



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104892668 A

(43) 申请公布日 2015. 09. 09

(21) 申请号 201510241243. 9

(22) 申请日 2015. 05. 12

(71) 申请人 上海大学

地址 200444 上海市宝山区上大路 99 号

(72) 发明人 鲍治成 沈卫平 卜海冬 王军福

于静 方栋

(74) 专利代理机构 上海上大专利事务所(普通

合伙) 31205

代理人 陆聪明

(51) Int. Cl.

C07F 9/12(2006. 01)

A61K 31/167(2006. 01)

A61K 47/48(2006. 01)

A61P 35/00(2006. 01)

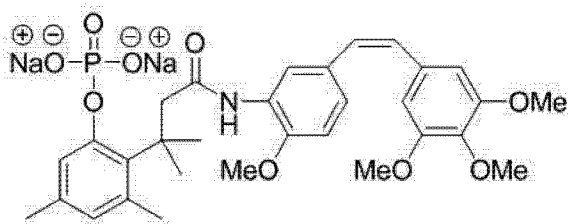
权利要求书3页 说明书7页

(54) 发明名称

考布他汀类似物水溶性前-前药及其制备方法

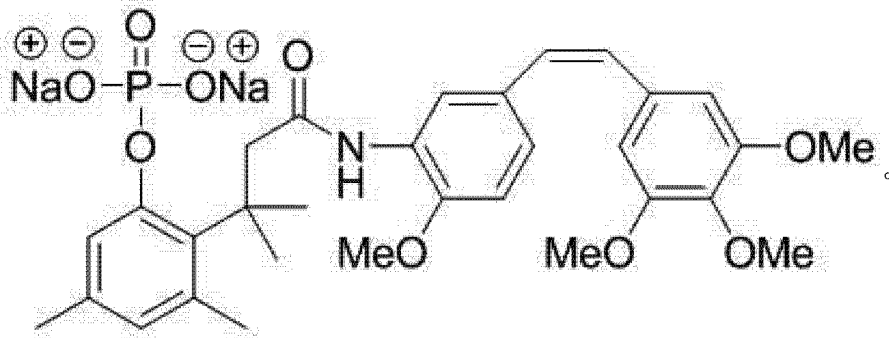
(57) 摘要

本发明涉及一种考布他汀类似物的前-前药及其制备方法。该前-前药的结构式为：



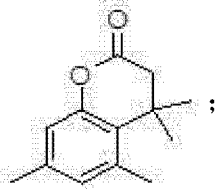
该前-前药改善其转运性能,制成在体内具有良好转运性质、能有效地达到作用靶位的前药。

1. 一种的考布他汀类似物的水溶性前-前药,其特征在于其结构式如下:



2. 一种制备根据权利要求 1 所述的考布他汀类似物的水溶性前-前药的方法,其特征在于该方法的具体步骤为:

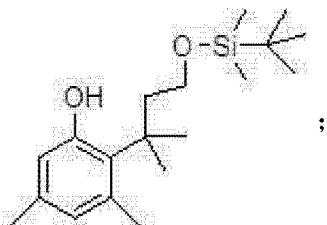
a. 将 3, 5-二甲基苯酚与异戊烯酸甲酯按 1:1.1 ~ 1:1.5 的摩尔比溶于甲基磺酸中,搅拌下回流反应至 TLC 跟踪反应结束;将反应液用水稀释,用乙酸乙酯萃取,有机层用质量百分比浓度为 5% 的  $\text{NaHCO}_3$  洗涤,再用饱和  $\text{NaCl}$  溶液洗涤,无水  $\text{MgSO}_4$  干燥,过滤,滤液旋转蒸发,再经提纯得黄色固体,即为 4, 4, 5, 7-四甲基-3, 4-二氢香豆素,其结构式为:



b. 在惰性气氛保护下,将步骤 a 所得 4, 4, 5, 7-四甲基-3, 4-二氢香豆素在氯化铝锂无水四氢呋喃作溶剂的条件下,还原成 3-(2'-羟基-4', 6'-二甲基苯基)-3, 3-二甲基丙醇,其结构式为:

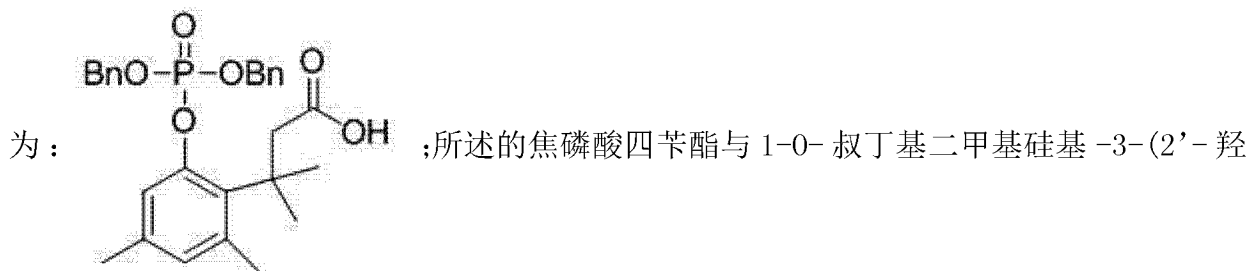


c. 在惰性气氛下,将步骤 b 所得 3-(2'-羟基-4', 6'-二甲基苯基)-3, 3-二甲基丙醇和保护试剂叔丁基二甲基氯硅烷按 1:1.1 ~ 1:1.5 的摩尔比溶于二氯甲烷,在缚酸剂三乙胺的作用下,搅拌反应至 TLC 跟踪反应结束;反应液过滤,滤液旋干后,用二氯甲烷溶解,水洗涤,有机相用无水  $\text{MgSO}_4$  干燥,过滤,滤液旋转蒸发,经分离提纯得到 1-O-叔丁基二甲基硅基-3-(2'-羟基-4', 6'-二甲基苯基)-3, 3-二甲基丙醇,其结构式为:



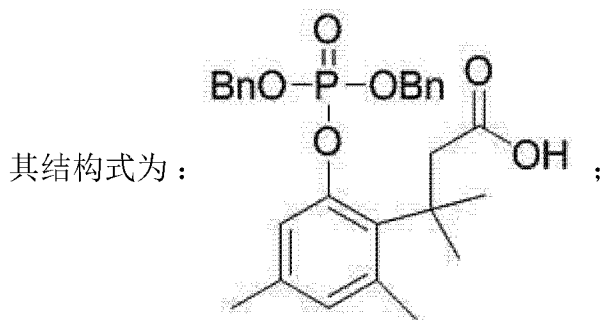
d. 将步骤 c 所得 1-O-叔丁基二甲基硅基-3-(2'-羟基-4', 6'-二甲基苯基)-3, 3-二甲基丙醇和叔丁醇钾按 1:1.1 ~ 1:1.5 的摩尔比溶于四氢呋喃中,回流至反应液由蓝色变为黄色;再加入焦磷酸四苄酯,继续搅拌回流反应至 TLC 跟踪反应结

束；冷至室温后加入石油醚，过滤，滤液去除溶剂，经分离提纯得到 1-0-叔丁基二甲基硅基-3-[2'-氧代(二苄基磷酸酯基)-4', 6'-二甲基苯基]-3, 3-二甲基丙醇，其结构式

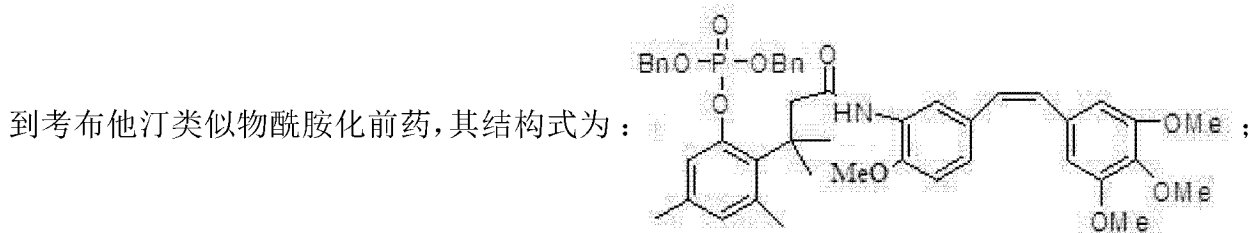


基-4', 6'-二甲基苯基)-3, 3-二甲基丙醇的摩尔比为：1:1.1 ~ 1:1.5；

e. 在冰水浴中，将步骤 d 所得 1-0-叔丁基二甲基硅基-3-(2'-羟基-4', 6'-二甲基苯基)-3, 3-二甲基丙醇和氟化钾按 1:4 ~ 1:7 的摩尔比溶于丙酮中，在缓慢滴加催化剂用量的 Jones 试剂，继续搅拌反应至 TLC 跟踪反应结束；向反应液中滴加异丙醇至反应液由黄绿色变成土绿色，继续搅拌至反应液呈蓝绿色；除去溶剂得深绿色固体，用乙酸乙酯溶解，水洗，用乙酸乙酯萃取，有机相用饱和 NaCl 溶液洗，干燥，过滤，去除溶剂，再经提纯得白色固体，即为 3-[2'-氧代(二苄基磷酸基)-4', 6'-二甲基苯基]-3, 3-二甲基丙酸，



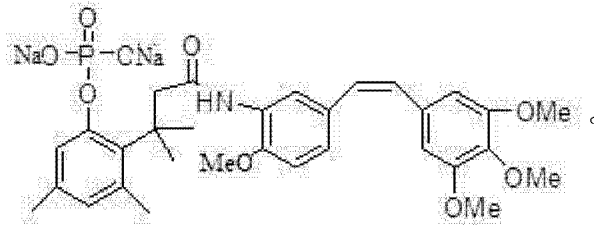
f. 将步骤 e 所得 3-[2'-氧代(二苄基磷酸基)-4', 6'-二甲基苯基]-3, 3-二甲基丙酸和亚硫酰氯按 1:2 ~ 1:5 的摩尔比溶于四氢呋喃溶剂中，回流反应 4 小时，除去溶剂和过量的亚硫酰氯，随后再次加入无水四氢呋喃溶解反应残留物，再加入 cis-1, 2-(3, 4, 4, 5-四甲氧基-3'-氨基)二苯乙烯，室温反应至 TLC 跟踪反应完全，经分离纯化后，得



所述的 3-[2'-氧代(二苄基磷酸基)-4', 6'-二甲基苯基]-3, 3-二甲基丙酸与 cis-1, 2-(3, 4, 4, 5-四甲氧基-3'-氨基)二苯乙烯的摩尔比为：1:0.5 ~ 1:1；

g. 将步骤 f 所得考布他汀类似物酰胺化前药溶于乙腈中，在冰水浴条件下，滴加三甲基溴硅烷，继续搅拌反应至 TLC 跟踪反应完全，再加入甲醇钠的甲醇溶液，室温搅拌反应有白色沉淀生成；加入大量丙酮溶液搅拌过夜，抽滤得白色粉末固体，即为考布他汀类似物的

水溶性前 - 前药, 其结构式为:



## 考布他汀类似物水溶性前 - 前药及其制备方法

### 技术领域

[0001] 本发明涉及一种水溶性的考布他汀类似物(Combretastatin A-4 analogue)的前 - 前药及其制备方法。

### 背景技术

[0002] 考布他汀类似物是一类小分子肿瘤血管靶向阻断试剂(Vascular Disrupting Agents, VDA)。它能针对肿瘤血管显示出特异性靶向和阻断破坏已生成的肿瘤血管,使肿瘤得不到氧气和营养,直至肿瘤“饿死”。因此,对于现有化疗和放疗不能轻易杀死的肿瘤核心部位的癌细胞,考布他汀类似物可以从内到外地彻底杀死(*British Journal of Cancer* 110, 2170-2177 (29 April 2014))。

[0003] 考布他汀类似物是一类顺式 1,2-二苯乙烯芳胺衍生物。由于其水溶性非常低,限制了临床应用。目前,考布他汀类似物的丝氨酸盐酸盐(AVE8062)水溶性前药由赛诺飞 - 安万特制药公司研发进入 II 期临床研究。但仍存在着水解稳定性差,体内转运性质不好,毒性较大等问题。(Lancet Oncol. 2015 Apr 8.)

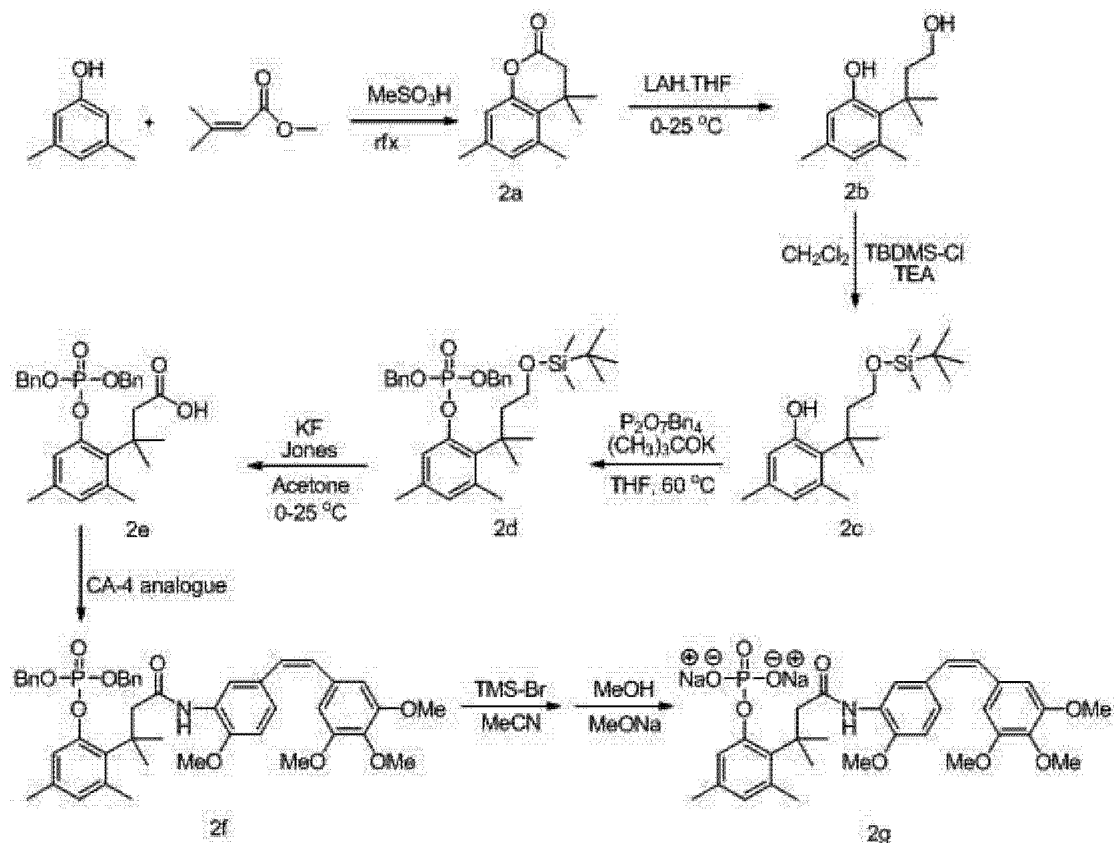
前药(prodrug)设计已成为药物设计领域中重要的有效手段之一。关于前药概念和应用已有诸多专利申请并获权。但是,这样的前药常常存在一些问题,如根据特异性靶位裂解机制(如酶活性)设计的前药,往往因达不到靶位组织而失效;为改善水溶性而设计的注射用前药,会因其不稳定,在溶液中易分解而不能应用等。克服前药的上述缺点,改善前药的性质,目前看来较有前途的方法是采用串联潜伏化(Cascade Latentiation)方法,即设计双前药(Double prodrug)或前 - 前药(Pro-prodrug)(Bundgaard H. The double prodrug concept and its applications. *Adv Drug Delivery Rev* 1999; 3: 39)。例如:将在特异性部位裂解的前药,进一步潜伏化,改善其转运性能,制成在体内具有良好转运性质,能有效地到达作用靶位的前药的前药。再如:采用串联潜伏化,使前药具有较理想的性质,即同时具有体外的足够稳定性和体内再生母体药物的高度敏感性。一般的思路是使体外足够稳定的双前药在体内先经酶解成前药,然后经酶或非酶分解迅速释放出母体药物,从而发挥药效。更进一步地研究发现:双前药或前 - 前药在体内先经酶解生成前药,而后经酶或非酶的化学作用迅速释放出母体药物,发挥药效。前期研究表明,化合物 3-(2'-羟基-4',6'-二甲基苯基)-3,3-二甲基丙酸的酰胺形式在人体内 pH 值环境下具有快速反应活性,可以满足双前药设计的要求。Milstien 和 Cohen 小组的研究(*J. Am. Chem. Soc.* 1972, 94 (26), 9158-9165)以及 Caswell 和 Schmir 小组的研究(*J. Am. Chem. Soc.* 1980, 102 (14), 4815-4821)都表明 3,3 位上二甲基和 6' 位上的甲基组成一个所谓“三甲基锁”效应,使得其分子具有快速内酯化作用。正是由于这个特性,它可以很好的用来设计胺类化合物的前药。

### 发明内容

[0004] 本发明的目的之一在于提供一种考布他汀类似物前 - 前药。

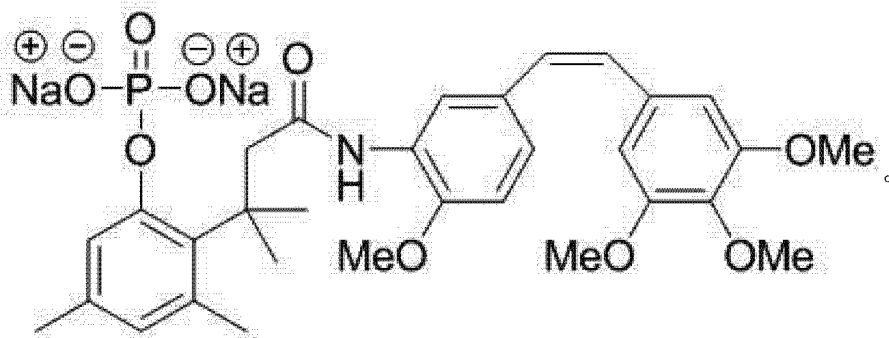
[0005] 本发明的目的之二在于提供该前-前药的制备方法。

[0006] 本发明创造性的运用“磷酸钠盐”水溶性前药和“羟基-酰胺类化合物的‘三甲基锁效应’，提高体内传运性能”的理念，设计合成考布他汀类似物的前-前药，首先构筑具有“三甲基锁效应”的化合物 2c。用 3, 5-二甲基苯酚和异戊烯酸甲酯在甲基磺酸溶液中回流反应，得到 4, 4, 5, 7-四甲基-3, 4-二氢香豆素(2a)。随后 2a 在氢化铝锂作还原剂，无水四氢呋喃作溶剂的条件下，还原成 3-(2'-羟基-4', 6'-二甲基苯基)-3, 3-二甲基丙醇(2b)。化合物 2b 溶于二氯甲烷，加入保护试剂叔丁基二甲基氯硅烷，在缚酸剂三乙胺的作用下，室温反应 24 小时，得到 1-O-叔丁基二甲基硅基-3-(2'-羟基-4', 6'-二甲基苯基)-3, 3-二甲基丙醇(2c)。接着实施磷酸酯化，形成水溶性磷酸二钠盐前药。化合物 2c 溶于无水四氢呋喃，在叔丁醇钾和焦磷酸四苄酯作用下，60°C 反应 1 小时，得到 1-O-叔丁基二甲基硅基-3-[2'-氧代(二苄基磷酸酯基)-4', 6'-二甲基苯基]-3, 3-二甲基丙醇(2d)，化合物 2d 溶解在丙酮中，加入氟化钾后，滴入新制 Jones 试剂，反应后得 3-[2'-氧代(二苄基磷酸基)-4', 6'-二甲基苯基]-3, 3-二甲基丙酸(2e)。在四氢呋喃溶剂中，化合物 2e 在搅拌下溶解，再加入新蒸的亚硫酰氯，加热回流 4 小时，减压除去溶剂和过量的亚硫酰氯，随后再次加入无水四氢呋喃溶解反应余留物，加入 cis-1, 2-(3, 4, 4', 5-四甲氧基-3'-氨基)二苯乙烯(考布他汀类似物; Combretastatin A-4 analogue)，室温反应过夜，柱层析分离纯化后，得到考布他汀类似物酰胺化前药(2f)。考布他汀类似物酰胺化前药(2f)溶于干燥乙腈中，在冰水浴条件下，滴加三甲基溴硅烷，用薄板层析(TCL)跟踪反应完全后，加入甲醇钠/甲醇溶液，室温搅拌下，出现大量沉淀时，加入丙酮，搅拌过夜至沉淀完全，得考布他汀类似物水溶性前-前药 2g，该方法的合成路线为：



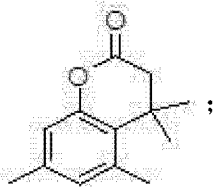
为实现上述目的,本发明采用如下技术方案:

一种的考布他汀类似物的水溶性前-前药,其特征在于其结构式如下:

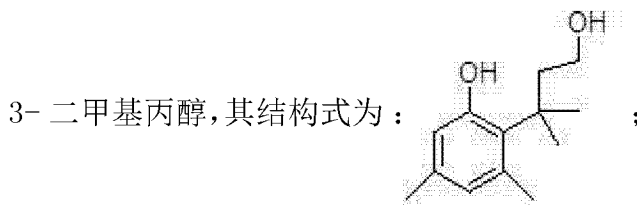


[0007] 一种制备上述的考布他汀类似物的水溶性前-前药的方法,其特征在于该方法的具体步骤为:

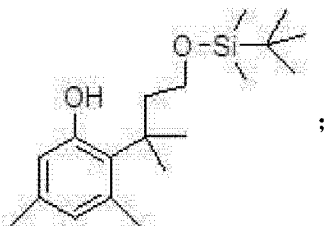
a. 将 3, 5-二甲基苯酚与异戊烯酸甲酯按 1:1.1 ~ 1:1.5 的摩尔比溶于甲基磺酸中,搅拌下回流反应至 TLC 跟踪反应结束;将反应液用水稀释,用乙酸乙酯萃取,有机层用质量百分比浓度为 5% 的  $\text{NaHCO}_3$  洗涤,再用饱和  $\text{NaCl}$  溶液洗涤,无水  $\text{MgSO}_4$  干燥,过滤,滤液旋转蒸发,再经提纯得黄色固体,即为 4, 4, 5, 7-四甲基-3, 4-二氢香豆素,其结构式为:



b. 在惰性气氛保护下,将步骤 a 所得 4, 4, 5, 7-四甲基-3, 4-二氢香豆素在氢化铝锂无水四氢呋喃作溶剂的条件下,还原成 3-(2'-羟基-4', 6'-二甲基苯基)-3, 3-二甲基丙醇,其结构式为:

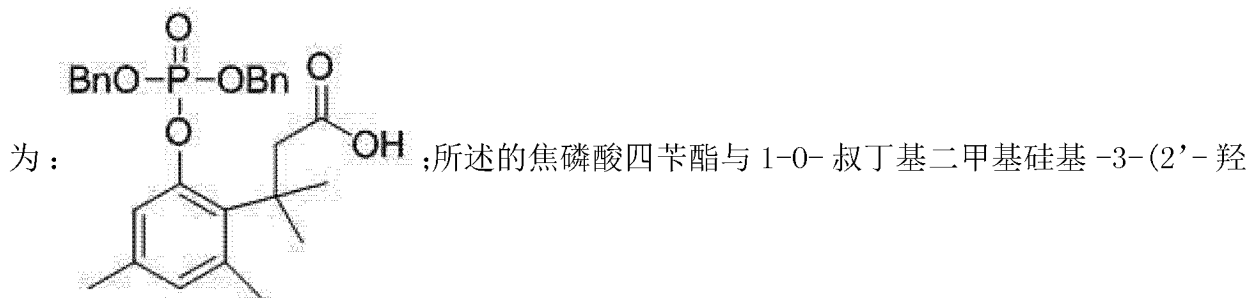


c. 在惰性气氛下,将步骤 b 所得 3-(2'-羟基-4', 6'-二甲基苯基)-3, 3-二甲基丙醇和保护试剂叔丁基二甲基氯硅烷按 1:1.1 ~ 1:1.5 的摩尔比溶于二氯甲烷,在缚酸剂三乙胺的作用下,搅拌反应至 TLC 跟踪反应结束;反应液过滤,滤液旋干后,用二氯甲烷溶解,水洗涤,有机相用无水  $\text{MgSO}_4$  干燥,过滤,滤液旋转蒸发,经分离提纯得到 1-O-叔丁基二甲基硅基-3-(2'-羟基-4', 6'-二甲基苯基)-3,3-二甲基丙醇,其结构式为:



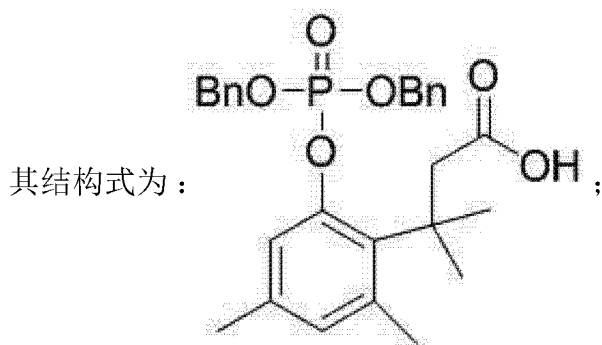
d. 将步骤 c 所得 1-O-叔丁基二甲基硅基-3-(2'-羟基-4', 6'-二甲基苯基)-3,3-二甲基丙醇和叔丁醇钾按 1:1.1 ~ 1:1.5 的摩尔比溶于四氢呋喃中,回流至反应液由蓝色变为黄色;再加入焦磷酸四苄酯,继续搅拌回流反应至 TLC 跟踪反应结

束；冷至室温后加入石油醚，过滤，滤液去除溶剂，经分离提纯得到 1-O-叔丁基二甲基硅基-3-[2'-氧代(二苄基磷酸酯基)-4', 6'-二甲基苯基]-3, 3-二甲基丙醇，其结构式

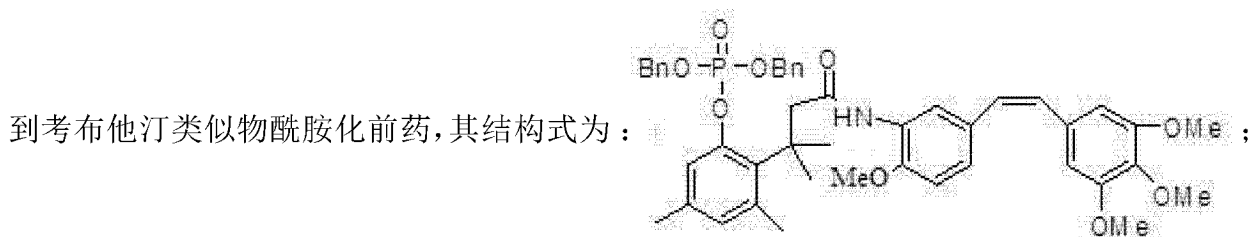


基-4', 6'-二甲基苯基)-3, 3-二甲基丙醇的摩尔比为：1:1.1 ~ 1:1.5；

e. 在冰水浴中，将步骤 d 所得 1-O-叔丁基二甲基硅基-3-(2'-羟基-4', 6'-二甲基苯基)-3, 3-二甲基丙醇和氟化钾按 1:4 ~ 1:7 的摩尔比溶于丙酮中，在缓慢滴加催化剂用量的 Jones 试剂，继续搅拌反应至 TLC 跟踪反应结束；向反应液中滴加异丙醇至反应液由黄绿色变成土绿色，继续搅拌至反应液呈蓝绿色；除去溶剂得深绿色固体，用乙酸乙酯溶解，水洗，用乙酸乙酯萃取，有机相用饱和 NaCl 溶液洗，干燥，过滤，去除溶剂，再经提纯得白色固体，即为 3-[2'-氧代(二苄基磷酸基)-4', 6'-二甲基苯基]-3, 3-二甲基丙酸，



f. 将步骤 e 所得 3-[2'-氧代(二苄基磷酸基)-4', 6'-二甲基苯基]-3, 3-二甲基丙酸和亚硫酸氯按 1:2 ~ 1:5 的摩尔比溶于四氢呋喃溶剂中，回流反应 4 小时，除去溶剂和过量的亚硫酸氯，随后再次加入无水四氢呋喃溶解反应残留物，再加入 cis-1, 2-(3, 4, 4, 5-四甲氧基-3'-氨基)二苯乙烯，室温反应至 TLC 跟踪反应完全，经分离纯化后，得

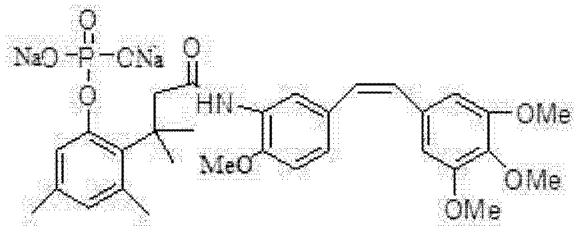


所述的 3-[2'-氧代(二苄基磷酸基)-4', 6'-二甲基苯基]-3, 3-二甲基丙酸与 cis-1, 2-(3, 4, 4, 5-四甲氧基-3'-氨基)二苯乙烯的摩尔比为：1:0.5 ~ 1:1；

g. 将步骤 f 所得考布他汀类似物酰胺化前药溶于乙腈中，在冰水浴条件下，滴加三甲基溴硅烷，继续搅拌反应至 TLC 跟踪反应完全，再加入甲醇钠的甲醇溶液，室温搅拌反应有白色沉淀生成；加入大量丙酮溶液搅拌过夜，抽滤得白色粉末固体，即为考布他汀类似物的

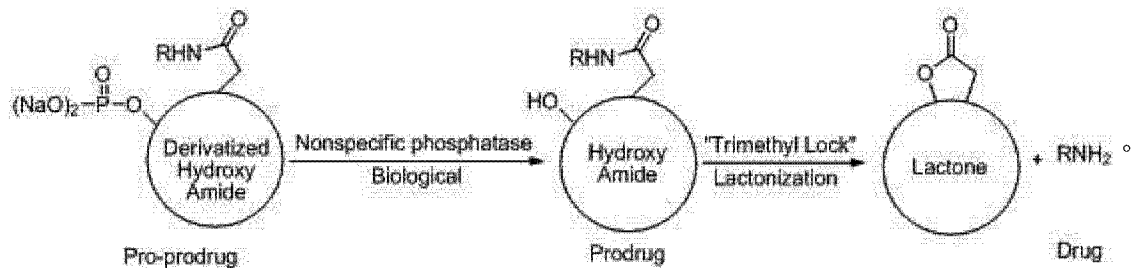


水溶性前-前药,其结构式为:



[0008] 本发明所涉及的考布他汀类似物的水溶性前-前药是一种新颖的控释型前药。由国家上海新药安全评价研究中心按急性毒理试验规范标准进行测试。该受试物的类似物万艾可的小鼠急性毒性试验资料显示,当剂量达到 1000 mg/kg 时,动物出现死亡。故本试验初步拟定剂量为 300、500、1000 mg/kg,并于给药后第四天增加 2000 mg/kg 剂量组,观察单次给药后动物的毒性反应和死亡情况。其急性毒理试验显示 MTD 为 2000mg/kg。

[0009] 本发明通过焦磷酸四苄酯,使得酚羟基磷酸酯化,形成磷酸钠盐水溶性前药。用 3-(2'-羟基-4', 6'-二甲基苯基)-3, 3-二甲基丙酸,构筑“三甲基锁”效应,形成前-前药,在体内迅速地酯化靶向释放母体药物。该前-前药改善其转运性能,在体内具有良好转运性质、能有效地达到作用靶位,其释放母体药物过程如下式所示:



### 具体实施方式

[0010] 以下每一实施例均为考布他汀类似物的水溶性前-前药的制备方法,它们只用于说明本发明,并非对本发明的限定。

[0011] 实施例一:制备 4, 4, 5, 7-四甲基-3, 4-二氢香豆素(2a)

称取 3, 5-二甲基苯酚(5.002 g 41 mmol)加入装有 5 ml 甲基磺酸溶液的 50 ml 茄形瓶中,搅拌下再加入异戊烯酸甲酯(5.161 g 45.2 mmol),加入后溶液呈红褐色。在茄形瓶上依次装好球形冷凝管、干燥管,油浴加热至 80℃ 磁力搅拌,冷凝回流, TLC 跟踪(石油醚:乙酸乙酯=1:1),反应结束(约 12 小时)。将反应液加 800 ml 水稀释,用乙酸乙酯萃取(200 ml×2),合并有机层,5% NaHCO<sub>3</sub>洗涤(200 ml×3),再用 100 ml 饱和 NaCl 溶液洗涤,无水 MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤,滤液旋转蒸发得黄色固体,用乙酸乙酯-石油醚重结晶,过滤得白色晶状固体,真空干燥(40℃),称重得 7.344 g,产率:87.8%;mp 89-90℃;

化合物 2a: <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.741 (1H, d, J = 0.5 Hz); 6.711 (1H, d, J = 0.5Hz); 2.589 (2H, s); 2.457 (3H, s); 2.270 (3H, s); 1.434 (6H, s)。

[0012] 实施例二:制备 3-(2'-羟基-4', 6'-二甲基苯基)-3, 3-二甲基丙醇(2b)

称取 LAH (1 equiv 0.951 g)溶于 40 ml 新蒸四氢呋喃溶液于 100 ml 三口瓶中,冰浴下搅拌呈灰色悬浮液,再称取化合物 2a(5.109 g 25 mmol)溶于 18 ml 新蒸四氢呋喃溶液,氩气保护下缓慢滴入上述 LAH 的四氢呋喃溶液中,有气体生成。滴毕,自然升温至室温,搅拌反应 1 小时, TLC 跟踪反应结束(石油醚:乙酸乙酯=2:1)。于上述反应液中缓慢滴加

饱和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  溶液淬灭至不再冒泡,溶液成白色悬浊液。过滤(加一层硅藻土助滤、吸附),滤液加 100 ml 水混合,用乙醚萃取(50 ml $\times$ 3),合并有机相,无水  $\text{MgSO}_4$ 干燥,过滤,滤液旋转蒸发除溶剂得无色粘稠液,用乙酸乙酯-正己烷重结晶,过滤得白色亮晶状固体,真空干燥(40 $^\circ\text{C}$ ),称重得 4.655 g,产率:89.4%;mp 112-114 $^\circ\text{C}$ ;

化合物 2b:  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.487 (1H, d,  $J = 0.5\text{Hz}$ ), 6.334 (1H, d,  $J = 0.5\text{Hz}$ ), 5.867 (1H, br), 3.624 (2H, t,  $J = 7.0\text{ Hz}$ ), 2.471 (3H, s), 2.233 (2H, t,  $J = 7.0\text{ Hz}$ ), 2.166 (3H, s), 1.548 (6H, s)。

[0013] 实施例三:制备 1-O-叔丁基二甲基硅基-3-(2'-羟基-4',6'-二甲基苯基)-3,3-二甲基丙醇(2c)

称取化合物 2b (1.165 g 6.5 mmol)于 100 ml 三口瓶中,再加入叔丁基二甲基氯硅烷(0.932 g 7.15 mmol),氩气保护下溶于 20 ml 二氯甲烷中,冰浴,搅拌约 10 分钟。通过恒压滴液漏斗滴加三乙胺(3.4 ml)的二氯甲烷溶液 6 ml 于三口瓶中,滴速 1d/(6~7)S。滴加完毕后除去冰浴,自然升温至室温,反应体系呈浅茶色。搅拌反应 24 h,反应液变澄清,TLC 跟踪反应结束(石油醚:乙酸乙酯=1:1),反应停止。反应液过滤,滤液旋干后,再加入 25 ml 二氯甲烷溶解,用水洗涤(10 ml $\times$ 4),合并有机相,无水  $\text{MgSO}_4$ 干燥,过滤,滤液旋转蒸发得白色固体,用乙酸乙酯-正己烷重结晶,过滤得无色晶状固体,真空干燥(40 $^\circ\text{C}$ ),称重得 2.064 g,产率:98.6%;

化合物 2c:  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.487 (1H, d,  $J = 0.5\text{Hz}$ ), 6.409 (1H, d,  $J = 0.5\text{Hz}$ ), 5.622 (1H, br), 3.590 (2H, t,  $J = 7.0\text{ Hz}$ ), 2.449 (3H, s), 2.183 (3H, s), 2.108 (2H, t,  $J = 7.0\text{ Hz}$ ), 1.545 (6H, s), 0.868 (9H, s), 0.013 (6H, s)。

[0014] 实施例四:制备 1-O-叔丁基二甲基硅基-3-[2'-氧代(二苄基磷酸基)-4',6'-二甲基苯基]-3,3-二甲基丙醇(2d)

称取化合物 2c (0.252 g 0.78 mmol)溶解在 20 ml 新蒸 THF 溶液于 100 ml 三口瓶中,搅拌下再加入叔丁醇钾(0.1 g 0.86 mmol)于瓶内,溶液呈蓝色。油浴加热至 60 $^\circ\text{C}$ ,回流约 5 分钟后溶液由蓝色变为黄色。趁热加入焦磷酸四苄酯(0.463 g 0.86 mmol),继续搅拌,有乳白色沉淀生成。在回流下继续反应 1 小时,TLC 跟踪反应结束(石油醚:乙酸乙酯=3:2),反应停止加热,冷至室温后加入 30 ml 石油醚,过滤,除去不溶物,滤液为浅黄色清液,减压除溶剂,得一黄色油状物。柱层析分离提纯(洗脱剂:乙酸乙酯:石油醚=1:3),旋蒸除溶剂,得浅黄色油状物,真空干燥(40 $^\circ\text{C}$ ),称重得 0.394g,产率:87.2%。

[0015] 化合物 2d:  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.135 (10H, m), 6.838 (1H, d,  $J = 0.5\text{Hz}$ ), 6.654 (1H, d,  $J = 0.5\text{Hz}$ ), 5.171 (4H, d,  $J = 8.0\text{ Hz}$ ), 3.562 (2H, t,  $J = 7.0\text{ Hz}$ ), 2.462 (3H, s), 2.149 (3H, s), 2.096 (2H, t,  $J = 7.0\text{ Hz}$ ), 1.598 (6H, s), 0.921 (9H, s), 0.021 (6H, s)。

[0016] 实施例五:制备 3-[2'-氧代(二苄基磷酸基)-4',6'-二甲基苯基]-3,3-二甲基丙醇(2e)

称取化合物 2d (0.394 g 0.68 mmol)溶解在 5 ml 丙酮于 25 ml 三口瓶中,冰浴,再加入氟化钾(0.040 g 2.72 mmol)于瓶内,搅拌 5 分钟。滴液漏斗缓慢滴加 0.6 ml 新制 Jones 试剂于反应瓶中,溶液呈褐色伴随沉淀生成,继续搅拌反应 2 小时,TLC 跟踪反应结束(石油醚:乙酸乙酯=3:2)。向反应瓶中滴加异丙醇 2.7 ml,溶液由黄绿色变成土绿色,继续搅

拌 20 分钟,溶液呈蓝绿色。将反应液转移至 50 ml 单口瓶,旋转蒸发除去溶剂得深绿色固体。将深绿色固体用 12 ml 乙酸乙酯溶解,15 ml H<sub>2</sub>O 洗,分离有机相。水相用乙酸乙酯萃取(10 ml×3),合并有机相。饱和 NaCl 溶液洗(10 ml×2),无水 MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤,滤液旋转蒸发除溶剂得黄绿色油状物,用乙醚-正己烷重结晶,过滤得白色固体,真空干燥(40℃),称重得 0.247 g,产率:75.4%;

化合物 2e: <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.804 (1H, br), 7.367 (10H, m), 6.929 (1H, d, J = 0.5Hz), 6.735 (1H, d, J = 0.5Hz), 5.141 (4H, d, J = 8.0 Hz), 2.795 (2H, s), 2.475 (3H, s), 2.103 (3H, s), 1.512 (6H, s)。

[0017] 实施例六:制备考布他汀类似物和 2e 的酰胺化产物(2f)

称取化合物 2e (0.531 g 1.1 mmol) 于 50 ml 茄型瓶中,加入 40 ml 新蒸 THF,搅拌溶解,再加入 SOCl<sub>2</sub> (0.17 ml ;2.3 mmol),装好带有干燥管的球形冷凝管,加热回流反应 4 小时。反应结束后停止加热,稍冷后减压蒸除溶剂及多余的 SOCl<sub>2</sub>,得一浅黄色油状物。将油状物溶于 40 ml 新蒸 THF,搅拌下加入考布他汀类似物 (0.182 g 0.55 mmol),室温搅拌反应过夜,TLC 跟踪反应完全。减压除溶剂,将油状物柱层析分离收集产物点,旋蒸除溶剂得茶色油状物 0.402 g,产率 90%。

[0018] 化合物 2f: <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.238 (1H, br), 7.670 (1H, s), 7.291 (10H, m), 7.114 (1H, s),6.931 (1H, d, J = 0.5Hz), 6.920 (1H, q, J = 8.5Hz),6.722 (1H, d, J = 0.5Hz),6.708 (1H, s), 6.582 (1H, d, J = 8.5Hz), 6.465 (1H, d, J = 12.5Hz), 6.386 (1H, d, J = 12.5Hz), 5.108 (4H, d, J = 8Hz), 3.825 (3H, s),3.772 (3H, s), 3.645 (6H, s), 2.879 (2H, s), 2.467 (3H, s), 2.158 (3H, s), 1.647 (6H, s)。

[0019] 实施例七:制备考布他汀类似物水溶性前-前药(2g)

称取化合物 2f (1.427g 1.8mmol) 于 50ml 圆底烧瓶中,加入已干燥的乙腈 9ml,冰浴下搅拌溶解。恒压滴液漏斗滴加三甲基溴硅烷(0.6ml 4.5mmol),溶液由无色变为紫色,继续搅拌,溶液颜色逐渐变浅,TLC 跟踪反应,反应完全后加入甲醇钠(195mg 3.6mmol)和甲醇溶液 18ml,室温搅拌,有白色沉淀生成。加入大量丙酮溶液搅拌过夜,抽滤得白色粉末固体,真空干燥(40℃),称重得 0.8972 g,产率:75.8%;

化合物 2g: <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 8.226 (1H, br), 7.645 (1H, s), 7.117 (1H, s),6.923 (1H, d, J = 0.5Hz), 6.878 (1H, q, J = 8.5Hz),6.767 (1H, d, J = 0.5Hz), 6.718 (1H, s), 6.585 (1H, d, J = 8.5Hz), 6.457 (1H, d, J = 12Hz), 6.382 (1H, d, J = 12.5Hz),3.834 (3H, s),3.766 (3H, s), 3.638 (6H, s), 2.855 (2H, s), 2.439 (3H, s), 2.143 (3H, s), 1.623 (6H, s)。