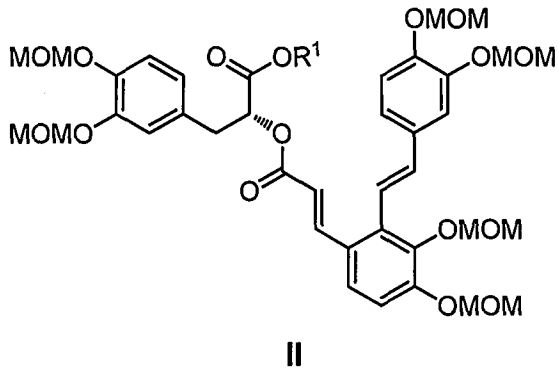
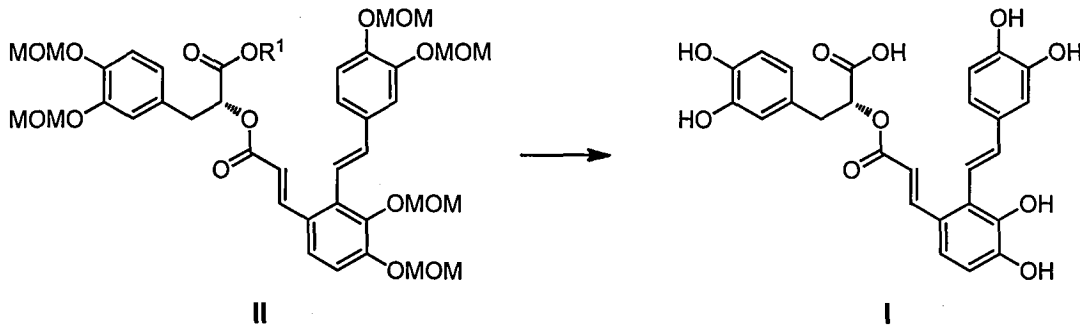


1. 一种如式II所示的化合物，



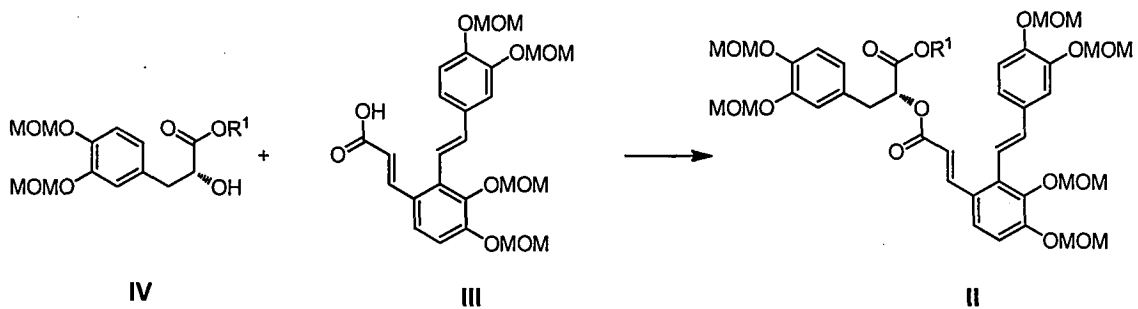
其中， R^1 为氢或羧基保护基，优选为氢， C_{1-10} 烷基，MOM，2-四氢吡喃基，2-四氢呋喃基，苄基，对甲氧基苄基，苄基氧基甲基，2-甲氧基乙氧基甲基， $-\text{SiR}^2\text{R}^3\text{R}^4$ ，其中 R^2 、 R^3 、 R^4 分别独立选自 C_{1-10} 烷基或芳基。

2. 一种如式I所示的丹酚酸A的制备方法，其特征在于通过如式II所示的化合物经过水解反应制得化合物I，



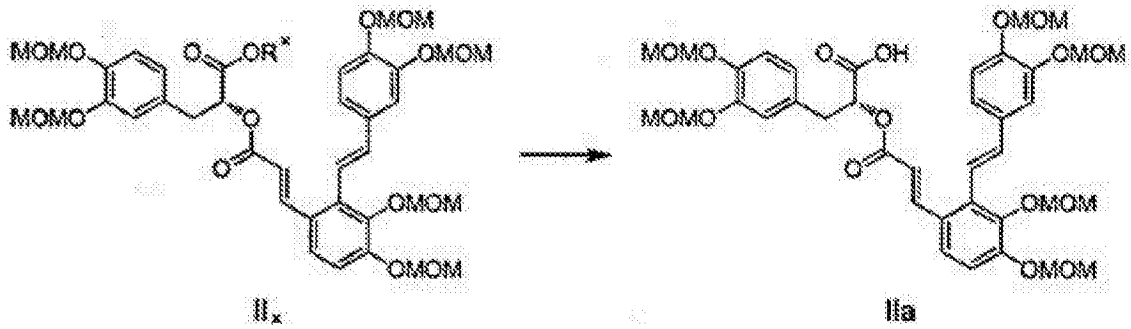
其中， R^1 如权利要求1中定义。

3. 一种如式II所示的化合物的制备方法，其特征在于，通过如式III所示化合物和如式IV所示化合物经过缩合反应制得，



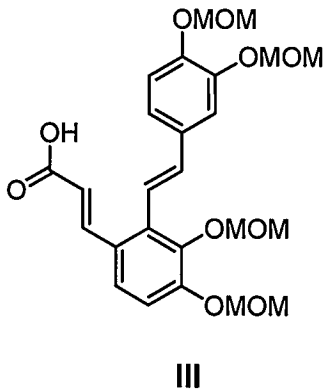
其中， R^1 如权利要求1中定义。

4. 一种如式IIa所示的化合物的制备方法，其特征在于，通过如式II所示的化合物经过水解反应后制得，

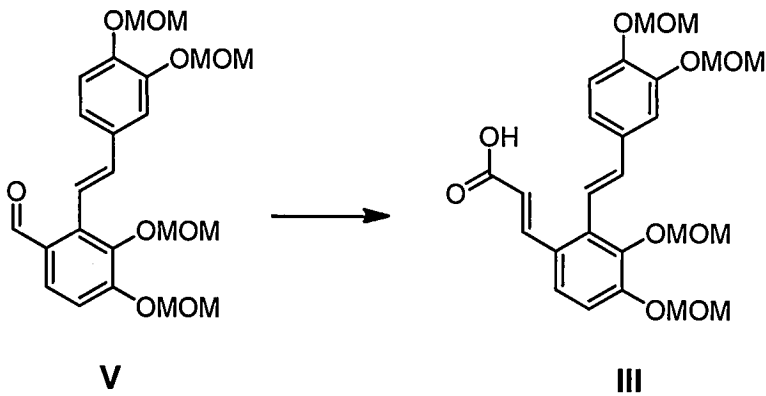


其中R^x为羧基保护基,优选为C₁₋₁₀烷基,MOM,2-四氢吡喃基,2-四氢呋喃基,苄基,对甲氧基苄基,苄基氧基甲基,2-甲氧基乙氧基甲基,-SiR²R³R⁴,其中R²、R³、R⁴分别独立选自C₁₋₁₀烷基或芳基。

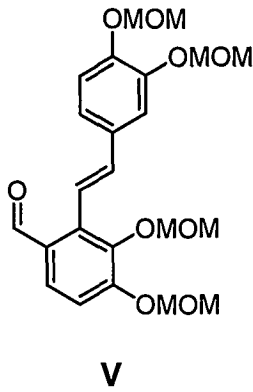
5.一种如式III所示的化合物,



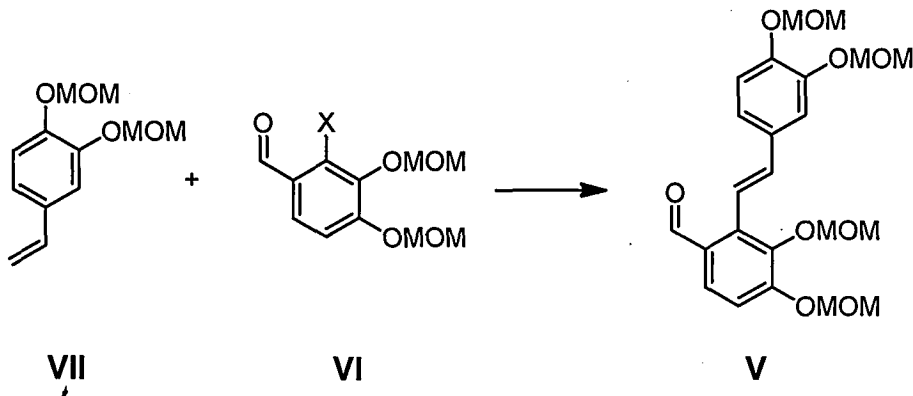
6.一种如式III所示的化合物的制备方法,其特征在于,通过如式V所示的化合物经过缩合反应制得,



7.一种如式V所示的化合物,

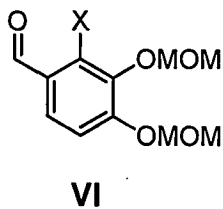


8. 一种如式V所示的化合物的制备方法,其特征在于,通过如式VI所示的化合物和如式VII所示的化合物经过Heck偶联反应制得,



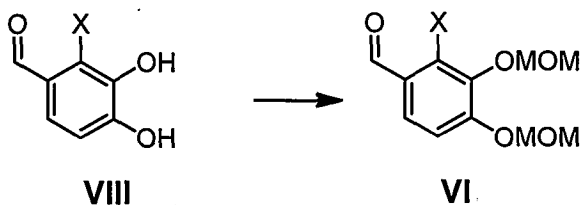
其中,X为卤素或者类卤素基团,优选为Cl,Br,I,OTf,OMs或OTs。

9. 一种如式VI所示的化合物,



其中,X如权利要求8中定义。

10. 一种如式VI所示的化合物的制备方法,其特征在于,通过如式VIII所示的化合物经过MOM保护反应制得,



其中,X如权利要求8中定义。

11. 一种如式I所示的化合物的制备方法,其特征在于包括如下步骤:

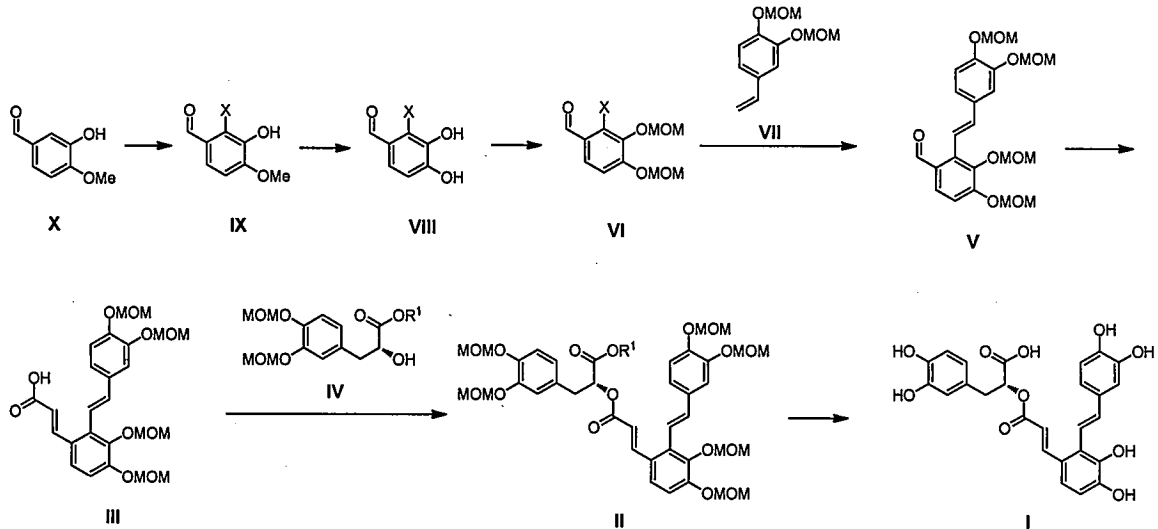
- 1) 如式X所示的化合物经过卤代反应得到如式IX所示的化合物;
- 2) 式IX所示的化合物经过水解反应得到如式VIII所示的化合物;
- 3) 式VIII所示的化合物经过MOM保护反应得到如式VI所示的化合物;
- 4) 式VI所示的化合物与如式VII所示的化合物经过Heck偶联反应得到如式V所示的化

合物；

5) 式V所示的化合物经过缩合反应得到如式III所示的化合物；

6) 式III所示的化合物与如式IV所示的化合物经过缩合反应得到如式II所示的化合物；

7) 式II所示的化合物经过水解反应得到如式I所示的化合物；



其中, R^1 如权利要求1中定义; X如权利要求8中定义。

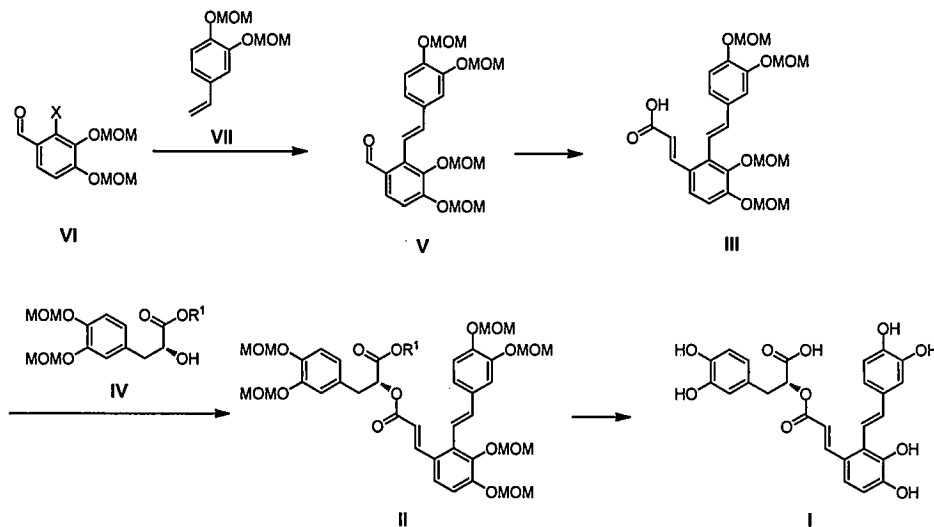
12. 一种如式I所示的化合物的制备方法, 其特征在于包括如下步骤:

1) 式VI所示的化合物与如式VII所示的化合物经过Heck偶联反应得到如式V所示的化合物；

2) 式V所示的化合物经过缩合反应得到如式III所示的化合物；

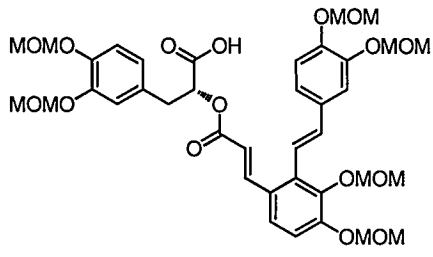
3) 式III所示的化合物与如式IV所示的化合物经过缩合反应得到如式II所示的化合物；

4) 式II所示的化合物经过水解反应得到如式I所示的化合物；

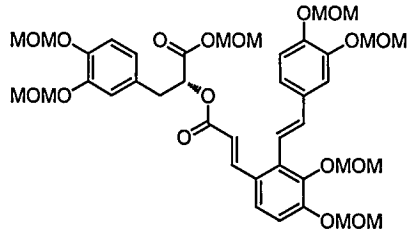


其中, R^1 如权利要求1中定义; X如权利要求8中定义。

13. 如式IIa或IIb所示的化合物,



IIa



IIb.

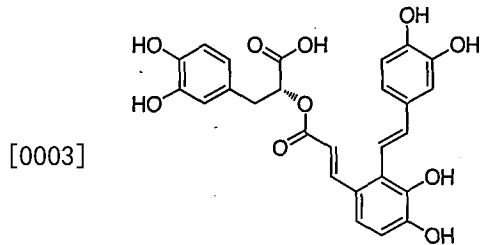
丹酚酸A的中间体及其制备方法和丹酚酸A的制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种制备丹酚酸A的中间体、其制备方法以及通过其制备丹酚酸A的方法。

背景技术

[0002] 丹酚酸A(缩写SAA),化学名(2R)-3-(3,4-二羟基苯基)-2-[(E)-3-[2-[(E)-2-(3,4-二羟基苯基)乙烯基]-3,4-二羟基苯基]丙-2-烯酰]氧丙酸(如式I所示),为中药材丹参提取物,经过研究发现,其具有多种药效功能,适用于心绞痛及急性心肌梗塞;用于脑血栓形成的后遗症亦有效;此外还可用于血栓闭塞性脉管炎、硬皮病、视网膜中央动脉栓塞、神经性耳聋、白塞氏综合征及结节性红斑等。



I. 丹酚酸A

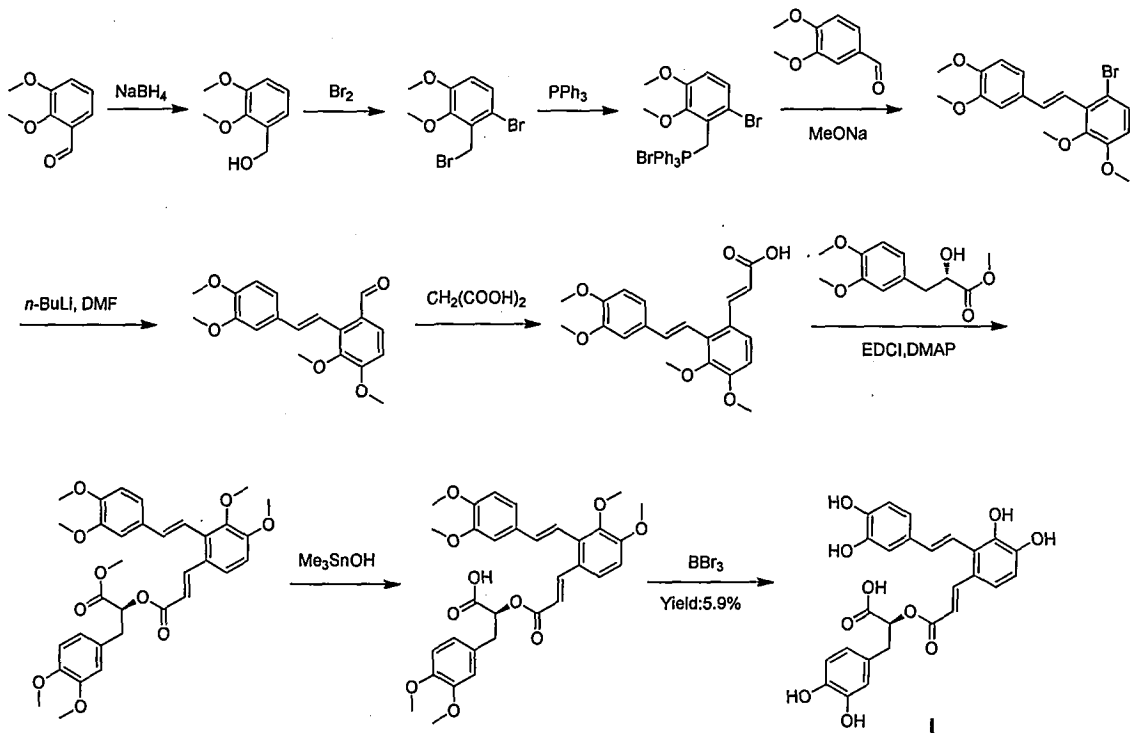
[0004] 丹酚酸A的合成方法大致分为从天然中药材中提取和化学合成两种方式。在中药材提取方面,例如,朱长福等在CN1830947A公开了一种丹酚酸A的提取方法,将丹参药材用水或醇提取,提取浓缩液后,采用高温高压反应,过柱色谱纯化丹酚酸A,再经调pH值,用有机溶剂萃取,浓缩干燥,即得丹酚酸A,提取物中丹酚酸A含量可达80%以上,并可实现大规模生产。瞿海斌等在CN101353306A公开了一种丹酚酸A的精制方法,采用有机溶剂萃取法萃取丹参水提液获取丹酚酸A粗提物、用酸水萃取去杂质、有机相经浓缩、干燥后获得高纯度丹酚酸A。该发明方法纯化回收率达95%以上,丹酚酸A的纯度达90%以上。但天然中药材提取存在一些缺点:丹酚酸A的含量较低,含有较多杂质,未能对杂质有所控制,产品无法达到药用标准,无法实现规模化生产。

[0005] 丹酚酸A也可以通过从提取后的丹酚酸B或者紫草酸经过一步化学反应转化制得,例如江西青峰医药在CN103012148B公开了一种催化转化丹酚酸B制备丹酚酸A的方法,取水提取或醇提取的丹参提取液,其中提取液中丹酚酸B浓度为1mg/ml~30mg/ml或加水稀释至1mg/ml~30mg/ml,加入与丹酚酸B的摩尔百分比为0.1%~3.0%的催化剂,加碱调节pH为3.0~6.5,转化温度为100~140℃,转化时间为1~6小时,冷却,加酸调pH至2.5~3.0,静置,离心,得丹酚酸A转化液,测定丹酚酸A含量,其中所述的催化剂为氯化铁、三氯化钨、氯化铝、氯化锌、氯化钡的一种或几种。该方法虽然比直接从植物中提取丹酚酸A的效率更高,但是总体上仍然需要进行多次的纯化操作,产生大量的废液。

[0006] 在化学合成方面,陈卫强等在CN105085267A公开了一种合成丹酚酸A的合成工艺,从起始原料2,3-二甲氧基苯甲醛出发经过还原,溴代等多步反应合成丹酚酸A。该路线存在以下问题:在第二步使用了液溴,不利于安全生产操作;在最后一步脱甲氧基保护中,该保

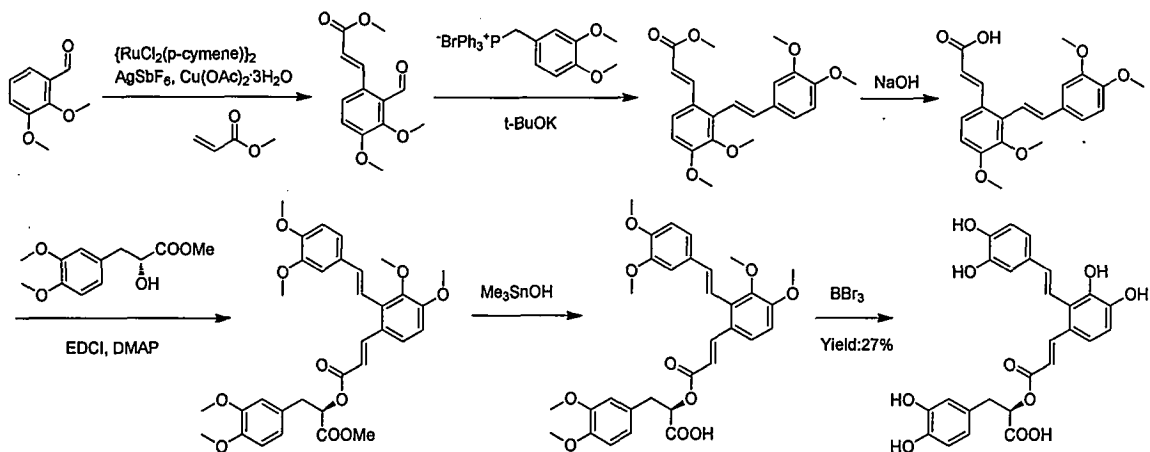
护基非常稳定,需要使用三溴化硼进行水解,而且反应收率只有5.9%,不符合实际生产要求。

[0007]

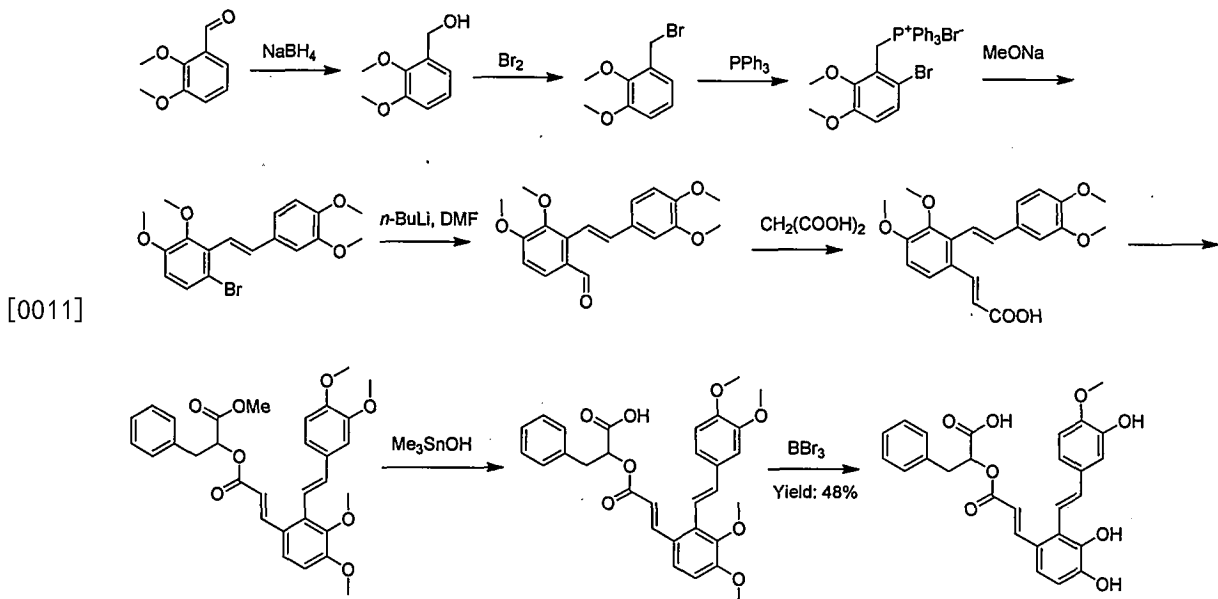


[0008] Zheng等在Tetrahedron 2016-72-5047中通过研究从起始原料2,3-二甲氧基苯甲醛出发,经过多步反应合成丹酚酸A。该路线存在以下问题:第一步使用较为昂贵的钌金属试剂,使路线的合成成本大大增加;在最后一步脱甲氧基的反应中,同样需要使用三溴化硼,副产物多,收率只有27%,无法实现产业化规模生产。

[0009]



[0010] 王金辉等在CN102827002A公开了一种丹参酚酸A(缩写SAA)的化学全合成方法,由2,3-二甲氧基苯甲醛经还原,溴化,Wittig反应,正丁基锂脱溴上醛,Knoevenagel反应得到。上述两片段缩合成酯,经三甲基氢氧化锡选择性脱除羧酸甲酯上的甲基,最后使用三溴化硼脱去酚羟基上的甲基保护基得到丹参酚酸A。



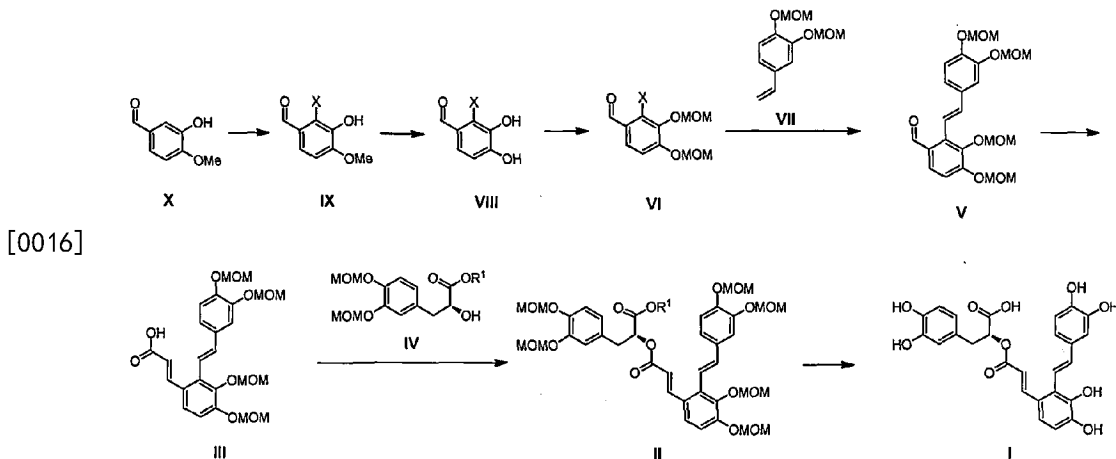
[0012] 以上几种化学合成方法合成丹酚酸A,存在一些缺点:1、甲醚保护基过于稳定,在最后一步水解的过程中需要采用强路易斯酸三溴化硼,反应条件苛刻,副产物多,不易纯化,反应收率很低;2、羧酸甲酯的选择性水解采用的三甲基氢氧化锡毒性大,成本非常昂贵,而且市面上没有大量供应。这些因素导致现有的合成方法均无法实现大规模的生产和成本的降低,无法替代现有的丹酚酸B转化路线。

发明内容

[0013] 针对现有如式I所示的丹酚酸A化学合成方法中存在的缺点,本发明采用了更容易水解的甲基氧基甲基(MOM)为羟基和羧基保护基,可以在很温和的条件下进行水解,提高了丹酚酸A的合成总收率,并且避免了如现有技术中采用三甲基氢氧化锡的水解条件以及避免了最后用三溴化硼脱酚羟基保护的苛刻条件。

[0014] 在总体策略上,采用了Heck反应进行两个规模相似的片段的偶联,使得反应路线更加的汇聚和高效,缩短了合成的直线步骤,从而提供了一种反应条件温和,操作简便,合成成本低廉,适于大规模生产的用于合成如式I所示的丹酚酸A的制备方法,有望替代现有的从丹酚酸B制备丹酚酸A的方法。

[0015] 本发明提供了一条合成式(I)所示的丹酚酸A的新方法,



[0017] 其中, R^1 为氢或羧基保护基, 优选为氢, C_{1-10} 烷基, MOM, 2-四氢吡喃基, 2-四氢呋喃基, 苄基, 对甲氧基苄基, 苄基氧基甲基, 2-甲氧基乙氧基甲基, $-\text{SiR}^2\text{R}^3\text{R}^4$, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 分别独立选自 C_{1-10} 烷基或芳基;

[0018] X 为卤素或者类卤素基团, 优选 Cl, Br, I, OTf, OMs, OTs 等。

[0019] 具体来说, 该合成方法包括以下步骤:

[0020] 1) 如式 X 所示的化合物经过卤代反应得到如式 IX 所示的化合物; 所述卤代反应试剂优选 NCS, NBS, NIS, I_2 , Br_2 等;

[0021] 2) 式 IX 所示的化合物经过水解反应得到如式 VIII 所示的化合物; 所述反应优选在酸性条件下进行;

[0022] 3) 式 VIII 所示的化合物在碱性条件下经过 MOM 保护反应得到如式 VI 所示的化合物; 所述反应采用碱优选三乙胺, 二异丙基乙基胺, 吡啶, DMAP, 碳酸钾, 2,6-二甲基吡啶, 2,4,6-三甲基吡啶等;

[0023] 4) 式 VI 所示的化合物与如式 VII 所示的化合物经过 Heck 偶联反应得到如式 V 所示的化合物; 所述反应优选在钯催化剂的条件下进行;

[0024] 5) 式 V 所示的化合物经过缩合反应得到如式 III 所示的化合物; 所述反应试剂优选丙二酸;

[0025] 6) 式 III 所示的化合物与如式 IV 所示的化合物经过缩合反应得到如式 II 所示的化合物; 所述缩合反应试剂优选 EDCI, DCC, DIC, HOBt 等;

[0026] 7) 式 II 所示的化合物经过水解反应得到如式 I 所示的化合物; 所述水解反应优选在酸性条件下进行。

[0027] 其中, 化合物 VII 可根据文献 (Org. Biomol. Chem. 2013, 11, 3674-3691) 制备得到。化合物 IV 可根据文献 (Tetrahedron 2016, 72, 5047) 类似方法制备得到。

[0028] 本发明一个优选的实施方案中, 羟基保护基 R^1 为 MOM, X 为 Br。

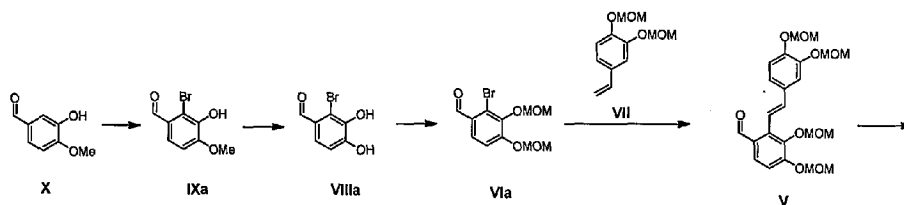
[0029] 本发明一个优选的实施方案中, 羟基保护基 R^1 为 MOM, X 为 I。

[0030] 本发明一个优选的实施方案中, 所述步骤 7) 如下:

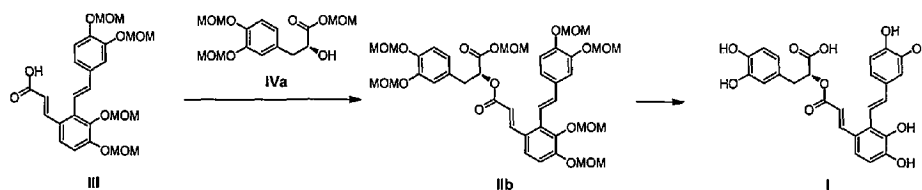
[0031] 溶解化合物 II 于水中, 然后加入酸, 反应在 $30\sim 100^\circ\text{C}$ 下搅拌 $2\sim 12\text{h}$, TLC 显示反应完全, 浓缩后纯化得化合物 I。

[0032] 所述酸优选盐酸, 氢溴酸, 氢碘酸, 硫酸, 磷酸, 醋酸, 高氯酸, 草酸, 三氟乙酸, 甲磺酸, 苯磺酸和对甲基苯磺酸中的至少一种。

[0033] 在一个特别优选的实施方案中, 本发明提供如式 I 所示化合物的合成路线如下:



[0034]



[0035] 其中, R^1 为氢或羧基保护基, 优选为氢, C_{1-10} 烷基, MOM, 2-四氢吡喃基, 2-四氢呋喃基, 苄基, 对甲氧基苄基, 苄基氧基甲基, 2-甲氧基乙氧基甲基, $-\text{SiR}^2\text{R}^3\text{R}^4$, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 分别独立选自 C_{1-10} 烷基或芳基;

[0036] X 为卤素或者类卤素基团, 优选 Cl, Br, I, OTf, OMs, OTs 等。

[0037] 具体地说, 该方法包括下列步骤:

[0038] 1) 如式 X 所示的化合物在 NBS 的作用下进行溴代反应得到如式 IXa 所示的化合物;

[0039] 2) 式 IXa 化合物在三氯化铝的作用下发生水解反应得到如式 VIIIa 所示的化合物;

[0040] 3) 式 VIIIa 化合物在碱性条件下与 MOMCl 反应得到如式 VIa 所示的化合物;

[0041] 4) 式 VIa 化合物与式 VII 化合物在钯催化剂的作用下发生 Heck 偶联反应得到如式 V 所示的化合物;

[0042] 5) 式 V 化合物与丙二酸在碱性条件下发生缩合反应得到如式 III 所示的化合物;

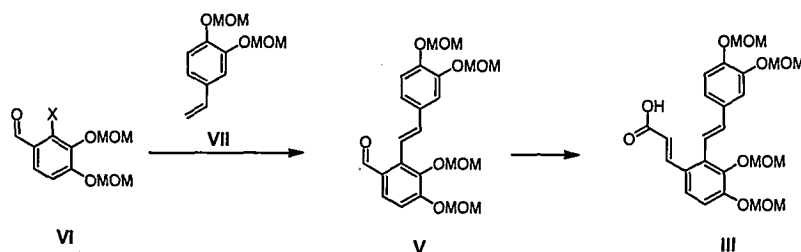
[0043] 6) 式 III 化合物与式 IVa 化合物在 EDCI 缩合剂下发生酯化反应得到如式 IIb 所示的化合物。

[0044] 7) 式 IIb 化合物在酸性条件下发生水解反应得到如式 I 所示的化合物。

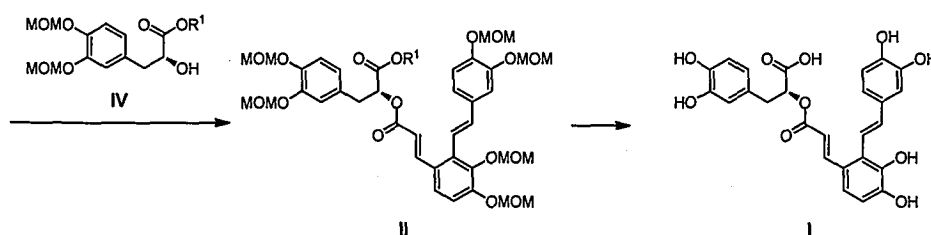
[0045] 其中, 化合物 VII 可根据文献 (Org. Biomol. Chem. 2013, 11, 3674-3691) 制备得到。化合物 IVa 可根据文献 (Tetrahedron 2016, 72, 5047) 类似方法制备得到。

[0046] 化合物 VIa 亦可根据文献 (J. Org. Chem. 2016, 81, 1585-1592) 制备得到。

[0047] 本发明提供了另一条合成式 (I) 所示的丹酚酸 A 的新方法,



[0048]



[0049] 其中, R^1 为氢或羧基保护基, 优选为氢, C_{1-10} 烷基, MOM, 2-四氢吡喃基, 2-四氢呋喃基, 苄基, 对甲氧基苄基, 苄基氧基甲基, 2-甲氧基乙氧基甲基, $-\text{SiR}^2\text{R}^3\text{R}^4$, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 分别独立选自 C_{1-10} 烷基或芳基;

[0050] X 为卤素或者类卤素基团, 优选 Cl, Br, I, OTf, OMs, OTs 等。

[0051] 具体来说, 该合成方法包括以下步骤:

[0052] 1) 式 VI 所示的化合物与如式 VII 所示的化合物经过 Heck 偶联反应得到如式 V 所示的化合物; 所述反应优选在钯催化剂的条件下进行;

[0053] 2) 式 V 所示的化合物经过缩合反应得到如式 III 所示的化合物; 所述反应试剂优选丙二酸;

[0054] 3) 式 III 所示的化合物与如式 IV 所示的化合物经过在缩合剂的条件下发生缩合反

应得到如式II所示的化合物；

[0055] 4) 式II所示的化合物经过水解反应得到如式I所示的化合物；所述水解反应优选在酸性条件下进行。

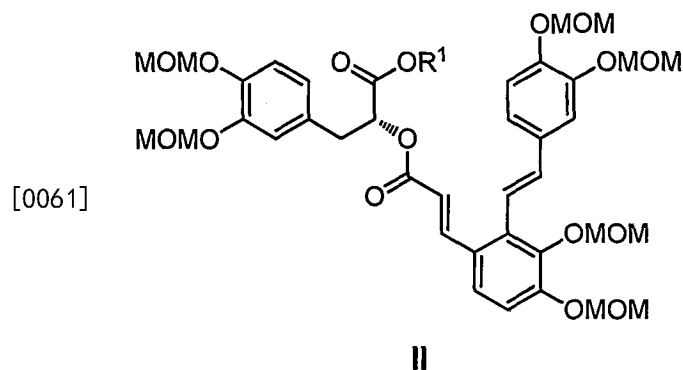
[0056] 其中，化合物VII可根据文献(Org.Biomol.Chem.2013,11,3674-3691)制备得到。化合物IV可根据文献(Tetrahedron 2016,72,5047)类似方法制备得到。

[0057] 当X为溴或碘时，化合物VI可根据文献(J.Org.Chem.2016,81,1585-1592; Synthesis,2005,1019-1027)制备得到。

[0058] 本发明一个优选的实施方案中，羟基保护基R¹为MOM，X为Br。

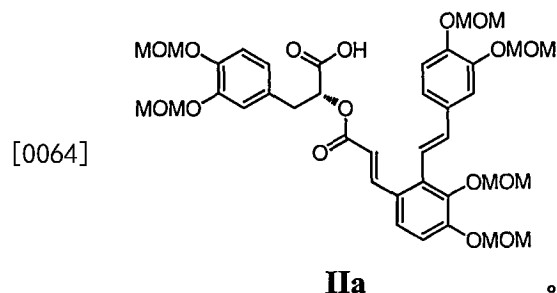
[0059] 本发明一个优选的实施方案中，羟基保护基R¹为MOM，X为I。

[0060] 本发明还提供一种如式II所示的化合物，

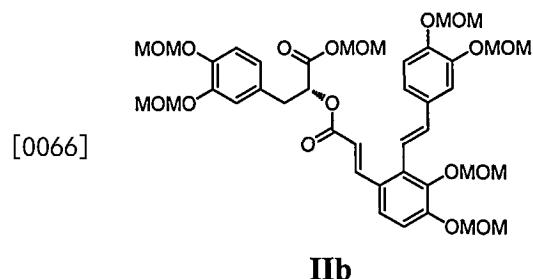


[0062] 其中，R¹为氢或羧基保护基，优选为氢，C₁₋₁₀烷基，MOM，2-四氢吡喃基，2-四氢呋喃基，苄基，对甲氧基苄基，苄基氧基甲基，2-甲氧基乙氧基甲基，-SiR²R³R⁴，其中R²、R³、R⁴分别独立选自C₁₋₁₀烷基或芳基；

[0063] 本发明一个优选的实施方案中，R¹为氢，如式IIa，

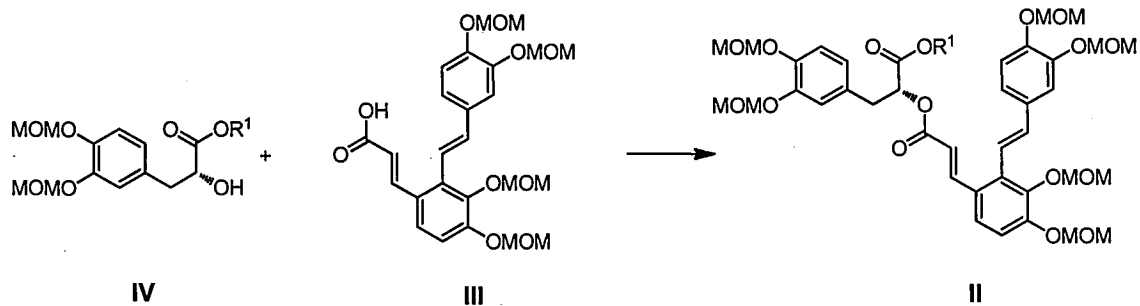


[0065] 本发明一个优选的实施方案中，R¹为羟基保护基MOM，如式IIb，



[0067] 本发明进一步提供一种如式II所示的化合物的制备方法，化合物II通过如式III所示的化合物与如式IV所示的化合物经过缩合反应后制得；

[0068]



[0069] 其中, R^1 为氢或羧基保护基, 优选为氢, C_{1-10} 烷基, MOM, 2-四氢吡喃基, 2-四氢呋喃基, 苄基, 对甲氧基苄基, 苄基氧基甲基, 2-甲氧基乙氧基甲基, $-\text{SiR}^2\text{R}^3\text{R}^4$, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 分别独立选自 C_{1-10} 烷基或芳基。

[0070] 本发明一个优选的实施方案中, 包含如下步骤:

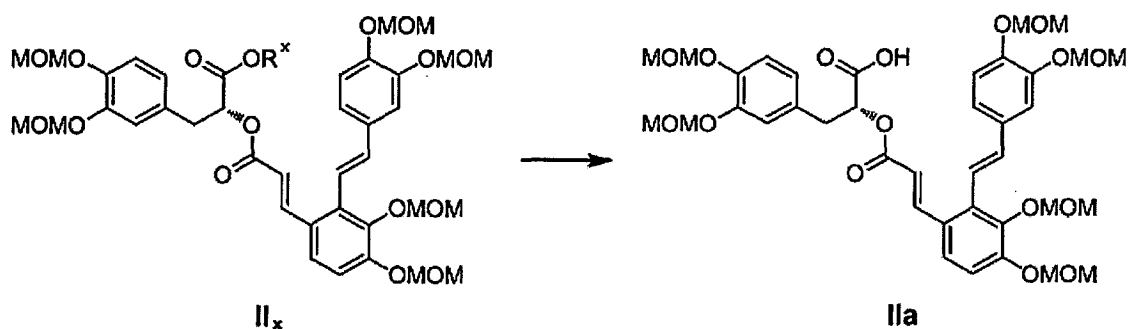
[0071] 溶解化合物 III, 化合物 IV, 缩合剂, 和碱于有机溶剂中, 反应混合液在 $0\sim 60^\circ\text{C}$ 下搅拌 $1\sim 24\text{h}$, TLC 显示反应完全, 加入水猝灭反应, 乙酸乙酯萃取, 浓缩后纯化得化合物 II。

[0072] 所述缩合剂优选 1-乙基-(3-二甲基氨基丙基) 碳酰二亚胺盐酸盐 (EDCI), 二环己基碳二亚胺 (DCC), 二异丙基碳二亚胺 (DIC), 0-苯并三氮唑-四甲基脲六氟磷酸酯 (HBTU), 2-(7-氧化苯并三氮唑)- N,N,N',N' -四甲基脲六氟磷酸酯 (HATU), 0-苯并三氮唑- N,N,N',N' -四甲基脲四氟硼酸酯 (TBTU), 2-(内-5-降冰片烯-2,3-二羧酰亚胺)-1,1,3,3-四甲基脲四氟硼酸盐 (TNTU), 6-氯苯并三氮唑-1,1,3,3-四甲基脲四氟硼酸酯盐 (TCTU), 六氟磷酸苯并三唑-1-基-氧基三吡咯烷基磷 (PyBOP), 7-氮杂苯并三唑-1-基氧基三(二甲氨基)磷六氟磷酸盐 (PyAOP), N,N' -羰基二咪唑 (CDI) 和 4-(4,6-二甲氧基三嗪)-4-甲基吗啉盐酸盐 (DMTMM) 中的至少一种。

[0073] 所述碱优选三乙胺 (TEA), N,N' -二异丙基乙胺 (DIPEA), N -甲基吗啉, 吡啶, 4-二甲氨基吡啶 (DMAP), 1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯 (DBU) 和三乙烯二胺 (DABCO) 中的至少一种。

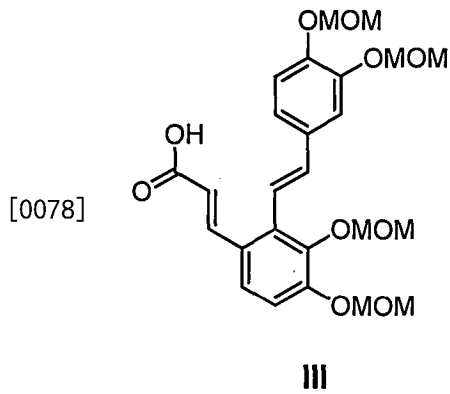
[0074] 本发明还提供一种如式 IIa 的制备方法, 式 II_x 通过 IIa 水解反应而得;

[0075]

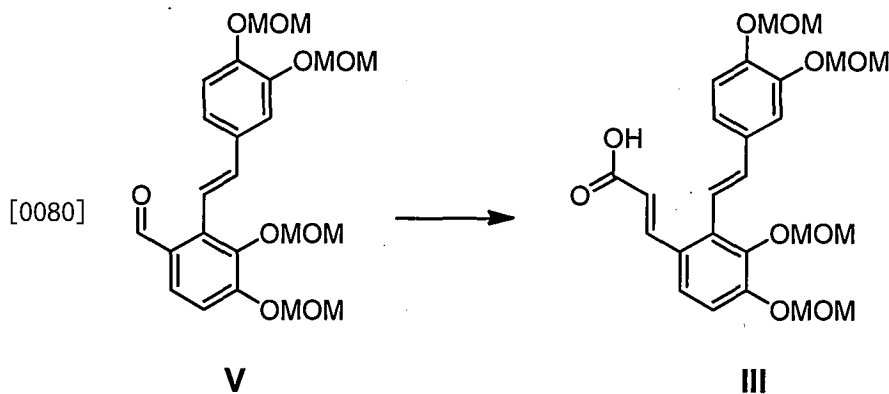


[0076] 其中 R^x 为羧基保护基, 优选为 C_{1-10} 烷基, MOM, 2-四氢吡喃基, 2-四氢呋喃基, 苄基, 对甲氧基苄基, 苄基氧基甲基, 2-甲氧基乙氧基甲基, $-\text{SiR}^2\text{R}^3\text{R}^4$, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 分别独立选自 C_{1-10} 烷基或芳基。

[0077] 本发明还提供一种如式 III 所示的化合物,



[0079] 本发明进一步提供一种如式III所示的化合物的制备方法,化合物III通过如式V所示的化合物经过缩合反应后制得;



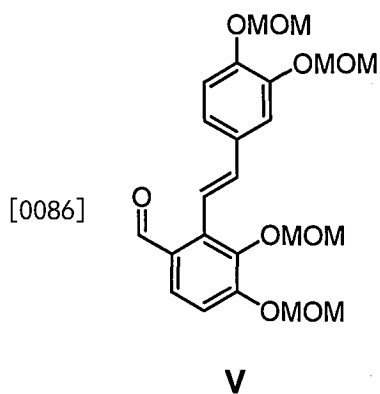
[0081] 本发明一个优选的实施方案中,包含如下步骤:

[0082] 溶解化合物V,丙二酸类物质和碱于有机溶剂中,然后反应混合液在20~100℃下搅拌12~48小时,TLC显示反应完全,冷却至室温,加入水猝灭反应,乙酸乙酯萃取,浓缩后纯化得化合物III。

[0083] 所述丙二酸类物质优选丙二酸类物质是丙二酸,丙二酸单甲酯,丙二酸单乙酯和丙二酸单异丙酯等;

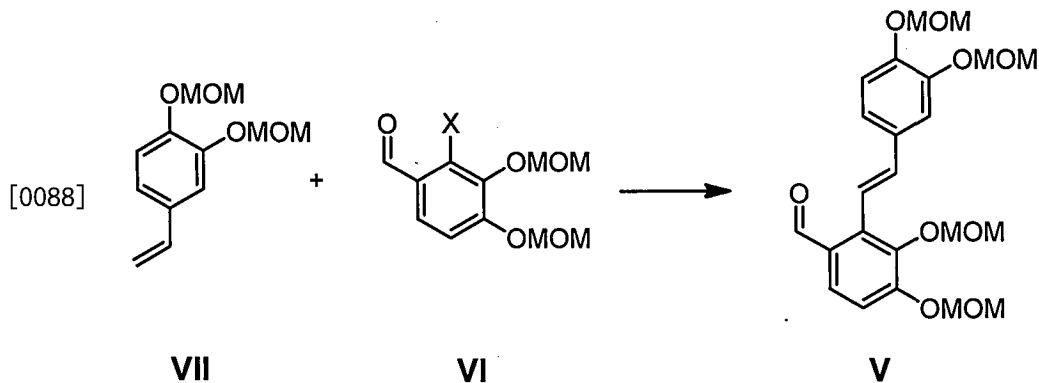
[0084] 所述碱优选三乙胺(TEA),N,N'-二异丙基乙胺(DIPEA),哌啶,N-甲基吗啉,吡啶,4-二甲氨基吡啶(DMAP),1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯(DBU)和三乙烯二胺(DABCO)中的至少一种。

[0085] 本发明还提供一种如式V所示的化合物,



[0087] 本发明还进一步提供一种如式V所示的化合物的制备方法,式V化合物通过式VII

化合物和式VI化合物发生Heck偶联反应制得，



[0089] 其中,X为卤素或者类卤素基团,优选Cl,Br,I,OTf,OMs,OTs等。

[0090] 本发明一个优选的实施方案中,包含如下步骤:

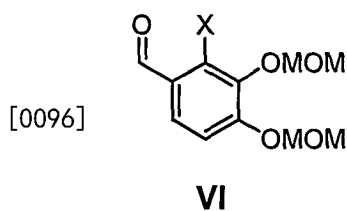
[0091] 化合物VI,化合物VII,碱和钯催化剂组合物依次加入有机溶剂中,然后反应混合液在50-140℃下搅拌5~48小时,TLC显示反应完全,冷却至室温,加入水猝灭反应,乙酸乙酯萃取,浓缩后纯化得化合物V。

[0092] 所述碱优选三乙胺(TEA),N,N'-二异丙基乙胺(DIPEA),N-甲基吗啉,吡啶,4-二甲氨基吡啶(DMAP),1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯(DBU),三乙烯二胺(DABCO),碳酸钠,碳酸钾,无水磷酸钾,三水磷酸钾,氢氧化钾和氢氧化钠中的至少一种;

[0093] 所述钯催化剂组合物优选醋酸钯,氯化钯,四三苯基膦钯,三二亚苄基丙酮二钯,三二亚苄基丙酮二钯氯仿加成物,[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物,双三苯基膦二氯化钯,烯丙基氯化钯(II)二聚体,[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯,乙酰丙酮钯,三苯基膦,三邻甲基苯基膦,2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基联苯,2-二环己基膦-2',6'-二甲氧基联苯,2-二环己基膦-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯,4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽,1,1'-联二萘酚,(±)-2,2'-双-(二苯基膦)-1,1'-联萘,1,1'-双(二苯基膦)二茂铁和三环己基膦中的至少一种;

[0094] 该方案所述有机溶剂优选二氯甲烷,氯仿,N,N'-二甲基甲酰胺,N,N'-二甲基乙酰胺,四氢呋喃,2-甲基四氢呋喃,1,4-二氧六环,N-甲基吡咯烷酮和甲苯中的至少一种。

[0095] 本发明还提供一种如式VI所示的化合物,

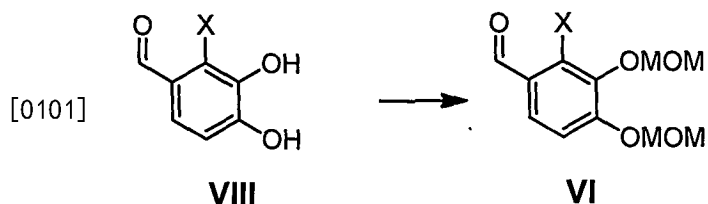


[0097] 其中,X为卤素或者类卤素基团,优选Cl,Br,I,OTf,OMs,OTs等。

[0098] 本发明一个优选的实施方案中,X为溴。

[0099] 本发明另一个优选的实施方案中,X为碘。

[0100] 本发明进一步提供一种如式VI所示的化合物的制备方法,化合物VI通过如式VIII所示的化合物经过MOM保护制得;



[0102] 其中,X如式VI化合物中定义。

[0103] 本发明一个优选的实施方案中,包含如下步骤:

[0104] 溶解化合物VIII,碱于有机溶剂中,MOMCl在0~30℃左右滴加入其中,然后反应混合液在0~60℃下搅拌2~9h,TLC显示反应完全,反应混合液依次用水洗涤,再用无水硫酸钠干燥,浓缩得化合物VI。

[0105] 所述碱优选三乙胺(TEA),N,N'-二异丙基乙胺(DIPEA),N-甲基吗啉,吡啶,4-二甲氨基吡啶(DMAP),1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯(DBU),三乙烯二胺(DABCO),碳酸钠,碳酸钾,无水磷酸钾,三水磷酸钾,氢氧化钾和氢氧化钠中的至少一种。

[0106] 如果可以购得,也可使用上述反应步骤中的部分产物依更短路线制得式I所示化合物;例如可通过购买前述式VIII、式VI所示的中间体,而后依照上述方法中提供的步骤制得式I所示的化合物。

[0107] 本发明所使用的术语,除有相反的表述外,具有如下的含义:

[0108] “烷基”指饱和的脂族烃基团,包括1至10个碳原子的直链和支链基团,优选包括1至6个碳原子。非限制性实施例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基等。烷基可以是取代的或未取代的,当被取代时,取代基可以在任何可使用的连接点上被取代,优选为一个或多个以下基团,独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、硫醇、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代。

[0109] 本发明的羟基或者羧基保护基是本领域已知的适当的用于羟基或者羧基保护的基团,参见文献(“Protective Groups in Organic Synthesis”,5th Ed.T.W.Greene& P.G.M.Wuts)中的羟基保护基团。作为示例,优选地,所述的羟基或者羧基保护基可以是C₁₋₁₀烷基或C₁₋₁₀烷基芳基,例如:甲基,乙基,叔丁基,苄基,对甲氧基苄基等;可以是C₁₋₁₀取代烷基,例如:甲氧基甲基(MOM),乙氧基乙基(EOE),2-四氢吡喃基(THP),四氢呋喃基(THF)等;可以是(C₁₋₁₀烷基或芳香基)酰基,例如:甲酰基,乙酰基,苯甲酰基等;可以是(C₁₋₆烷基或C₆₋₁₀芳基)磺酰基;也可以是(C₁₋₆烷氧基或C₆₋₁₀芳基氧基)羰基;可以是硅烷基-SiR²R³R⁴,其中R²、R³、R⁴分别独立选自C₁₋₁₀烷基或芳基,例如:三甲基硅基,三乙基硅基,三异丙基硅基,叔丁基二甲基硅基,叔丁基二苯基硅基等;。

[0110] “芳基”指具有共轭的π电子体系的6至14元全碳单环或稠合多环(也就是共享毗邻碳原子对的环)基团,优选为6至10元,更优选苯基和萘基,最优选苯基。芳基可以是取代的或未取代的,当被取代时,取代基优选为一个或多个以下基团,独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、硫醇、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基。

[0111] 缩写表:

[0112]

缩写	全称
MOM	甲基氧基甲基

[0113]

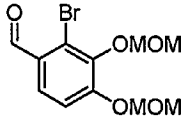
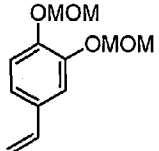
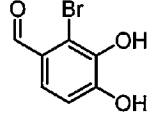
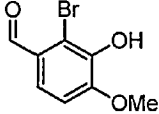
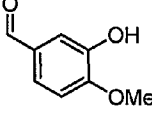
NBS	溴代琥珀酰亚胺
NIS	碘代琥珀酰亚胺
MOMCl	甲基氧基甲基氯
EDCI	1-乙基-(3-二甲基氨基丙基)碳酰二亚胺盐酸盐
OTs	对甲基苯磺酸酯基
OMs	甲基磺酸酯基
OTf	三氟甲烷磺酸酯基

[0114] 下表为实施例中所涉及的化合物的结构式

[0115]

化合物	结构式	化合物	结构式
I		IIa	
IIb		IIc	
III		IVa	
IVb		V	

[0116]

Vla		VII	
VIIIa		IXa	
X			

具体实施方式

[0117] 以下将结合具体实例详细地解释本发明,使得本领域普通技术人员更全面地理解本发明,具体实例仅用于说明本发明的技术方案,并不以任何方式限定本发明。

[0118] 实施例1:制备化合物IXa

[0119] 溶解异香兰素X (60.86g, 400mmol), NBS (74.76g) 于二氧六环/水 (500mL/200mL) 中,然后反应混合液在室温下搅拌3小时,TLC显示反应完全,加入水,抽滤,滤饼在真空下烘干得化合物IXa (81.9g)。

[0120] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 10.29 (s, 1H), 7.60 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 6.95 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.03 (s, 3H)。

[0121] 实施例2:制备化合物VIIIa

[0122] 化合物IXa (69.3g, 300mmol), 三氯化铝 (44g) 和吡啶 (104.4g) 于二氯甲烷 (1200mL) 中,然后反应混合液在回流下搅拌32小时,TLC显示反应完全,降至室温,加入浓盐酸调至 $\text{pH}=1-2$,抽滤,滤饼在真空下烘干得化合物VIIIa (57.8g)。

[0123] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 11.08 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 9.64 (d, $J=0.6\text{Hz}$, 1H), 7.31 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.93 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H)。

[0124] 实施例3:制备化合物VIa

[0125] 溶解化合物VIIIa (32.39g, 150mmol), 碳酸钾 (81.27g) 于二氯甲烷 (800mL) 中, MOMCl (48.3g) 在 0°C 左右滴加入其中,然后反应混合液在室温下搅拌3小时,TLC显示反应完全,反应混合液依次用水 (500mL*3) 洗涤,再用无水硫酸钠干燥,浓缩得化合物VIa (42.3g)。

[0126] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 10.30 (s, 1H), 7.73 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.24 (s, 1H), 5.27 (d, $J=29.5\text{Hz}$, 4H), 3.71 (s, 3H), 3.53 (s, 3H)。

[0127] 实施例4-7为化合物V的合成

[0128] 实施例4:制备化合物V

[0129] 化合物VIa (26g), 化合物VII (17.9g, 80mmol), 碳酸钾 (50.23g) 和四三苯基磷钾 (0.21g) 依次加入N,N-二甲基甲酰胺 (120mL), 然后反应混合液在 90°C 下搅拌20小时,TLC显示反应完全,冷却至室温,加入水猝灭反应,乙酸乙酯萃取,浓缩后纯化得化合物V (28.9g)。

[0130] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 10.13 (s, 1H), 7.75 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.42 (dd, $J=10.8, 9.1\text{Hz}$, 2H), 7.24-7.15 (m, 3H), 6.67 (d, $J=16.4\text{Hz}$, 1H), 5.34-5.27 (m, 6H), 5.15 (s, 2H),

3.56 (dd, $J=10.4, 6.7\text{Hz}$, 13H) .

[0131] 实施例5:制备化合物V

[0132] 化合物VIa (26g), 化合物VII (17.9g, 80mmol), N, N' 二异丙基乙基胺 (60mL) 和醋酸钨 (0.56g) 依次加入甲苯 (80mL), 然后反应混合液在 50°C 下搅拌5小时, TLC显示反应完全, 冷却至室温, 加入水淬灭反应, 乙酸乙酯萃取, 浓缩后纯化得化合物V (27.6g)。

[0133] 实施例6:制备化合物V

[0134] 化合物VIa (26g), 化合物VII (17.9g, 80mmol), 磷酸钾 (86g) 和二氯化钨 (0.62g) 依次加入四氢呋喃 (200mL), 然后反应混合液在 80°C 下搅拌48小时, TLC显示反应完全, 冷却至室温, 加入水淬灭反应, 乙酸乙酯萃取, 浓缩后纯化得化合物V (22.3g)。

[0135] 实施例7:制备化合物V

[0136] 化合物VIa (26g), 化合物VII (17.9g, 80mmol), 三乙胺 (86g) 和Pd2dba3 (0.66g), 三苯基膦 (2.3g) 依次加入 N, N -二甲基乙酰胺 (150mL), 然后反应混合液在 140°C 下搅拌24小时, TLC显示反应完全, 冷却至室温, 加入水淬灭反应, 乙酸乙酯萃取, 浓缩后纯化得化合物V (20.9g)。

[0137] 实施例8:制备化合物III

[0138] 溶解化合物V (8.07g, 18mmol), 丙二酸 (3.74g) 和哌啶 (5mL) 于吡啶 (45mL) 中, 然后反应混合液在 20°C 下搅拌48小时, TLC显示反应完全, 冷却至室温, 加入水淬灭反应, 乙酸乙酯萃取, 浓缩后纯化得化合物III (7.1g)。

[0139] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.99 (d, $J=15.9\text{Hz}$, 1H), 7.38 (dd, $J=10.7, 5.3\text{Hz}$, 1H), 7.25 (d, $J=16.5\text{Hz}$, 0H), 7.20-7.10 (m, 1H), 6.65 (d, $J=16.5\text{Hz}$, 0H), 6.32 (d, $J=15.9\text{Hz}$, 0H), 5.34-5.24 (m, 3H), 5.12 (s, 1H), 3.79 (s, 1H), 3.55 (dd, $J=8.1, 4.5\text{Hz}$, 5H) .

[0140] 实施例9:制备化合物III

[0141] 溶解化合物V (10g, 22.3mmol), 丙二酸单甲酯 (5.5g) 和三乙胺 (8mL) 于吡啶 (45mL) 中, 然后反应混合液在 100°C 下搅拌24小时, TLC显示反应完全, 冷却至室温, 加入水淬灭反应, 乙酸乙酯萃取, 浓缩后纯化得化合物III (8.6g)。

[0142] 实施例10:制备化合物IIc

[0143] 溶解化合物III (0.49g, 1mmol), 化合物IVb (0.30g), EDCI (0.20g) 和DMAP (0.12g) 于二氯甲烷 (10mL) 中, 然后反应混合液在 0°C 下搅拌24小时, TLC显示反应完全, 加入水淬灭反应, 乙酸乙酯萃取, 浓缩后纯化得化合物IIc (0.68g)。

[0144] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.05 (d, $J=15.9\text{Hz}$, 1H), 7.44-7.36 (m, 2H), 7.25 (d, $J=16.5\text{Hz}$, 1H), 7.18-7.01 (m, 5H), 6.85-6.76 (m, 1H), 6.64 (d, $J=16.5\text{Hz}$, 1H), 6.37 (d, $J=15.8\text{Hz}$, 1H), 5.43-5.32 (m, 1H), 5.32-5.26 (m, 6H), 5.21 (t, $J=3.1\text{Hz}$, 4H), 5.12 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.63-3.45 (m, 17H), 3.39 (ddd, $J=25.8, 8.5, 4.6\text{Hz}$, 1H), 3.10 (dd, $J=20.0, 12.5\text{Hz}$, 2H) .

[0145] 实施例11:制备化合物IIa

[0146] 溶解化合物IIc (0.40g) 和三甲基氢氧化锡 (0.28g) 于二氯甲烷 (21mL), 中, 然后反应混合液在回流下搅拌3小时, TLC显示反应完全, 冷却至室温, 加入水淬灭反应, 乙酸乙酯萃取, 浓缩后纯化得化合物IIa (0.28g)。

[0147] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.03 (d, $J=15.9\text{Hz}$, 1H), 7.37 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.27-

7.21 (m, 1H), 7.20-7.09 (m, 4H), 7.03 (d, J=8.3Hz, 1H), 6.85 (dd, J=8.3, 1.9Hz, 1H), 6.65 (d, J=16.5Hz, 1H), 6.37 (d, J=15.6Hz, 1H), 5.28 (d, J=6.6Hz, 7H), 5.20 (s, 4H), 5.12 (s, 2H), 3.62-3.36 (m, 20H), 3.14 (dd, J=19.0, 6.3Hz, 2H).

[0148] 实施例12:制备化合物IIb

[0149] 溶解化合物III (490mg, 1mmol), 化合物IVa (330mg), EDCI (200mg) 和4-二甲氨基吡啶 (126mg) 于二氯甲烷 (4mL) 中, 反应混合液在60°C下搅拌1小时, TLC显示反应完全, 加入水猝灭反应, 乙酸乙酯萃取, 浓缩后纯化得化合物IIb (660mg)。

[0150] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.06 (d, J=15.9, 1H), 7.44-7.35 (m, 2H), 7.25 (d, J=16.5, 1H), 7.18-7.01 (m, 5H), 6.89-6.80 (m, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.38 (d, J=15.8, 1H), 5.37-5.18 (m, 14H), 5.12 (s, 2H), 3.61-3.45 (m, 20H), 3.42 (d, J=2.5, 3H), 3.15 (s, 2H).

[0151] 实施例13-16为化合物I的合成

[0152] 实施例13:制备化合物I

[0153] 溶解化合物IIa (140mg) 于水 (3mL) 中, 然后加入对甲苯磺酸 (2.2g), 在100°C下搅拌4小时, TLC显示反应完全, 浓缩后纯化得化合物I (90mg)。

[0154] ^1H NMR (CD_3OD , 400MHz) δ 8.08 (d, J=15.8Hz, 1H), 7.15 (dd, J=12.4, 6.8Hz, 2H), 7.07 (d, J=2.0Hz, 1H), 6.89 (dd, J=8.2, 2.0Hz, 1H), 6.80-6.71 (m, 3H), 6.66 (dd, J=12.2, 4.2Hz, 2H), 6.56 (dd, J=8.1, 2.0Hz, 1H), 6.31 (d, J=15.8Hz, 1H), 5.18 (dd, J=8.4, 4.1Hz, 1H), 3.07 (d, J=4.0Hz, 1H), 2.99 (d, J=8.6Hz, 1H).

[0155] 实施例14:制备化合物I

[0156] 溶解化合物IIb (290mg) 于水 (3mL) 中, 然后加入三氟乙酸 (2mL), 在80°C下搅拌10小时, TLC显示反应完全, 浓缩后纯化得化合物I (150mg)。

[0157] 实施例15:制备化合物I

[0158] 溶解化合物IIb (290mg) 于水 (7mL) 中, 加入醋酸 (1mL) 然后反应混合液在30°C下搅拌2小时, TLC显示反应完全, 浓缩后纯化得化合物I (146mg)。

[0159] 实施例16:制备化合物I

[0160] 溶解化合物IIb (290mg) 于1N盐酸 (7mL) 中, 然后反应混合液在90°C下搅拌12小时, TLC显示反应完全, 浓缩后纯化得化合物I (138mg)。

[0161] 由于已根据其特殊的实施方案描述了本发明, 某些修饰和等价变化对于本领域普通技术人员是显而易见的且包括在本发明的范围内。