

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D493/04

[12] 发 明 专 利 说 明 书

C07D491/04 C07D413/04

C07D417/04 C07D405/04

C07D401/04 C07D403/04

A61K 31/4184 A61K 31/423

A61K 31/428 A61K 31/4709

A61P 35/00

[21] ZL 专利号 99815116.5

[45] 授权公告日 2003 年 10 月 1 日

[11] 授权公告号 CN 1122668C

[22] 申请日 1999.12.20 [21] 申请号 99815116.5

[30] 优先权

[32] 1998.12.22 [33] CH [31] 2530/1998

[86] 国际申请 PCT/EP99/10129 1999.12.20

[87] 国际公布 WO00/37473 英 2000.6.29

[85] 进入国家阶段日期 2001.6.26

[71] 专利权人 诺瓦提斯公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 K-H·阿尔特曼 G·博尔德

G·卡拉瓦蒂 A·弗洛斯海默

审查员 穆森昌

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所

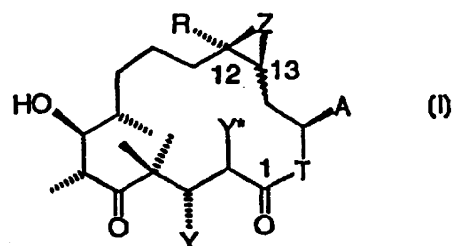
代理人 刘金辉

权利要求书 5 页 说明书 102 页

[54] 发明名称 环氧噻酮衍生物，其制备方法及其
药物组合物

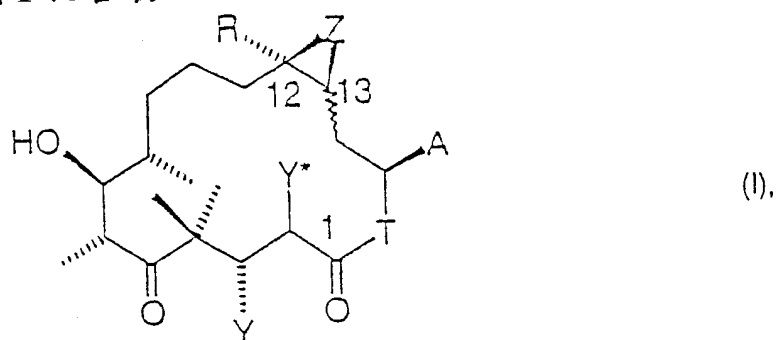
[57] 摘要

本发明涉及有效抗肿瘤的式(I)化合物，其中各
基团具有说明书所给出的含义。



I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 一种式 I 化合物:



其中

T 为 O;

A 为式 Ia 的基团:



其通过标有箭头的两个碳原子之一与根据式 I 的分子的基团键合, 且其中

X 为 S; O; NH; N (alk); 其中 alk 为低级烷基、羟基-低级烷基、未取代或取代的氨基-低级烷基、或 $C(Rk^*)=C(Rk^{**})$, 其中 Rk^* 和 Rk^{**} 各自独立地为 H 或低级烷基、而

Rk 为 H、低级烷基、未取代或取代的氨基-低级烷基、卤素-低级烷基或羟基-低级烷基;

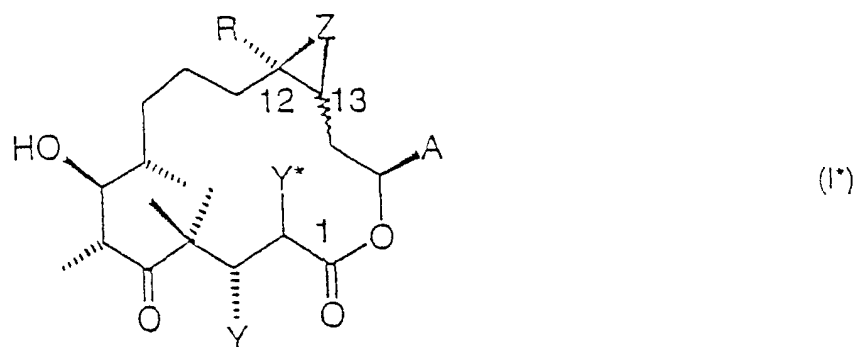
Y 为 OH 且 Y^* 为氢, 或者 -Y 和 - Y^* 一起形成键 (以使它们与连接两个带 -Y 和 - Y^* 的碳原子的邻接键一起形成双键);

R 为氢或低级烷基;

且 Z 为 O 或 -Z- 为两个键接碳原子之间的键;

或其盐。

2. 根据权利要求 1 的化合物, 它是式 I* 表示的化合物



其中

A 为式 Ia 的基团:



其通过标有箭头的两个碳原子之一与根据式 I 的分子的基团键合, 且其中

X 为 S; O; NH; N (alk); 其中 alk 为低级烷基; 或 C (Rk*) = C (Rk**), 其中 Rk* 和 Rk** 各自独立地为 H 或低级烷基; 和

Rk 为 H、低级烷基、卤素-低级烷基或羟基-低级烷基;

Y 为 OH 且 Y* 为氢, 或者 -Y 和 -Y* 一起形成键 (以使它们与连接两个带 -Y 和 -Y* 的碳原子的邻接键一起形成双键);

R 为氢或低级烷基;

且 Z 为 O 或 -Z- 为两个键接碳原子之间的键;

或其盐。

3. 根据权利要求 2 的式 I* 化合物, 其中

A 为式 Ia 的基团,

其通过 X 对位上的标有箭头的碳原子与根据式 I 的分子的基团键合, 且其中

X 为 S; O; NH; N (alk); 或 C (Rk*) = C (Rk**), 其中 Rk* 和 Rk** 各自独立地为 H 或低级烷基; 和

Rk 为 H、低级烷基、卤素-低级烷基或羟基-低级烷基;

Y 为 OH 且 Y* 为氢, 或者 -Y 和 -Y* 一起形成键;

R 为氢或低级烷基;

且 Z 为 O 或 -Z- 为两个键接碳原子之间的键；
或其盐。

4. 根据权利要求 1 的式 I 化合物，其中
T 为 O；

A 为式 Ia 的基团，其通过标有箭头的两个碳原子之一与根据式 I 的分子的基团键合，且其中

X 为 S, O, NH, N(CH₃), N(CH₂CH₂OH), N(CH₂CH₂NH₂),
N(CH₂CH₂N(CH₃)₂), 或 CH=C(Rk*), 其中 Rk* 为 H 或甲基；
和

Rk 为 H、甲基、乙基、羟基甲基、氨基甲基、氨基乙基、二甲氨基甲基或氟甲基；

R 为氢、甲基或乙基；和

Z 为 O 或 -Z- 为两个键接碳原子之间的键；

或其盐；其中以波浪线表征的键表示式 I 化合物以顺-或反-形式存在。

5. 根据权利要求 1 的式 I 化合物，其中
T 为 O；

A 为式 Ia 的基团，其通过标有箭头的两个碳原子之一与根据式 I 的分子的基团键合，且其中

X 为 S, O, NH, N(CH₃), N(HC₂CH₂OH), 或 CH=C(Rk*),
其中 Rk* 为 H 或甲基；和

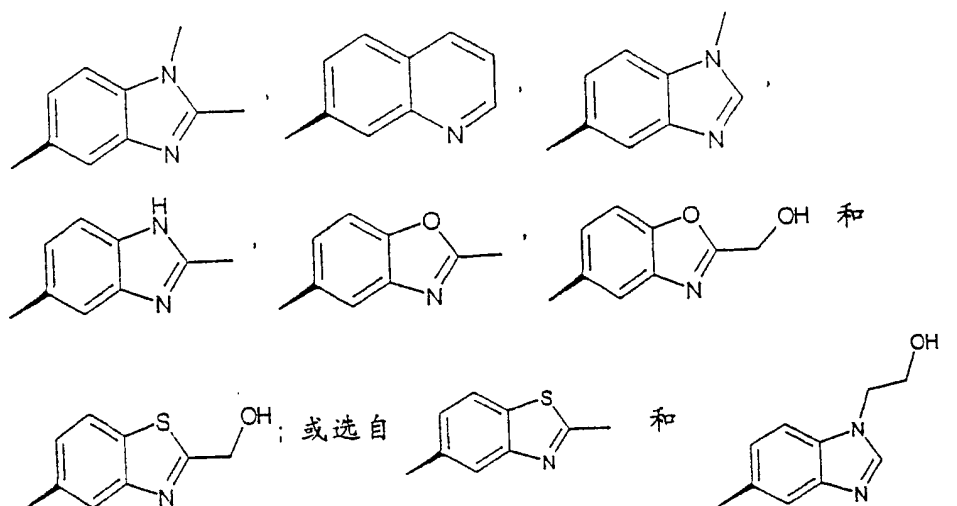
Rk 为 H、甲基、乙基或羟基甲基；

R 为氢、甲基或乙基；和

Z 为 O 或 -Z- 为两个键接碳原子之间的键；

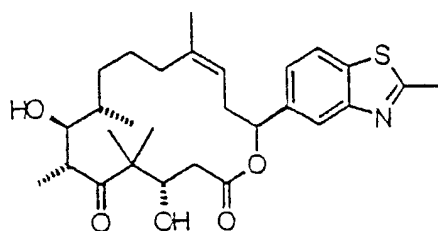
或其盐；其中存在以波浪线表征的键以表示式 I 化合物以顺-或反-形式存在。

6. 根据权利要求 1 的式 I 化合物，其中  A
表示选自下式基团的基团



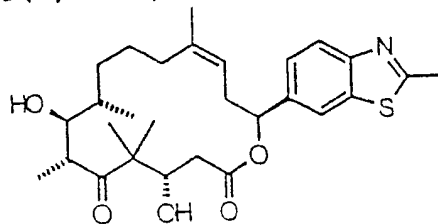
R 为氢、甲基或乙基；Z 为 0，或 -Z- 为两个键接碳原子之间的键；Y 为羟基；Y* 为氢；且 T 为 0；和以波浪线表征的键使得式 I 化合物以顺-形式存在；或其可药用盐。

7. 一种根据权利要求 1 的化合物，由下式表征：



19

8. 一种根据权利要求 1 的化合物，由下式表征：

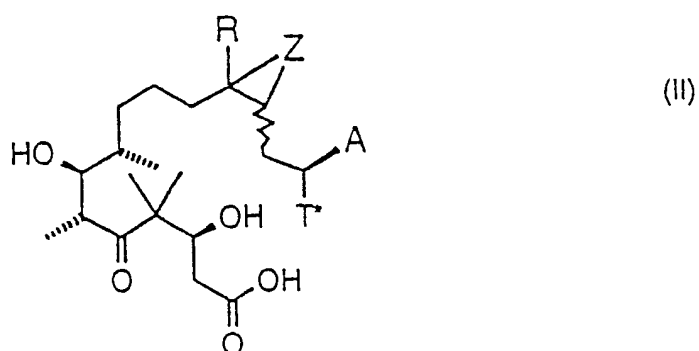


27

9. 一种药物组合物，包含根据权利要求 1-8 中任一项的式 I 化合物或其盐，条件是存在成盐基团，以及一种或多种可药用载体。

10. 根据权利要求 1-8 中任一项的式 I 化合物在制备用于治疗肿瘤疾病的药物产品中的用途。

11. 制备根据权利要求 1 的式 I 化合物的方法，其特征在于环化式 II 的酸：



其中 T*为羟基, A、Z 和 R 具有对式 I 化合物所给的含义, 且其中不应参与反应的官能基必要的话以被保护形式存在, 且若需要, 然后除去任何保护基团,

以及若需要, 将可得到的式 I 化合物转化为不同的式 I 化合物; 将可得到的式 I 游离化合物转化为盐; 将可得到的式 I 化合物的盐转化为另一盐或式 I 游离化合物; 和/或将可得到的式 I 化合物的异构体混合物分离为异构体。

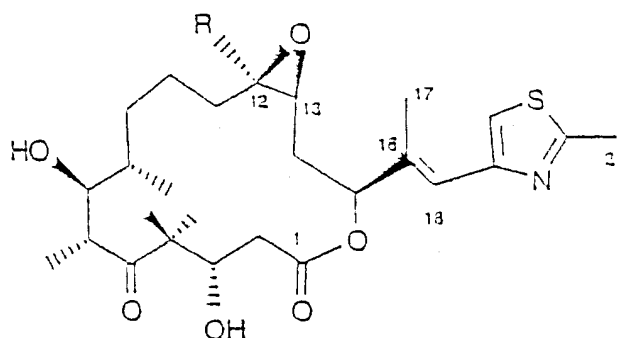
环氧噻酮衍生物，其制备方法及其药物组合物

发明概述

本发明涉及一类新的环氧噻酮 (epothilone) 衍生物，这些化合物和新的中间体的生产、含有这些化合物的药物制剂以及这些化合物在治疗温血动物如人中的用途，或它们在生产用于温血动物如人的治疗中的药物制剂中的用途。

发明背景

环氧噻酮衍生物 A 和 B 代表一类新的下式所示微管稳定化细胞毒性试剂 (参见 Gerth, K.等, J. Antibiot. 49, 560-3 (1966)):



其中 R 为氢 (环氧噻酮 A) 或甲基 (环氧噻酮 B)。

这些化合物优于 Taxol[®]，后者为一种已经引入治疗肿瘤的化疗产品，具有相同的作用机理但具有许多缺点，如非常差的水溶性，使得药物制剂的制备非常困难 (目前，这类制剂通常的特征在于载体材料的毒副作用) 且对许多肿瘤无效。优点如下：

a) 它们具有较好的水溶性且因此更容易用于制剂。

b) 已报道了在细胞培养试验中，它们也对细胞增殖具有活性，因 P-糖蛋白流出泵的活性使它们具有“广谱抗药性”，其对用包括 Taxol[®] 在内的其它化疗药治疗具有抗性 (参见 Bolag, D. M.等, “环氧噻酮，一类新的具有类似 Taxol 的作用机理的微管稳定化药物”，癌研究, 55, 2325-33 (1995))。以及

c) 可以证明它们在体外对具有改性 β -微管蛋白的耐 Taxol[®] 的卵巢癌细胞系仍然非常有效 (参见 siehe Kowalski, R. J.等, J. Biol. Chem., 272 (4), 2534-2541 (1997))。

可以类似于对 Taxol 所述的方式来进行环氧噻酮的药物应用, 例如用于肿瘤治疗, 例如参见 US5 641 803、US5 496 804、US5 565 478。环氧噻酮的一个缺点是较低的治疗指数, 即在必需剂量和最大耐受剂量之间的剂量范围非常小。

同时, 许多环氧噻酮衍生物已经公开在对新的、更有效和更多功能的产品的研究中。

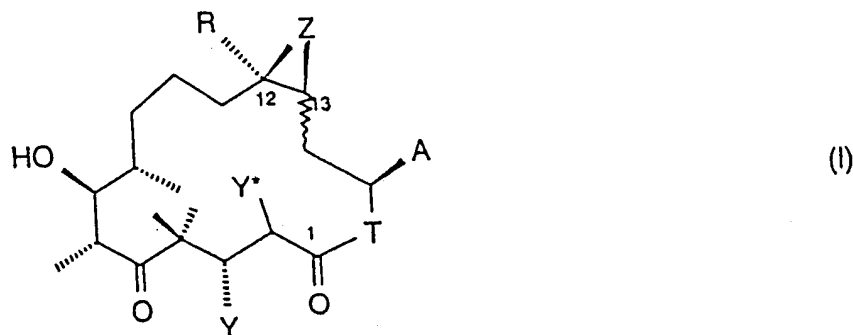
直到现在, 所有文献中描述的环氧噻酮含有示于上式 C-16 处的甲基。为了使该杂环 (在环氧噻酮 A 和 B 情况下, 为甲基噻唑基环) 位于 C-16 和 C-18 之间的共轭双键的平面之外, 假设该甲基 (C-17) 是必需的且假设这对其效力而言是必需的。

本发明的目的是提供一类新的环氧噻酮衍生物, 其具有新型结构且通过其有利的生物学和药理学性能, 能够扩展用于特别控制增殖性疾病如肿瘤的医疗设备。另外, 必须发现与环氧噻酮 A 和 B 相比具有改进治疗指数的化合物。

本发明的详细描述

令人惊奇的是, 已经发现了一类新的环氧噻酮衍生物, 它们是药理学上高度有效的, 尽管在环氧噻酮的 C-16 上不存在甲基且即使所产生的杂环位于 C-16/C-18 双键的平面上。

本发明涉及该类新的环氧噻酮衍生物。所述化合物为式 I 化合物:



其中

T 为 O、NH 或 N (alkyl), 其中 alkyl 为烷基, 尤其是低级烷基;

A 为式 Ia 的基团:



其通过标有箭头的两个碳原子之一与根据式 I 的分子的基团键合, 尤其通过低级碳原子 (在稠合杂环中更靠近氮的碳原子或位于 X 原子对位的碳原子), 且其中

X 为 S; O; NH; N (alk); 其中 alk 为烷基、羟基-低级烷基、未取代或取代的氨基-低级烷基或氨基甲酰基-低级烷基; N (ar), 其中 ar 为芳基; C (Rk*)=N、N=C (Rk*) 或 C (Rk*)=C (Rk**), 其中 Rk* 和 Rk** 各自独立地为 H、烷基 (尤其是低级烷基)、未取代或取代的氨基-低级烷基、氨基甲酰基-低级烷基或特别是卤素-低级烷基或羟基-低级烷基, 或进一步为氨基-低级烷基; 和

Rk 为 H、烷基 (尤其是低级烷基)、未取代或取代的氨基-低级烷基、氨基甲酰基-低级烷基或特别是卤素-低级烷基或羟基-低级烷基; Y 为 OH 且 Y* 为氢, 或者 -Y 和 -Y* 一起形成键 (以使它们与连接两个带 -Y 和 -Y* 的碳原子的邻接键一起形成双键);

R 为氢、低级烷基或卤素-低级烷基;

且 Z 为 O 或 -Z- 为两个键接碳原子之间的键;

或其盐。

这些化合物具有有利的药物性能。例如它们对广谱抗药性细胞系和肿瘤具有活性和/或它们相对于天然环氧噻酮具有改进的治疗指数。

前文和后文中所用的通用术语优选在本公开范围内具有下列含义, 除非另有所指:

前缀“低级”表示具有至多为 7 (包括 7) 个、尤其是至多 4 (包括 4) 个碳原子的基团, 所述基团为未支化的或支化的, 具有一个或多个支链。

当化合物、盐等使用复数时, 这还意指单一的化合物、盐等 (作为不定冠词或作为数字的“a”表示“一”)。

任选存在于取代基中的不对称碳原子可以(R)、(S)或(R, S)构型存在, 优选以(R)或(S)构型存在。双键或环上的取代基, 例如式 I 中的 Z 键合于其上的碳原子上的取代基可以顺-(=Z-)或反-(=E-)形式存在。本发明化合物因此可以异构体的混合物或以纯异构体存在, 优选以纯非对映异构体存在。

T 为 O、NH 或 N(烷基), 尤其是 O 或 NH, 优选 O。

基团 A 通过式 Ia 中标有箭头的两个碳原子之一键于式 I 分子的基团上。键合优选通过位于 X 对位的 A 的苯环部分的碳原子进行。

烷基优选为具有 1-10 个碳原子的烷基, 优选低级烷基, 尤其是甲基。

低级烷基为未支化的或具有一个或多个支链且特别是甲基或乙基。

芳基优选为具有 6-14 个碳原子的芳族基团, 尤其是苯基、萘基、茚基或菲基, 其中所述基团是未取代的或被一个或多个取代基、优选至多 3 个取代基、主要是一个或两个取代基取代, 取代基尤其是选自如下的那些: 氨基; 低级链烷酰基氨基, 尤其是乙酰基氨基; 卤素, 尤其是氟、氯或溴; 低级烷基, 尤其是甲基或乙基或丙基; 卤素-低级烷基, 尤其是三氟甲基; 羟基; 低级烷氧基, 尤其是甲氧基或乙氧基; 苯基-低级烷氧基, 尤其是苄氧基; 硝基, 氰基, C₈-C₁₂ 烷氧基, 尤其是正癸氧基, 氨基甲酰基, 低级烷基-氨基甲酰基, 如 N-甲基-或 N-叔丁基氨基甲酰基, 低级链烷酰基, 如乙酰基, 苯氧基, 卤素-低级烷氧基, 如三氟甲氧基或 1, 1, 2, 2-四氟乙氧基, 低级烷氧基羰基, 如乙氧基羰基, 低级烷基巯基, 如甲基巯基, 卤素-低级烷基巯基, 如三氟甲基巯基, 羟基-低级烷基, 如羟甲基或 1-羟基甲基, 低级链烷磺酰基, 如甲磺酰基, 卤素-低级链烷磺酰基, 如三氟甲磺酰基, 苯基磺酰基, 二羟基硼杂(bora)(-B(OH)₂), 2-甲基嘧啶-4-基, 噁唑-5-基, 2-甲基-1, 3-二氧戊环-2-基, 1H-吡唑-3-基, 1-甲基吡唑-3-基; 以及与两个相邻碳原子键合的低级亚烷二氧基, 如亚甲二氧基。

卤素尤其是氟、氯、溴或碘, 特别是氟或氯。

卤素低级烷基为特别被卤素如氟或氯取代的甲基或乙基，尤其是氟甲基或氯甲基。

羟基低级烷基特别为被羟基在端部取代的低级烷基，优选羟甲基或羟乙基，尤其是2-羟基乙基。

未取代或取代的氨基低级烷基特别是被氨基或取代氨基在端部取代的低级烷基，其中优选存在一个或两个低级烷基作为氨基取代基；优选氨基甲基，2-氨基乙基，N-甲基氨基甲基，2-(N-甲基氨基)乙基，N，N-二甲基氨基甲基或2-(N，N-二甲基氨基)乙基。

氨基甲酰基低级烷基特别是被-C(O)NH₂在端部取代的低级烷基，优选氨基甲酰基甲基或2-氨基甲酰基乙基。

当这些基团存在时，基团 R_k、R_k*和 R_k**之一优选为氢且其余的也各自为氢，或优选一个为低级烷基(如甲基)、卤素-低级烷基(如氟甲基)或羟基-低级烷基(如羟甲基或羟乙基)，而其余的为氢，或一个为未取代或取代的氨基低级烷基，尤其是氨基乙基、2-氨基乙基、N-甲基氨基甲基、2-(N-甲基氨基)乙基、N，N-二甲基氨基甲基或2-(N，N-二甲基氨基)乙基，而其余的为氢。

-Y和-Y*或者形成键，从而与连接带Y和Y*的碳原子的键一起构成双键，或优选Y为羟基和Y*为氢。

当存在时，基团 R_k、R_k*和 R_k**之一优选为甲基或羟甲基，而其余的为氢，或者基团 R_k、R_k*和 R_k**之一为2-羟基乙基、氨基甲基、2-氨基乙基、N，N-二甲基氨基甲基或氨基甲酰基甲基，而其余的为氢。

若 R_k*和 R_k**不存在，则优选 R_k 为氢、甲基或羟甲基，或乙基。

R 优选为氢，甲基或氟甲基，还有乙基。

Z 为 O，此时与结合的碳原子形成环氧乙烷，或-Z-为键，从而与在与 Z 键合的两个碳原子之间已经存在的键一起产生双键。

键于带 Z 的碳原子的键的波浪线是指式 I 化合物就由 Z 和两个相邻碳原子形成的环氧环或双键而言可以 Z-(=顺-)形式或以 E-(=反-)形式存在，此外可以这些形式的混合物存在，优选 Z-形式。

盐主要是式 I 化合物的可药用盐。

这类盐例如以酸加成盐由带有碱性氮原子的式 I 化合物形成，优选的酸为无机或有机酸，尤其是可药用盐。合适的无机酸例如为氢卤酸，如盐酸、硫酸或磷酸。合适的有机酸例如为羧酸、膦酸、磺酸或氨基磺酸，例如乙酸、丙酸、辛酸、癸酸、十二烷酸、乙醇酸、乳酸、2-羟基丁酸、葡萄糖酸、葡萄糖单羧酸、富马酸、琥珀酸、己二酸、庚二酸、辛二酸、壬二酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、葡萄糖二酸、半乳糖二酸、氨基酸，如谷氨酸、天冬氨酸、N-甲基甘氨酸、乙酰基氨基乙酸、N-乙酰基天冬酰胺或 N-乙酰基半胱氨酸，丙酮酸、乙酰乙酸、磷酸丝氨酸、2-或 3-甘油磷酸、马来酸、羟基马来酸、甲基马来酸、环己烷羧酸、苯甲酸、水杨酸、1-或 3-羟基萘-2-羧酸、3, 4, 5-三甲氧基苯甲酸、2-苯氧基苯甲酸、2-乙酰氧基苯甲酸、4-氨基水杨酸、邻苯二甲酸、苯基乙酸、葡萄糖醛酸、半乳糖醛酸、甲磺酸、乙磺酸、2-羟基乙磺酸、乙烷-1, 2-二磺酸、苯磺酸、2-萘磺酸、1, 5-萘二磺酸、N-环己基氨基磺酸、N-甲基-、N-乙基-或 N-丙基-氨基磺酸或其他有机质子酸，如抗坏血酸。

为了分离或提纯的目的，也可以使用药学上不可接受的盐，如苦味酸盐或高氯酸盐。仅有可药用盐或游离化合物（必要时，以药物制剂形式）能够达到治疗用途，因此这些是优选的。

鉴于游离形式及其盐（包括例如在提纯或鉴别新颖化合物时可以作为中间体的那些盐）形式的新颖化合物之间的密切关系，上下文中在提到游离化合物时还应理解为也涉及相应的盐，若合适和方便的话。

如前文和后文所述，式 I 化合物具有有价值的药理学性能。

式 I 化合物作为微管解聚抑制剂的效力可以如下证明：

在 DMSO 中制备供试化合物的储备溶液（10mM）并在 -20°C 下储存。按已知方式（参见 *siehe Weingarten* 等，“生物化学”，1974, 13: 5529-37）通过两次温度依赖性解聚/聚合循环从猪脑中提取微管蛋白。将微管蛋白的工作储备溶液（即微管蛋白加上与微管有关的蛋白）储存于 -70°C。基本上按照已知方式（参见 *Lin* 等，*Cancer Chem.*

Pharm., 1996, 38: 136-140) 测量供试化合物诱发微管蛋白聚合的程度。简言之, 将 5 微升供试化合物的储备溶液以 20 倍于所需最终浓度与 45 微升水在室温下混合, 然后置于冰上。将猪脑微管蛋白的工作等份试样快速融化, 然后在冰冷的 $2\times\text{MEM}$ 缓冲液 (200mM MES, 2mM EGTA, 2mM MgCl_2 , pH6.7) 中稀释至 2mg/ml [MES=2-吗啉代乙磺酸, EGTA=乙二醇-双-2 (2-氨基乙基) 四乙酸]。通过将 50 微升各稀释的微管蛋白加入供试化合物中开始聚合反应, 然后在室温下于水浴中温育样品 5 分钟。然后将反应混合物置于 Eppendorf 微量离心机中并在室温下再温育 15 分钟。然后以 14, 000rpm 室温离心样品 20 分钟, 以将聚合的微管蛋白与未聚合的微管蛋白分离。作为微管蛋白聚合的间接度量, 通过 Lowry 方法 (CD 分析试剂盒, Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA) 测定上清液 (含有剩余的未聚合的可溶性微管蛋白) 的蛋白浓度, 并使用分光计 (SpectraMax340, Molecular Devices, Sunnydale, CA) 在 750 纳米下测量有色溶液的光密度 (OD)。将用供试化合物处理的样品和赋形剂处理的对照样之间的 OD 差与用含有 $25\mu\text{M}$ 环氧塞酮 (epothilon) B (阳性对照) 的温育液所得结果进行比较。由供试化合物诱发的聚合程度相对于阳性对照 (100%) 表示。通过比较几种浓度的活性, 可以测定 EC_{50} (发生最大聚合的 50% 时的浓度)。对于式 I 化合物, EC_{50} 在 $1\text{-}100\mu\text{M}$ 范围内, 优选在 $1\text{-}50\mu\text{M}$ 范围内, 尤其为 $1\text{-}10\mu\text{M}$ 。

对肿瘤细胞的效力可以如下方式说明:

在 DMSO 中制备供试化合物的储备溶液 (10mM) 并在 -20°C 下储存。人 KB-31 和 (广谱抗药性, P-gp170 表达) KB-8511 表皮样癌细胞来源于 Dr. M. Baker, Roswell Park Memorial Institute (Buffalo, NY, USA) (说明: 还参见 Akiyama 等, Somat. Cell. Mol. Genetics 11, 117-126 (1985) 和 Fojo A. 等, Cancer Res. 45, 3002-3007 (1985))。KB-31 和 KB-8511 均为 KB 细胞系 (ATCC) 的衍生物且为人表皮癌细胞。KB31 细胞可以使用 Dulbecco 改性 Eagle 培养基 (D-MEM) (含有 10% 胎牛血清 (M. A. Bioproducts)、L-谷氨酰胺 (Flow)、青霉

素 (50 单位/ml) 和链霉素 (50 μ g/ml (Flow)) 以单细胞层培养, 然后使它们以约 22 小时的复制时间生长, 且它们的相对平板效率为约 60%。KB-8511 为衍生于 KB-31 细胞系的变体, 使用秋水仙碱 (colchicine) 处理循环得到且与 KB-31 相比对秋水仙碱具有约 40 倍的相对抗药性。将这些细胞在含 5%v/vCO₂ 的温育器中在 37°C 和 80%相对湿度下用 MEMAlpha 培养基温育, 所述培养基含有核糖核苷和脱氧核糖核苷 (Gibco BRL), 补充有 10IU 青霉素、10 μ g/ml 链霉素和 5%胎牛血清。将这些细胞以 1.5×10^3 细胞/孔接种于 96 孔微滴定板中并温育一夜。在第一天加入供试化合物在培养基中的系列稀释液。然后将各板再温育 4 天, 之后用 3.3%v/v 戊二醛固定细胞, 用水洗涤并用 0.05%w/v 亚甲蓝染色。洗涤后, 用 3%HCl 洗脱染料, 并用 SpectraMax340 (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) 于 665 纳米下测量光密度。通过使用 SofrPro2.0 程序 (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) 并使用公式 $[(OD \text{ 处理}) - (OD \text{ 开始})] / [(OD \text{ 对照}) - (OD \text{ 开始})] \times 100$ 适配数学曲线而测定 IC₅₀ 值。IC₅₀ 定义为供试化合物温育期结束时的浓度, 其导致与对照相比每孔的细胞计数为 50% (达到细胞生长的最大抑制的一半时的浓度)。因此式 I 化合物优选显示的 IC₅₀ 在 0.1×10^{-9} - 500×10^{-9} M 范围内, 优选为 0.2-50nM。

还以类似方式对其他肿瘤细胞系进行试验。IC₅₀ 值的范围 (对式 I 化合物, 尤其是优选的式 I 化合物测量的范围) 给于方括号中。A459 (肺; ATCC CCL185) [优选的 IC₅₀ 0.01×10^{-9} - 500×10^{-9} M, 优选 0.01-100nM], NCIH460 (肺) [优选的 IC₅₀ 0.01×10^{-9} - 500×10^{-9} M, 优选 0.02-200nM], HCT-15 (结肠; ATCC CCL225-ATCC=美国典型培养物保藏 (Rockville, MD, USA)) [优选的 IC₅₀ 0.01×10^{-9} - 500×10^{-9} M, 优选 0.05-500nM], HCT-116 (结肠) [优选的 IC₅₀ 0.01×10^{-9} - 500×10^{-9} M, 优选 0.05-200nM], Du145 (前列腺; ATCC No.HTB81; 还参见 Cancer Res.37, 4049-58[1978]) [优选的 IC₅₀ 0.01×10^{-9} - 500×10^{-9} M, 优选 0.05-500nM], PC-3M (前列腺-激素不敏性衍生物, 得自 Dr. I. J. Fidler (MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA) 且衍生自 PC-3,

一种可从 ATCC 得到的细胞系 (ATCC CRL 1435)) [优选的 $IC_{50} 0.01 \times 10^{-9} - 500 \times 10^{-9} M$, 优选 0.05-500nM], MCF-7 (乳房; ATCC HTB22) [优选的 $IC_{50} 0.01 \times 10^{-9} - 500 \times 10^{-9} M$, 优选 0.02-200nM], MCF-7/ADR (乳房, 广谱抗药性; 还参见 Blobe G. C.等, J. Biol. Chem. (1983), 658-664; 与 MDR-7 “野生型” 细胞相比, 该细胞系很大程度上抗 (360-2400 倍) 阿霉素和长春花生物碱)) [优选的 $IC_{50} 0.01 \times 10^{-9} - 500 \times 10^{-9} M$, 优选 0.1-1000nM], 或 MDA231。

体内效力可以如下表明: 所用模型为肿瘤如 KB-31 或 KB-8511 表皮样肿瘤在小鼠中的异种移植物。供试化合物的抗肿瘤效力可以在雌性 BLB/c nu/nu 小鼠中例如对相应的皮下移植细胞系进行测量。为此, 将约 25mg 肿瘤碎片植入各小鼠的左侧 (例如每个剂量 6 只动物)。例如在移植后第 11 天以不同剂量 (例如 0.1; 0.5; 1; 5 和 10mg/kg) 给予供试化合物, 需要的话在两天和两周间之后重复给药, 若需要给药几次。例如在约 2-4 周后 (例如开始处理后两周) 测定肿瘤的体积。通过测量沿两个垂直排列轴的肿瘤直径并根据公开的方法计算肿瘤体积 (参见 Evans 等, Brit. J. Cancer 45, 466-8 (1982))。以被处理动物肿瘤体积的平均增加除以未处理动物 (对照) 肿瘤体积的平均增加来确定抗肿瘤效力, 在乘以 100 后, 表达为 T/C%。根据下式以相对于处理开始时的平均肿瘤体积 (V_0) 的最小平均肿瘤体积 (V_t) 计算肿瘤消退 (%):

$$\% \text{消退} = [1 - (V_t/V_0)] \times 100$$

在本案中, 还可以使用其他细胞系, 例如上面在说明对肿瘤细胞的效力时提到的那些。

由于这些性能, 本发明化合物适于治疗增殖性疾病, 尤其是肿瘤疾病, 包括肿瘤转移; 例如实体瘤如肺肿瘤、乳房肿瘤、结肠直肠肿瘤、前列腺肿瘤、黑素瘤、脑肿瘤、胰腺肿瘤、颈肿瘤、膀胱肿瘤、神经母细胞瘤、咽喉肿瘤, 以及血液细胞的增殖性疾病, 如白血病; 还可以用于治疗其他对用微管解聚抑制剂具有响应的疾病, 如牛皮癣。

式 I 化合物可以单独给药或与一种或多种其他治疗剂联合给药,

可能的联合治疗采用固定联合的形式或本发明化合物和一种或多种其他治疗剂的给药可以错开或相互独立地进行，或固定联合和一种或多种其他治疗剂联合给药。式 I 化合物此外还可以与化疗、放疗、免疫治疗、外科干预或这些的组合联合给药用于肿瘤治疗。正如在上述其他治疗方案中的辅助治疗一样，长期治疗同样是可能的。其他可能的治疗是维持肿瘤消退后患者的状况的治疗或化学预防治疗，例如对危险患者。

可能联合的治疗剂尤其是一种或多种抗增殖化合物、细胞毒性化合物或细胞抑制化合物，例如一种或多种选自传统化疗药、多胺生物合成抑制剂、蛋白激酶抑制剂，尤其是丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶如蛋白激酶 C 的抑制剂或酪氨酸蛋白激酶如表皮生长因子受体蛋白酪氨酸激酶、细胞因子、负生长调节剂如 TGF- β 或 IFN- β 、芳香酶抑制剂和传统细胞抑制药的化疗药。

本发明化合物不仅用于（预防性和优选治疗性）处理人类，而且处理其他温血动物如商业上有用的动物，例如啮齿动物，如小鼠、兔或大鼠，或豚鼠。它们还可以在上述实验体系中用作参照标准以允许与其他化合物对比。

式 I 化合物还可以用于诊断目的，例如用从温血动物“宿主”，尤其是人得到的且植入小鼠中的肿瘤来测试其在用该化合物处理后的生长降低，以研究其对所述化合物的敏感性并因此改进原始宿主中肿瘤疾病的检测和确定可能的治疗方法。

在下面提到的优选式 I 化合物组中，来自上述通用定义的取代基的定义可以被合理地使用，以用更具体的定义或尤其是优选的定义替换更通用的定义；优选被标明为优选的定义或示例性定义（“例如”、“如”）。

优选这样的式 I 化合物，

其中

T 为 O 或 NH；

A 为式 Ia 的基团，其通过标有箭头的两个碳原子之一与式 I 的分子的

基团键合，优选通过位于 X 对位的碳原子，且其中

X 为 S; O; NH; N(alk); 其中 alk 为烷基（尤其是低级烷基）、羟基-低级烷基、未取代或取代的氨基-低级烷基或氨基甲酰基-低级烷基； $C(Rk^*)=N$ 、 $N=C(Rk^*)$ 或 $C(Rk^*)=C(Rk^{**})$ ，其中 Rk^* 和 Rk^{**} 各自独立地为 H、烷基（尤其是低级烷基）、卤素-低级烷基或羟基-低级烷基、或还有取代或未取代的氨基-低级烷基或氨基甲酰基-低级烷基；和

Rk 为 H、低级烷基、卤素-低级烷基或羟基-低级烷基或还有未取代或取代的氨基-低级烷基或氨基甲酰基-低级烷基；

Y 为 OH 且 Y^* 为氢，或者 -Y 和 $-Y^*$ 一起形成键；

R 为氢、低级烷基或卤素-低级烷基；

且 Z 为 O 或 -Z- 为两个键接碳原子之间的键；

或其盐。

还优选这样的式 I 化合物，其中

T 为 O；

A 为式 Ia 的基团：



其通过标有箭头的两个碳原子之一与根据式 I 的分子的基团键合，且其中

X 为 S; O; NH; N(alk); 其中 alk 为烷基；N(ar)，其中 ar 为芳基； $C(Rk^*)=N$ 、 $N=C(Rk^*)$ 或 $C(Rk^*)=C(Rk^{**})$ ，其中 Rk^* 和 Rk^{**} 各自独立地为 H、烷基（尤其是低级烷基）、卤素-低级烷基或羟基-低级烷基；和

Rk 为 H、烷基（尤其是低级烷基）、卤素-低级烷基或羟基-低级烷基；

Y 为 OH 且 Y^* 为氢，或者 -Y 和 $-Y^*$ 一起形成键（以使它们与连接两个带 -Y 和 $-Y^*$ 的碳原子的邻接键一起形成双键）；

R 为氢、低级烷基或卤素-低级烷基；

且 Z 为 O 或 -Z- 为两个键接碳原子之间的键;
或其盐。

特别优选这样的式 I 化合物, 其中
T 为 NH 或尤其是 O;
A 为式 Ia 的基团, 其通过标有箭头的两个碳原子之一与根据式 I 的分
子的基团键合, 且其中

X 为 S, O, NH, N(CH₃), N(CH₂CH₂OH), N(CH₂CH₂NH₂),
N(CH₂CH₂N(CH₃)₂), N(CH₂C(O)NH₂), C(Rk*)=N 或
CH=C(Rk*), 其中 Rk* 为 H、甲基、羟基甲基、(CH₂CH₂OH)、
(CH₂CH₂NH₂)、(CH₂CH₂N(CH₃)₂)、(CH₂C(O)NH₂) 或
氟甲基; 和

Rk 为 H、甲基、乙基、羟基甲基、羟基乙基、氨基甲基、氨基乙
基、二甲氨基甲基、氨基甲酰基甲基或氟甲基;

R 为氢、甲基、乙基或氟甲基; 和

Z 为 O 或 -Z- 为两个键接碳原子之间的键;
或其盐; 其中以波浪线表征的键表示式 I 化合物以顺-或反-形式存在,
优选以顺-形式存在。

特别优选这样的式 I 化合物, 其中
T 为 NH 或尤其是 O;
A 为式 Ia 的基团, 其通过标有箭头的两个碳原子之一与根据式 I 的分
子的基团键合, 且其中

X 为 S, O, NH, N(CH₃) 或 N(HC₂CH₂OH), 或为 C(Rk*)
=N 或 CH=C(Rk*), 其中 Rk* 为 H、甲基或羟基甲基, 或还有氟甲
基; 和

Rk 为 H、甲基或羟基甲基, 或还有氟甲基或乙基;
R 为氢、甲基、乙基或氟甲基; 和

Z 为 O 或 -Z- 为两个键接碳原子之间的键;
或其盐; 其中以波浪线表征的键表示式 I 化合物以顺-或反-形式存在,
优选以顺-形式存在。

尤其优选这样的式 I 化合物, 其中
T 为 NH 或尤其是 O;
A 为式 Ia 的基团, 其通过标有箭头的两个碳原子之一与根据式 I 的分子的基团键合, 且其中

X 为 S, 或进一步选自 NCH_3 和 $\text{CH}=\text{CH}$ 且在本发明的更宽方面选自 O 和 $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})$; 和

Rk 为 H、甲基、乙基、羟基甲基、羟基乙基, 尤其是 2-羟基乙基、氨基甲基、氨基乙基, 尤其是 2-氨基乙基, 或氨基甲酰基, 优选甲基;
R 为氢、低级烷基或卤素-低级烷基; 和
Z 为 O, 或-Z-为两个键接碳原子之间的键, 或其盐。

特别优选这样的式 I 化合物, 其中
T 为 O;
A 为式 Ia 的基团, 其通过标有箭头的两个碳原子之一与根据式 I 的分子的基团键合, 且其中

X 为 S, 或进一步选自 O、 NCH_3 、 $\text{CH}=\text{CH}$ 和 $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})$; 和

Rk 为 H、甲基或羟基甲基, 或乙基, 优选甲基;
R 为氢、低级烷基或卤素-低级烷基; 和
Z 为 O, 或-Z-为两个键接碳原子之间的键, 或其盐。

在上文和下文提到的化合物和(若合适的话)包括化合物的组中, 特别优选下列(游离化合物应理解为还指相应的盐):

- (a) 式 I 化合物, 其中 X 为 S;
- (b) 式 I 化合物, 其中 X 为 O;
- (c) 式 I 化合物, 其中 X 为 NH;
- (d) 式 I 化合物, 其中 X 为 N-CH_3 ;
- (e) 式 I 化合物, 其中 X 为 $\text{CH}=\text{C}(\text{Rk}^*)$, 其中 Rk^* 表示 CH_3 或 CH_2OH ;
- (f) 式 I 化合物, 其中 X 为 $\text{C}(\text{Rk}^{**})=\text{N}$, 其中 Rk^{**} 表示 CH_3 或 CH_2OH ;

(g) 式 I 化合物, 其中 Z 为 O [另外的条件是它们落入定义 (a) - (f) 之一内];

(h) 式 I 化合物, 其中 -Z- 为键 [另外的条件是它们落入定义 (a) - (f) 之一内];

(i) 式 I 化合物, 其中存在以波浪线表征的键以使式 I 化合物呈顺-形式;

(j) 式 I 化合物, 其中 Y 为 OH 且 Y* 为氢; 以及还有

(k) 式 I 化合物, 其中 X 为 N(CH₂CH₂OH);

(l) 式 I 化合物, 其中 X 为 N(CH₂CH₂NH₂);

(m) 式 I 化合物, 其中 X 为 N(CH₂C(O)NH₂); 还有

(n) 式 I 化合物, 其中 X 为 C(Rk*)=CH, 其中 Rk* 表示 CH₃ 或 CH₂OH;

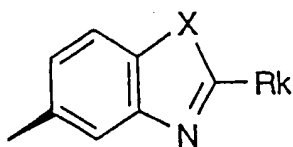
(o) 式 I 化合物, 其中 T 为 O;

(p) 式 I 化合物, 其中 T 为 NH;

(q) 式 I 化合物, 其中 X 为 CH=C(Rk*), 其中 Rk* 表示 H; 或

(r) 式 I 化合物, 其中 X 为 C(Rk**) = N, 其中 Rk** 表示 H.

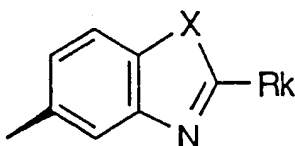
在上面定义 (a) - (r) 下命名的化合物中, 其余的基团分别具有上下文中对式 I 化合物所给的含义, 尤其是优选的那些含义。在落入定义 (a) - (r) 内的式 I 化合物及其盐中, 特别优选其中式 Ia 的基团 A 通过位于 X 对位的键连接的那些 (即 A 为下式基团:



其中基团 X 和 Rk 具有对式 I 化合物所给的含义)。

非常优选的是这样的式 I 化合物, 其中 T 为 NH 或尤其是 O;

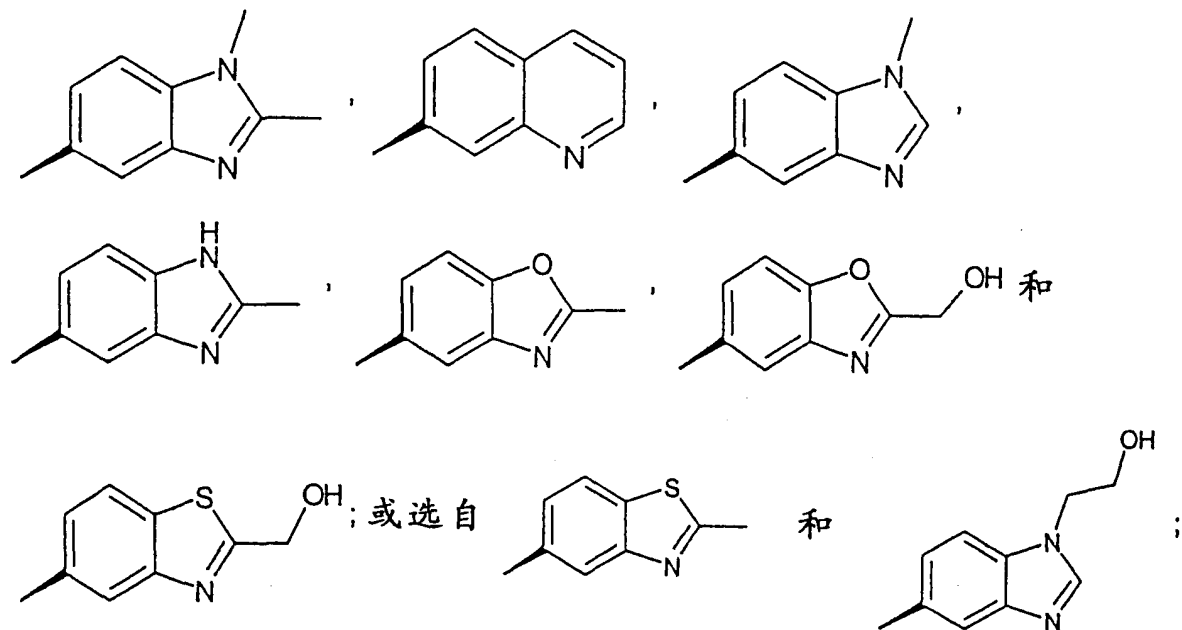
A 为下式基团:



其中 X 为硫且 Rk 为甲基, Z 为氧或 -Z- 为键, 且 Y 和 Y* 或 -Y 和 -Y* 具有上述含义, 尤其是 Y 为羟基且 Y 为氢, 或尤其是 -Y 和 -Y* 一起形成键, 或其盐。

特别优选的还有这样的式 I 化合物, 其中
T 为 NH 或尤其是 O;

—A 表示选自下式基团的基团

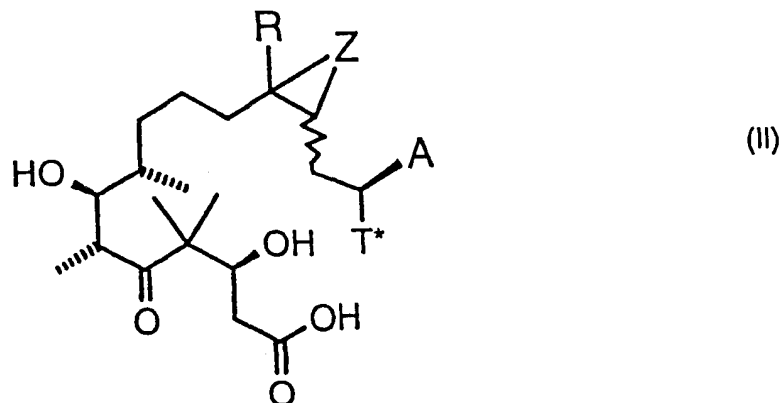


Z 为 O, 或 -Z- 为键; Y 和 Y* 或 -Y 和 -Y* 如上下文所定义, 尤其是 Y 为羟基且 Y* 为氢, 或 -Y 和 -Y* 一起形成键; 或其盐。

尤其优选的是实施例所提到的化合物或其盐 (尤其可药用盐), 只要存在成盐基团就行。

式 I 化合物可以由本身已知的方法制备, 优选在于

a) 环化式 II 的酸:



其中 T* 为羟基、NH₂、NH (alkyl) 或 N₃ 且 (alkyl)、A、Z 和 R 具

有对式 I 化合物所给的含义，且其中不应参与反应的官能基（尤其是在 C-3 和 C-6 上的两个 OH 基团）必要的话以被保护形式存在，若 $T^*=N_3$ ，则环化反应在还原该叠氮基之后进行，且若需要，然后除去任何保护基团，

以及若需要，将可得到的式 I 化合物转化为不同的式 I 化合物；将可得到的式 I 游离化合物转化为盐；将可得到的式 I 化合物的盐转化为另一盐或式 I 游离化合物；和/或将可得到的式 I 化合物的异构体混合物分离为异构体；

优选方法变体的详细描述

除非另有所指，在详细工艺条件、原料产物和反应的下列描述中，T、A、X、Y、Z、R、R_k 和 R_k* 具有对式 I 化合物所给的含义。

方法 a)：

式 II 化合物可以游离形式存在，或若要防止不应参与反应的官能基的反应，以其中不参与反应的官能基以被保护形式存在的形式。

若式 II 化合物中一个或多个其他官能基因如羟基或氨基因其不应参与反应而要被保护，这些是常用于肽化合物合成和用于头孢菌素和青霉素合成以及用于核苷酸衍生物和糖类合成的那些。保护基团可以已经存在于前体中且应保护所关心的官能基不发生不希望的次级反应，如酰化、醚化、酯化、氧化、溶剂解以及类似的反应。用于原料中其转化应被避免的官能基（特别是羟基或氨基）的保护基团尤其包括常用于合成肽化合物、头孢菌素、青霉素或核苷酸衍生物和糖类的常规保护基团。在某些情况下，保护基团除了保护作用外，还可以使反应选择性，例如立体选择性进行。保护基团的一个特征在于它们自身易于除去，即没有不希望的次级反应，典型的是通过溶剂解、还原、光解或还通过酶活性，例如在类似于生理条件的条件下，而且它们不存在于终产物中。专家知道或可以容易确定哪些保护基团适于上下文中提到的反应。

这类保护基团对官能基的保护、保护基团本身以及其除去反应例如描述与标准参考书中，例如 J. F. W. McOmie, “有机化学中的保护

基团”，Plenum Press，伦敦和纽约，1991，T. W. Greene, P. G. M. Wuts, “有机合成中的保护基团”，第二版，John Wiley & Son Inc., 1981, “肽”；第3卷(E. Gross 和 J. Meienhofer)，Academic Press, 伦敦和纽约 1981, “有机化学方法”，Houben Weyl, 第4版，第15/I 卷，Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, H.-D. Jakubke 和 H. Jescheit, “氨基酸, 肽, 蛋白质”，Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, 和 Basel 1982, 以及 Jochen Lehmann, “碳水化合物化学：单糖和衍生物”，Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974。

保护基团优选类似于实施例中提到的基团（尤其是三低级烷基甲基硅烷基型羟基保护基团）使用，且类似于本文所述方法引入，并根据需要除去。

环化可以在常规条件下进行。若 T^* 为羟基，则环化对应于大环内酯化（macrolactonisation）。若 T^* 为 NH_2 或 NH （烷基），则对应于内酰胺形成。若 T^* 为叠氮基（ N_3 ），则首先必须将其还原，然后形成内酰胺。另外，用 Ph_3P 处理叠氮酸可以直接得到大环内酰胺（macrolactam）。

由式 II 化合物（或由其被保护衍生物）内酯化（形成式 I 的内酯或形成其被保护衍生物， $T=O$ ）优选在偶联介质存在下进行，例如能够通过例如形成酐或酰卤，尤其是通过与酰卤如芳基碳酰卤，尤其是芳基碳酰氯反应将式 II 游离酸转化为活性形式的化合物，其中芳基特别指苯基，其为未取代的或被选自如下的取代基取代一次或多次，优选至多 3 次：卤素如氯、硝基、低级烷氧基、低级烷氧基-羰基和氰基，且若需要的话在碱存在下，可能的碱为叔氮碱，如三低级烷基胺，例如三乙胺，和/或二-低级烷基氨基吡啶，如 N, N-二甲氨基吡啶，优选的温度为 $-10^\circ C$ 至 $100^\circ C$ ，优选 $0-75^\circ C$ 。该反应也可以这样的方式进行，即首先生成活化形式的式 II 酸，例如酐，然后将该酐反应生成相应的内酯，其中这两个反应也可以一个接一个地进行且反应混合物相同。反应优选在合适的溶剂或溶剂混合物中进行，例如醚类，如四氢呋喃，或芳族烃如苯或甲苯。

内酰胺的形成（大环内酰胺化）在将连接羧酸酰胺键常用的条件下进行，从而尤其可以使用肽化学中常用的偶联试剂，如 DCC/HOBt、HBTU、TPTU、AHTU。也可使用例如二苯基磷酰基叠氮化物或溴代三吡咯烷基磷六氟磷酸盐进行。

反应：

在根据需要进行额外工艺步骤中，原料化合物中不应参与反应的官能基可以未保护的形式存在或可以由一个或多个上述方法 a) 下所述的保护基团保护。保护基团然后根据在方法 a) 下描述的方法之一完全或部分除去。

其中 Z 为 O 的式 I 化合物可以根据本身已知的方法借助环氧化由那些其中 -Z- 为与相邻键一起形成双键的键的式 I 化合物生产，例如使用过氧化物如间氯过苯甲酸或优选二甲基二环氧乙烷（dioxirane） H_2O_2 在催化量的 CH_3ReO_3 ，或甲基三氟甲基二环氧乙烷存在下在常规条件下进行，例如在合适的溶剂如烃，例如苯，酯类如乙酸乙酯，卤代烃如二氯甲烷，酮类如丙酮，腈类如乙腈，水，或其混合物中，若需要的话在络合剂如乙二胺四乙酸盐，例如乙二胺四乙酸二钠和/或碱如金属碳酸盐或金属碳酸氢盐，例如碳酸氢钠存在下在降低的温度下，如在 -80°C 至 $+10^\circ\text{C}$ 范围内，优选 150°C 至 $+5^\circ\text{C}$ 下进行反应。

其中 Y 为羟基且 Y* 为氢的式 I 化合物可以通过消除水而转化为那些其中 -Y 和 -Y* 一起形成键的式 I 化合物，该键与两个相邻碳原子之间存在的键一起形成双键。为此，优选借助甲酸和乙酸的混合酸酐甲酰化游离 OH 基团（尤其是在 C-3 和 C-7 处）；然后用 DBU{1, 8-二氮杂双环[2.2.2]十一碳-7-烯(1.5-5)}在二氯甲烷中处理甲酰基衍生物，消除甲酸并在 C-2 和 C-3 之间形成双键。最后用例如氨/甲醇从 C-7 处的 OH 基团和任何其他 OH 基团上除去甲酰基保护基团。

其中 T 为 O 的式 I 化合物可以通过如下方式转化为其中 T 为 NH 或 N（烷基）的式 I 化合物：通过使用例如四（三苯基磷）钯形成 π -烯丙基钯络合物而使 $\text{T}=\text{O}$ 的该化合物反应，然后用相应的伯胺[氨或 H_2N （烷基），或 NaN_3]处理，然后如方法 a) 下所述形成内酰胺。

具有成盐基团的式 I 化合物的盐可以本身已知的方式制备。式 I 化合物的酸加成盐可以通过例如用酸处理或用合适的离子交换试剂处理而得到。

盐通常可以转化为游离化合物，例如通过用合适的碱性试剂如碱金属的碳酸盐、碳酸氢盐或氢氧化物，典型的是碳酸钾或氢氧化钠处理。

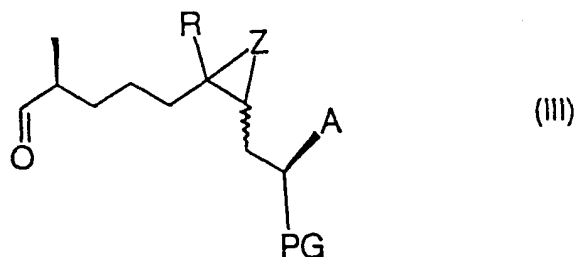
立体异构体混合物，例如非对映异构体混合物可以本身已知的方式通过合适的分离方法分离为其对应的异构体。因此非对映异构体混合物可以通过分级结晶、色谱、溶剂分配和类似的程序分离为其单个非对映异构体。该分离可以在原料化合物之一的阶段进行或在式 I 化合物本身中进行。对映体可以通过形成非对映异构体盐，例如用对映体纯的手性酸成盐，或借助色谱如 HPLC 使用带手性配体的色谱基质分离。（对映体分离通常在中间体阶段进行）。

原料:

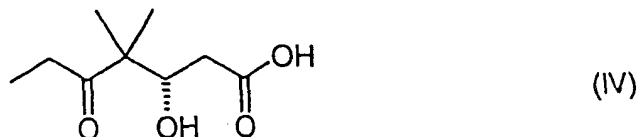
原料是已知的、可以通过已知方法制备或可以市购，或可以如下所述生产：

在下列中间体生产方法中，可以在合适的阶段根据需保护要保护的官能基，其中选择性保护或解保护也是可能的。保护基团及其引入和/或除去方法对应于上面方法 a) 中所列的那些，尤其是在上述标准参考书中所列的那些，或尤其是在实施例中所列的那些。通常而言，保护基团在下面并不提到；下列实施例说明何处使用保护基团是合适的或必要的且因此被认为是对何时应使用保护基团和是否应生产带其他基团的化合物的优选指示。在下文中，保护基团在其被适当使用的地方根本未提到。熟练技术人员将清楚何时应该或必须使用保护基团。

例如，得到了其中 T* 为 OH 的式 II 化合物，其中下式的醛

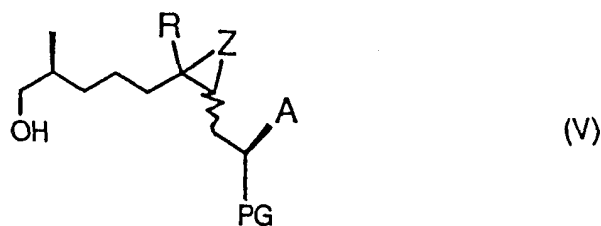


其中 A、R 和 Z 具有对式 I 化合物所给的含义且 PG 为被保护的羟基，尤其是三低级烷基甲硅烷氧基如叔丁基二甲基甲硅烷氧基，在强碱如二异丙基氨基锂存在下在合适的溶剂如醚类（如四氢呋喃）中于 -80°C 至 25°C 的优选温度，优选 -80°C 至 0°C 下与式 IV 的羧酸反应：



其中 OH 基团呈被保护形式（例如为叔丁基二甲基甲硅烷氧基醚）[若需要，该保护基团如上所述或类似于实施例随后在反应序列中从被保护的羟基上除去]。

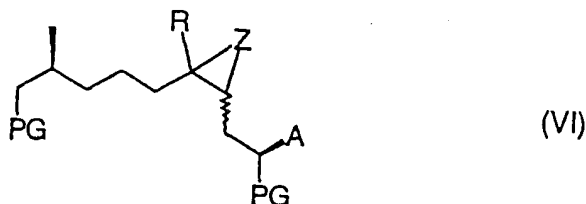
式 III 化合物可以这样生产，其中式 V 的醇



其中 A、R 和 Z 具有对式 I 化合物所给的含义且 PG 具有对式 III 化合物所给的含义，

在将伯醇氧化为醛通常已知的条件下氧化，例如使用草酰氯、乙酸酐、三氟乙酸酐、二环己基碳化二亚胺、优选草酰氯和二甲基亚砷在合适的溶剂如卤代烃，例如二氯甲烷中在 -100°C 至 0°C 的温度，优选 -80°C 至 -20°C 下。

式 V 化合物可以通过使式 VI 化合物



其中 A、R 和 Z 具有对式 I 化合物所给的含义且基团 PG 各自独立地为被保护的羟基，

通过从伯 OH 基团上除去保护基团反应而得到，例如如上所述或类似

于实施例中所述的方法。

式 VI 的化合物可以这样得到，其中使式 VII 的化合物



(若需要的话被保护) 其中 R 和 A 具有对式 I 化合物所给的含义且 PG 为被保护的羟基，
与式 VIII 化合物反应



其中 PG 为被保护的羟基。在该反应中，Cu/Zn 对优选在合适的溶剂如芳族烃，例如甲苯中在乙烯溴和三低级烷基甲硅烷基卤化物如三甲基甲硅烷基氯存在下在高温如 30-90°C，优选 90°C 下制备；然后将式 VIII 化合物加入合适的溶剂如二甲基乙酰胺/苯混合物中；然后加入三氟甲磺酸三低级烷基甲硅烷基酯如三氟甲磺酸三甲基甲硅烷基酯，并任选再加入二甲基乙酰胺，在 30-90°C 的温度下，尤其是 60-70°C，继续反应；然后加入四(三苯基膦)钯，最后加入式 VII 化合物，若需要加入额外的溶剂如苯，并在 30-90°C 的优选温度下，尤其是在 60°C 下完成反应，从而得到式 VI 化合物，其中 -Z- 为键(若需要，在类似于下面对环氧化反应所给的条件将其转化为相应的式 VI 化合物，其中 Z 为 O)。

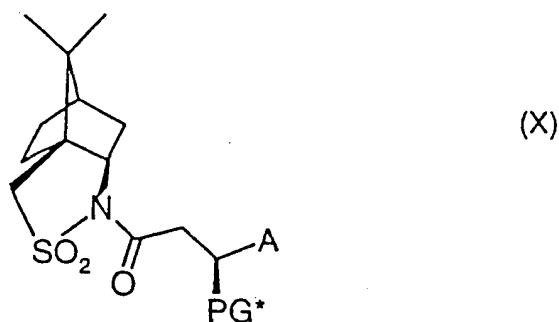
式 VII 化合物可以按如下得到，将式 IX 的醛



(若需要的话被保护)，其中 A 和 PG 具有对式 VI 化合物所给的含义，与 $[\text{Ph}_3\text{PCHIR}]^+\text{T}^-$ (其中 R 具有对式 I 中 R 所给的含义) 的悬浮

液反应, 该悬浮液中加入溶解于合适的溶剂如环醚, 例如四氢呋喃中的六甲基二硅氮烷基化钠(NaHMDS); 然后将混合物在 -80°C 至 -20°C 的温度下搅拌, 加入式 IX 化合物(优选溶解于相同的溶剂如四氢呋喃中)并在相同的温度范围内反应, 形成式 VII 的化合物。

式 IX 的醛优选按如下得到: 将式 X 化合物



(若需要的话被保护), 其中 A 具有对式 I 化合物所给的含义且 PG^* 为羟基(此时首先加入合适的保护基团, 如三低级烷基甲硅烷基)或 PG 为被保护的羟基, 与氢化物, 尤其是与二异丁基氢化铝在合适的溶剂如卤代烃, 尤其是二氯甲烷中于 -20°C 至 -90°C 的优选温度下, 例如在 -78°C 至 -40°C 下反应。

式 X 化合物可以优选按如下得到: 使式 XI 的醛化合物



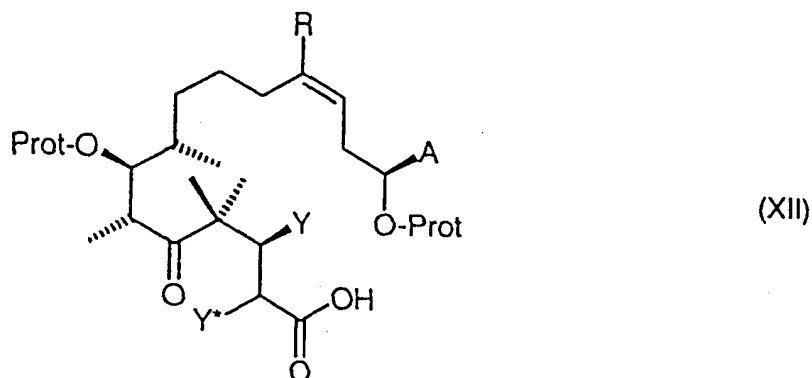
(若需要的话被保护), 其中 A 具有对式 I 化合物所给的含义, 与一种试剂反应, 所述试剂特别是按如下得到: 首先制备三低级烷基硼烷如三乙基硼烷在合适溶剂如烃, 例如己烷中的溶液, 加入磺酸如三氟甲磺酸, 然后首先将温度维持为 $10-50^{\circ}\text{C}$, 然后加入合适的卤代烃如二氯甲烷, 再维持相同的温度范围, 最后与(2R)-乙酰基莰烷-10, 2-磺内酰胺和优选溶于相同溶剂中的碱混合, 碱尤其是三低级烷基胺如 Hünig 碱; 温度为 -80°C 至 0°C , 然后加入式 XI 的醛, 优选其溶于合适的溶剂如卤代烃如二氯甲烷中, 且在后一温度范围内反应。

式 IV、式 VIII 的化合物和式 XI 的醛是已知的、可以通过本身已知的方法生产或可以市购。

生产式 II 化合物(尤其是羟基保护的化合物)(其中 T^* 为 OH

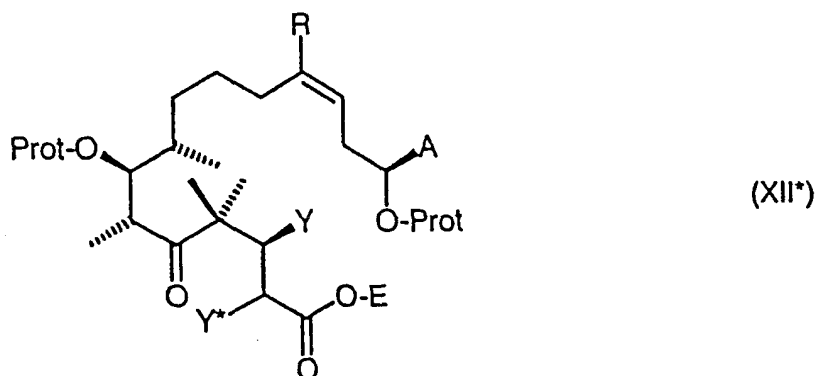
且其余基团具有对式 I 化合物所给的含义) [特别是其中 R 表示甲基, Prot 表示叔丁基二甲基甲硅烷基, Y 为羟基 (或被保护的形式, 叔丁基二甲基甲硅烷氧基) 和 Y* 为氢] 的替换和优选方法从下列离析物 (具有分别提到的含义, 尤其是优选的含义) 开始:

通过使式 XII 化合物反应



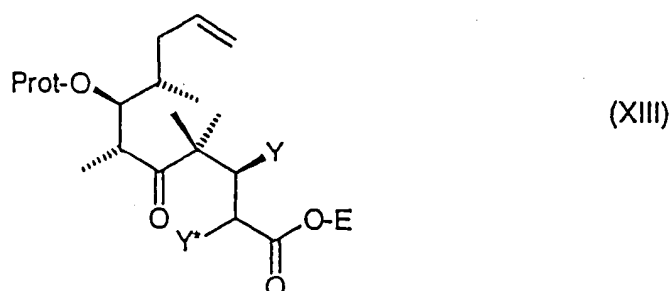
其中 Prot 表示羟基保护基团, 尤其是叔丁基二甲基甲硅烷基, 且其余基团具有对式 I 化合物所给的含义 (若需要的话被保护), 并例如用四丁基氟化铵在醚类如四氢呋喃中于 0-50°C 的优选温度下, 尤其是在室温下除去伯羟基保护基团, 得到相应被保护的式 II 化合物。

优选按如下得到式 XII 化合物: 优选用碱金属氢氧化物如 LiOH 在醇如异丙醇中在水存在下和在约 25-75°C 的温度下, 尤其是 50°C 下皂化式 XII* 的酯:

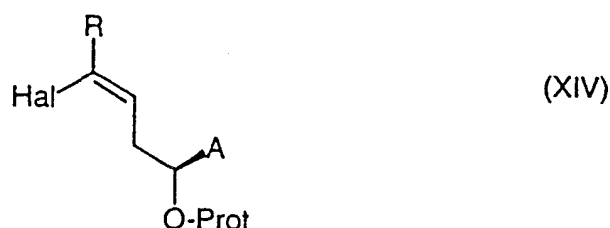


其中基团具有上述含义且 E 为烷基, 尤其是低级烷基, 如甲基, 或还有芳基或芳基低级烷基。

式 XII* 化合物优选通过如下方式得到: 使式 XIII 的烯烃



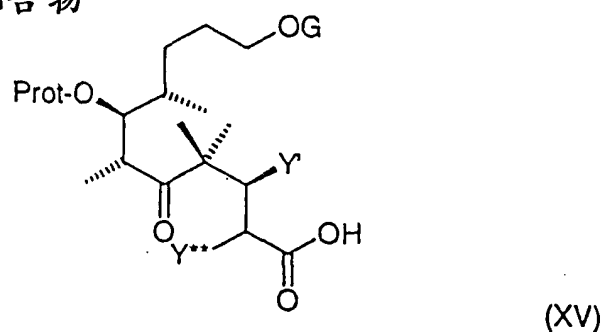
其中 E 具有对式 XII* 化合物所给的含义, 且其余基团具有对式 XII 化合物所给的含义, 与式 XIV 卤化物反应



其中 Hal 为卤素, 尤其是碘, Prot 为羟基保护基团且其余基团具有对式 I 化合物所给含义, 其中优选首先使烯烃与 9-硼杂双环壬烷(9-BBN)在合适的溶剂如醚类, 例如四氢呋喃中于 0°C 至 50°C 的温度下, 尤其是室温下反应, 然后将所得三烷基硼烷的溶液在 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$ (dppf=二苯基氧膦基二茂铁)、三苯基膦和 XIV 存在下加入在合适溶剂如二甲基甲酰胺中的碳酸盐, 尤其是碳酸铯的混合物中, 然后在 -25°C 至 30°C, 尤其是 -10°C 至室温的温度下进行反应, 形成式 XII* 的化合物。

式 XIV 的化合物类似于式 VII 的化合物且可以相同方法生产(尤其是当 Hal=I 时)。

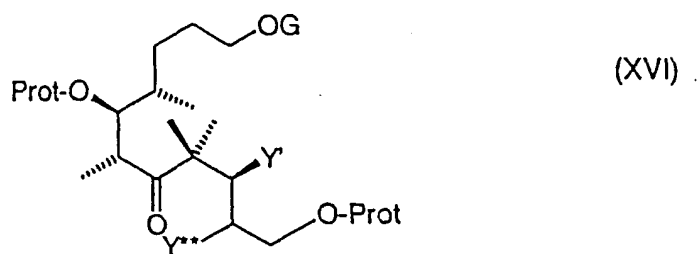
式 XIII 化合物按如下生产: 首先在二甲氨基吡啶和醇 E-OH 存在下使式 XV 化合物



其中 G 为保护基团, 尤其是苄基, 且 Y** 为氢和 Y' 为被保护的羟基, 与二环己基碳化二亚胺反应, 其中 E 具有对式 XII* 化合物所给的含义

且特别表示甲基，若需要，还可存在一种或多种其他合适的溶剂如二氯甲烷，温度为 -30°C 至 40°C ，尤其是 -20°C 至 25°C ；从所得产物中除去保护基团 G，若 G=苄基，这可以用氢（优选在大气压力下）在催化剂如碳载钯存在下在合适的溶剂如甲醇或乙醇中，优选在 $0-50^{\circ}\text{C}$ 的温度下，如室温下进行，得到游离醇；使其与 $2\text{-NO}_2\text{PhSeCN}$ （Ph=苯基）在三丁基磷存在下于 $0-50^{\circ}\text{C}$ ，优选室温下反应，然后用碱如碳酸盐，例如碳酸氢钠和氧化剂如过氧化氢在相同温度下处理。

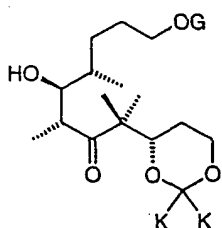
式 XV 化合物可以优选由式 XVI 化合物制备：



其中 O-Prot 具有对式 XII 化合物所给的含义，且其余基团具有对式 XV 化合物所给的含义，其中首先除去伯 OH 上的保护基团 Prot，若 Prot=叔丁基二甲基甲硅烷基，例如通过用樟脑磺酸在合适的溶剂如醇如甲醇与氯代烃如二氯甲烷的混合物中于 -10°C 至 25°C 的温度，尤其是 0°C 下处理；然后将所得醇首先氧化为醛，例如用 $(\text{COCl})_2$ 在二甲基亚砷中在碱如三乙胺存在下且在氯代烃如二氯甲烷中于降低的温度下，优选 -80°C 至 -50°C ，尤其 -78°C 下；然后将得到的醛用 NaClO_2 在异丁烯存在下在溶剂混合物如四氢呋喃/叔丁醇/磷酸盐缓冲液 pH7 中于 $0-50^{\circ}\text{C}$ 的温度下，尤其是室温下氧化，得到酸。

若其中-Y 和-Y*一起形成键的式 XII*化合物是需要的，这可以通过从所得式 XIII 中间体（其中 Y 为羟基（任选被保护）和 Y*表示氢）消除水的元素（若需要的话在除去保护基团之后）而生产。为了进行消除，在其中 Y 为被保护羟基的式 XIII 化合物中，保护基团必须首先被除去。

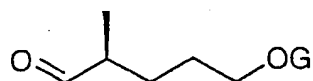
式 XVI 化合物优选由式 XVII 化合物生产：



(XVII)

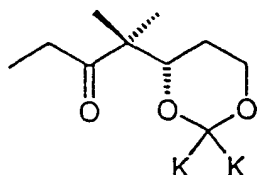
其中 K 表示低级烷基, 尤其是甲基, 或氢, 或两个基团 K 与键接碳原子一起形成 5-或 6-元脂环族环, 且其余基团具有对式 XVI 化合物所给的含义, 其中首先使该化合物与对甲苯磺酸吡啶鎓在合适的溶剂如甲醇中在 0-50°C 的温度下, 尤其是在室温下反应, 然后通过用三氟甲磺酸三烷基甲硅烷基酯如三氟甲磺酸叔丁基甲硅烷基-二甲基甲硅烷基-O-酯引入保护基团“Prot”而使可得到的产物反应。

式 XVII 化合物按如下生产: 将式 XVIII 化合物



(XVIII)

其中 G 具有对式 XV 化合物所给的含义, 但尤其表示苄基, 加入式 XIX 化合物的烯醇盐中

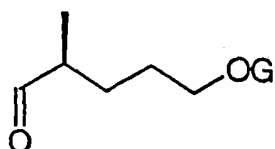


(XIX)

该烯醇盐在优选为 -80°C 至 -50°C 的温度下, 尤其是在 -78°C 下通过加入合适溶剂中的强碱如 LDA 而形成 (LDA=二异丙基氨基锂), 其中化合物 K 为低级烷基, 尤其是甲基, 或氢, 或两个基团 K 与键连的碳原子一起形成 5-或 6-元环脂族环, 并与二异丙基氨基锂在合适的溶剂如四氢呋喃中在所述温度, 尤其是在 -78°C 下反应。

式 XIX 的化合物, 尤其是其中 K 表示甲基的那些是已知的, 例如参见 Chem. Eur. J. 2 (11), 1477-1482 (1996)。

式 XVIII 的化合物优选通过氧化式 XX 的醇而生产:



(XX)

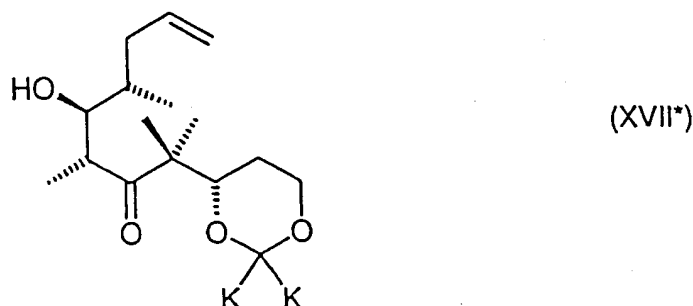
其中 G 表示保护基团如苄基。

式 XX 化合物 (例如 G=苄基) 是已知的或可以通过已知的方法生产 (参见 Synlett1998, 861-864)

制备式 XIII 化合物的替换程序为使式 XXVII 化合物



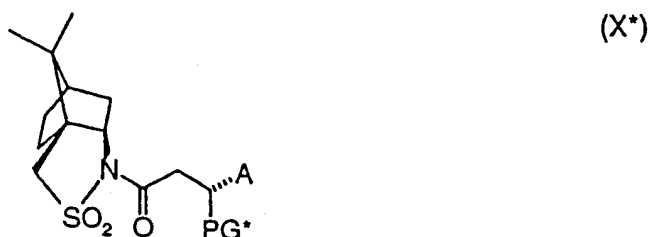
与如上所定义的式 XIX 化合物反应, 得到式 XVII* 化合物



其中 K 和 K 如对式 XIX 化合物所定义。然后式 XVII* 化合物可以通过对 XVII 所述相同的反应顺序转化为 XIII, 不同的是在 XVII 中存在的保护基团 G 的除去和接下来的烯烃形成反应是不必要的。

其中 T* 为 NH 或 N (烷基) 的式 II 化合物可以按如下生产:

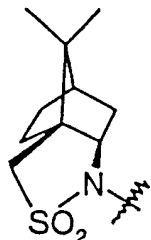
由式 X* 化合物开始



该式 X* 化合物在式 X 化合物的制备 (见上) 中以副产物得到, 其中 PG* 为羟基且 A 具有对式 I 化合物所给含义之一, 首先将 OH 基团转化为离去基团 (例如甲苯磺酸酯、甲磺酸酯、三氟甲磺酸酯)。然后与叠氮化物源例如 NaN₃ 或 Bu₃SnN₃ 反应。得到式 XXI 化合物



其中 X^* 为下式基团



且 A 具有对式 I 化合物所给含义。通过还原，然后直接引入氨基保护基团或通过烷基化和随后引入氨基保护基团而将其转化为被保护氨基化合物，从而得到基团 $NH-PR$ 或 $N(烷基)-PR$ ，其中 PR 为氨基保护基团；或进一步以叠氮基形式处理。

将叠氮化物还原为氨基例如用三苯基膦或通过催化氢化进行，然后引入保护基团或烷基 PR 。

得到式 XXII 化合物，



其中 PR^* 为如上所定义的 $NH-PR$ 或 $N(烷基)-PR$ ，或为 N_3 （与式 XXI 化合物相同），且 A 具有对式 I 化合物所给的含义。

然后使这些化合物反应形成相应的式 XXIII 醛



其中各基团具有对式 XXII 化合物所给的含义，例如用二异丁基氢化铝。

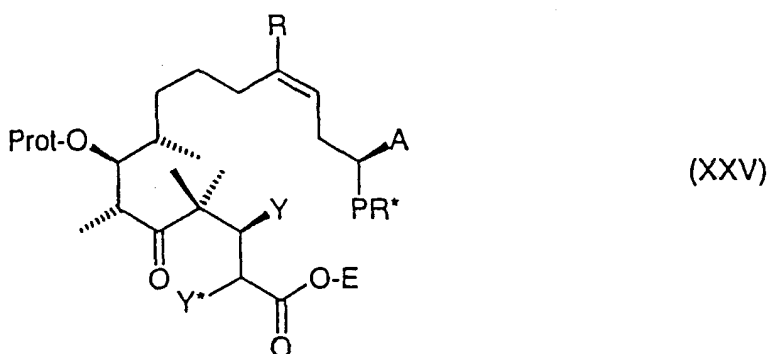
式 XXIII 的醛也可通过首先使 (2S)-乙酰基莰烷-1, 2-磺内酰胺与醛 $A-CHO$ (XI) 反应提供式 $X(X^{**})$ 化合物的对映体，然后类似于化合物 X^* 将其加工为 XXIII 而得到。醛 XXIII 然后用 $[RCH_2-PPh_3]^+I^-$ （类似于式 VII 类似物的制备，见上；R 如在式 I 下所

定义) 转化为相应的乙烯基卤。

然后将如此得到的式 XXIV 碘化物

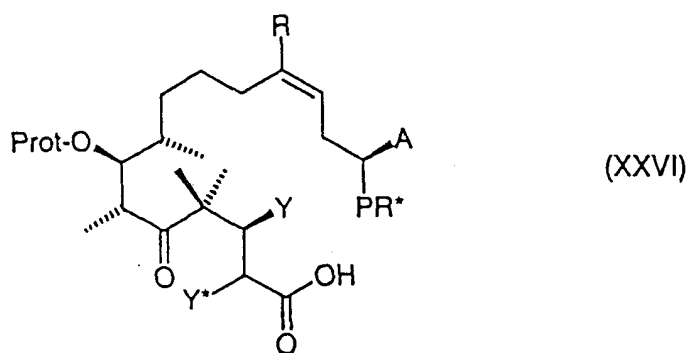


其中各基团具有对式 XXII 所给的含义, 与上述式 XIII 化合物反应, 其中各基团具有上述含义, 从而得到式 XXV 化合物:



其中 PR* 具有对式 XXII 化合物所给的含义且其余的基团具有对式 XII* 化合物所给的含义。该反应类似于式 XIII 化合物形成式 XII* 化合物的反应 (烷基 Suzuki 偶联)。

然后进行酯皂化, 形成式 XXVI 的化合物:



其中各基团具有对式 XXV 化合物所给的含义。该反应在与式 XII* 化合物反应形成式 XII 化合物的类似条件下进行。

最后, 进行大环内酰胺化。此时可使用常用于肽化学中的偶联试剂, 尤其如 DCC/HOBt、HBTU、TPTU、HATU[还参见方法 a)]。

在该方法中,

(i) 当 PR* 为被保护氨基时, 保护基团必须已被除去 (在叔丁氧羰基情况下, 例如用三氟乙酸或 HF/吡啶); 或者可以同时除去 N-和 O-保护基团; 或

(ii) 当 PR* 为 N₃ 时, 必须在大环内酰胺化之前还原叠氮基, 例如用三苯基膦或通过催化氢化。

在两种情况下, 得到相应的式 II 化合物, 其中根据 (I), 存在 T*、NH 或 N (烷基), 且根据 (ii), 得到 NH。

另外, 可以通过三苯基膦在高温下的作用将叠氮基羧酸直接转化为大环内酰胺。

当存在时, 作为上述式 XII bis 化合物中的 Y 的羟基优选被保护, 例如以 Prot-O, 尤其以叔丁基二甲基甲硅烷氧基。

在其中存在 Z 的式 II 化合物及其前体中, -Z- 优选为键 (与相邻键一起形成双键)。然后其中 Z 为 O 的式 I 化合物优选由其中 -Z- 为键的相应式 II 化合物得到。

在式 II、III、V、VI 和/或 VII 化合物中, 波浪线表示的键应理解为意指可以存在顺-或反-形式, 或其混合, 优选顺-形式。

通用工艺条件

所有本文所述工艺步骤可以在已知反应条件下进行, 优选在具体提到的那些条件下进行, 不存在或通常存在溶剂或稀释剂 (优选对所 用试剂呈惰性且能溶解所用试剂的那些), 不存在或存在催化剂、缩合剂或中和剂 (例如离子交换剂, 通常为阳离子交换剂, 例如呈 H⁺ 形式), 这取决于反应和/或反应物类型, 温度为低温、常温或高温, 例如 -100°C-约 190°C, 优选约 -80°C-约 150°C, 例如 -80°C-60°C, 室温, -20°C-40°C 或所用溶剂的沸点, 在大气压力下或在密闭容器中, 若需要的话在加压下, 和/或在惰性气氛如氩气或氮气气氛中。

盐可以存在于所有原料化合物和中间体中, 如果它们含有成盐基团的话。盐也可以在这些化合物的反应过程中存在, 条件是该反应不受其干扰。

在所有反应阶段, 产生的异构体混合物可以类似于在“额外工艺

步骤”下所述的方法分离为其单个异构体，如非对映异构体或对映体，或分离为任何异构体混合物，如外消旋体或非对映异构体混合物。

在某些情况下，通常在脱氢或醛醇缩合反应中，可以进行立体选择性反应，从而例如更容易回收单个异构体。

可以选用的适于所述反应的溶剂包括例如水，酯类如低级链烷酸低级烷基酯，如乙酸乙酯，醚类如脂族醚，如二乙醚，或环醚如四氢呋喃，液态芳烃如苯或甲苯，醇如甲醇、乙醇或1-或2-丙醇，腈类如乙腈，卤代烃如二氯甲烷，酰胺如二甲基甲酰胺，碱如杂环氮碱，如吡啶，羧酸如低级链烷羧酸，如乙酸，羧酸酐如低级链烷羧酸酐，如乙酐，环状、线性或支化烃，如环己烷、己烷或异戊烷，或这些溶剂的混合物，如水溶液，除非在该方法的描述中另有说明。该类溶剂混合物也可用于例如通过色谱分离或分配进行的处理中。

本发明还涉及该方法的如下实施方案：其中从可在任意阶段以中间体得到的化合物开始并进行缺失步骤，或在任一阶段暂停该方法或在反应条件下形成原料，或使用反应性衍生物或盐形式的所述原料，或生产可由本发明方法在本文所述工艺条件下得到的化合物并进一步就地加工所述化合物。在优选的实施方案中，从导致前文所述优选的化合物、尤其是尤其优选的化合物、主要优选的化合物和/或首选的化合物的那些原料开始。

具体而言，本发明还涉及式 II、III、V、VI、VII、X 以及式 IX 和 XI 的中间产物，以及式 XII*、XIII、XIV、XV、XVI 和尤其是 XXV 和 XXVI 的中间化合物，其中各基团分别如上所定义且尤其具有式 I 化合物的优选含义；其中代替 PG，若存在的话，也可存在游离羟基。

在优选的实施方案中，类似于实施例所定义的方法和工艺步骤制备式 I 化合物。

式 I 化合物（包括其盐）也可以水合物形式得到，或其晶体可包含例如用于结晶的溶剂（以溶剂化物存在）。

药物制剂、方法和用途

本发明还涉及含有式 I 化合物作活性成分且尤其可用于治疗上述

疾病的药物制剂。尤其优选用于对温血动物，尤其是人经肠给药，如经鼻、经颊、直肠或尤其口服给药的制剂，以及胃肠外给药如静脉内、肌肉或皮下给药的制剂。制剂仅含有活性成分，或优选还含有可药用载体。活性成分的剂量取决于待治疗的疾病以及物种、年龄、体重和个体条件、个体药代动力学数据和给药方式。

本发明还涉及用于预防性或尤其是治疗性处理人或动物体的方法中的药物制剂、其制备方法（尤其以治疗肿瘤的组合物形式）以及治疗上述疾病，主要是肿瘤疾病，尤其是上述那些的方法。

本发明还涉及式 I 化合物制备含有式 I 化合物作为活性组分（活性成分）的药物制剂的方法和用途。

优选适于给药于温血动物，尤其是人或商业上有用的哺乳动物的药物组合物，所述动物患有对微管解聚的抑制有响应的疾病，如牛皮癣或尤其是肿瘤疾病，包含相应有效量的式 I 化合物或存在成盐基团时的其可药用盐以及至少一种可药用载体。

同样优选用于预防性或尤其是治疗性处理需要该处理的温血动物，尤其是人或商业上有用的哺乳动物的肿瘤疾病和其他增殖性疾病的药物组合物，所述动物尤其患有这类疾病，所述组合物包含式 I 的新化合物或其可药用盐作活性成分，其量对所述疾病是预防活性的或尤其是治疗活性的。

药物制剂含有约 0.000001-95% 的活性成分，其中单一剂型的给药优选具有约 0.00001-90% 且多剂型给药优选具有约 0.0001-0.5%（在用于胃肠外给药的制剂情况下）或 1-20% 活性成分（在用于经肠给药的制剂情况下）。单位剂型例如是包衣和未包衣片剂、安瓿、小瓶、栓剂或胶囊。其他剂型例如是软膏、霜剂、糊剂、泡沫、酏剂、唇膏、滴剂、喷雾液、分散液等。实例是含约 0.002g 至约 1.0g 活性成分的胶囊。

本发明的药物制剂以本身已知的方式制备，例如通过常规的混合、造粒、溶解或冻干方法。

优选使用活性成分的溶液，还有悬浮液或分散液，尤其是等渗水

溶液、分散液或悬浮液，其例如在含有活性成分本身或还含有载体如甘露糖醇的冻干制剂情况下可以在使用前配制。药物制剂可以被杀菌和/或可含有赋形剂如防腐剂、稳定剂、润湿剂和/或乳化剂、增溶剂、调节渗透压的盐和/或缓冲剂且按已知方法制备，例如借助常规的溶解或冻干方法。所述溶液或悬浮液可以含有粘度增加剂，典型的是羧甲基纤维素钠、羧甲基纤维素、葡聚糖、聚乙烯基吡咯烷酮或明胶，或还有增溶剂，如[®]Tween80[聚氧乙烯(20)脱水山梨醇单油酸酯；ICI Americas, Inc, USA 的商标]。

油中悬浮液含有作为油组分的常用于注射目的的植物油、合成油或半合成油。就此而言，特别可提到含有 C₈-C₂₂，尤其是 C₁₂-C₂₂ 长链脂肪酸作酸组分的液体脂肪酸酯，长链脂肪酸如月桂酸、十三烷酸、十四烷酸、十五烷酸、棕榈酸、十七烷酸、硬脂酸、花生酸、二十二烷酸或对应的不饱和酸，如油酸、反油酸、芥酸、巴西烯酸或亚油酸，若需要，可以加入抗氧剂如维生素 E、β-胡萝卜素或 3, 5-二叔丁基-4-羟基甲苯。这些脂肪酸酯的醇组分最多具有 6 个碳原子且为一元醇或多元醇，例如一元、二元或三元醇，如甲醇、乙醇、丙醇、丁醇或戊醇或其异构体，但尤其是乙二醇和甘油。因此，作为脂肪酸酯，可提到下列化合物：油酸乙酯、十四烷酸异丙酯、棕榈酸异丙酯、“Labrafil M2375”（来自 Gattefossé, Paris 的聚氧乙烯甘油三油酸酯）、

“Labrafil M1944CS”（醇解杏籽油制备的不饱和聚乙二醇化甘油酯，由甘油酯和聚乙二醇酯组成；Gattefossé, 法国）、“Labrasol”（醇解 TCM 制备的饱和聚乙二醇化甘油酯，由甘油酯和聚乙二醇酯组成；Gattefossé, 法国）和/或“Miglyol 812”（长链 C₈-C₁₂ 饱和脂肪酸的甘油酯，Hüls AG, 德国），但尤其是植物油如橄榄油、棉籽油、杏仁油、蓖麻油、芝麻油、大豆油和更优选花生油。

可注射制剂的制备通常在无菌条件下进行，正如在安瓿或小瓶中填充和密封该容器一样。

用于口服给药的药物组合物例如可以通过混合活性成分与一种或多种固体载体而得到，若需要的话可以造粒所得混合物并加工所得混

合物或颗粒（若需要），形成片剂或片剂芯，若需要的话包入额外的赋形剂。

合适的载体尤其是填料，如糖，例如乳糖、蔗糖、甘露糖醇或山梨醇、纤维素制剂和/或磷酸钙，如磷酸三钙或磷酸氢钙，还有粘合剂如淀粉，例如玉米、小麦、水稻或土豆淀粉，甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和/或聚乙烯基吡咯烷酮，和/或若需要的话，崩解剂如上述淀粉、还有羧甲基淀粉、交联聚乙烯基吡咯烷酮、藻酸或其盐，如藻酸钠。额外的赋形剂尤其是流动调节剂和润滑剂，如硅酸、滑石、硬脂酸或其盐，如硬脂酸镁或钙，和/或聚乙二醇，或其衍生物。

片剂芯可以带有合适的包衣，若需要可以为肠溶性包衣，尤其使用可以含有阿拉伯胶、滑石、聚乙烯基吡咯烷酮、聚乙二醇和/或二氧化钛的浓缩糖溶液，或在合适有机溶剂中的包衣溶液，或为了制备肠溶性包衣，使用合适的纤维素制剂如乙酸纤维素邻苯二甲酸酯或羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯的溶液。可以将染料或颜料加入片剂或片剂包衣中，以用于识别的目的或用于显示不同剂量的活性成分。

可口服给药的药物组合物还包括由明胶组成的硬胶囊和由明胶和增塑剂如甘油或山梨醇组成的软密封胶囊。硬胶囊可以含有颗粒形式的活性成分，例如与填料如玉米淀粉、粘合剂和/或滑动剂（glidant）如滑石或硬脂酸镁混合，必要时可混入稳定剂。在软胶囊中，活性成分优选溶于或悬浮于合适的液体赋形剂如脂肪油、石蜡油或液体聚乙二醇或乙二醇或丙二醇的脂肪酸酯中，其中还可以加入例如聚氧乙烯脱水山梨醇脂肪酸酯型稳定剂和洗涤剂。

合适的可直肠给药的制剂例如为栓剂，其由活性成分与栓剂基质结合组成。合适的栓剂基质例如为天然或合成甘油三酯、链烷烃、聚乙二醇或高级链烷醇。

适于胃肠外给药的制剂主要是水溶性成分如水溶性盐的水溶液[例如在生理盐水中，可通过在聚乙二醇如聚乙二醇（PEG）300 或 PEG400 中稀释溶液得到]，或含有粘度增加剂如羧甲基纤维素钠、山

梨醇和/或葡聚糖以及合适的话还有稳定剂的可注射水悬液。活性成分，若需要与赋形剂一起也可呈冻干物形式且可以在胃肠外给药前通过合适溶剂稀释而制成溶液。

溶液如用于胃肠外给药的那些也可用作输注液。

优选的防腐剂例如是抗氧剂，如抗坏血酸，或杀微生物剂，如山梨酸或苯甲酸。

本发明类似地涉及一种治疗上述生理疾病之一的方法，尤其是响应于微管解聚的抑制的疾病，尤其是相应的肿瘤疾病。式 I 化合物可以直接给药或以药物组合物形式给药于需要该治疗的温血动物，例如人，其量为预防量或治疗量，优选以对所述疾病有效的量，该化合物尤其以药物组合物形式使用。在体重约 70kg 的个体情况下，给药剂量为约 0.1mg-约 1g，优选约 0.5mg-约 200mg 本发明化合物。给药优选例如 1-4 周一次，例如每周一次、两周一次、三周一次或四周一次。

本发明尤其还涉及式 I 化合物或其可药用盐，尤其是作为优选化合物的式 I 化合物或其可药用盐直接或以含有至少一种可药用载体的药物制剂形式用于治疗性和预防性处理上述疾病中的一种或多种。

本发明尤其还涉及式 I 化合物或其可药用盐，尤其是作为优选化合物的式 I 化合物或其可药用盐在制备用于治疗性和预防性处理上述疾病中的一种或多种的药物制剂中的用途。

在每种情况下使用的药物制剂（药物）的优选剂量、组成和制备如上所述。

下列实施例用于说明本发明，而不意欲限制其范围。

温度以摄氏度测量。除非另有指明，反应在室温下进行。

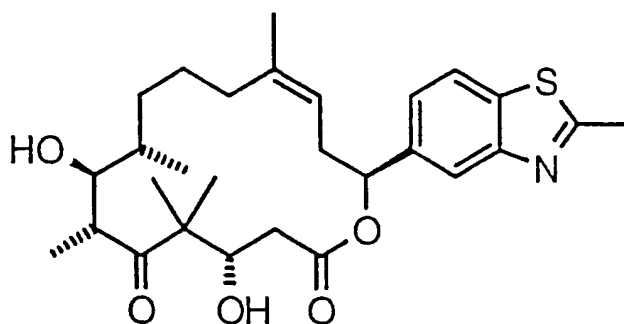
所用缩写：

DMF	N, N-二甲基甲酰胺
DIBAL-H	二异丁基氢化铝
DMSO	二甲亚砜
EA	乙酸乙酯
ESI-MS	电喷射电离质谱

乙醚	二乙基醚
FC	在硅胶 (0.04-0.63mm, Fluka, Buchs, 瑞士) 上的快速色谱分离
Fp	熔点
sat.	饱和的
Hünig 碱	乙基二异丙基胺
NaHMDS	六甲基二硅氮化钠
Ph	苯基
RT	室温
tert	叔
TBS 或 TBDMS	叔丁基二甲基甲硅烷基
THF	四氢呋喃
TMS	四甲基硅烷
aqu.	含水的

实施例 1: 4, 8-二羟基-5, 5, 7, 9, 13-五甲基-16-(2-甲基苯并噻唑-5-基)-氧杂环十六碳-13-烯-2, 6-二酮 (19)

结构式:



19

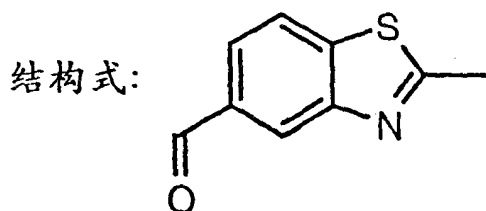
在 -20°C 下经 5 分钟将 0.175ml 三氟乙酸滴加到 0.041g 被保护的
内酯 18[参见实施例 (1k)] 在 0.7ml 二氯甲烷中的溶液中, 然后将该
溶液在 0°C 下搅拌 1 小时。然后通过蒸发浓缩溶液, 并由 FC 以二氯
甲烷/甲醇 100/1→100/2 提纯所得残余物。得到 0.028g 无色树脂状 19。

ESI-MS: 502 (M+H)⁺. ¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz), δ (ppm vs. TMS): 7.99 (s, 1H); 7.80 (d, 1H);

7.36 (d, 1H); 5.92 (d,d, 1H); 5.15-5.26 (m, 1H); 4.21 (d,d, 1H); 3.75 (t, 1H); 3.1-3.23 (m, 1H); 2.84 (s, 3H); 1.70 (s, -3H). $[\alpha]_D = -77.39^\circ$ ($c=0.115$, 在 CHCl_3 中).

原料如下所述生产:

(1a) 醛 1

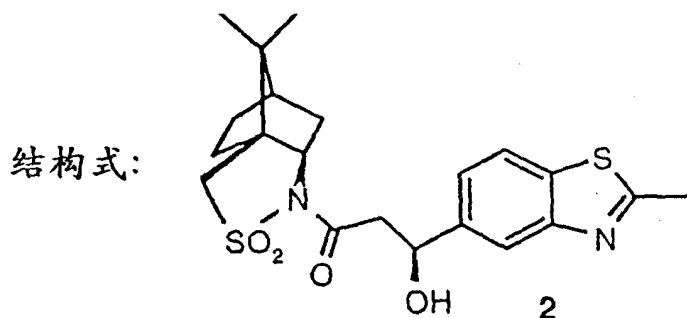


1

将 21.0g N-溴代琥珀酰亚胺加入 16.07g 2, 5-二甲基苯并噻唑 (Fluka, Buchs, 瑞士) 在 100ml 四氯化碳中的溶液中, 然后用钨灯辐照该悬浮液并加热 4 小时至 80°C 。将反应混合物冷却至室温后, 滤除未溶解的组分并蒸发溶剂。将如此得到的油依次与 200ml 50% 乙酸水溶液和 26.8g 六亚甲基四胺混合, 然后将混合物加热 80 分钟至 110°C , 然后通过加入 250ml 水使反应停止。通过用乙酸乙酯进行萃取而处理反应混合物; 合并的有机萃取液然后依次用饱和碳酸氢钠水溶液、水和饱和氯化钠水溶液反萃取, 最后用硫酸钠干燥。通过蒸发而浓缩溶液后得到的油由 FC 以己烷/EA3/1 提纯。将得到的晶体用叔丁基甲基醚/己烷重结晶。如此得到化合物 1:

M.p. $98 - 100^\circ\text{C}$. ESI-MS: 178 ($M + H$). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz), δ (ppm vs. TMS): 10.11 (s, 1H); 8.39 (d, 1H); 7.95 (, 1H); 7.92 (dd, 1H); 2.88 (s, 3H).

(1b) 醇 2

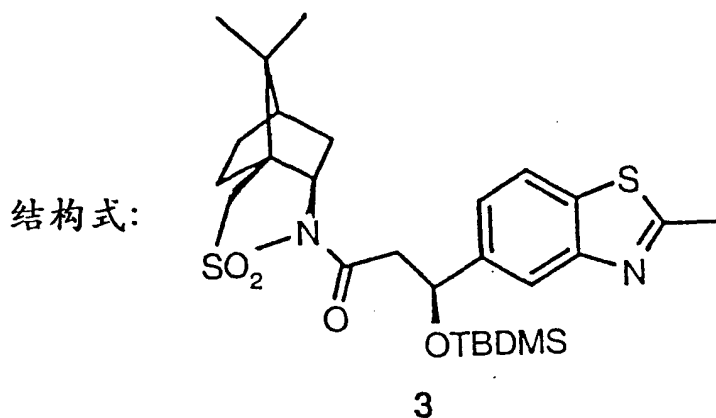


在 20°C 下经 5 分钟将 3.75ml 三氟甲磺酸滴加到 6.2ml 三乙基硼烷在 42.5ml 己烷中的溶液中, 然后室温搅拌该溶液 30 分钟, 再在 40°C

下搅拌 15 分钟。冷却至室温后，加入 8.5ml 二氯甲烷并继续在室温下搅拌 45 分钟。然后首先在 0°C 下经 45 分钟滴加 8.4g (2R)-乙酰基莰烷-10, 2-磺内酰胺[参见“四面体通讯”，33, 2439 (1992)]在 12ml 二氯甲烷中的溶液，然后在 -4°C 至 -2°C 下，经 15 分钟滴加 7.3ml Hünig 碱在 7.2ml 二氯甲烷中的溶液。然后将反应混合物冷却至 -78°C 并在该温度下经 30 分钟滴加 8.1g 1 在 30ml 二氯甲烷中的溶液。然后在 -78°C 下搅拌 3 小时并通过加入 85ml 饱和氯化铵水溶液使反应停止。加热至室温后，分离有机相，然后用二氯甲烷萃取水相并将合并的有机萃取液用硫酸钠干燥。蒸发溶剂后得到的油由 FC 以二氯甲烷/乙醚提纯。随后用乙醚结晶得到所需的非对映异构体 2，还得到 2 及其 R-非对映异构体的混合物。将该混合物以乙醚进行进一步 FC，得到另外量的 2。

Fp. 158 - 160°C. ESI-MS: 435 (M + H). ¹H-NMR (CDCl₃, 500MHz), δ (ppm vs. TMS): 7.87 (m, 2H); 7.37 (dd, 1H); 5.23 (t, 1H); 5.10 (d, 1H); 3.79 (t, 1H); 3.62 (d, 1H); 3.53 (d, 1H); 3.14 (dd, 1H); 2.96 (dd, 1H); 2.77 (s, 3H); 0.91 (s, 3H); 0.87 (s, 3H).

(1c) TBS-醚 3



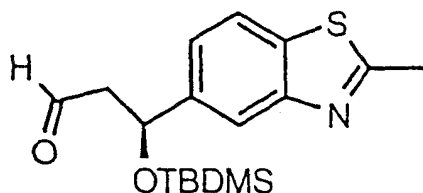
将 7.46g 3 在 75ml DMF 中的溶液与 1.76g 咪唑和 3.11g TBS-Cl 混合并将混合物首先在室温下搅拌 30 分钟，然后在 35°C 下搅拌 22 小时。然后加入另外 0.6g 咪唑和 1.06g TBS-Cl，在 35°C 下保持另外 4 小时后，加入 1.17g 咪唑和 2.04g TBS-Cl。在 35°C 下再过 4 小时后，将反应混合物冷却至室温并蒸发溶剂。将如此得到的油溶于 300ml 二氯甲烷中，溶液用水洗涤，用硫酸钠干燥，最后除去二氯甲烷。所得油由 FC 以乙醚/己烷 2/1 进行提纯。从而得到白色晶体状 3 和油。将该油以

相同洗脱液体系进一步 FC 得到额外量的 3 (也为白色晶体)。

M.p. 123 -126 °C. ESI-MS: 549 (M + H). ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz), δ (ppm vs. TMS): 7.88 (d, 1H); 7.72 (d, 1H); 7.40 (dd, 1H); 5.34 (t, 1H); 3.76 (m, 1H); 3.46 (q, 1H); 3.14 (d, 2H); 2.8 (s, 3H); 0.84 (s, 3H); 0.83 (s, 9H); 0.65 (s, 3H); 0.04 (s, 3H); -0.20 (s, 3H).

(4) 醛 4

结构式:



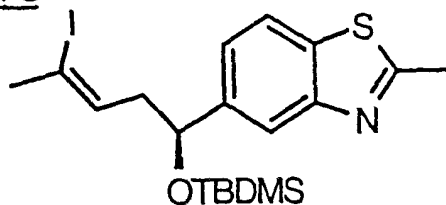
4

在-78°C 和氮气下经 15 分钟将 DIBAL-H 的 1M 二氯甲烷溶液滴加到 7.97g2 在 100ml 二氯甲烷中的溶液中。然后在-78°C 下搅拌反应混合物 2.5 小时, 在 2 小时后加入另外 3ml 上述 DIBAL-H, 然后通过加入 6ml 甲醇终止反应。然后加入 100ml 二氯甲烷和 50ml 水, 在硅藻土 (=®Celite, 基于硅藻土的过滤助剂, Celite Corp.; 可从 Fluka, Buchs, 瑞士得到) 上过滤。分离有机相, 用水洗涤, 用硫酸钠干燥并蒸发溶剂。由 FC 以己烷/乙醚提纯如此得到的油两次。得到油状 4。

ESI-MS: 368 (M + H + MeOH). ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz), δ (ppm vs. TMS): 9.80 (d, 1H); 7.90 (d, 1H); 7.77 (d, 1H); 7.33 (dd, 1H); 5.35 (m, 1H); 2.82 (s, 3H); 0.85 (s, 9H); 0.05 (s, 3H); -0.15 (s, 3H).

(1e) 烯基碘 5

结构式:



5

在氮气下经 5 分钟将 6ml NaHMDS 的 1M THF 溶液滴加至冷却至 -70°C 的 [Ph₃P-CHICH₃]⁺I⁻ 的悬浮液中。将橙色悬浮液首先在 -70°C 下搅拌 15 分钟, 然后在 -40°C 下搅拌 70 分钟, 形成橙-棕色溶液。然后将混合物再次冷却至 -70°C, 在该温度下在 10 分钟内滴加醛 4 在

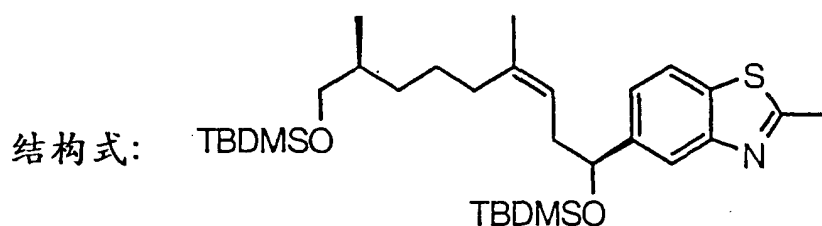
8ml THF 中的溶液。然后在 -70°C 下搅拌 50 分钟，通过加入饱和氯化铵水溶液终止反应。用 100ml 乙醚和 40ml 水稀释后，首先过滤，然后分离有机相，用水洗涤并用硫酸钠干燥，然后蒸发溶剂。由 FC 以己烷/EA9/1 提纯所得油。得到油状 5。

ESI-MS: 474 ($\text{M} + \text{H}$).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz), δ (ppm vs. TMS): 7.89 (d, 1H); 7.75 (d, 1H); 7.35 (dd, 1H); 5.23 (t, 1H); 5.45 (t, 1H); 4.87 (t, 1H); 2.83 (s, 3H); 0.88 (s, 9H); 0.04 (s, 3H); -0.12 (s, 3H).

通过将正丁基锂的 1.6M 己烷溶液滴加到等摩尔量的乙基碘化磷 (Aldrich) 在 THF 中的 -78°C 溶液中并过滤形成的沉淀而制备 1-碘-乙基碘化磷 $[\text{Phe}_3\text{P-CH(I)CH}_3]^+\text{I}^-$ 。从二氯甲烷/THF 中重结晶得到 1-碘-乙基碘化磷，为黄色结晶性固体，在空气存在下稳定 ($^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 : $\delta=8.1-7.7\text{m}$ (15H); 6.3m (1H); 2.55dd (3H))。

(1f) 烯烃 12

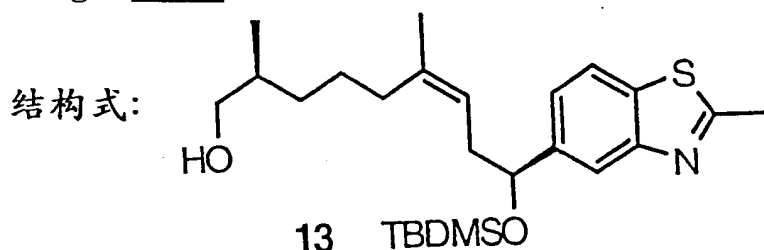


将 0.038ml 溴乙烯在氮气下加入 0.509g Zn/Cu 对[“有机合成”，41, 72 (1966)]在苯中的悬浮液中，将混合物加热至 90°C 并保持 30 秒。冷却至室温后加入 0.0375ml 三甲基甲硅烷基氯，然后继续在室温下搅拌 5 分钟。加入 1.732g 烷基碘 28 (结构式参见下文[Schinzer 等, Synlett, 1998, 861-4])、0.8ml 二甲基乙酰胺和 4.3ml 苯的混合物后，反应混合物首先在 60°C 下加热 2 小时 45 分钟，然后在加入 0.0215ml 三氟甲磺酸三甲基甲硅烷基酯和另外 0.8ml 二甲基乙酰胺后，在 70°C 下搅拌 1 小时。冷却至室温后，首先加入 0.1498g 四(三苯基膦)-Pd，然后在搅拌 5 分钟后加入 1.59g 乙烯基碘 5 和 3ml 苯。经 30 分钟将反应混合物加热至 60°C ，冷却至室温后，加入 5.5ml 饱和氯化铵水溶液。

搅拌 5 分钟后, 加入 32ml 叔丁基甲基醚, 分离有机相并用硫酸钠干燥。过滤并蒸发溶剂后剩余的油由 FC 提纯两次, 第一次用己烷/叔丁基甲基醚 95/5, 第二次用己烷/EA200/3。得到油状 12。

ESI-MS: 563 (M + H). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz), δ (ppm vs. TMS): 7.85 (d, 1H); 7.73 (d, 1H); 7.32 (dd, 1H); 5.12 (t, 1H); 4.63 (t, 1H); 3.35 (m, 2H); 2.82 (s, 3H); 2.38 (m, 2H); 1.90 (t, 2H); 1.63 (s, 3H); 0.87 (s, 18H); 0.02 (s, 9H); -0.27 (s, 3H).

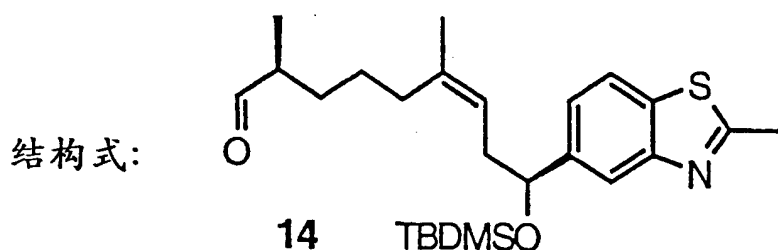
(1g) 醇 13



在 0°C 下将 0.540g 樟脑磺酸加入 1.304g 12 在 40ml 二氯甲烷/甲醇 1/1 中的溶液中, 首先将混合物在 0°C 下搅拌 30 分钟, 然后在室温下搅拌 100 分钟。然后通过加入 2ml 饱和碳酸氢钠水溶液终止反应, 再过 5 分钟后通过蒸发进行浓缩。将如此得到的油溶解于二氯甲烷中并用水洗涤该溶液, 用硫酸钠干燥, 然后通过蒸发进行浓缩。由 FC 以己烷/EA3/1 提纯剩余的油。得到油状 13。

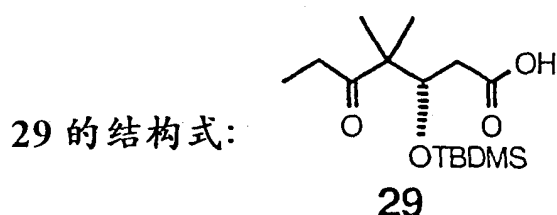
ESI-MS: 448 (M + H). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz), δ (ppm vs. TMS): 7.85 (d, 1H); 7.74 (d, 1H); 7.32 (dd, 1H); 5.15 (t, 1H); 4.74 (dt, 1H); 3.40 (t, 2H); 2.82 (s, 3H); 2.39 (q, 2H); 1.90 (dt, 2H); 1.62 (s, 3H); 0.87 (s, 9H); 0.83 (s, 9H); 0.02 (s, 3H); -0.12 (s, 3H).

(1h) 醛 14

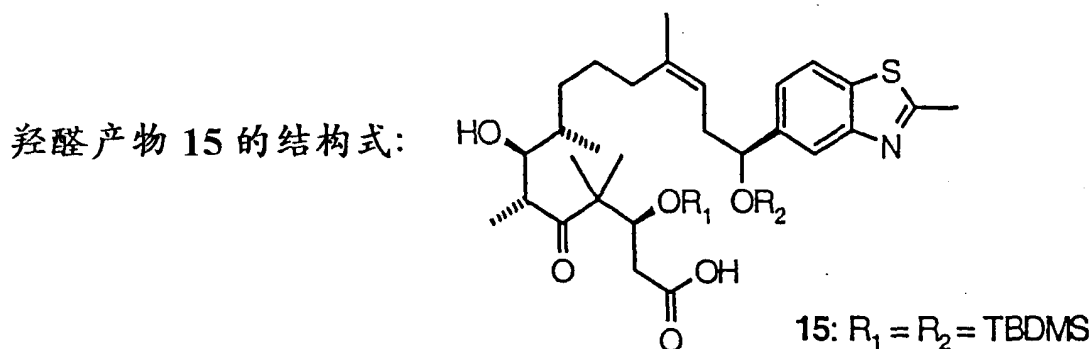


将 0.310ml DMSO 加入 0.172ml 草酰氯在 5ml 二氯甲烷中的溶液 (已冷却至 -78°C) 中并将该溶液在 -78°C 下搅拌 10 分钟。然后在 15 分钟内加入 0.813g 13 在 3ml 二氯甲烷中的溶液, 加入方式应使温度不超过 -70°C 。在 -78°C 下搅拌 30 分钟后, 加入 1.26ml 三乙胺并经 45 分

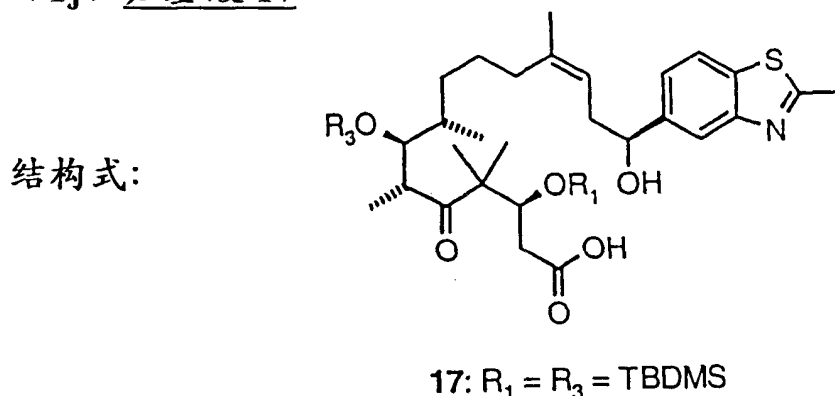
Dow Chemical Co.的商标) 将滤液的 pH 值调节为 4.5, 滤除该树脂并通过蒸发浓缩新的滤液。将残余物在 20ml 二氯甲烷和 20ml 饱和氯化铵水溶液之间分配, 分离有机相, 水溶液用二氯甲烷反萃取并将合并的有机萃取液用硫酸钠干燥, 蒸发浓缩。由此得到的油由 FC 以二氯甲烷/甲醇 99/1→99/2 提纯, 但仅以被羧酸 29 污染的形式得到。将该物质再次进行上述甲硅烷基化/去甲硅烷基化。最后得到油状纯 16。ESI-MS: 862.4 ($M+H$)⁺。



(参见“美国化学会志”, 119, 7974 (1997); Synlett1997, 824 (包括在 Synlett1998, 328 中的勘误表))



(1j) 羟基酸 17



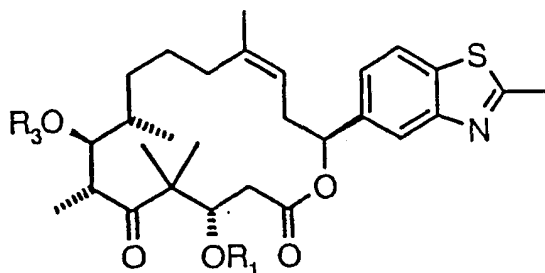
将 1.85ml1M 四丁基氯化铵溶液加入 0.265g16 在 6mlTHF 中的溶液中, 室温搅拌 6 小时。然后加入 8mlEA 和 7ml20%柠檬酸, 分离有机相并用 EA 反萃取水溶液。在硫酸钠上干燥合并的有机萃取液并蒸

发溶剂后得到的油状残余物由 FC 以二氯甲烷/甲醇 98/2→97/3 提纯。的油状 17。

ESI-MS: 748.3 (M+H)⁺. ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz), δ (ppm vs. TMS): 8.23 (d, 1H); 7.76 (d, 1H); 7.40 (d,d, 1H); 5.24 (t, 1H); 4.73-4.84 (m, 1H); 4.45 (t, 1H); 3.67-3.74 (m, 1H); 3.10-3.22 (m, 1H); 2.82 (s, 3H); 1.75 (s, 3H); 1.14 (d, 3H); 1.08 (d, 3H); 0.80-0.95 (m, ca. 24H); 0.10 (s, 3H); 0.05 (s, 3H); 0.04 (s, 3H); 0.01 (s, 3H).

(1k) 被保护的內酯 18

结构式:



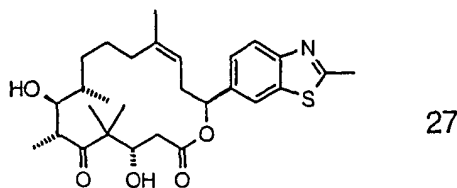
18: R₁ = R₃ = TBDMS

将 0.0866ml 三乙胺和 0.0677ml 2, 4, 6-三氯苯甲酰氯 (Aldrich, Buchs, 瑞士) 加入 0.216g 羟基酸 17 在 3ml THF 中的已冷却至 0°C 的溶液中, 将其在 0°C 下搅拌 1 小时。然后在室温下经 5 分钟将该溶液滴加至 0.354g N, N-二甲氨基吡啶在甲苯中的溶液中, 然后室温搅拌 15 小时。将通过在 35°C 下蒸发而浓缩悬浮液得到的固体残余物悬浮于 30ml 己烷/乙醚 3/2 中, 过滤, 将过滤残余物洗涤两次, 每次用 15ml 该溶剂混合物。将整个滤液蒸发至干并将固体残余物由 FC 以甲苯/丙酮 100/1.25→100/5 或 100/1→100/4 提纯。得到无色树脂状 18。

ESI-MS: 730 (M+H)⁺. ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz), δ (ppm vs. TMS): 7.97 (s, 1H); 7.79 (d, 1H); 7.37 (d, 1H); 5.59 (d, 1H); 5.25 (t, 1H); 3.93-4.0 (m, 1H); 3.90 (d, 1H); 2.85 (s, 3H); 1.71 (s, 3H). [α]_D = -60.72° (c=0.415, 在 CHCl₃ 中)。

实施例 2: 4, 8-二羟基-5, 5, 7, 9, 13-五甲基-16-(2-甲基苯并噻唑-6-基) 氧杂环十六碳-13-烯-2, 6-二酮 (解保护的內酯 27)

结构式:



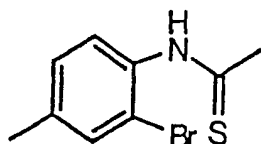
27

27 的制备类似于 19 (实施例 1) 由 0.144g26[实施例 2(m)]进行。ESI-MS: 502 (M+H)⁺. ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz), δ (ppm vs. TMS): 7.92 (d, 1H); 7.83 (d, 1H); 7.44 (d,d, 1H); 5.86 (d,d, 1H); 5.14-5.25 (m, 1H); 4.08 (d,d, 1H); 3.74 (t, 1H); 3.16 (m, 1H); 2.82 (s, 3H); 1.67 (s, ~3H); 1.26 (s, 3H); 1.19 (d, 3H); 1.03 (s) and 1.01 (s, 一共 6H). $[\alpha]_D^{25} = -63.75^\circ$ (c=0.4, 在 CHCl₃ 中).

该原料如下生产:

(2a) 2-溴-4-甲基硫代乙酰苯胺

结构式:

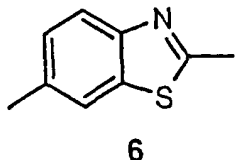


将 2-溴-4-甲基乙酰苯胺 (Maybridge) 加入 24.74g P₂S₅ 在 250ml 苯中的悬浮液中并回流加热 3 小时。冷却至室温后, 过滤混合物并用乙醚洗涤过滤残余物。合并的滤液用 10% 碳酸钠水溶液萃取, 然后将含水萃取液用浓盐酸酸化至 pH 为 1。过滤所得沉淀并从乙醚/己烷中重结晶。得到棕色结晶状 2-溴-4-甲基硫代乙酰苯胺。ESI-MS: 244/246 (M+H). ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz), δ (ppm vs. TMS): 比率约为 3: 1 的旋转异构体混合物。

9.00 (s, 1/3x1H); 8.63 (s, 2/3x1H); 8.15 (d, 1H); 7.49 (s, 1/3x1H); 7.42 (s, 2/3x1H); 7.18 (s, 1/3x1H); 7.12 (s, 2/3x1H); 2.77 (s, 3H); 2.40 (s, 1/3x3H); 2.23 (s, 2/3x1H).

(2b) 苯并噻唑 6 (参见 Spitulnik, M. J., “合成”, 1976, 730-1)

结构式:



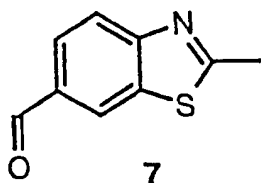
6

在氮气下将 3.05gNaH 的 55% 油分散液分批加入 14.27g20 在 72mlN-甲基-2-吡咯烷酮中的溶液中, 加入方式应使温度不超过 25°C, 然后将混合物经 2 小时加热至 150°C。冷却至室温后, 加入水并用乙

醚萃取混合物。在干燥有机相和通过蒸发浓缩之后得到的油由 FC 以己烷/乙醚 4/1 提纯。得到棕色油状 6。ESI-MS: 164 (M + H). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz), δ (ppm vs. TMS): 7.81 (d, 1H); 7.59 (d, 1H); 7.22 (dd, 1H); 2.79 (s, 3H); 2.46 (s, 3H).

(2c) 醛 7

结构式:

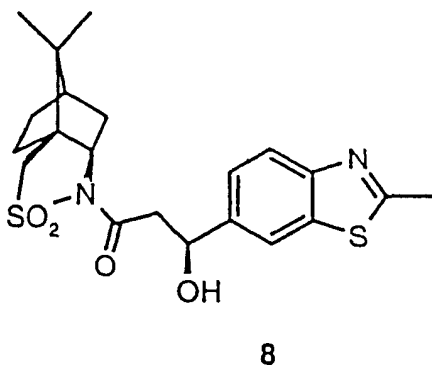


7 的制备类似于 1[实施例 (1a)] 由 15.08g6 进行。

M.p. 78 - 80 °C. ESI-MS: 178 (M + H). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz), δ (ppm vs. TMS): 10.08 (s, 1H); 8.38 (d, 1H); 8.06 (d, 1H); 7.96 (dd, 1H); 2.90 (s, 3H).

(2d) 醇 8

结构式:

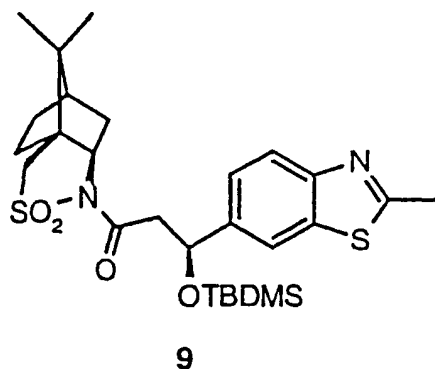


8 (油状) 的制备类似于 2[实施例 (1b)] 由 9.03g7 进行。

ESI-MS: 435 (M + H). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz), δ (ppm vs. TMS): 7.89 (m, 2H); 7.43 (dd, 1H); 5.31 (m, 1H); 5.10 (d, 1H); 3.89 (t, 1H); 3.51 (d, 1H); 3.45 (m, 2H); 3.45 (d, 1H); 3.16 (m, 2H); 2.72 (s, 3H); 1.07 (s, 3H); 0.95 (s, 3H).

(2e) TBS-醚 9

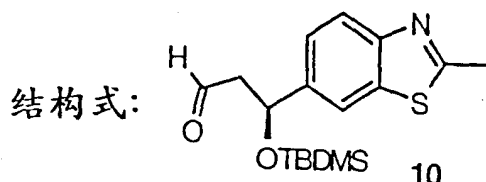
结构式:



9 (油状) 的制备类似于 3[实施例 (1c)] 由 9.03g8 进行。

M.p. 208 - 212 °C. ESI-MS: 549 (M + H). ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz), δ (ppm vs. TMS): 7.85 (d, 1H); 7.81 (d, 1H); 7.41 (dd, 1H); 5.21 (t, 1H); 3.77 (m, 1H); 3.37 (s, 2H); 3.13 (m, 2H); 2.81 (s, 3H); 0.83 (s, 9H); 0.82 (s, 3H); 0.58 (s, 3H); 0.05 (s, 3H); - 0.18 (s, 3H).

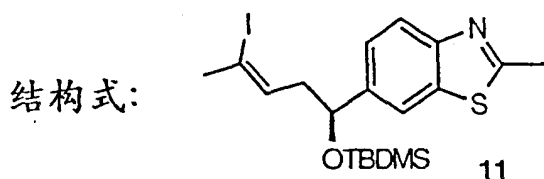
(2f) 醛 10



10 (油状) 的制备类似于 4[实施例 (1d)] 由 9.11g9 进行。

ESI-MS: 368 (M + H + MeOH). ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz), δ (ppm vs. TMS): 9.80 (d, 1H); 7.91 (d, 1H); 7.81 (d, 1H); 7.40 (dd, 1H); 5.32 (m, 1H); 2.83 (s, 3H); 0.85 (s, 9H); 0.05 (s, 3H); - 0.15 (s, 3H).

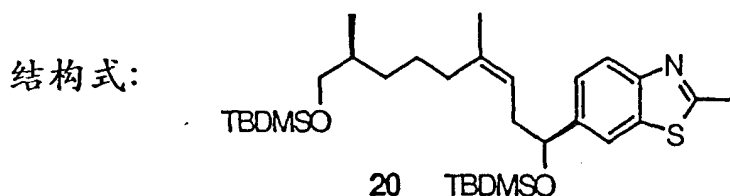
(2g) 乙烯基碘 11



11 (油状) 的制备类似于 5[实施例 (1e)] 从 4.64g10 进行。

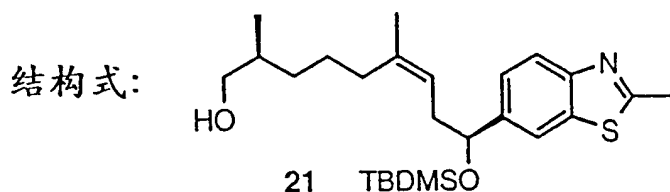
ESI-MS: 474 (M + H). ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz), δ (ppm vs. TMS): 7.87 (d, 1H); 7.78 (d, 1H); 7.39 (dd, 1H); 5.45 (dt, 1H); 4.85 (dt, 1H); 2.82 (s, 3H); 0.88 (s, 9H); 0.03 (s, 3H); - 0.12 (s, 3H).

(2h) 烯烃 20



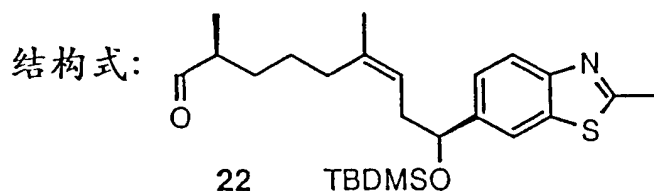
20 (油状) 的制备类似于 12[实施例 (1f)] 从 3.54g11 和 3.83g 烷基碘 28 进行。

ESI-MS: 563 (M + H). ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz), δ (ppm vs. TMS): 7.84 (d, 1H); 7.73 (d, 1H); 7.35 (dd, 1H); 5.12 (dt, 1H); 4.70 (dt, 1H); 2.81 (s, 3H); 1.63 (s, 3H); 0.87 (s, 18H); 0.02 (s, 3H); 0.01 (s, 6H); - 0.13 (s, 3H).

(2i) 醇 21

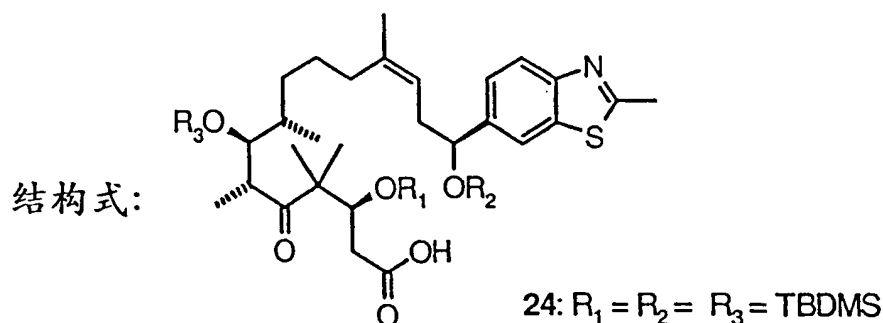
21 (油状) 的制备类似于 13[实施例 (1g)] 由 3.64g20 进行。

ESI-MS: 448 (M + H). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz), δ (ppm vs. TMS): 7.85 (d, 1H); 7.72 (d, 1H); 7.35 (dd, 1H); 5.14 (dt, 1H); 4.70 (t, 1H); 3.38 (t, 2H); 2.82 (s, 3H); 2.27 (q, 2H); 1.86 (dt, 2H); 1.63 (s, 3H); 0.86 (s, 9H); 0.02 (s, 3H); -0.13 (s, 3H).

(2j) 醛 22

22 的制备类似于 14[实施例 (1h)] 由 2.26g21 进行。

ESI-MS: 446 (M+H) $^+$. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz), δ (ppm vs. TMS): 9.54 (s, 1H); 7.86 (d, 1H); 7.74 (d, 1H); 7.35 (d,d, 1H); 5.16 (t, 1H); 4.71 (t, 1H); 2.81 (s, 3H); 1.63 (s, 3H); 1.02 (d, 3H); 0.88 (s, 9H); 0.01 (s, 3H); -0.13 (s, 3H). $[\alpha]_D = -47.47^\circ$ (c=0.99, 在 CHCl_3 中)。

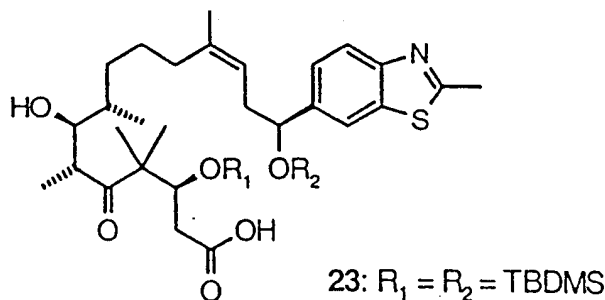
(2k) 羧酸 24

24 的制备类似于 16[实施例 (1i)] 由 1.82g22 和 1.98g 羧酸 29 进行 (经羟醛产物 23)。

ESI-MS: 862 (M+H) $^+$. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz), δ (ppm vs. TMS): 7.85 (d, 1H); 7.73 (d, 1H); 7.36 (d,d, 1H); 5.14 (t, 1H); 4.70 (t, 1H); 4.32-4.40 (m, 1H); 3.70-3.78 (m, 1H); 3.09 (t, 1H); 2.81 (s, 3H); 1.62 (s, 3H); 0.88 (2s, ca. 27H); 0.01-0.08 (m, 15H); -0.12 (s, 3H). $[\alpha]_D =$

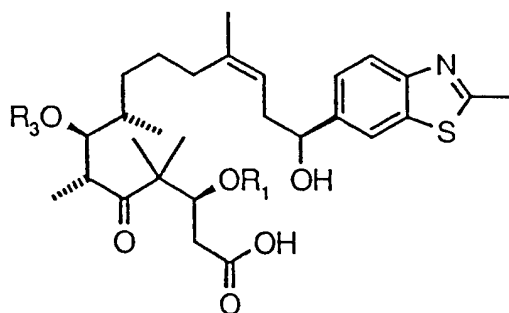
+58.3° ($c=0.3$, 在 CHCl_3 中).

羟醛产物 23 的结构式:



(21) 羧酸 25

结构式:

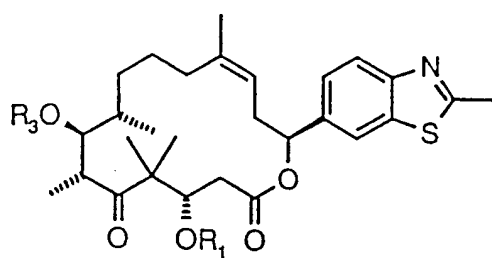


25 的制备类似于 17[实施例 (1j)] 由 1.314g24 进行。

ESI-MS: 748 ($M+H$)⁺. ¹H-NMR (CDCl_3 , 200MHz), δ (ppm vs. TMS): 7.79 (d, 1H); 7.73 (d, 1H); 7.41 (d,d, 1H); 5.14 (t, 1H); 4.78 (d,d, 1H); 4.37 (d.d, 1H); 3.76 (broad d, 1H); 3.10 (t, 1H); 2.82 (s, 3H); 1.69 (s, 3H); 0.88 (s); 0.86 (s); 0.08 (s, 3H); 0.03 (s, 9H). $[\alpha]_D = -162.95^\circ$ ($c=0.305$, 在 CHCl_3 中).

(2m) 被保护的酯 26

结构式:



26 的制备类似于 18 由 0.850g25 进行。

ESI-MS: 730 ($M+H$)⁺. ¹H-NMR (CDCl_3 , 300MHz), δ (ppm vs. TMS): 7.93 (d, 1H); 7.85 (s, 1H); 7.48 (d, 1H); 5.59 (d, 1H); 5.22 (t, 1H); 3.93-4.02 (m, 1H); 3.92 (d, 1H); 2.83 (s, 3H); 1.71 (s, 3H). $[\alpha]_D = -41.19^\circ$ ($c=0.415$, 在 CHCl_3 中).

下列实施例 3 和 4 的化合物由化合物 19 和 27 通过按照下列方法进行环氧化而得到:

变体 A: 将内酯 19 (10mg) 或化合物 27 (10mg) 溶解于 0.5ml 二氯甲烷中, 并在低温 (约 -10°C) 下加入 1.1-1.2 当量的间氯过苯甲酸 (Fluka, 纯度为 90%)。将反应混合物在 -10°C 下搅拌 2 小时, 然后用乙酸乙酯稀释并用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤。用硫酸镁干燥有机相并蒸发浓缩后得到的残余物 (粗制终产物 19a 或 27a) 然后由 FC 以二氯甲烷/甲醇 100/2 提纯。

变体 B: 将二甲基二环氧乙烷在丙酮中的溶液在 -50°C 下滴加至 10mg 内酯 19 或内酯 27 的溶液中, 直到通过薄层色谱不再能检测到原料为止。类似于变体 A 进行处理得到终产物。

变体 C: 类似于下面对制备化合物 72 所述进行反应。

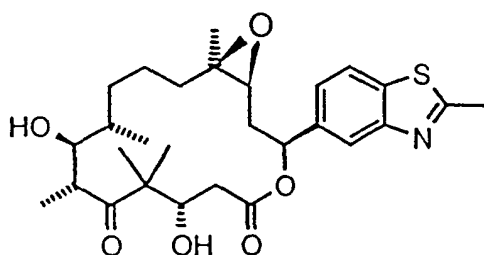
实施例

结构式

离析物

3

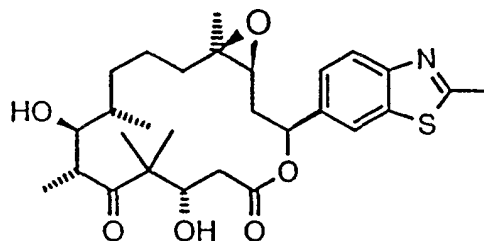
19



19a

4

27



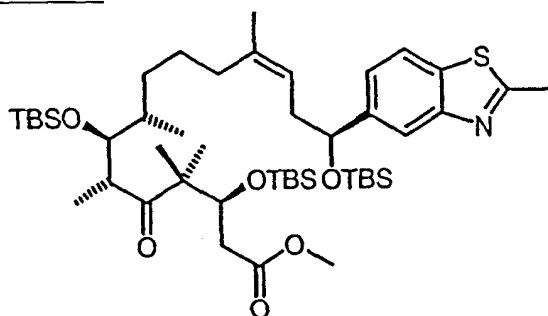
27a

化合物 19a 的系统命名是 7, 11-二羟基-8, 8, 10, 12, 16-五甲基-3-(2-甲基苯并噻唑-5-基)-4, 17-二氧杂-双环[14.1.0]十七烷-5,

9-二酮，且化合物 27 的系统命名是 7, 11-二羟基-8, 8, 10, 12, 16-五甲基-3-(2-甲基苯并噻唑-6-基)-4, 17-二氧杂-双环[14.1.0]十七烷-5, 9-二酮。

实施例 1/3 替换途径:

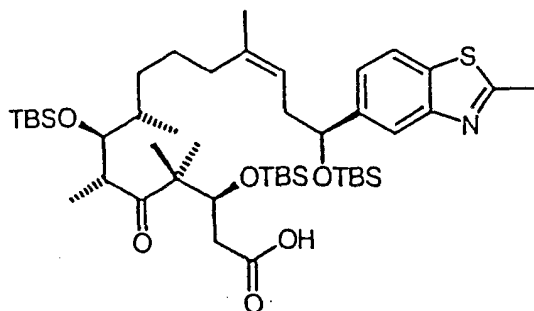
化合物 30



在氩气下向 1.001g 96 在 10ml THF 中的溶液中加入 4.2ml BBN 的 0.5M THF 溶液 (Aldrich) 并将混合物在室温下搅拌 4 小时 (溶液 A)。在单独的烧瓶中将 0.679g 乙烯基碘 5 加入 0.934g Cs_2CO_3 、0.117g Ph_3As 、0.140g $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ 和 0.310ml 水在 10ml DMF 中的混合物中 (溶液 B)。将溶液 B 冷却至 -10°C ，然后加入溶液 A。将反应混合物温热至室温并在室温下搅拌 2 小时，然后加入 50ml 水。然后萃取水溶液 3 次，每次用 50ml 乙酸乙酯，并将合并的有机萃取液用 50ml 水洗涤一次。用硫酸钠干燥并蒸发溶剂后，将残余物由 FC 以己烷/乙酸乙酯 9/1 提纯 (2 次操作)，得到 1.137g 30。

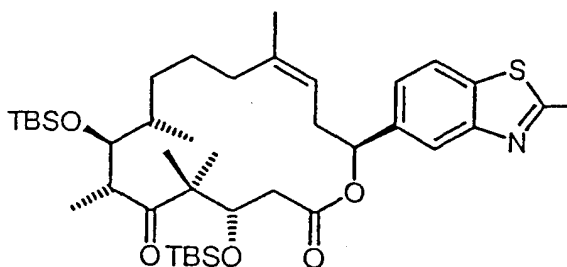
ESI-MS: 876 ($\text{M} + \text{H}$). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ (ppm vs. TMS) = 7.86 (s, 1H); 7.73 (d, 1H); 7.32 (dd, 1H); 5.16 (t, 1H); 4.73 (t, 1H); 4.37 (dd, 1H); 3.74 (dd, 1H); 3.66 (s, 3H); 3.11 (m, 1H); 2.83 (s, 3H); 2.45 – 2.20 (m, 3H); 1.90 (m, 2H); 1.62 (s, 3H); 1.30 (m, 4H); 1.19 (s, 3H).

化合物 16 (替换程序)



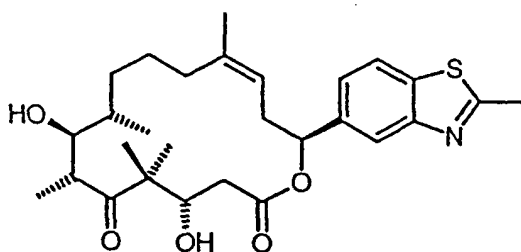
向 0.910g 化合物 30 在异丙醇/水 4/1 中的溶液中加入 0.262g $\text{LiOH} \times \text{H}_2\text{O}$ 并将混合物加热至 50°C 并保持 5 小时。然后将反应混合物蒸发至干，将 10ml 水加入残余物中并用 0.1N HCl 将 pH 调节至约 4.5。然后萃取水溶液 3 次，每次使用 150ml 二氯甲烷，合并的有机萃取液用硫酸钠干燥，并蒸发溶剂。残余物由 FC 以己烷/乙酸乙酯 6/4 提纯（2 次操作），得到 0.768g 16。

18 (替换程序)



在 0°C 下向 0.709g 羧酸 17 在 25ml THF 中的溶液中加入 0.792ml Et_3N 和 0.763ml 2, 4, 6-三氯苯甲酰氯并将混合物在该温度下搅拌 15 分钟。然后用额外 115ml THF 稀释并经 3 小时滴加入 1.157g 二甲氨基吡啶在 840ml 甲苯中的溶液（保持在 75°C ）中。完全加入后，将混合物在室温下搅拌另外 2 小时。然后过滤并将滤液蒸发至干。将残余物分配于 200ml 乙酸乙酯和 150ml 饱和碳酸氢钠水溶液之间并分离有机层。水层另外用 200ml 乙酸乙酯萃取两次并将合并的有机萃取液用 150ml 水洗涤。用硫酸钠干燥和蒸发溶剂后，残余物由 FC 以己烷/乙酸乙酯 9/1 提纯，得到 0.425g 18。

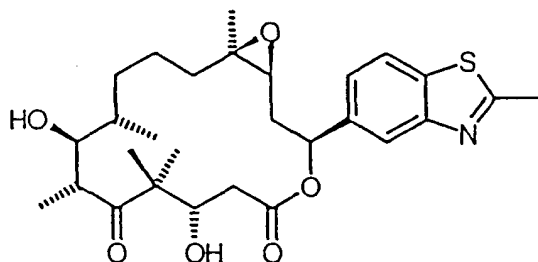
化合物 19 (替换程序)



在 0°C 下向 0.487mg 化合物 18 在 75ml THF 中的溶液中加入 27ml HF-吡啶。将反应混合物在室温下搅拌 20 小时，然后将其冷却至

0°C 并加入 300ml 饱和碳酸氢钠水溶液。搅拌 30 分钟后将溶液萃取 3 次, 每次用 250ml 乙酸乙酯, 合并的有机萃取液用 250ml 水洗涤一次。在硫酸钠上干燥和蒸发溶剂后, 将残余物由 FC 以己烷/乙酸乙酯 6/4 和 7/3 提纯 (2 次操作), 得到 0.276mg19。

化合物 19a



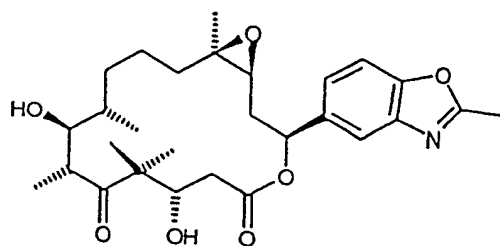
在 -78°C 氩气下向 0.100g19 在 5ml 二氯甲烷中的溶液中滴加 15ml 二甲基二环氧乙烷的约 0.044M 丙酮溶液 (DMDO; 按照“有机合成”1997, 74, 91 制备)。将化合物在 -50°C 下搅拌 2 小时, 然后在该温度下加入 5ml DMDO 溶液。在第一次加入后第 4 小时 (10ml) 和第 6 小时 (5ml) 再加入两份 DMDO 溶液。6.5 小时后, 在 -50°C 下真空除去溶剂, 残余物由 FC 以乙酸乙酯/己烷 3/2、二氯甲烷/丙酮 8/1 和二氯甲烷/丙酮 8/1 进行提纯 (3 次), 得到 0.0477g 立体化学均匀的 19a。

ESI-MS: 518.1 (M + H). ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm vs. TMS) = 7.6 (s, 1H); 7.83 (d, 1H); 7.3 (dd, 1H); 6.35 (m, 1H); 4.10 (m, 1H); 3.79 (m, 2H); 3.38 (m, 1H); 2.86 (s, 3H); 2.75 (t, 1H); 1.30 (s, 3H); 1.25 (s, 3H); 1.19 (d, 3H); 1.08 (s, 3H); 1.04 (d, 3H).

类似于该公开中描述的方法, 尤其通过下面详细提供的方法生产下列其他化合物:

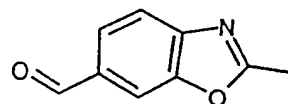
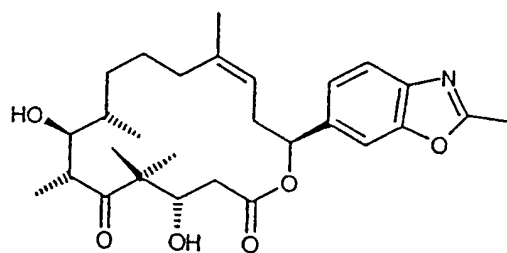
实施例	化合物	原料
5		 (1') (化合物 35)

6



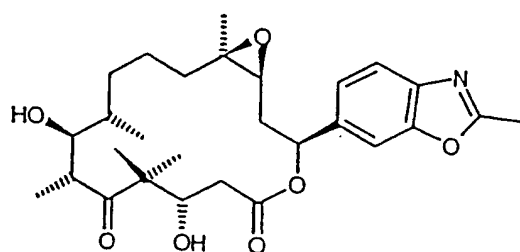
(实施例 5)

7



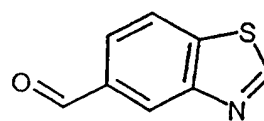
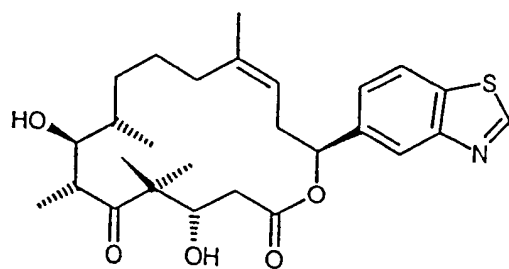
(2'')

8



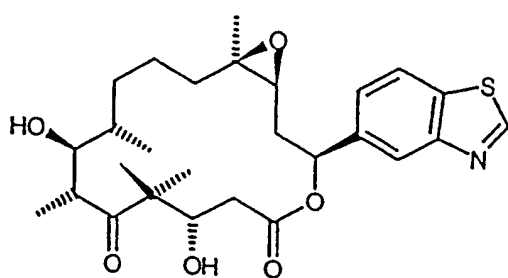
(实施例 7)

9



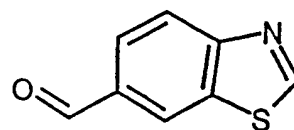
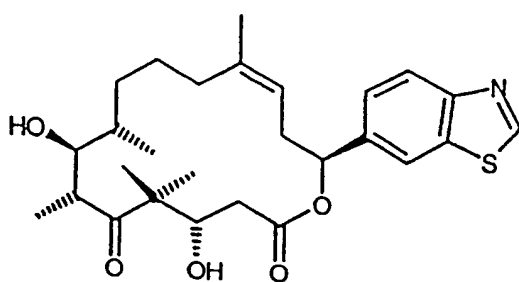
(3'')

10



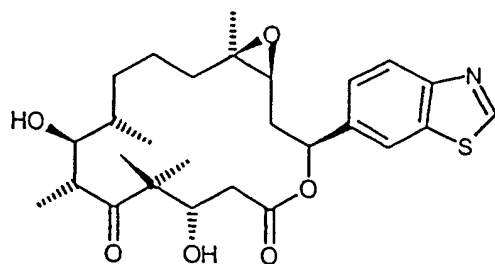
(实施例 9)

11



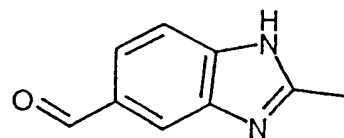
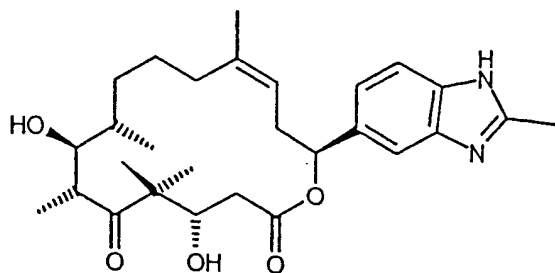
(4'')

12



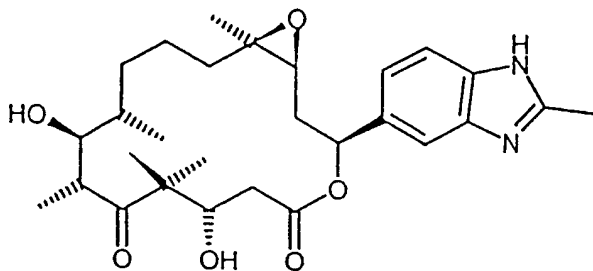
(实施例 11)

13



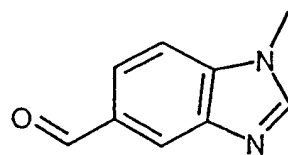
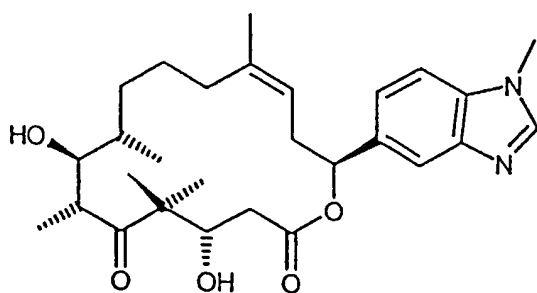
(5'') (化合物 40)

14



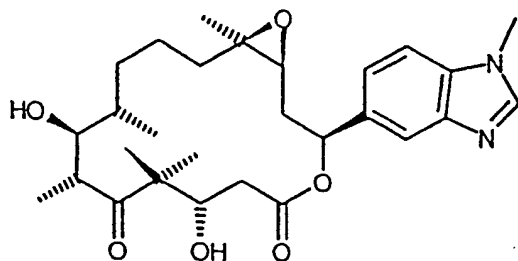
(实施例 13)

15



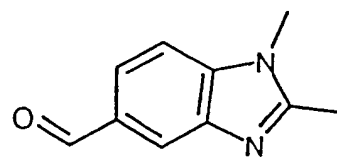
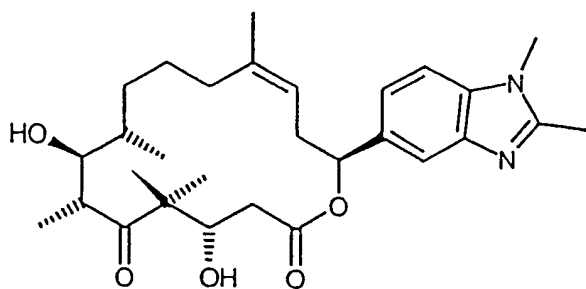
(6'') (化合物 49)

16



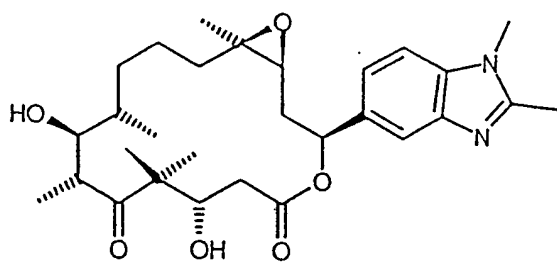
(实施例 15)

17



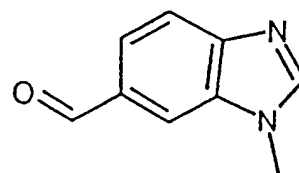
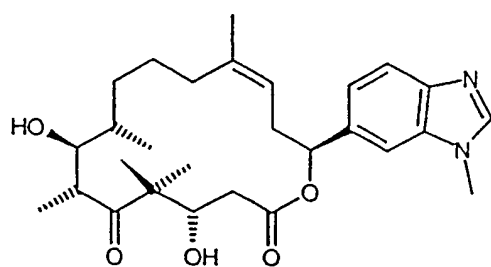
(7'') (化合物 62)

18



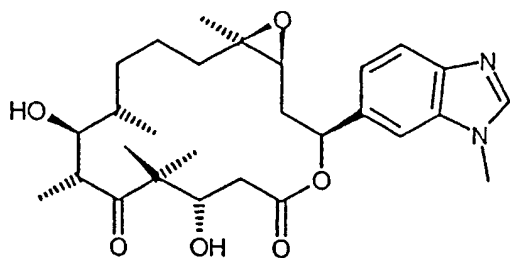
(实施例 17)

19



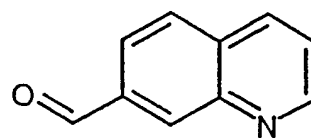
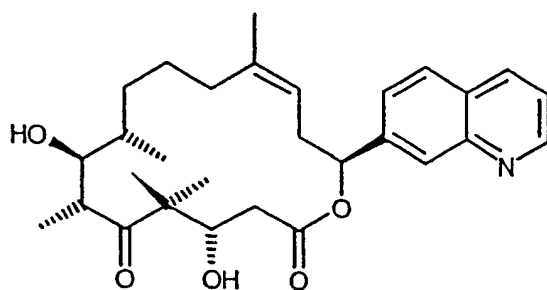
(8'')

20



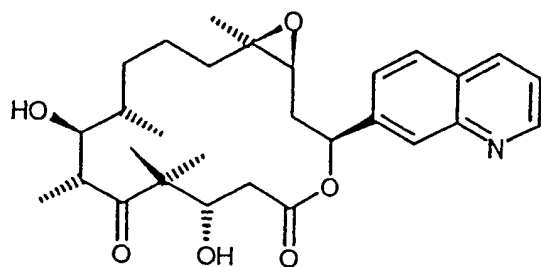
(实施例 19)

21



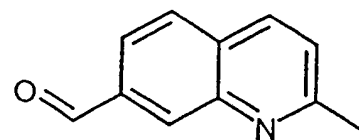
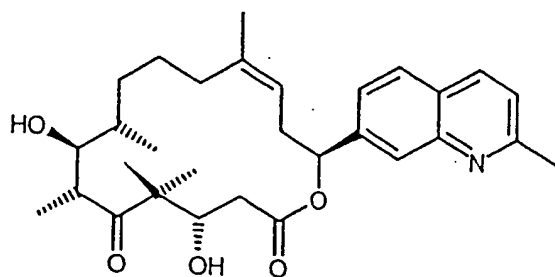
(9'')

22



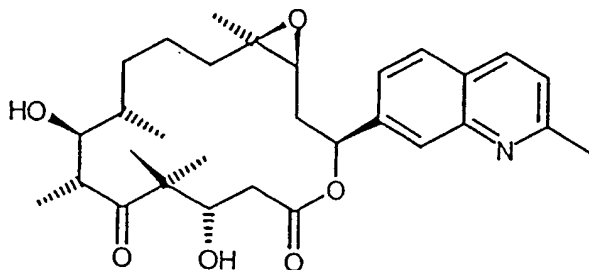
(实施例 21)

23



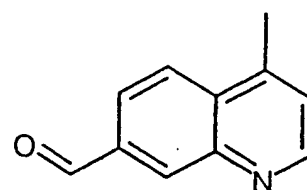
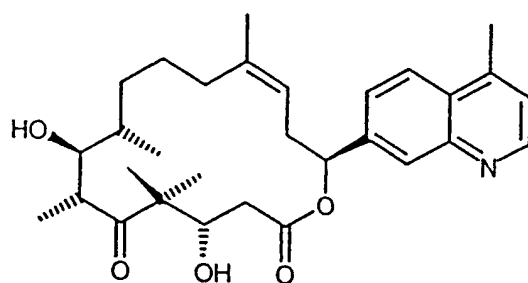
(10'')

24



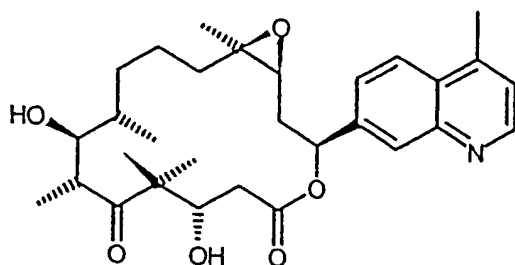
(实施例 23)

25



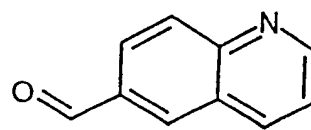
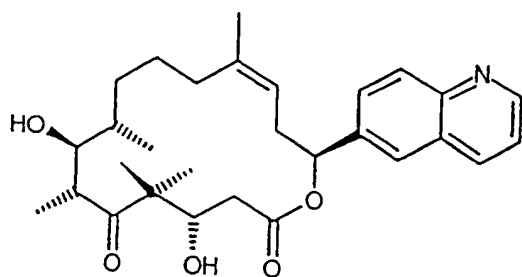
(11'')

26



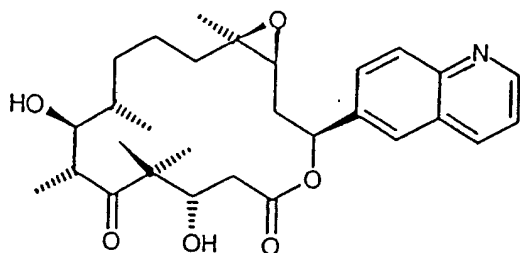
(实施例 25)

27



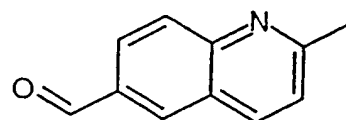
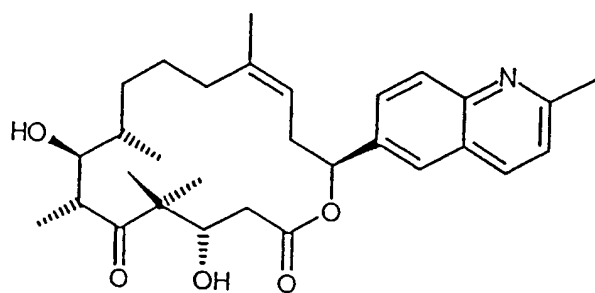
(12'')

28



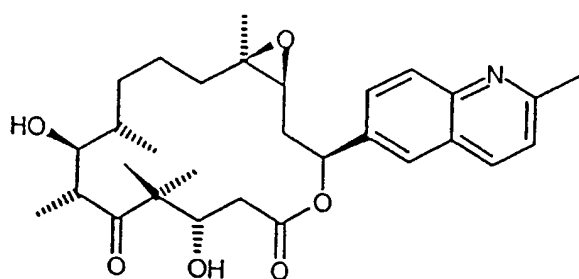
(实施例 27)

29



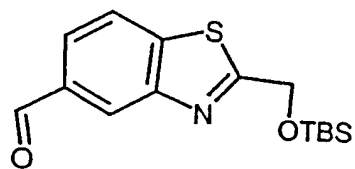
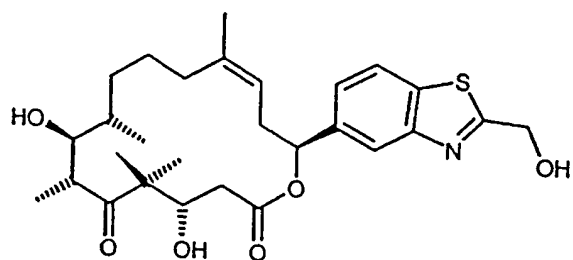
(13'')

30



(实施例 29)

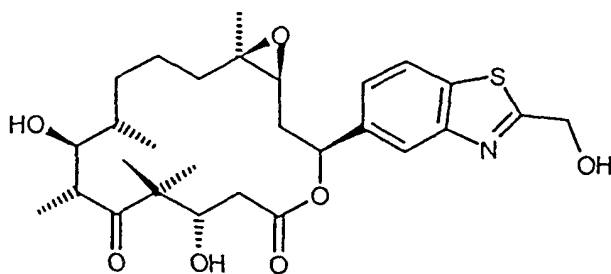
31



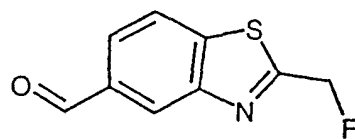
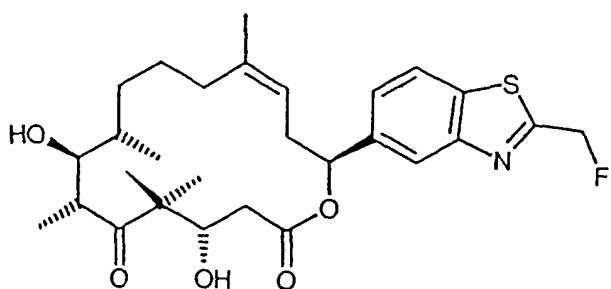
(14'')

32

(实施例 31)

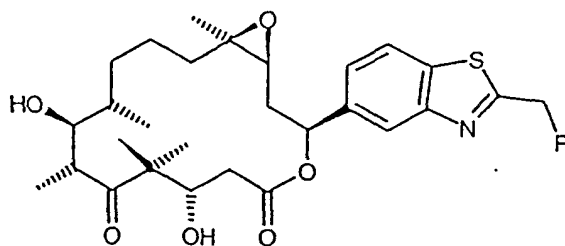


33



(15'')

34



(实施例 33)

原料:

(1'') : 参见如下化合物 35

(2'') 2, 6-二甲基苯并噻唑[参见“有机化学杂志”, 46, 3256(1981)]

(5'') 2-甲基-(1H)-苯并咪唑-5-甲醛-参见如下化合物 40

(6'') 1-甲基-(1H)-苯并咪唑-5-甲醛-参见如下化合物 49

(7'') 1, 2, 5-三甲基-(1H)-苯并咪唑-5-甲醛-参见如下化合物 62

(8'') 3-甲基-(3H)-苯并咪唑-5-甲醛

(9'') 喹啉-7-甲醛(参见“J. Med. Chem.”, 36, 3308(1993), Aldrich)

(10'') 2, 7-二甲基喹啉(Aldrich)

(11'') 4-甲基喹啉-7-甲醛(可由 DIBAL-H 还原 4-甲基喹啉-7-羧酸甲酯得到(Bull. Soc. Chim. Fr., S.789(1996)))

(12'') 喹啉-6-甲醛(参见 Liebigs Ann. Chem., 699, 98, (1966))

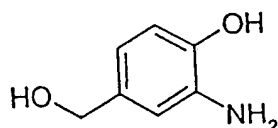
(13'') 2, 6-二甲基喹啉 (Aldrich)

(14'') 2-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-甲基苯并噻唑-5-甲醛

(15'') 2-氟甲基苯并噻唑-5-甲醛

实施例 5/6-前体

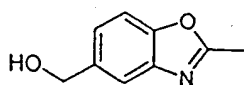
化合物 31



将 49g 4-羟基-3-硝基苄醇在 10%Pd-C 上于乙醇 (1000ml) 中在室温和大气压力下氢化。2 小时后通过过滤除去催化剂并蒸发溶剂。残余物从丙酮/己烷 15/6 中重结晶得到 31, 为非常浅的红色结晶。

142 – 143 °C. ESI-MS: 139.9 (M + H). ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ (ppm vs. TMS) = 8.80 (s, br, 1H); 6.53 (m, 2H); 6.30 (dd, 1H); 4.79 (t, 1H); 4.42 (s, br, 2H); 2.22 (d, 2H).

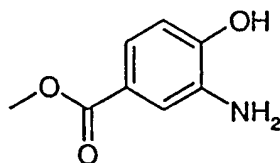
化合物 32



将 10.0g 化合物 31、19.7ml 原乙酸三乙酯和 0.15ml 浓盐酸在 40ml 甲醇中的溶液加热至回流并保持 3 小时。冷却至室温后, 蒸发溶剂并将残余物重新溶于 250ml 乙酸乙酯中。将该溶液用 80ml 1N NaOH 和 80ml 水各萃取一次。合并的含水萃取液用 250ml 乙酸乙酯反萃取。合并的有机萃取液用硫酸钠干燥并蒸发溶剂。残余物由 FC 以二氯甲烷/甲醇 95/5 进行提纯 (2 次), 然后用二氯甲烷 98/2 提纯, 得到标题化合物。

M.p. 96 – 98 °C. ESI-MS: 167.9 (M + H). ¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ (ppm vs. TMS) = 7.33 (s, 1H); 7.10 (dd, 1H); 6.70 (d, 1H); 3.73 (s, 3H).

化合物 33

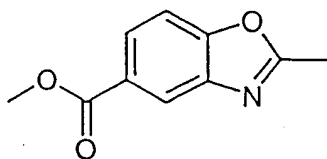


用氯化氢气体饱和 20.0g 4-羟基-3-氨基苯甲酸 (FLUKA) 在 700ml

甲醇中的溶液，然后加热至回流并保持 16 小时。然后将水 (200ml) 加入混合物中并通过加入 310ml 4N NaOH 将 pH 调节至约为 7。然后用氯化钠饱和该溶液并萃取 3 次，每次用 400ml 乙酸乙酯。合并的有机萃取液用硫酸钠干燥并蒸发溶剂。残余物用乙酸乙酯/己烷 1/1 重结晶得到结晶固体状 33。M.p. $\approx 205^{\circ}\text{C}$ (分解)。

ESI-MS: 167.9 (M + H). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ (ppm vs. TMS) = 7.33 (s, 1H); 7.10 (dd, 1H); 6.70 (d, 1H); 3.73 (s, 3H).

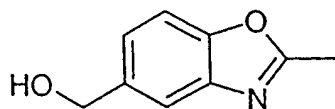
化合物 34



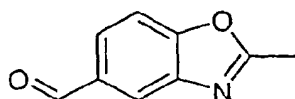
将 7.0g 33、11.5ml 原乙酸三乙酯、13ml 甲醇和 0.103ml 浓的混合物加热至回流并保持 5 小时。然后将反应混合物蒸发至干，残余物溶于 100ml 乙醚中并用 50ml NaOH 和 50ml 水洗涤该溶液。合并的含水萃取液用 100ml 乙醚反萃取。合并的有机萃取液用硫酸钠干燥并蒸发溶剂，得到固体状 34。

M.p. $68 - 69^{\circ}\text{C}$. ESI-MS: 191.9 (M + H). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ (ppm vs. TMS) = 8.19 (s, 1H); 7.99 (d, 1H); 7.79 (d, 1H); 3.87 (s, 3H); 2.76 (s, 3H).

化合物 32



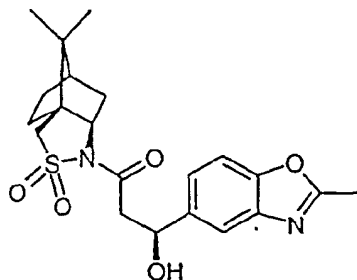
在 -78°C 至 -68°C 的温度下经 25 分钟向 9.0g 化合物 33 在 100ml THF 中的溶液中加入 141ml DIBAL-H 的 1M THF 溶液。然后在 -10°C 至 0°C 的温度下搅拌该溶液 3 小时，此时加入额外 40ml DIBAL-H 溶液。在相同温度范围内再过 4 小时后，将混合物冷却至 -40°C 并小心加入 250ml 水。加入 500ml 二氯甲烷后，过滤混合物，残余物洗涤 3 次，每次用 250ml 二氯甲烷，并将水加入合并的滤液中。加入固体氯化钠后，分离各层并用 250ml 水洗涤有机溶液。合并的含水萃取液反萃取两次，每次用 250ml 二氯甲烷，合并的有机萃取液用硫酸钠干燥，并蒸发溶剂。由 FC 以二氯甲烷/甲醇 95/5 提纯残余物，得到油状 32。

化合物 35

在 -78°C 下经 15 分钟向 1.87ml 草酰氯在 50ml 二氯甲烷中的溶液中加入 3.21ml DMSO 在 10ml 二氯甲烷中的溶液。将溶液在该温度下搅拌 10 分钟。然后在 20 分钟内于 -20°C 下滴加 2.69g 化合物 32 的溶液并将混合物在该温度下搅拌 2 小时。然后在 10 分钟内滴加 16ml Et_3N ，并将反应混合物在 1 小时内温热至室温。加入 100ml 水，然后加入 100ml 二氯甲烷和另外 100ml 水。分离各层并将有机溶液用 100ml 盐水洗涤。合并的水溶液用 100ml 二氯甲烷萃取。合并的有机萃取液用硫酸钠干燥并蒸发溶剂。由 FC 以二氯甲烷/甲醇 95/5 作为洗脱液进行提纯，得到油状标题化合物。

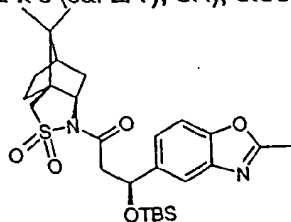
M.p. 78 – 81

$^{\circ}\text{C}$. ESI-MS: 161.9 ($\text{M} + \text{H}$). ^1H -NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm vs. TMS) = 10.10 (s, 1H); 8.18 (s, 1H); 7.91 (d, 1H); 7.61 (d, 1H); 2.70 (s, 3H).

化合物 36

类似于醇 2 从 0.439g 化合物 35 和 0.500g (2R)-乙酰基莰烷-10, 2-磺内酰胺制备化合物 36。由 FC 以乙酸乙酯/己烷 1/1 进行提纯，得到化合物 36 及其 2-R-非对映异构体的约 2/1 混合物。

ESI-MS: 419.1 ($\text{M} + \text{H}$). ^1H -NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm vs. TMS) = 7.69 (s, 1H); 7.44 (d, 1H); 7.36 (d, 1H); 5.30 (m, 1H); 3.48 (q, 2H); 3.15 (m, 2H); 2.63 (s, 3H); 2.20 – 2.05 (m, 2H); 1.90 (m, 2H); 1.40 (m, 2H); 1.10 (2 x s (ca. 2/1), 3H); 0.98 (s, 3H).

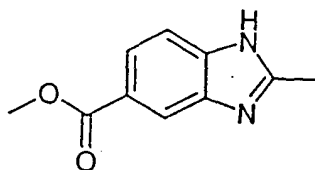
化合物 37

类似于 TBS-醚 3 从 0.100g 化合物 36 和 0.056g TBS-Cl 制备化合物 37, 不同的是整个反应在 45°C 下进行。由 FC 以乙酸乙酯/己烷 7/3 和乙酸乙酯/己烷 8/2 进行提纯 (2 次操作), 得到 0.060g 化合物 37。

ESI-MS: 533.1 (M + H). ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm vs. TMS) = 7.82 (s, 1H); 7.59 (d, 1H); 7.54 (d, 1H); 5.52 (m, 1H); 3.98 (m, 1H); 3.56 (q, 2H); 3.32 (d, 2H); 2.82 (s, 3H); 2.18 (m, 1H); 2.02 (m, 3H); 1.94 (m, 1H); 1.50 (m, 2H); 1.06 (s, 3H); 1.02 (s, 9H); 0.92 (s, 3H); 0.25 (s, 3H); 0.22 (s, 3H).

实施例 13/14-前体

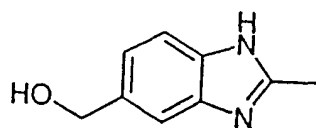
化合物 38



将 10.4g 2-甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酸 (ACROS) 和 10ml 浓硫酸在 600ml 甲醇中的溶液加热至回流并保持 12 小时。冷却至室温后, 蒸发溶剂并将 300ml 冰水加入残余物中, 然后加入 50ml 4N NaOH。通过过滤从所得悬浮液 (约 pH9) 分离产物, 用 200ml 水洗涤并真空干燥, 得到白色结晶性粉末状 38。

M.p. 181 – 182 °C. ESI-MS: 191.0 (M + H). ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm vs. TMS) = 8.28 (s, 1H); 7.96 (d, 1H); 7.55 (d, 1H); 5.3 (s, br); 3.95 (s, 3H); 2.68 (s, 3H).

化合物 39

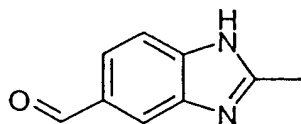


在 -78°C 下经 20 分钟向 8.00g 化合物 38 在 200ml THF 中的溶液中加入 100ml DIBAL-H 的 1M THF 溶液。在 4 小时内将该溶液也温热至室温, 然后在室温下搅拌 4 小时。然后将其再冷却至 -78°C, 加入额外 50ml DIBAL-H 溶液, 然后将反应混合物再温热至室温。在室温下搅拌 10 小时后, 将反应混合物冷却至 0°C 并滴加 100ml 甲醇。向该混合

物中加入 80g 硅胶并蒸发溶剂。干燥后, 将含有吸附物质的硅胶置于快速色谱柱的顶部并由 FC 以二氯甲烷/甲醇 4/1 作为洗脱液洗脱产物并提纯。该程序得到白色结晶状标题化合物。

M.p. 191 – 193 °C. ESI-MS: 163.0 (M + H). ¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ (ppm vs. TMS) = 7.48 (s, 1H); 7.42 (d, 1H); 7.19 (d, 1H); 4.68 (s, 2H); 2.53 (s, 3H).

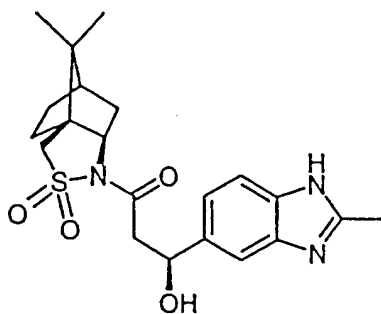
化合物 40



在-75°C 下经 5 分钟向 3.52ml 草酰氯在 90ml 二氯甲烷中的溶液中加入 5.9ml DMSO 在 18ml 二氯甲烷中的溶液中。将该溶液在该温度下搅拌 10 分钟, 然后加入 20ml 二氯甲烷 (滴加)、4.9g 化合物 39 (固体) 和 160ml 二氯甲烷 (滴加)。将混合物在-78°C 下搅拌 20 小时, 形成均匀的悬浮液。然后在相同的温度下经 10 分钟滴加 28.4ml Et₃N, 形成几乎澄清的溶液。移去冷却浴并将混合物加热至-10°C, 然后加入 150ml 水。加入 200ml 二氯甲烷后, 分离各层, 并将水溶液萃取四次, 每次用 200ml 二氯甲烷。合并的有机萃取液用硫酸镁干燥并蒸发溶剂。残余物在真空中快速干燥, 然后由 FC 以二氯甲烷/甲醇 9/1 作为洗脱液提纯, 得到化合物 40。

M.p. 228 – 230 °C. ESI-MS: 161.1 (M + H). ¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ (ppm vs. TMS) = 10.00 (s, 1H); 8.05 (s, 1H); 7.80 (d, 1H); 7.61 (s, 1H); 2.61 (s, 3H).

化合物 41

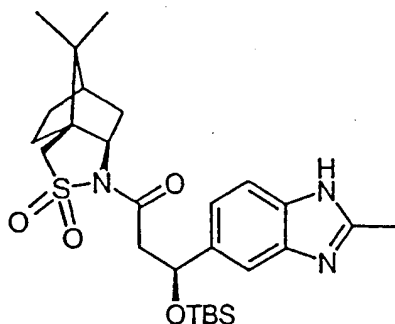


类似于醇 2 从 4.75g 化合物 49 和 4.91g 磺内酰胺 1 制备化合物 41, 不同的是 49 以固体加入且单独地将额外的二氯甲烷加入反应混合物中。加入该醛后的反应混合物变成悬浮液且保持为悬浮液直到终止反应。由 FC 以 7% 甲醇二氯甲烷进行提纯, 得到化合物 41 及其 2-R-非

对映异构体的约 3/1 混合物，其还被 49 轻微污染。M.p. °C. ESI-MS: 418.1 (M+H). ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz, 主要异构体):

δ (ppm vs. TMS) = 7.50 (m, 2H); 7.22 (d, 1H); 5.51 (m, 1H); 3.88 (m, 1H); 3.45 (m, 2H); 3.18 (m, 2H); 2.60 (s, 3H); 2.08 (m, 2H); 1.90 (m, 3H); 1.08 (s, 3H); 0.97 (s, 3H).

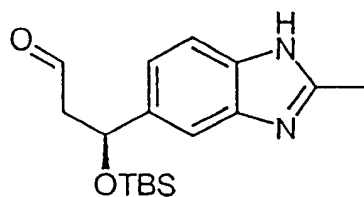
化合物 42



类似于 TBS-醚 3 从 3.0g 化合物 41 和 1.62g TBS-Cl 制备化合物 42，不同的是整个反应在 45°C 下进行。由 FC 以二氯甲烷/丙酮/甲醇 70/30/2 进行提纯 (2 次操作)，得到 42，非对映异构体纯度大于 95%。M.p. °C. ESI-MS: 532.1 (M+H). ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz, 主要异构体):

δ (ppm vs. TMS) = 7.50 (m, 非常宽, 2H); 7.22 (d, 宽, 1H); 5.32 (t, 1H); 3.77 (m, 1H); 3.47 (dd, 2H); 3.13 (d, 2H); 2.61 (s, 3H); 1.96 (m, 1H); 1.83 (m, 2H); 1.25 (m, 1H); 0.85 (s, 3H); 0.83 (s, 9H); 0.6 (s, br, 3H); 0.03 (s, 3H); -0.19 (s, 3H)

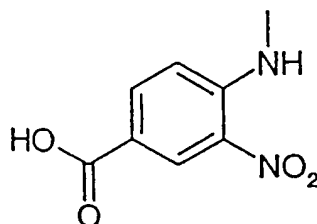
化合物 43



类似于醛 4 由 1.64g 化合物 42 和 7.5ml DIBAL-H 的 1M 二氯甲烷溶液制备化合物 43，不同的是反应用水而不是甲醇终止且可以省略处理中的过滤步骤。

实施例 15/16-前体

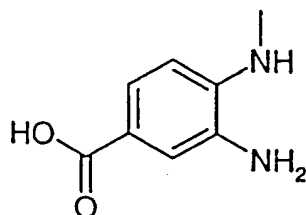
化合物 44



将 15g 4-氟-3-硝基苯甲酸 (ALDRICH)、150ml 33% 甲基胺的乙醇溶液和 400ml 乙醇的混合物在室温下搅拌 18 小时。然后将混合物蒸发至干，将 500ml 水加入残余物中并通过加入 43ml 2N HCl 到橙红色溶液中沉淀产物。过滤、用 400ml 水洗涤并真空干燥，得到黄色粉末状 44。

M.p. >290 °C. ESI-MS: 197.1 (M + H). ¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ (ppm vs. TMS) = 8.60 (d, 1H); 8.55 (q, 1H); 7.98 (dd, 1H); 7.03 (d, 1H); 3.00 (d, 3H).

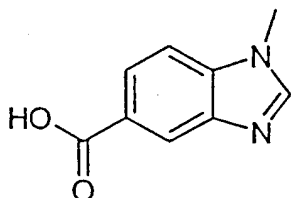
化合物 45



将化合物 44 (9.37g) 在 Ra-Ni 上于乙醇/四氢呋喃 1/2 中在室温和大气压力下氢化。17 小时后过滤除去催化剂并将滤液蒸发，得到灰色粉末状 45。ESI-MS (负模式):

165.2 (M - H). ¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ (ppm vs. TMS) = 7.41 (d, 1H); 7.13 (d, 1H); 6.47 (d, 1H); 5.32 ("d", br, 1H); ≈ 4.65 (s, 非常宽); 2.77 (d, 3H).

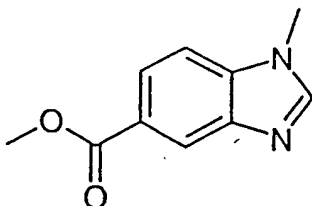
化合物 46



将 12.95g 化合物 45 和 80ml 原甲酸三乙酯在 400ml 乙醇中的溶液加热至回流并保持 3 小时。冷却至室温后，过滤分离产物，用 100ml 乙醇洗涤并真空干燥。蒸发合并的滤液得到额外的 46。M.p. >280 °C (分解)。

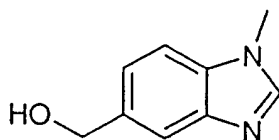
ESI-MS: 177.0 (M + H). ¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ (ppm vs. TMS) = 8.32 (s, 1H); 8.23 (s, 1H); 7.90 (d, 1H); 7.65 (d, 1H); 3.88 (s, 3H).

化合物 47



将 13.2g 化合物 46 和 12.5ml 浓硫酸在 750ml 甲醇中的溶液加热至回流并保持 7 小时。冷却至室温后，向残余物中加入 250ml 冰水，然后加入 63ml 4N NaOH。水溶液萃取两次，每次用 400ml 二氯甲烷，合并的有机萃取液用 200ml 水洗涤。然后将洗涤萃取液的 pH 调节至 10 并用二氯甲烷反萃取。合并的有机萃取液用硫酸镁干燥并蒸发溶剂得到深棕色结晶粉末状 47。ESI-MS: 191.1 (M + H). ¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ (ppm vs. TMS) = 8.35 (s, 1H); 8.26 (s, 1H); 7.90 (d, 1H); 7.68 (d, 1H); 3.88 (2 x s, 6H).

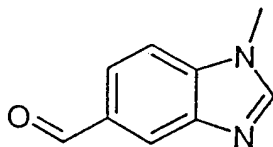
化合物 48



在 -78°C 下经 10 分钟向 1.00g 化合物 47 在 25ml THF 中的溶液中加入 12.6ml DIBAL-H 的 1M THF 溶液。将该溶液在 5 小时内温热至室温，冷却到 -30°C 并加入 15ml 甲醇。向该混合物中加入 10g 硅胶并蒸发溶剂。干燥后，将含有吸附物质的硅胶置于快速色谱柱的顶部并由 FC 以二氯甲烷/甲醇 9/1 作为洗脱液洗脱和提纯产物。该程序得到 0.678g 标题化合物，为米色-橙色结晶。

M.p. 151 – 152 °C. ESI-MS: 163.0 (M + H). ¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ (ppm vs. TMS) = 7.90 (s, 1H); 7.76 (s, 1H); 7.37 (s, 2H); 4.80 (s, 2H); 3.84 (s, 3H).

化合物 49



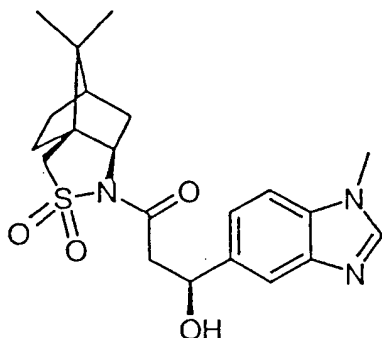
在 -75°C 下经 5 分钟向 4.54ml 草酰氯在 120ml 二氯甲烷中的溶液中加入 7.6ml DMSO 在 25ml 二氯甲烷中的溶液。将该溶液在该温度下搅拌 10 分钟，然后在 15 分钟内分批加入 6.32g 化合物 48 和 240ml 二氯甲烷的混合物。将该混合物在 -78°C 下搅拌 4 小时，形成均匀的黄色悬浮液。在 10 分钟内于相同温度下滴加 36.5ml Et₃N，形成澄清的黄色溶液。移去冷却浴并将混合物温热至 -10°C，然后加入 150ml 水。加

入 200ml 二氯甲烷和 50ml 水后，分离各层并用 200ml 二氯甲烷萃取水溶液。合并的有机萃取液用 100ml 水洗涤，用硫酸镁干燥并蒸发溶剂。残余物在真空下快速干燥，然后由 FC 以二氯甲烷/甲醇 95/5 作为洗脱液提纯，得到白色结晶 49。

ESI-MS: 160.9 (M + H). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ

(ppm vs. TMS) = 10.10 (s, 1H); 8.31 (s, 1H); 8.00 (s, 1H); 3.91 (s, 3H).

化合物 50

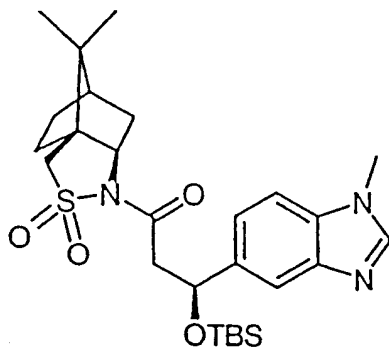


类似于醇 2 从 3.0g 化合物 49 和 4.91g 磺内酰胺 1 制备化合物 50，不同的是 49 以固体加入且将额外的二氯甲烷单独加入反应混合物中。由 FC 以丙酮/乙酸乙酯 1/1→3/2 进行提纯，得到化合物 50，其被其 R-非对映异构体轻微污染。ESI-MS: 418.2 (M+H). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz, 主要异构体):

δ (ppm vs. TMS) = 8.05

(s, 1H); 8.00 (s, 1H); 7.41 (d, 1H); 7.37 (d, 1H); 5.35 (m, 1H); 3.95 (m, 1H); 3.92 (s, 3H); 3.45 (q, 2H); 3.17 (m, 2H); 1.10 (s, 3H); 0.96 (s, 3H).

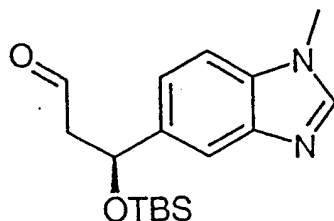
化合物 51



类似于 TBS-醚 3 从 2.31g 化合物 50 和 1.24g TBS-Cl 制备化合物 51，不同的是整个反应在 45°C 下进行。由 FC 以二氯甲烷/丙酮 7/3 进行提纯 (2 次操作)，得到 51。

M.p. 90 – 93 °C. ESI-MS: 532.1

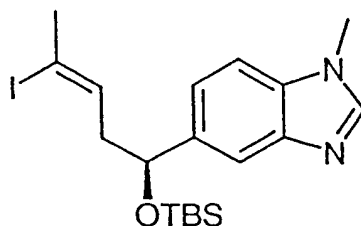
(M + H). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm vs. TMS) = 7.84 (s, 1H); 7.70 (s, 1H); 7.43 (d, 1H); 7.33 (d, 1H); 5.38 (t, 1H); 3.82 (s, 3H); 3.79 (m, 1H); 3.38 (s, 2H); 3.15 (m, 2H); 1.30 (m, 2H); 0.85 (s, 3H); 0.86 (s, 9H); 0.65 (s, 3H); 0.05 (s, 3H); -0.19 (s, 3H).

化合物 52

类似于醛 4 从 1.96g 化合物 51 和 9ml DIBAL-H 的 1M 二氯甲烷溶液制备化合物 52, 不同的是反应用水而不是甲醇终止且可以省略处理中的过滤步骤。由 FC 以二氯甲烷/丙酮 7/3 进行提纯, 得到 1 黄色油状 52。

ESI-MS: 319.2 (M + H). ¹H-

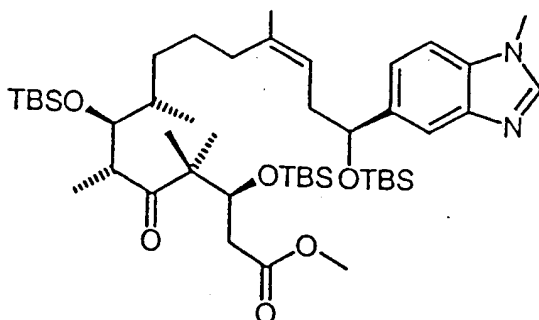
NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm vs. TMS) = 9.80 (s, 1H); 7.87 (s, 1H); 7.77 (s, 1H); 7.38 (d, 1H); 7.34 (d, 1H); 5.35 (m, 1H); 3.82 (s, 3H); 3.79 (m, 1H); 2.95 (ddd, 1H); 2.65 (ddd, 1H); 1.30 (m, 2H); 0.86 (s, 9H); 0.65 (s, 3H); 0.05 (s, 3H); -0.18 (s, 3H).

化合物 53

类似于乙烯基碘 5 从 1.12g 化合物 52 和 2.4g [Ph₃P-CHICH₃]⁺I⁻ 制备化合物 53, 不同的是在加入 NaHMDS 于 [Ph₃P-CHICH₃]⁺I⁻ 的悬浮液中之后在 -78°C 下搅拌 30 分钟并将温度升高至 -15°C 保持 20 分钟, 然后再冷却到 -78°C 并加入该醛。由 FC 以二氯甲烷/丙酮 4/1 进行提纯, 得到粘稠的黄色油状 53, 其放置时结晶。

M.p. 64 – 65 °C. ESI-MS: 457 (M + H). ¹H-NMR (CDCl₃, 400

MHz): δ (ppm vs. TMS) = 7.85 (s, 1H); 7.74 (s, 1H); 7.35 (s, 2H); 5.46 (t, 1H); 4.90 (m, 1H); 3.83 (s, 3H); 2.55 (m, 1H); 2.46 (重叠的 s 和 m, 4H); 0.89 (s, 9H); 0.65 (s, 3H); 0.04 (s, 3H); -0.13 (s, 3H).

化合物 54

类似于化合物 30 由 0.871g 96 和 0.563g 化合物 53 制备化合物 54。

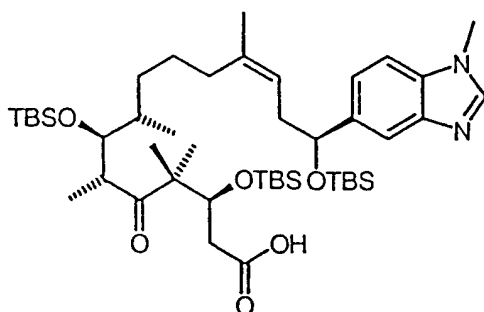
由 FC 以 3% 甲醇/二氯甲烷和 7% 丙酮/二氯甲烷(2 次操作)进行提纯, 得到浅橙色油状 54。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm vs. TMS) = 7.84

(s, 1H); 7.70 (s, 1H); 7.32 (s, 2H); 5.16 (t, 1H); 4.72 (dd, 1H); 4.38 (m, 1H); 3.83 (s, 3H);

3.75 (dd, 1H); 3.65 (s, 3H); 3.12 (m, 1H); 2.50 – 2.25 (m, 4H); 1.93 (m, 2H); 1.62 (s, 3H).

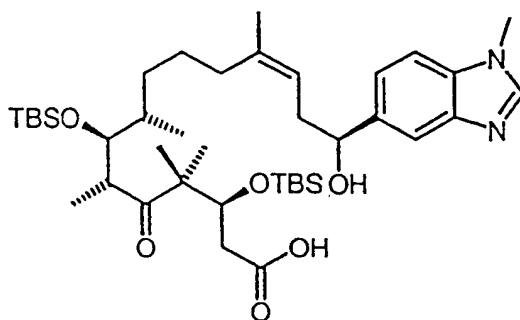
化合物 55



类似于化合物 54 由 0.840g54 制备化合物 55。由 FC 以 5% 甲醇/二氯甲烷(2 次操作)进行提纯, 得到白色泡沫状 55。 ESI-MS: 845.2

(M + H). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm vs. TMS) = 8.05 (s, 1H); 7.90 (s, 1H); 7.45 (s, 1H); 7.35 (d, 1H); 5.30 (t, 1H); 4.80 (dd, 1H); 4.55 (m, 1H); 3.83 (s, 3H); 3.68 (m, 1H); 3.22 (m, 1H); 2.42 – 2.20 (m, 4H); 1.73 (s, 3H).

化合物 56

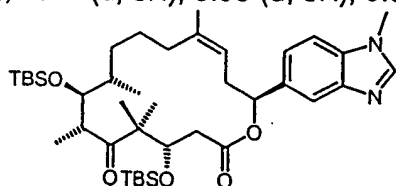


类似于羧基酸 17 由 0.738g55 制备化合物 56。由 FC 以 8% 甲醇/二氯甲烷进行提纯, 得到白色泡沫状 56。

ESI-MS: 845.2 (M + H).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm vs. TMS) = 8.14 (s, 1H); 7.93 (s, 1H); 7.41 (d, 1H); 7.33 (d, 1H); 5.30 (t, 1H); 4.81 (dd, 1H); 4.55 (m, 1H); 3.85 (s, 3H); 3.63 (m, 1H); 3.22 (m, 1H); 2.55 – 2.40 (m, 3H); 2.35 (m, 1H); 1.90 (m, 1H); 1.77 (s, 3H); 1.70 – 1.50 (m, 3H); 1.20 (s, 3H); 1.13 (s, 3H); 1.10 (d, 3H); 0.95 (d, 3H); 0.90 (s, 9H); 0.87 (s, 9H).

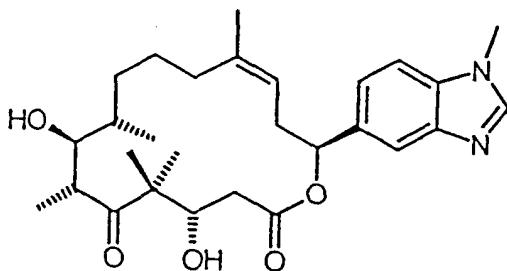
化合物 57



类似于 18 (内酯 18; “替换程序”) 由 0.470g 56 制备化合物 57。由 FC 以 15% 丙酮/二氯甲烷和 2% 甲醇/二氯甲烷 (2 次操作) 进行提纯, 得到油状 57, 其并不是完全纯的。

ESI-MS: 713.1 (M + H). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm vs. TMS) = 7.87 (s, 1H); 7.82 (s, 1H); 7.38 (s, 1H); 7.23 (s, 1H); 5.61 (d, 1H); 5.25 (t, 1H); 3.95 (t, 1H); 3.90 (d, 1H); 3.83 (s, 3H); 1.71 (s, 3H).

化合物 58

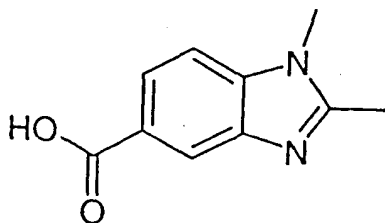


类似于 19 (内酯 19: “替换程序”) 从 0.084g 57 制备化合物 58。由 FC 以 5% 甲醇/二氯甲烷进行提纯, 然后从二氯甲烷/己烷重结晶, 得到白色结晶固体 58。

ESI-MS: 485.1 (M + H). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ (ppm vs. TMS) = 7.87 (s, 1H); 7.84 (s, 1H); 7.37 (d, 1H); 7.33 (d, 1H); 5.95 (d, 1H); 5.22 (m, 1H); 4.18 (d, 1H); 3.84 (s, 3H); 3.74 (q, 1H); 3.18 (dq, 1H); 2.96 (m, 1H); 2.91 (s, br, OH); 2.52 (s, br, OH); 2.45 (m, 2H); 2.31 (dd, 2H); 1.91 (m, 2H); 1.68 (s, 3H); 1.27 (s 与 m 重叠); 1.20 (d, 3H); 1.05 (d, 3H); 1.02 (s, 3H).

实施例 17/18-前体

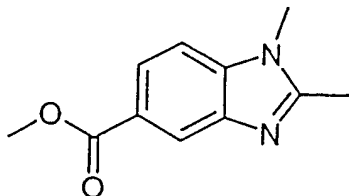
化合物 59



将 8.78g 化合物 45 和 80ml 原乙酸三乙酯在 100ml 乙醇中的溶液加热至回流 7 小时。冷却至室温后, 过滤分离产物, 用 25ml 乙醇洗涤并真空干燥。蒸发合并的滤液得到额外的 59。M.p. > 290°C (分解)。ESI-MS (负模式): 189.0 (M - H). $^1\text{H-NMR}$

(DMSO- d_6 , 300 MHz): δ (ppm vs. TMS) = 12.70 (s, br, 1H); 8.10 (s, 1H); 7.82 (d, 1H); 7.55 (d, 1H); 3.75 (s, 3H); 2.55 (s, 3H).

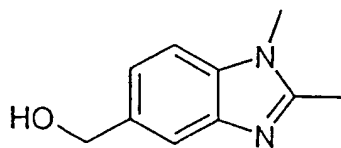
化合物 60



将 8.23g 化合物 59 和 7.5ml 浓硫酸在 450ml 甲醇中的溶液加热至回流 7 小时。冷却至室温后，将 250ml 冰水加入残余物中，然后加入 75ml 2N NaOH。从所得悬浮液（约 pH9）中过滤分离出产物，用 200ml 水洗涤并真空干燥，得到灰色粉末 60。

M.p. 161 – 162 °C. ESI-MS: 205.1 (M + H). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm vs. TMS) = 8.39 (s, 1H); 7.98 (d, 1H); 7.29 (d, 1H); 3.95 (s, 3H); 3.75 (s, 3H); 2.63 (s, 3H).

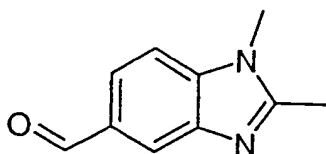
化合物 61



在 -78°C 下经 15 分钟向 4.28g 化合物 60 在 110ml THF 中的溶液中加入 50ml DIBAL-H 的 1M THF 溶液。将该溶液搅拌一夜，其达到 10°C 的温度。然后将其温热至室温，冷却至 0°C 并滴加 30ml 甲醇。将混合物蒸发至干并将 500ml 二氯甲烷和 500ml 水加入残余物中。加入 100ml 1N NaOH 后，分离各层并每次用 300ml 二氯甲烷萃取水溶液 5 次。合并的有机萃取液用硫酸镁干燥，蒸发溶剂并将残余物在真空下快速干燥。由 FC 以二氯甲烷/甲醇 9/1 作为洗脱液进行提纯，得到米色结晶粉末状 61。

M.p. 165 – 166 °C. ESI-MS: 177.0 (M + H). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm vs. TMS) = 7.63 (s, 1H); 7.25 ("m", 2H); 4.78 (s, 2H); 3.70 (s, 3H); 2.80 (s, br, 1H); 2.59 (s, 3H).

化合物 62

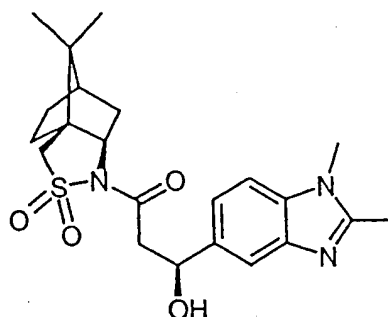


于-75°C下经5分钟向2.32ml草酰氯在60ml二氯甲烷中的溶液中加入4mlDMSO在12ml二氯甲烷中的溶液。在该温度下搅拌该溶液10分钟,在15分钟内分批加入3.52g化合物61的悬浮液。将该混合物在-78°C下搅拌2小时,然后在相同温度下于10分钟内滴加18.8mlEt₃N。移去冷却浴并将混合物温热至-10°C的温度,然后加入120ml水。加入150ml二氯甲烷和150ml水后,分离各层并用150ml盐水洗涤有机层。合并的水溶液用200ml二氯甲烷萃取。合并的有机萃取液用硫酸镁干燥,蒸发溶剂并在真空下快速干燥残余物。由FC以乙酸乙酯/丙酮1/1作为洗脱液进行提纯,得到白色结晶状62。

ESI-MS: 175.0 (M + H). ¹H-NMR (CDCl₃, 300

MHz): δ (ppm vs. TMS) = 10.06 (s, 1H); 8.17 (s, 1H); 7.85 (d, 1H); 7.39 (d, 1H); 3.80 (s, 3H); 2.65 (s, 3H).

化合物 63

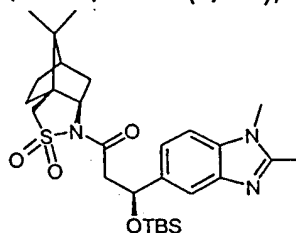


类似于醇2从3.9g化合物62和4.11g磺内酰胺1制备化合物63,不同的是完全加入62的溶液后,反应混合物的温度被快速升高到-60°C,为的是得到澄清的溶液。由FC以二氯甲烷/甲醇9/1进行提纯,得到63。

ESI-MS: 432.0 (M + H). ¹H-NMR

(CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm vs. TMS) = 7.68 (s, 1H); 7.32 (t, 1H); 7.25 (d, 1H); 5.31 (m, 1H); 3.89 (m, 1H); 3.72 (s, 3H); 3.45 (m, 3H); 3.15 (m, 2H); 2.60 (s, 3H); 2.25 – 2.05 (m, 2H); 1.40 (m, 2H); 1.11 (s, 3H); 0.97 (s, 3H).

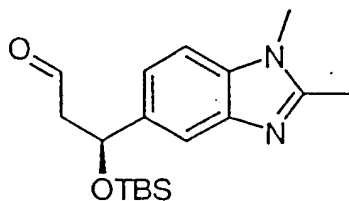
化合物 64



类似于 TBS-醚 3 从 5.03g 化合物 63 和 2.63g TBS-Cl 制备化合物 64, 不同的是整个反应在 45°C 下进行。由 FC 以二氯甲烷/丙酮 7/3 进行提纯, 得到 63。

M.p. 90 – 93 °C. ESI-MS: 546.0 (M + H). ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm vs. TMS) = 7.63 (s, 1H); 7.39 (d, 1H); 7.25 (与溶剂信号重叠, 1H); 5.35 (t, 1H); 3.80 (m, 1H); 3.75 (s, 3H); 3.39 (s, 2H); (m, 3H); 3.19 (dd, 1H); 3.07 (dd, 1H); 2.65 (s, 3H); 2.05 – 1.75 (m, 5H); 0.89 (s, 3H); 0.83 (s, 9H); 0.78 (s, 3H); 0.05 (s, 3H); -0.2 (s, 3H).

化合物 65

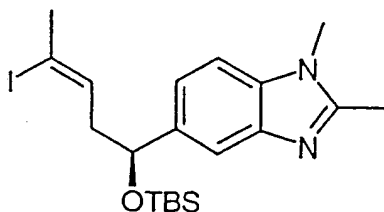


类似于醛 4 从 3.4g 化合物 64 和 15ml 1M DIBAL-H 的二氯甲烷溶液制备化合物 65, 不同的是反应用水而不是甲醇终止且可以省略处理中的过滤步骤。由 FC 以二氯甲烷/丙酮 7/3 进行提纯, 得到 65。

M.p. 83 – 85 °C. ESI-MS: 365.2 (M + Na).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm vs. TMS) = 9.96 (s, 1H); 7.86 (s, 1H); 7.46 (s, 2H); 5.50 (m, 1H); 3.86 (s, 3H); 3.07 (m, 1H); 2.82 (m, 2H); 2.81 (s, 3H); 1.03 (s, 9H); 0.22 (s, 3H); 0 (s, 3H).

化合物 66

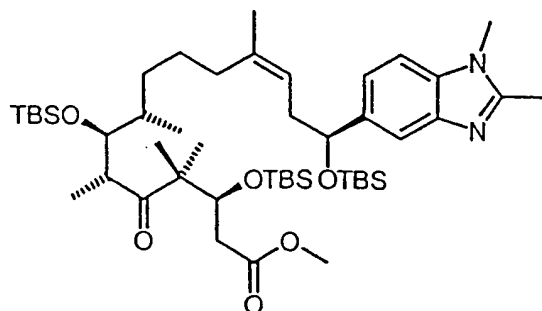


类似于乙烯基碘 5 从 1.65g 化合物 65 和 3.41g[Ph₃P-CHICH₃]⁺I⁻ 制备化合物 66, 不同的是在加入 NaHMDS 于[Ph₃P-CHICH₃]⁺I⁻的悬浮液中之后在-78°C 下搅拌 30 分钟并将温度升高至-15°C 保持 20 分钟, 然后再冷却到-78°C 并加入该醛。由 FC 以二氯甲烷/丙酮 4/1 进行提纯,

得到 66。

M.p. 71 – 72 °C. ESI-MS: 471.0 (M + H). ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm vs. TMS) = 7.61 (s, 1H); 7.22 (m, 2H); 5.45 (t, 1H); 4.85 (m, 1H); 3.71 (s, 3H); 2.60 (s, 3H); 2.55 (m, 1H); 2.45 (重叠的 m 和 s, 4H); 0.87 (s, 9H); 0.02 (s, 3H); -0.12 (s, 3H).

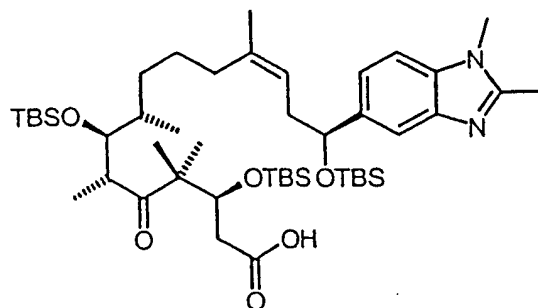
化合物 67



类似于化合物 30 从 1.5g96 和 0.620g 化合物 66 制备化合物 67。由 FC 以 3% 甲醇/二氯甲烷和 2% 甲醇/二氯甲烷(2 次操作)进行提纯, 得到橙色油状化合物 67。

ESI-MS: 873.1 (M + H). ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm vs. TMS) = 7.59 (s, 1H); 7.21 (m, 2H); 5.15 (t, 1H); 4.70 (dd, 1H); 4.38 (m, 1H); 3.75 (d, 1H); 3.71 (s, 3H); 3.67 (s, 3H); 3.05 (m, 1H); 2.59 (s, 3H); 2.42 (dd, 2H); 2.30 (m, 2H); 1.90 (m, 2H); 1.62 (s, 3H).

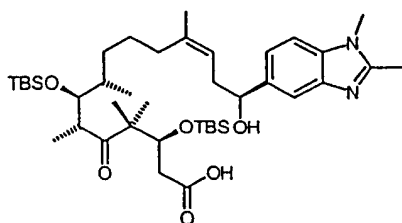
化合物 68



类似于化合物 16 从 1.48g67 制备化合物 68。由 FC 以 3% 甲醇/二氯甲烷进行提纯, 得到白色泡沫状 68。

ESI-MS: 859.2 (M + H). ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm vs. TMS) = 7.96 (s, 1H); 7.38 (d, 1H); 7.21 (d, 1H); 5.30 (t, 1H); 4.78 (dd, 1H); 4.58 (m, 1H); 3.72 (s, 3H); 3.71 (m, 1H); 3.22 (m, 1H); 2.59 (s, 3H); 2.45 – 2.20 (m, 5H); 1.71 (s, 3H); 1.22 (s, 3H); 1.10 (重叠的 s 和 d, 6H); 0.95 (d, 3H); ca. 0.88 (3 x s, 27H).

实施例 69

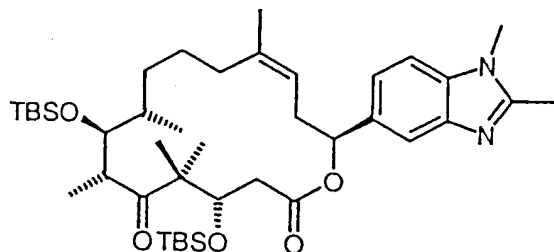


类似于羧基酸 17 从 1.23g68 制备化合物 69。由 FC 以 5% 甲醇/二氯甲烷进行提纯，得到白色泡沫状 69。

ESI-MS: 745.3 (M + H).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm vs. TMS) = 8.02 (s, 1H); 7.32 (d, 1H); 7.20 (d, 1H); 5.30 (t, 1H, 与痕量 CH_2Cl_2 重叠); 4.78 (dd, 1H); 4.56 (t, 1H); 3.72 (重叠的 s 和 m, 4H); 2.61 (s, 3H); 2.52 – 2.30 (m, 5H); 1.85 (m, 1H); 1.78 (s, 3H); 1.21 (s, 3H); 1.12 (s, 3H); 1.10 (d, 3H); 0.93 (d, 3H); 0.90 (s, 9H); 0.88 (s, 9H).

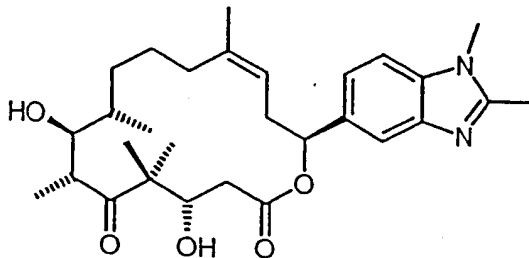
化合物 70



类似于 18 (内酯 18; “替换程序”) 从 0.730g69 制备化合物 70。由 FC 以二氯甲烷/丙酮 9/1 进行提纯，得到白色泡沫状 70。

ESI-MS: 727.1 (M + H). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm vs. TMS) = 7.70 (s, 1H); 7.25 (“m”, 2H); 5.59 (d, 1H); 5.25 (t, 1H); 3.95 (t, 1H); 3.90 (d, 1H); 3.72 (s, 3H); 3.10 – 2.90 (m, 2H); 2.60 (s, 3H); 2.15 (m, 1H); 1.78 (m, 2H); 1.62 (s, 3H); 1.00 (d, 3H); 0.98 (s, 9H); 0.85 (s, 9H).

化合物 71

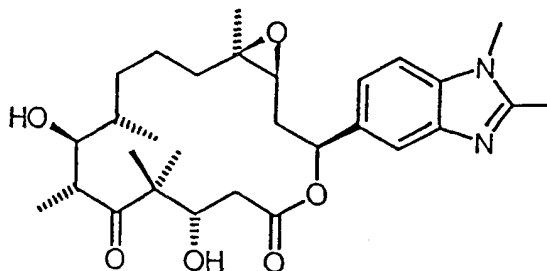


类似于 19 (内酯 19; “替换程序”) 由 0.290g70 制备化合物 71。由 FC 以二氯甲烷/丙酮 1/1 进行提纯，得到白色结晶固体状 71。

ESI-MS: 499.1 (M + H). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm vs. TMS) = 7.70 (s, 1H); 7.23 (s, 2H); 5.93 (dd, 1H); 5.23 (m, 1H); 4.20 (m, 1H); 3.75 (m, 1H); 3.72 (s, 3H); 3.18 (m, 1H); 2.92 (m, 1H); 2.60 (s, 3H); 2.42 (m, 2H); 2.30 (m, 2H); 1.90 (m, 1H); 1.75

(m, 2H); 1.68 (s, 3H); 1.35 (m, 3H); 1.28 (s, 3H); 1.21 (d, 2H); 1.03 (d, 3H); 1.01 (s, 3H).

化合物 72

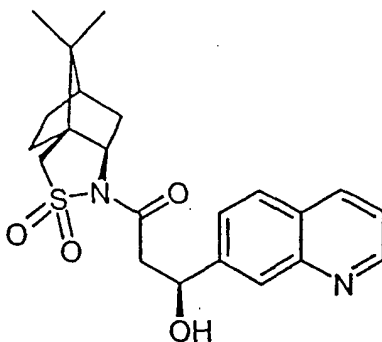


类似于 82 从 0.030g71 制备化合物 72。由 FC 以 4% 甲醇/二氯甲烷和 3% 甲醇/二氯甲烷 (2 次操作) 进行提纯, 得到白色固体的 72。

ESI-MS: 515.2 (M + H). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ (ppm vs. TMS) = 7.68 (s, 1H); 7.27 (s, 2H); 6.13 (m, 1H); 5.23 (m, 1H); 4.08 (m, 1H); 3.80 (m, 1H); 3.73 (s, 3H); 3.47 (d, br, OH); 3.33 (m, 1H); 2.79 (dd, 1H); 2.54 (br, OH); 2.54 (dd, 1H); 2.38 (dd, 1H); 2.24 (dd, 1H); 2.14 (dd, 1H); 1.27 (s, 3H); 1.28 (s, 3H); 1.18 (d, 2H); 1.04 (重叠的 s 和 d, 6H).

实施例 21/22-前体

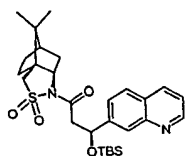
化合物 73



类似于醇 2 从 5.5g 喹啉-7-甲醛(根据 W. D. Kingsburry 等, J. Med. Chem.1993, 36, 3308-3320 由 7-甲基喹啉(市售形式 ACRO)制备)和 6.43g 磺内酰胺 1 制备化合物 73。由 FC 以二氯甲烷/甲醇 9/1 进行提纯, 得到化合物 73 及其 R-非对映异构体的约 5/1 混合物。ESI-MS: 415.1(M+H). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz, 主要异构体): δ (ppm vs.

TMS) = 8.91 (dd, 1H); 8.15 (d, 1H); 8.12 (s, 1H); 7.83 (d, 1H); 7.65 (d, 1H); 7.40 (dd, 1H); 5.42 (m, 1H); 3.90 (t, 1H); 3.75 (s, br); 3.48 (dd, 2H); 3.24 (m, 2H); 2.25 – 2.00 (m, 2H); 1.90 (m, 3H); 1.40 (m, 2H); 1.111 (s, 3H); 0.97 (s, 3H).

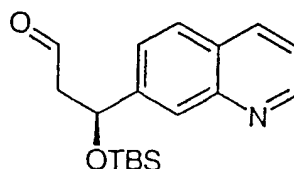
化合物 74



类似于 TBS-醚 3 从 8.48g 化合物 73 (非对映异构体的混合物, 参见上面) 和 4.6g TBS-Cl 制备化合物 74, 不同的是整个反应在 45°C 下进行。由重复的 FC 以乙酸乙酯/己烷混合物 (2/3-1/2) 进行提纯, 得到单一的非对映异构体 63。

ESI-MS: 529.0 (M + H). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm vs. TMS) = 8.90 (dd, 1H); 8.12 (d, 1H); 7.97 (s, 1H); 7.80 (d, 1H); 7.69 (d, 1H); 7.38 (dd, 1H); 5.45 (t, 1H); 3.80 (m, 1H); 3.37 (s, 2H); 3.19 (d, 2H); 2.00 (m, 1H); 1.83 (m, 3H); 1.69 (m, 1H); 0.86 (s, 9H); 0.83 (s, 3H); 0.52 (s, 3H).

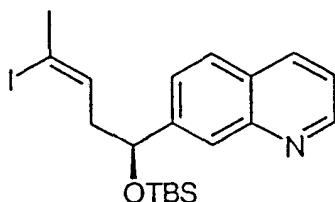
化合物 75



类似于醛 4 从 4.0g 化合物 74 和 18ml DIBAL-H 的 1M 二氯甲烷溶液制备化合物 75, 不同的是反应用水而不是甲醇终止且可以省略在处理中的过滤步骤。由 FC 以乙酸乙酯/己烷 1/1 进行提纯, 得到 75。

ESI-MS: 348.2 (M + Na). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm vs. TMS) = 9.85 (s, 1H); 8.95 (d, 1H); 8.17 (d, 1H); 8.06 (s, 1H); 7.84 (d, 1H); 7.60 (d, 1H); 7.42 (dd, 1H); 5.45 (dd, 1H); 2.95 (m, 1H); 2.72 (dd, 1H); 0.89 (s, 9H); 0.10 (s, 3H); -0.10 (s, 3H).

化合物 76

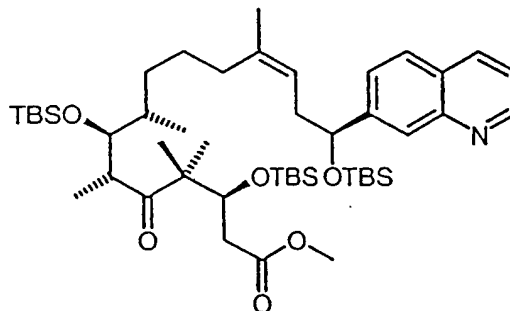


类似于乙烯基碘 5 从 1.86g 化合物 75 和 4.04g $[\text{Ph}_3\text{P-CHICH}_3]^+\text{I}^-$ 制备化合物 76, 不同的是在将 NaHMDS 加入 $[\text{Ph}_3\text{P-CHICH}_3]^+\text{I}^-$ 的悬浮液中之后在 -78°C 下搅拌 30 分钟并将温度升至 -15°C, 保持 20 分钟, 然后再冷却到 -78°C 并加入该醛。由 FC 以己烷/乙醚 1/1 进行提纯, 得

到 76.

ESI-MS: 453.9 (M + H). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm vs. TMS) = 8.92 (dd, 1H); 8.17 (d, 1H); 8.03 (s, 1H); 7.81 (d, 1H); 7.61 (d, 1H); 7.40 (dd, 1H); 5.50 (t, 1H); 5.50 (t, 1H); 2.55 (m, 2H); 2.50 (s, 3H); 0.90 (s, 9H); 0.10 (s, 3H); -0.08 (s, 3H).

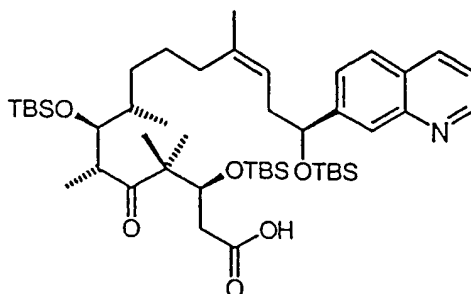
化合物 77



类似于化合物 30 从 1.772g96 和 1.104g 化合物 76 制备化合物 77。由 FC 以己烷/乙醚 3/2 进行提纯，得到橙色油状 77。

ESI-MS: 856.1 (M + H). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz): δ (ppm vs. TMS) = 8.85 (dd, 1H); 8.31 (d, 1H); 7.93 (d, 1H); 7.91 (s, 1H); 7.55 (d, 1H); 7.50 (dd, 1H); 5.16 (t, 1H); 4.89 (t, 1H); 4.22 (m, 1H); 3.62 (m, 1H); 3.10 (m, 1H); 2.35 (m, 2H); 2.15 (dd, 1H); 1.87 (m, 2H); 1.59 (s, 3H); 1.15 (s, 3H); 0.98 (s, 3H); 0.95 (d, 3H); 0.87 (s, 9H); 0.83 (s, 9H); 0.81 (s, 9H).

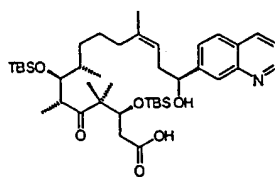
化合物 78



类似于化合物 16 从 2.033g77 制备化合物 78。由 FC 以 3% 甲醇/二氯甲烷进行提纯，得到 78，为浅米色结晶残余物。

ESI-MS: 842.0 (M + H). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz): δ (ppm vs. TMS) = 8.85 (dd, 1H); 8.31 (d, 1H); 7.91 (d, 1H); 7.89 (s, 1H); 7.55 (d, 1H); 7.47 (dd, 1H); 5.16 (t, 1H); 4.87 (t, 1H); 4.20 (m, 1H); 3.62 (m, 1H); 3.13 (m, 1H); 2.35 (m, 2H); 2.28 (dd, 1H); 2.02 (dd, 1H); 1.87 (m, 2H); 1.59 (s, 3H); 1.13 (s, 3H); 0.97 (s, 3H); 0.95 (d, 3H); 0.85 (s, 9H); 0.81 (s, 9H); 0.79 (s, 9H).

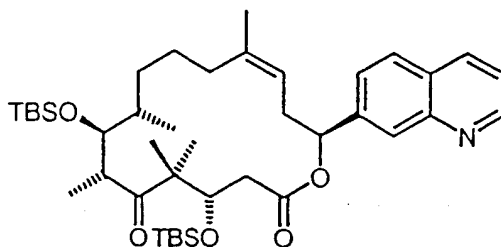
化合物 79



类似于羧酸 17 从 1.35g78 制备化合物 79, 不同的是仅使用 3 当量的 TBAF。由 FC 以 6% 甲醇/二氯甲烷进行提纯, 得到白色泡沫状 79。

ESI-MS: 728.1 ($M + H$). 1H -NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ (ppm vs. TMS) = 8.85 (dd, 1H); 8.29 (d, 1H); 7.89 (s, 1H); 7.87 (d, 1H); 7.55 (dd, 1H); 7.46 (dd, 1H); 5.20 (t, 1H); 4.70 (t, 1H); 4.18 (dd, 1H); 3.61 (dd, 1H); 3.11 (m, 1H); 2.37 (m, 2H); 2.28 (dd, 1H); 2.03 (dd, 1H); 1.85 (m, 2H); 1.58 (s, 3H); 1.11 (s, 3H); 0.95 (s, 3H); 0.93 (d, 3H); 0.82 (s, 9H); 0.78 (d, 3H); 0.77 (s, 9H).

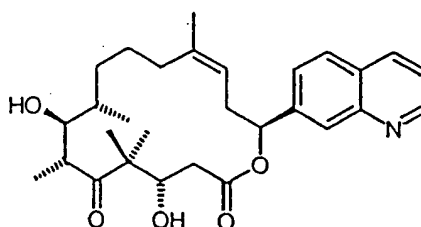
化合物 80



类似于 18 (内酯 18; “替换程序”) 由 0.826g79 制备化合物 80。由 FC 以乙酸乙酯/己烷 1/4 进行提纯, 得到 0.459g 白色无定形粉末状 80。

ESI-MS: 710.2 ($M + H$). 1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm vs. TMS) = 8.92 (dd, 1H); 8.16 (d, 1H); 8.10 (s, 1H); 7.82 (d, 1H); 7.57 (d, 1H); 7.41 (dd, 1H); 5.65 (d, 1H); 5.27 (t, 1H); 3.97 (dd, 1H); 3.91 (d, 1H); 3.05 (m, 1H); 2.94 (m, 1H); 2.37 (m, 2H); 2.80 (m, 2H); 2.62 (m, 1H); 2.20 (m, 1H); 1.80 (m, 2H); 1.73 (s, 3H); 1.17 (s, 3H); 1.13 (s, 3H); 1.10 (d, 3H); 1.00 (d, 3H); 0.98 (s, 9H); 0.83 (s, 9H).

化合物 81

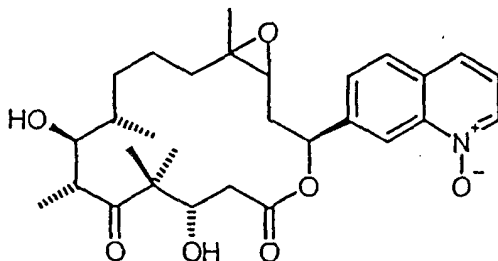


类似于 19 (内酯 19; “替换程序”) 从 0.567g80 制备化合物 81。由 FC 以 2% 甲醇/二氯甲烷进行提纯, 得到 0.365g 白色无定形粉末状 81, 其含有吡啶。用二氯甲烷/己烷结晶得到纯 81。

ESI-MS: 482.2 ($M + H$). 1H -NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ (ppm vs. TMS) = 8.87 (dd, 1H); 8.18 (d, 1H); 8.15 (s, 1H); 7.82 (d, 1H); 7.51 (d, 1H); 7.41 (dd, 1H); 6.01 (d, 1H);

5.22 (t, 1H); 4.39 (d, 1H); 3.75 (s, br, 1H); 3.67 (s, H); 3.20 (dq, 1H); 3.03 (s, 1H); 2.88 (m, 1H); 2.51 (dd, 1H); 2.45 – 2.30 (m, 3H); 1.77 (m, 2H); 1.70 (s, 3H); 1.35 (s, 3H); 1.23 (d, 3H); 1.07 (s, 3H); 1.06 (d, 3H).

化合物 82

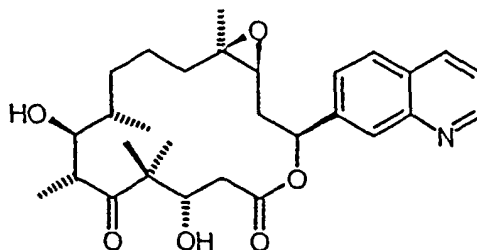


向 0.024g 化合物 82 在 0.250ml 二氯甲烷中的溶液中加入 0.075ml 6.84ml 水、0.760ml 30% H_2O_2 和 0.048ml 吡啶的混合物 (溶液 A)，然后加入 0.001g 甲基三氧代铼 (methyltrioxo rhenium)。室温下 2 小时后加入 0.075ml 溶液 A 和 0.001g 甲基三氧代铼并在室温下继续搅拌 15 小时。加入几毫克 MnO_2 后，将混合物搅拌 1 小时，然后加入水和二氯甲烷各 20ml。分离有机层，用硫酸镁干燥并蒸发溶剂。以二氯甲烷/丙酮 1/1FC 得到 82。

ESI-MS: 514.3 (M + H). $^1\text{H-NMR}$

(CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm vs. TMS) = 8.62 (s, 1H); 8.57 (d, 1H); 7.92 (d, 1H); 7.87 (d, 1H); 7.59 (dd, 1H); 7.37 (dd, 1H); 6.17 (d, 1H); 5.50 (d, 1H); 4.78 (d, 1H); 3.78 (m, 1H); 3.40 (m, 1H); 3.18 (s, br); 2.92 (dd, 1H); 2.55 (t, 1H); 2.40 (dd, 1H); 2.30 (dd, 1H); 2.05 (m, 1H); 1.82 (m, 2H); 1.50 (s, 3H); 1.33 (s, 3H); 1.1 (d, 3H); 1.05 (s, 3H); 1.02 (d, 3H).

化合物 83



在室温和大气压力下在 Ra-Ni 上于 2ml 乙醇中氢化 82 (0.0127g)。70 分钟后通过过滤除去催化剂并蒸发滤液。以二氯甲烷/丙酮 3/1FC 得到 0.0078g 83，为白色固体。

ESI-MS: 498.1 (M + H). $^1\text{H-NMR}$

(DMSO-d_6 , 500 MHz): δ (ppm vs. TMS) = 8.90 (dd, 1H); 8.34 (d, 1H); 8.07 (s, 1H); 7.96 (d, 1H); 7.70 (dd, 1H); 7.52 (d, 1H); 7.41 (dd, 1H); 6.03 (dd, 1H); 5.13 (d, 1H); 4.50 (d, 1H);

4.16 (m, 1H); 3.51 (t, 1H); 3.20 (m, 1H); 2.97 (dd, 1H); 2.49 (m, 1H); 2.40 (dd, 1H); 2.20 (m, 1H); 2.09 (m, 1H); 1.22 (s, 3H); 1.16 (s, 3H); 1.07 (d, 3H); 0.93 (d, 3H); 0.90 (s, 3H).

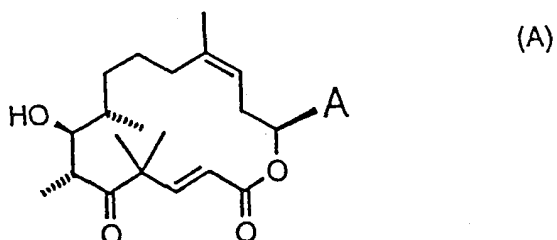
实施例 1-34 的化合物的 α , β -不饱和内酯可以 3 步方法由上述化合物开始制备:

1. 借助甲酸和乙酸的混合酸酐双甲酰化 C-3 和 C-7 上的游离 OH 基团 (存在的话, 也可以同时甲酰化其他的羟基, 如 21-羟甲基)。

2. 用 DBU (1, 8-二氮杂双环[2.2.2]十一碳-7-烯 (1, 5-5)) 在二氯乙烷中处理双甲酰基衍生物, 导致消除甲酸和在 C-2 和 C-3 之间形成双键。

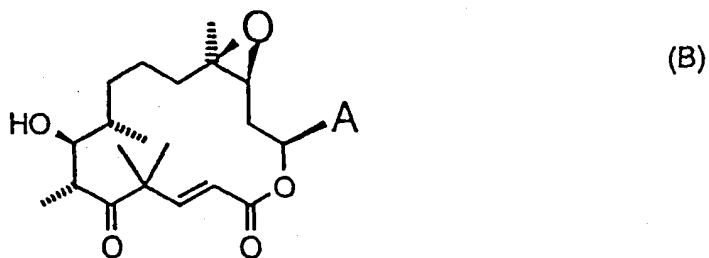
3. 用 NH_3 /甲醇从 C-7 上的 OH-基团上除去甲酰基保护基团并任选除去其它羟基。

这样, 从实施例 1, 2, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31 和 33 的化合物得到对应的式 (A) 化合物



(具有奇数的下列实施例);

或从实施例 3, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32 和 34 的化合物得到式 (B) 的相应化合物



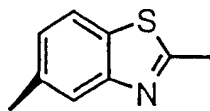
(具有偶数的下列实施例)

其中 A 分别具有下列含义:

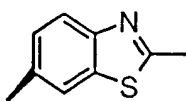
实施例



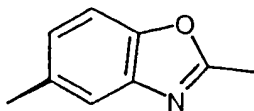
35, 36



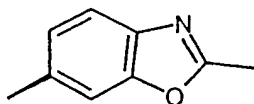
37, 38



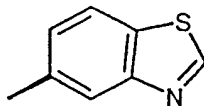
39, 40



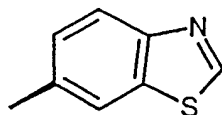
41, 42



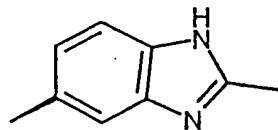
43, 44



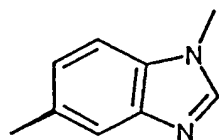
45, 46



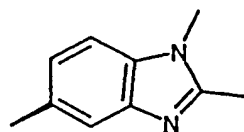
47, 48



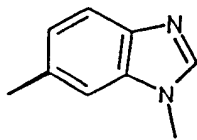
49, 50



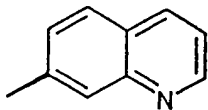
51, 52



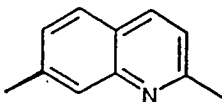
53, 54



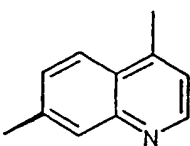
55, 56



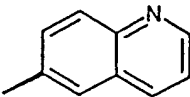
57, 58



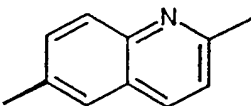
59, 60



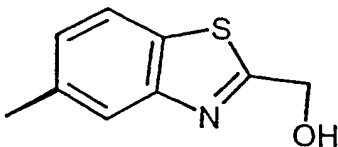
61, 62



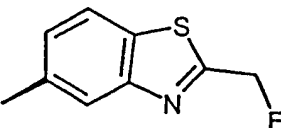
63, 64



65, 66



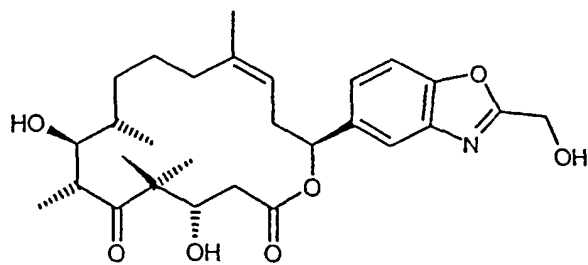
67, 68



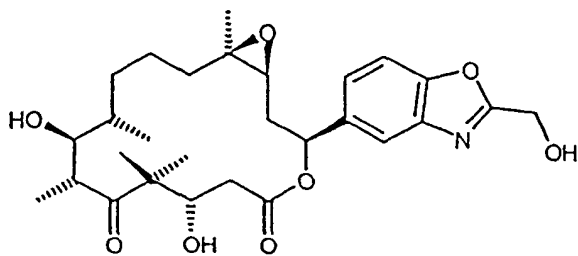
下列实施例类似于上述实施例、方法和工艺生产：

实施例 化合物

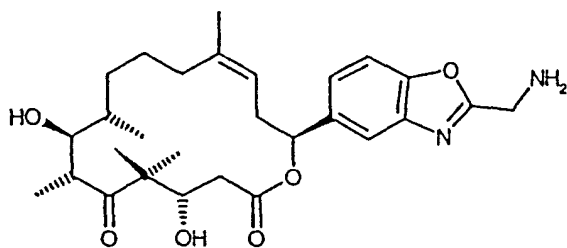
69



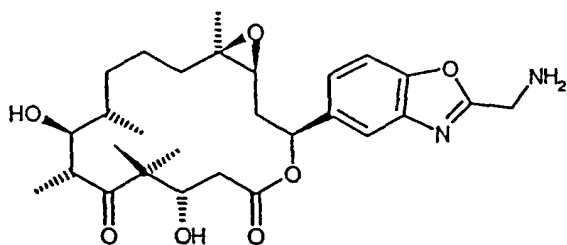
70



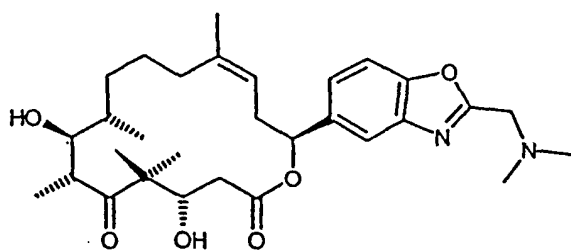
71



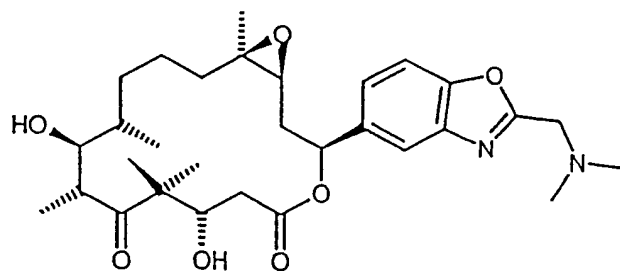
72



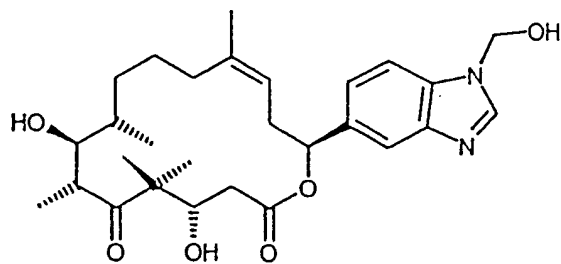
73



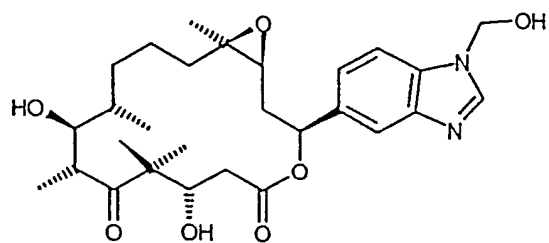
74



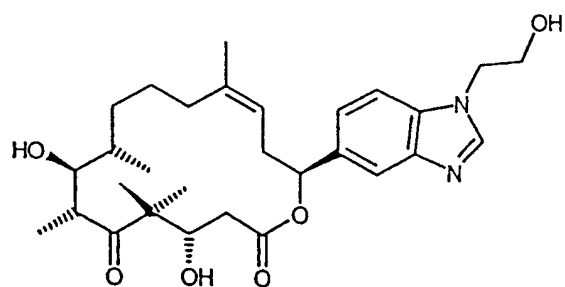
75



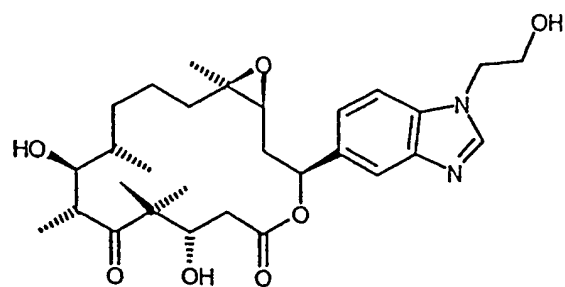
76



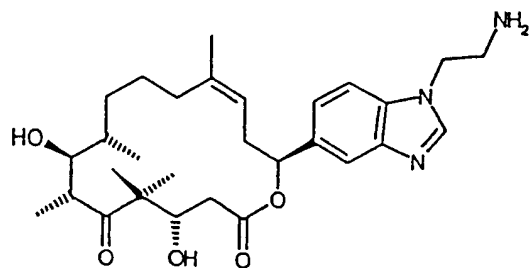
77



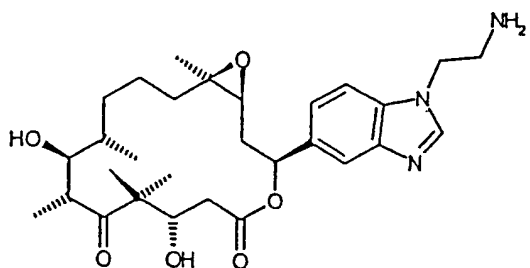
78



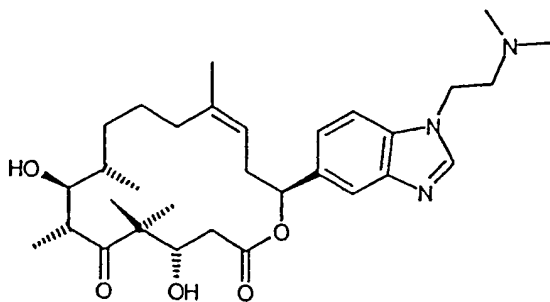
79



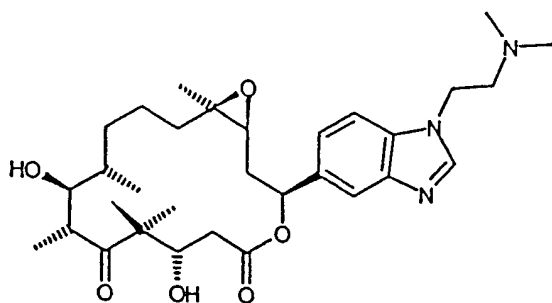
80



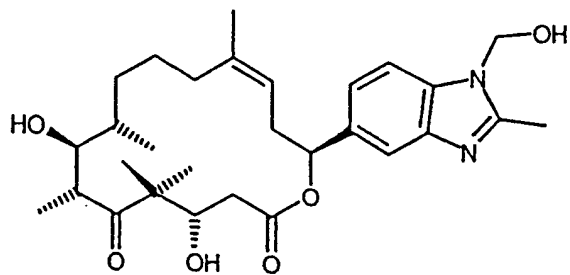
81



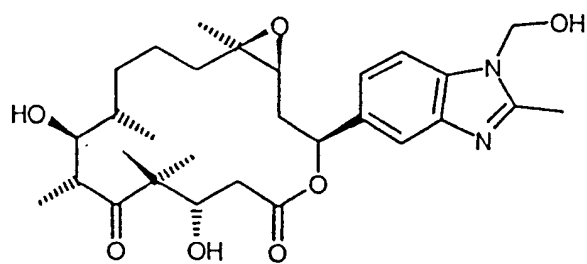
82



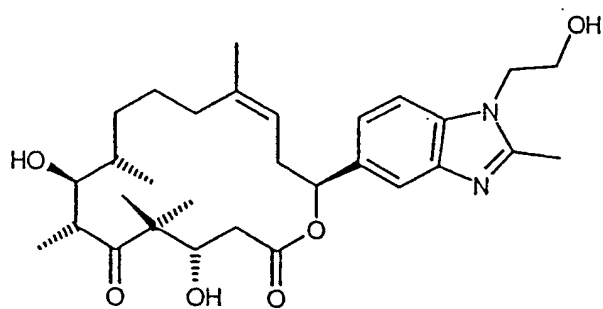
83



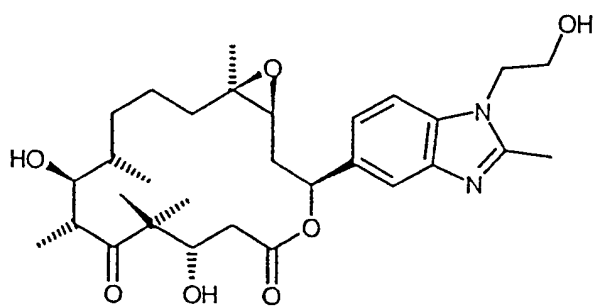
84



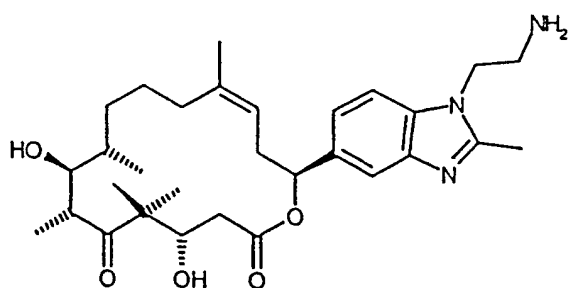
85



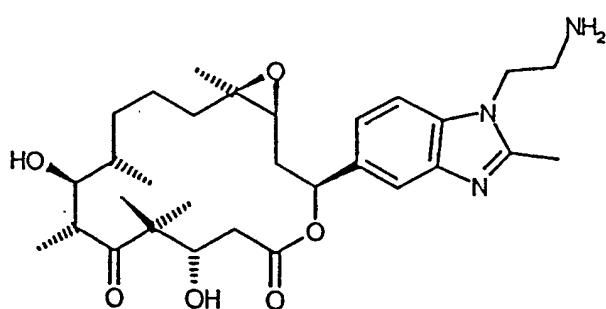
86



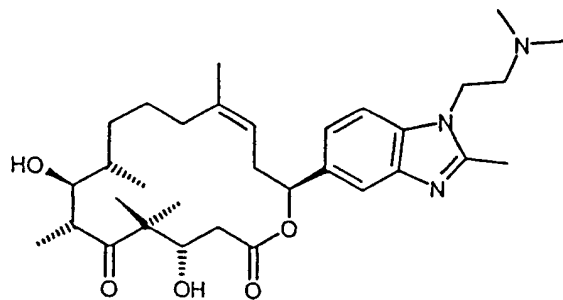
87



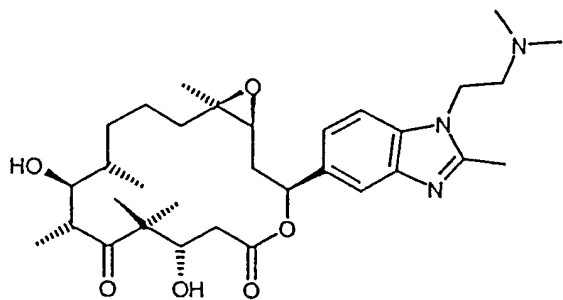
88



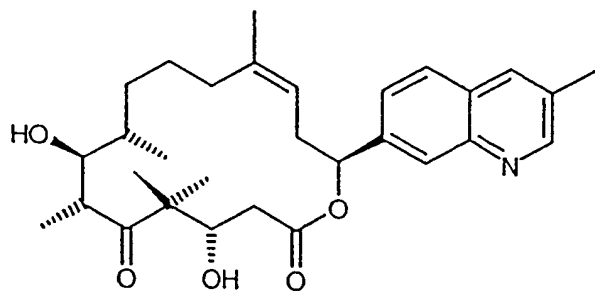
89



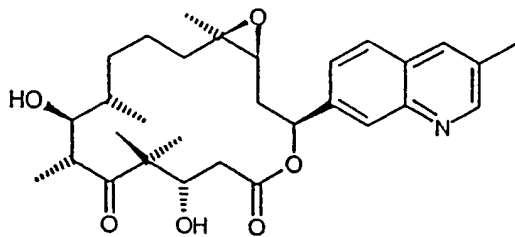
90



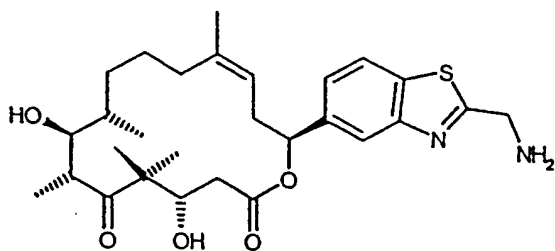
91



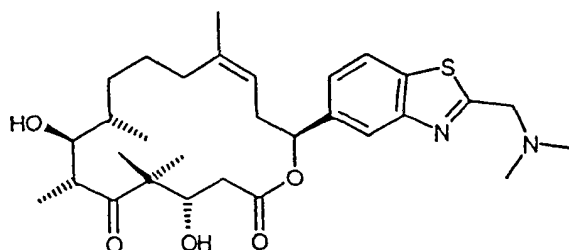
92



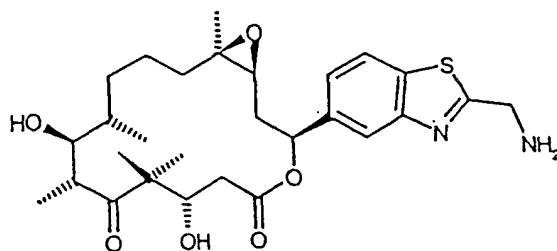
93



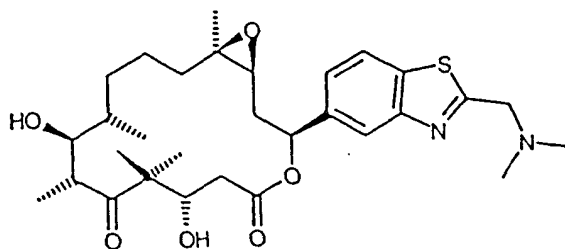
94



95

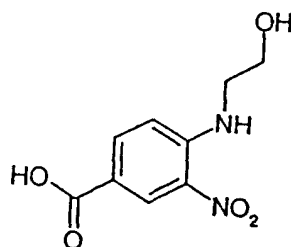


96



实施例 77-83 的前体:

化合物 84

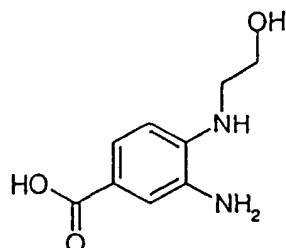


将 14.5g 4-氟-3-硝基苯甲酸和 94ml 乙醇胺在 435ml 乙醇中的溶液室温搅拌 4 小时。然后将混合物蒸发至干，向残余物中加入 500ml 水，并将 pH 用 1N HCl 调节至大约为 4。过滤分离所得沉淀，用 200ml 水洗涤并真空干燥，得到黄色粉末状 84。M.p. 211-212°C。ESI-MS (负模式) :

225.2 (M - H). ¹H-NMR (DMSO-d₆,

400 MHz): δ (ppm vs. TMS) = 8.60 (s, 1H); 8.58 (t, 1H); 7.94 (d, 1H); 7.14 (d, 1H); 3.65 (t, 2H); 3.45 (q, 2H).

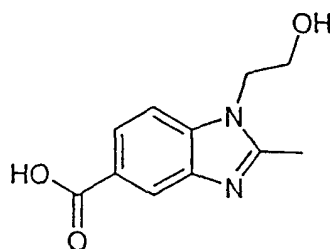
化合物 85



在 Ra-Ni 上于 EtOH/THF1/2 中于室温和大气压力下氢化化合物 84 (17.94g)。17 小时后过滤除去催化剂并用 THF/EtOH2/1 (约 1 升) 充分洗涤。将滤液蒸发至干并将残余物用 200ml 乙醚研制 30 分钟。过滤得到灰色粉末状 85。M.p.210-220°C (分解)。

ESI-MS: 197.1 (M + H). ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ (ppm vs. TMS) = 7.18 (d, 1H); 7.13 (s, 1H); 6.41 (d, 1H); 5.10 (s, br, 1H); 3.59 (t, 2H); 3.18 (m, 2H).

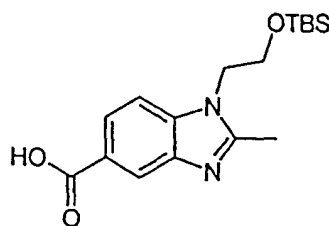
化合物 86



将 14.5g 化合物 85 和 34ml 原乙酸三乙酯在 170mlEtOH 中的溶液加热至回流 4 小时。冷却至室温后，过滤分离产物，用 30mlEtOH 洗涤并真空干燥，得到白色粉末状 86。M.p.267-270°C (分解)。ESI-MS (负模式)：

219.2 (M - H). ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ (ppm vs. TMS) = 8.07 (s, 1H); 7.79 (d, 1H); 7.55 (d, 1H); 4.23 (t, 2H); 3.70 (m, 2H); 2.57 (s, 3H).

化合物 87



向 8.5g 化合物 86 在 120mlDMF 中的溶液中加入 6.57g TBS-Cl 和 5.78g 咪唑并将混合物在 45°C 下搅拌 18 小时。此时加入额外的咪唑 (1.73g) 和 TBS-Cl (1.97g) 并在相同的温度下继续搅拌 6 小时。然后加入额外的咪唑 (1.16g) 和 TBS-Cl (1.31g) 并继续搅拌 18 小时。

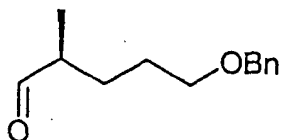
然后将反应混合物真空蒸发至干并向残余物中加入 300ml AcOEt 和 500ml 5% KHSO₄ 溶液。过滤分离不溶性物质，用 AcOEt 和水洗涤并真空干燥以提供。然后将合并的滤液层分离并每次用 300ml AcOEt 萃取水溶液两次。合并的有机萃取液用 100ml 水洗涤，用硫酸镁干燥并蒸发溶剂得到所需酸和其 TBS 酯的约 4/1 混合物。萃取后从合并的含水萃取液沉淀出额外的 87，通过过滤分离。将酸和 TBS 酯的上述混合物溶解于 100ml MeOH 中，加入 1.38 碳酸钾并将混合物在室温下搅拌 3 小时。然后蒸发至干并向残余物中加入 20ml AcOEt 和 150ml 水。加入 2.3ml AcOH 并通过过滤分离沉淀得到白色粉末状的额外 87。

M.p. 218-219°C. ESI-MS (负模式):

333.3 (M - H). ¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ (ppm vs. TMS) = 8.25 (s, 1H); 7.95 (d, 1H); 7.55 (d, 1H); 4.41 (t, 2H); 4.00 (t, 2H); 2.65 (s, 3H); 0.85 (s, 9H); -0.3 (s, 6H).

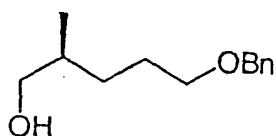
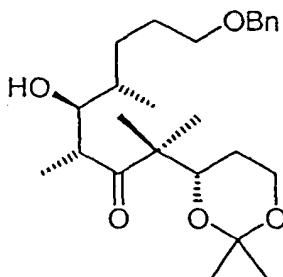
关键中间体 96 的制备-途径 1

化合物 107



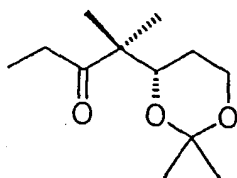
在 -78°C 下经 15 分钟向 10.71g 草酰氯在 170ml 二氯甲烷中的溶液中加入 13.19g DMSO 在 15ml 二氯甲烷中的溶液。在该温度下搅拌该溶液 15 分钟，经 15 分钟滴加 8.79g 化合物 KH-1952 (参见 Schinzer 等, *Synlett* 1998, 861-864) 在 35ml 二氯甲烷中的溶液。将该混合物在 -78°C 下搅拌 45 分钟，然后在相同温度下经 15 分钟滴加 25.62g Et₃N。移去冷却浴并将混合物温热至室温 (悬浮液)。然后将其再冷却至 -30°C 并加入 110ml 饱和氯化铵水溶液。随后在室温下加入水直到形成透明的双相溶液，分离各层。有机溶液用 75ml 2% 硫酸氢钾、75ml 饱和碳酸氢钠和 75ml 盐水洗涤，用硫酸镁干燥并蒸发溶剂。残余物由 FC 以 AcOEt/己烷 3/7 作为洗脱液提纯，得到油状 107。

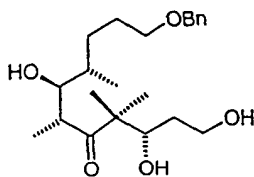
ESI-MS: 207 (M + H). ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm vs. TMS) = 9.62 (d, 1H); 7.32 (m, 5H); 4.50 (s, 2H); 3.50 (t, 2H); 2.35 (m, 1H); 1.82 (m, 1H); 1.65 (m, 2H); 1.60 (m, 1H); 1.11 (d, 3H).

化合物 109化合物 88

在 -5°C - 0°C 下经10分钟向9.6ml ($i\text{-C}_3\text{H}_7$) $_2\text{NH}$ 在100mlTHF中的溶液中滴加42.46ml正丁基锂的1.6M己烷溶液。将黄色溶液在 0°C 下搅拌30分钟，冷却至 -78°C ，并在相同温度下于20分钟内滴加14.83g108（参见Schinzer等，Chem. Eur. J., 1996, 2, 1477-1481）在100mlTHF中的溶液。在 -78°C 下额外保持1小时后，在15分钟内滴加107在125mlTHF中的溶液。然后将混合物在 -78°C 下搅拌1小时，加入150ml饱和氯化铵水溶液。然后将混合物温热至室温并加入600ml乙醚，然后加入水直到形成透明的双相溶液。分离各层，水溶液用600ml乙醚萃取两次。合并的有机萃取液用硫酸镁干燥并蒸发溶剂。由FC以己烷/乙酸乙酯3/2提纯残余物（三次操作）得到单一的非对映异构体88（由NMR证实）。

ESI-MS: 421.4 ($\text{M} + \text{H}$). ^1H -NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm vs. TMS) = 7.32 (m, 5H); 4.50 (s, 2H); 4.20 – 3.80 (m, 3H); 3.55 – 3.25 (m, 5H); 1.40 (s, 3H); 1.32 (s, 3H); 1.20 (s, 3H); 1.09 (s, 3H); 1.02 (d, 3H); 0.88 (d, 3H).

化合物 108

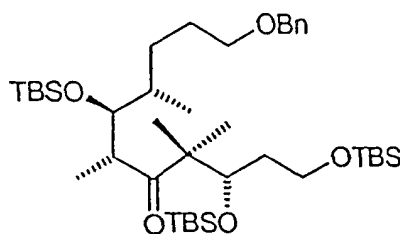
化合物 89

向 11.96g 化合物 88 在 360ml 甲醇中的溶液中加入 7.15g 对甲苯磺酸吡啶鎓并将混合物在室温下搅拌 24 小时。然后蒸发溶剂并由 FC 以乙醚提纯残余物得到 89。

ESI-MS: 403.0 (M + Na). ¹H-

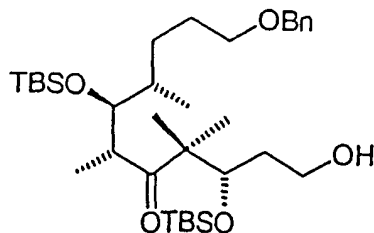
NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm vs. TMS) = 7.32 (m, 5H); 4.50 (s, 2H); 4.03 (m, 1H); 3.85 (m, 2H); 3.49 (m, 2H); 3.32 (m, 4H);

1.20 (s, 3H); 1.15 (s, 3H); 1.07 (d, 3H); 0.88 (d, 3H).

化合物 90

向 8.75g 化合物 89 在 300ml 二氯甲烷中的溶液中加入 12.3g 2, 6-二甲基吡啶，然后在 0-5°C 的温度下经 10 分钟滴加 24.3g TBS-OTf。将混合物在室温下搅拌 20 小时，浓缩到其原始体积的约 50%，然后倾倒在 800ml AcOEt 和 500ml 饱和碳酸氢钠水溶液的混合物上。分离各层，水溶液用 300ml AcOEt 萃取。然后依次用水、5% 硫酸氢钾 (2×)、盐水 (2×) 和水洗涤合并的有机萃取液。用硫酸镁干燥并蒸发溶剂后，由 FC 以 3% 己烷/乙醚提纯残余物，得到标题化合物。

ESI-MS: 723.0 (M + H). ¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ (ppm vs. TMS) = 7.32 (m, 4H); 7.28 (m, 1H); 4.50 (s, 2H); 3.89 (dd, 1H); 3.78 (dd, 1H); 3.66 (m, 1H); 3.58 (m, 1H); 3.46 (t, 2H); 3.15 (m, 1H); 1.22 (s, 3H); 1.05 (d, 3H); 1.02 (s, 3H); 0.94 (d, 3H).

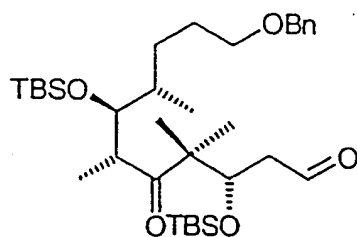
化合物 91

在 0°C 下经 5 分钟向 12.8g 化合物 90 在 700ml 二氯甲烷/甲醇 1/1 中的溶液中分批加入 4.18g 樟脑磺酸。将混合物在 0°C 下搅拌 1 小时，此时加入 2.5mlEt₃N。然后通过旋转蒸发除去大部分二氯甲烷并向剩余溶液中加入 300mlAcOEt。然后通过旋转蒸发（不加热）除去大部分甲醇并随后加入额外 200mlAcOEt。用 400ml 饱和碳酸氢钠水溶液和水（2×）萃取该溶液，合并的含水萃取液用 300ml 二氯甲烷反萃取一次。将该二氯甲烷溶液洗涤几次，每次用 100ml 水。然后合并有机萃取液，用硫酸镁干燥并蒸发溶剂。由 FC 以己烷/乙醚 2/1 提纯残余物得到 91。

ESI-MS: 631.3 (M + Na). ¹H-NMR (DMSO-

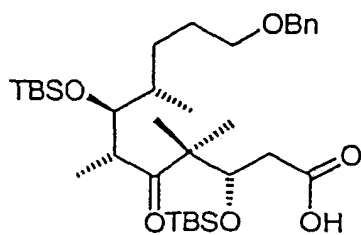
d₆, 500 MHz): δ (ppm vs. TMS) = 7.30 (m, 5H); 4.42 (s, 2H); 4.38 (t, 1H); 3.79 (dd, 1H); 3.68 (m, 1H); 3.46 (m, 1H); 3.39 (t, 2H); 3.35 (m, 1H); 3.17 (m, 1H); 1.62 (m, 1H); 1.48 (m, 2H); 1.32 (m, 3H); 1.15 (s, 3H); 0.98 (d, 3H); 0.97 (s, 3H).

化合物 92



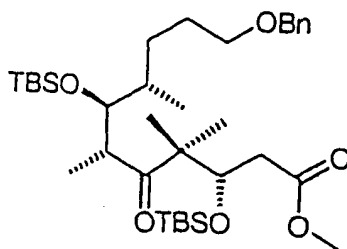
在 -75°C 下经 5 分钟向 1.5 草酰氯在 45ml 二氯甲烷中的溶液中加入 2.7mlDMSO。将该溶液在该温度下搅拌 10 分钟，经 20 分钟滴加 9.25g 化合物 91 在 45ml 二氯甲烷中的溶液。将混合物在 -75°C 下搅拌 30 分钟，然后在相同温度下经 10 分钟滴加 12.0mlEt₃N。将该混合物温热到 -10°C，然后加入 200ml 水和 300ml 二氯甲烷。分离各层并将有机溶液用 300ml 盐水洗涤两次。合并的含水萃取液用 200ml 二氯甲烷反萃取一次。用硫酸镁干燥合并的有机萃取液，蒸发溶剂并由 FC 以己烷/乙醚 4/1 提纯残余物得到 92。

ESI-MS: 607.3 (M + H). ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm vs. TMS) = 7.30 (m, 5H); 4.50 (重叠的 s 和 m., 3H); 3.79 (d, 1H); 3.47 (t, 2H); 3.12 (m, 1H); 2.50 (dd, 1H); 2.40 (dd, 1H); 1.72 (m, 1H); 1.22 (s, 3H); 1.08 (s, 3H); 1.05 (d, 3H); 0.93 (d, 3H); 0.90 (s, 9H); 0.88 (s, 9H).

化合物 93

在 0°C 下向约 7g 异丁烯在 40ml THF 中的溶液中经 15 分钟滴加 8.5g 92 在 70ml 叔丁醇中的溶液，然后在相同温度下滴加 14ml 水。然后加入 4.8g NaClO₂ (80%) 和 2.9g NaH₂PO₄·H₂O，并将混合物在室温下搅拌 4 小时。然后将反应混合物蒸发至干，将残余物分配在水和二氯甲烷（各 500ml）之间，并分离各层。将水溶液的 pH 用 1N HCl 调节至 4.5，然后再与二氯甲烷萃取液混合。萃取后再次分离各层并将水溶液萃取两次，每次用 250ml 二氯甲烷。合并的有机萃取液用 400ml 水洗涤，干燥并蒸发溶剂。由 FC 以己烷/丙酮 1/1 作为洗脱液提纯残余物得到油状 93。ESI-MS（负模式）：

621.5 (M - H). ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm vs. TMS) = 7.30 (m, 5H); 4.50 (s, 2H); 4.39 (m, 1H); 3.80 (d, 1H); 3.45 (m, 2H); 3.15 (m, 1H); 2.48 (dd, 1H); 2.31 (dd, 1H); 1.72 (m, 1H); 1.21 (s, 3H); 1.10 (s, 3H); 1.06 (d, 3H); 0.92 (d, 3H); 0.90 (s, 9H); 0.88 (s, 9H).

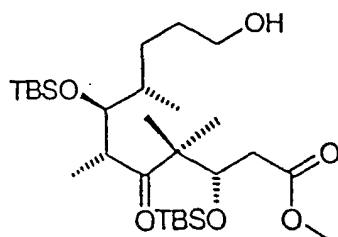
化合物 94

向冷却至 -20°C 的 3.27g 93 在 90ml 二氯甲烷中的溶液中加入 1.2 二环己基碳化二亚胺、3.5ml 甲醇和 0.647mg 二甲氨基吡啶。将混合物温热至室温，4.5 小时后用 400ml 二氯甲烷稀释。将该溶液萃取两次，每次用 200ml 水并将合并的含水萃取液用二氯甲烷反萃取两次。合并的有机萃取液用硫酸镁干燥，蒸发溶剂并由 FC 以己烷/乙醚 9/1 提纯残余物，得到 94。

ESI-MS: 659.2 (M + Na). ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm vs. TMS) = 7.30 (m, 5H); 4.50 (s, 2H); 4.40 (m, 1H); 3.80 (d, 1H); 3.67 (s, 3H); 3.47 (m, 2H); 3.15 (m, 1H); 2.42 (dd, 1H); 2.28 (dd, 1H); 1.72 (m, 1H); 1.20 (s, 3H); 1.06 (s, 3H); 1.05 (d, 3H); 0.91 (d, 3H); 0.89 (s,

9H); 0.87 (s, 9H).

化合物 95

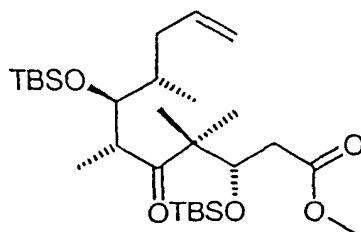


在 150mg 5%Pd-C 上于 50ml 甲醇中在室温和大气压力下氢化 94 (1.25g)。4 小时后过滤除去催化剂，蒸发滤液并由 FC 以己烷/乙醚 1/1 提纯残余物，得到油状 95。

ESI-MS: 569.3 (M + Na).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm vs. TMS) = 4.41 (m, 1H); 3.80 (dd, 1H); 3.68 (s, 3H); 3.64 (m, 2H); 3.17 (m, 1H); 2.43 (dd, 1H); 2.29 (dd, 1H); 1.22 (s, 3H); 1.10 (s, 3H); 1.07 (d, 3H); 0.95 (d, 3H); 0.91 (s, 9H); 0.88 (s, 9H).

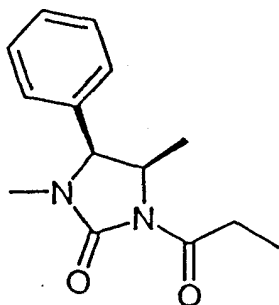
化合物 96



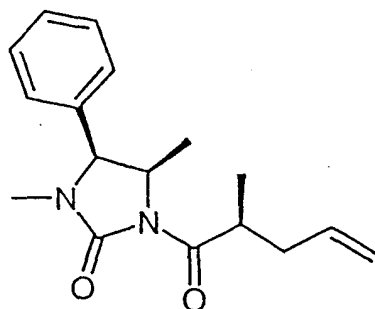
在 15 分钟内向 5.0g 95 和 6.44g 碲代氰酸 2-硝基苯基酯在 50ml THF 中的溶液中滴加 7.13ml 三丁基膦以使温度不超过 35°C。将混合物在室温下搅拌 1 小时，然后加入 23g 固体碳酸氢钠，然后滴加另外 31.2ml 30% 过氧化氢水溶液，再次使温度不超过 35°C。在室温下 16 小时后，将 185ml 5% 硫酸氢钾加入反应混合物中，然后萃取两次，每次用 400ml 乙醚。合并的有机萃取液用 200ml 水洗涤，用硫酸镁干燥并蒸发溶剂。由 FC 以己烷/乙酸乙酯 95/5 提纯得到黄色油状 96。

ESI-MS: 529.1 (M + H). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm vs. TMS) = 5.73 (m, 1H); 5.02 (d, 1H); 4.98 (s, 1H); 4.41 (m, 1H); 3.81 (d, 1H); 3.68 (s, 3H); 3.17 (m, 1H); 2.43 (dd, 1H); 2.29 (dd, 1H); 1.85 (m, 1H); 1.40 (m, 1H); 1.26 (s, 3H); 1.10 (s, 3H); 1.08 (d, 3H); 0.96 (重叠的 d 和 s, 12H); 0.94 (s, 9H).

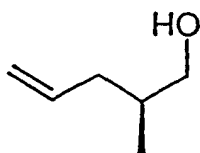
关键中间体 96 的制备-途径 2

化合物 97

在 -78°C 向 46.70g (4S, 5R) -1, 4-二甲基-5-苯基咪唑烷-2-酮 (ALDRICH) 在 450ml THF 中的溶液中加入 162ml 1.6M 正丁基锂的己烷溶液并将混合物在该温度下搅拌 1 小时。然后向该溶液中加入丙酰氯 (24.99g) 并将该混合物温热一夜至室温。加入 150ml 1N NaOH 之后, 分离各层, 有机溶液用 1N NaOH 和盐水洗涤。在硫酸镁上干燥并蒸发溶剂得到粗 97, 将其从乙酸乙酯中重结晶得到纯 97, 为白色晶体。M.p. $104-106^{\circ}\text{C}$ 。ESI-MS: 247.1 (M+H)。

化合物 98

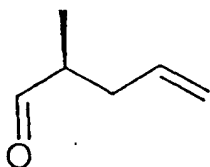
在 0°C 下向 16.93g ($i\text{-C}_3\text{H}_7$)₂NH 在 100ml THF 中的溶液中滴加 104ml 1.6M 正丁基锂的己烷溶液。将该溶液在 0°C 下搅拌 10 分钟, 冷却到 -78°C , 在相同温度下滴加 41.36g 97 在 150ml THF 中的溶液。在 -78°C 下保持额外 3 小时后, 加入 28.9g 烯丙基碘和 150ml THF。然后将混合物在 -78°C 下搅拌一夜并倾入 200ml 2N HCl 中。搅拌 45 分钟后, 分离各层, 并用 150ml 乙醚萃取水溶液两次。合并的有机萃取液用盐水洗涤, 用硫酸镁干燥并蒸发溶剂。用己烷/乙酸乙酯 1/1 快速过滤得到固体残余物, 其从己烷重结晶 (2×) 得到 98, 为单一的非对映异构体 (白色晶体), M.p. $58-61^{\circ}\text{C}$ 。ESI-MS: 287.2 (M+H)。

化合物 99

向 27.90g98 在 400mlTHF 中的悬浮液中加入 6.20gLiAlH₄ 并将该混合物在 0°C 下搅拌 1 小时。然后加入，通过过滤除去固体物质，并蒸发溶剂。以己烷/乙醚 7/3FC 得到粗 99（仍含溶剂；在 FC 后于高于 500 毫巴的压力下进行溶剂的蒸发，以避免产品的损失）。

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm vs. TMS) = 5.80 (m, 1H); 5.01 (m, 2H); 3.48 (m, 2H); 2.16 (m, 1H); 1.93 (m, 1H); 1.72 (m, 1H); 0.91 (d, 3H).

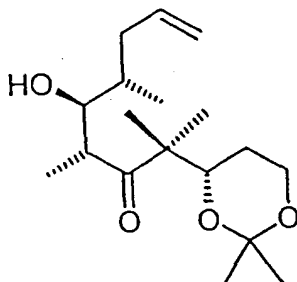
化合物 100



类似于 107 而从 14.22g 粗 99（见上）得到化合物 100。以戊烷/乙醚 9/1FC 得到粗 100（约 70%；仍含溶剂），将其直接用于下一步（在 FC 后在高于 500 毫巴的压力下进行溶剂的蒸发，以避免产物的损失）。

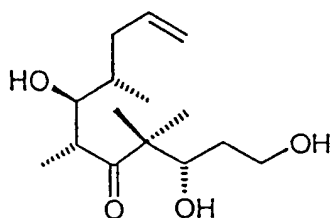
¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm vs. TMS) = 9.65 (s, 1H); 5.73 (m, 1H); 5.10 (dd, 1H); 5.05 (s, 1H); 2.43 (m, 2H); 2.15 (m, 1H); 1.10 (d, 3H).

化合物 101



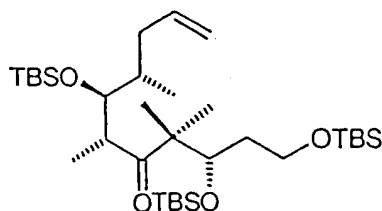
类似于化合物 88 而从 14.679g108 和 3.36gKH-2115 制备化合物 101。由 FC 以 5%乙醚/二氯甲烷和 2.5%乙醚/二氯甲烷进行提纯（3 次操作）得到油状 101。

ESI-MS: 313.3 (M + H). ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): δ (ppm vs. TMS) = 5.73 (m, 1H); 4.98 (s, 1H); 4.96 (m, 1H); 4.27 (d, 1H); 4.13 (dd, 1H); 3.89 (dt, 1H); 3.72 (dd, 1H); 3.53 (m, 1H); 3.46 (m, 1H); 3.40 (m, 1H); 3.16 (m, 1H); 2.30 (m, 1H); 1.76 (m, 1H); 1.41 (m, 2H); 1.29 (m, 2H); 1.00 (s, 6H); 0.95 (d, 3H); 0.80 (d, 3H).

化合物 102

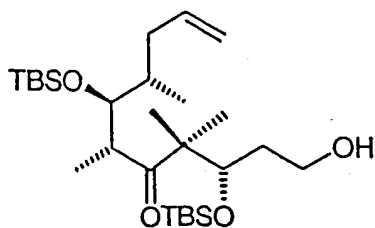
类似于化合物 89 而从 7.732g101 制备化合物 102。由 FC 以 1% 甲醇/二氯甲烷→10% 甲醇/二氯甲烷进行提纯得到油状 102。

ESI-MS: 252 (M - OH). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ (ppm vs. TMS) = 5.72 (m, 1H); 4.98 (s, 1H); 4.95 (m, 1H); 4.58 (d, 1H); 4.38 (t, 1H); 4.25 (d, 1H); 3.74 (dd, 1H); 2.29 (m, 1H); 1.79 (m, 1H); 1.35 (s, 3H); 1.19 (s, 3H); 1.03 (s, 3H); 1.02 (s, 3H); 0.94 (d, 3H); 0.81 (d, 3H).

化合物 103

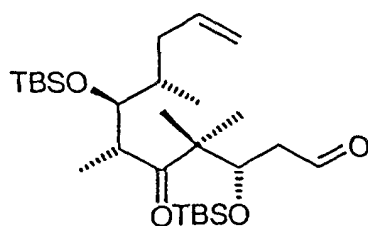
类似于化合物 90 而从 6.373g102 和 20.8mlTBS-OTf 制备化合物 103。萃取后所得粗产物直接用于下一步中。

ESI-MS: 615.1 (M + H). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$, 500 MHz): δ (ppm vs. TMS) = 5.73 (m, 1H); 4.98 (m, 2H); 3.90 (dd, 1H); 3.82 (dd, 1H); 3.68 (m, 1H); 3.58 (m, 1H); 3.37 (m, 1H); 2.24 (m, 1H); 1.85 (m, 1H); 1.23 (s, 3H); 1.07 (d, 3H); 1.05 (s, 3H).

化合物 104

类似于化合物 91 而从 13.824g 粗 103 和 5.221g 樟脑磺酸制备化合物 104。由 FC 以己烷/乙醚 3/1 进行提纯得到浅黄色树脂状 104。

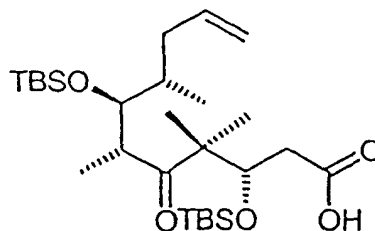
ESI-MS: 483.1 (M - OH). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ (ppm vs. TMS) = 5.72 (m, 1H); 4.98 (m, 2H); 4.39 (t, 1H); 3.82 (dd, 1H); 3.72 (dd, 1H); 3.45 (m, 1H); 3.34 (m, 1H); 3.22 (m, 1H); 2.24 (m, 1H); 1.79 (m, 1H); 1.49 (m, 1H); 1.41 (m, 1H); 1.33 (m, 1H); 1.17 (s, 3H); 0.98 (重叠的 s 和 d, 6H).

化合物 105

类似于化合物 92 而从 8.445g 104 制备化合物 105。萃取后所得粗产物直接用于下一步中。

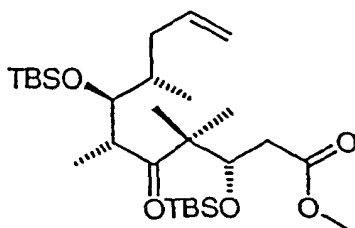
ESI-MS: 499.0 (M + H).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ (ppm vs. TMS) = 9.77 (t, 1H); 5.72 (m, 1H); 5.00 (m, 2H); 4.49 (t, 1H); 3.81 (dd, 1H); 3.72 (dd, 1H); 3.16 (m, 2H); 2.51 (dd, 1H); 2.42 (dd, 1H); 2.22 (m, 1H); 1.24 (s, 3H); 1.10 (s, 3H); 1.05 (d, 3H).

化合物 106

类似于化合物 93 而从 9.310g 粗 105 制备化合物 106。萃取后所得粗产物直接用于下一步中。

M.p. $^{\circ}\text{C}$. ESI-MS: 178 (M+H) .

化合物 96

类似于从 93 制备 94 而从 8.1g 粗 106 开始由 106 制备化合物 96。由 FC 以己烷/乙醚 8/2 提纯得到 96，为油状物。

ESI-MS: 515 (M + H). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ (ppm vs. TMS) = 5.72 (m, 1H); 5.00 (m, 2H); 4.41 (dd, 1H); 3.82 (dd, 1H); 3.48 (dd, 1H); 3.38 (m, 2H); 2.5 (dd, 1H); 2.32 (dd, 1H); 1.87 (m, 1H); 1.40 (m, 1H); 1.25 (s, 3H); 1.10 (s, 3H); 1.08 (d, 3H).

实施例 79 和 81 可以通过活化伯羟基（例如以甲苯磺酸酯、甲磺

酸酯或三氟甲磺酸酯)和随后用 N_3 -置换(然后还原)而从实施例 77 得到。同样,实施例 87 和 89 可以从实施例 85 得到。

实施例 97: 软胶囊

按如下制备 5000 个软明胶胶囊,各自含有 0.05g 前述实施例命名的式 I 化合物之一,如实施例 1、2、3 或 4 的化合物作为活性成分:

组成

活性成分 250g

Lauroglycol 2 升

制备方法: 将粉碎的活性成分悬浮于 Lauroglykol[®] (月桂酸丙二醇酯, Gattefossé S. A., Saint Priest, 法国)并在湿粉碎机中研磨至粒度为约 1-3 μ m。然后将各自含有 0.419g 混合物的部分通过胶囊填充机填充到软明胶胶囊中。

实施例 98: 输注溶液

将实施例 1、2、3 或 4 的化合物以 1mg/ml 的浓度溶于聚乙二醇 300(PEG300)中并填充到 2ml 小瓶中。为了输注,将该溶液用 50-100ml 0.9%盐水按美国药典 (US Pharmacopoeia) 稀释。