H), 3.73 (dd, $J = 10.3, 4.3$ Hz, 1H), 3.50 (dd, $J = 11.0, 5.6$ Hz, 1H), 2.33 (dt, $J = 7.5, 4.0$ Hz, 1H), 2.24 (td, $J = 7.3, 2.5$ Hz, 1H), 2.05 (dd, $J = 13.5, 6.8$ Hz, 2H), 1.93 (dt, $J = 5.3, 2.6$ Hz, 1H), 1.82-1.30 (m, 12H) $^\circ$

實施例 2: 製備化合物 VIIIa

【0044】氮氣保護下，於 20℃ 向化合物 Xa(47.3 克)的甲苯(200 毫升)溶液中加二甲基鋅(200 毫升，1.0M)的甲苯溶液，然後加入化合物 XIIIa(3.80 克，參照文獻合成：*Tetrahedron: Asymmetry* 2005, 16, 1953)的甲苯溶液。該混合物冷卻至-10℃，滴加化合物 IXa(12.6 克，參照文獻合成：*J. Am. Chem. Soc.* 1985, 107, 1421)的甲苯溶液。在-10℃攪拌 6 小時後，用飽和氯化銨水溶液淬滅反應，加入乙酸乙酯和水分層，收集有機相。將有機相濃縮，藉由管柱層析分離得到化合物 VIIIa(23.2 克，收率 95%)。

VIIIa: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.46-7.16 (m, 7H), 6.91 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.05-5.95 (m, 1H), 5.87-5.71 (m, 1H), 5.64 (s, 1H), 5.08 (s, 2H), 5.05-4.89 (m, 4H), 4.70-4.60 (m, 1H), 3.90-3.42 (m, 5H), 2.50-1.27 (m, 16H)。

實施例 3: 製備化合物 VIIIa

步驟一：

【0045】氮氣保護下，於-78℃向化合物 Xa(39 克)的無水四氫呋喃(150 毫升)溶液中滴加正丁基鋰(61 毫升，2.5 M 己烷溶液)。在-78℃攪拌 1 小時後，滴加化合物 IXa(30 克，參照文獻合成：*J. Am. Chem. Soc.* 1985, 107, 1421.)的無水四氫呋喃(100 毫升)溶液。在-78℃攪拌 1 小時後，用水淬滅，加入乙酸乙酯和水分層，收集有機相。將有機相濃縮，藉由管柱層析分離得到化合物 XIVa(53.0 克，收率 91%)。

XIVa: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.46-7.16 (m, 7H), 6.91 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.05-5.95 (m, 1H), 5.87-5.71 (m, 1H), 5.64 (s, 1H), 5.08

(s, 2H), 5.05-4.89 (m, 4H), 4.70-4.60 (m, 1H), 3.90-3.42 (m, 5H), 2.50-1.27 (m, 16H)。

步驟二：

【0046】氮氣保護下，於 0℃ 向化合物 XIVa(45.4 克)的無水二氯甲烷(200 毫升)溶液中加入氯鉻酸吡啶鹽(40 克)。將反應混合物緩慢升溫至 20℃ 並攪拌 2 小時。反應混合物藉由矽藻土過濾。將濾液濃縮，藉由管柱層析分離得到化合物 XVa(38.3 克，收率 85%)。

XVa: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.72 (dd, $J = 11.3, 7.8$ Hz, 1H), 7.45-7.26 (m, 5H), 7.22 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.07 (dd, $J = 8.0, 1.9$ Hz, 1H), 6.06-5.90 (m, 1H), 5.80-5.70 (m, 1H), 5.08 (s, 2H), 5.03-4.87 (m, 4H), 4.65-4.55 (m, 1H), 3.95-3.78 (m, 3H), 3.76-3.66 (m, 1H), 3.52-3.38 (m, 1H), 2.60-1.26 (m, 16H)。

步驟三：

【0047】氮氣保護下，將化合物 XVa(24.3 克)溶於無水四氫呋喃(250 毫升)，於 0℃ 滴加(R)-2-甲基-CBS-噁唑硼烷(55 毫升，1 M 甲苯溶液)。將反應混合物降溫至 -30℃，加入硼烷-二甲硫醚絡合物(30 毫升，2 M 四氫呋喃溶液)。在 -30℃ 攪拌 1 小時後，加入甲醇淬滅。加入 5% 氯化銨水溶液和乙酸乙酯，收集有機相。將有機相濃縮，藉由管柱層析分離得到化合物 VIIIa(24.5 克，99%)。

VIIIa: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.46-7.16 (m, 7H), 6.91 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.05-5.95 (m, 1H), 5.87-5.71 (m, 1H), 5.64 (s, 1H), 5.08 (s, 2H), 5.05-4.89 (m, 4H), 4.70-4.60 (m, 1H), 3.90-3.42 (m, 5H), 2.50-1.27 (m, 16H)。

實施例 4: 製備化合物 VIIa

【0048】氮氣保護下，將化合物 VIIa(24.4 克)溶於無水二氯甲烷(100 毫升)。於 20℃ 依次加入第三丁基二甲基氯矽烷(11.3 克)和咪唑(8.5 克)。反應混合物在 20℃ 下攪拌 2 小時後，用冰水淬滅。溶液分層後收集二氯甲烷相。將有機相濃縮，用管柱層析分離得到化合物 VIIa(25.1 克，收率 83%)。

VIIa: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.44 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.39 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.35-7.27 (m, 2H), 7.20 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.05-5.91 (m, 1H), 5.85-5.72 (m 1H), 5.61 (s, 1H), 5.07 (s, 2H), 5.04-4.90 (m, 4H), 4.65-4.55 (m, 1H), 3.90-3.39 (m, 5H), 2.35-1.35 (m, 16H), 0.93 (s, 9H), 0.12 (d, $J = 11.9$ Hz, 6H)。

實施例 5: 製備化合物 VIa

【0049】氮氣保護下，在 20℃ 將化合物 VIIa(25.1 克)溶於無水二氯甲烷(80 毫升)，然後加入八羰基二鈷(15.6 克)。在 20℃ 攪拌 1 小時後，濃縮除去二氯甲烷。粗品溶於無水乙腈(80 毫升)，氮氣保護下反應混合物加熱至回流並攪拌 2 小時。將反應混合物降溫至 20℃，濃縮。粗品藉由管柱層析分離得到化合物 VIa(26.0 克，收率 99%)。

VIa: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.44-7.16 (m, 6H), 6.95 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.85-5.69 (m, 1H), 5.60-5.45 (m, 1H), 5.06 (s, 2H), 5.01-4.87 (m, 2H), 4.56-4.48 (m, 1H), 3.90-3.30 (m, 5H), 2.69 (dd, $J = 18.8, 6.3$ Hz, 1H), 2.50-1.25 (m, 18 H), 0.82 (s, 9H), 0.13 (m, 6H)。

實施例 6: 製備化合物 VIa

【0050】在 60°C 將化合物 VIIa(2.9 克),氯化鈮(0.1 克), 四甲基硫脲(0.1 克)和氯化鋰(0.2 克)的四氫呋喃混合物與一氧化碳反應 60 小時。將混合物降溫至 20°C, 加水淬滅反應, 加乙酸乙酯萃取, 收集有機相。將有機相濃縮, 藉由管柱層析分離得到化合物 VIa (2.5 克, 收率 85%)。

VIa: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.44-7.16 (m, 6H), 6.95 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.85-5.69 (m, 1H), 5.60-5.45 (m, 1H), 5.06 (s, 2H), 5.01-4.87 (m, 2H), 4.56-4.48 (m, 1H), 3.90-3.30 (m, 5H), 2.69 (dd, $J = 18.8, 6.3$ Hz, 1H), 2.50-1.25 (m, 18 H), 0.82 (s, 9H), 0.13 (m, 6H)。

實施例 7: 製備化合物 I (曲前列尼爾)

步驟一:

【0051】在 20°C, 向化合物 VIa(26 克)的乙醇(170 毫升)溶液中依次加入無水碳酸鉀(1.3 克)和 10%鈮碳(6.5 克)。反應混合物在 60psi 氫氣壓力和 20°C 下氫化 15 小時。藉由矽藻土過濾反應混合物。將乙醇濾液濃縮至 120 毫升得化合物 Va 乙醇溶液, 無需純化直接用於下一步反應。

步驟二:

【0052】氮氣保護下, 將上述化合物 Va 的乙醇溶液降溫至 -10°C, 加入硼氫化鈉(1.55 克), 在 -10°C 繼續攪拌 3 小時。反應完畢, 用飽和氯化銨水溶液淬滅, 加入二氯甲烷分層。收集有機相, 有機相濃縮得到黃色油狀粗產物 IVa, 粗產物溶於甲醇後, 直接用於下一步。

步驟三:

【0053】氮氣保護下，將上述化合物 IVa 的甲醇溶液降溫至 0℃，加入對甲苯磺酸(780 毫克)。反應混合物升溫至 20℃ 並攪拌 2 小時。反應完畢，加入飽和碳酸氫鈉水溶液淬滅，加入二氯甲烷分層。收集有機相，將有機相濃縮，用甲苯再結晶後得到白色固體 IIIa(10.5 克，3 步收率 75%)。

IIIa: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6.90 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 3.61 (td, $J = 9.9, 6.2$ Hz, 1H), 3.52 (s, 1H), 2.73-2.42 (m, 4H), 2.30-2.20 (m, 1H), 2.11-2.01 (m, 1H), 1.99-1.84 (m, 1H), 1.77-1.23 (m, 13H), 1.23-1.14 (m, 1H), 1.14-1.02 (m, 1H), 0.91 (t, $J = 6.6$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 155.2, 141.9, 127.0, 126.1, 120.5, 113.9, 77.7, 73.0, 52.7, 42.4, 42.0, 38.3, 36.1, 34.6, 34.2, 33.2, 29.6, 26.6, 26.5, 23.7, 14.4。

步驟四：

【0054】氮氣保護下，將化合物 IIIa(3 克)溶於丙酮，依次加入氯乙腈(5.8 毫升)，四丁基溴化銨(290 毫克)和碳酸鉀(12.4 克)。反應混合物加熱至 70℃，並在 70℃ 反應 14 小時。反應完畢，將反應混合物冷卻至 20℃，經矽藻土過濾，濃縮濾液。管柱層析分離後得到化合物 IIa(3.6 克，99%)。

IIa: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.14 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.75 (s, 2H), 3.80-3.70 (m, 1H), 3.80-3.70 (m, 1H), 2.84-2.69 (m, 2H), 2.56-2.44 (m, 2H), 2.31-1.20 (m, 17H), 0.90 (t, $J = 6.7$ Hz, 3H)。

步驟五：

【0055】氮氣保護下，將化合物 IIa(3.6 克)溶於甲醇(80 毫

升)，緩慢加入 30%氫氧化鉀水溶液。將反應混合物加熱至 60℃，並在 60℃反應 3 小時，減壓濃縮除去甲醇，得到淺褐色粗產物。在乙醇-水中結晶得到白色固體純產物曲前列尼爾(3.0 克，收率 86%)。

I: $[\alpha]_D^{25} +45.2$ (c 10 mg/mL, MeOH); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.05 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.67-3.57 (m, 1H), 3.56-3.46 (m, 1H), 2.80-2.45 (m, 4H), 2.33-2.23 (m, 1H), 2.13-2.02 (m, 1H), 1.97-1.87 (m, 1H), 1.76-1.04 (m, 15H), 0.92 (t, $J = 6.7$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 173.0, 156.6, 142.2, 128.7, 127.2, 122.5, 110.9, 77.7, 72.9, 66.7, 52.8, 42.3, 42.0, 38.3, 36.1, 34.6, 34.1, 33.2, 29.6, 26.6, 26.5, 23.7, 14.4。

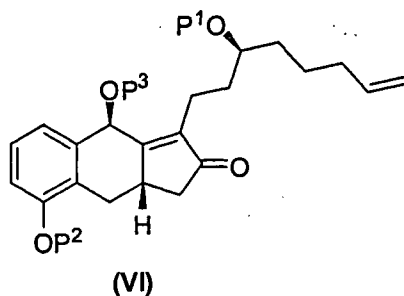
【0056】由於已根據其特殊的實施方案描述了本發明，某些修飾和等價變化對於精通此領域的技術人員是顯而易見的且包括在本發明的範圍內。

【符號說明】

無

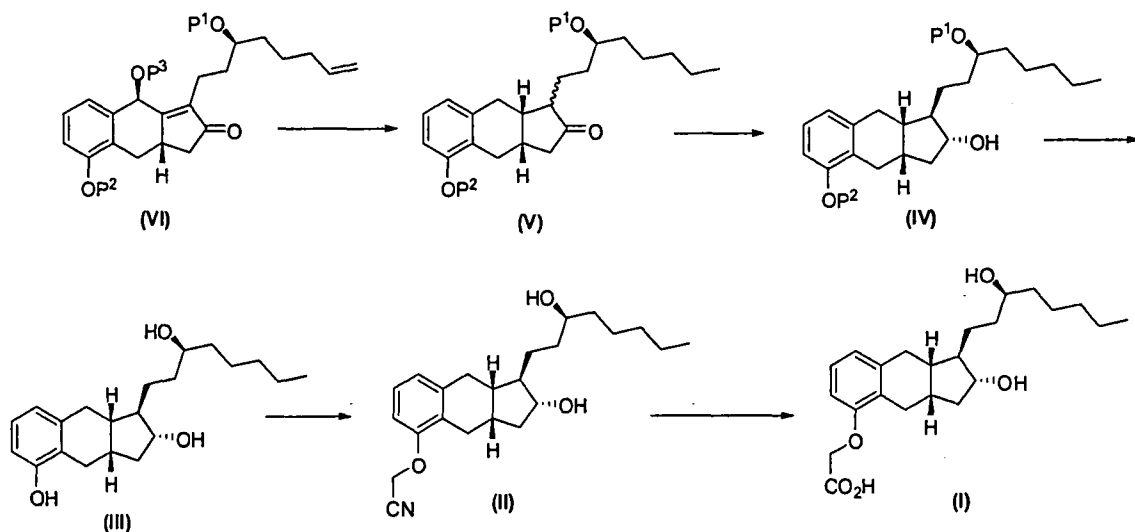
申請專利範圍

1. 一種式(VI)所示的化合物，



其中， P^1 ， P^2 和 P^3 各自獨立地分別為氫或經基保護基。

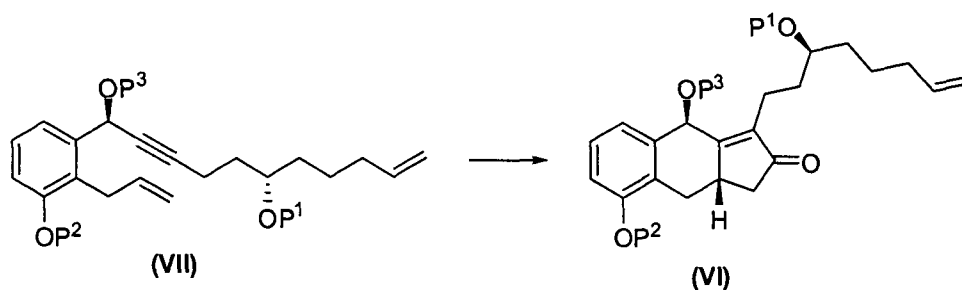
2. 如申請專利範圍第 1 項所述的化合物，其中 P^1 為氫、取代或非取代的 C_{1-10} 烷基， P^2 為氫、取代或非取代的 C_{1-10} 烷基， P^3 為氫或 $-SiR^1R^2R^3$ ，其中 R^1 、 R^2 和 R^3 各自分別為 C_{1-10} 的直鏈或支鏈烷基、 C_{3-10} 的環烷基、或取代或非取代的 C_{6-10} 芳基。
3. 一種曲前列尼爾的製備方法，其特徵在於包括如下步驟，



化合物(VI)經過還原得到化合物(V)，化合物(V)經過還原得到化合物(IV)，化合物(IV)脫除保護基後得到化合物(III)，化合物(III)與氯乙腈反應得到化合物(II)，化合物(II)水解得到曲前列尼爾，

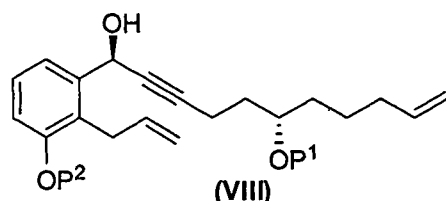
其中， P^1 ， P^2 和 P^3 如申請專利範圍第 1 或 2 項中所定義。

4. 如申請專利範圍第 3 項所述的製備方法，其中該化合物(VI)還原得到化合物(V)爲鈀碳催化加氫還原。
5. 如申請專利範圍第 3 或 4 項所述的製備方法，其中該化合物(V)還原得到化合物(IV)使用的還原劑爲硼氫化鈉。
6. 一種如申請專利範圍第 1 項所述的式(VI)所示的化合物的製備方法，其特徵在於，包括化合物(VII)的閉環反應得到化合物(VI)的步驟，



其中， P^1 、 P^2 、 P^3 如申請專利範圍第 1 或 2 項中所定義。

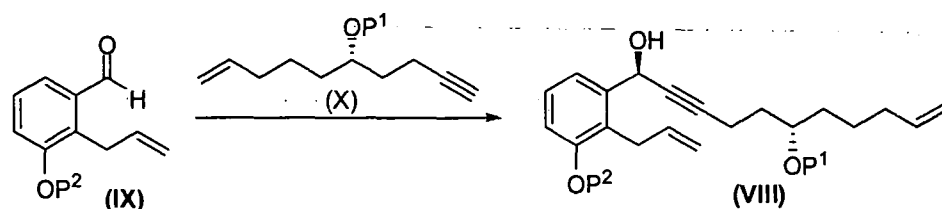
7. 如申請專利範圍第 6 項所述的製備方法，其中該化合物(VII)與八羰基二鈷反應得到化合物(VI)，或者化合物(VII)在鈀催化劑作用下與一氧化碳反應得到化合物(VI)。
8. 如申請專利範圍第 7 項所述的製備方法，其中該鈀催化劑爲氯化鈀。
9. 一種式(VIII)所示的化合物，



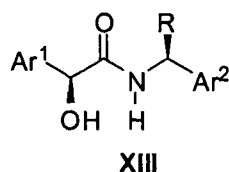
其中， P^1 、 P^2 如申請專利範圍第 1 或 2 項中所定義。

10. 一種如申請專利範圍第 9 項所述的式(VIII)所示的化合物的製備方法，其特徵在於，包括化合物(X)在手性化合物和有機鋅

化合物的作用下與化合物(IX)反應得到化合物(VIII)的步驟，

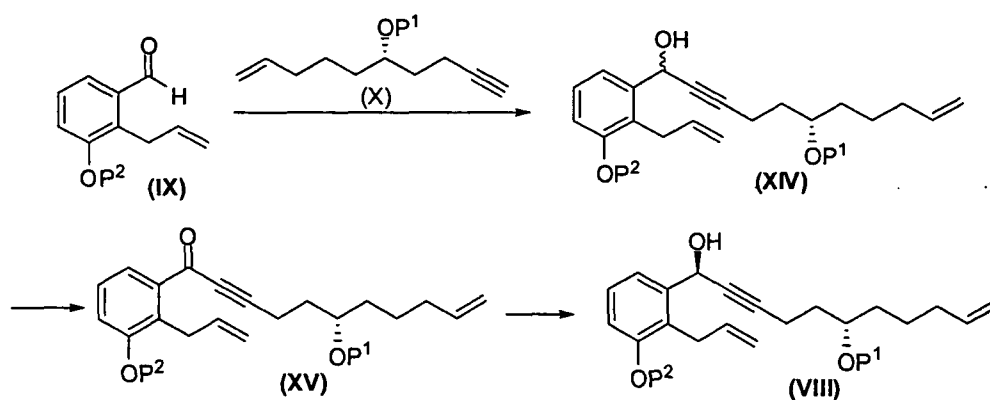


其中， P^1 、 P^2 如申請專利範圍第 1 或 2 項中所定義，該手性化合物為如式 XIII 所示的化合物，



其中， Ar^1 和 Ar^2 為取代或非取代的芳基，該芳基選自苯基或萘基，其視需要被 1 至 5 個選自鹵素、三氟甲基、甲氧基、胺基、氰基、硝基、苯基或 C_{1-6} 烷基的取代基取代；R 為取代或非取代的 C_{1-6} 烷基。

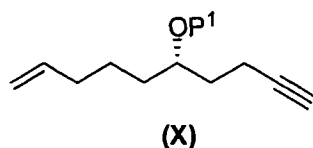
11. 如申請專利範圍第 10 項所述的式(VIII)所示的化合物的製備方法，其中，該芳基為苯基。
12. 如申請專利範圍第 10 項所述的式(VIII)所示的化合物的製備方法，其中，R 為甲基。
13. 如申請專利範圍第 10 項所述的製備方法，其中該有機鋅化合物為 ZnR'_2 ，其中 R' 為取代或非取代的 C_{1-6} 烷基。
14. 如申請專利範圍第 13 項所述的製備方法，其中 R' 為甲基。
15. 一種如申請專利範圍第 9 項所述的式(VIII)所示的化合物的製備方法，其特徵在於包括如下步驟，



- 1) 化合物(X)與化合物(IX)反應得到化合物(XIV)，
- 2) 化合物(XIV)經過氧化得到化合物(XV)，
- 3) 化合物(XV)在手性試劑的作用下不對稱還原得到化合物(VIII)；

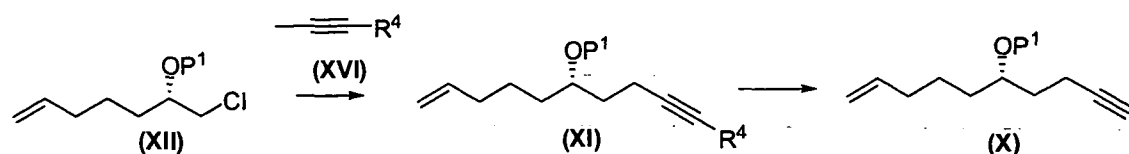
其中， P^1 、 P^2 如申請專利範圍第1或2項中所定義。

16. 如申請專利範圍第15項所述的製備方法，其中該步驟1)的反應在鹼的作用下進行。
17. 如申請專利範圍第16項所述的製備方法，其中該步驟1)的鹼為有機鋰化合物。
18. 如申請專利範圍第17項所述的製備方法，其中該步驟1)的鹼為正丁基鋰。
19. 如申請專利範圍第15至18任意一項所述的製備方法，其中該步驟3)中的手性試劑為(*R*)-CBS試劑。
20. 一種式(X)所示的化合物，



其中， P^1 如申請專利範圍第1或2項中所定義。

21. 一種如申請專利範圍第20項所述的式(X)所示的化合物的製備方法，其特徵在於，包括如下步驟，



1) 化合物(XVI)與化合物(XII)反應得到化合物(XI)，

2) 化合物(XI)在鹼的作用下得到化合物(X)，

其中， P^1 如申請專利範圍第 1 或 2 項中所定義， R^4 為 $-\text{SiR}^1\text{R}^2\text{R}^3$ ，其中 R^1 、 R^2 和 R^3 各自分別為 C_{1-10} 的直鏈或支鏈烷基、 C_{3-10} 的環烷基、或取代或非取代的 C_{6-10} 芳基。

22. 如申請專利範圍第 21 項所述的製備方法，其中該步驟 1) 的反應在鹼的作用下進行。

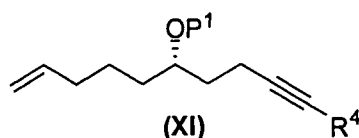
23. 如申請專利範圍第 22 項所述的製備方法，其中該步驟 1) 的鹼為有機鋰化合物。

24. 如申請專利範圍第 23 項所述的製備方法，其中該步驟 1) 的鹼為正丁基鋰。

25. 如申請專利範圍第 21 至 24 任意一項所述的製備方法，其中該步驟 2) 中的鹼為無機鹼。

26. 如申請專利範圍第 25 項所述的製備方法，其中該步驟 2) 中的鹼為氫氧化鈉。

27. 一種式(XI)所示的化合物，



其中， P^1 和 R^4 如如申請專利範圍第 21 項中所定義。