



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106573904 A

(43)申请公布日 2017.04.19

(21)申请号 201580039663.7

S·H·图马拉 R·彭马斯塔

(22)申请日 2015.05.19

D·A·沃尔什

(30)优先权数据

62/000,800 2014.05.20 US

62/006,360 2014.06.02 US

(74)专利代理机构 上海专利商标事务所有限公
司 31100

代理人 陈扬扬 陶家蓉

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2017.01.19

(51)Int.Cl.

G07D 307/93(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2015/031616 2015.05.19

(87)PCT国际申请的公布数据

W02015/179427 EN 2015.11.26

(71)申请人 朗格生物技术公共公益股份有限公
司

地址 美国马里兰州

权利要求书9页 说明书69页

(72)发明人 H·巴特拉 S·M·图拉达尔

按照条约第19条修改的权利要求书9页

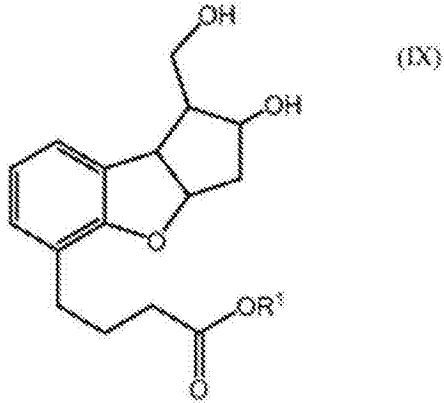
(54)发明名称

用于产生贝前列素及其衍生物的方法

(57)摘要

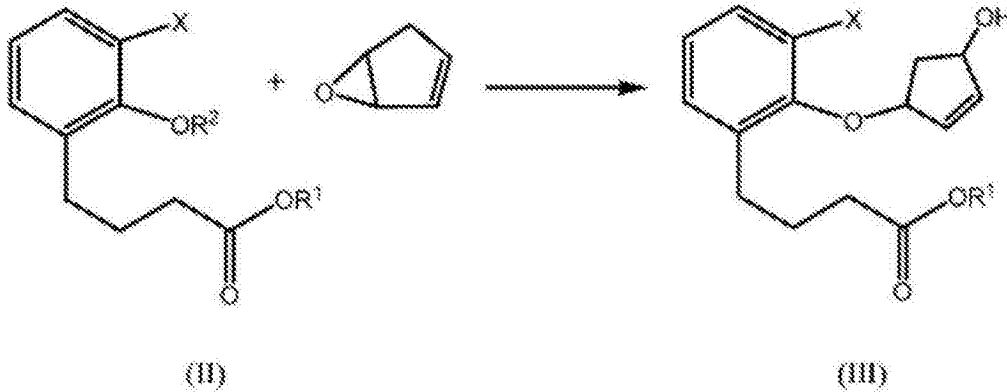
本发明涉及制备贝前列素和贝前列素的新合成中间体的方法。在一个方面中,提供了通过自由基环化途径产生通式(I)所述的药物化合物的方法。该方法以比已知合成方法更少的步骤完成并且可进行以制备商业上可用的量。在另一个方面中,提供了合成方法来产生贝前列素及其衍生物,其是立体选择性的、高效的、可放大的和经济的。在另一个方面中,通过上述方法产生基本异构纯的化合物和中间体。

1. 一种制备由结构式 (IX) 表示的贝前列素酯二醇化合物的方法:

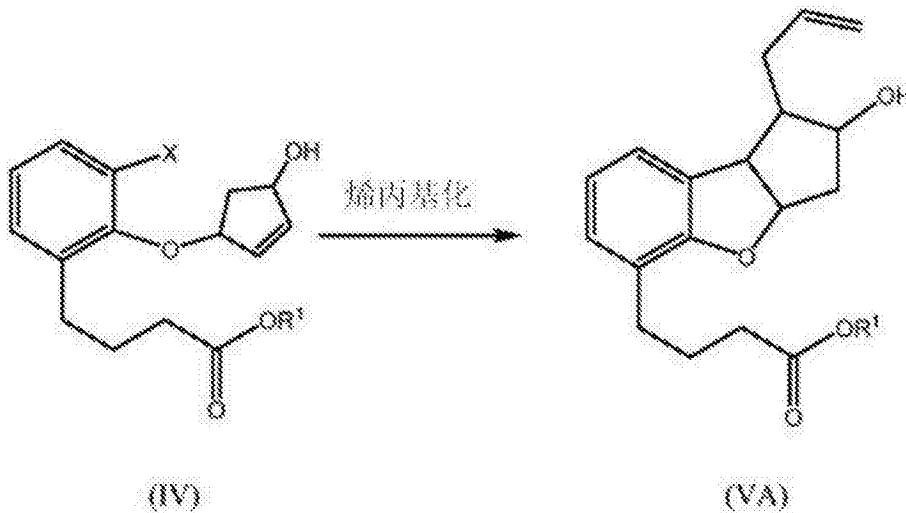


包括:

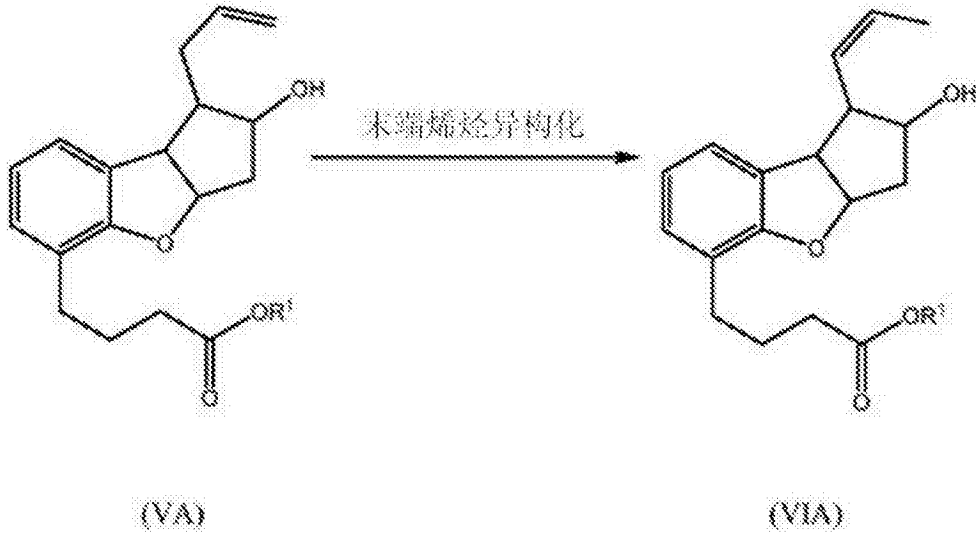
(i) 在钼催化剂存在下,使取代的卤酚与6-氧杂二环[3.1.0]己-2-烯反应以形成由结构式 (III) 表示的醚化合物:



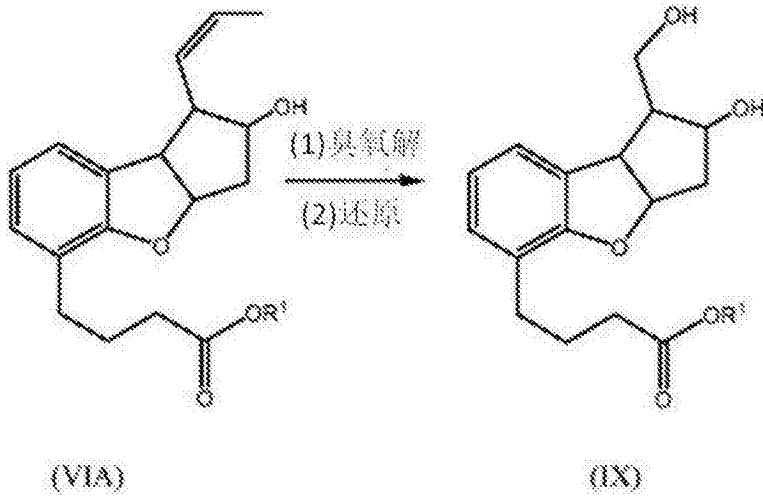
(ii) 在AIBN存在下用烯丙基三丁基锡烷来烯丙基化式 (III) 的化合物以形成烯丙基化产物 (VA)



(iii) 使式 (VA) 的末端烯烃化合物经过末端烯烃异构化以形成式 (VIA) 的化合物;并且



(iv) 臭氧解并还原式 (VIA) 的化合物以提供式 (IX) 的二醇



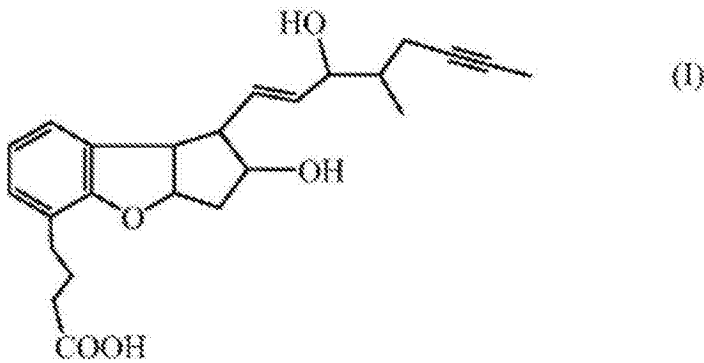
其中：

X是F、Cl、Br或I；

R¹是烷基、环烷基或TBDMS；并且

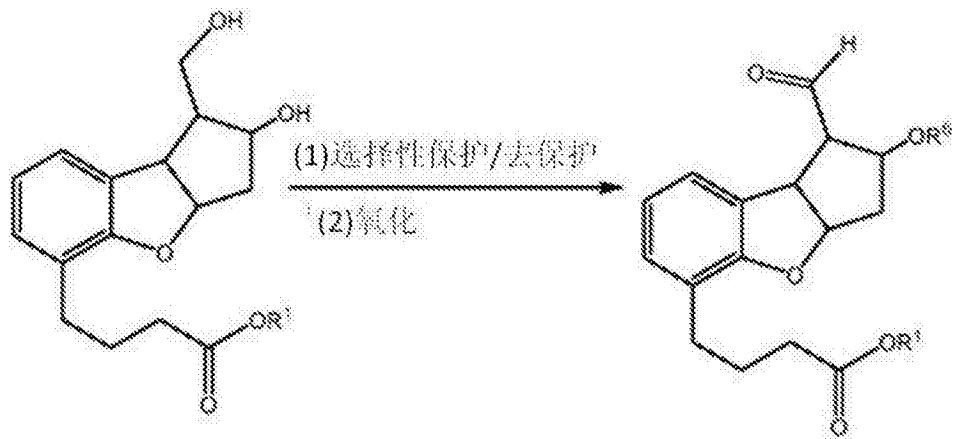
R²独立地是H或醇保护基团。

2. 如权利要求1所述的方法，还包括将式 (IX) 的贝前列素酯二醇化合物转化成由结构式 (I) 表示的化合物：



及其盐；包括：

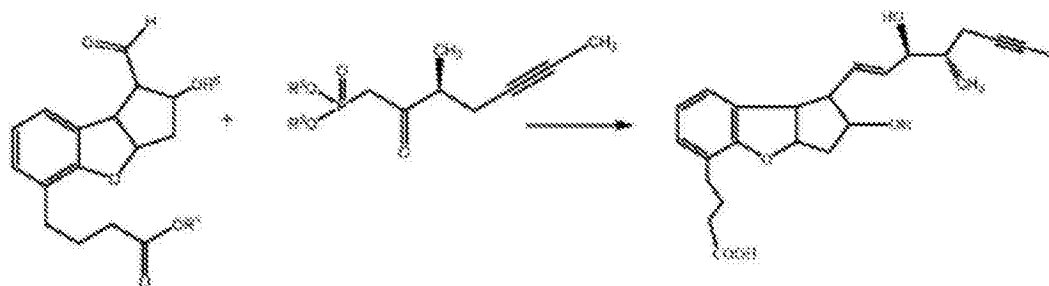
(v) 将式 (IX) 的二醇转化成式 (VIII A) 的保护的醛；并且



(IX)

(VIII A)

(vi) 将式 (VIII A) 的保护的醛与式 (X) 的磷酸酯反应以获得式 (I) 的化合物



(VIII A)

(X)

(I)

其中：

R¹是烷基、环烷基或TBDMS；

R³是具有1-4个碳原子的直链或支链烷基；并且

R⁶是醇保护基团。

3. 如权利要求1所述的方法，其特征在于，R¹是甲基或乙基。

3. 如权利要求1所述的方法，其特征在于，所述钯催化剂是PdCl₂(PPh₃)₂。

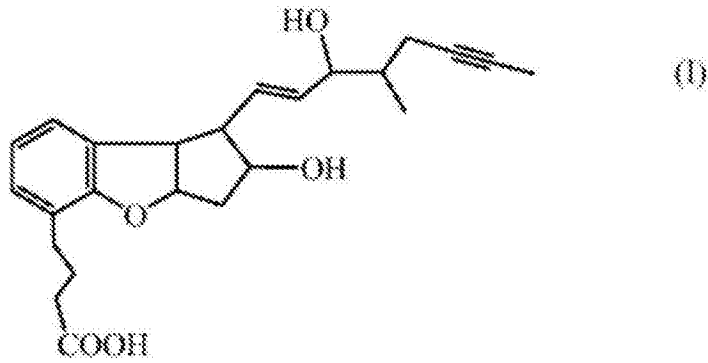
4. 如权利要求1所述的方法，其特征在于，在烯丙基化试剂存在下进行所述烯丙基化反应。

5. 如权利要求4所述方法，其特征在于，所述烯丙基化试剂是烯丙基三丁基锡。

6. 如权利要求1所述的方法，其特征在于，在过渡金属催化剂存在下进行末端烯烃异构化反应。

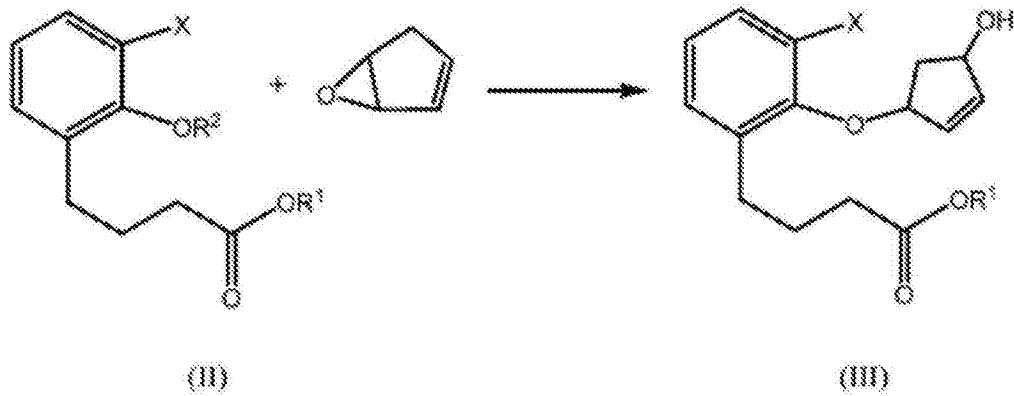
7. 如权利要求6所述的方法，其特征在于，所述过渡金属催化剂是羰基氯化三(三苯基膦)钌(II)。

9. 一种制备由结构式 (I) 表示的化合物及其盐的方法：

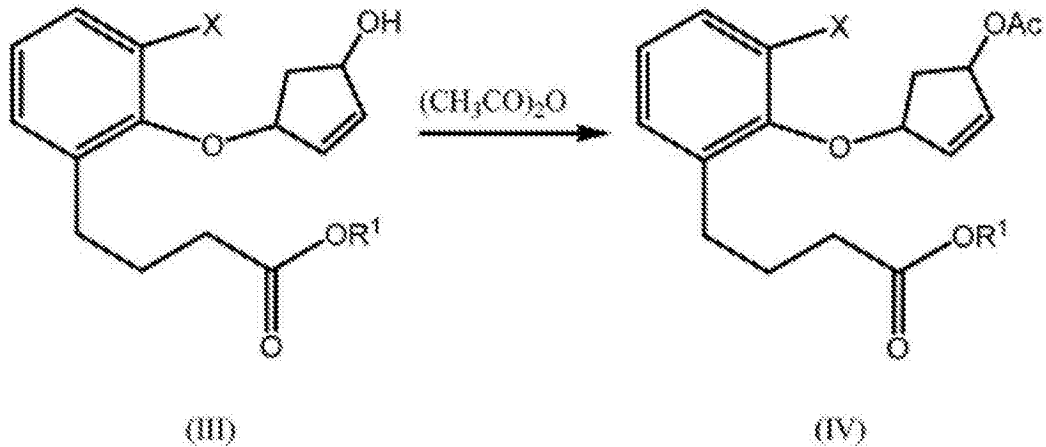


包括：

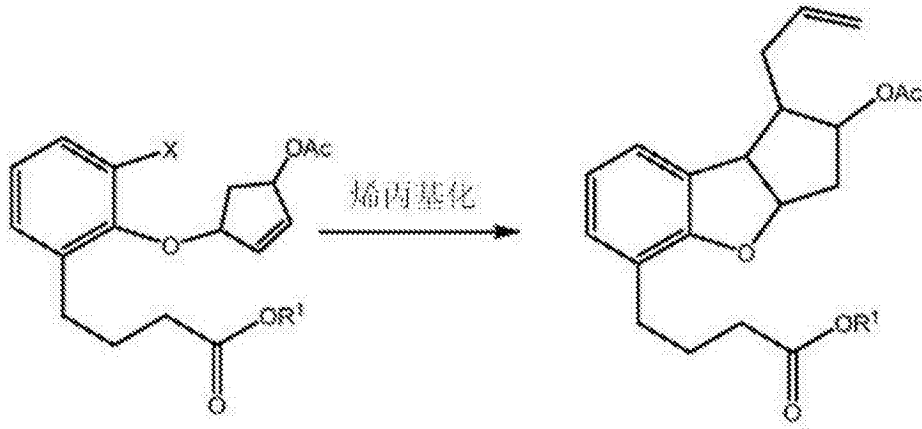
(a) 在钨催化剂存在下，使取代的卤酚与6-氧杂二环[3.1.0]己-2-烯反应以形成由结构式(III)表示的醚化合物：



(b) 乙酰化式(III)的醚化合物以形成式(IV)的化合物



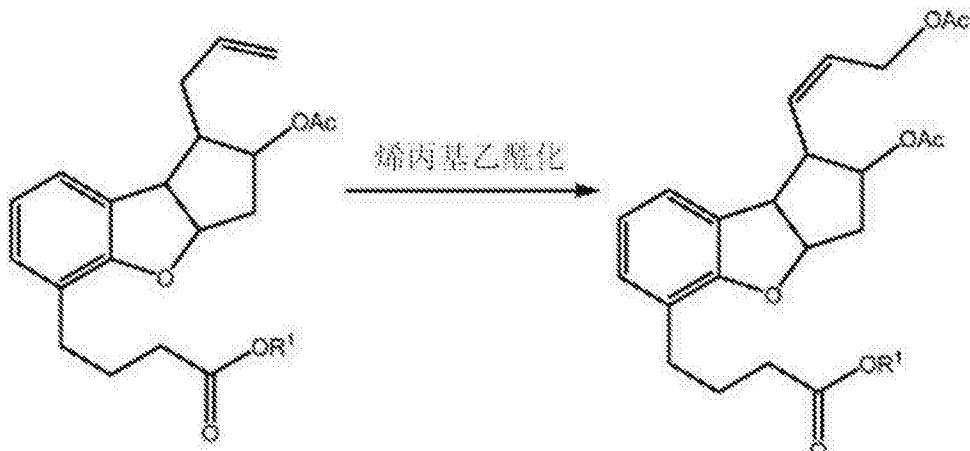
(c) 在AIBN存在下用烯丙基三丁基锡烷来烯丙基化式(IV)的化合物以形成烯丙基化产物(V)



(IV)

(V)

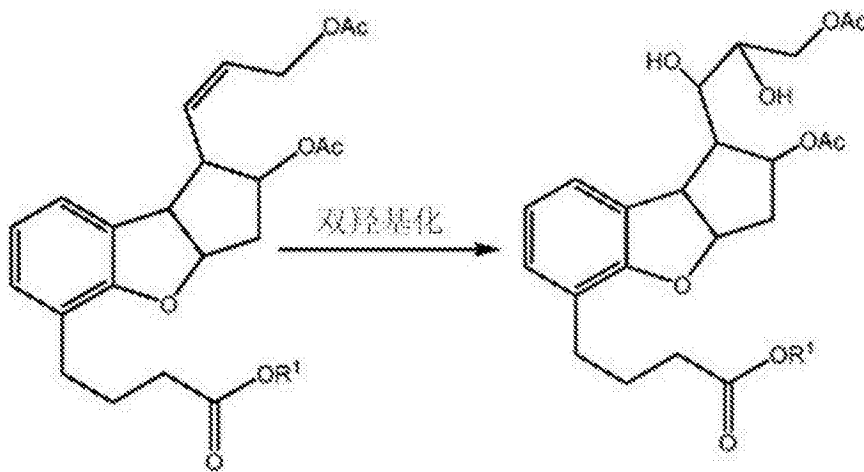
(d) 使式 (V) 的末端烯烃化合物经过分子间烯丙基乙酰化以形成式 (VI) 的化合物



(V)

(VI)

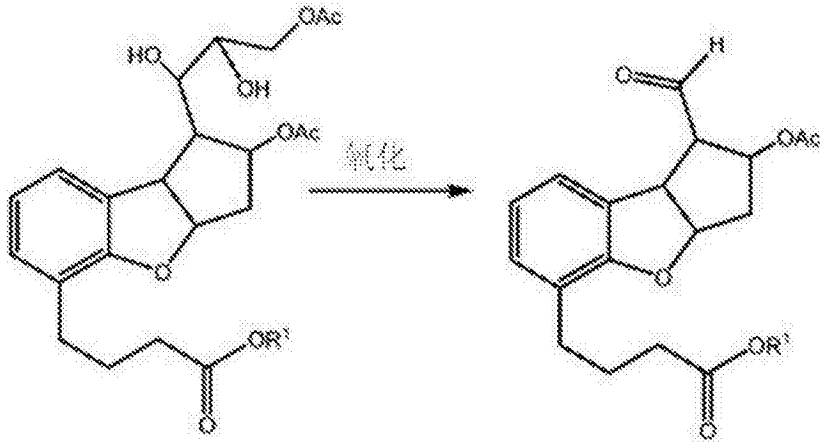
(e) 使式 (VI) 的化合物经过双羟基化以形成式 (VII) 的化合物



(VI)

(VII)

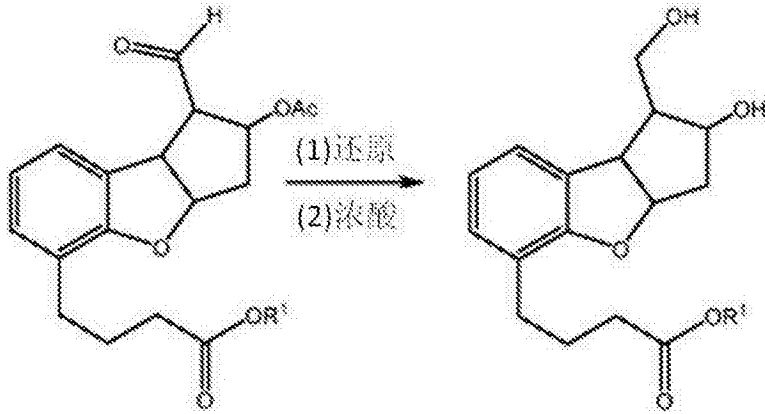
(f) 使双羟基化合物 (VII) 经过氧化以形成式 (VIII) 的醛化合物



(VII)

(VIII)

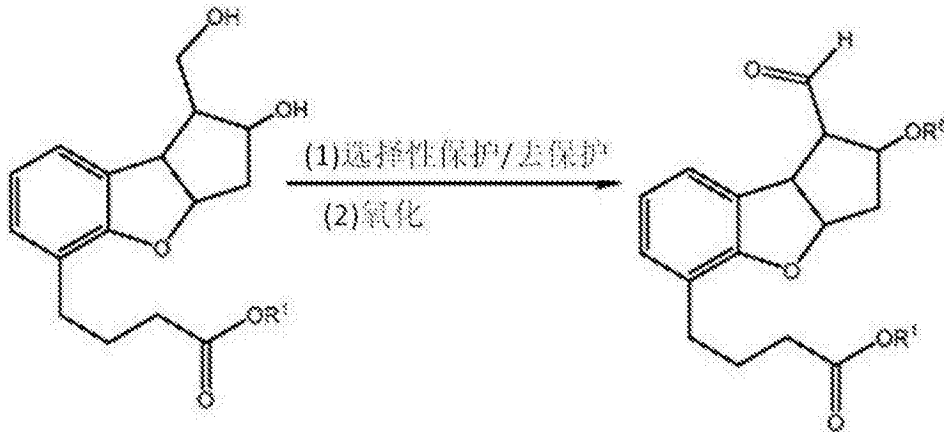
(g) 还原式 (VIII) 的醛化合物并去除乙酰基以提供式 (IX) 的二醇化合物；并且



(VIII)

(IX)

(h) 将式 (IX) 的二醇转化成式 (VIII A) 的保护的醛；并且



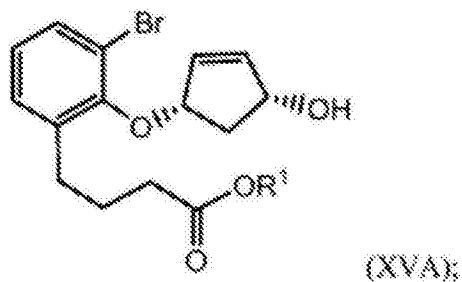
(IX)

(VIII A)

(i) 将式 (VIII A) 的保护的醛与式 (X) 的磷酸酯反应以获得式 (I) 的化合物

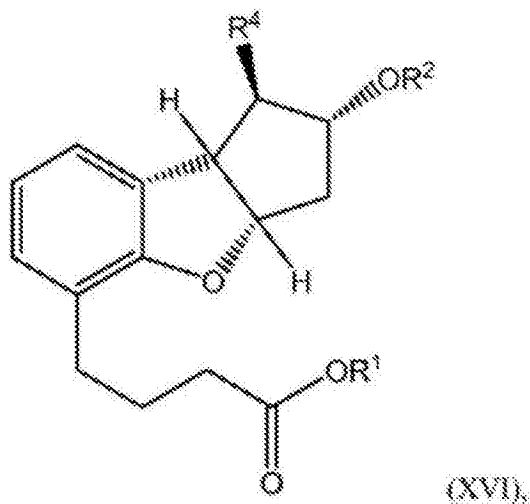
21. 如权利要求18所述的化合物,其特征在于, R^2 是H、THP或TBDMS。

22. 如权利要求18所述的化合物,所述化合物具有式(XVA)



其中 R^1 是甲基或乙基。

23. 一种式XVI的化合物:



其中:

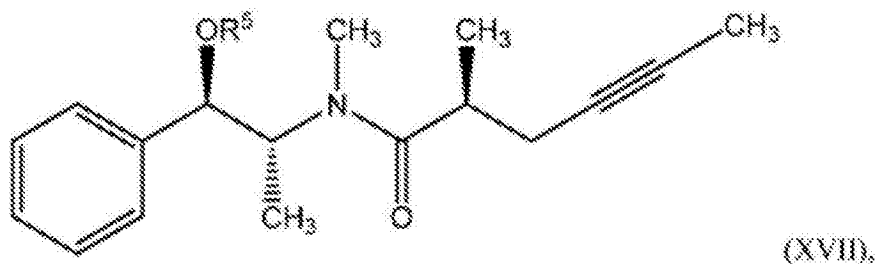
R^1 是甲基或乙基;

R^2 独立地是H或醇保护基团;并且

R^4 是 $CH(OH)CH_2OH$ 或 $CH=CH_2$ 。

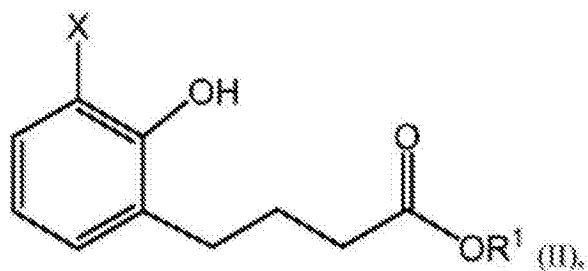
24. 如权利要求23所述的化合物,其特征在于, R^2 是THP或TBDMS。

25. 一种式XVII的化合物:



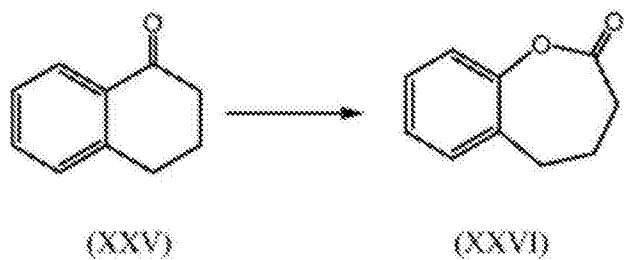
其中 R^5 是H或乙酰基。

26. 一种制备由结构式(II)表示的化合物的方法:

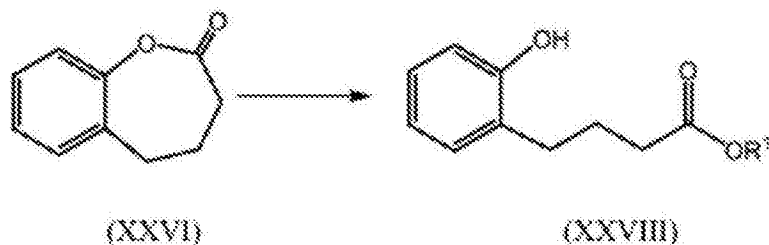


包括:

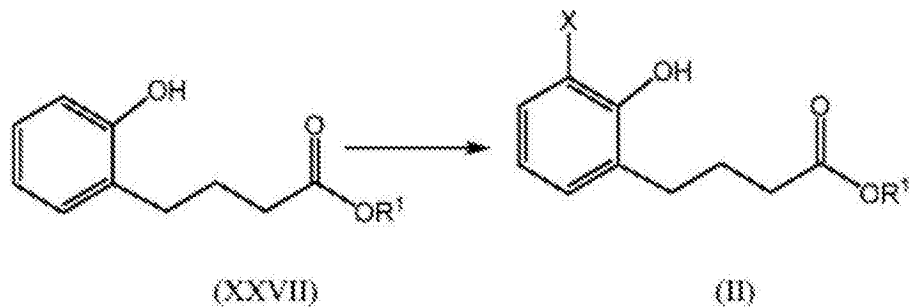
(i) 氧化式 (XXV) 的 α -四氢萘酮以形成由结构式 (XXVI) 表示的苯并内酯:



(ii) 水解式 (XXVI) 的苯并内酯以得到结构式 (XXVII) 表示的化合物:



(iii) 卤化式 (XXVII) 的化合物以得到式 (II) 的化合物:



其中:

X是F、Cl、Br或I;并且

R¹是烷基、环烷基或TBDMS。

用于产生贝前列素及其衍生物的方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2014年5月20日提交的美国临时申请62/000,800和2014年6月2日提交的美国临时申请62/006,360的优先权,其通过引用全文纳入本文。

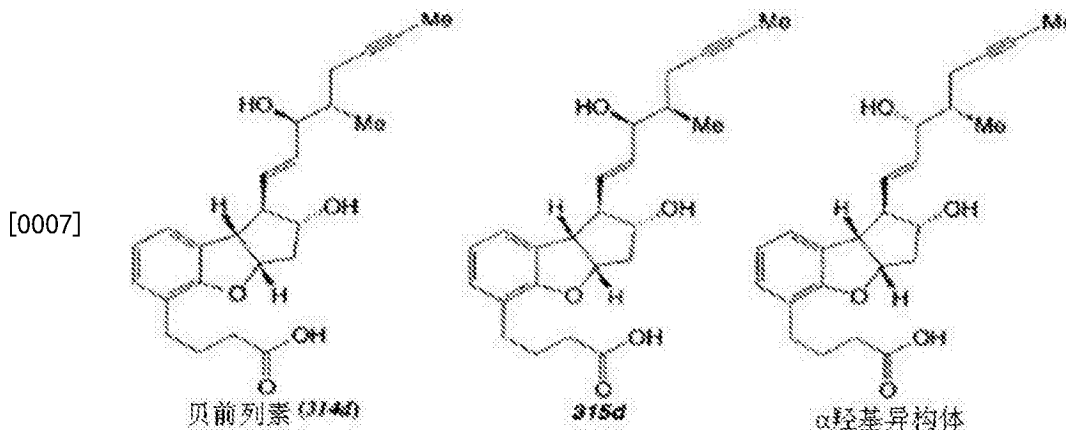
技术领域

[0003] 本发明的技术一般涉及合成前列环素化合物的方法以及用于该方法的中间化合物。

[0004] 发明背景

[0005] 前列环素衍生物,包括曲罗尼尔、贝前列素、伊洛前列素、和依前列醇是有用的药物化合物,其具有活性如血小板聚集抑制、胃分泌减少、病症抑制、和支气管扩张。它们可用于预防、控制和治疗多种疾病和病理症状。

[0006] 贝前列素是天然前列环素的合成苯并前列环素类似物,其目前在北美和欧洲处于治疗肺高血压和血管疾病(除了肾病)的临床试验中。贝前列素及异构体具有以下结构:



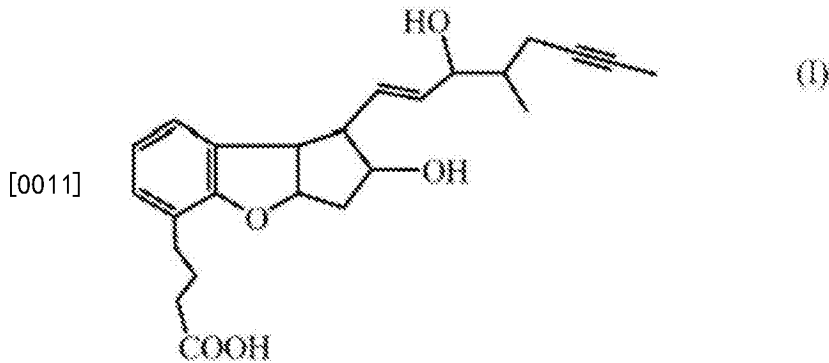
[0008] 贝前列素和相关的苯并前列环素类似物公开于美国专利号5,202,447和Tetrahedron Lett.31,4493(1990)。此外,如美国专利号7,345,181中所述,已知多种合成方法来产生苯并前列环素类似物。例如,在美国专利申请2012/0323025和PCT公开W02013/040068中公开了制备贝前列素和相关化合物的方法。这些文件的全部内容都通过引用全文纳入本文。然而,这些专利文件中所述的方法并没有描述用于产生立体化学纯的贝前列素的可行方法,因为,例如,这些方法需要使用昂贵的试剂和繁琐的色谱纯化技术。因此,本领域存在对用于制备贝前列素及其合成中间体的经济、高效和简化方法的需要,其可被放大到商业生产。

发明内容

[0009] 在一个方面中,提供了通过自由基环化途径产生通式(I)所述的药物化合物的方法。该方法以比已知合成方法更少的步骤完成并且可进行以制备商业上可用的量。在另一个方面中,提供了合成方法来产生贝前列素及其衍生物,其是立体选择性的、高效的、可放大的和经济的。在另一个方面中,通过上述方法产生基本异构纯的化合物和中间体。另外,

本发明包括治疗肺高血压的方法,包括向有此需要的对象给予化合物。

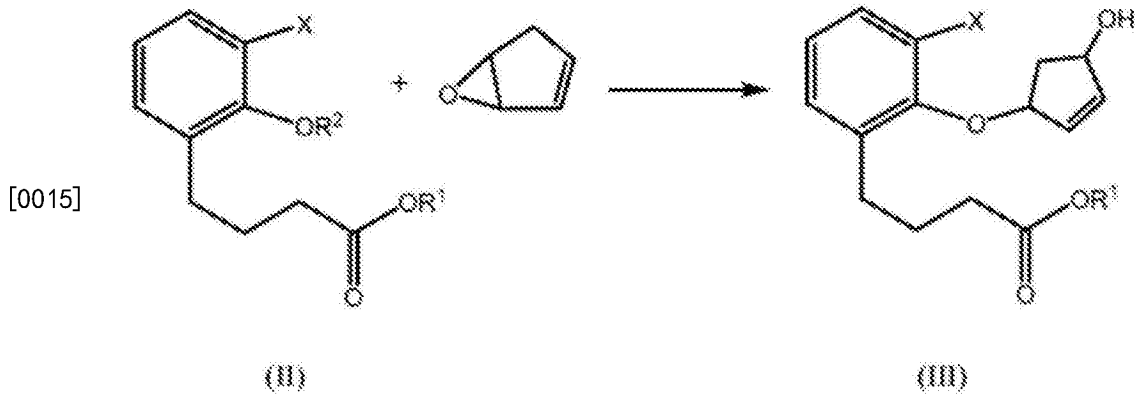
[0010] 在多个实施方式中,提供了制备结构式 (I) 的方法:



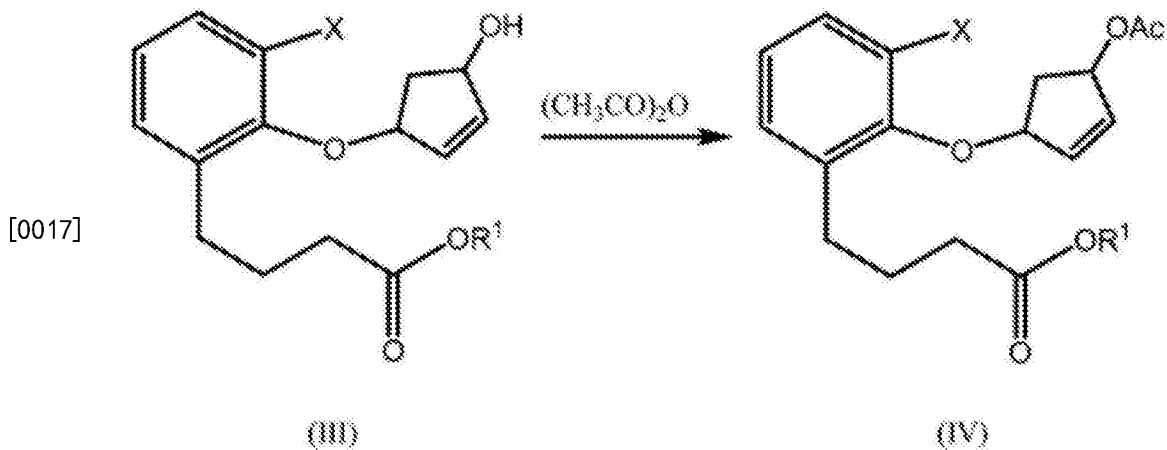
[0012] 及其盐。

[0013] 在下文所述的方法中,除非另外说明,X是卤素,优选F、Cl、Br或I;R¹是烷基、环烷基或TBDMS;并且R²独立地是H、乙酰基或醇保护基团。所述方法包括:

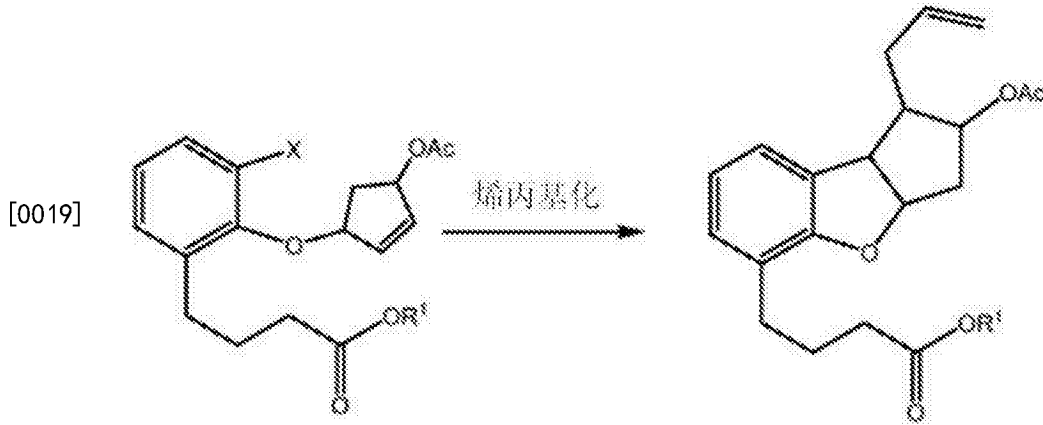
[0014] (a) 在合适催化剂,优选钯催化剂存在下,使取代的卤酚与6-氧杂二环[3.1.0]己-2-烯反应以形成由结构式 (III) 表示的醚化合物:



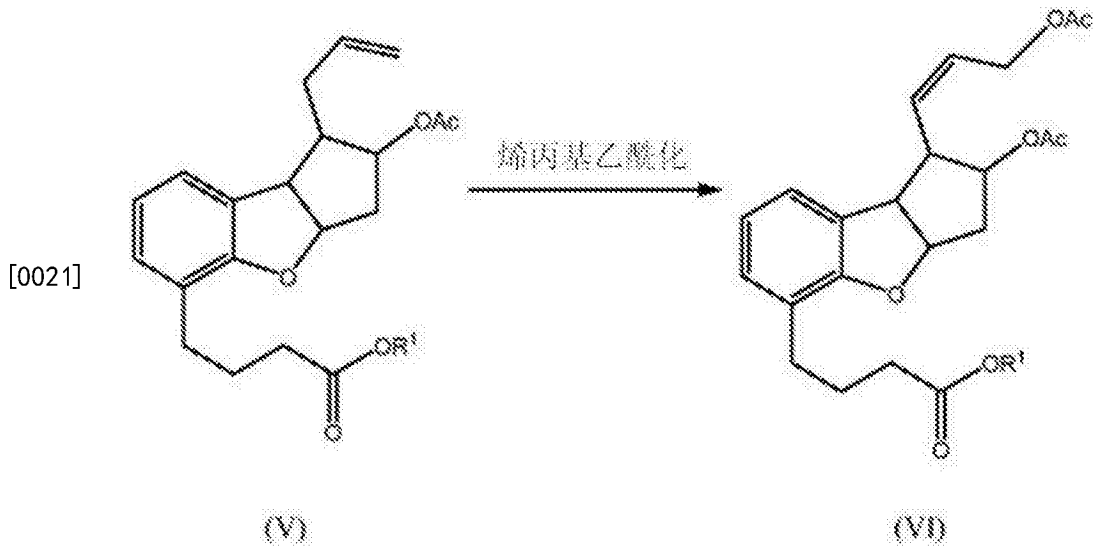
[0016] (b) 乙酰化式 (III) 的醚化合物以形成式 (IV) 的化合物



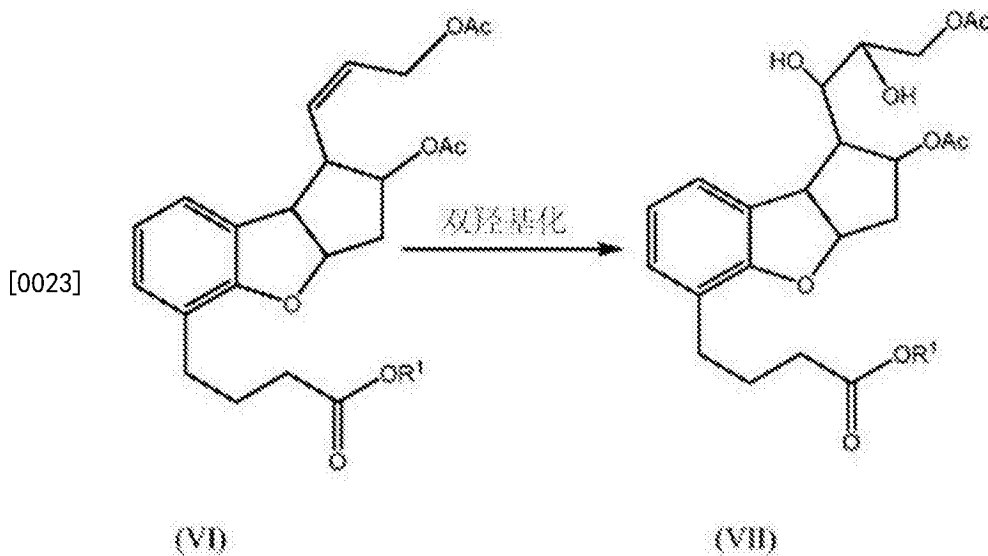
[0018] (c) 优选在AIBN存在下用烯丙基三丁基锡烷来烯丙基化式 (IV) 的化合物以形成烯丙基化产物 (V)



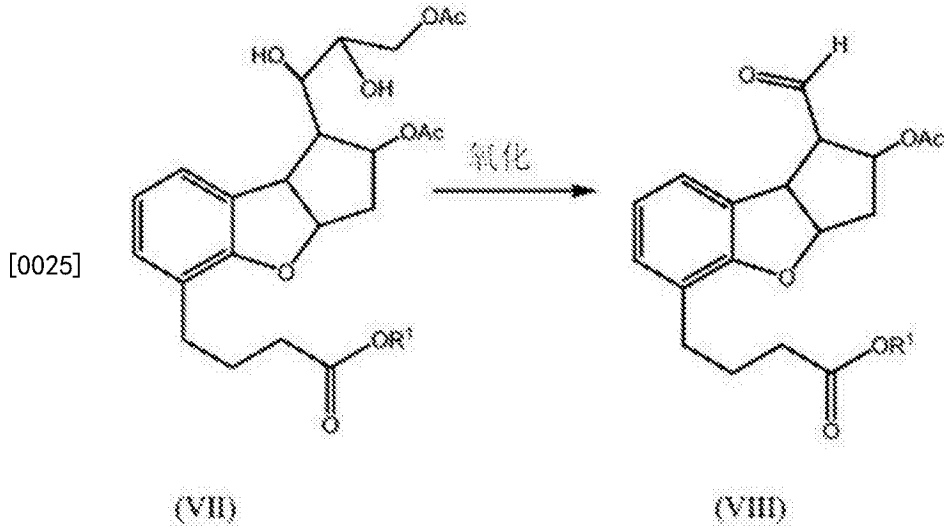
[0020] (d) 使式 (V) 的末端烯烃化合物经过分子间烯丙基乙酰化以形成式 (VI) 的化合物



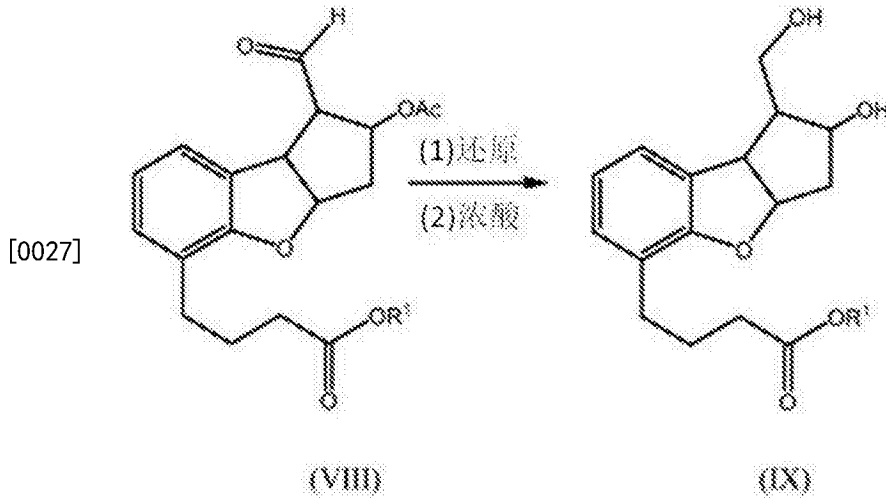
[0022] (e) 使式 (VI) 的化合物经过双羟基化以形成式 (VII) 的化合物



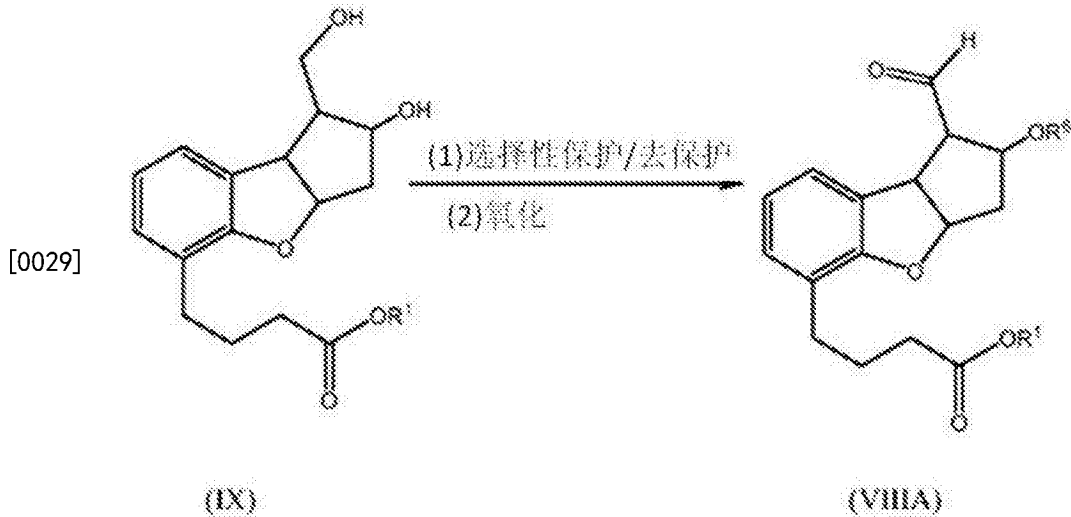
[0024] (f) 使双羟基化合物 (VII) 经过氧化以形成式 (VIII) 的醛化合物



[0026] (g) 还原式 (VIII) 的醛化合物并去除乙酰基以提供式 (IX) 的二醇化合物; 并且

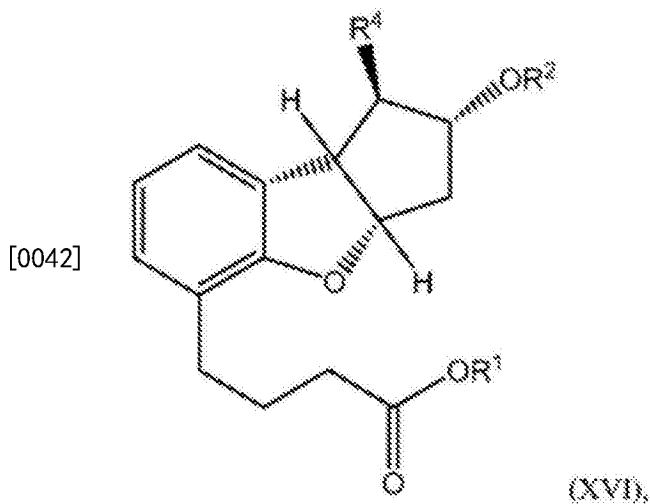


[0028] (h) 将式 (IX) 的二醇转化成式 (VIIIA) 的保护的醛



[0030] 其中R⁶是醇保护基团;

[0031] (i) 将式 (VIII A) 的保护的醛与式 (X) 的磷酸酯反应以获得式 (I) 的化合物,



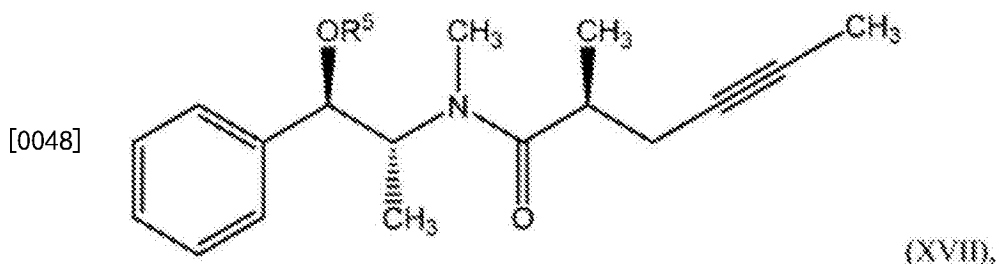
[0043] 其中：

[0044] R¹是甲基或乙基；

[0045] R²独立地是H或醇保护基团；并且

[0046] R⁴是CH(OH)CH₂OH或CH=CH₂。

[0047] 本发明的另一个实施方式涉及以下结构式 (XVII) 所示的贝前列素的新合成中间体及其制备方法。



[0049] 其中R⁵是H或乙酰基。

[0050] 实施方式详述

[0051] 以下描述多种实施方式。应当注意，具体实施方式并不旨在穷举性描述或限制本文讨论的更宽方面。结合特定实施方式来对一个方面进行描述，但这一方面并不受该实施方式所限而是可以采用任意其他实施方式。

[0052] 描述要素时（特别是在所附权利要求的上下文中）使用的术语“一个”和“一种”和“该”等类似表达应解释为涵盖单数和复数，除非另有说明或者上下文明确另有所指。除非本文中另有说明，本文中对数值范围的引用仅仅是一种速记方法，单独表示落在该范围内的各个独立的值，且各个独立的值包括在说明书范围内，如同它们被单独引用。所有本文所述的方法可以任何合适的顺序进行，除非另有说明或上下文明确另有所指。除非另有说明，本文涉及的任何和所有实施例，或者示例性的语言（如，“诸如”）的使用仅仅是为了更好地阐述实施方式，而不是对实施方式范围构成限制。说明书中的所有语言都不应解释为指示任意未主张的元素为必需。

[0053] “包括”这一表述表示“包括但不限于”。因此，可能存在其他未提到的物质、添加剂、载体或步骤。除非另有说明，“一”或“一个”表示一个或多个。

[0054] 除非另有说明，本说明书和权利要求书所用的表示各成分含量、反应条件等等的

所有数值应理解为在所有情况下均被术语“约”修饰。因此,除非有相反说明,以下说明书和所附权利要求中所述的数值参数是近似值。各数值参数至少应根据所报道的有效数字并采用常规四舍五入技术来解读。术语“约”用于数字标号例如温度、时间、量和浓度包括范围之前,表示可在(+)或(-)10%、5%或1%内变化的近似值。

[0055] 本文中, C_{m-n} 如 C_{1-12} 、 C_{1-8} 、或 C_{1-6} 用于基团之前,指的是该基团包括m到n个碳原子。

[0056] 术语“烷氧基”指-O-烷基。

[0057] 本文中所用的“卤”或“卤素”或“卤化”可指氟、氯、溴和碘。

[0058] 术语“烷基”指的是单价饱和脂族烃基,具有1到12个碳原子(即 C_1-C_{12} 烷基)或1到8个碳原子(即 C_1-C_8 烷基)、或1到4个碳原子。举例而言,该术语包括直链和支链的烃基,如甲基(CH_3-)、乙基(CH_3CH_2-)、正丙基($CH_3CH_2CH_2-$)、异丙基($(CH_3)_2CH-$)、正丁基($CH_3CH_2CH_2CH_2-$)、异丁基($(CH_3)_2CHCH_2-$)、仲丁基($(CH_3)(CH_3CH_2)CH-$)、叔丁基($(CH_3)_3C-$)、正戊基($CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2-$)和新戊基($(CH_3)_3CCH_2-$)。烷基任选地被卤素(例如,-F,-Cl,-Br或-I)、烷氧基、环烷基(例如,环戊基或环己基)、芳基(例如,苯基)、或杂芳基取代。

[0059] 苯基或苯氧基任选地被一个或多个(例如,2、3、4或5个)独立地选自下组的取代基取代:- NO_2 、-CN、卤素(例如,-F,-Cl,-Br或-I)、(C1-C3)烷基、卤代(C1-C3)烷基、(C1-C3)烷氧基和卤代(C1-C3)烷氧基。

[0060] “环烷基”表示任选地含有一个或多个双键的饱和脂族环烃自由基。其可以是单环、双环、多环(例如,三环)、稠合、桥连、或螺。例如,单环(C_3-C_6)环烷基表示具有以单环排列的3-6个碳原子的自由基。 (C_3-C_6) 环烷基包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基和环己基。环烷基任选地被独立地选自卤素(例如,-F,-Cl,-Br或-I)、烷基、烷氧基、芳基(例如,苯基)、或杂芳基的一个或多个(例如,2、3、4或5个)取代基取代。

[0061] “烷氧基”表示通过氧连接原子接合的烷基,表示为-O-烷基。例如,“(C1-C3)烷氧基”包括甲氧基、乙氧基和丙氧基。

[0062] “卤代烷基”表示被一个或多个(例如,2、3、4、5或6个)卤素(-F,-Cl,-Br或-I)取代的烷基。

[0063] “杂芳基”是指具有5-14个选自碳和至少一个(通常1-4个,更通常1或2个)杂原子(例如,氧、氮或硫)的环原子的芳环基团。“杂芳基”包括单环和多环,其中单环芳环与一个或多个其他芳环或杂芳环稠合。

[0064] 单环5-6元杂芳基的示例包括呋喃基(例如,2-呋喃基、3-呋喃基)、咪唑基(例如,N-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、5-咪唑基)、异噁唑基(例如,3-异噁唑基、4-异噁唑基、5-异噁唑基)、噁二唑基(例如,2-噁二唑基、5-噁二唑基)、噁唑基(例如,2-噁唑基、4-噁唑基、5-噁唑基)、吡唑基(例如,3-吡唑基、4-吡唑基)、吡咯基(例如,1-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基)、吡啶基(pyridyl)(例如,2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基)、嘧啶基(例如,2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-嘧啶基)、哒嗪基(例如,3-哒嗪基)、噻唑基(例如,2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基)、三唑基(例如,2-三唑基、5-三唑基)、四唑基(例如,四唑基)、噻吩基(例如,2-噻吩基、3-噻吩基)、嘧啶基、吡啶基(pyridinyl)和哒嗪基。多环芳族杂芳基的示例包括呋唑基、苯并咪唑基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、吲哚基、喹啉基、苯并三唑基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并咪唑基、异喹啉基、吲哚基、异吲哚基、吡啶基、或苯并异噁唑基。

[0065] 术语“芳基”指的是具有6-10个环碳原子的一价的芳香族单或双环。芳基的例子包

括苯基和萘基。稠环可以是或也可以不是芳香族的,前提是连接点位于芳族环的原子。

[0066] 取代基和变量的组合只有能形成稳定化合物的那些。本文所用术语“稳定”指的是化合物具有的稳定性足以允许其制造,并在足够长的时间内保持化合物的完整性以使其可用于本文所详述的目的。

[0067] 本文所用术语“前药”指在生物条件(体外或体内)下可进行水解、氧化、或其他反应来提供活性化合物的化合物衍生物。前药的例子包括但不限于具有可生物水解基团的化合物衍生物,可生物水解基团如可生物水解的酰胺、可生物水解的酯类、可生物水解的氨基甲酸盐/酯、可生物水解的碳酸盐/酯、可生物水解的酰脲、和可生物水解的磷酸盐类似物(例如,单磷酸盐、二磷酸盐或三磷酸盐)。

[0068] 本文中“水合物”是一种化合物的形式,其中水分子以特定的比例结合、成为化合物的结构复合体的不可分割的部分。

[0069] 本文中“溶剂合物”是一种化合物的形式,其中溶剂分子以特定的比例结合、成为化合物的结构复合体的不可分割的部分。

[0070] “药学上可接受的”在本说明书中是指可用于制备基本安全无毒的药物组合物,所述药物组合物既非生物学不利也无其他不利情况,并包括可用于兽医用途以及人类药物用途。

[0071] “药物上可接受的盐”或“其盐”是指盐为如上定义的药学上可接受的,且具有所希望的药学上的活性。这样的盐包括由有机和无机酸形成的酸加成盐,所述酸例如氯化氢、溴化氢、碘化氢、硫酸、磷酸、乙酸、乙醇酸、马来酸、丙二酸、草酸、甲磺酸、三氟乙酸、富马酸、琥珀酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、抗坏血酸等。碱加成盐由有机和无机碱形成,所述碱例如钠、氨、钾、钙、乙醇胺、二乙醇胺、N-甲基葡糖胺、胆碱等。包括本文所述任意结构式的药物上可接受的盐或化合物。

[0072] 基于其结构,本文使用的短语“药学上可接受的盐”指化合物的药学上可接受的有机或无机酸性或碱性盐。典型的药物上可接受的盐例如包括碱金属盐、碱土金属盐、铵盐、水溶性盐和水不溶性盐,例如乙酸盐、氨基磺酸盐(4,4-二氨基芪-2,2-二磺酸盐)、苯磺酸盐、苯甲酸盐、碳酸氢盐、硫酸氢盐、酒石酸氢盐、硼酸盐、溴化物、丁酸盐、钙、依地酸钙、樟脑磺酸盐、碳酸盐、氯化物、柠檬酸盐、克拉维酸盐(clavulinate)、二磺酸盐、依地酸盐、乙二磺酸盐、丙酸酯月桂硫酸盐(estolate)、乙磺酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、葡糖酸盐、谷氨酸盐、乙醇酸基阿散酸盐(glycollylarsanilate)、六氟磷酸盐、己基间苯二酚盐(hexylresorcinate)、哈胺、氢溴酸盐、盐酸盐、羟基萘甲酸盐、碘酸盐、异硫代硫酸盐、乳酸盐、乳糖酸盐、月桂酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、甲溴化物、甲基硝酸盐、甲磺酸盐、粘液酸盐、萘磺酸盐、硝酸盐、N-甲基葡糖胺铵盐、3-羟基-2-萘甲酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟基萘酸盐(1,1-亚甲基-双-2-羟基-3-萘甲酸盐,einbonate)、泛酸盐、磷酸盐/二磷酸盐、苦味酸盐、聚半乳糖醛酸盐、丙酸盐、对甲苯磺酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、碱式乙酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、磺基水杨酸盐、苏拉酸盐(suramate)、鞣酸盐、酒石酸盐、8-氯茶碱盐(teoclolate)、甲苯磺酸盐、三乙碘化物和戊酸盐。

[0073] 本文中,“保护基团”或“保护性基团”以本领域所知的方式使用,如Greene的《有机合成中的保护基团》(Protective Groups in Organic Synthesis)中所示。

[0074] 本文中,“羟基保护性基团”或“羟基保护基团”或“羟基封闭基团”指的是通常理解

的醇或羟基保护基团的定义,如T.W.Greene的《有机合成中的保护基团》(Protective Groups in Organic Synthesis),John Wiley&Sons,1991(以下称“Greene,有机化学中的保护基团”)中所定义的那样。

[0075] 本文中,“酸性保护性基团”或“酸性保护基团”或“羧酸封闭基团”指通常理解的对羧酸基团保护的定义,如T.W.Greene的《有机合成中的保护基团》(Protective Groups in Organic Synthesis),John Wiley&Sons,1991(以下称“Greene,有机化学中的保护基团”)中所定义的那样。

[0076] 本文中,“胺保护性基团”或“胺保护基团”指通常理解的对胺基团保护的定义,如T.W.Greene的《有机合成中的保护基团》(Protective Groups in Organic Synthesis),John Wiley&Sons,1991(以下称“Greene,有机化学中的保护基团”)中所定义的那样。

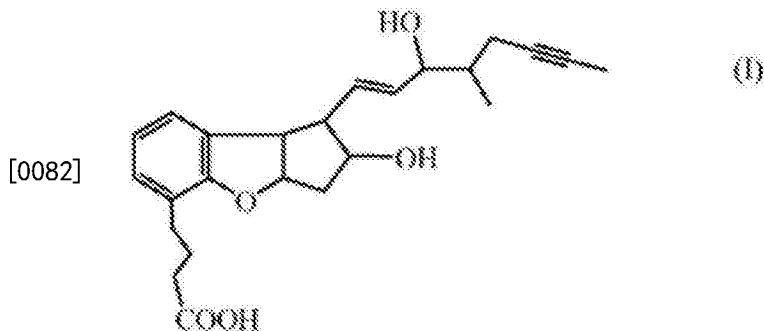
[0077] 本文所用的“醇保护基团”或“醇保护性基团”是指保护醇基团免于参与在分子的其他部分发生的反应的官能团。合适的醇保护基团是本领域技术人员所熟知的并且包括T.W.Greene的《有机合成中的保护基团》(Protective Groups in Organic Synthesis),John Wiley&Sons,1981中发现的那些,其全部教导通过引用纳入本文。示例性的醇保护基团包括,但不限于,乙酰基、苯甲酰基、苄基、对-甲氧基乙氧基甲基醚、甲氧基甲基醚、二甲氧基三苯甲基、对-甲氧基苄基醚、三苯甲基、甲硅烷基醚(例如,三甲基甲硅烷基(TMS)、叔丁基二甲基甲硅烷基(TBMDS)、叔丁基二甲基甲硅烷基氧基甲基(TOM)或三异丙基甲硅烷基(TIPS)醚)、四氢吡喃基(THP)、甲基醚和乙氧基乙基醚(EE)。在一些实施方式中,术语“羟基保护基团”和“醇保护基团”可互换使用。

[0078] 本文所用的基本纯的化合物或异构体是指一种异构体占所得异构混合物的90%,或优选所得异构混合物的95%,或更优选所得异构混合物的98%,或更优选所得异构混合物的99%,并且最优选所得异构混合物的99%以上。

[0079] 在一个方面中,提供了用于制备前列环素衍生物的方法。在一些实施方式中,这类衍生物包括曲罗尼尔和贝前列素的衍生物。该方法也包括制备多种可用于制备前列环素衍生物的中间化合物。在一个方面中,提供一种方法以基本异构纯的形式产生由通式(I)、通式(II)、通式(III)、和通式(IV)的药物化合物。该方法以比已知合成方法更少的步骤完成并且可进行以制备商业上可用的量。在另一个方面中,提供了合成方法来产生前列环素衍生物类似物如贝前列素,其是立体选择性的、高效的、可放大的和经济的。在另一个方面中,通过上述方法产生基本异构纯的化合物和中间体。贝前列素及其盐,如钠盐可用于有效治疗各种病症,如肺高血压、慢性外周血管疾病和动脉血栓。因此,在一个方面中,本发明包括治疗这些病症的方法,包括向有此需要的对象给予化合物。

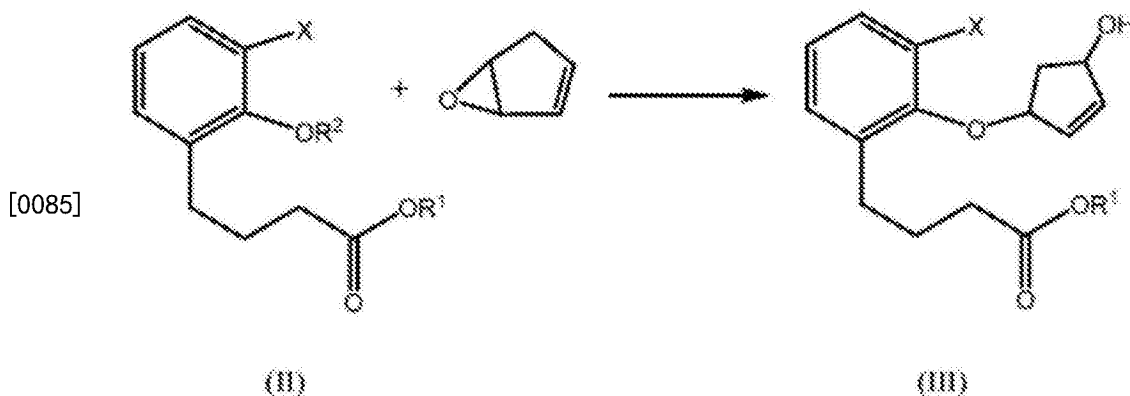
[0080] 在一个实施方式中,本发明的技术涉及使用新中间体制备贝前列素的新方法。该方法是一种远远更高效的,商业上可用的制备目标化合物的方法。在其他实施方式中,提供了用于合成贝前列素和其他前列环素衍生物的新合成中间体化合物。

[0081] 一个实施方式提供了制备式I的化合物的方法,



[0083] 或其水合物、溶剂合物、前药或药学上可接受的盐,其包括:

[0084] (a) 将式 (II) 的卤酚与6-氧杂二环[3.1.0]己-2-烯反应以形成由结构式 (III) 表示的醚化合物:



[0086] 其中,X是F、Cl、Br或I;R¹是烷基、环烷基或TBDMS;并且R²独立地是H或醇保护基团。

[0087] 该反应在合适的催化剂和溶剂存在下进行。合适的催化剂包括,但不限于,金属催化剂,例如,钯催化剂如PdCl₂(PPh₃)₂、Pd(Ph₃)₄、和PdCl₂(dppf)₂、Pd(OAc)₂、Pd₂(dba)₃。在一个实施方式中,钯催化剂是PdCl₂(PPh₃)₂。

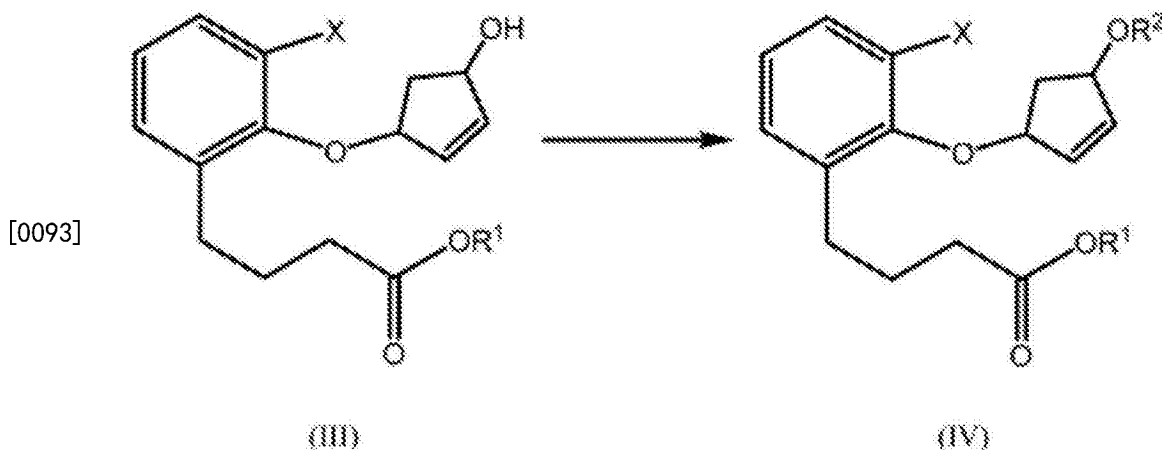
[0088] 合适的溶剂包括,但不限于,醇,例如,甲醇、乙醇、异丙醇、1-丙醇、1-丁醇、2-丁醇,酮,例如,丙酮、乙基甲基酮、甲基异丁基酮,烃类,例如,甲苯、二甲苯、己烷、戊烷、环己烷,卤代烃,例如,二氯甲烷(DCM)、二氯乙烷、氯仿,酯,例如,乙酸乙酯、乙酸正丙基酯、乙酸正丁基酯、乙酸叔丁基酯,醚,例如,二乙醚、二异丙醚、甲基叔丁基醚、四氢呋喃(THF)、二噁烷,极性非质子溶剂,例如,N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、二甲亚砜、砒、N-甲基吡咯烷酮,腈,例如,乙腈、丙腈,水;或其混合物。在一个实施方式中,溶剂是THF。

[0089] 如以下方案中所示,可从二环戊二烯开始获得用于上述反应的6-氧杂二环[3.1.0]己-2-烯。



[0091] 二环戊二烯二聚体升温至合适的温度并蒸馏以获得戊二烯单体,其然后用过乙酸环氧化以获得6-氧杂二环[3.1.0]己-2-烯。

[0092] (b) 乙酰化式 (III) 的醚化合物以形成式 (IV) 的化合物

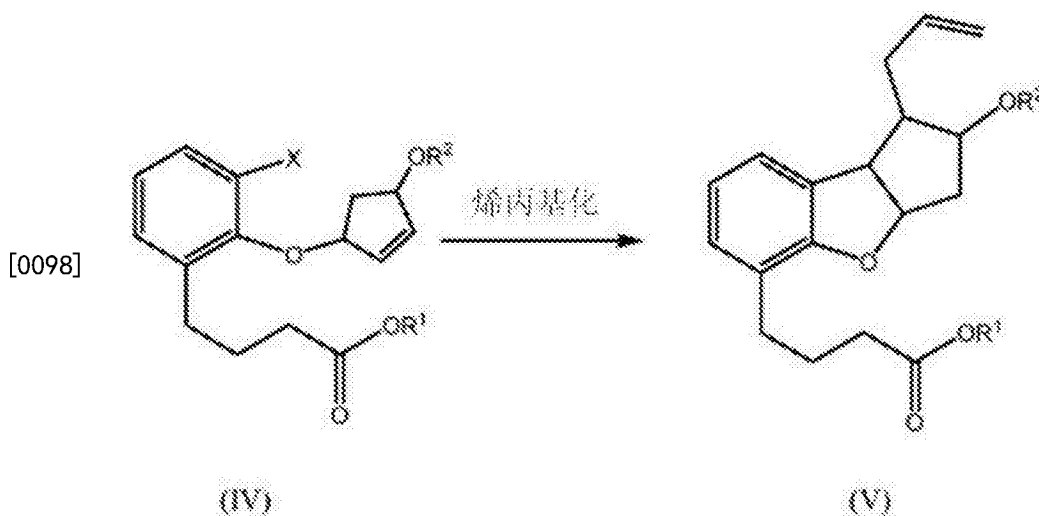


[0094] 其中X, R¹如上述定义;并且R²是乙酰基。

[0095] 合适的乙酰化方法是本领域已知的。例如,任选地在合适的催化剂存在下,可用合适的乙酰化剂处理式(III)的化合物,例如,羧酸或羧酸酐,如丙酸酐或乙酸酐。该反应的合适催化剂包括,但不限于,4-二甲基氨基吡啶(DMAP)、4-吡咯烷基吡啶三氟乙酸、烷基磺酸、芳基磺酸、氟化烷基磺酸、乙酸、柠檬酸、抗坏血酸、四丁基硫酸氢铵、4-(二甲基氨基)吡啶、碳酸钠、吡啶、碳酸钾、碳酸氢钠、四丁基氢氧化铵、氢氧化胆碱、乙酸钠、乙酸钾、乙酸锌和乙酸铵。

[0096] 在乙酰化之前,醚化合物(III)可溶于合适的溶剂中。合适的溶剂包括,但不限于,醇,例如,甲醇、乙醇、异丙醇、1-丙醇、1-丁醇、2-丁醇,酮,例如,丙酮、乙基甲基酮、甲基异丁基酮,烃类,例如,甲苯、二甲苯、己烷、戊烷、环己烷,卤代烃,例如,二氯甲烷(DCM)、二氯乙烷、氯仿,酯,例如,乙酸乙酯、乙酸正丙基酯、乙酸正丁基酯、乙酸叔丁基酯,醚,例如,二乙醚、二异丙醚、甲基叔丁基醚、四氢呋喃(THF)、二噁烷,极性非质子溶剂,例如,N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、二甲亚砜、砒、N-甲基吡咯烷酮,腈,例如,乙腈、丙腈,水;或其混合物。在一个实施方式中,溶剂是DCM。

[0097] (c) 在AIBN存在下用烯丙基三丁基锡烷来烯丙基化式(IV)的化合物以形成烯丙基化产物(V)

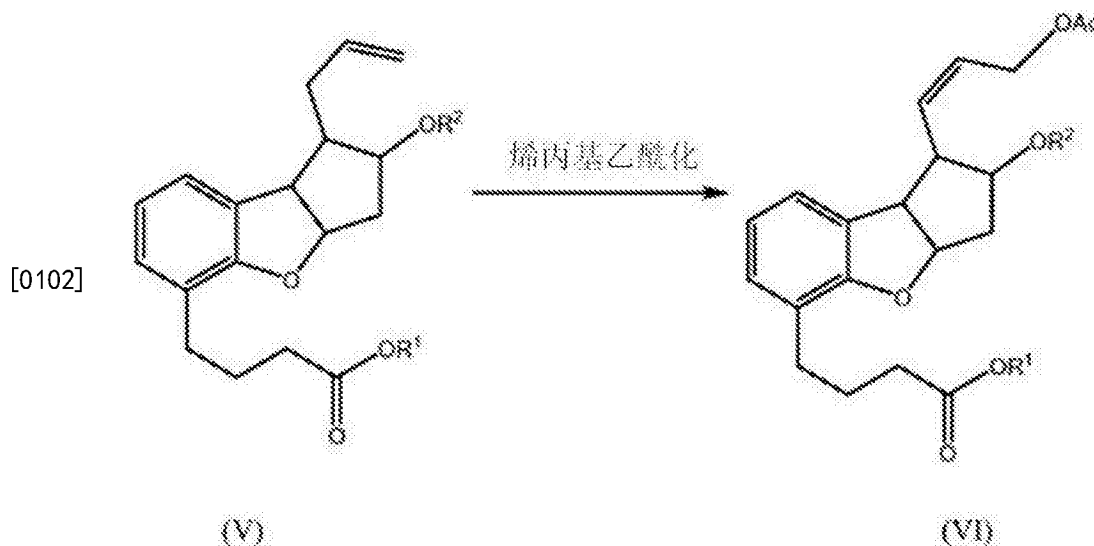


[0099] 其中X, R¹和R²如上文所定义。

[0100] 可使用本领域已知的合适烯丙基化试剂来进行烯丙基化反应,例如,烯丙基三丁

基锡(烯丙基-Bu₃Sn)、烯丙基溴化镁(烯丙基-MgBr);烯丙基卤化物,如烯丙基氯、烯丙基溴、或烯丙基碘;烯丙基三卤代硅烷,如烯丙基三氯硅烷、烯丙基三溴硅烷;烯丙基羧酸酯;烯丙基碳酸酯;二烯丙基羧酸酯;二烯丙基硫酸酯或金属烯丙基试剂等或其组合。在一个实施方式中,所述烯丙基化剂是烯丙基三丁基锡。在一个实施方式中,式(IV)的卤代化合物经过使用烯丙基三丁基锡和自由基引发剂的Keck自由基烯丙基化。合适的自由基引发剂是本领域已知的,并且包括但不限于,偶氮二-异丁腈(AIBN),或过氧化物如二叔丁基、二月桂酰、或二苯甲酰基过氧化物。合适的溶剂,如本文所列的那些,可用于烯丙基化反应。在一个实施方式中,烃溶剂如甲苯、苯、二甲苯、己烷、环己烷、乙基苯,或卤代烃溶剂,如卤代苯、二氯甲烷、氯仿等可用于烯丙基化反应。

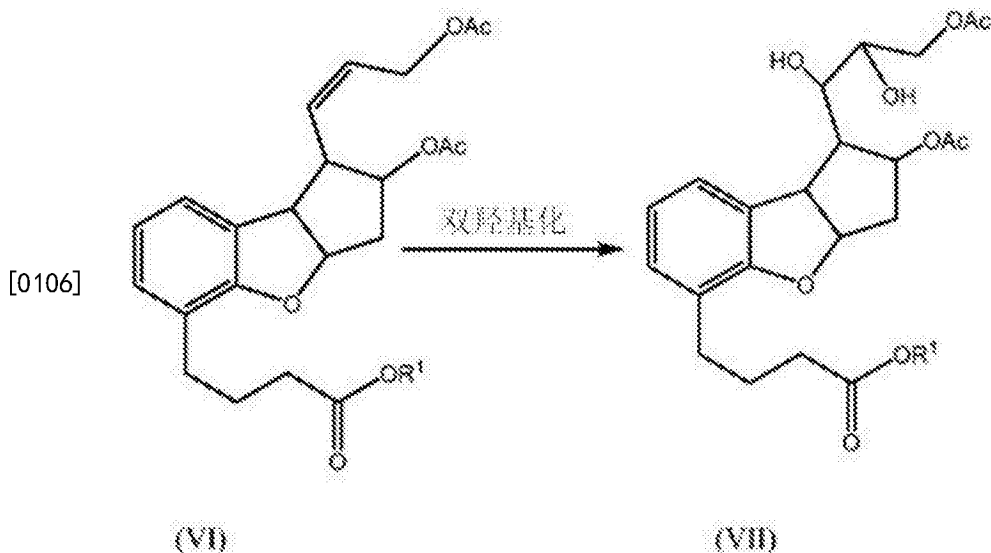
[0101] (d) 使式(V)的末端烯烃化合物经过分子间烯丙基乙酰化以形成式(VI)的化合物



[0103] 其中R¹和R²如上定义。

[0104] 可使用羧酸,如乙酸,在金属催化剂如Pd(II)催化剂存在下进行分子间烯丙基乙酰化反应。合适的金属催化剂是本领域已知的并且包括PdCl₂、Pd(OAc)₂、Pd(OOCCF₃)₂、Pd(dba)₂、PdBr₂、Pd(OTf)₂等或其组合。合适的溶剂,如本文所列的那些,可用于烯丙基化反应。在一个实施方式中,溶剂是二甲基乙酰胺(DCM)。

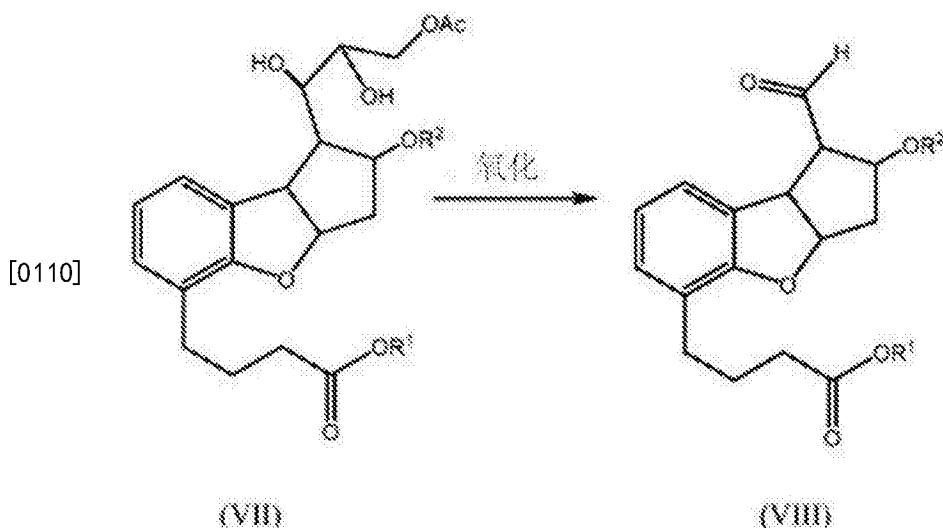
[0105] (e) 使式(VI)的化合物经过双羟基化以形成式(VII)的化合物



[0107] 其中 R^1 和 R^2 如上定义。

[0108] 化合物(VI)的丁烯基乙酸酯侧链经过使用氧化剂的催化双羟基化。该方法中使用的催化剂是钌催化剂。本领域已知的合适氧化剂或氧源可用于双羟基化方法。合适的氧化剂包括,但不限于,N-甲基吗啉N-氧化物(NMO),胺氧化物(例如,三甲基胺氧化物)、叔丁基过氧化氢、过氧化氢、和氧加金属催化剂(例如,铜(Cu^+-Cu^{++}/O_2)、铂(Pt/O_2)、钯(Pd/O_2)等或其组合)。在一个实施方式中,N-甲基吗啉N-氧化物(NMO)用作氧化剂。一般以四氧化钌(OsO_4)的形式提供钌,虽然可使用其他来源(例如,无水三氯化钌,三氯化钌水合物)。可以固体或溶液添加 OsO_4 。在一个实施方式中,化合物(VI)经过使用N-甲基吗啉N-氧化物(NMO)氧化剂和催化量的 OsO_4 的催化双羟基化。合适的溶剂,如本文所列的那些,可用于双羟基化反应。在一个实施方式中,溶剂是醇、水和惰性溶剂的组合。在一个实施方式中,溶剂包括丁醇、水和THF的混合物。

[0109] (f) 使双羟基化合物(VII)经过氧化以形成式(VIII)的醛化合物

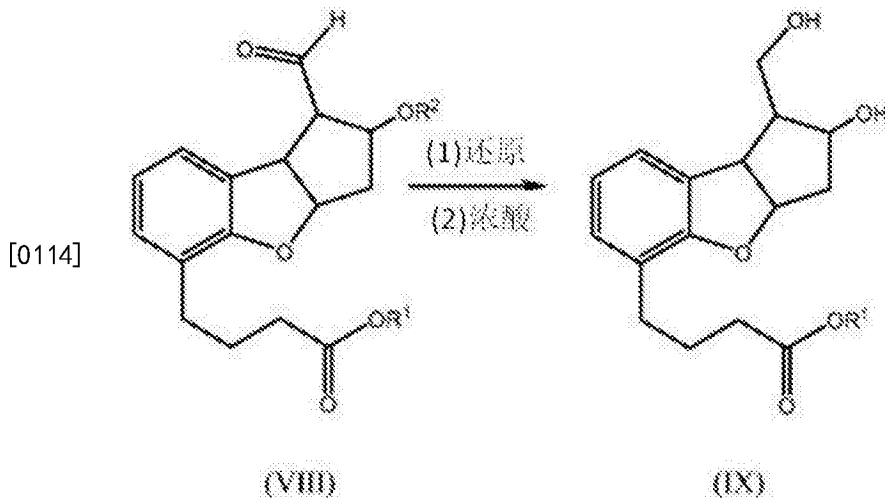


[0111] 其中 R^1 和 R^2 如上定义。

[0112] 双羟基化合物(VII)经过氧化以形成式(VIII)的醛化合物。本领域已知的合适氧化条件和试剂可用于该氧化反应。在一个实施方式中,双羟基化合物经过高碘酸盐氧化。用于氧化反应的合适高碘酸盐包括,但不限于,偏高碘酸钠、高碘酸三钠、高碘酸钾、仲高碘酸

三钠等及其组合。在一个实施方式中,使用偏高碘酸钠来氧化双羟基化合物。合适的溶剂,如本文所列的那些,可用于氧化反应。在一个实施方式中,溶剂是水和有机溶剂的组合。在一个实施方式中,溶剂包括水和二氯乙烷的混合物。

[0113] (g) 还原式 (VIII) 的醛化合物并去除乙酰基以提供式 (IX) 的二醇

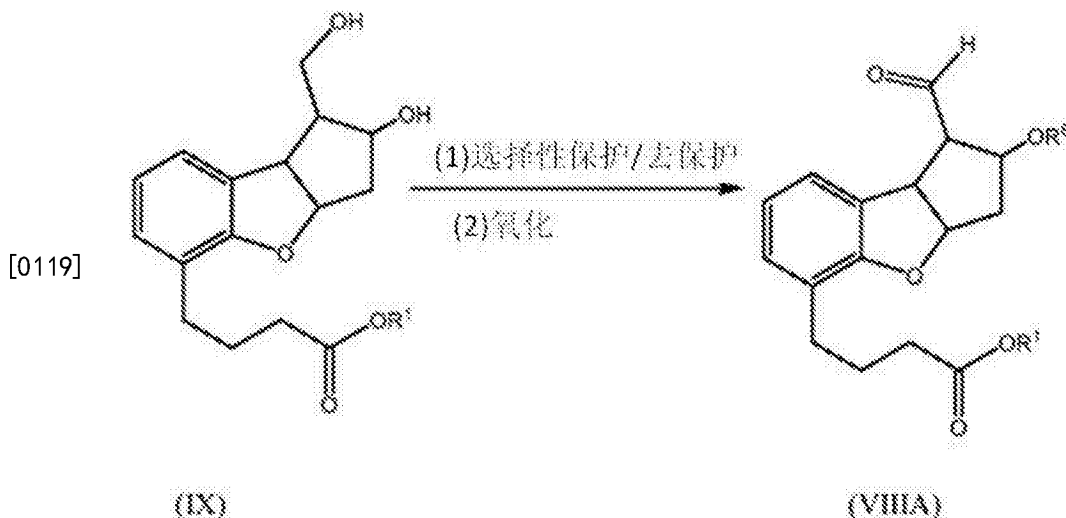


[0115] 其中, R^1 按照前面定义。

[0116] 任何碱金属硼氢化物,如硼氢化钠,硼氢化钾或硼氢化锂可用于将醛化合物 (VIII) 还原成式 (IX) 的醇。合适的溶剂,如本文所列的那些,可用于氧化反应。在一个实施方式中,溶剂包括醇溶剂如甲醇、乙醇、异丙醇等或其组合。在一个实施方式中,溶剂是甲醇。

[0117] 在酸性或碱性条件下去除乙酰基。在一个实施方式中,式 (IX) 的化合物在酸性条件下去乙酰化。任何酸可用于该目的。示例性的酸包括但不限于盐酸、氢溴酸、硫酸、乙酸和高氯酸。在一个实施方式中,酸是硫酸。所得的酯二醇化合物 (IX) 是重要的中间体,其可用于制备贝前列素。

[0118] (h) 将式 (IX) 的二醇转化成式 (VIII A) 的保护的醛; 并且

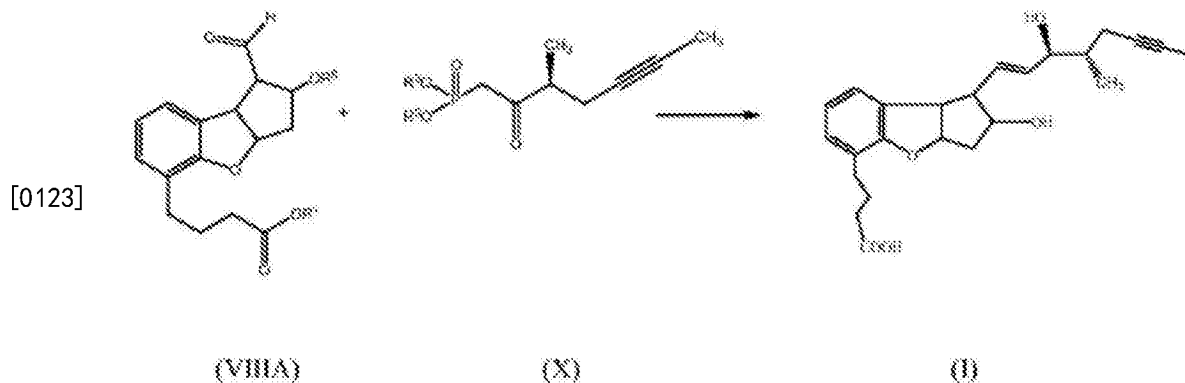


[0120] 其中 R^6 是醇保护基团;

[0121] 二醇可在伯醇处用合适的保护基团选择性保护,例如,三苯甲基醚,之后用本文定义的合适醇保护基团保护仲醇基团。在一个实施方式中,仲醇保护基团是 TBDMS。二醇保护

的化合物然后经过用合适的去保护剂如 Et_2AlCl 对三苯甲基的选择性去保护来得到醇中间体,其进一步经过斯文(Swern)氧化以得到保护的式(VIIIA)的醛中间体。

[0122] (i) 将式(VIIIA)的保护的醛与式(X)的磷酸酯反应以获得式(I)的化合物,



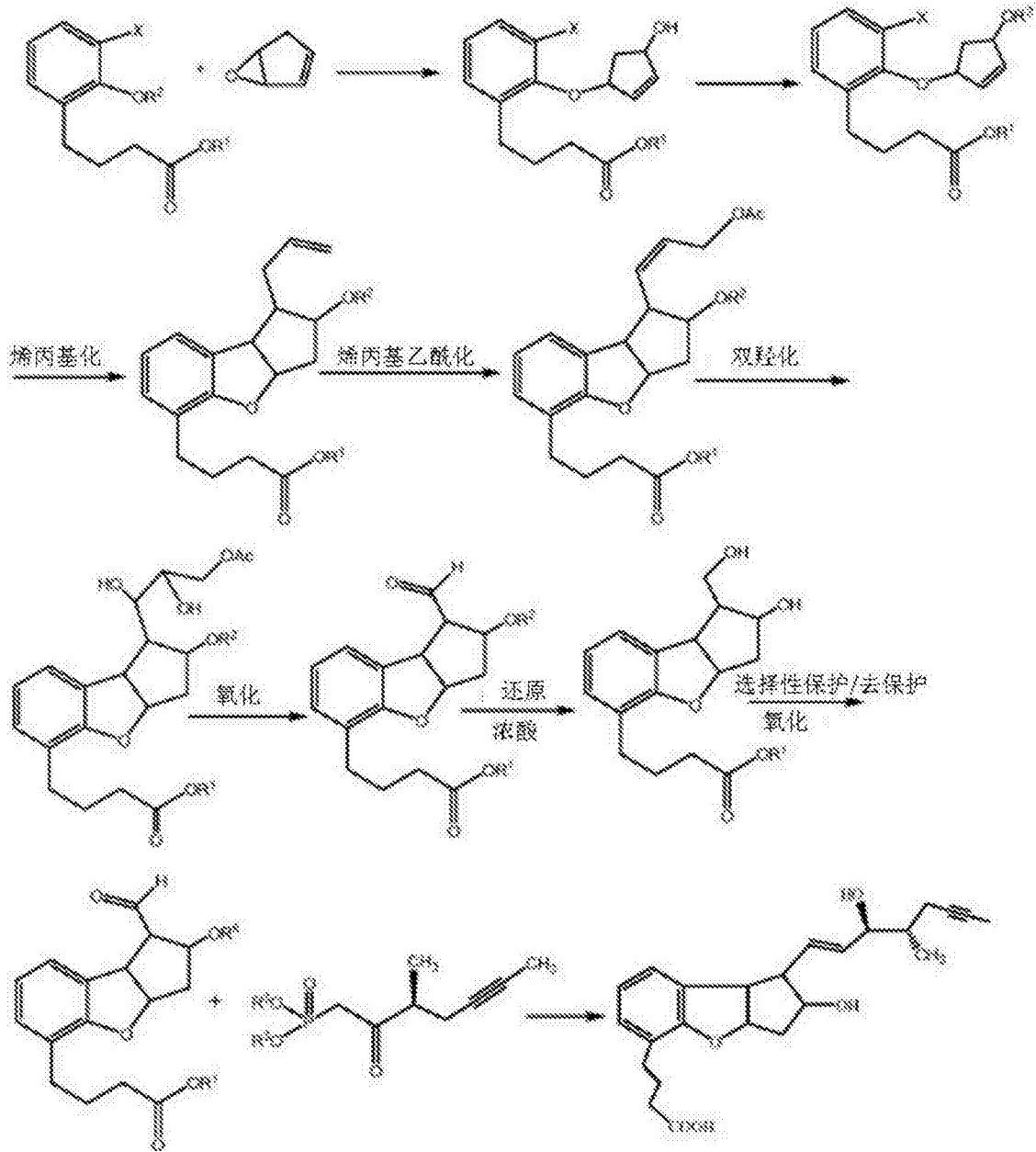
[0124] 其中, R^3 是具有1-4个碳原子的直链或支链烷基; R^6 是醇保护基并 R^1 如上定义。

[0125] 式(VIIIA)的醛化合物和式(X)的磷酸酯在Wittig-Horner-Emmons反应中发生反应(如Chem.Rev., volume 74, page 87 (1974)所述)以得到贝前列素。本申请受让人的W02012/174407中描述了将酮-磷酸酯侧链(X)偶联至核心内嵌列素醛类似物(VIIIA)的方法,其全部内容通过引用纳入本文。

[0126] 在一个实施方式中,在下面的方案I中描述了制备贝前列素的方法。

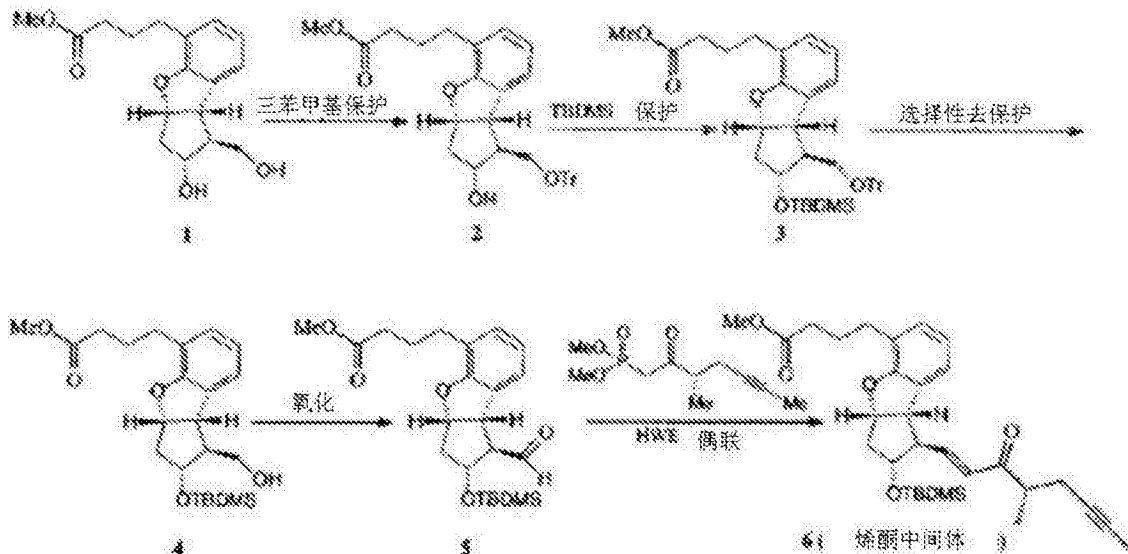
[0127] 方案I:

[0128]



[0129] 从二醇酯(IX)开始,通过以下方案制备贝前列素:

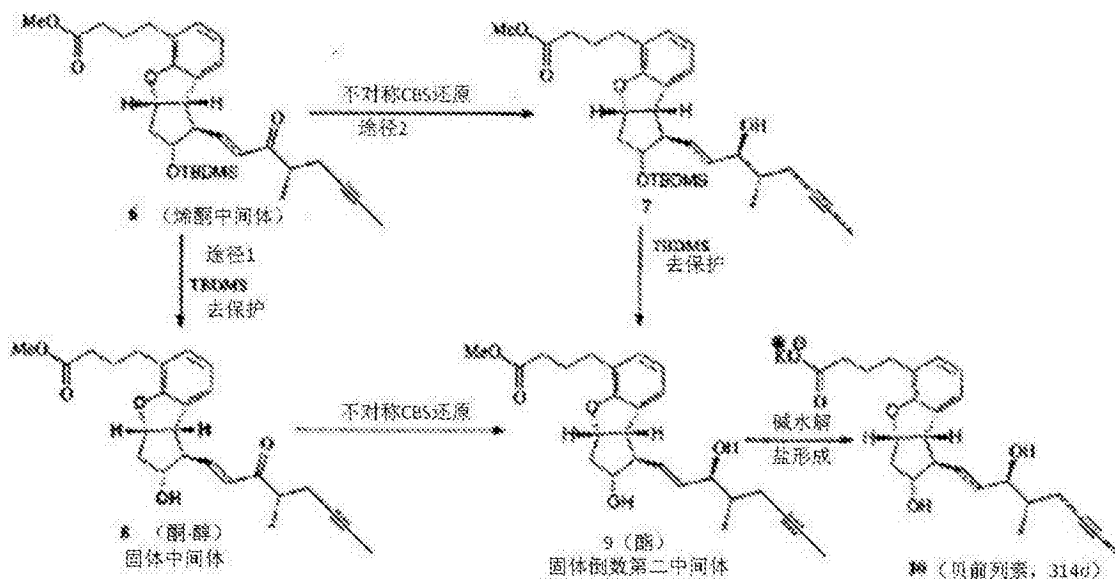
[0130]



[0131] 如上述方案所示,二醇(1)在伯醇处用三苯甲基醚(2)区域选择性保护,之后在仲醇(3)处用TBDMS保护。通过用 Et_2AlCl 实现三苯甲基醚(3)的化学选择性去保护以获得醇中间体(4)。醇中间体(4)经过斯文氧化以获得醛中间体(5),其在Homer-Wordsworth-Emmons (HWE)后在弱碱 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ 存在下与纯膦酸侧链偶联得到烯酮中间体(6)。

[0132] 然后可使用以下方案将烯酮中间体(6)转化成贝前列素:

[0133]



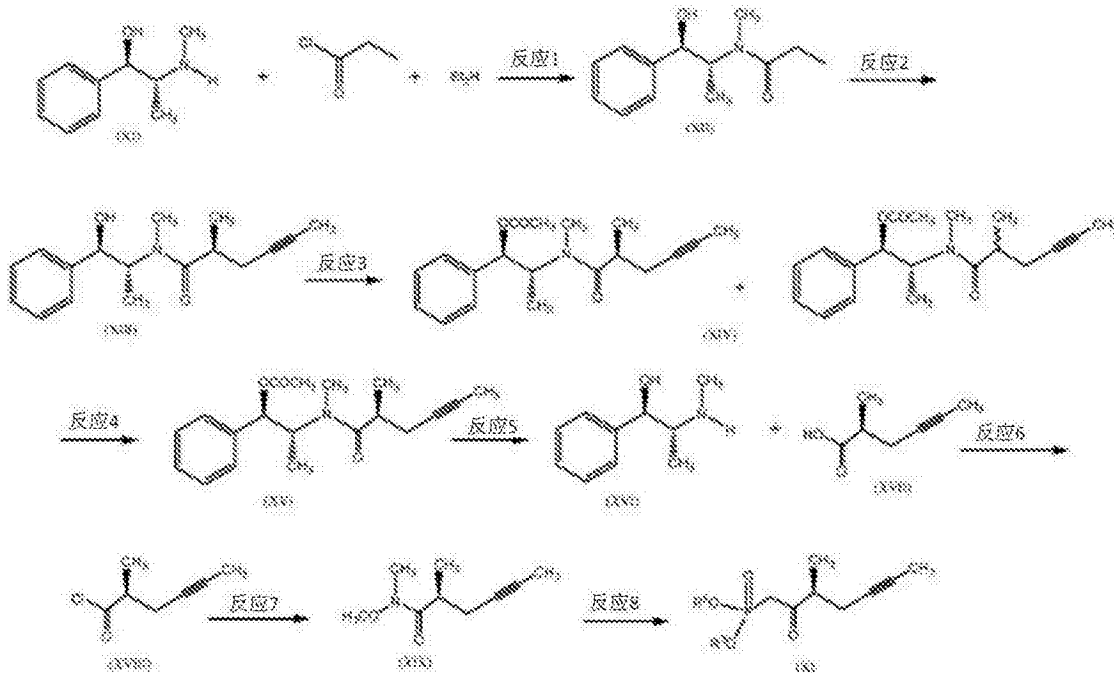
[0134] 可通过上述方案中所示的2个可能途径来从烯酮中间体(6)制备贝前列素。一个途径包括切割烯酮(6)的TBDMS基团以获得酮-醇,其可经结晶以获得非对映异构纯的酮-醇(8)。这经过不对称CBS还原(步骤8→9)以获得作为酯的贝前列素倒数第二中间体(9)。在另一个实施方式中,首先进行烯酮(6)上的还原步骤(步骤6→7)以提供中间体(7),其经过对TBDMS基团的后续切割以获得作为酯的贝前列素倒数第二中间体(9),其通过结晶纯化。酮(6和8)经过使用科里试剂的不对称还原,即CBS还原。最后,酯(9)使用碱水解,之后形成钾盐以获得钾盐形式的单异构体的贝前列素。

[0135] 如以下方案II所示,可从(1S,2S)-伪麻黄碱或从(1R,2R)-伪麻黄碱开始制备式

(X)的磷酸酯化合物。在方案II中, R^3 是具有1-4个碳原子的直链或支链烷基。

[0136] 方案II:

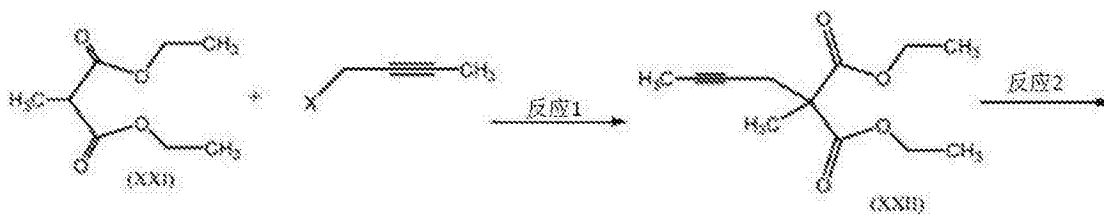
[0137]



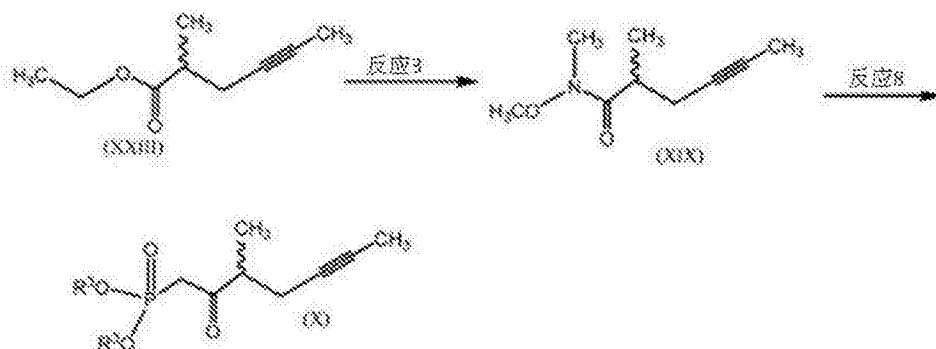
[0138] 如方案II所示,在碱如三乙基胺存在下用丙酰氯处理(1R,2R)-伪麻黄碱(XI)以形成N-甲基丙酰胺化合物(XII),其然后在碱金属酰胺如 $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$ 、 $\text{NaN}(\text{SiMe}_3)_2$ 、 $\text{KN}(\text{SiMe}_3)_2$ 等或其组合存在下用卤代丁炔,例如,1-氯-2-丁炔、1-溴-2-丁炔、1-碘-2-丁炔处理以提供偶联的化合物(XIII)。在催化剂如4-二甲基氨基吡啶(DMAP)存在下,用乙酸酐处理非对映异构体偶联产物(XIII)以提供乙酰化产物(XIV)。用酸如硫酸处理乙酰化产物(XIV)以产生胺产物(XVI)和酸产物(XVII),其然后用草酰氯机制转化成酰基氯(XVIII)。用盐酸N,O-二甲基羟胺处理酰基氯以提供相应的N-甲氧基-N-甲基胺化合物(XIV),其进一步用二甲基甲基磷酸锂盐处理,其然后可通过将二甲基甲基磷酸锂盐与烷基锂,如正丁基锂或甲基锂反应来生成,导致生成磷酸酯化合物(X)。

[0139] 或者,一般可如以下方案III中所示制备式(X)的磷酸酯化合物。在方案III中, R^3 是具有1-4个碳原子的直链或支链烷基。

[0140] 方案III:



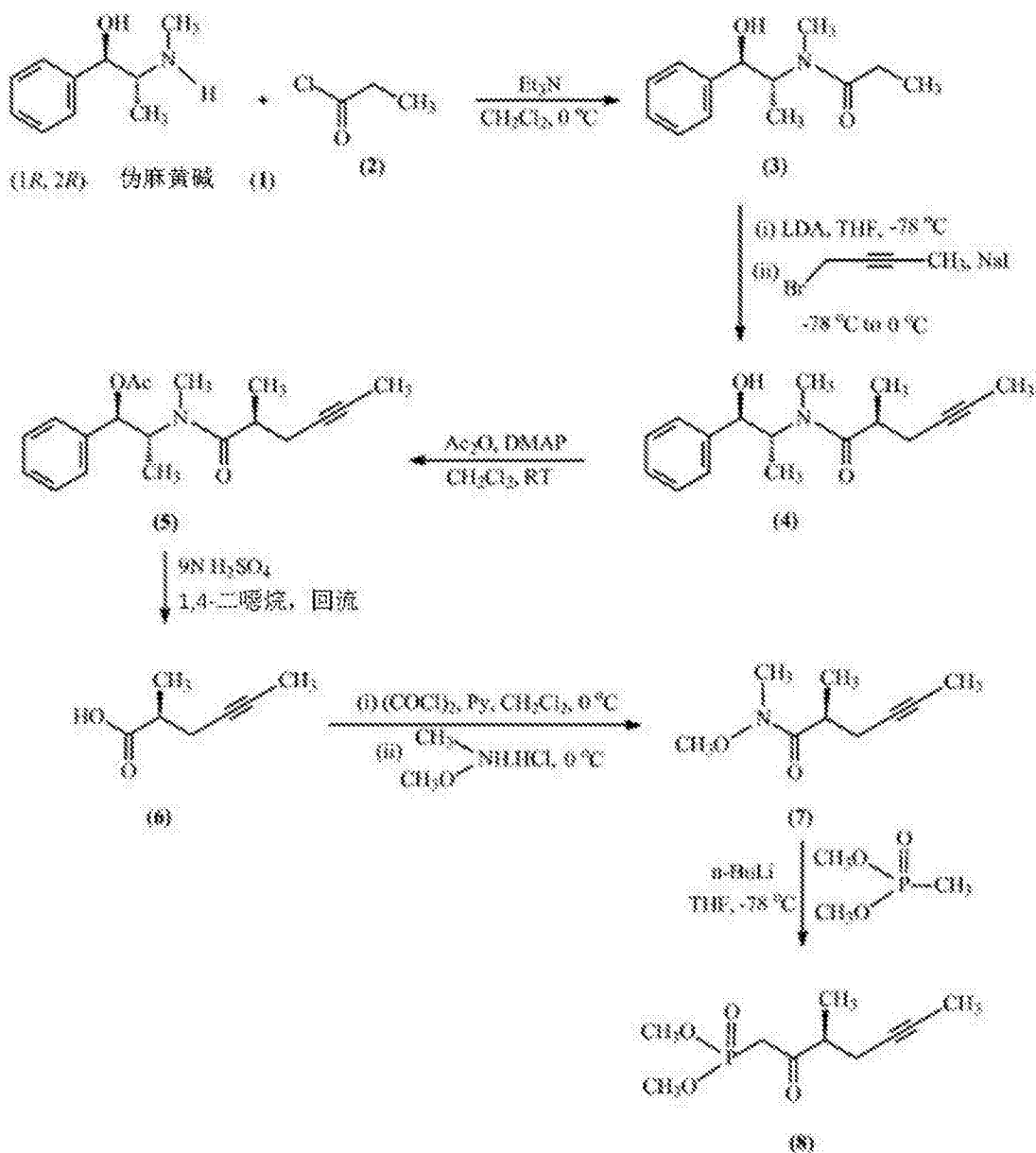
[0141]



[0142] 如方案III所示,在碱金属酰胺如 $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$ 、 $\text{NaN}(\text{SiMe}_3)_2$ 、 $\text{KN}(\text{SiMe}_3)_2$ 等或其组合存在下,用卤代丁炔,例如,1-氯-2-丁炔、1-溴-2-丁炔、1-碘-2-丁炔处理二乙基甲基马来酸酯(XXI)以提供偶联的产物(XXII)。用氯化锂处理偶联的产物(XXII)以提供2-甲基己-4-炔酸乙酯(XXIII)。用盐酸N,0-二甲基羟胺处理化合物(XXIII)以提供相应的N-甲氧基-N-甲基胺化合物(XIX),其进一步用二甲基甲基磷酸锂盐处理,其然后可通过将二甲基甲基磷酸锂盐与烷基锂(如正丁基锂或甲基锂)反应来生成,导致生成磷酸酯化合物(X)。

[0143] 在一个实施方式中,可从(1R,2R)-伪麻黄碱开始按照方案IV制备磷酸酯化合物(X),例如,(S)-二甲基-(3-甲基-2-氧代庚-5-炔-1-基)磷酸酯(8)。

[0144] 方案IV:



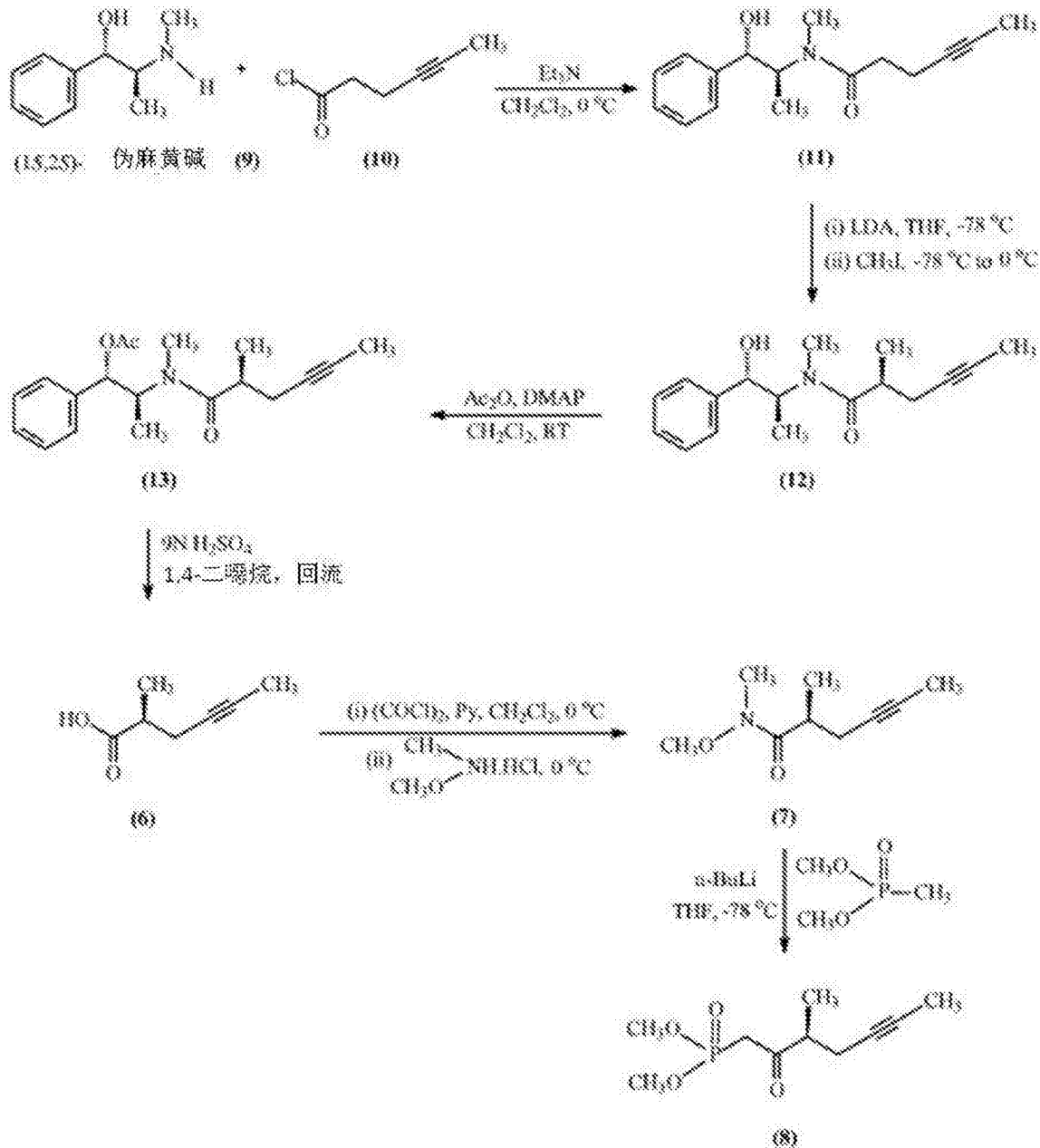
[0146] 如方案(IV)所示,在 0°C 下,在二氯甲烷中,在三乙基胺存在下,用丙酰氯(2)丙酰基化(1R,2R)-伪麻黄碱(1)得到高产率的(1R,2R)-伪麻黄碱丙酰胺(3)。酰胺(3)也是市售可得的,然而,仅是小量的。用在 -78°C 下,在二异丙基酰胺锂(LDA)和无水氯化锂作为添加剂存在下在四氢呋喃中从1-溴-2-丁炔和碘化钠原位生成的1-碘-2-丁炔非对映选择性烷基化酰胺(3)得到92%产率和97.6% (de)的(1R,2R)-伪麻黄碱甲基己炔酰胺(4)。用各种溶剂使甲基己炔酰胺(4)结晶以富集手性纯度并不成功。为了获得晶体甲基己炔酰胺,在室温下,在二氯甲烷中使用乙酸酐和4-(二甲基氨基)吡啶将4衍生化成高产率的相应乙酸酯(5)。乙酸酯(5)从庚烷结晶成白色方形晶体。晶体乙酸酯(5)的非对映纯度为99.4% (de)。用1,4-二噁烷中的9N硫酸来水解乙酸酯(5)以得到手性羧酸(6)和伪麻黄碱(7)作为再生的手性助剂,其可通过简单提取分离过程回收。在 0°C 下,在二氯甲烷中的吡啶存在下,使用草酰氯和盐酸N,O-二甲基羟胺将酸(6)转化成Weinreb酰胺(7)。酰胺(7)的手性纯度为99.9%,如手性HPLC所测定。在 -78°C 下在四氢呋喃中用二甲基甲基磷酸的锂盐处理酰胺(7)以得到手性纯度为99.8%的手性酮磷酸酯(8)。(参考:D Lucet, T.L.Gall,

C.Mioskowski, O.Ploux, 和 A.Marquet, *Tetrahedron Asymmetry*, 1996, 7, 985-988)。

[0147] 或者, 可从 (1*S*, 2*S*)-伪麻黄碱开始按照方案 V 制备磷酸酯化合物 (X), 例如, (S)-2-甲基-(3-甲基-2-氧代庚-5-炔-1-基) 磷酸酯 (8)。

[0148] 方案 V:

[0149]



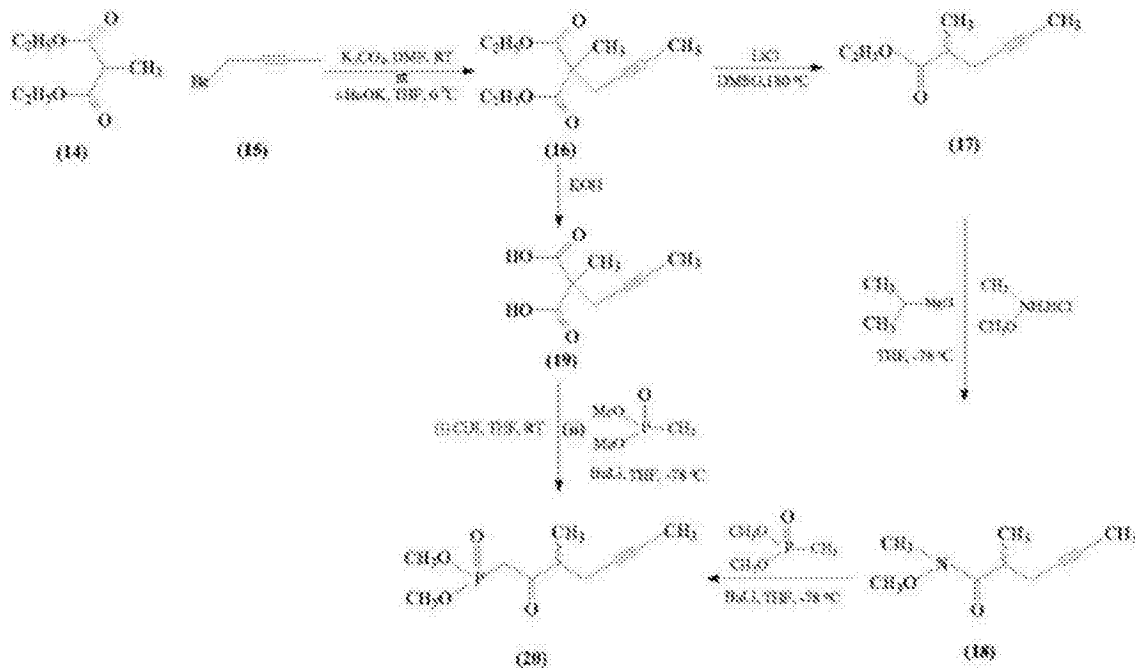
[0150] 可通过使用 (1*S*, 2*S*)-伪麻黄碱 (9), 一种 (1*R*, 2*R*)-伪麻黄碱 (1) 的对映异构体, 如 (参考: A.G. Myers, B.H. Yang, H. Chen, L. McKinstry, D.J. Kopecky, 和 J.L. Gleason, *J. Am. Chem. Soc.* 1997, 119, 6496-6511) 所示合成 (S)-3-甲基-2-氧代庚-5-炔磷酸二甲酯 (8)。在三乙基胺存在下, 用 4-己酰氯 (10) 乙酰化 (1*S*, 2*S*)-伪麻黄碱 (9) 将得到羧酰胺 (11)。在四氢呋喃中无水氯化锂和二异丙基酰胺 (LDA) 存在下, 羧酰胺 (11) 甲基碘化物非对映选择性甲基化将产生 (1*S*, 2*S*)-伪麻黄碱甲基己炔酰胺 (12)。在 4-(二甲基氨基) 吡啶存在下用乙酸酐乙酰化酰胺 (12), 之后进行酸水解将得到相同的羧酸, (S)-2-甲基-己-4-炔酸 (6)。

通过适当选择N-酰基,烷基卤化物,和伪麻黄碱助剂的构象(1R,2R或1S,2S),可合成(S)-2-甲基-己-4-炔酸(6)。手性富集的酸(6)被转化成所需的酮磷酸酯侧链,用于合成贝前列素的单异构体(314d)。

[0151] 为了确定(S)-二甲基-(3-甲基-2-氧代庚-5-炔-1-基)-磷酸酯(8)的手性纯度,如以下方案VI所示合成相应的外消旋酮磷酸酯,即外消旋二甲基-(3-甲基-2-氧代庚-5-炔-1-基)磷酸酯(20)。

[0152] 方案VI:

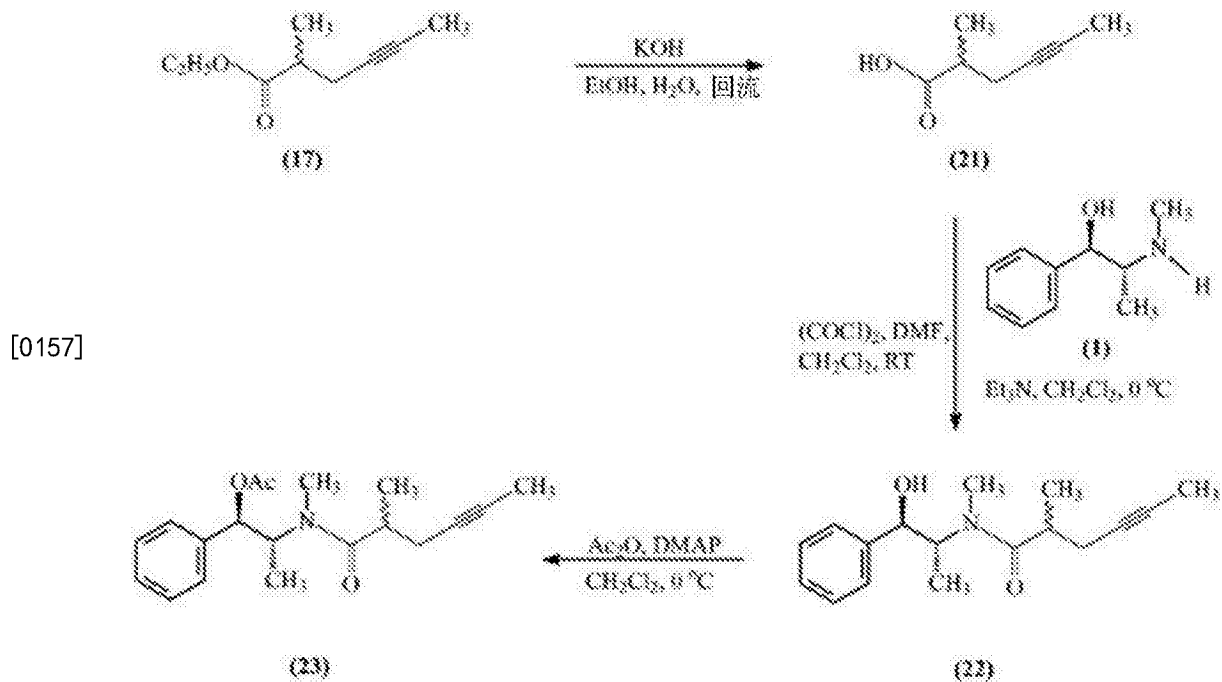
[0153]



[0154] 在室温下在N,N-二甲基甲酰胺中碳酸钾存在下用1-溴-2-丁炔(15)或在室温下在四氢呋喃中用叔丁醇钾烷基化二乙基甲基马来酸酯(14)得到定量产量的二乙基甲基-(2-丁炔基)马来酸酯(16)。在180°C下,用二甲亚砜中氯化锂对马来酸酯(16)去碳乙氧基化得到良好产率的外消旋2-甲基-己-4-炔酸乙酯(17)。在-78°C下,使用四氢呋喃中的盐酸N,O-二甲基羟胺和异丙基氯化镁将外消旋酯(17)转化成Weinreb酰胺(18)。在-78°C下用四氢呋喃中的二甲基甲基磷酸酯的锂衍生物处理外消旋酰胺(18)以得到外消旋二甲基-(3-甲基-2-氧代庚-5-炔-1-基)-磷酸酯(20)。也通过四氢呋喃中二甲基甲基磷酸酯的锂盐和1,1'-羰二咪唑(CDI)以及相应的马来酸(19)从甲基-(2-丁炔基)马来酸二乙酯(18)获得酮磷酸酯(20)。

[0155] 为了测定(1R,2R)-伪麻黄碱甲基己炔酰胺乙酸酯(5)的非对映异构体纯度,如以下方案VII中所示合成相应的外消旋乙酸酯(23)。

[0156] 方案VII:

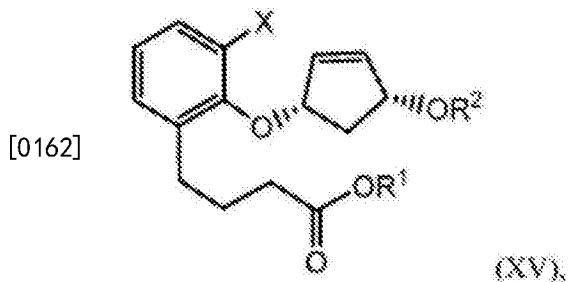


[0158] 在无水乙醇中用氢氧化钾水解外消旋2-甲基-己-4-炔酸乙酯 (17) 以得到外消旋2-甲基己-4-炔酸 (21)。使用草酰氯之后用 (1R,2R)-伪麻黄碱 (1) 酰化将羧酸 (21) 转化成酰基氯以得到良好产率的伪麻黄碱甲基己炔酰胺 (22) 的非对映异构体混合物。在4-(二甲基氨基)吡啶存在下用乙酸盐乙酰化酰胺 (22) 得到产率非常好的伪麻黄碱甲基己炔酰胺乙酸酯 (23) 的非对映异构体混合物。

[0159] 对于本文所述的反应,合适的溶剂包括,但不限于,醇,例如,甲醇、乙醇、异丙醇、1-丙醇、1-丁醇、2-丁醇,酮,例如,丙酮、乙基甲基酮、甲基异丁基酮,烃类,例如,甲苯、二甲苯、己烷、戊烷、环己烷,卤代烃,例如,二氯甲烷 (DCM)、二氯乙烷、氯仿,酯,例如,乙酸乙酯、乙酸正丙基酯、乙酸正丁基酯、乙酸叔丁基酯,醚,例如,二乙醚、二异丙醚、甲基叔丁基醚、四氢呋喃 (THF)、二噁烷,极性非质子溶剂,例如,N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、二甲亚砜、砜、N-甲基吡咯烷酮,腈,例如,乙腈、丙腈,水;或其混合物。在一个实施方式中,溶剂是THF。

[0160] 针对本文所述的反应,反应的合适温度为低于约500°C, less than about 300°C、低于约200°C、低于约100°C、低于约80°C、低于约60°C、低于约40°C、低于约20°C、低于约0°C、低于约-10°C、或任何其他合适温度。在一些实施方式中,反应温度是室温。合适反应时间取决于温度和其他条件,并且可以不到约30小时、不到约20小时、不到约10小时、不到约5小时、不到约2小时、不到约1小时、或任何其他合适时间。更长的时间也可以是合适的。

[0161] 本发明的一个实施方式涉及通过以下结构式 (XV) 所示的贝前列素的新合成中间体及其制备方法。



[0163] 其中：

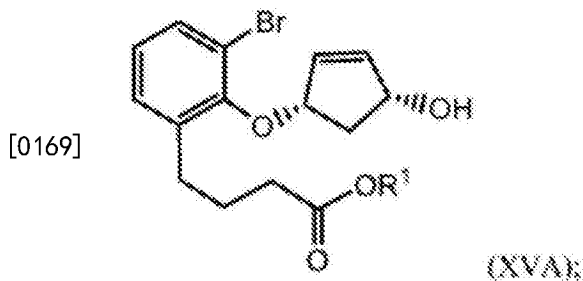
[0164] X是F、I、Cl或Br；

[0165] R¹是烷基、环烷基或TBDMS；并且

[0166] R²独立地是H或醇保护基团。

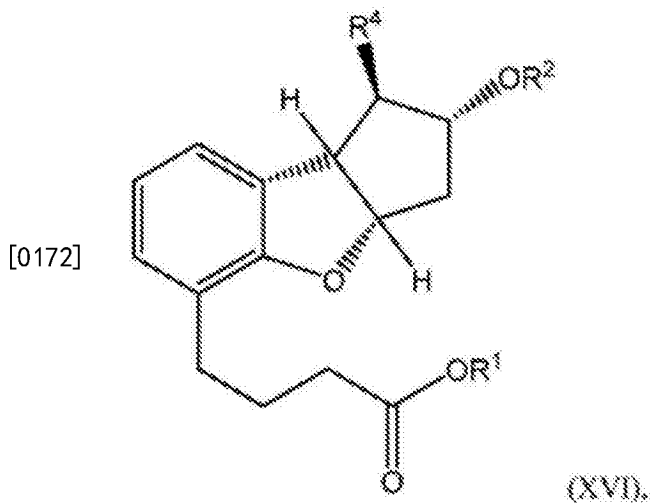
[0167] 在一些实施方式中，X是Br、Cl或I。在一些实施方式中，R¹是甲基或乙基。在一些实施方式中，R²是H、THP或TBDMS。

[0168] 在一些实施方式中，式(XV)的化合物具有式(XVA)。



[0170] 其中R¹是甲基或乙基。

[0171] 本发明的另一个实施方式涉及通过以下结构式(XVI)所示的贝前列素的新合成中间体及其制备方法。



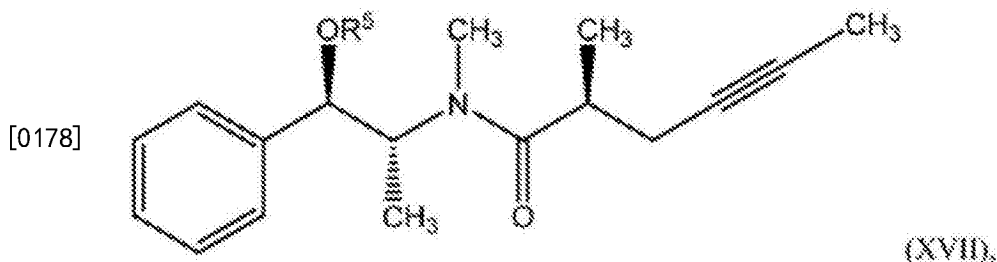
[0173] 其中：

[0174] R¹是甲基或乙基；

[0175] R²独立地是H或醇保护基团；并且

[0176] R⁴是CH(OH)CH₂OH或CH=CH₂。

[0177] 本发明的另一个实施方式涉及通过以下结构式(XVII)所示的贝前列素的新合成中间体及其制备方法。



[0179] 其中R⁵是H或乙酰基。

[0180] 本文描述了用于产生式 (XV)、(XVI) 或 (XVII) 的新化合物的合适方法。

[0181] 在上述化合物和方法中, X代表卤素。在一些实施方式中, X是F、Cl、Br或I。在一些实施方式中, X是F。在一些实施方式中, X是Cl。在一些实施方式中, X是Br。在一些实施方式中, X是I。

[0182] 在一些实施方式中, R¹是H。在一些实施方式中, R¹是烷基。在一些实施方式中, R¹是C₁₋₆烷基。在一些实施方式中, R¹是酸保护基团。合适的羧酸保护基团R¹是本领域公知的, 包括当化合物的其他功能团上进行反应时通常用于封闭或保护羧基的羧酸基团的酯衍生物。用于保护羧酸基团的示例性基团包括烯丙基、甲基、乙基、硝基苄基、二硝基苄基、四氢吡喃基、甲氧基苄基、二甲氧基苄基、三甲氧基苄基、三甲基苄基、五甲基苄基、甲基二氧苄基、二苯甲基、4,4'-二甲氧基二苯甲基、2,2',4,4'-四甲氧基二苯甲基、叔丁基、t-叔戊基、三苯甲基、4-甲氧基三苯甲基、4,4'-二甲氧基三苯甲基、4,4',4''-三甲氧基三苯甲基、2-苯基-丙-2-基、三甲基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基、苯甲酰甲基、2,2,2-三氯乙基、b-(三甲基甲硅烷基)乙基、b-(二(正丁基)甲基甲硅烷基)乙基、p-对甲苯磺酰基乙基、4-硝基苯磺酰基乙基、肉桂基、1-(三甲基甲硅烷基甲基)丙-1-烯-3-基和类似部分。在一些实施方式中, R¹为苄基、叔丁基、二甲氧基苄基、硝基苄基或二硝基苄基。

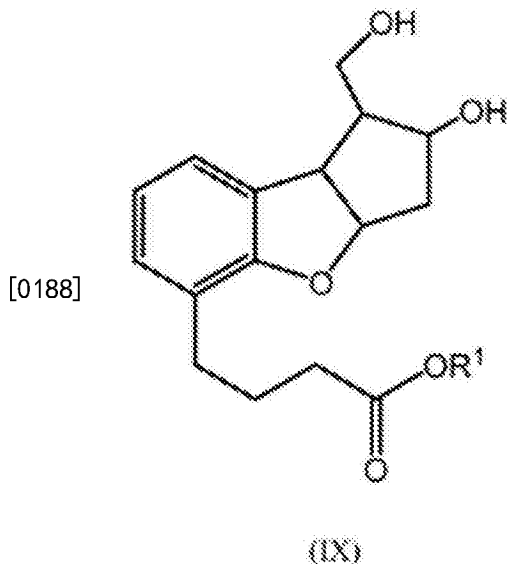
[0183] 在一些实施方式中, R²是H。在一些实施方式中, R²是乙酰基。在一些实施方式中, R²是醇保护性基团。合适的羟基保护基团是本领域公知的, 包括但不限于甲基、叔丁基、四氢吡喃基、苄基、甲氧基苄基、硝基苄基、叔丁基二甲基甲硅烷基 (TBDMS)、三甲基甲硅烷基 (TMS)、叔甲基二甲基硅烷基、甲氧基甲基、甲氧基乙氧基甲基、烯丙基、三苯甲基、乙氧基乙基、1-甲基-1-甲氧基乙基、四氢吡喃基、或四氢噻喃基。在一个实施方式中, 所述醇保护性基团为四氢吡喃基 (THP)。在一个实施方式中, 所述醇保护性基团为叔丁基二甲基甲硅烷基 (TBDMS)。

[0184] 在一些实施方式中, R³是H。在一些实施方式中, R³是具有1-4个碳原子的直链或支链烷基。在一些实施方式中, R³是甲基、乙基或异丙基。在一些实施方式中, R³是甲基。

[0185] 在一些实施方式中, R⁴是CH(OH)CH₂OH或CH=CH₂。在一些实施方式中, R⁴是CH(OH)CH₂OH。在其它实施方式中, R⁴是CH=CH₂。

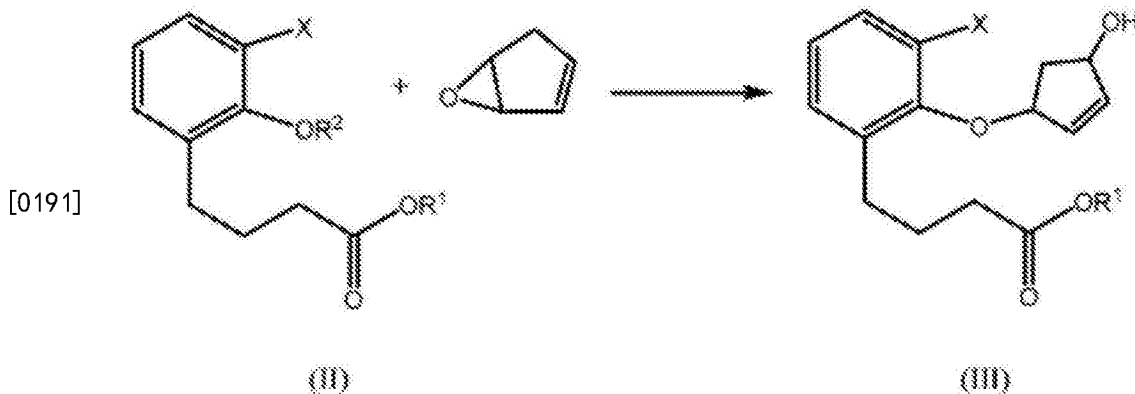
[0186] 在一些实施方式中, R⁵是H。在一些实施方式中, R⁵是乙酰基。在其他实施方式中, R⁵是羟基保护性基团。

[0187] 另一个实施方式提供了制备式IX的外消旋贝前列素酯二醇的替代性方法,



[0189] 其包括:

[0190] (i) 将式 (II) 的卤酚与6-氧杂二环[3.1.0]己-2-烯反应以形成由结构式 (III) 表示的醚化合物:

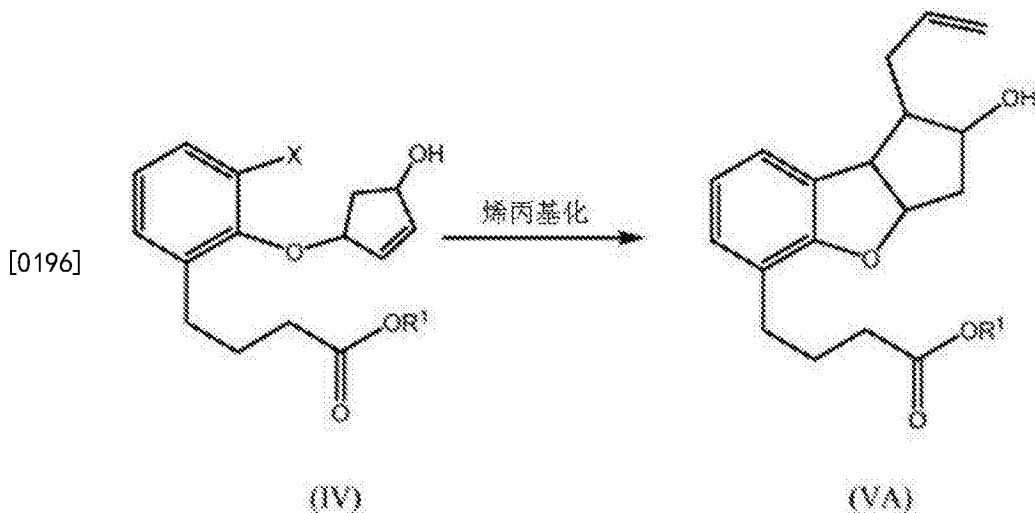


[0192] 其中,X是F、Cl、Br或I;R¹是烷基、环烷基或TBDMS;并且R²独立地是H或醇保护基团。

[0193] 该反应在合适的催化剂和溶剂存在下进行。合适的催化剂包括,但不限于,金属催化剂,例如,钯催化剂如PdCl₂(PPh₃)₂、Pd(Ph₃)₄、和PdCl₂(dppf)₂、Pd(OAc)₂、Pd₂(dba)₃。在一个实施方式中,钯催化剂是PdCl₂(PPh₃)₂。

[0194] 合适的溶剂包括,但不限于,醇,例如,甲醇、乙醇、异丙醇、1-丙醇、1-丁醇、2-丁醇,酮,例如,丙酮、乙基甲基酮、甲基异丁基酮,烃类,例如,甲苯、二甲苯、己烷、戊烷、环己烷,卤代烃,例如,二氯甲烷(DCM)、二氯乙烷、氯仿,酯,例如,乙酸乙酯、乙酸正丙基酯、乙酸正丁基酯、乙酸叔丁基酯,醚,例如,二乙醚、二异丙醚、甲基叔丁基醚、四氢呋喃(THF)、二噁烷,极性非质子溶剂,例如,N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、二甲亚砜、砒、N-甲基吡咯烷酮,腈,例如,乙腈、丙腈,水;或其混合物。在一个实施方式中,溶剂是THF。

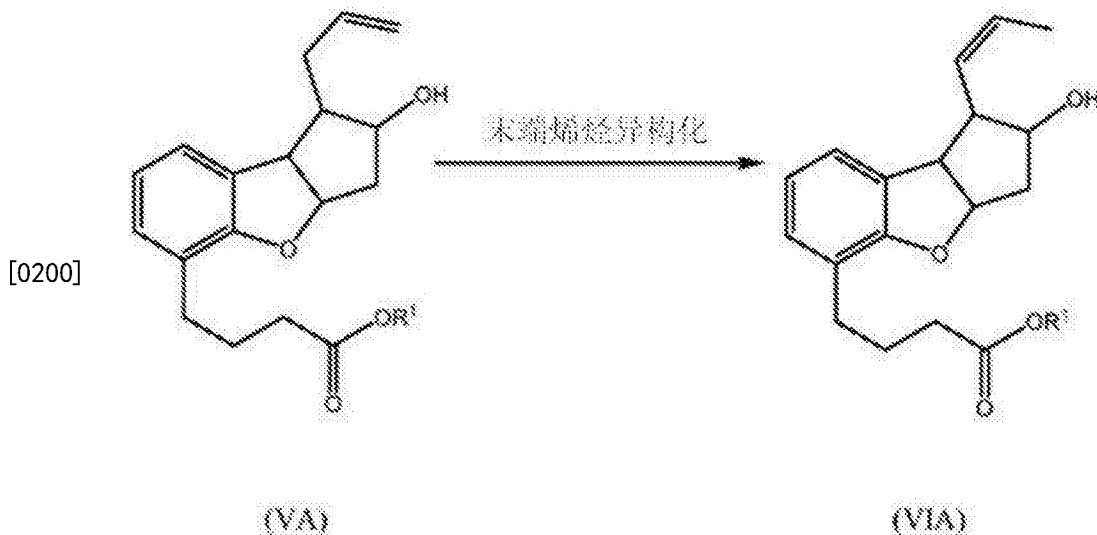
[0195] (ii) 在AIBN存在下用烯丙基三丁基锡烷来烯丙基化式 (III) 的化合物以形成烯丙基化产物 (VA)



[0197] 其中X、R¹和R²如上文所定义。

[0198] 可使用本领域已知的合适烯丙基化试剂来进行烯丙基化反应，例如，烯丙基三丁基锡（烯丙基-Bu₃Sn）、烯丙基溴化镁（烯丙基-MgBr）；烯丙基卤化物，如烯丙基氯、烯丙基溴、或烯丙基碘；烯丙基三卤代硅烷，如烯丙基三氯硅烷、烯丙基三溴硅烷；烯丙基羧酸酯；烯丙基碳酸酯；二烯丙基羧酸酯；二烯丙基硫酸酯或金属烯丙基试剂等或其组合。在一个实施方式中，所述烯丙基化剂是烯丙基三丁基锡。在一个实施方式中，式(IV)的卤代化合物经过使用烯丙基三丁基锡和自由基引发剂的Keeck自由基烯丙基化。合适的自由基引发剂是本领域已知的，并且包括但不限于，偶氮二-异丁腈(AIBN)，或过氧化物如二叔丁基、二月桂酰、或二苯甲酰基过氧化物。合适的溶剂，如本文所列的那些，可用于烯丙基化反应。在一个实施方式中，烃溶剂如甲苯、苯、二甲苯、己烷、环己烷、乙基苯，或卤代烃溶剂，如卤代苯、二氯甲烷、氯仿等可用于烯丙基化反应。在一个实施方式中，溶剂是甲苯。

[0199] (iii) 使式(VA)的末端烯烃化合物经过末端烯烃异构化以形成式(VIA)的化合物

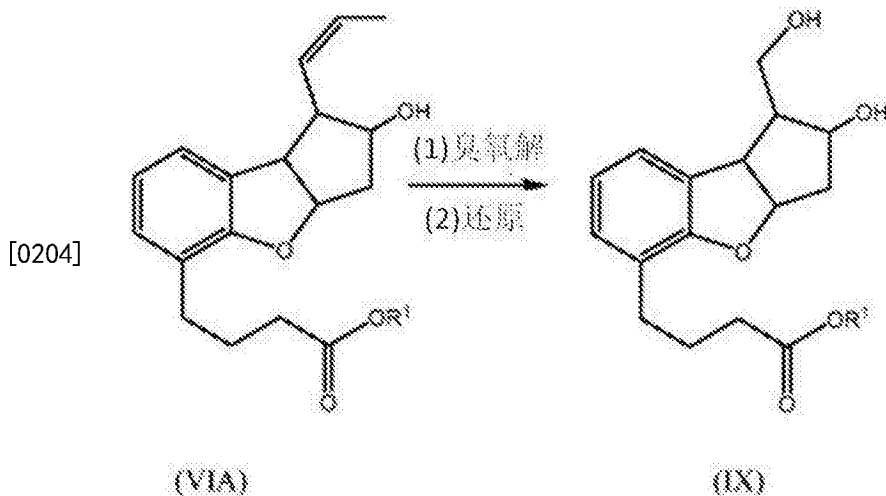


[0201] 其中R¹和R²如上定义。

[0202] 末端烯烃异构化反应可在使用过渡金属催化剂的较温和条件下进行，例如，钌、铱、钴、铑、钨、钼、铁等的氢化物和羰基氢化物复合物或其组合。在一个实施方式中，催化剂是氢化钌复合物。在一个实施方式中，过渡金属催化剂是羰基氯化三(三苯基膦)钌

(II)。合适的溶剂,如本文所列的那些,可用于异构化反应。在一个实施方式中,烃溶剂如甲苯、苯、二甲苯、己烷、环己烷、乙基苯,或卤代烃溶剂,如卤代苯、二氯甲烷、氯仿等可用于烯丙基化反应。在一个实施方式中,溶剂是甲苯。

[0203] (iv) 臭氧解 (ozonolyze) 并还原式 (VIA) 的化合物以提供式 (IX) 的二醇



[0205] 其中, R^1 按照前面定义。

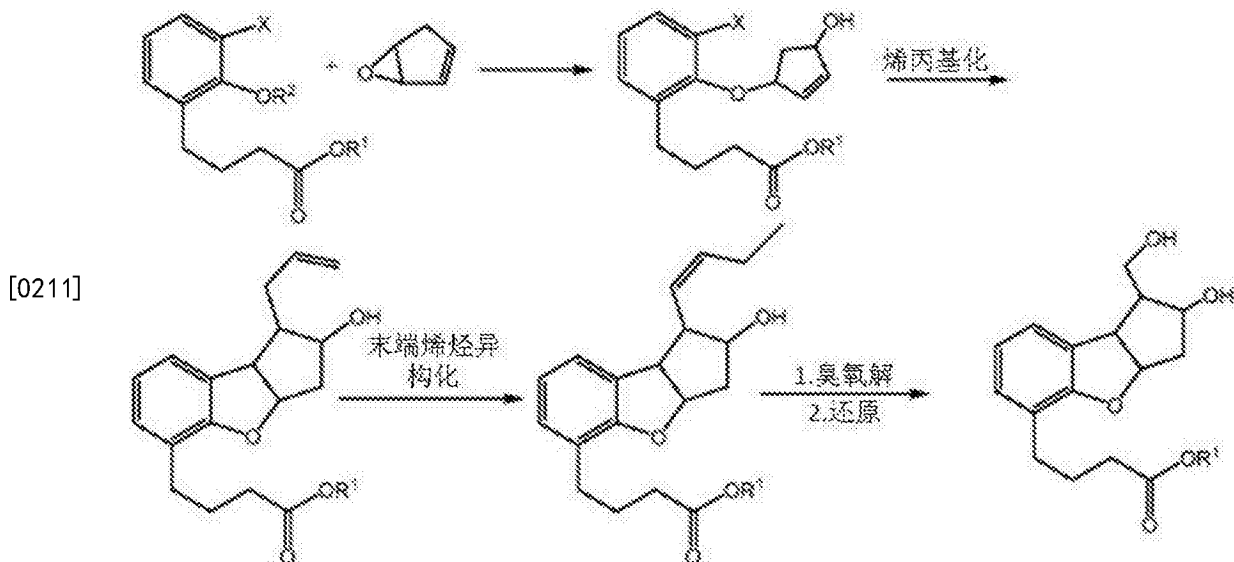
[0206] 烯基羟基化合物 (VIA) 经臭氧解以形成醛中间体,其被进一步原位还原以得到二醇化合物 (IX)。本领域已知的合适臭氧解条件和试剂可用于该反应。在一个实施方式中,臭氧气体鼓泡通过含有烯基羟基化合物的溶液。合适的溶剂,如本文所列的那些,可用于臭氧解反应。在一个实施方式中,溶剂是一种或多种有机溶剂的组合。在一个实施方式中,溶剂包括无水甲醇和二氯甲烷的混合物。在一些实施方式中,溶液在用合适温度进行臭氧气体鼓泡之前冷却。在一个实施方式中,溶液在用合适温度进行臭氧气体鼓泡之前冷却到 -78°C 。

[0207] 本领域已知的合适还原反应条件和试剂可用于臭氧化物中间体原位还原成二醇化合物 (IX)。任意碱金属硼氢化物,如硼氢化钠、硼氢化钾或硼氢化锂可用于还原反应。合适的溶剂,如本文所列的那些,可用于还原反应。

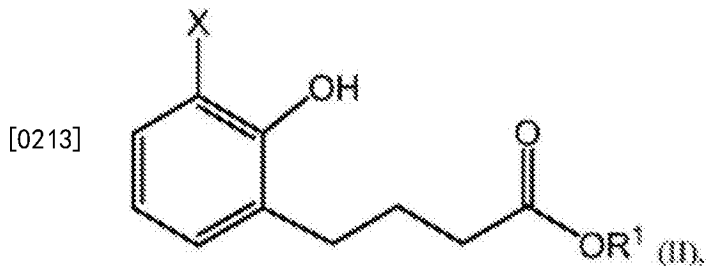
[0208] 可使用本文所述的方法将所得的二醇 (IX) 转化成式 I 的贝前列素。

[0209] 在一个实施方式中,在以下方案 IX 中显示了通过自由基环化合成外消旋贝前列素酯二醇的替代性方法。

[0210] 方案 IX:

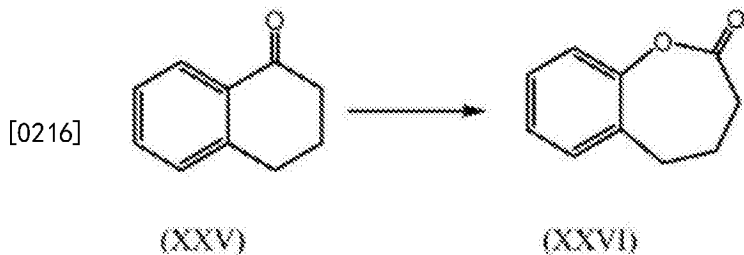


[0212] 如方案I和方案IX所示,可通过将2-卤酚-6-碳烷氧基-丙烷与环戊二烯单环氧化物或4-羟基环戊烯酮偶联来提供贝前列素的核心三环化合物来合成贝前列素。因此,一个实施方式提供了制备式II的化合物的方法,



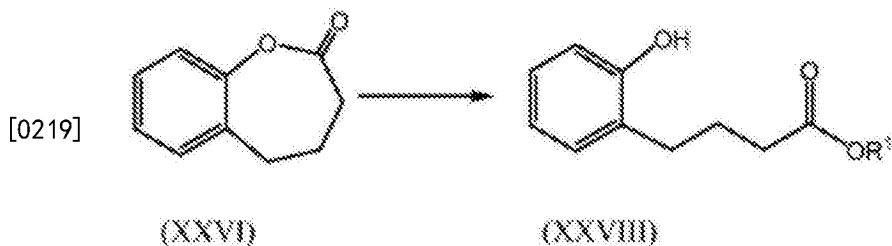
[0214] 其包括:

[0215] (i) 氧化式 (XXV) 的 α -四氢萘酮以形成由结构式 (XXVI) 表示的苯并内酯:



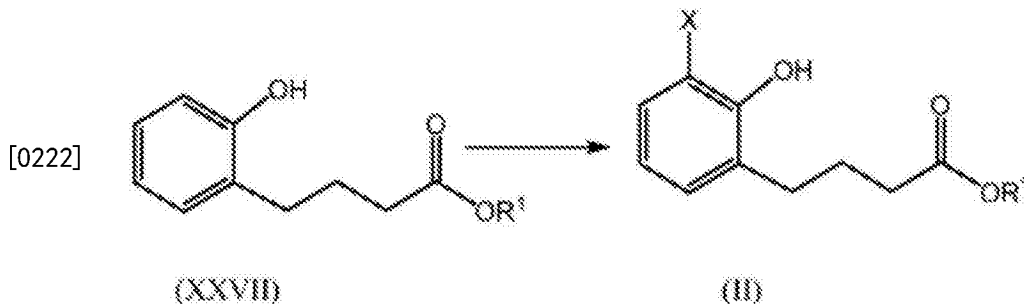
[0217] 本领域已知的合适氧化反应条件和试剂可用于氧化 α -四氢萘酮化合物至苯并内酯 (XXVI)。在一个实施方式中,氧化包括用合适过酸对 α -四氢萘酮化合物的Baeyer-Villiger氧化。在一个实施方式中,过酸是3-卤代过苯甲酸。合适的溶剂,如本文所列的那些,可用于氧化反应。

[0218] (ii) 水解式 (XXVI) 的苯并内酯以得到结构式 (XXVII) 表示的化合物:



[0220] 在本领域已知的催化剂存在下,可使用合适的试剂水解苯并内酯,例如,碱催化剂如氢氧化钠或氢氧化钾或者醇钠或醇钾。在一个实施方式中,该碱是甲醇钠。合适的溶剂,如本文所列的那些,可用于氧化反应。在一个实施方式中,溶剂包括醇溶剂如甲醇、乙醇、异丙醇等或其组合。在一个实施方式中,溶剂是甲醇。

[0221] (iii) 卤化式 (XXVII) 的化合物以得到式 (II) 的化合物:

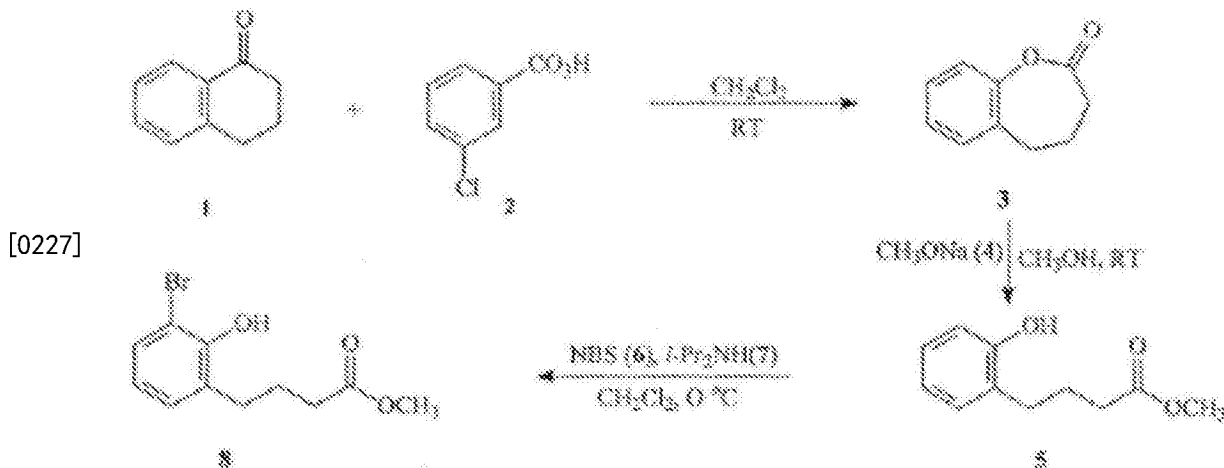


[0223] 其中X和R¹如上文所定义。

[0224] 可使用合适的卤化试剂和条件进行化合物 (XXVII) 的区域选择性邻位卤化。在一个实施方式中,可在仲胺存在下,使用N-卤代琥珀酰亚胺,如N-氯琥珀酰亚胺或N-溴琥珀酰亚胺进行邻位卤化。合适的仲胺包括,例如,二烷基胺。在一些实施方式中,仲胺选自二甲基胺、二乙基胺、二异丙基胺、二丁基胺、吗啉和哌啶等或其两种或更多种的组合。合适的溶剂,如本文所列的那些,可用于卤化反应。

[0225] 卤代化合物,例如,溴苯酚-6-甲氧甲酰基-丙烷可如以下方案X所示在3个步骤中从 α -四氢萘酮合成。

[0226] 方案X:



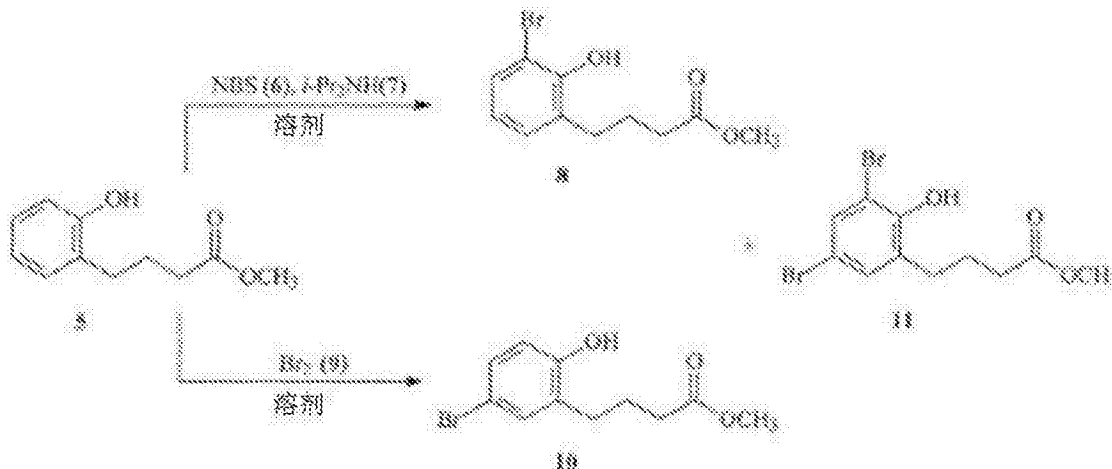
[0228] 在室温下,在二氯甲烷中用3-氯过苯甲酸对 α -四氢萘酮(1)的Baeyer-Villiger氧化可产生良好产率的苯并内酯(3)。在室温下用甲醇中的甲醇钠(4)打开苯并内酯(3)以得到定量产率的4-(2-羟基苯基)丁酸甲酯(5)。

[0229] 在二异丙基胺存在下,用N-溴琥珀酰亚胺(NBS)对4-(2-羟基苯基)丁酸甲酯(5)的区域选择性邻位溴化(邻位溴化参考:M. Dindarouglu, A. Falk和H. G. Schmalz, *Synthesis*, 2013, 45, 527-535)产生所需的2-溴苯酚-6-甲氧甲酰基丙烷(8) (90-93%) 和无法分离的2,4-二溴苯酚-6-甲氧甲酰基丙烷(11) (7-10%) (方案IX)。为了改善2-溴化化合物的纯度,按照以下方案XI研究了在各种温度下(-78°C至室温)和各种溶剂(THF、DMF、CCl₄、甲苯、CH₂Cl₂和

DME) 中用溴和N-溴琥珀酰亚胺 (NBS) 对4-(2-羟基苯基) 丁酸酯 (5) 的区域选择性溴化。

[0230] 方案XI:

[0231]



[0232] 用THF中的NBS对4-(2-羟基苯基) 丁酸酯 (5) 进行溴化得到2-溴、2,4-二溴取代的产物的混合物和未知杂质(通过¹H NMR)并且在DMF中没有产生任何所需产物,仅起始物质(通过TLC)。化合物(5)在1,2-二甲氧基乙烷(DME)中的NBS反应给出2-溴、4-溴、2,4-二溴取代的副产物和起始物质的混合物。当反应在0°C至室温(RT)下在CCl₄, 甲苯中进行时,2-溴化合物(8)是主要产物(85-89%)并且4-溴(10)(5-7%)和2,4-二溴(11)(5-7%)是少数副产物。在0°C下二氯甲烷中,形成2-溴(72.1%)、4-溴(6.8%)和2,4-二溴化合物(21.1%)的混合物并且当在室温下进行反应时,观察到更多的4-溴和2,4-二溴化合物(项6,表1)。但是,当在0°C下在甲苯、CCl₄和CH₂Cl₂中二异丙基胺(DIPA)存在时进行溴化,2-溴的产率改善至92-97%。在较低温度(-78°C和-18°C至0°C)下在CH₂Cl₂和CCl₄中对化合物(5)进行溴化并没有改善所需的2-溴化合物的产率(84-85%)并且形成较高量的2,4-二溴化合物(14-15%)(表1)。用几滴环己烯(项18)和1.0mL环己烯(项19)进行酚醛化合物(5)的溴化反应以避免形成2,4-二溴化合物。结果见于下表1。

[0233] 表1:在各种溶剂中用N-溴琥珀酰亚胺(NBS)对4-(2-羟基苯基) 丁酸甲酯(5)进行溴化

项	批号	化合物 (5) (g) (1.0g)	DBPA (g) (0.0g)	NBS (g) (0.0g)	溶剂	温度 °C	时间 小时	2-Br (%) (88.1)	4-Br (%) (7.3)	2,4-DBr (%) (4.3)
1.	D-1135-080	0.103 (1.0g)	无	0.004 (1.0g)	THF	RT	0.5-10	少数	无	多数 (通过NMR)
2.	D-1135-082	0.114 (1.0g)	无	0.195 (1.0g)	DMF	RT	0.5-10	无	无	无(仅M 通过TLC)
3.	D-1135-086	0.097 (1.0g)	无	0.18 (0.5g)	CCl ₄	0-RT	0.5-2.5	88.1	7.3	5.7
4.	D-1135-085	0.093 (1.0g)	无	0.08 (0.5g)	甲苯	0-RT	0.5-2.5	85.4	7.3	7.3
5.	D-1135-087	0.192 (1.0g)	无	0.170 (1.0g)	DCM	0	1.0	72.1	6.8	21.1
6.	D-1135-089	0.232 (1.0g)	无	0.210 (1.0g)	DCM	RT	1.0	86.0	8.7	55.3
7.	D-1135-084	0.187 (1.0g)	0.10 (1.0g)	0.154 (0.5g)	DCM	0	0.5	93.8	0.1	6.1
8.	D-1135-086	0.134 (1.0g)	0.16 (0.2g)	0.11 (0.5g)	DCM	0	0.5	97.1	0.1	2.8
9.	D-1135-088	0.104 (1.0g)	0.18 (0.2g)	0.120 (0.5g)	CCl ₄	0	0.5	96.8	0.1	3.1
10.	D-1135-084	0.15 (1.0g)	0.151 (1.0g)	0.109 (1.0g)	甲苯	0	0.5	93.2	0.1	7.7
11.	D-1135-056	0.185 (1.0g)	0.231 (0.6g)	0.192 (0.8g)	甲苯	0	0.5	22.6	0.05	77.4
12.	D-1135-059 D-1135-059-A	0.573 (1.0g)	0.297 (1.0g)	0.523 (1.0g)	CCl ₄	0	2.0	91.8(g) 99.9(g)	无	8.2(g) 0.1(g)
13.	D-1135-061 D-1135-040	0.374 (1.0g)	0.298 (1.0g)	0.323 (1.0g)	甲苯	0	2.0	91.6(g) 95.0(g)	0.1	8.3(g) 8.1(g)
14.	D-1135-063	0.379 (1.0g)	0.195 (1.0g)	0.344 (1.0g)	DCM	0	3.0	94.6	0.1	3.2
15.	D-1135-065	0.421 (1.0g)	0.219 (1.0g)	0.388 (1.0g)	DCM	-78-0	3.0	94.6	0.2	19.8
16.	D-1135-067	0.418 (1.0g)	0.217 (1.0g)	0.381 (1.0g)	CCl ₄	-78-0	3.0	85.1	0.6	14.1
17.	D-1135-069	0.404 (1.0g)	0.257 (1.0g)	0.452 (1.0g)	甲苯	-78-0	3.0	82.9	0.4	16.7
18.	D-1135-081	0.180 (1.0g)	0.09 (1.0g)	0.15 (1.0g)	DCM (添加几滴 环己烷)	0	2	85.0	0.1	4.9
19.	D-1135-083	0.253 (1.0g)	0.35 (2.5g)	0.232 (1.0g)	DCM (1.0ml,添 加环己烷)	0	1	92.2	0.08	7.8
20.	D-1135-085	0.248 (1.0g)	0.35 (2.5g)	0.227 (1.0g)	DCM,无环 己烷添加	0	1	91.4	0.08	8.3
21.	D-1135-121	0.413 (1.0g)	0.238 (1.0g)	0.399 (1.0g)	DCM	0至5	2	92.3	无	7.5
22.	D-1135-100	0.109 (1.0g)	0.155 (1.0g)	0.09 (1.0g)	DMF	0至RT	7.5	88.3	1.8	19.8

[0234]

[0235] 注:在没有未反应的起始物质(在所有情况中3-8%,除了在项22中17%)下重新计算2-溴、4-溴和2,4-二溴化合物的百分比。用2.0当量的NBS,没有剩下的起始物质(项11)。

[0236] c=有或没有水性处理的粗产物;

[0237] p=通过使用乙酸乙酯和己烷的梯度的二氧化硅凝胶柱色谱纯化;

[0238] r=在-40°C下从环戊烷和乙酸乙酯(比率:100:1)中重结晶。

[0239] 也可用溴进行4-(2-羟基苯基)丁酸甲酯(5)的溴化。在0°C下在各种溶剂(CCl₄和CH₂Cl₂)中用分子溴对化合物(5)进行溴化排他性地产生不需要的4-溴苯酚-6-甲氧甲酰基丙烷(10)(91-97%)和非常少的2-溴化合物(3-8%)(项1和3,表2)。用2当量的溴,观察到4-溴和2,4-二溴化合物(分别为26.4和73.6%)的混合物(项2)。当在二乙基醚中进行反应时,获得2-溴、4-溴化合物的混合物和大量未反应的起始物质(项4)。

[0240] 表2:在各种溶剂中用溴溴化4-(2-羟基苯基)丁酸甲酯(5)

[0241]

项/批号	化合物(5) (g) (eq)	DIPA (g) (eq)	Br ₂ (g) (eq)	溶剂	温度 °C	时间 小时	2-Br (8) (%)	4-Br (10) (%)	2,4-DiBr (11) (%)
1. D-1135-071	0.371 (1.0)	无	0.30 (1.0)	DCM	0	0.5 - 3.5	2.8	97.7	0.04
2. D-1135-073	0.718 (1.0)	无	1.18 (2.0)	DCM	RT	0.5 - 3.5	No	26.4	73.6
3. D-1135-075	0.050 (1.0)	无	0.041 (1.0)	CCl ₄	0	1.5	3.8	96.1	0.01
4. D-1135-077	0.071 (1.0)	无	0.058 (1.0)	Et ₂ O	0	0.5 - 2.5	8.5	91.5	No

[0242] 注:在没有未反应的起始物质(项1中5%和项4中28%)下重新计算2-溴、4-溴和2,4-二溴化合物的百分比。用2.0当量的NBS,没有剩下的起始物质(项2)。

[0243] 观察到在二异丙基胺存在下用NBS对4-(2-羟基苯基)丁酸酯(5)进行溴化提供了所需的2-溴苯酚-6-甲氧甲酰基丙烷(8),而用溴则仅得到了不需要的4-溴苯酚-6-甲氧甲酰基丙烷(10)。基于这些结果,在7.1克规模上,在0°C下在二氯甲烷中的二异丙基胺存在下用NBS进行化合物(5)的溴化以产生86.8%的2-溴化合物(8)。由于这些化合物在TLC上接近的R_f,可能难以通过柱色谱分离2-溴和2,4-二溴化合物。用环戊烷/乙酸乙酯(比率100:1)结晶粗溴化合物改善纯度至94%和产率至61.1%(项1,表3)。当在相似反应条件下在粗酚醛化合物(5)(37.94g)上进行NBS-溴化时,仅获得67.0%的2-溴和21.1%的2,4-二溴化合物(项2)。在-40°C下从环戊烷/乙酸乙酯(比率100:1)重结晶粗溴化合物以得到95.1%纯和22.5%产率的所需的2-溴化合物(8)(项2)。醇酚醛化合物(5)(30.0g)用于相似反应条件下的NBS-溴化以得到88.7%的2-溴和6.9%的2,4-二溴化合物(项3)。粗溴化合物的重结晶产生了94.75%纯度的2-溴化合物(8)。化合物的进一步重结晶得到97.1%和61.4%产率的纯2-溴化合物(8)(项3)。

[0244] 表3:2-溴苯酚-6-甲氧甲酰基丙烷的HPLC

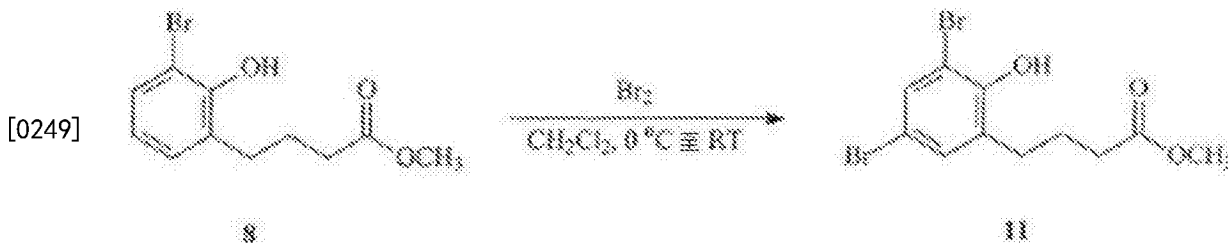
[0245]

项	批号	起始物质 (5) (%)	2-Br (8) (%)	4-Br (10) (%)	2,4-DiBr (11) (%)
1.	D-1135-091 (化合物5经纯化)	3.95	86.78	0.08	8.01
	D-1124-041 (重结晶)	1.11	94.03	无	4.30
2.	D-1135-110 (化合物5未经纯化)	4.54	67.01	0.15	21.98
	D-1124-043 (重结晶)	0.34	95.15	无	4.36
3.	D-1135-123 (化合物5经纯化)	3.71	88.69	0.07	6.91
	D-1135-127 (第1次重结晶)	1.04	94.75	无	3.73
	D-1135-127-P (第2次重结晶)	0.46	97.12	无	1.99

[0246] 按照上述过程,2-溴苯酚-6-甲氧甲酰基丙烷(8)在3个步骤中从-1-四氢萘酮(1)合成,纯度为96-97%并具有少于2%的2,4-二溴-6-甲氧甲酰基丙烷(11)。

[0247] 2,4-二溴-6-甲氧甲酰基丙烷(11)可作为贝前列素的自由基环化合成的参照杂质标记物按照以下方案XII合成。

[0248] 方案XII:2,4-二溴-6-甲氧甲酰基丙烷(11)的合成



[0250] 在室温下,用0°C下的二氯甲烷中的溴对2-溴苯酚-6-甲氧甲酰基丙烷(8)(90%纯)进行溴化以得到2,4-二溴-6-甲氧甲酰基丙烷(11)。从己烷和乙酸乙酯中重结晶粗二溴化合物以得到47.1%产率和93.7%纯度(通过HPLC)的纯2,4-二溴化合物。

[0251] 通过本文所述的方法制备的贝前列素可使用本领域已知的方法转化成其药学上可接受的盐。可在贝前列素分离前后产生盐。因此,在一个实施方式中,可通过将其与各种碱反应来制备式(I)的化合物的盐。例如,可通过将贝前列素与氢氧化钠反应来制备其钠盐。本文所用的“药学上可接受的盐”是指可用于制备药物组合物并且一般是安全、无毒并且没有生物上或其他不希望的药物用途的盐。

[0252] 具有酸性基团的化合物如羧酸可与药学上可接受的碱形成药学上可接受的盐。合适的药学上可接受的碱性盐包括铵盐、碱金属盐(如钠盐和钾盐)、碱土金属盐(如镁盐和钙盐)以及与含胺化合物形成的盐如三乙基胺、二乙醇胺、三乙醇胺、胆碱、葡糖胺、乙二胺、L-赖氨酸和L-精氨酸。

[0253] 在一个实施方式中,按照本文所述的方法制备的贝前列素具有至少70%、80%、90%、95%、97%、98%、99%、99.5%、99.9%或100%手性纯度。

[0254] 通过本文所述的方法制备的贝前列素可以药物制剂用于通过给予对象,如有此需要的人类治疗多种病症。例如,贝前列素可用于治疗病症,已知贝前列素对该病症有效。已知贝前列素对其有效的病症包括,但不限于,肺高血压(包括原发和继发肺高血压以及肺动脉高血压)、外周血管疾病、严重间歇性跛行、重症肢体缺血、缺血性病损、哮喘、肺纤维化、糖尿病神经性足溃疡、间质性肺病。

[0255] 本发明还包括包含通过本文所述的方法制备的贝前列素的药物制剂。药物制剂可包含贝前列素,和药学上可接受的运载体或赋形剂。当在本文中以形容词使用术语“药物”时,其表示对接受哺乳动物基本无害。“药物制剂”指必须与制剂中其它成分相容的运载体、稀释剂、赋形剂和活性成分,且对其接受者无害。

[0256] 可在给药之前配制通过本文所述的方法制备的贝前列素。应由主治医师开率确定有效量的相同因素决定制剂的选择。

[0257] 口服给予贝前列素的液体极性包括溶液、乳液、悬液、糖浆和酏剂,其可在给药之前配制。

[0258] 这类制剂中的总活性成分占制剂重量的0.1%至99.9%。贝前列素可与一种或多种其他活性成分一起配制或作为唯一活性成分配制。

[0259] 可使用熟知和易得的成分通过本领域已知的过程制备本发明的药物制剂。例如,贝前列素单独或与其他活性成分的组合与常见赋形剂、稀释剂或运载体一起配制,并且形成片剂、囊剂、悬液、溶液、注射剂、气溶胶、粉末等。

[0260] 用于胃肠外给药的药物制剂包括无菌水性或非水性溶液、分散体、悬液、或乳液,以及无菌粉末,其可刚好在使用之前重建成无菌溶液或悬液。合适无菌水性和非水性运载体、稀释剂、溶剂或载剂的示例包括水、生理盐水溶液、乙醇、多元醇(如甘油、丙二醇、聚乙二醇等)和它们的合适混合物,植物油(如橄榄油),以及可注射有机酯,如油酸乙酯。通过使用涂覆材料如卵磷脂、如果是分散体和悬液则保持合适粒度、以及使用表面活性剂,来维持合适的流动性。

[0261] 药物制剂还可包含辅料,如防腐剂、湿润剂、乳化剂和分散剂。通过包含抗菌剂和抗真菌剂,如对羟基苯甲酸酯类、氯丁醇、苯酚、山梨酸等确保防止微生物的作用。也可能需要包含等渗剂,如糖、氯化钠等。在制备时或刚好在给药之前(如在双腔注射器包装的示例中那样),可注射制剂经灭菌,例如,通过细菌截留过滤器过滤,或通过在其混合之前对混合物的组分进行预灭菌。

[0262] 用于口服给予的固体剂型包括胶囊、片剂、丸剂、粉剂和颗粒剂。在这种固体剂型中,贝前列素与以下混合:至少一种惰性药物运载体如柠檬酸钠,或磷酸二钙,和/或(a)填料或增量剂如淀粉,糖包括乳糖和葡萄糖,甘露醇,和硅酸(b)结合剂如羧甲基纤维素和其他纤维素衍生物,藻酸盐,明胶,聚(乙烷基吡咯烷),蔗糖和阿拉伯胶,(c)润湿剂如甘油,(d)崩解剂如琼脂,碳酸钙,碳酸氢钠,马铃薯或木薯淀粉,藻酸,硅酸盐和碳酸钠,(e)保湿剂如甘油;(f)溶液阻燃剂如石蜡,(g)吸收加速剂如季铵化合物,(h)润湿剂如十六烷醇和单硬脂酸甘油酯,(i)吸收剂如高岭土和膨润土,和(j)润滑剂如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚(乙二醇)、月桂基硫酸钠、及其混合物。在胶囊、片剂和丸剂的情况下,剂型还可含有

缓冲剂。

[0263] 相似类型的固体制剂也可包含软或硬明胶胶囊中的填料,使用赋形剂如乳糖以及高分子聚(乙二醇)等。可用包衣或外壳如肠溶衣或药物配制领域熟知的其他包衣来制备固体制剂,例如片剂、糖衣丸、胶囊、丸剂和颗粒。该包衣可含有遮光剂或在消化道的特定部分释放活性成分的试剂,例如,用于在胃中释放活性成分的酸溶性包衣,或用于在肠道中释放活性成分的碱溶性包衣。活性成分也可微囊化到缓释包衣中,微囊制成胶囊制剂的药丸的部分。

[0264] 口服给予贝前列素的液体极性包括溶液、乳液、悬液、糖浆和酞剂,其可在给药之前从特定多晶型配制。除活性组分外,液体制剂可包含本领域常用的惰性稀释剂,例如水或其它药物溶剂,增溶剂和乳化剂,例如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油类(尤其棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢呋喃醇、聚乙二醇和山梨糖醇脂肪酸酯及其混合物。除了这些惰性稀释剂,该液体口服制剂还可包含佐剂如湿润剂、乳化剂和助悬剂,以及甜味剂、调味剂和香料。除活性成分外,液体悬液还可含有助悬剂,如乙氧基化异硬脂酰醇、聚氧乙烯山梨糖醇和山梨聚糖酯、微晶纤维素、偏氢氧化铝、膨润土、琼脂-琼脂和黄芪胶、及其混合物。

[0265] 应该理解的是,虽然本发明已结合上述实施例进行了描述,前面的描述和实施例是为了说明而不是限制本发明的范围。本发明的范围包括适合的其他方面、优点和改良,这对本领域技术人员显而易见。

[0266] 本文引用的所有专利、专利申请、出版物和参考文献如同单独引入一样被全文列入本文。本发明将通过以下实施例进一步说明,但绝不限于这些实施例。

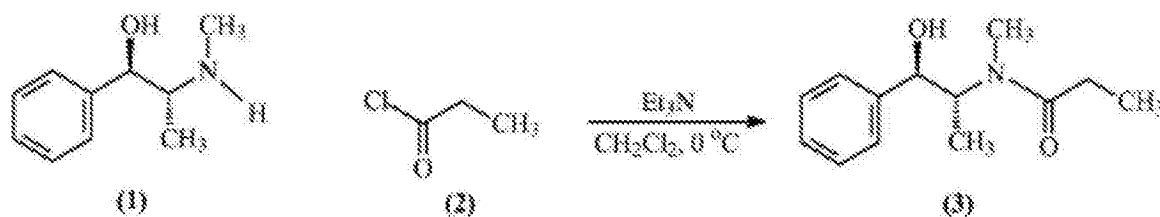
实施例

[0267] 实施例1.磷酸酯化合物(X)的制备

[0268] 可如下所述合成酮磷酸酯中间体(X),即(S)-二甲基-(3-甲基-2-氧代庚-5-炔-1-基)磷酸酯(8)。

[0269] (A) N-((1R,2R)-1-羟基-1-苯基丙-2-基)-N-甲基并酰胺(3)的合成

[0270]

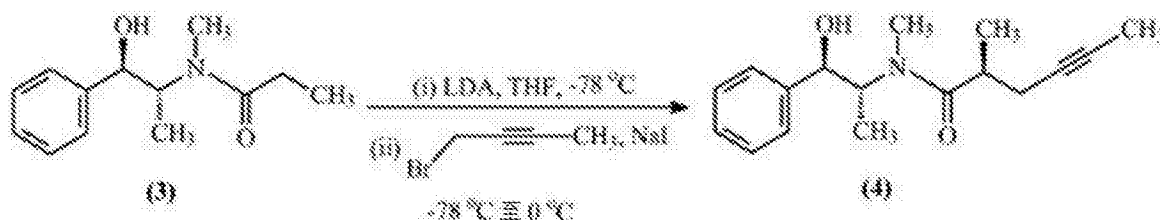


名称	量	mmol	当量
[0271] (1R,2R)-伪麻黄碱 (1)	10.19 g	61.67	1.00
丙酰氯	6.85 g	74.03	1.20

[0272]	三乙基胺	8.74 g	86.37	1.40
	二氯甲烷 (无水)	90 mL	NA	NA

[0273] 在室温下向无水二氯甲烷 (70mL) 中 (1R,2R)-2-(甲基氨基)-1-苯基丙-1-醇 [(1R,2R)-伪麻黄碱] (10.19g,61.67mmol) 的溶液中添加三乙基胺 (8.74g,86.37mmol)。澄清溶液冷却至0℃,然后在氩气下在10分钟的时间内添加无水二氯甲烷 (20mL) 中的丙酰氯 (6.85g,74.03mmol) 溶液。在0℃下搅拌该反应混合物2小时。用水猝灭反应混合物,然后真空去除二氯甲烷。用叔丁基甲基醚 (MTBE) 萃取水性残留物。合并的有机萃取物用水、10%盐酸、水、饱和碳酸氢钠、盐水洗涤,干燥 (Na₂SO₄)、过滤并真空浓缩以得到白色固体的丙酰胺 (13.52g,99%)。(1R,2R)-伪麻黄碱丙酰胺或N-((1R,2R)-1-羟基-1-苯基丙-2-基)-N-甲基丙酰胺 (3) 也以小量市售可得。

[0274] (B) (S)-N-((1R,2R)-1-羟基-1-苯基丙-2-基)-N,2-二甲基己-4-炔酰胺 (4) 的合成
[0275]



名称	量	mmol	当量
(1R,2R)-伪麻黄碱-丙酰胺 (3)	18.1 g	81.79	1.00
氯化锂 (无水)	20.80 g	490.68	6.00
二异丙基胺	18.62 g	184.01	2.25
正丁基锂 (己烷中 1.6 M)	107.4 mL	171.84	2.01
1-溴-2-丁炔	21.75 g	163.55	2.00
碘化钠	24.52 g	163.59	2.00
四氢呋喃 (无水)	230 mL	NA	NA

[0277] 在-78℃下,在氩气下,向无水四氢呋喃 (50mL) 中无水氯化锂 (18.09g,426.75mmol) 和二异丙基胺 (16.18g,159.90mmol) 的悬液中添加己烷中的正丁基锂 (1.6M) (93.3mL,149.26mmol)。所得的悬液在-78℃下搅拌15分钟,在0℃下搅拌5分钟,然后再冷却回到-78℃。然后,将无水四氢呋喃 (100mL) 中丙酰胺 (3) (15.73g,71.08mmol) 的冰冷溶液在15分钟的时间内添加到悬液中。在完全添加之后,将反应混合物在-78℃下搅拌2小时,在0℃下搅拌15分钟,在环境温度下搅拌5分钟,并精细冷却至0℃。在单独烧瓶中,通过在氩气下在环境温度下搅拌无水四氢呋喃 (50mL) 中1-溴-2-丁炔 (18.90g,142.11mmol) 和碘化钠 (21.31g,142.17mmol) 的混合物2小时原位制备四氢呋喃中的1-碘-2-丁炔。混合物经过滤

并且在0℃在15分钟期间向反应混合物缓慢添加滤液。完全添加后,将反应混合物在0℃下搅拌1小时。在0℃下用饱和氯化铵淬灭反应混合物。分离有机层,并且用乙酸乙酯萃取水层。合并有机萃取物用盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄),过滤并真空浓缩以获得粘稠液体。使用己烷中乙酸乙酯的混合物(10-50%)的粗产物色谱得到淡黄色粘稠液体的纯甲基己炔酰胺(4)(12.36g,63.6%和手性纯度,97.6%)。FT-IR(ATR) ν , 3436(w), 1636(s), 1063(s) cm⁻¹; ¹H NMR, (3:2异构体比率, (丙酮-d₆, 300MHz): δ 7.38(m, 5H), 4.91, 4.57, 4.58(br d, J=8.5Hz, 1H), 4.13, 3.98(2m, 1H), 3.70, 3.66(2m, 1H), 2.93, 2.86(2s, 3H), 1.02, 1.00(2d, J=7.4Hz, 3H), 0.96, 0.86(2d, J=6.9Hz, 3H); ¹³C NMR(丙酮-d₆, 75MHz): δ 173.06, 172.79, 139.54, 139.24, 128.63, 128.42, 128.37, 128.12, 127.98, 82.12, 81.85, 80.78, 80.69, 75.20, 74.92, 56.30, 55.61, 55.53, 26.67, 26.03, 15.14, 13.80, 9.15, 8.84, 2.44; MS(ESI, 75eV) m/z: 296.27(M+Na)⁺; 分析计算值C₁₇H₂₃N₂: C, 74.69; H, 8.56, N, 5.12; 实际值: C, 74.38; H, 8.56; N, 5.09.

[0278] (C) (1R,2R)-2-((S)-N,2-二甲基己-4-炔酰胺基)-1-苯基丙基乙酸酯(5)的合成。

[0279]



[0280]

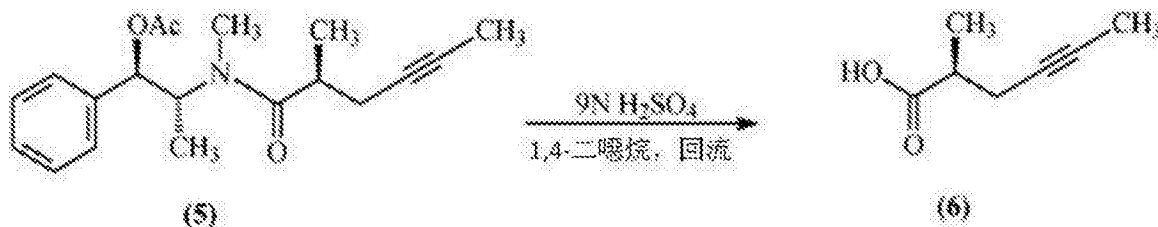
名称	量	mmol	当量
(1R,2R)-伪麻黄碱甲基-己炔酰胺(4)	21.80 g	79.75	1.00
4-(二甲基氨基)吡啶	19.49 g	159.53	2.00
乙酸酐	16.28 g	159.31	2.00
二氯甲烷(无水)	300 mL	NA	NA

[0281] 在氩气下,在环境温度下,向无水二氯甲烷(300mL)中甲基己炔酰胺(4)(21.8g, 79.75mmol)的溶液中添加4-(二甲基氨基)吡啶(DMAP)(19.49g, 159.53mmol),之后添加乙酸酐(16.28g, 159.31mmol)。反应混合物在环境温度下搅拌过夜。混合物真空蒸发以去除二氯甲烷并且用水和乙酸乙酯处理残留物。分离有机层,并且用乙酸乙酯萃取水层。合并的有机萃取物用水、饱和碳酸氢钠、水、0.1N盐酸、水、盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄),过滤并真空浓缩以得到浅黄色粘稠液体。粗产物用庚烷两次结晶以得到白色晶体的纯甲基己炔酰胺乙酸酯(5)(18.14g,72.1%,手性纯度,99.7%)(mp 78-79℃;HPLC,手性纯度,99.71%(99.13% de);FT-IR(ATR) ν , 1734(s), 1627(s), 1244(s), 1023(s) cm⁻¹; ¹H NMR, (2:1异构体比率, (丙酮-d₆, 300MHz): δ 7.37(m, 5H), 5.82(2合并d, 1H), 5.17, 4.38(2m, 1H), 2.99, 2.77(2s, 3H), 2.88(m, 1H), 2.37-2.09(m, 2H), 2.01, 2.97(2s, 3H), 1.74, 1.70(2t, J=2.5Hz, 3H), 1.11, 1.03(2d, J=3.3Hz, J=6.9Hz, 3H), 1.08, 0.92(2d, J=3.0Hz, J=7.1Hz, 3H); ¹³C NMR(丙酮-d₆, 75MHz): δ 174.98, 174.91, 169.25, 169.03, 138.83, 138.38, 128.66, 128.47, 128.22,

127.55, 127.42, 77.72, 77.34, 75.84, 55.29, 51.37, 35.97, 35.79, 26.74, 23.12, 22.92, 20.22, 20.09, 17.21, 16.76, 14.92, 13.73, 2.62, 2.40; MS (ESI, 75eV) m/z : 338.0 (M+Na)⁺; 分析计算值C₁₉H₂₅N₂O₃: C, 72.35; H, 7.99, N, 4.44; 实际值: C, 72.51; H, 7.88; N, 4.55.

[0282] (D) (S)-2-甲基己-4-炔酸(6)的合成。

[0283]



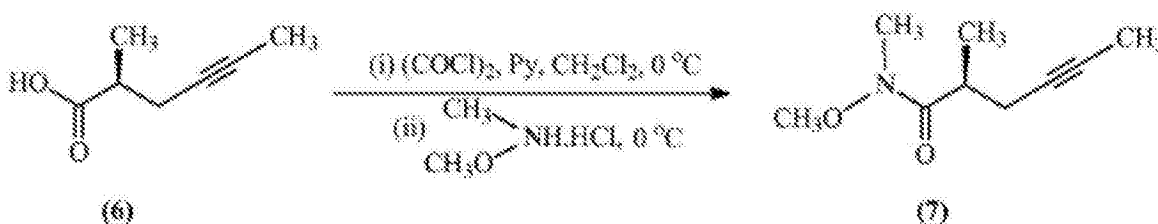
[0284]

名称	量	mmol	当量
(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-伪麻黄碱甲基-己炔酰胺乙酸酯 (5)	18.0 g	57.07	1.00
硫酸 (9N)	8.0 mL	NA	NA
1,4-二噁烷	5.0 mL	NA	NA

[0285] 在环境温度下,向1,4-二噁烷(80mL)中(7*R*,2*R*)-伪麻黄碱甲基-己炔酰胺乙酸酯(5)(18.0g,57.07mmol)的溶液添加9N硫酸(80mL)。将反应混合物温和加热回流2小时。反应混合物冷却至室温,然后加水。用叔丁基甲基醚(MTBE)萃取混合物。MTBE萃取物用水、盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄),过滤并真空浓缩以得到透明无色液体的(S)-2-甲基己-4-炔酸(6)(7.2g,定量,手性纯度,98.63%)。FT-IR (ATR) ν , 1702 (s) cm^{-1} ; ¹H NMR, (CDCl₃, 300MHz): δ 11.36 (br s, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.52-2.26 (m, 2H), 1.76 (t, J=2.7Hz, 3H), 1.26 (d, J=6.9Hz, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75MHz): δ 181.56, 76.75, 75.83, 39.05, 22.72, 16.16, 3.44.

[0286] (E) (S)-*N*-甲氧基-*N*,2-二甲基己-4-炔酰胺(7)的合成。

[0287]



[0288]

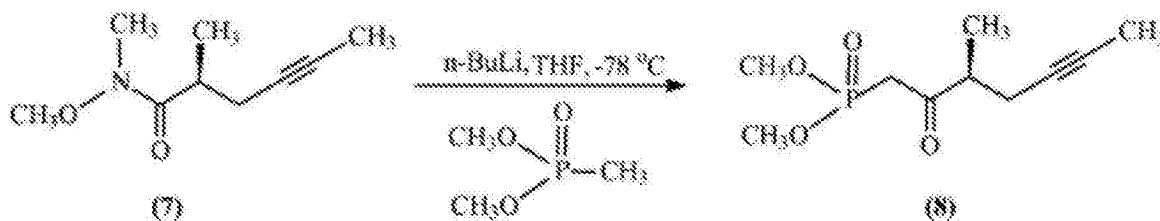
名称	量	mmol	当量
(S)-2-甲基己-4-炔酸 (6)	7.10 g	56.38	1.00
草酰氯	34.00	68.00	1.21

	(二氯甲烷中 2.0M)	mL		
	<i>N,N</i> -二甲基甲酰胺 (无水)	0.021 g	0.29	0.005
[0289]	盐酸 <i>N,O</i> -二甲基羟胺	8.23 g	84.38	1.50
	吡啶	13.35 g	168.77	3.00
	二氯甲烷 (无水)	130 mL	NA	NA

[0290] 向无水二氯甲烷 (40mL) 中 (*S*)-2-甲基己-4-炔酸 (6) (7.1g, 56.28mmol) 的溶液添加二氯甲烷中的草酰氯 (2.0M) (34.0mL, 68.00mmol), 之后添加无水 *N,N*-二甲基甲酰胺 (0.021g, 0.29mmol)。反应混合物在氩气下在环境温度下搅拌 2 小时, 然后冷却至 0°C。该冷溶液在 0°C 下在氩气下通过导管转移到无水二氯甲烷 (90mL) 中盐酸 *N,O*-二甲基羟胺 (8.23g, 84.38mmol) 和吡啶 (13.35g, 13.65mmol) 的澄清溶液中。在 0°C 下搅拌该反应混合物 1 小时。反应混合物在 0°C 下用饱和氯化铵猝灭, 然后真空去除二氯甲烷。用水和叔丁基甲醚 (MTBE) 搅拌残留物。分离有机层, 并且用 MTBE 萃取水层。合并 MTBE 萃取物用水、盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤并真空浓缩以获得黄色液体 (9.35g)。使用己烷中乙酸乙酯的混合物 (5-30%) 的粗产物色谱得到黄色液体的纯 (*S*)-*N*-甲氧基-*N*,2-二甲基己-4-炔酰胺 (7) (7.90g, 82.9% 和手性纯度, 99.7%)。FT-IR (ATR) ν , 1659 (s) cm^{-1} ; ^1H NMR, CDCl_3 , 300MHz): δ 3.69, (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 3.01 (m, 1H), 2.42, 2.18 (2m, 2H), 1.73 (t, $J=2.5\text{Hz}$, 3H), 1.14 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75MHz): δ 176.52, 77.23, 76.72, 61.62, 35.61, 32.26, 23.06, 17.06, 3.57; MS (ESI, 75eV) m/z : 170.15 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 192.16 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 。

[0291] (F) (*S*)-二甲基 (3-甲基-2-氧代庚-5-炔-1-基) 膦酸酯 (8) 的合成。

[0292]



名称	量	mmol	当量
(<i>S</i>)- <i>N</i> -甲氧基- <i>N</i> ,2-二甲基己-4-炔酰胺 (7)	7.80 g	46.09	1.00
正丁基锂 (己烷中 1.6M)	58.0 mL	91.80	2.01
甲基膦酸二甲酯	14.30 g	115.25	2.50
四氢呋喃 (无水)	170 mL	NA	NA

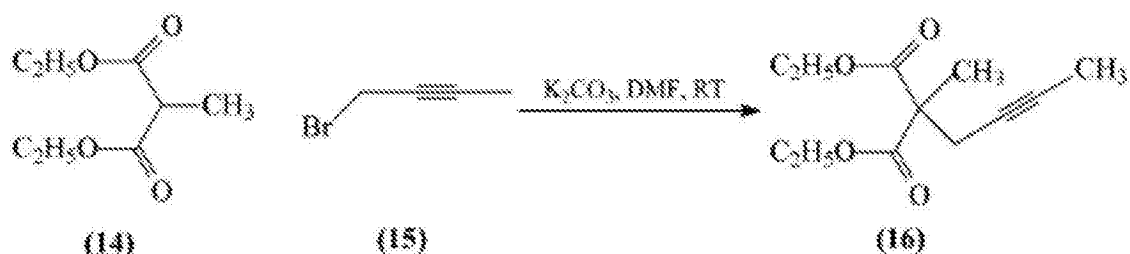
[0295] 在 -78°C 下在氩气下在 20 分钟期间向无水四氢呋喃 (120mL) 中甲基膦酸二甲酯 (14.30g, 115.25mmol) 的溶液缓慢添加己烷中正丁基锂的溶液 (1.6M) (58mL, 92.80mmol)。

反应混合物在 -78°C 下搅拌15分钟,然后在30分钟内添加无水四氢呋喃(50mL)中的(S)-N-甲氧基-N,2-二甲基己-4-炔酰胺(7)(7.80g,46.09mmol)溶液。在 -78°C 下搅拌该反应3小时。反应混合物在 -78°C 下用饱和氯化铵(120mL)猝灭,然后使混合物升温至室温。混合物真空蒸发以去除四氢呋喃。用水处理,然后用叔丁基甲基醚(MTBE)萃取残留物。合并MTBE萃取物用水、盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤并真空浓缩以获得液体(12.78g)。使用己烷中乙酸乙酯的混合物(20-90%)的粗产物色谱得到淡黄色液体的纯(S)-3-甲基-2-氧代庚-5-炔-1-基膦酸二甲酯(8)(9.55g,89.2%,手性纯度,99.14%)。FT-IR(ATR) ν , 1711(m), 1252(m), 1016(s) cm^{-1} ; ^1H NMR, CDCl_3 , 300MHz): δ 3.78, 3.75(2s, 2x 3H), 3.21, 3.13(dd, $J=7.1\text{Hz}$, $J=22.3\text{Hz}$, 3H), 2.88(m, 1H), 2.41-2.21(m, 2H), 1.73(t, $J=2.5\text{Hz}$, 3H), 1.15(d, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75MHz): δ 204.48, 204.39, 77.74, 76.07, 53.18, 53.13, 53.09, 53.05, 46.56, 40.97, 39.25, 22.30, 15.85, 3.53; MS (ESI, 75eV) m/z : 232.9 (M+H) $^+$, 254.9 (M+Na) $^+$ 。

[0296] (G) 甲基-(2-丁炔基)马来酸二乙酯(16)的合成

[0297] 方法A:

[0298]



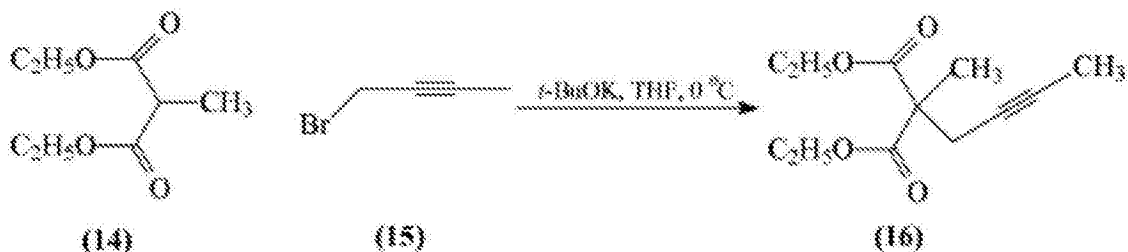
[0299]

名称	量	mmol	当量
甲基马来酸二乙酯(14)	10.15g	58.27	1.0
碳酸钾(粉末)	16.11g	116.56	2.0
1-溴-2-丁炔(15)	10.85g	81.58	1.4
N,N-二甲基甲酰胺(DMF)	75mL	NA	NA

[0300] 向无水N,N-二甲基甲酰胺(60mL)中的甲基马来酸二乙酯(14)(10.15g, 58.27mmol)溶液添加粉末化的碳酸钾(12.08g, 87.40mmol),之后添加N,N-二甲基甲酰胺(15mL)中的1-溴-2-丁炔(15)(8.52g, 64.06mmol)。将反应混合物在氮气下在室温下搅拌过夜。在21小时后,通过TLC(EtOAc/己烷, 1:4)检查反应混合物。反应不完全,添加额外的粉末化的碳酸钾(4.03g, 29.16mmol)(总量为16.11g, 116.56mmol)和1-溴-2-丁炔(15)(2.33g, 17.52mmol)(总量为10.85g, 81.58mmol)。反应混合物在室温下搅拌3小时,并通过TLC(EtOAc/己烷, 1:4)检查并且还剩下一些起始物质。反应在室温下持续搅拌。68小时后,通过TLC检查反应并发现完成。反应混合物倒入冰水(100mL)中并搅拌15分钟。用叔丁基甲基醚(MTBE)萃取混合物。合并的MTBE萃取物用饱和氯化铵、盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并且滤液真空浓缩以得到淡黄色液体的甲基-(2-丁炔基)马来酸二乙酯(16)(13.66g, 104%)。粗产物通过谱数据(^1H NMR)表征并且无需进一步纯化用于下一步骤中。

[0301] 方法B:

[0302]



[0303]

名称	量	mmol	当量
甲基马来酸二乙酯 (14)	1.04 g	5.97	1.0

[0304]

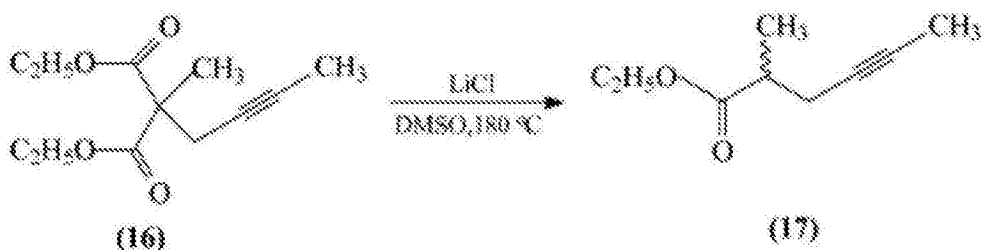
叔丁醇钾	0.81 g	7.22	1.21
1-溴-2-丁炔 (15)	0.95 g	7.14	1.19
四氢呋喃	20 mL	NA	NA

[0305] 在 0°C 下 (冰/水浴) 在氮气下向无水四氢呋喃 (15mL) 中甲基马来酸二乙酯 (14) (1.04g, 5.97mmol) 的溶液添加粉末化的叔丁醇 (0.81g, 7.22mmol), 之后逐滴添加无水四氢呋喃 (5mL) 中 1-溴-2-丁炔 (15) (0.95g, 7.14mmol)。完全添加后, 将反应混合物在 0°C 下搅拌 30 分钟。通过 TLC (EtOAc/己烷, 1:4) 检查反应混合物并发现完成。用盐水 (15mL) 猝灭混合物并分层。水层用乙酸乙酯萃取。合并的有机层用盐水 (1x 10mL) 洗涤, 过滤, 并且滤液真空浓缩以得到无色液体的甲基-(2-丁炔基) 马来酸二乙酯 (16) (1.36g, 100%)。产物通过谱数据 ($^1\text{H NMR}$) 表征并且无需进一步纯化用于步骤中。

[0306] 因此, 方法 B 好于方法 A。在方法 B 中, 用 1-溴-2-丁炔 (15) C-烷基化甲基马来酸二乙酯 (14) 快于方法 A, 并且简单的水性处理得到纯甲基-(2-丁炔基) 马来酸二乙酯 (16)。

[0307] (H) 外消旋 2-甲基己-4-炔酸乙酯 (17) 的合成

[0308]



[0309]

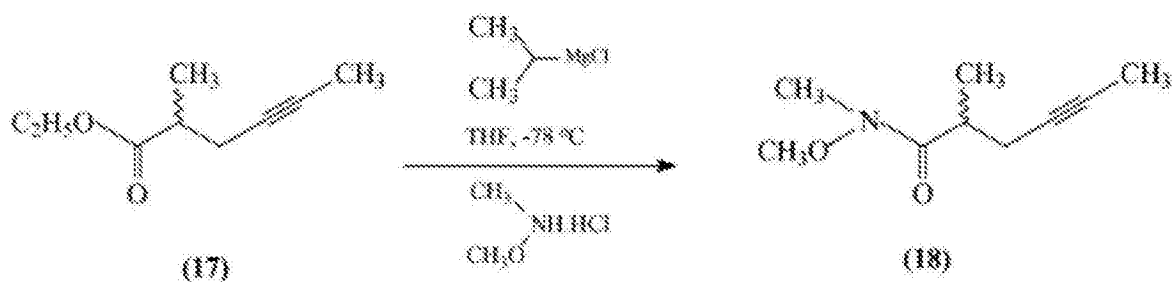
名称	量	mmol	当量
甲基-(2-丁炔基)马来酸二乙酯 (16)	13.1 g	57.90	1.0
氯化锂	2.94 g	69.35	1.2
二甲亚砜	30 mL	NA	NA
水	0.5 mL	NA	NA

[0310] 向无水二甲亚砜 (30mL) 中甲基-(2-丁炔基) 马来酸二乙酯 (16) (粗, 13.65g, 计算

成13.1g,57.90mmol)的溶液添加氯化锂(2.94g,69.35mmol)和水(0.5mL)。将反应混合物在氩气下加热至180℃持续2.5小时。在2.5小时后,通过TLC(EtOAc/己烷,1:4)检查反应混合物并发现完成。将混合物倒入冰/水(150mL)中,然后用叔丁基甲基醚(MTBE)萃取。合并MTBE萃取物用水、盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄),过滤并真空浓缩滤液以获得深黄色液体(6.30g)。使用己烷中乙酸乙酯(5-15%)放入硅胶(210g)中粗产物的色谱得到淡黄色液体的纯外消旋2-甲基己-4-炔酸乙酯(17)(5.76g,64.5%)。纯产物由谱数据表征(¹H NMR)。

[0311] (I) 外消旋N-甲氧基-N,2-二甲基己-4-炔酰胺(18)的合成

[0312]



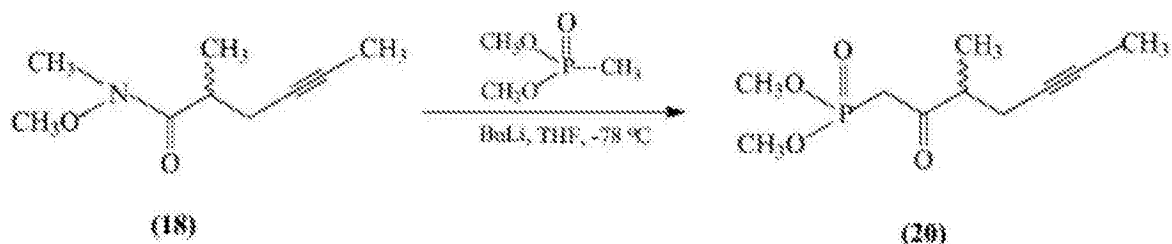
名称	量	mmol	当量
外消旋 2-甲基-己-4-炔酸乙酯 (17)	1.09 g	7.07	1.0
盐酸 <i>N,O</i> -二甲基羟胺	1.07 g	10.97	1.55
异丙基氯化镁 (THF 中 2.0 M)	11.0 mL	22.00	3.11
四氢呋喃 (无水)	15 mL	NA	NA

[0313]

[0314] 在氩气下向无水四氢呋喃(15mL)中外消旋2-甲基-己-4-炔酸乙酯(17)(1.09, 7.07mmol)的溶液中添加盐酸*N,O*-二甲基羟胺(1.07g,10.97mmol)。在-20℃下,在氩气下,在30分钟期间向该混合物的悬液中添加四氢呋喃(2.0M,11.0mL,22.0mmol)中的异丙基氯化镁。在完成添加之后,反应混合物在-20℃下搅拌30分钟并检查TLC(EtOAc/己烷,1:1)。反应混合物升温至室温并用饱和氯化铵溶液(10mL)猝灭。混合物用乙酸乙酯(15mL)和水(10mL)稀释。分离有机层,并且用乙酸乙酯萃取水层。合并乙酸乙酯用盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄),过滤并真空浓缩以获得淡黄色液体(1.21g)。粗产物(18)通过谱数据(¹H NMR)表征并且无需进一步纯化用于下一步骤中。

[0315] (J) 二甲基-(3-甲基-2-氧代庚-5-炔-1-基)磷酸酯(20)的合成。

[0316]

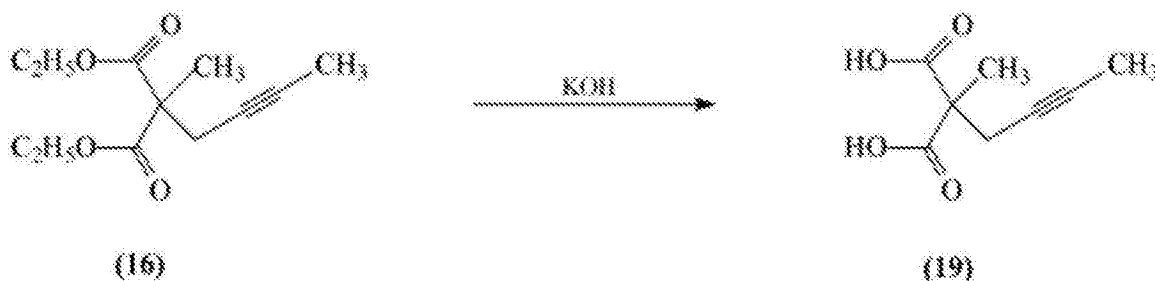


名称	量	mmol	当量
外消旋 <i>N</i> -甲氧基- <i>N</i> ,2-二甲基己-4-炔酰胺 (18)	1.20 g	7.09	1.00
[0317] 正丁基锂 (己烷中 1.6M)	8.90 mL	14.24	2.00
甲基膦酸二甲酯	2.20 g	17.73	2.50
四氢呋喃 (无水)	20.0 mL	NA	NA

[0318] 在-78℃下在氩气下在20分钟期间向无水四氢呋喃(20mL)中甲基膦酸二甲酯(2.20g,17.73mmol)的溶液缓慢添加己烷中正丁基锂的溶液(1.6M)(8.9mL,14.24mmol)。反应混合物在-78℃下搅拌15分钟,然后在15分钟期间添加无水四氢呋喃(10mL)中的外消旋*N*-甲氧基-*N*,2-二甲基己-4-炔酰胺(18)(1.20g,7.09mmol)溶液。反应在-78℃下搅拌2小时并通过TLC(EtOAc/己烷,7:3)进行检查。反应混合物在-78℃下用饱和氯化铵(10mL)猝灭,然后使混合物升温至室温。分离混合物,并且用乙酸乙酯萃取水层。合并乙酸乙酯萃取物用水、盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄),过滤并真空浓缩以获得淡黄色液体(2.16g)。使用己烷中乙酸乙酯(20-90%)的混合物的硅胶(90.8g)中粗产物的色谱得到淡黄色液体的纯外消旋二甲基-(3-甲基-2-氧代庚-5-炔-1-基)-膦酸酯(20)(1.24g,75.1%)。纯产物通过谱数据(¹H NMR,¹³C NMR)表征,并且通过HPLC表征纯度。

[0319] (K) 甲基-(2-丁炔基)马来酸(19)的合成

[0320]



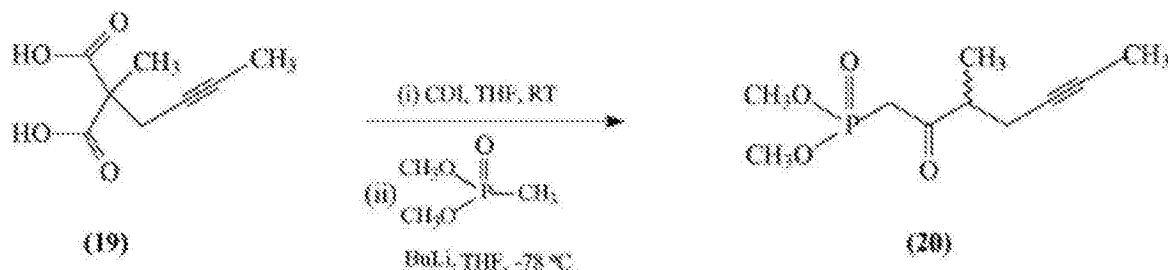
名称	量	mmol	当量
甲基-(2-丁炔基)马来酸二乙酯 (16)	0.76 g	3.36	1.00
[0321] 氢氧化钾	0.48 g	8.55	2.54
乙醇	2.5 mL	NA	NA
水	0.5 mL	NA	NA

[0322] 在室温下,向乙醇(2.5mL)中甲基-(2-丁炔基)马来酸二乙酯(16)(0.76g,3.36mmol)的溶液缓慢添加水(5mL)中氢氧化钾(0.48g,8.55mmol)的溶液。反应混合物温和加热回流2.5小时,然后检查TLC(EtOAc/己烷,1:4和EtOAc,100%)。反应完全,并且混合物

冷却至室温。乙醇从混合物中真空去除,并且用水(5mL)处理残留物,然后用稀盐酸酸化至 pH 1-2。用氯化钠使混合物饱和,然后用叔丁基甲基醚(MTBE)萃取。合并MTBE萃取物用盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤并真空浓缩以获得白色固体(0.42g,79.2%)。产物通过谱数据(^1H NMR)表征并且无需纯化用于下一步骤中。

[0323] (L) 外消旋二甲基-(3-甲基-2-氧代庚-5-炔-1-基)磷酸酯(20)的合成

[0324]



[0325]

名称	量	mmol	当量
甲基-(2-丁炔基)-马来酸 (19)	0.41 g	2.59	1.00
1,1'-羰二咪唑	0.44 g	2.71	1.05
甲基磷酸二甲酯	0.80 g	6.45	2.49
己烷中正丁基锂(1.6M)	3.2 mL	5.12	1.98
四氢呋喃(无水)	13 mL	NA	NA

[0326]

[0327] 在室温下在氩气下,向无水四氢呋喃(5mL)中甲基-(2-丁炔基)-马来酸(19)(0.41g,2.59mmol)的溶液中添加1,1'-羰二咪唑(0.44g,2.71mmol)。将反应混合物在室温下搅拌30分钟。同时,通过在-78°C下在15分钟期间向四氢呋喃(8mL)中甲基磷酸二甲酯(0.80g,6.45mmol)的溶液中添加己烷中正丁基锂(1.6M)(3.2mL,5.12mmol)溶液并在-78°C下搅拌混合物15分钟来制备甲基磷酸二甲酯的锂衍生物。在-78°C下,在5分钟期间,向该溶液中添加上述混合物。反应混合物在该温度下搅拌30分钟并通过TLC进行检查(EtOAc,100%)。混合物过夜升温至室温。混合物用饱和氯化铵(15mL)猝灭并用乙酸乙酯萃取。合并乙酸乙酯萃取物用盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤并真空浓缩以获得黄色液体(0.56g)。粗产物的谱数据(^1H NMR)显示所需的外消旋二甲基-(3-甲基-2-氧代庚-5-炔-1-基)-磷酸酯(20)和一些甲基磷酸二甲酯。

[0328] (M) 外消旋2-甲基己-4-炔酸(21)的合成

[0329]

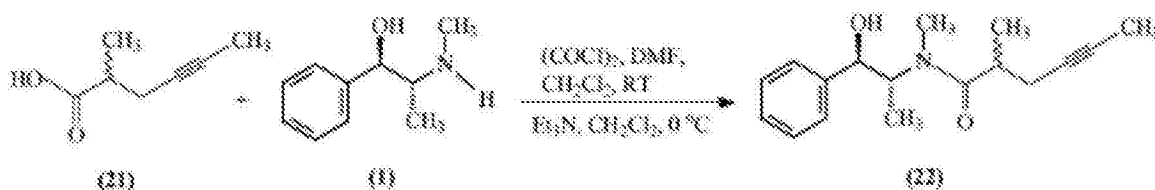


	名称	量	mmol	当量
[0330]	外消旋 2-甲基己-4-炔酸乙酯 (17)	5.62 g	36.44	1.00
	氢氧化钾	4.10	73.07	2.00
[0331]	乙醇	50 mL	NA	NA
	水	10 mL	NA	NA

[0332] 向乙醇(50mL)中外消旋2-甲基己-4-炔酸乙酯(17) (5.62g, 36.44mmol) 的溶液添加水(10mL)中氢氧化钾(4.10g, 73.07mmol)的溶液。反应混合物温和加热回流3小时, 然后通过TLC(EtOAc/己烷, 1:9和3:7) 进行检查。反应混合物在1小时期间冷却至室温。混合物真空蒸发以去除乙醇。水性残留物用水(50mL) 稀释并用2N盐酸酸化至pH 1-2。混合物用氯化钠饱和, 然后用MTBE萃取。合并MTBE萃取物用盐水洗涤, 干燥(Na₂SO₄), 过滤并真空浓缩以得到淡黄色液体的外消旋2-甲基己-4-炔酸(21) (4.44g, 96.5%)。¹H NMR谱与结构一致并且不需要进一步纯化就可用于下一步骤。

[0333] (N) 伪麻黄碱甲基-己炔酰胺(22)的非对映异构体混合物的合成

[0334]



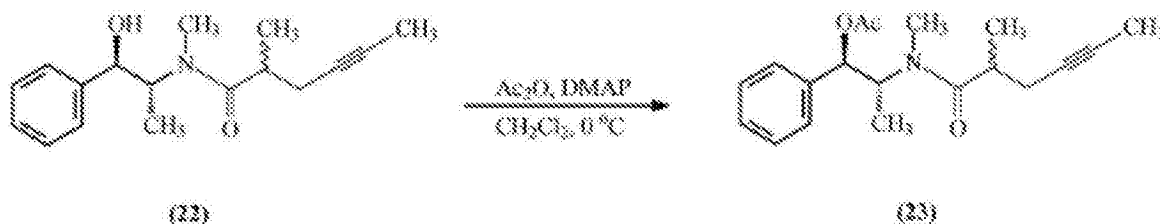
	名称	量	mmol	当量
	(1R,2R)-伪麻黄碱 (1)	0.33 g	2.00	1.00
	外消旋 2-甲基己-4-炔酸 (21)	0.30 g	2.38	1.19
[0335]	草酰氯 (二氯甲烷中 2.0 M)	1.20 mL	2.40	1.20
	N,N-二甲基甲酰胺	1 滴	NA	NA
	三乙基胺	0.29 g	2.86	1.43
	二氯甲烷 (无水)	15 mL	NA	NA

[0336] 在室温下, 向无水二氯甲烷(10mL)中(1R,2R)-伪麻黄碱(1) (0.33g, 2.00mmol) 的溶液中添加三乙基胺(0.29g, 2.86mmol)。澄清溶液冷却至0°C, 然后在氮气下在5分钟期间添加新鲜制备的外消旋2-甲基己-4-炔酸氯化物(来自外消旋2-甲基己-4-炔酸(21) (0.30g, 2.38mmol) 和草酰氯二氯甲烷(2.0M, 1.20mL, 2.40mmol) 以及二氯甲烷(5mL) 中N,N-二甲基甲酰胺(1滴)。反应混合物在0°C下搅拌30分钟并通过TLC(EtOAc/己烷, 7:3) 进行检

查。反应完全并且用水 (5mL) 猝灭混合物并且真空去除二氯甲烷。用叔丁基甲基醚 (MTBE) 提取水性残留物。合并的 MTBE 萃取物用水、10% 盐酸、水、饱和碳酸氢钠、盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤并真空浓缩以得到淡黄色粘稠液体 (0.59g)。粗产物由谱数据表征 (IR, ^1H NMR)。粗产物在各种溶剂中的尝试结晶是不成功的。使用己烷中乙酸乙酯 (10-40%) 的混合物的硅胶 (22.9g) 中粗产物的色谱得到无色粘稠液体的伪麻黄碱甲基-己炔酰胺 (22) 的纯非对映异构体混合物 (0.34g)。纯产物通过谱数据 (^1H NMR) 表征, 并且通过 HPLC 表征非对映异构体纯度。

[0337] (O) 伪麻黄碱甲基-己炔酰胺乙酸酯 (23) 的非对映异构体混合物的合成

[0338]



名称	量	mmol	当量
伪麻黄碱甲基-己炔酰胺 (22) 的非对映异构体混合物	0.09 g	0.329	1.00
4-(二甲基氨基)吡啶	0.06 g	0.491	1.49
乙酸酐	0.05 g	0.49	1.49
二氯甲烷 (无水)	3 mL	NA	NA

[0339]

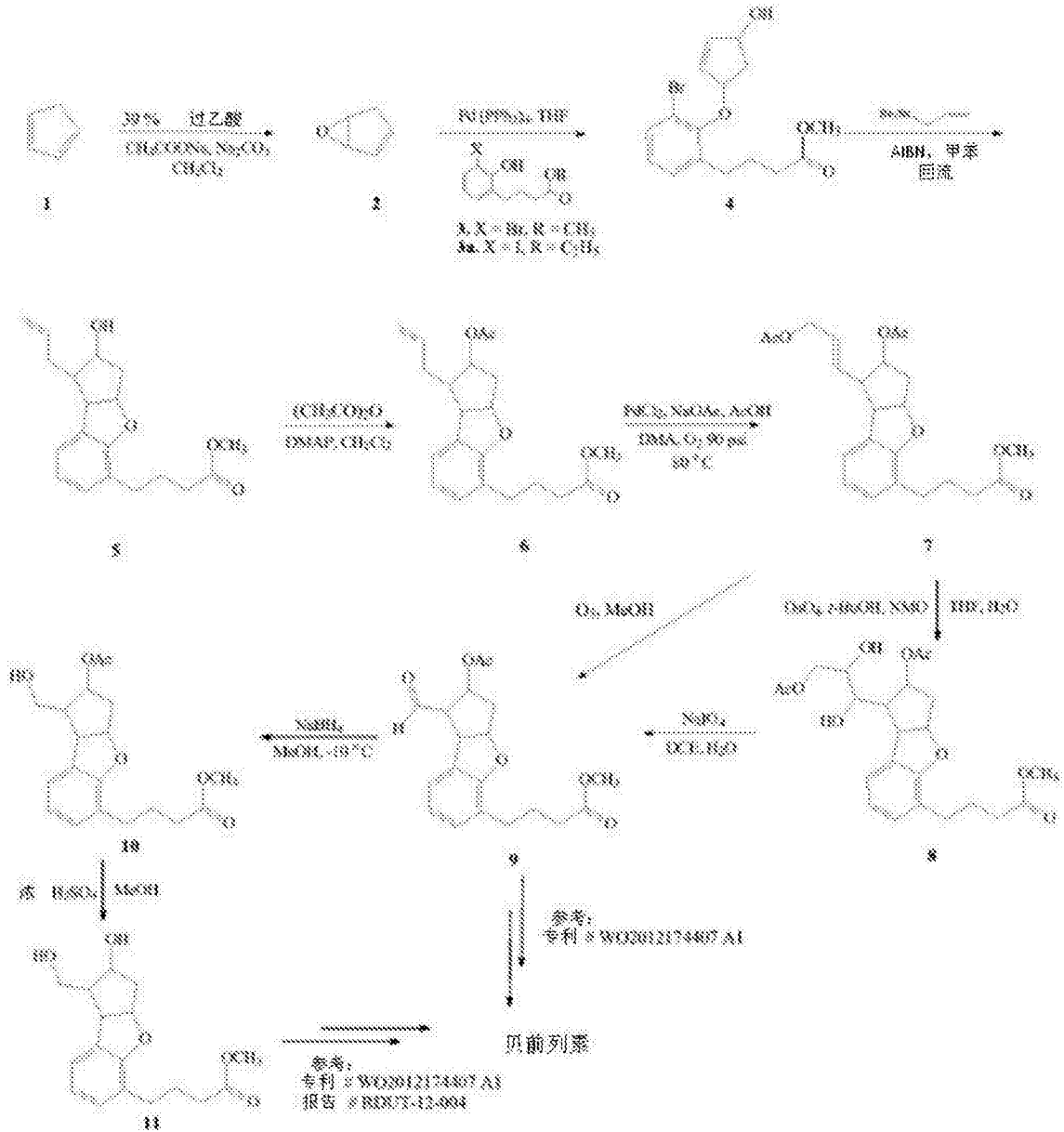
[0340] 在氩气下, 在环境温度下, 向无水二氯甲烷 (3mL) 中伪麻黄碱甲基己炔酰胺 (22) (0.09g, 0.329mmol) 的非对映异构体混合物中添加 4-(二甲基氨基)吡啶 (DMAP) (0.06g, 0.491mmol), 之后添加乙酸酐 (0.05g, 0.49mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 2 小时。在 2 小时后, 反应完成 (TLC, EtOAc/己烷, 1:1)。混合物经真空蒸发以去除二氯甲烷并且用水 (5mL) 和叔丁基甲基醚 (MTBE) (10mL) 处理残留物。分离有机层, 并且用 MTBE 萃取水层。合并的有机萃取物用水、饱和碳酸氢钠、水、0.1N 盐酸、水、盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤并真空浓缩以得到无色粘稠液体的伪麻黄碱甲基-己炔酰胺乙酸酯 (23) 的非对映异构体混合物 (0.8g, 77%)。产物通过谱数据 (^1H NMR) 表征, 并且通过 HPLC 表征非对映异构体纯度。

[0341] 实施例 2. 贝前列素 (I) 的制备

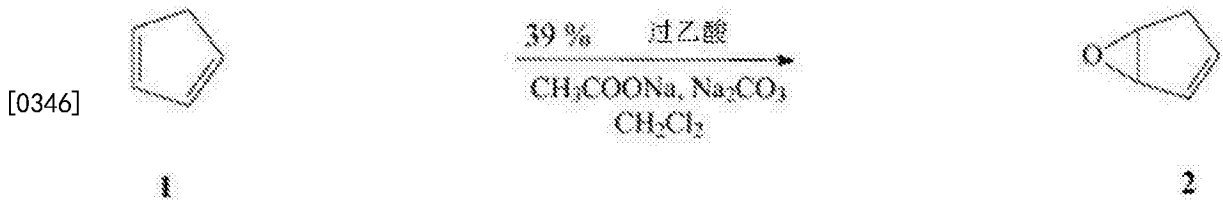
[0342] 可按照以下方案 VIII 从 1,3-环戊二烯开始制备贝前列素。

[0343] 方案 VIII:

[0344]



[0345] (A) 环戊二烯单环氧化物 (2) 的合成:

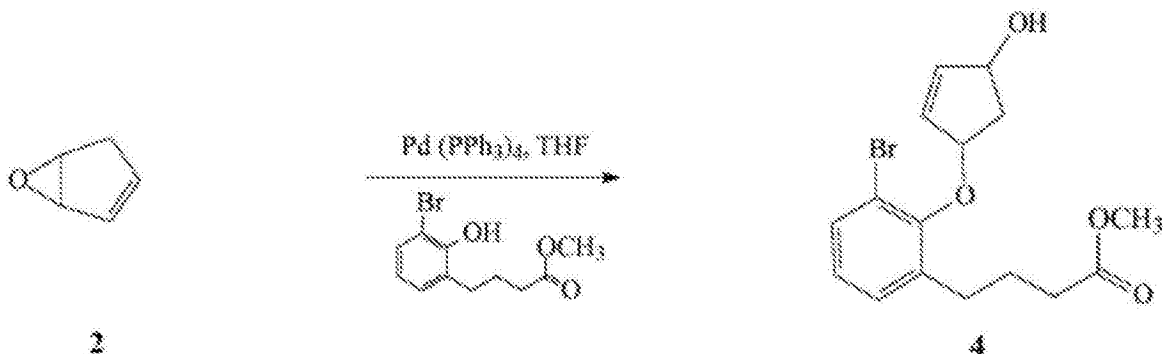


名称	量	mmol	当量
1,3-环戊二烯 (1)	3.4 g	51.4	1.0
过乙酸 (乙酸中约 39%)	10 mL	NA	NA
乙酸钠 (无水)	0.25 g	3.1	0.06
碳酸钠	8.19 g	77.1	1.5
二氯甲烷 (无水)	45 mL	NA	NA

[0348] 向二氯甲烷 (45mL) 中于碳酸钠 (8.19g, 77.1mmol) 的悬液中添加1,3-环戊二烯 (3.4g, 51.4mmol) 并在-5℃下搅拌。在0.5小时期间向该混合物中缓慢添加乙酸钠 (0.25g, 3.1mmol) 和过乙酸 (乙酸中39%) 的溶液 (10mL), 并在室温下搅拌。在1.5小时后, 反应混合物通过硅藻土过滤并且滤液在44℃下在600mmHg压力下在旋转蒸发仪上蒸发以去除大部分的量的二氯甲烷以产生环戊二烯单环氧化物 (2) (2.95g, 70%, 基于NMR计算)。如此运载粗产物用于下一步骤。

[0349] (B) 溴苯基羟基环戊烯基醚 (4) 的合成:

[0350]



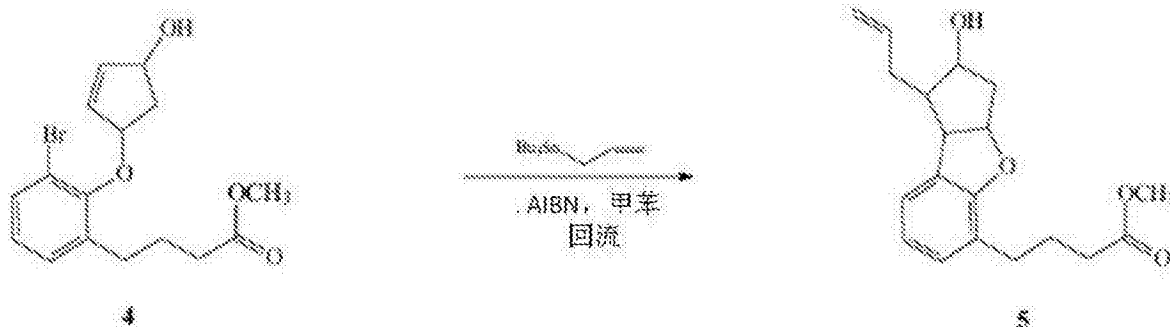
名称	量	mmol	当量
环戊二烯单环氧化物 (2)	0.52 g	5.49	3.0
4-(3-溴-2-羟基苯基) 丁酸甲酯 (3)	0.50 g	1.83	1.0
四(三苯基膦)钯(0)	0.06 g	0.05	0.03
四氢呋喃 (无水)	20 mL	NA	NA

[0352] 向无水四氢呋喃 (15mL) 中4-(3-溴-2-羟基苯基) 丁酸甲酯 (3) (0.5g, 1.83mmol) 的

溶液添加四(三苯基膦)钯(0) (0.4g, 0.05mmol) 并在氩气下在0℃下搅拌。使用注射器向该混合物中缓慢添加环戊二烯单环氧化物(2) (0.52g, 5.49mmol)。在添加之后,使反应混合物达到环境温度。该反应搅拌4小时并且通过TLC(乙酸乙酯:己烷, 1:1) 监测反应过程。一旦反应完成,其用饱和氯化铵溶液(30mL) 处理并且用乙酸乙酯(2×30mL) 萃取。合并的乙酸乙酯萃取物用饱和氯化钠溶液(1×30mL) 洗涤,在无水硫酸钠上干燥,过滤,并真空浓缩以得到粘稠液体的粗产物(4) (0.8g)。粗产物与另外两个相似批次(2×0.5g) 合并,并通过使用230-400目硅胶的柱色谱纯化,并用己烷中乙酸乙酯的梯度溶剂洗脱(0-50%)。含有所需化合物的馏分(通过TLC) 真空蒸发以得到纯溴苯基羟基环戊烯基醚(4) (1.2g, 61.5%)。化合物通过¹³C NMR、¹H NMR和MS表征。

[0353] (C) 烯丙基羟基环戊二烯并苯并呋喃(5)的合成:

[0354]



[0355]

名称	量	mmol	当量
溴苯基羟基环戊烯基醚(4)	1.05 g	2.95	1.0
烯丙基三丁基锡烷	1.89 g	5.90	2.0
偶氮二异丁腈	0.35 g	2.06	0.7
甲苯(无水)	22 mL	NA	NA

[0356] 在环境温度下,向无水甲苯(22mL)中溴苯基羟基环戊烯基醚(4) (1.05g, 2.95mmol) 的溶液添加烯丙基三丁基锡烷(1.89g, 5.90mmol) 和偶氮二异丁腈(0.35g, 1.06mmol)。干反应混合物加热回流3小时,期间在三个部分加入偶氮二异丁腈(0.3g, 1.76mmol)。通过TLC(乙酸乙酯:己烷, 1:1) 监测反应过程。在该阶段中,反应完成并且反应混合物真空蒸发以产生粘稠液体的粗产物(3.1g)。粗产物通过使用230-400目硅胶的柱色谱纯化并且用己烷中乙酸乙酯的梯度溶剂(0-50%) 洗脱。含有所需化合物的馏分(通过TLC) 真空蒸发以得到烯丙基羟基环戊二烯并苯并呋喃(5) (0.24g, 26.2%)。通过¹H NMR来表征该化合物。

[0357] (D) 烯丙基乙酰氧基环戊二烯并苯并呋喃(6)的合成:

[0358]



[0359]

名称	量	mmol	当量
烯丙基羟基环戊二烯并苯并呋喃 (5)	0.24 g	0.77	1.0
乙酸酐	0.12 g	1.15	1.5

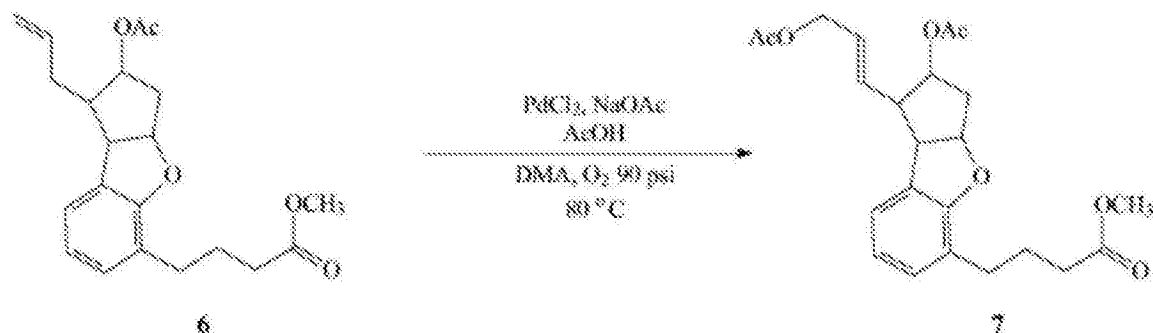
[0360]

4-(二甲基氨基)吡啶	0.14 g	1.15	1.5
二氯甲烷 (无水)	10 mL	NA	NA

[0361] 在0℃下,向无水二氯甲烷(10mL)中烯丙基羟基环戊二烯并苯并呋喃(5)(0.24g, 0.77mmol)的溶液添加4-(二甲基氨基)吡啶(0.14g, 1.15mmol)和乙酸酐(0.12g, 1.15mmol)。通过TLC(乙酸乙酯:己烷, 1:4)监测反应过程。在1小时后,反应完成并且混合物真空蒸发以产生粘稠液体的粗产物(0.4g)。粗产物通过使用230-400目硅胶的柱色谱纯化并且用己烷中乙酸乙酯的梯度溶剂(0-22%)洗脱。含有所需化合物的馏分(通过TLC)真空蒸发以得到烯丙基乙酰氧基环戊二烯并苯并呋喃(6)(0.25g, 92.6%)。通过手性HPLC和¹H NMR来表征该化合物。

[0362] (E) 二乙酰氧基环戊二烯并苯并呋喃烯炔(7)的合成:

[0363]

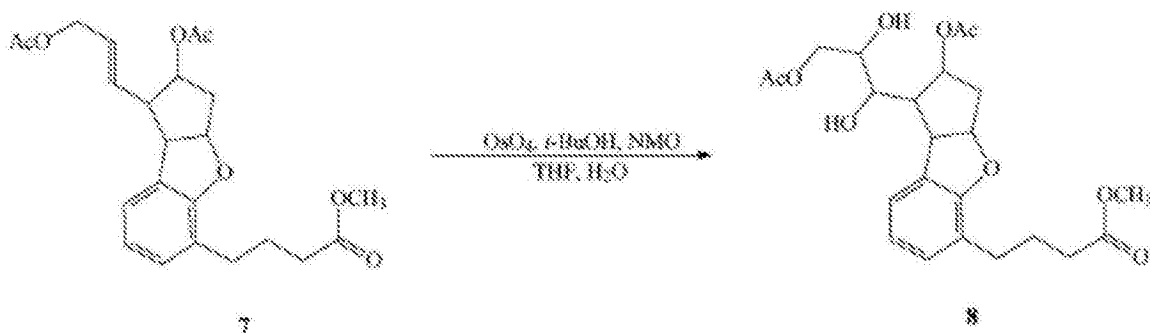


名称	量	mmol	当量
烯丙基乙酰氧基环戊二烯并苯并呋喃 (6)	2.8 g	7.81	1.0
[0364] 氯化钡(II)	0.03	0.15	0.02
乙酸钠 (无水)	0.13	1.56	0.2
乙酸	9 mL	NA	NA
<i>N,N</i> -二甲基乙酰胺	48 mL	NA	NA
分子筛 3A°	1.8 g	NA	NA

[0365] 在压力反应容器中,向*N,N*-二甲基乙酰胺 (48mL) 中烯丙基乙酰氧基环戊二烯并苯并呋喃 (6) (2.8g, 7.81mmol) 溶液添加氯化钡 (II) (0.03g, 0.15mmol)、无水乙酸钠 (0.13g, 1.56mmol)、乙酸 (9mL) 和分子筛 3A° (1.8g)。混合物真空脱气并用氧替代。进行该操作5次以确保从系统中完全去除大气,然后温度增加至80°C,同时使氧压力保持在60psi上。在反应温度达到80°C之后,氧压力增加至90psi。通过TLC (乙酸乙酯:己烷, 2:3) 监测反应过程。48小时后,在TLC上观察到一些起始物质,主要是产物。在0°C下用饱和碳酸氢钠溶液 (70mL) 处理反应混合物并且用叔丁基甲基醚 (2×50mL) 萃取。合并的叔丁基甲基醚萃取物用饱和氯化钠溶液 (1×50mL) 洗涤,在无水硫酸钠上干燥,过滤,并真空浓缩以得到粘稠液体的粗产物 (4.1g)。粗产物通过使用230-400目硅胶的柱色谱纯化并且用己烷中乙酸乙酯的梯度溶剂 (0-30%) 洗脱。含有所需化合物的馏分 (通过TLC) 真空蒸发以得到二乙酰氧基环戊二烯并苯并呋喃烯炔 (7) (1.07g, 33.0%)。通过¹H NMR来表征该化合物。

[0366] (F) 二乙酰氧基环戊二烯并苯并呋喃二醇 (8) 的合成:

[0367]

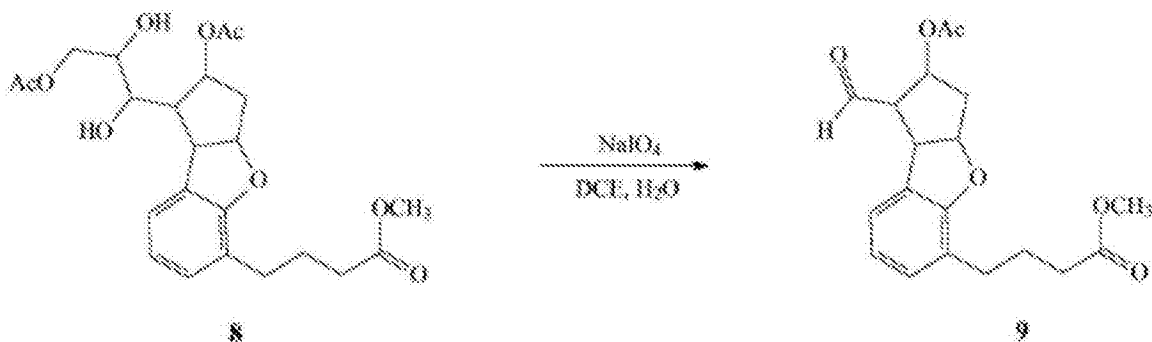


	名称	量	mmol	当量
[0368]	二乙酰氧基环戊二烯并苯并呋喃烯炔 (7)	0.25 g	0.60	1.0
	四氧化锇	0.02 g	0.12	0.2
	4-甲基吗啉 <i>N</i> -氧化物	0.07 g	0.61	1.0 2
	叔丁醇	10 mL	NA	NA
[0369]	四氢呋喃	3 mL	NA	NA
	水	1 mL	NA	NA

[0370] 在室温下,在氩气下,向叔丁醇 (10mL)、四氢呋喃 (3mL) 和水 (1mL) 的混合物中二乙酰氧基环戊二烯并苯并呋喃烯炔 (7) (0.25g,0.60mmol) 的溶液加入4-甲基吗啉 N -氧化物 (0.07g,0.61mmol) 和四氧化锇 (0.01g,0.06mmol)。反应烧瓶用铝箔覆盖以避光。该反应混合物搅拌2.5小时并且通过TLC (乙酸乙酯:己烷,1:1) 监测反应过程。在2.5小时,添加另一部分的四氧化锇 (0.01g,0.06mmol) 并且搅拌另外2小时,并且反应完全。在该阶段,用10%硫代硫酸钠 (10mL) 处理反应混合物并且真空蒸发以去除有机挥发物。使用二氯甲烷 (2×20mL) 萃取剩余残留物。合并的二氯甲烷萃取物用饱和氯化钠溶液 (1×20mL) 洗涤,在无水硫酸钠上干燥,过滤,并真空浓缩以得到粘稠液体的粗产物 (0.3g)。粗产物通过使用230-400目硅胶的柱色谱纯化并且用己烷中乙酸乙酯的梯度溶剂 (0-100%) 洗脱。含有所需化合物的馏分 (通过TLC) 真空蒸发以得到二乙酰氧基环戊二烯并苯并呋喃二醇 (8) (0.22g, 81.4%)。通过 ^1H NMR来表征该化合物。

[0371] (G) 乙酰氧基环戊二烯并苯并呋喃醛 (9) 的合成:

[0372]

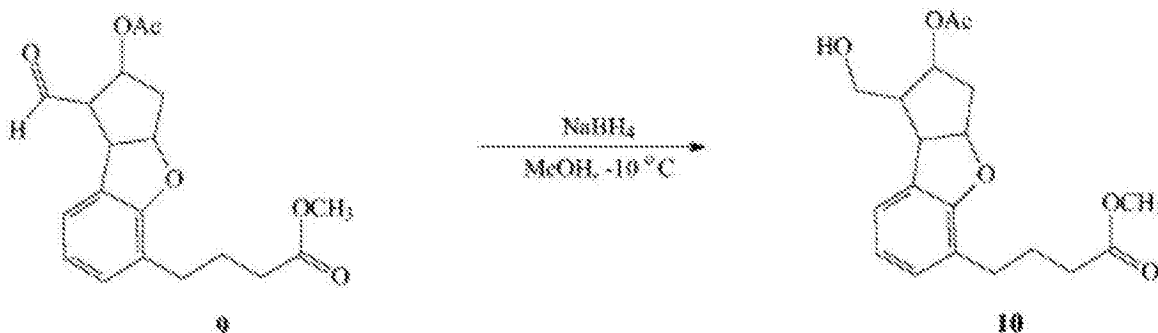


	名称	量	mmol	当量
[0373]	二乙酰氧基环戊二烯并苯并呋喃二醇 (8)	0.18 g	0.42	1.0
	高碘酸钠	0.17 g	0.83	2.0
[0374]	1,2-二氯乙烷	5 mL	NA	NA
	水	5 mL	NA	NA

[0375] 在氩气下,在环境温度下,向1,2-二氯乙烷(5mL)和水(5mL)中二乙酰氧基环戊二烯并苯并呋喃二醇(8)(0.18g,0.42mmol)的溶液添加高碘酸钠(0.17g,0.83mmol)。该混合物搅拌过夜并且通过TLC(乙酸乙酯:己烷,1:1)监测反应过程。24小时后,该反应完成。用二氯甲烷萃取反应混合物(2×20mL)。合并的二氯甲烷萃取物用饱和氯化钠溶液(30mL)洗涤,在无水硫酸钠上干燥,过滤,并真空浓缩以得到粘稠液体的粗乙酰氧基环戊二烯并苯并呋喃醛(9)(0.15g)。粗产物通过¹H NMR表征并且无需进一步纯化用于下一步骤中。

[0376] 乙酰氧基环戊二烯并苯并呋喃纯(10)的合成:

[0377]

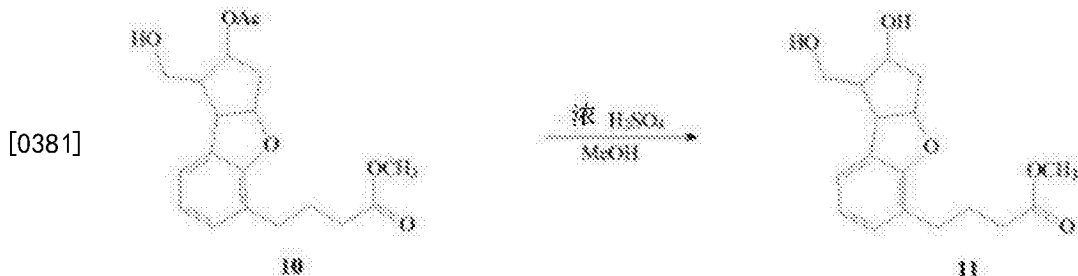


	名称	量	mmol	当量
[0378]	乙酰氧基环戊二烯并苯并呋喃醛 (9)	0.15 g	0.43	1.0
	硼氢化钠	0.17 g	0.43	1.0
	甲醇(无水)	10 mL	NA	NA

[0379] 在氩气下,在-10℃下,向无水甲醇(10mL)中乙酰氧基环戊二烯并苯并呋喃醛(9)(0.15g,0.43mmol)的溶液添加硼氢化钠(0.02g,0.43mmol)。该反应搅拌1.5小时并且通过TLC(乙酸乙酯:己烷,7:3)监测反应过程。1.5小时后,该反应完成。用10% HCl溶液处理反应混合物并且真空蒸发有机挥发物,用二氯甲烷萃取残留物(2×20mL)。合并的二氯甲烷萃取物用饱和氯化钠溶液(20mL)洗涤,在无水硫酸钠上干燥,过滤,并真空浓缩以得到粘稠液体

的粗产物 (0.2g)。粗产物 (1.6g) 通过使用230-400目硅胶的柱色谱纯化并且用己烷中乙酸乙酯的梯度溶剂 (0-80%) 洗脱。含有所需化合物的馏分 (通过TLC) 真空蒸发以得到粘稠液体的乙酰氧基环戊二烯并苯并呋喃醇 (10) (0.08g, 53.2%)。通过¹H NMR来表征该化合物。

[0380] (H) 贝前列素甲酯二醇 (11) 的合成:



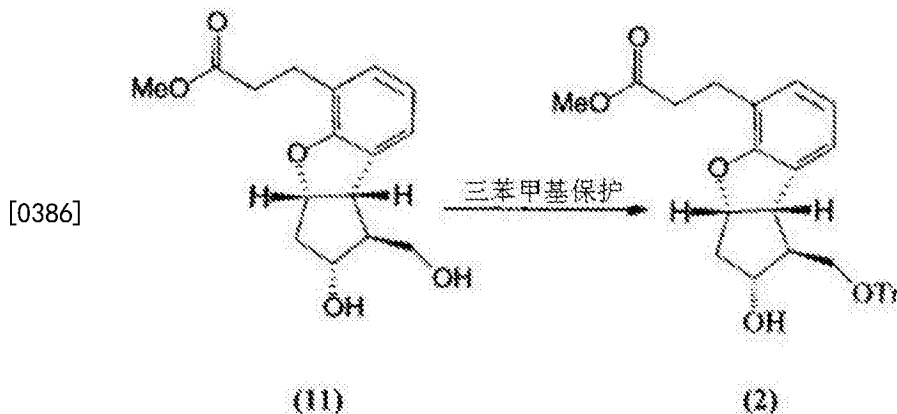
[0382]

名称	量	mmol	当量
乙酰氧基环戊二烯并苯并呋喃醇 (10)	0.08 g	0.23	1.0
浓硫酸	0.1mL	NA	NA
甲醇 (无水)	10 mL	NA	NA

[0383] 在氩气下, 向无水甲醇 (5mL) 中乙酰氧基环戊二烯并苯并呋喃醇 (10) (0.08g, 0.23mmol) 的溶液添加无水甲醇 (5mL) 中浓硫酸 (0.1mL) 的溶液。该反应混合物搅拌过夜并且通过TLC (二氯甲烷: 甲醇, 9:1) 监测反应过程。24小时后, 该反应完成。用饱和碳酸氢钠溶液处理反应混合物并且真空蒸发有机挥发物。用二氯甲烷 (1 × 20mL) 萃取残留物并且有机萃取物用饱和氯化钠溶液 (50mL) 洗涤, 在无水硫酸钠上干燥, 过滤, 并且真空浓缩以得到白色粉末的粗外消旋贝前列素 (11) (0.6g)。粗产物通过使用230-400目硅胶的柱色谱纯化并且用己烷中乙酸乙酯的梯度溶剂 (0-100%) 洗脱。含有所需化合物的馏分 (通过TLC) 真空蒸发以得到白色粉末的贝前列素甲酯二醇 (11) (0.05g, 72.2%)。通过¹H NMR、¹³C NMR和手性HPLC来表征该化合物。

[0384] 按照以下方案可将二醇 (11) 转化成贝前列素:

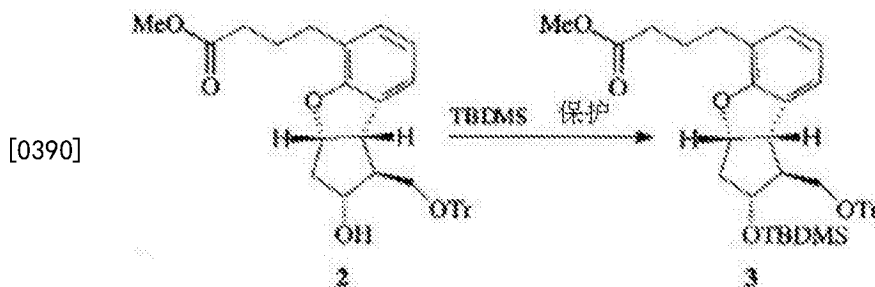
[0385] (I) 三苯甲基醚 (2) 的合成:



名称	量	当量
二醇 (11)	10.00 g	1.0
三苯甲基氯	27.30 g	3.0
[0387] 三乙基胺	13.21 g	4.0
DMAP	4.00 g	1.0
二氯甲烷	20.00 mL	NA
DMF	200.00 mL	NA

[0388] 向配备磁性搅拌棒和氩气入口和出口衔接器的500mL双颈圆底烧瓶加入二氯甲烷(200mL)中酯二醇(11)(10.00g)的溶液。在环境温度下,在氩气下,向该溶液添加三乙基胺(13.21g)、4-(二甲基氨基)吡啶(4.0g)、和DMF(20mL)。向该混合物添加三苯甲基氯(27.30g)。搅拌该混合物直至获得澄清溶液。在环境温度下将该反应搅拌约31小时。在约31小时之后,通过TLC监测反应过程。用饱和氯化铵(200mL)洗涤混合物。有机层分离,在无水硫酸钠上干燥,过滤并真空浓缩以得到粘稠油状的粗产物(2)。来自另一个10-g批次的粗产物合并并且通过使用230-400目硅胶的柱色谱纯化并用己烷中乙酸乙酯的梯度溶剂(5-50%)洗脱。含有所需化合物的馏分(通过TLC)真空蒸发以得到三苯甲基醚(2)(33.82g, 94.6%,来自2个10-g批次)。通过谱数据来表征该化合物。

[0389] (J) TBDMS醚(3)的合成:

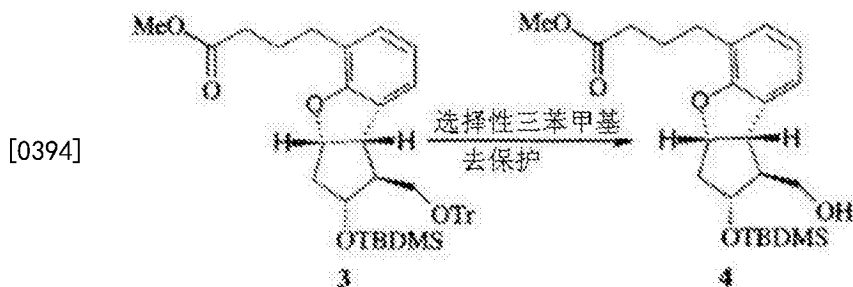


名称	量	当量
[0391] 三苯甲基醚 (2)	39.50 g	1.0
TBDMS 三氟甲磺酸酯	22.84 g	1.2
2,6-二甲基吡啶	18.51 g	2.4
二氯甲烷	600 mL	NA

[0392] 向配备磁性搅拌棒和氩气入口-出口衔接器的1000mL双颈圆底烧瓶加入无水二氯甲烷(600mL)中三苯甲基醚(2)(39.50g)的溶液。在氩气下,在环境温度下,向该溶液添加2,

6-二甲基吡啶 (18.51g)。搅拌该混合物直至获得澄清溶液。混合物冷却至 -15°C 并且小份添加TBDMS三氟甲磺酸酯 (22.84g) 同时温度维持低于 -10°C 。该反应搅拌约1小时并且通过TLC监测反应过程。在该阶段,反应完成。向该反应混合物中添加己烷 (600mL) 并且允许温度升至环境温度。该混合物通过230-400目硅胶 (384g) 的垫并且用己烷中乙酸乙酯的梯度溶剂 (5-15%) 洗脱。含有所需化合物的馏分真空蒸发以产生甲硅烷基醚 (3) (47.70g, 99.6%)。通过谱数据来表征该化合物。

[0393] (K) 通过三苯甲基醚 (3) 的选择性去保护合成纯 (4) :



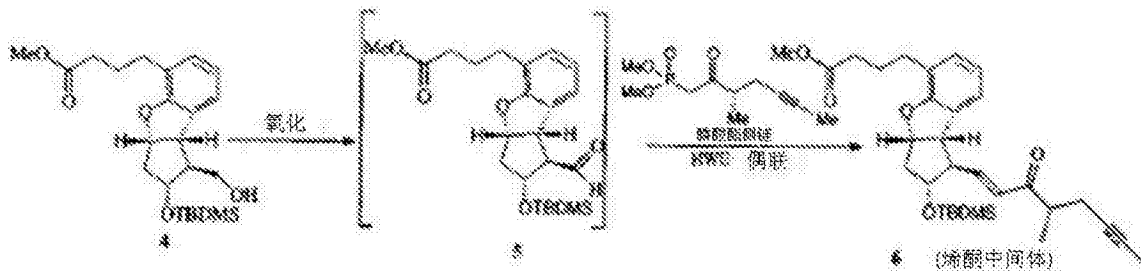
[0395]

名称	量	当量
三苯甲基氧基-TBDMS醚 (3)	14.58 g	1.0
庚烷中二乙基氯化铝 (1.0M)	55.00 mL	2.5
二氯甲烷	175 mL	NA

[0396] 向配备磁性搅拌棒和氩气入口-出口衔接器的500mL双颈圆底烧瓶加入无水二氯甲烷 (175mL) 中三苯甲基氧基-TBDMS醚 (3) (14.58g) 的溶液。在氩气下,在环境温度下,向该溶液中添加二乙基氯化铝 (22.00mL, 二氯甲烷中1M, 1.0当量)。该反应搅拌约3小时并且通过TLC监测反应过程。在该阶段,反应未完成并且在环境温度下加入额外一当量的二乙基氯化铝 (22.00mL, 二氯甲烷中1M, 1.0当量), 并且反应混合物再搅拌3小时,同时通过TLC监测过程。在总共6小时后,反应混合物显示存在一些起始物质并且在环境温度下加入另外0.5份当量的二乙基氯化铝 (11.00mL, 庚烷中1M, 0.5当量) 并且反应混合物再搅拌1小时并通过TLC监测反应过程。在该阶段,反应完成,并且反应混合物冷却至 0°C 。向反应混合物中添加饱和碳酸氢钠溶液 (240mL)。一旦温度升至环境温度,用二氯甲烷萃取化合物。合并的二氯甲烷萃取物用盐水洗涤,在硫酸钠上干燥并真空蒸发以得到粗的粘稠油 (14.01g)。该粗化合物通过230-400目硅胶 (197g) 的垫并且用己烷中乙酸乙酯的梯度溶剂混合物 (10-50%) 洗脱。含有所需化合物的馏分真空蒸发以产生羟基-甲硅烷基醚 (4) (8.54g, 92.3%)。通过谱数据来表征该化合物。

[0397] (L) 侧链偶联 (通过醛 (5) 的中间作用合成烯酮6)

[0398]



[0399]

名称	量	当量
醇 (4)	8.54 g	1.0
CH ₂ Cl ₂ 中草酰氯 (2.0M)	23.00 mL	2.2
二甲亚砷	4.33 mL	3.0
三乙基胺	14.15 mL	5.0
二氯甲烷	155.00 mL	N/A
磷酸酯侧链	8.50 g	1.0
LiOH.H ₂ O	1.86 g	1.0
MTBE	350 mL	N/A

[0400] 在氩气下,向二氯甲烷 (60mL) 中草酰氯 (23.00mL) 的冷却 (-78°C) 且搅拌的溶液中缓慢添加二氯甲烷 (35mL) 中二甲亚砷 (4.33mL) 的溶液。在 -78°C 至 -70°C 下搅拌 45 分钟后,向该反应混合物中添加二氯甲烷 (60mL) 中醇 (4) (8.54g) 的溶液,同时使温度保持在低于 -65°C。在 -65°C 下搅拌 60 分钟后,使反应混合物的温度升至 -45°C 至 -40°C 并且在该温度下搅拌 60 分钟。该反应混合物冷却至 -65°C 并且通过缓慢添加三乙基胺 (14.15mL) 猝灭。反应混合物在 -65°C 下再搅拌 30 分钟,并且通过 TLC 检查反应完成。反应混合物的温度升至环境温度并且添加水 (60mL)。两相混合物在室温下搅拌 5 分钟,之后分离有机相并且用二氯甲烷萃取水相 (2x 75mL) 以确保产物完全萃取至有机层中。合并的有机萃取物用盐水 (100mL) 洗

涤,在硫酸钠上干燥并真空蒸发以得到粗醛(9.77g)。向配备磁性搅拌棒和氩气入口-出口衔接器的单独500mL双颈圆底烧瓶加入MTBE(175mL)中膦酸酯侧链(8.50g)的溶液。向其中加入LiOH·H₂O(1.86g)并且混合物搅拌约1小时。在约1小时后,在10分钟期间缓慢添加MTBE(175mL)中粗醛(5)的溶液并且搅拌直至反应完成。通过TLC监测反应过程。在反应完成之后,通过添加水(175mL)猝灭反应混合物并且混合物搅拌15分钟。分离有机层并且用乙酸乙酯(3x 70mL)萃取水层。合并的有机萃取物用水(70mL)、盐水(30mL)洗涤,在硫酸钠上干燥并真空蒸发以得到烯酮中间体(6)的粗粘稠液体(11.22g)。该粗烯酮中间体(6)通过230-400目硅胶(328g)的垫并且用己烷中乙酸乙酯的梯度溶剂(2-20%)洗脱。含有所需化合物的馏分真空蒸发以产生烯酮(6)(19.42g,80%,来自合并的2个批次)。通过谱数据来表征该纯化合物。

[0401] (M) 烯酮(6)的手性还原:

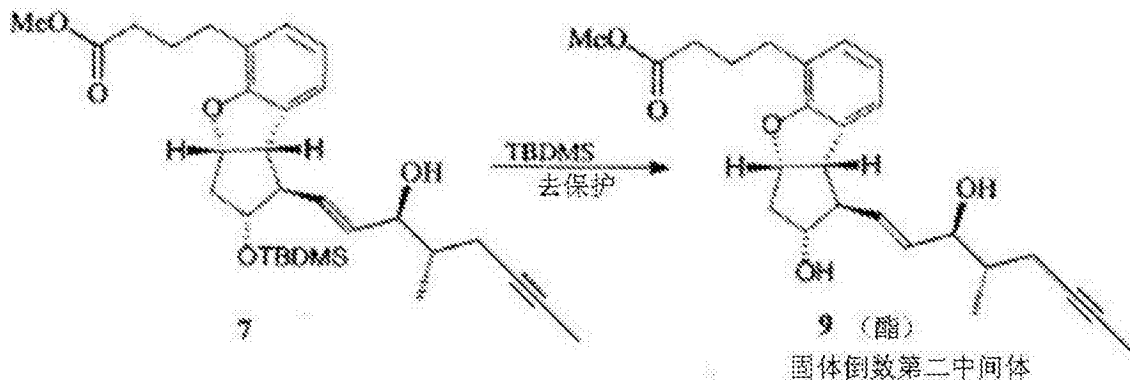


名称	量	当量
[0403] 烯酮(6)	0.11 g	1.0
(R)-(+) -2-甲基-CBS-噁唑硼烷(甲苯中 1 M)	0.43 mL	2.0
[0404] 硼烷-甲基硫化物复合物(甲苯中 2 M)	0.32 mL	3.0
甲苯	5.0 mL	NA

[0405] 向配备磁性搅拌棒、热电偶、和氩气入口-出口衔接器的100mL三颈圆底烧瓶充入烯酮化合物(6)(0.11g)和无水甲苯(5.0mL)。在环境温度下,在氩气下,添加(R)-(+) -2-甲基CBS噁唑硼烷(甲苯中1.0M)(0.43mL)的溶液。混合物冷却至-40℃(干冰/丙酮-浴),并且缓慢添加硼烷-甲基硫化物复合物(0.32mL)保持温度为-40℃至-30℃。完全添加后,将反应混合物在-30℃至-25℃下搅拌1-2小时。通过TLC监测反应过程。通过在2-3分钟期间缓慢添加甲醇(2.0mL)来小心猝灭反应混合物,保持温度为-15℃至-10℃。反应混合物允许升至室温,并且搅拌再持续20-30分钟。在该阶段,搅拌下添加饱和氯化铵水溶液(5.0mL),分离有机层,并且用乙酸乙酯萃取水层(2x15mL)。合并的有机层使用盐水(10mL)洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤并真空浓缩以得到粗醇(7)(0.27g)。该粗醇(7)通过230-400目硅胶(22.5g)的垫并且用己烷中乙酸乙酯的梯度溶剂(0-12%)洗脱。含有所需化合物的馏分真空蒸发以产生纯醇(7)(0.096g,87.2%)。通过谱数据来表征该化合物。

[0406] (N) 对7进行TBDMS去保护以获得贝前列素酯二醇(9)

[0407]



[0408]

名称	量	当量
----	---	----

[0409]

TBDMS 醚 (7)	2.67 g	1.0
10%水性 HCl	10.00 mL	2.3
甲醇	50.00 mL	NA

[0410] 在室温下,向甲醇(50mL)中TBDMS保护的醚(7)(2.67g)的溶液中添加10%水性HCl(10.00mL)。反应混合物在环境温度下搅拌直至反应完成。约1小时后,通过TLC检查反应混合物完成。在该阶段,用饱和碳酸氢钠(10mL)中和反应混合物至pH 7-8并且真空浓缩以去除甲醇。反应混合物用水(10mL)稀释,然后用乙酸乙酯(3x 30mL)萃取混合物。合并的乙酸乙酯萃取物用盐水(15mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄),过滤并真空浓缩以获得粗淡黄色粘稠液体的贝前列素酯(9)(2.31g)。使用己烷中乙酸乙酯的梯度溶剂(0-90%)通过柱色谱纯化粗产物。含有所需化合物的馏分真空蒸发以产生贝前列素酯(9)(0.26g),其使用乙酸乙酯和环戊烷混合物结晶以获得以下的酯:手性纯度96.24%(通过HPLC);mp 82-83°C(dec.);需要:C=72.79;H=7.82;实际C=72.86;H=7.41。通过谱数据来表征该化合物。

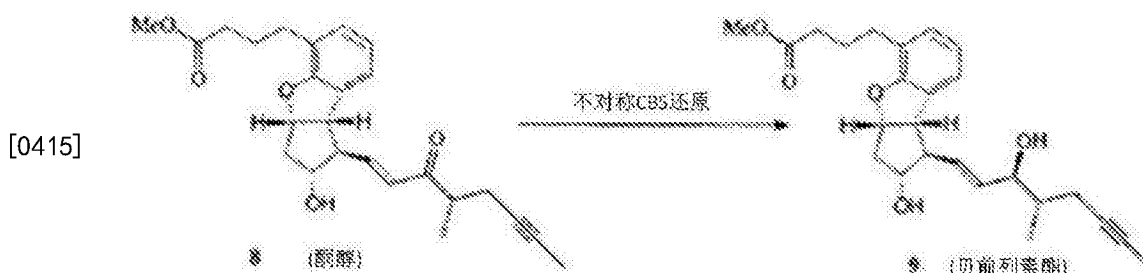
[0411] (O) 烯酮6的TBDMS去保护以得到酮-醇(8)

[0412]

名称	量	当量
烯酮 (6)	0.450 g	1.0
10%水性 HCl	0.90 mL	NA
甲醇	10.00 mL	NA

[0413] 在环境温度下,向甲醇(10mL)中烯酮(6)(0.450g)的溶液中添加10%水性HCl(0.90mL)。反应混合物在环境温度下搅拌直至反应完成。约3小时后,通过TLC检查反应混合物完成。在该阶段,用饱和碳酸氢钠中和反应混合物至pH 7-8并且真空浓缩以去除甲醇。反应物用水(10mL)稀释,用乙酸乙酯(2x 15mL)萃取混合物。合并的乙酸乙酯萃取物用盐水(10mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤并真空浓缩以获得粗淡黄色粘稠液体的酮醇(8)(0.400g)。使用乙酸乙酯和己烷混合物使粗产物结晶以获得纯晶体酮-醇(8)(0.210g,60%);mp 75-76°C;通过谱数据表征该化合物。

[0414] (P) 酮-醇(8)手性还原成贝前列素酯(9):

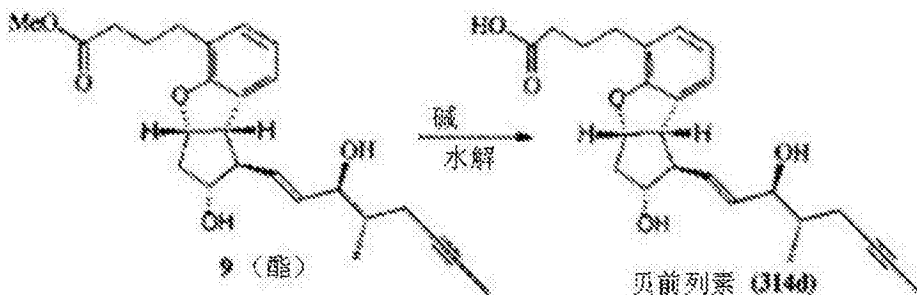


名称	量	当量
酮-醇(8)	3.25 g	1.0
[0416] (R)-(+)-2-丁基-CBS-噁唑硼烷 (甲苯中 1 M)	23.8 mL	3.0
儿茶酚硼烷(甲苯中 2 M)	23.8 mL	3.0
甲苯	100 mL	NA

[0417] 向配备磁性搅拌棒、热电偶、和氩气入口-出口衔接器的100mL三颈圆底烧瓶充入酮-醇(8)(3.25g)和无水甲苯(100mL)。在室温下,在氩气下,添加(R)-(+)-2-丁基CBS噁唑硼烷(甲苯中1.0M)(23.8mL)的溶液。混合物冷却至-15°C(干冰/丙酮-浴),并且缓慢添加儿茶酚硼烷(23.8mL)保持温度为-15°C至-10°C。在完成添加之后,反应混合物搅拌1-2小时,同时使温度缓慢升至环境温度。通过TLC监测反应过程。通过在10分钟期间缓慢添加甲醇(50mL)来小心猝灭反应混合物,保持温度为-15°C至-10°C。反应混合物允许升至室温,并且搅拌再持续20-30分钟。在该阶段,搅拌添加饱和水性氯化铵溶液(10mL)。分离有机层并且用乙酸乙酯(3x 50mL)萃取水层。合并的有机层使用盐水(15mL)洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤并真空浓缩以得到粗贝前列素酯(9)。使用己烷中乙酸乙酯的梯度溶剂(0-90%)通过柱色谱纯化粗产物。含有所需化合物的馏分真空蒸发以产生贝前列素酯(9)(2.53g,77%)。使用乙酸乙酯和己烷混合物使小样品结晶以获得分析纯的贝前列素酯二醇mp 75-76°C。通过谱数据来表征该化合物。

[0418] (Q) 贝前列素的合成:

[0419]



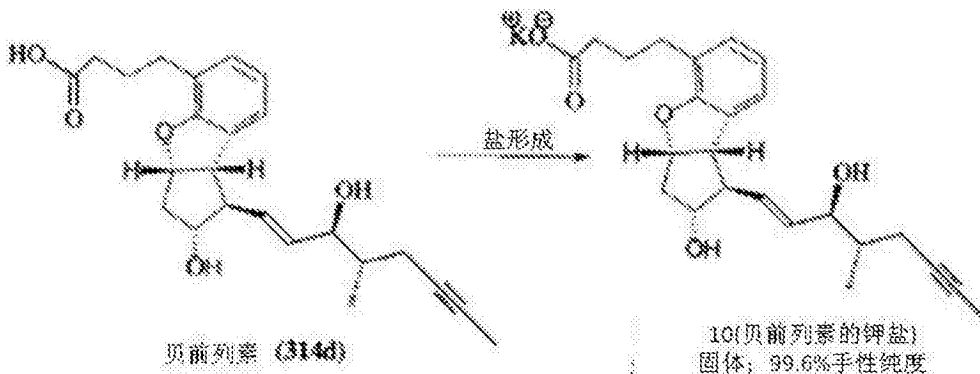
[0420]

名称	量	当量
贝前列素酯 (9)	0.700 g	1.0
氢氧化钠	0.815 g	12.0
H ₂ O	2.0 mL	NA
甲醇	10.0 mL	NA

[0421] 在室温下,向甲醇(10mL)中贝前列素酯(9) (0.700g)的溶液添加氢氧化钠溶液(2.0mL水中0.815g)。在室温下,该反应混合物搅拌约16小时并且通过TLC监测反应过程。反应混合物真空浓缩以去除甲醇并用水稀释(10mL)。该混合物用10%盐酸溶液酸化至pH 2-3。用乙酸乙酯(2x 10mL)萃取混合物。合并的乙酸乙酯萃取物用盐水(1x 10mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄),过滤并真空浓缩以获得泡沫状固体的所需贝前列素酯立体异构体(314d) (0.700g)。该酸用于钾盐形成。

[0422] (R) 贝前列素(314d)钾盐(10)的合成:

[0423]



名称	量	当量
贝前列素 (314d)	0.500 g	1.0
[0424] 氢氧化钾	0.066 g	0.95
乙醇	3.0 mL	NA
乙酸乙酯	15.0 mL	NA

[0425] 方案A:

[0426] 装配磁性搅拌子和温度计的100mL双颈圆底烧瓶加入贝前列素 (314d) (0.500g) 和乙酸乙酯 (15mL)。该混合物升温至75-80 °C以获得澄清溶液。向该澄清溶液中添加肌醇 (3.0mL) 中的氢氧化钾 (0.066g) 并且在75-80 °C下搅拌几分钟, 然后混合物在约2小时期间冷却至环境温度。在环境温度下, 沉淀的产物通过过滤分离并用乙醇洗涤。产物从布氏漏斗转移到玻璃盘内用于在通风橱中过夜空气干燥以产生自由流动的贝前列素的白色固体盐 (0.420g); 固体从乙醇和水结晶以获得贝前列素钾盐的纯立体异构体, 通过手性HPLC的手性纯度99.6%; mp 270-272 °C (dec.); 需要: C=66.03; H=6.70; 实际C=65.82; H=6.67。通过谱数据来表征该化合物。

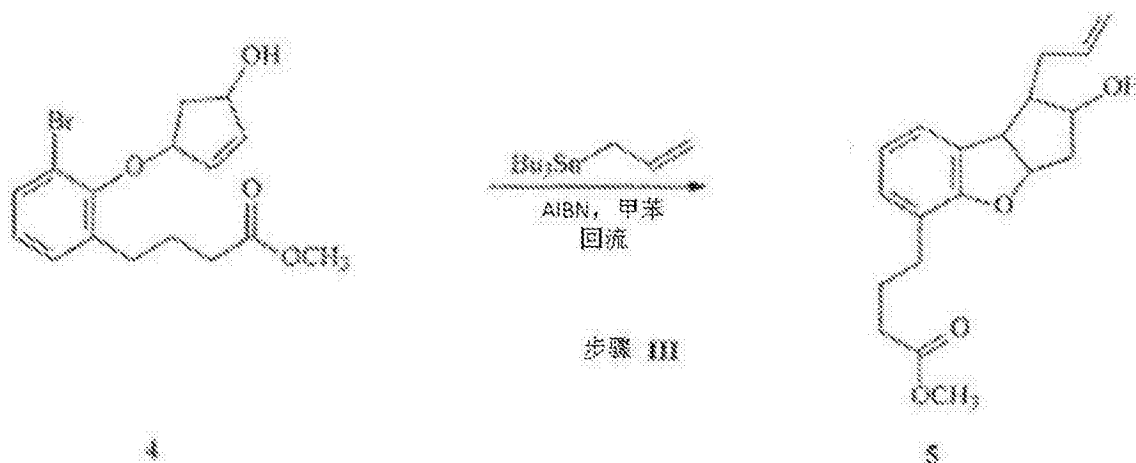
[0427] 方案B:

[0428] 装配磁性搅拌子和温度计的100mL双颈圆底烧瓶充入贝前列素 (314d) (0.490g) 和乙醇 (18mL)。向该澄清溶液中加入水 (0.5mL) 中的氢氧化钾 (0.064g) 并且混合物升温至78-80 °C以获得澄清溶液。这在78-80 °C下搅拌几分钟, 然后混合物在约2小时期间冷却至环境温度。在环境温度下, 沉淀的产物通过过滤分离并用乙醇洗涤。该产物从布氏漏斗转移到玻璃盘中用于在通风橱中过夜空气干燥以产生自由流动的贝前列素的白色固体盐 (0.314g)。

[0429] 实施例3. 通过外消旋环化的外消旋贝前列素酯二醇 (11) 的合成

[0430] (A) 烯丙基羟基环戊二烯并苯并呋喃 (5) 的合成

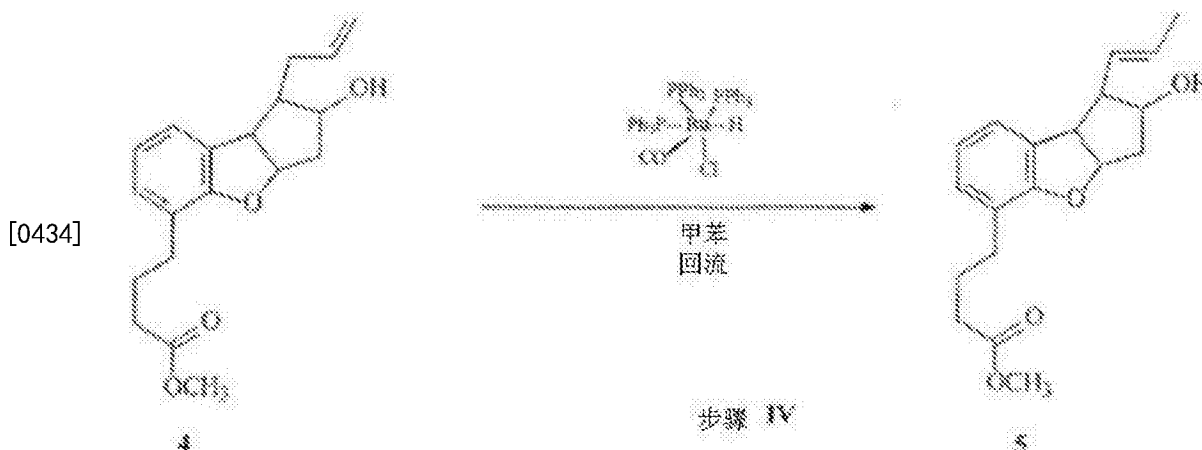
[0431]



[0432] 安装有冷凝器、滴液漏斗和橡胶隔膜的250mL三颈圆底烧瓶充入无水甲苯 (7mL) 中

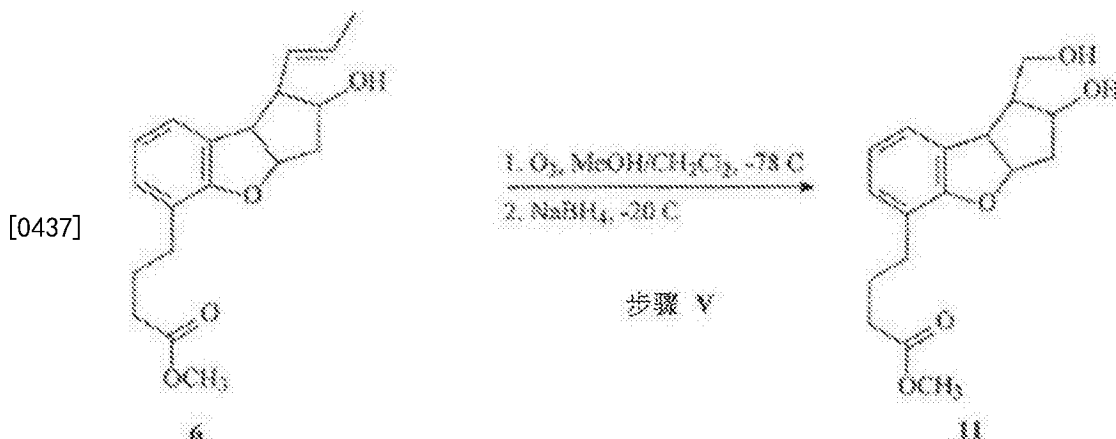
溴苯基羟基环戊烯基醚 (4) (4.3g, 12.10mmol) 的溶液。向其中加入烯丙基三丁基锡烷 (24.4g, 72.63mmol) 并且在氩气下加热至 110°C。在 20 分钟期间逐滴加入甲苯 (14mL) 中 AIBN (1.0g, 6.05mmol) 的溶液并且在回流温度下继续加热。在 AIBN 溶液完全添加之后, 反应混合物回流加热 10 分钟。通过 TLC 监测反应过程。在该阶段, 反应完成, 并且反应混合物冷却至环境温度。反应混合物直接加载到二氧化硅填充柱上用于纯化。合并含有所需化合物的馏分 (通过 TLC 进行检查) 并真空蒸发以得到烯丙基羟基环戊二烯并苯并呋喃 (5) (2.27g, 59.5%)。通过 ^1H NMR 来表征该化合物。

[0433] (B) 烯基羟基环戊二烯并苯并呋喃 (6) 的合成



[0435] 安装冷凝器的 100mL 单颈圆底烧瓶充入无水甲苯 (30mL) 中烯丙基羟基环戊二烯并苯并呋喃 (5) (2.2g, 6.95mmol) 的溶液。向其中添加羰基氯化三(三苯基膦)钌(II) (0.33g, 0.34mmol) 并且在氩气下在 110°C 下加热回流。通过 ^1H NMR 监测反应过程。2.5 小时后, 反应完成, 然后将反应混合物冷却至环境温度并直接加载到二氧化硅填充柱上用于纯化。合并含有所需化合物的馏分 (通过 TLC, 45% 乙酸乙酯: 己烷进行检查) 并真空蒸发以得到烯、基羟基环戊二烯并苯并呋喃 (6) (1.836g, 83.5%)。通过 ^1H NMR 来表征该化合物。

[0436] (C) 烯基羟基环戊二烯并苯并呋喃 (6) 的合成

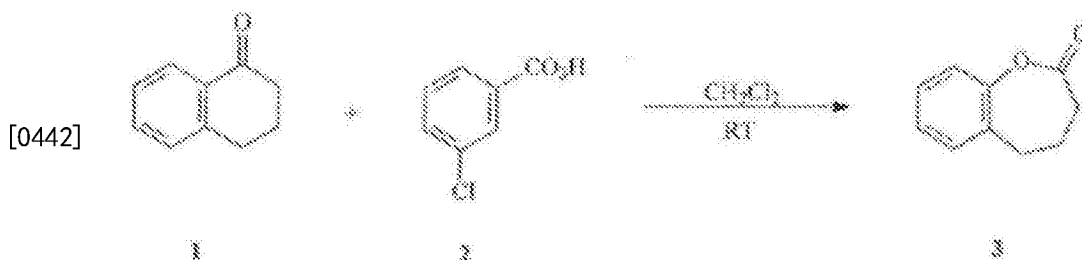


[0438] 安装有臭氧鼓泡器的 100mL 单颈圆底烧瓶充入无水甲烷 (30mL) 和无水二氯甲烷 (10mL) 中烯基羟基环戊二烯并苯并呋喃 (6) (1.8g, 5.69mmol) 的溶液, 并且冷却至 -78°C。然后使用 Wedeco GS0 10 系列臭氧发生器使臭氧气体鼓泡通过溶液持续 15 分钟。通过 TLC 监测反应过程, 其显示起始材料的完全转化。在该阶段中, 反应混合物的温度增加至 -20°C 并且用氩气冲洗 5 分钟。

[0439] 在-20℃下向臭氧化物中间体添加硼氢化钠(0.43g, 11.38mmol)并且在氩气下搅拌2小时,同时使反应混合物达到环境温度。通过TLC监测反应过程。在反应完成后,其用冰乙酸(3mL)猝灭并且真空蒸发有机挥发物。使残留物在乙酸乙酯(2x 30mL)和水(30mL)之间进行分配。合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,在硫酸钠上干燥并真空蒸发以得到粗产物。这加载到二氧化硅填充柱上用于纯化。合并含有所需化合物的馏分(通过TLC进行检查)并真空蒸发以产生贝前列素酯二醇(1.5g, 86.2%)。通过手性HPLC和¹H NMR来表征该化合物。

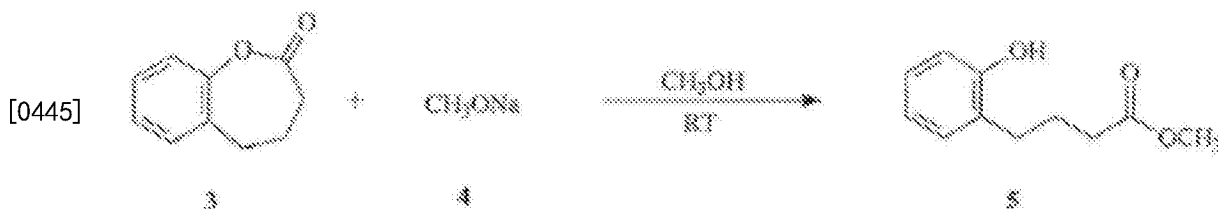
[0440] 实施例4.2-溴苯酚-6-甲氧甲酰基丙烷(8)的合成

[0441] (A) 苯并内酯(3)的合成



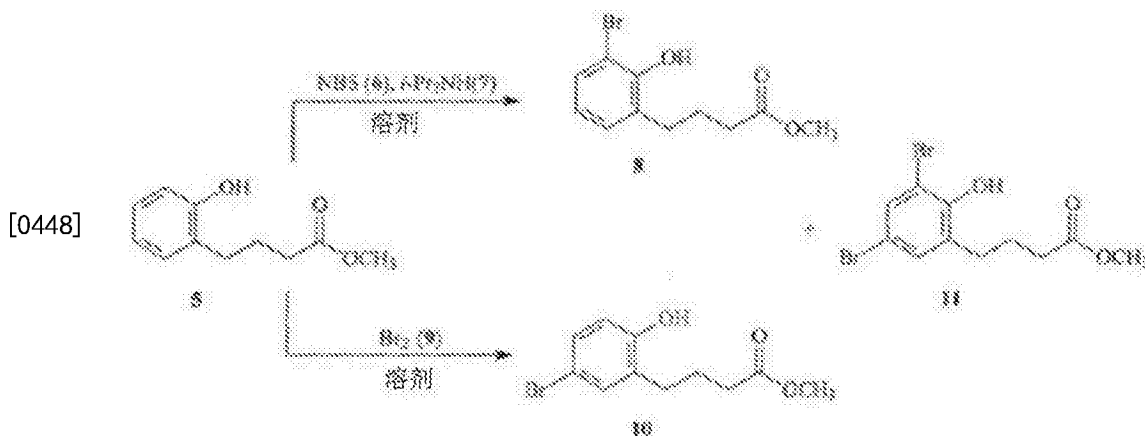
[0443] 在室温下,在氩气下,向二氯甲烷(50mL)中 α -四氢萘酮(1)(30.69g, 209.93mmol)的溶液添加3-氯过苯甲酸(2)(约77%, 57.5g, 252.15mmol)。将反应混合物在室温下搅拌。由TLC(EtOAc/己烷, 1:4)监测反应。在93小时后,过滤反应混合物以去除3-氯苯甲酸(固体)并且用二氯甲烷洗涤该固体。二氯甲烷滤液用10%亚硫酸氢钠水溶液(1x 100mL)、10%碳酸钠水溶液(3x 100mL)、盐水(1x 50mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤并真空浓缩以得到淡黄色液体的粗苯并内酯(3)(33.80g)。粗化合物含有一些起始物质(通过¹H NMR和TLC,约10%)并且无需进一步纯化用于下一步骤。

[0444] (B) 4-(2-羟基苯基)丁酸甲酯(5)的合成



[0446] 在氩气下,在室温下,向甲醇(350mL)中粗苯并内酯(3)(33.80g, 208.41mmol)的溶液中小份添加甲醇钠(4)(13.51g, 250.09mmol)。反应混合物搅拌1小时并通过TLC(EtOAc/己烷, 1:4)进行检查。该混合物用3N盐酸(100mL)酸化至pH 1-2。该混合物经真空蒸发以去除甲醇并且用水(100mL)稀释水性残留物。用乙酸乙酯(3x 75mL)萃取混合物。合并的乙酸乙酯萃取物用水(2x 100mL)、饱和碳酸氢钠溶液(2x 30mL)、盐水(1x 25mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4)、过滤并真空浓缩以得到浅棕色液体的粗4-(2-羟基苯基)丁酸甲酯(5)(36.34g)。粗产物在使用己烷中乙酸乙酯(2-15%)的硅胶(392.4g)上层析以在2个步骤中得到浅琥珀色液体的纯化合物(30.6g, 75.1%)并通过谱数据表征(IR, ¹H NMR, ¹³C NMR, MS)。

[0447] (C) 在各种溶剂中用N-溴琥珀酰亚胺(NBS)和溴对4-(2-羟基苯基)丁酸酯(5)进行区域选择性溴化



[0449] (i) 在各种溶剂中用N-溴琥珀酰亚胺和二异丙基胺对4-(2-羟基苯基)丁酸甲酯(5)进行溴化

[0450] 向溶剂(3.0-10.0mL)中4-(2-羟基苯基)丁酸甲酯(5)(0.50-2.5mmol,1.0当量)的溶液添加二异丙基胺(0.50-2.5mmol,1.0当量或更少,并且在一些情况中没有二异丙基胺)。在0℃、室温或-78℃下,在氩气下,向澄清溶液中小份添加N-溴琥珀酰亚胺(0.50-2.5mmol,0.90-1.0当量)。反应混合物在合适温度下搅拌30分钟至3小时,并且通过TLC(EtOAc/己烷,1:4)监测反应。反应混合物直接真空蒸发无需水性处理以得到粗产物,或经水性处理以得到粗产物。获取粗产物的¹H NMR和HPLC并且结果制表(参见表1)。

[0451] (ii) 在各种溶剂中用溴对4-(2-羟基苯基)丁酸甲酯(5)进行溴化

[0452] 在氩气下,在0℃至5℃下(冰/水浴),向溶剂CH₂Cl₂、CCl₄或Et₂O(1.0-5.0mL)中的4-(2-羟基苯基)丁酸甲酯(5)(0.25-3.7mmol,1.0当量)的溶液添加CH₂Cl₂、CCl₄或Et₂O中溴(0.25-7.4mmol)的溶液。反应混合物(红棕色至淡黄色)搅拌30分钟,并通过TLC(EtOAc/己烷,1:4)进行检查。无需水性处理,反应混合物经真空蒸发以得到淡黄色粘稠液体的粗溴化合物。获取粗产物的¹H NMR和HPLC并且结果制表(参见表2)。

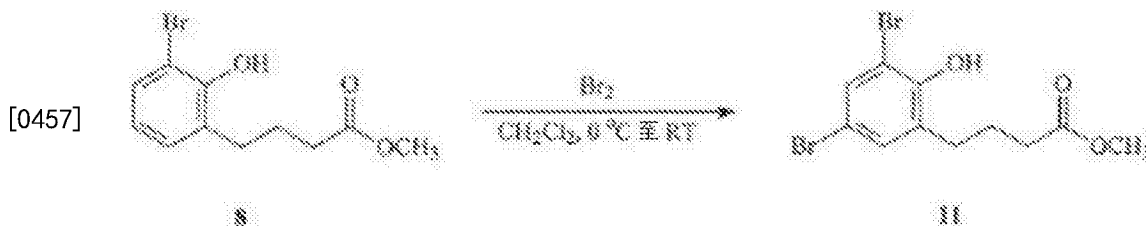
[0453] (D) 2-溴苯酚-6-甲氧甲酰基丙烷(8)的合成



[0455] 在室温下在氩气下,向无水二氯甲烷(750mL)中4-(2-羟基苯基)丁酸甲酯(5)(30.0g,154.46mmol)的溶液中添加二异丙基胺(7)(15.63g,154.46mmol)。澄清溶液冷却至5℃(内部反应温度)(冰/水浴),然后一次性添加N-溴琥珀酰亚胺(NBS)(6)(27.49g,154.45mmol)(轻度放热,内部温度升至10℃)。在5℃下亮黄色反应混合物搅拌2小时并通过TLC(EtOAc/己烷,1:4)进行检查。反应混合物变得几乎无色或稍带浅黄色。用水(200mL)猝灭混合物。有机层(二氯甲烷)分离并真空蒸发以去除二氯甲烷。残留物溶于MTBE(300mL),然后用水(2x 150mL)、2N盐水(1x 25mL)、水(2x 150mL)、盐水(1x 25mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄),过滤并真空浓缩以得到浅黄色粘稠液体的2-溴苯酚-6-甲氧甲酰基丙烷(8)(41.50g)。粗产物的HPLC分别显示88.7%、0.1%、6.9%和3.7%的2-溴、4-溴、2,4-二溴化合物和起始物质。粗产物从环丙烷结晶得到94.7%纯度的灰白色晶体的2-溴化合物。进一

步结晶得到97.1%的白色晶体纯2-溴化合物(8), mp 31-32°C (25.91g, 61.4%产率) 并通过谱数据表征 (IR, ¹H NMR, ¹³CNMR, MS)。

[0456] (E) 2,4-二溴-6-甲氧甲酰基丙烷(11)的合成

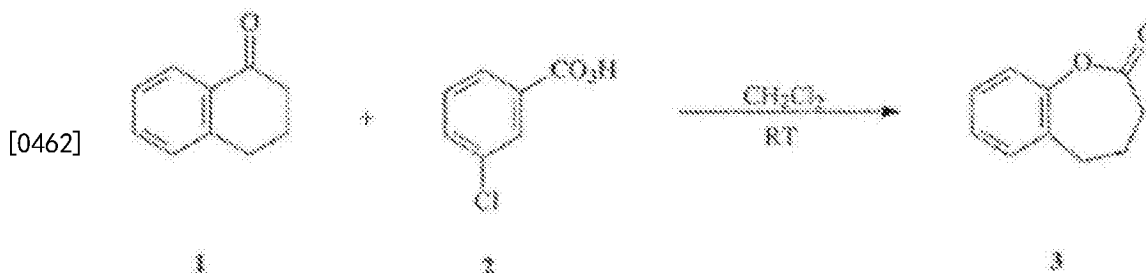


[0458] 在0°C至5°C(冰/水浴)下,在氩气下,向二氯甲烷(50mL)中2-溴苯酚-6-甲氧甲酰基丙烷(8)(4.68g, 17.13mmol)的溶液添加二氯甲烷(10mL)中溴(4.1g, 25.65mmol)的溶液。在该温度下反应混合物(浅溴色)搅拌2小时并在室温下过夜。在16小时后,通过TLC(EtOAc/己烷, 1:4)检查反应混合物。反应混合物用5%硫代硫酸钠溶液(50mL)处理,然后分层。二氯甲烷层用水(1x 50mL)、饱和碳酸氢钠(1x 30mL)、水(1x 50mL)、盐水(1x 15mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄),过滤并真空浓缩以得到浅黄色粘稠液体(5.78g)。粗产物在-18°C下从己烷和乙酸乙酯重结晶以得到灰白色固体的纯2,4-二溴-6-甲氧甲酰基丙烷(11)(2.84g, 47.1%), mp 55-57°C, 通过HPLC纯度93.7%并且通过谱数据表征 (IR, ¹H NMR和¹³CNMR)。

[0459] 实施例5.2-溴苯酚-6-甲氧甲酰基丙烷(8)的大规模合成

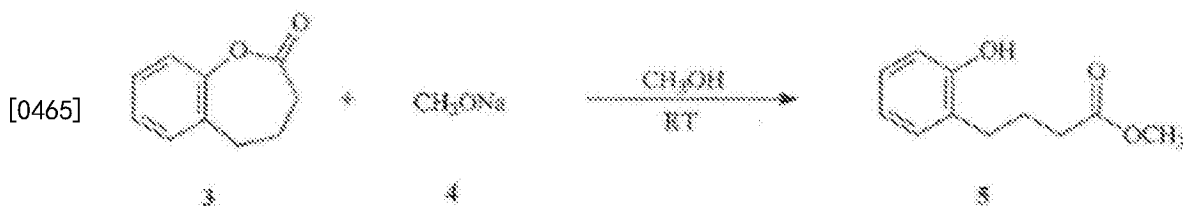
[0460] 在3个步骤中从α-四氢萘酮(1)合成2-溴苯酚-6-甲氧甲酰基丙烷(8)。

[0461] (A) 苯并内酯(3)的合成



[0463] 在室温下,在氩气下,向二氯甲烷(1700mL)中α-四氢萘酮(1)(102.58g, 701.69mmol)的溶液添加3-氯过苯甲酸(2)(约77%, 192.0g, 842.06mmol)(在添加3-氯过苯甲酸期间观察到轻度吸热反应)。反应混合物在室温下搅拌并通过TLC(EtOAc/己烷, 1:4)监测。140小时后,剩下非常少的起始物质。过滤反应混合物以去除3-氯苯甲酸(固体)并且用二氯甲烷洗涤该固体。二氯甲烷滤液用10%亚硫酸氢钠水溶液(1x 300mL)、10%碳酸钠水溶液(1x 1000mL)、盐水(1x 50mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄),过滤并真空浓缩以得到淡黄色液体的粗苯并内酯(3)(122.6g)。粗化合物含有一些起始物质(通过¹H NMR和TLC, 约5%)并且无需进一步纯化用于下一步骤。

[0464] (B) 4-(2-羟基苯基)丁酸甲酯(5)的合成



[0466] 在氩气下,在室温下,向甲醇(1000mL)中粗苯并内酯(3)(122.6g,粗计算为113.80g,701.69mmol)的溶液中以小份添加固体甲醇钠(4)(45.5g,842.28mmol)(轻度放热!)。反应混合物在室温下搅拌1小时并通过TLC(EtOAc/己烷,1:4)进行检查。该混合物用3N盐酸(300mL)酸化至pH 1-2。该混合物经真空蒸发以去除甲醇并且用水(300mL)稀释水性残留物。用乙酸乙酯(3x 150mL)萃取混合物。合并的乙酸乙酯萃取物用水(2x 100mL)、饱和碳酸氢钠溶液(2x 40mL)、盐水(1x 30mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4)、过滤并真空浓缩以得到浅棕色液体的粗4-(2-羟基苯基)丁酸甲酯(5)(126.11g)。使用己烷中乙酸乙酯(2-15%)的硅胶(398.11g)上粗产物的过滤型色谱得到浅琥珀色液体的4-(2-羟基苯基)丁酸甲酯(5)(119.3g,2个步骤中87.3%),通过HPLC纯度95.44%并且通过 ^1H NMR谱表征。

[0467] (C) 2-溴苯酚-6-甲氧甲酰基丙烷(8)的合成



[0469] 在室温下在氩气下,向无水二氯甲烷(2955mL)中4-(2-羟基苯基)丁酸甲酯(5)(118.2g,608.59mmol)的溶液中添加二异丙基胺(7)(61.58g,608.56mmol)。澄清溶液冷却至5°C(内部反应温度)(干冰/丙酮,受控的浴温度),然后一次性添加N-溴琥珀酰亚胺(NBS)(6)(108.32g,608.57mmol)(轻度放热,内部温度升至10°C)。在5-10°C下亮黄色反应混合物搅拌2小时并通过TLC(EtOAc/己烷,1:4)进行检查。反应混合物变得几乎无色或稍带浅黄色。用水(1000mL)猝灭混合物。有机层(二氯甲烷)分离并真空蒸发以去除二氯甲烷。含有有机化合物的残留物(在二氯甲烷蒸发后获得)溶于MTBE(750mL),并用水(2x 150mL)、2N盐水(1x 30mL)、水(2x 150mL)、盐水(1x 25mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤并真空浓缩以得到浅黄色粘稠液体的2-溴苯酚-6-甲氧甲酰基丙烷(8)(162.8g)。粗产物含有90%的2-溴和10%的2,4-二溴化合物(通过HPLC)。在-40°C下从环丙烷(1600mL)和乙酸乙酯(16mL)重结晶粗产物得到灰白色晶体(81.68%),纯度为97.4%的2-溴化合物和1.94%的2,4-二溴化合物。在-40°C下用环丙烷和乙酸乙酯重结晶母液残留物(85.4g)三次以得到灰白色晶体(26.89g),纯度为96.6%的2-溴化合物和1.99%的2,4-二溴化合物。2-溴苯酚-6-甲氧甲酰基丙烷(8)的总合并重量为108.6g(3个步骤中56.6%)。通过 ^1H NMR谱来表征该化合物。

[0470] 在本文中适当描述的实施方式可以在本文中未具体揭示的任何元素、限制存在下实施。因此,例如,术语“包括”、“包含”、“含有”等应广义理解且不受限制。另外,本文中已经使用的术语和表达用作说明而非限制性的术语,这些术语和表达的使用并不排除所显示和所描述的特征或其部分的任何等同特征或其部分,应认识到各种修饰都有可能落入所要求技术的范围之内。另外,术语“基本由……组成”将理解成包括具体引用的那些元素和实质上不影响所要求技术的基本和新颖性特性的那些其他元素。术语“由……组成”排除了没有具体显示的任何元素。

[0471] 本发明并不限于本申请中所述的具体实施方式。可获得许多修改形式和变化形式而不背离本发明的精神和范围,这对于本领域技术人员而言是显见的。根据前述说明,除了本文列出的那些以外,本公开范围内的功能等同的方法和组合物将对于本领域技术人员而言是显而易见的。这些修改和变化在所附权利要求书的范围内。本公开并不仅限于所附权

利要求,以及这些权利要求的等同形式的完整范围。应该理解的是,本发明不限于特定的方法,试剂,化合物,成分,或生物系统,它们都可以变化。还应当理解本文所使用的术语仅为了描述特定的实施方式而不是限制性的。

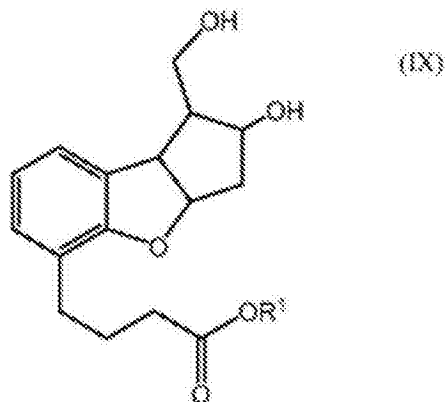
[0472] 另外,当按照马库什群描述本公开的特征或方面的时候,本领域技术人员将会认识到,本公开还可由此按照所述马库什群中的任意单独组成部分或子群描述本发明。

[0473] 本领域技术人员将理解,对于任何和全部目的,尤其是提供所述说明方面,本文所述的所有范围也包括任何和全部可能子范围以及这些子范围的组合。任何所列范围可易于认知为足够描述并且支持分裂为至少相等的一半、三分之一、四分之一、五分之一、十分之一等的相同范围。作为非限制性示例,本文所述的各范围可易于分裂成下三分之一、中三分之一和上三分之一等。如本领域技术人员所理解,所有语言,如“高至”、“至少”、“大于”、“小于”等包括所引用数字并且指可随后分裂成上述子范围的范围。最后,如本领域技术人员所理解,范围包括各单独成员。

[0474] 本说明书中提到的所有发表物、专利申请、授权专利和其他文件通过引用全文纳入本文,就好像将各篇单独的发表物、专利申请、授权专利或其他文件具体地和单独地通过引用全文纳入本文一样。通过引用纳入的文本中含有的定义在它们与本公开中的定义冲突时被排除。

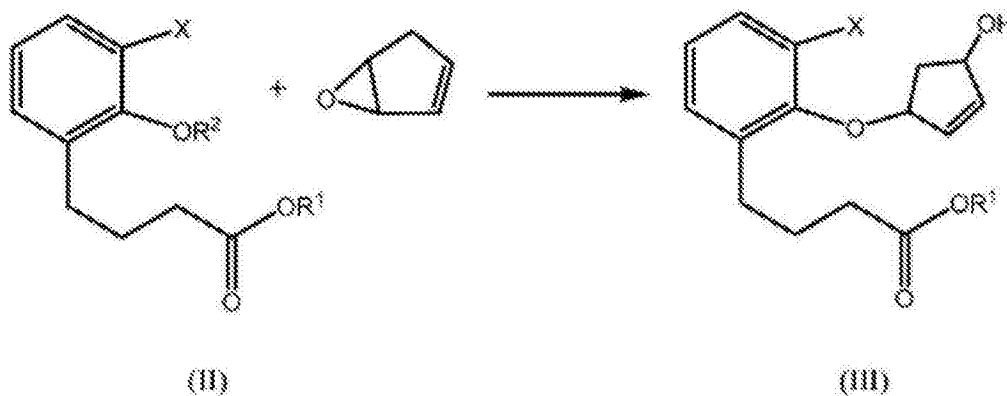
[0475] 虽然已经显示并描述了某些实施方式,应理解本领域普通技术人员可对其进行改变和修饰而不偏离以下权利要求中定义的更宽泛方面的技术。

1. 一种制备由结构式 (IX) 表示的贝前列素酯二醇化合物的方法:

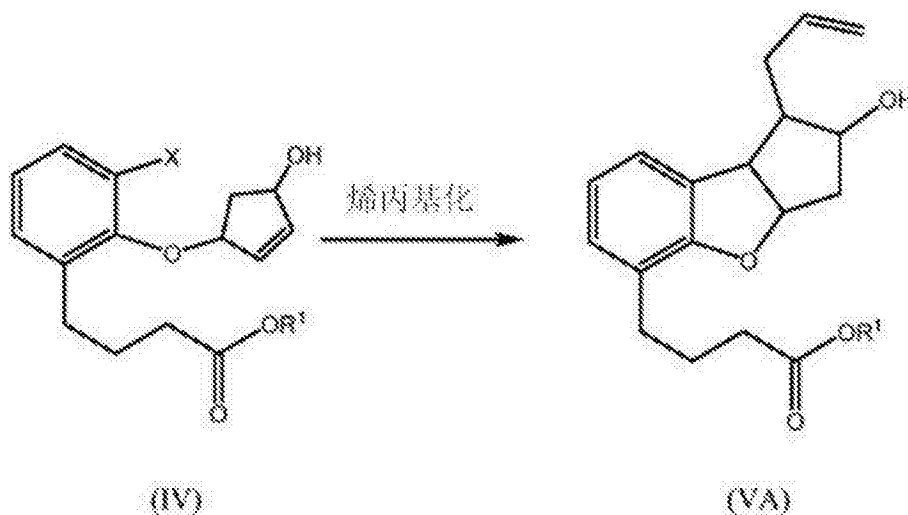


包括:

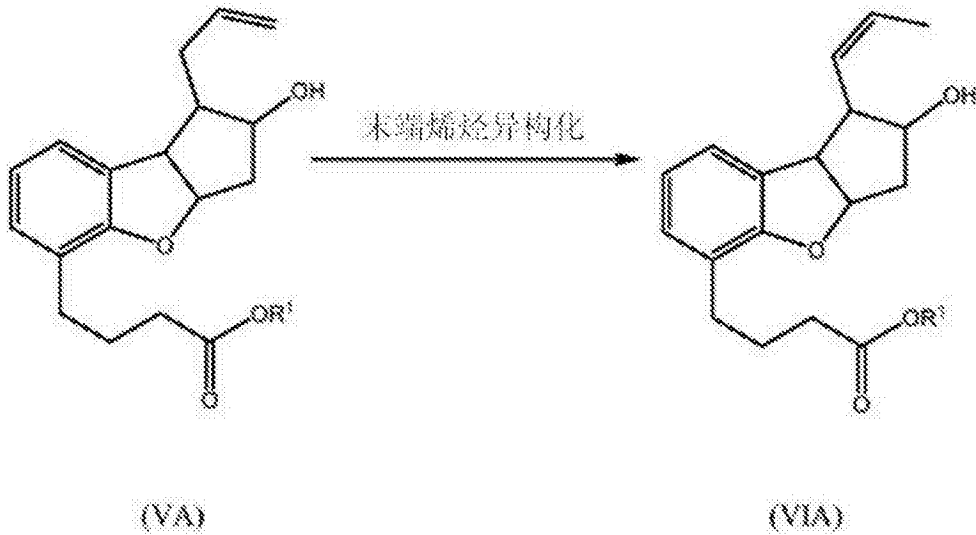
(i) 在钼催化剂存在下,使取代的卤酚与6-氧杂二环[3.1.0]己-2-烯反应以形成由结构式 (III) 表示的醚化合物:



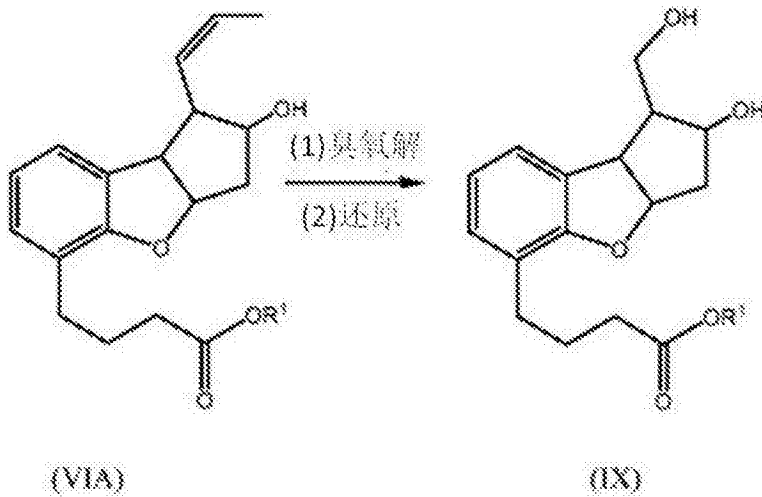
(ii) 在AIBN存在下用烯丙基三丁基锡烷来烯丙基化式 (III) 的化合物以形成烯丙基化产物 (VA)



(iii) 使式 (VA) 的末端烯烃化合物经过末端烯烃异构化以形成式 (VIA) 的化合物;并且



(iv) 臭氧解并还原式 (VIA) 的化合物以提供式 (IX) 的二醇



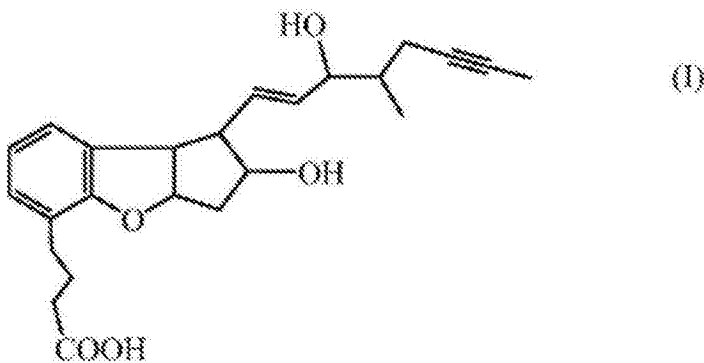
其中：

X是F、Cl、Br或I；

R¹是烷基、环烷基或TBDMS；并且

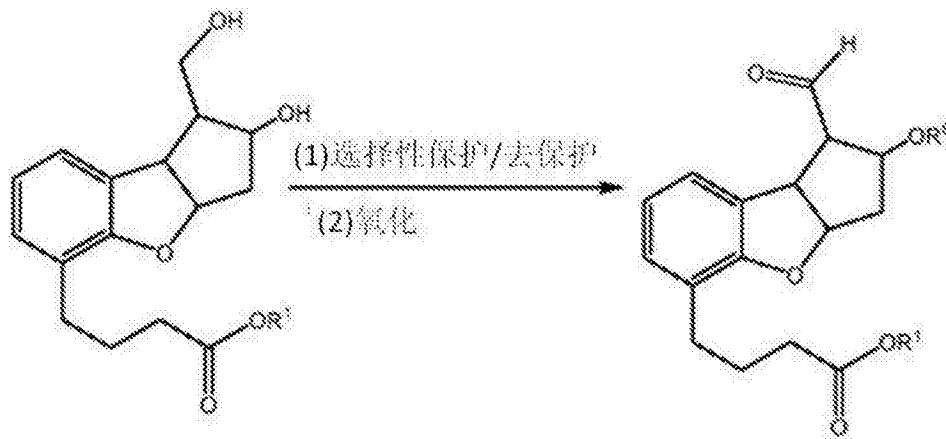
R²独立地是H或醇保护基团。

2. 如权利要求1所述的方法，还包括将式 (IX) 的贝前列素酯二醇化合物转化成由结构式 (I) 表示的化合物：



及其盐；包括：

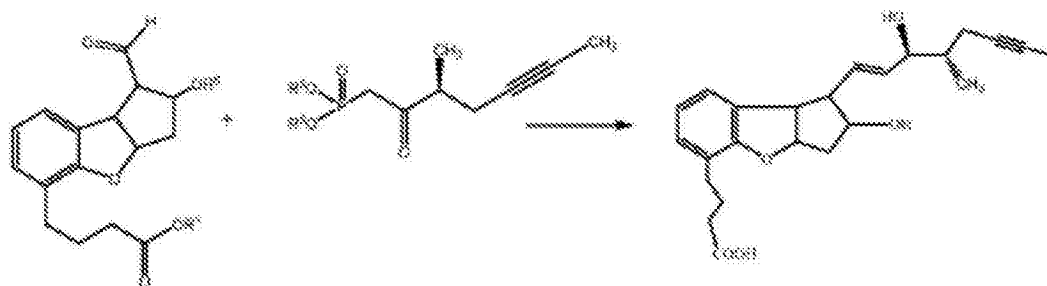
(v) 将式 (IX) 的二醇转化成式 (VIII A) 的保护的醛；并且



(IX)

(VIII A)

(vi) 将式 (VIII A) 的保护的醛与式 (X) 的磷酸酯反应以获得式 (I) 的化合物



(VIII A)

(X)

(I)

其中：

R¹是烷基、环烷基或TBDMS；

R³是具有1-4个碳原子的直链或支链烷基；并且

R⁶是醇保护基团。

3. 如权利要求1所述的方法，其特征在于，R¹是甲基或乙基。

4. 如权利要求1所述的方法，其特征在于，所述钯催化剂是PdCl₂(PPh₃)₂。

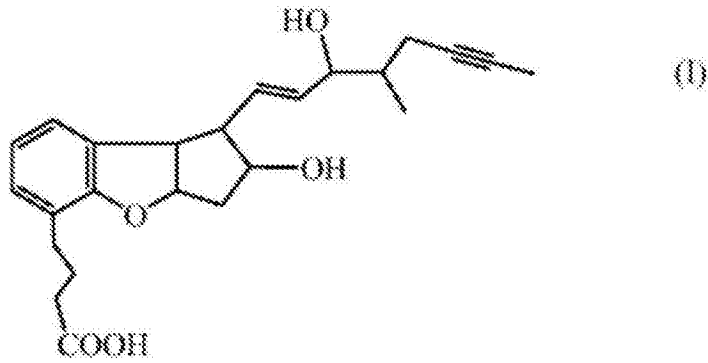
5. 如权利要求1所述的方法，其特征在于，在烯丙基化试剂存在下进行所述烯丙基化反应。

6. 如权利要求5所述方法，其特征在于，所述烯丙基化试剂是烯丙基三丁基锡。

7. 如权利要求1所述的方法，其特征在于，在过渡金属催化剂存在下进行末端烯烃异构化反应。

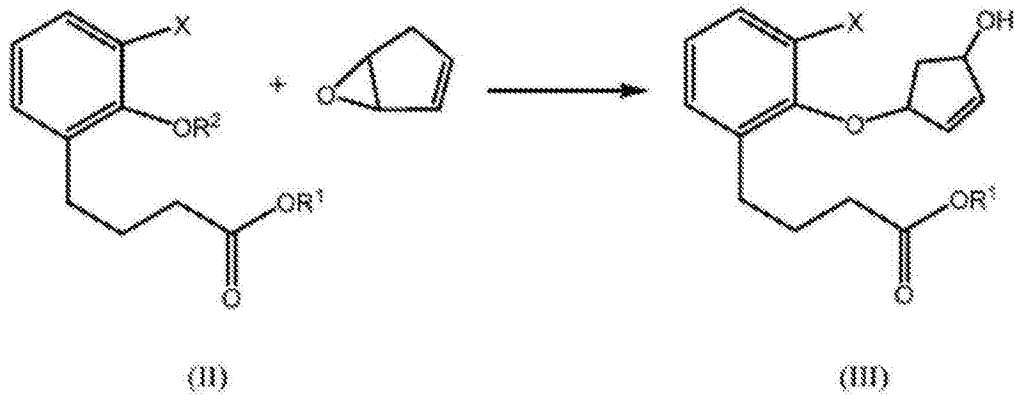
8. 如权利要求7所述的方法，其特征在于，所述过渡金属催化剂是羰基氯化三(三苯基膦)钌(II)。

9. 一种制备由结构式 (I) 表示的化合物及其盐的方法：

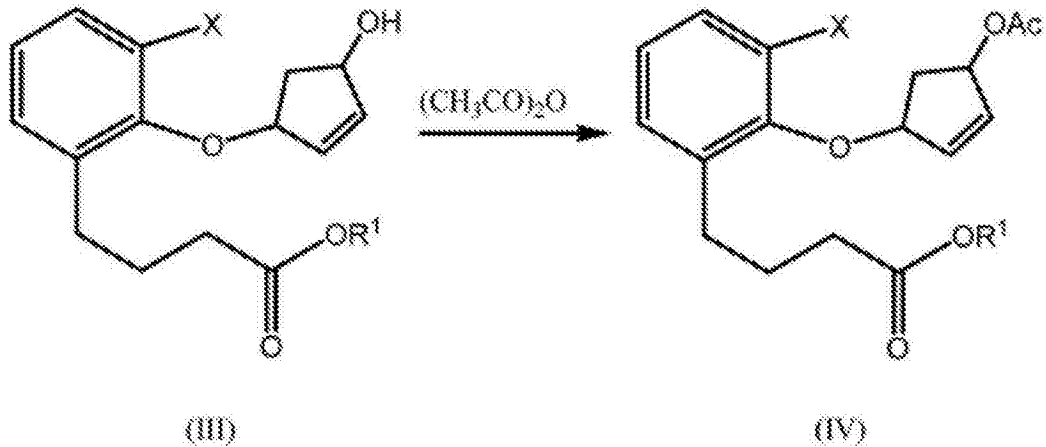


包括：

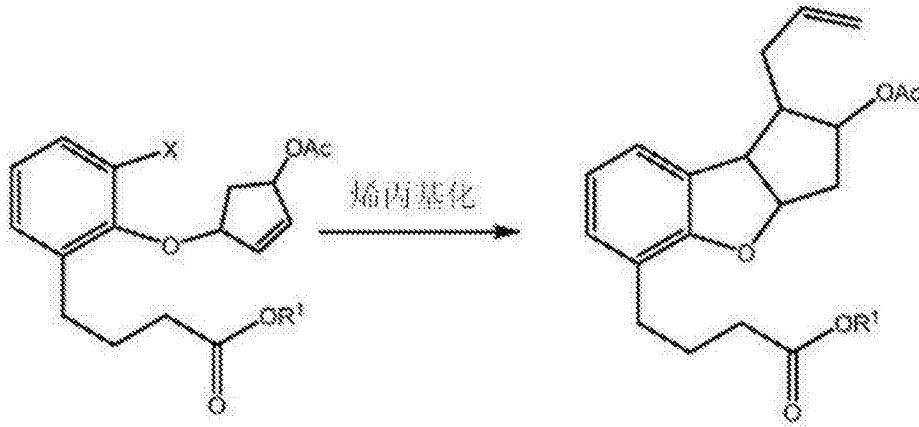
(a) 在钯催化剂存在下，使取代的卤酚与6-氧杂二环[3.1.0]己-2-烯反应以形成由结构式(III)表示的醚化合物：



(b) 乙酰化式(III)的醚化合物以形成式(IV)的化合物



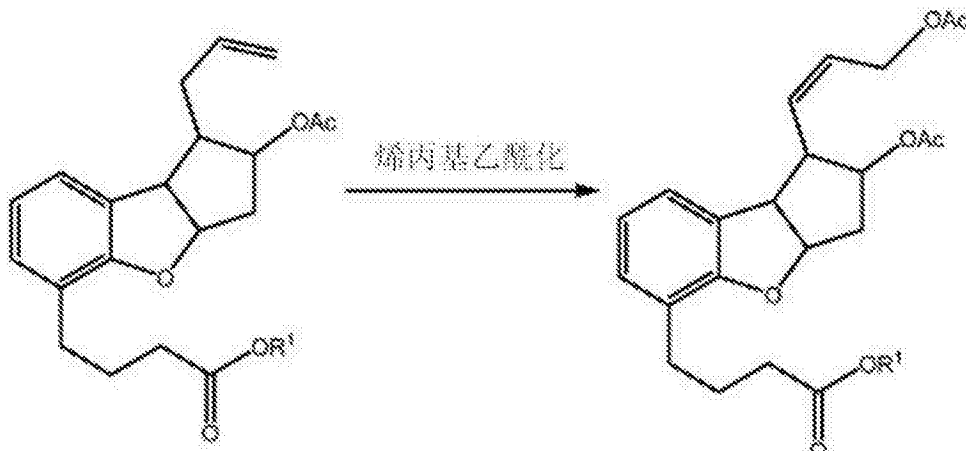
(c) 在AIBN存在下用烯丙基三丁基锡烷来烯丙基化式(IV)的化合物以形成烯丙基化产物(V)



(IV)

(V)

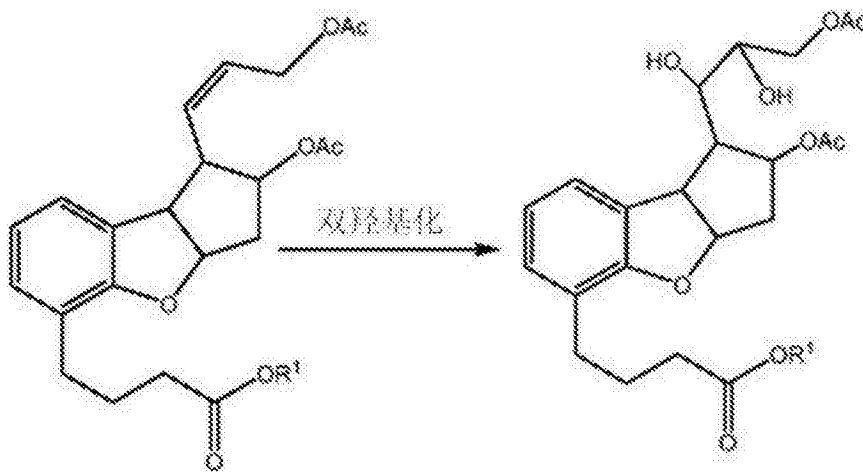
(d) 使式 (V) 的末端烯烃化合物经过分子间烯丙基乙酰化以形成式 (VI) 的化合物



(V)

(VI)

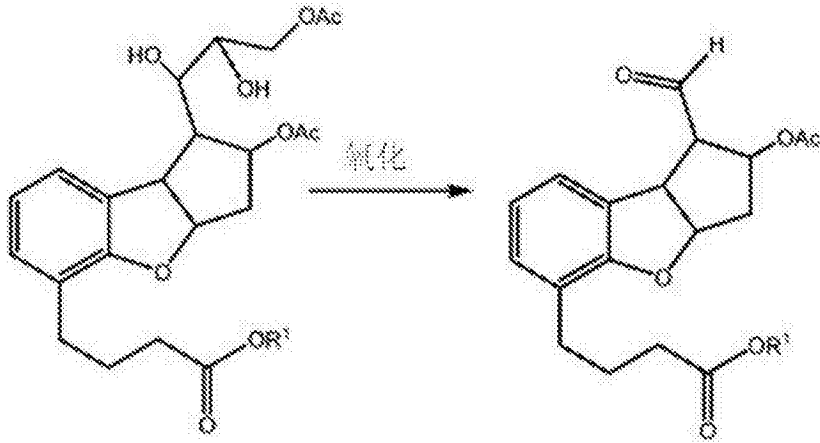
(e) 使式 (VI) 的化合物经过双羟基化以形成式 (VII) 的化合物



(VI)

(VII)

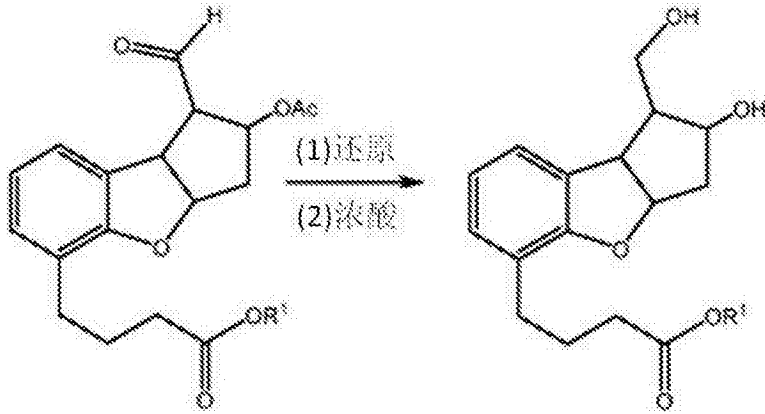
(f) 使双羟基化合物 (VII) 经过氧化以形成式 (VIII) 的醛化合物



(VII)

(VIII)

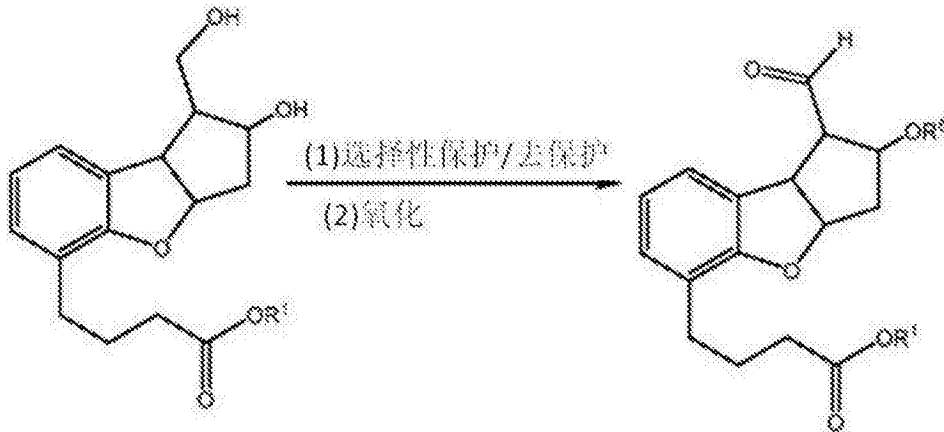
(g) 还原式 (VIII) 的醛化合物并去除乙酰基以提供式 (IX) 的二醇化合物; 并且



(VIII)

(IX)

(h) 将式 (IX) 的二醇转化成式 (VIII A) 的保护的醛; 并且



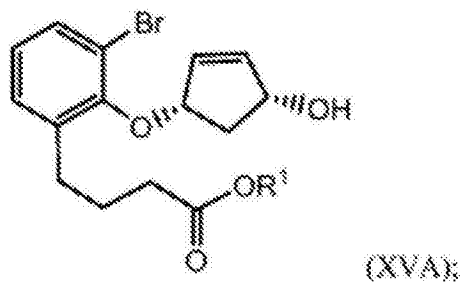
(IX)

(VIII A)

(i) 将式 (VIII A) 的保护的醛与式 (X) 的磷酸酯反应以获得式 (I) 的化合物

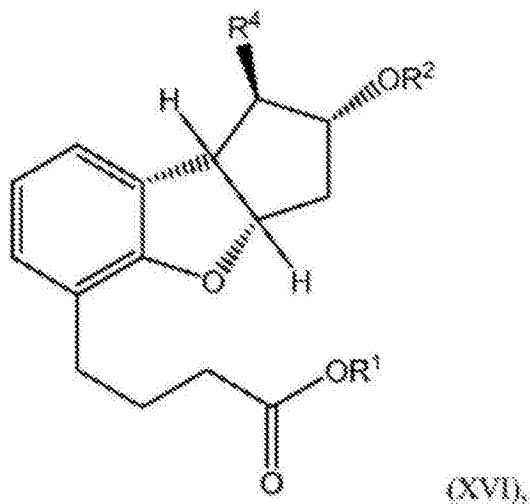
21. 如权利要求18所述的化合物,其特征在于, R^2 是H、THP或TBDMS。

22. 如权利要求18所述的化合物,所述化合物具有式(XVA)



其中 R^1 是甲基或乙基。

23. 一种式XVI的化合物:



其中:

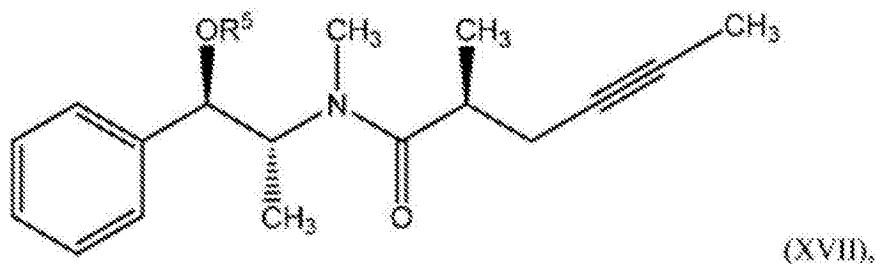
R^1 是甲基或乙基;

R^2 独立地是H或醇保护基团;并且

R^4 是 $CH(OH)CH_2OH$ 或 $CH=CH_2$ 。

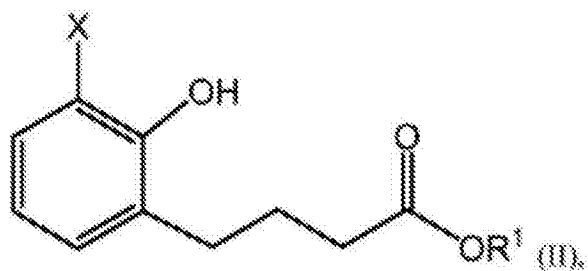
24. 如权利要求23所述的化合物,其特征在于, R^2 是THP或TBDMS。

25. 一种式XVII的化合物:



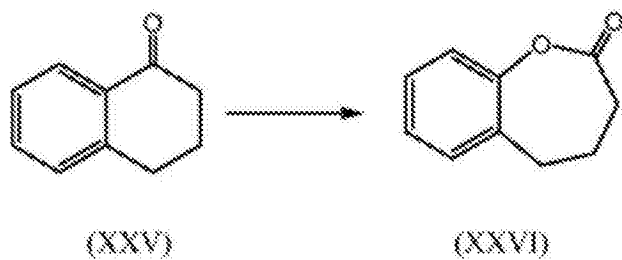
其中 R^5 是H或乙酰基。

26. 一种制备由结构式(II)表示的化合物的方法:

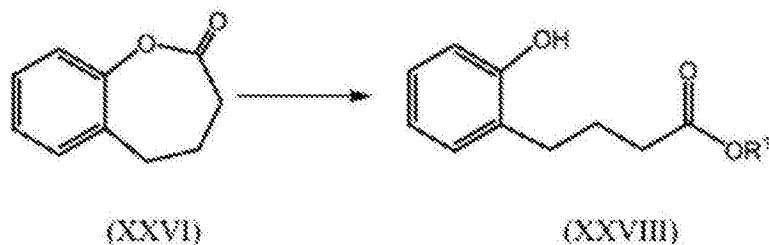


包括:

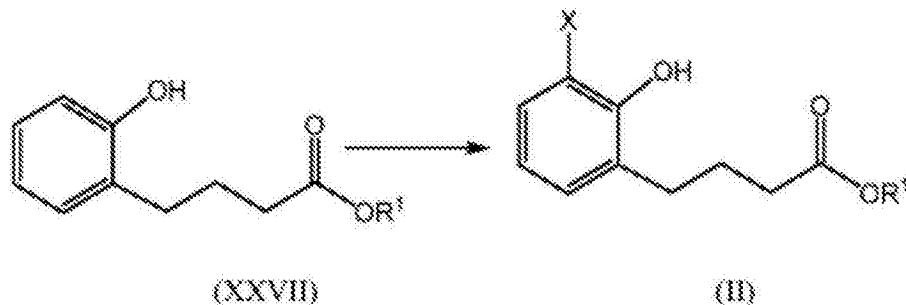
(i) 氧化式 (XXV) 的 α -四氢萘酮以形成由结构式 (XXVI) 表示的苯并内酯:



(ii) 水解式 (XXVI) 的苯并内酯以得到结构式 (XXVII) 表示的化合物:



(iii) 卤化式 (XXVII) 的化合物以得到式 (II) 的化合物:



其中:

X是F、Cl、Br或I; 并且

R¹是烷基、环烷基或TBDMS。