



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102105457 A

(43) 申请公布日 2011.06.22

(21) 申请号 200980120187.6 *007D 301/03* (2006.01)
(22) 申请日 2009.03.27 *007D 303/32* (2006.01)
(30) 优先权数据 *007D 403/08* (2006.01)
61/039798 2008.03.27 US *A61K 31/336* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
(85) PCT申请进入国家阶段日
2010.11.26
(86) PCT申请的申请数据
PCT/CN2009/000328 2009.03.27
(87) PCT申请的公布数据
W02009/117902 EN 2009.10.01
(71) 申请人 港大科桥有限公司
地址 中国香港数码港
申请人 晨兴创投有限公司
(72) 发明人 杨丹 李成永 陈世武
(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001
代理人 李进 李炳爱
(51) Int. Cl.
007D 339/08 (2006.01)
007D 319/06 (2006.01)

权利要求书 8 页 说明书 45 页 附图 2 页

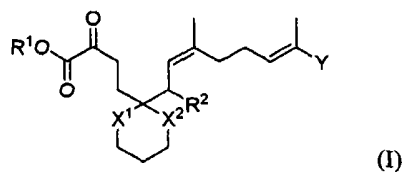
(54) 发明名称

5- 去甲氧基烟曲霉醇及其衍生物

(57) 摘要

本申请提供 5- 去甲氧基烟曲霉醇及其衍生物。本申请也提供制备 5- 去甲氧基烟曲霉醇和衍生物的方法。本申请还提供 5- 去甲氧基烟曲霉醇和衍生物的生物活性和使用相同物质治疗疾病的方法。

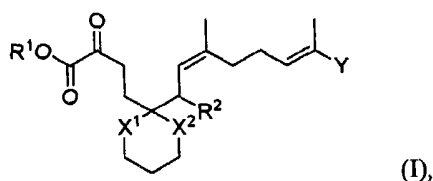
1. 包括式 (I) 的不饱和 α -酮酯或其立体异构体：



其中 R^1 为甲苯磺酰基、甲磺酰基、三氟甲磺酰基或全氟丁磺酰基, 或者未取代或取代的芳基、烷基、烯基或炔基; R^2 为氢或 OR^3 , 其中 R^3 为烷基、酰基、芳基、芳基烷基或烷基芳基; X^1 和 X^2 中的每一个独立地为 O 或 S; 并且 Y 为 $-CH_2-R^4$ 、 $-CH_2-OR^5$ 、 $-C(=O)-R^6$ 或 $-C(=O)-OR^7$, 其中 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 中的每一个独立地为 H、烷基、酰基、芳基、芳基烷基、烷基芳基、三烷基甲硅烷基、甲氧基甲基、二烷基氨基、二芳基氨基或者烷基芳基氨基。

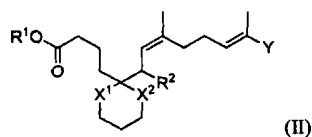
2. 权利要求 1 的不饱和 α -酮酯, 其中立体异构体为对映体。

3. 一种制备式 (I) 的不饱和 α -酮酯的方法：

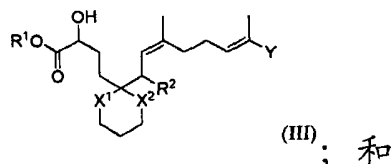


其中所述方法包括以下步骤：

- (a) 使式 (II) 的酯或其立体异构体：



与碱或过氧化物接触, 形成式 (III) 的不饱和 α -羟基酯或其立体异构体：



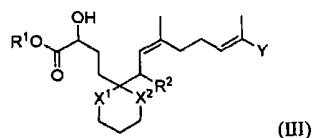
(b) 用氧化剂氧化式 (III) 的不饱和 α -羟基酯或其立体异构体, 形成式 (I) 的不饱和 α -酮酯, 其中 R^1 为甲苯磺酰基、甲磺酰基、三氟甲磺酰基或全氟丁磺酰基, 或者未取代或取代的芳基、烷基、烯基或炔基; R^2 为氢或 OR^3 , 其中 R^3 为 H、烷基、酰基、芳基、芳基烷基、烷基芳基; X^1 和 X^2 中的每一个独立地为 O 或 S; 并且 Y 为 $-CH_2-R^4$ 、 $-CH_2-OR^5$ 、 $-C(=O)-R^6$ 或 $-C(=O)-OR^7$, 其中 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 中的每一个独立地为 H、烷基、酰基、芳基、芳基烷基、烷基芳基、三烷基甲硅烷基、甲氧基甲基、二烷基氨基、二芳基氨基或者烷基芳基氨基。

4. 权利要求 3 的方法, 其中的碱为二异丙基氨基锂 (LDA)、双(三甲基甲硅烷基)氨基锂 (LiHMDS)、六甲基二甲硅烷基氨基锂 (LiHMDS)、双(三甲基甲硅烷基)氨基钾 (KHMDS)、双(三甲基甲硅烷基)氨基钠 (NaHMDS), 或其组合。

5. 权利要求 3 或 4 的方法, 其中的过氧化物为 t-BuOOH。

6. 权利要求 3-5 中任何一项的方法, 其中的氧化剂为戴斯-马丁过碘烷、二氧化锰 (MnO_2)、重铬酸吡啶鎓 (PDC)、氯铬酸吡啶鎓 (PCC)、四丙基过钨酸铵/N-甲基吗啉N-氧化物 (TPAP/NMO) 或其组合。

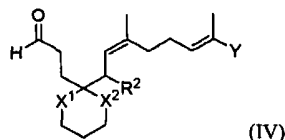
7. 一种制备式 (III) 的不饱和 α -羟基酯或其立体异构体的方法：



(III)

其中所述方法包括以下步骤：

(a) 在催化量的吡啶 N-氧化物或六甲基磷酰胺存在下,使式 (IV) 的醛或其立体异构体：

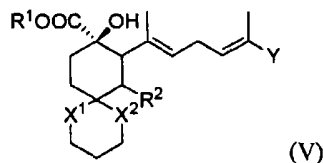


(IV)

与异氰酸酯和 SiCl_4 的混合物接触；和

(b) 用具有由式 R^1OH 表示的醇和碳酸氢钠猝灭反应混合物,其中 R^1 为甲苯磺酰基、甲磺酰基、三氟甲磺酰基或全氟丁磺酰基,或者未取代或取代的芳基、烷基、烯基或炔基; R^2 为氢或 OR^3 ,其中 R^3 为 H、烷基、酰基、芳基、芳基烷基或烷基芳基; X^1 和 X^2 中的每一个独立地为 O 或 S;并且 Y 为 $-\text{CH}_2-\text{R}^4$ 、 $-\text{CH}_2-\text{OR}^5$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^6$ 或 $-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^7$,其中 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 中的每一个独立地为 H、烷基、酰基、芳基、芳基烷基、烷基芳基、三烷基甲硅烷基、甲氧基甲基、二烷基氨基、二芳基氨基或者烷基芳基氨基。

8. 一种包含式 (V) 的 5-去甲氧基烟曲霉醇中间体或其立体异构体：



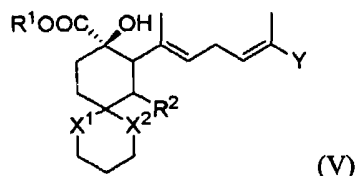
(V)

其中 R^1 为甲苯磺酰基、甲磺酰基、三氟甲磺酰基或全氟丁磺酰基,或者未取代或取代的芳基、烷基、烯基或炔基; R^2 为氢或 OR^3 ,其中 R^3 为 H、烷基、酰基、芳基、芳基烷基或烷基芳基; X^1 和 X^2 中的每一个独立地为 O 或 S,并且 Y 为 $-\text{CH}_2-\text{R}^4$ 、 $-\text{CH}_2-\text{OR}^5$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^6$ 或 $-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^7$,其中 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 中的每一个独立地为 H、烷基、酰基、芳基、芳基烷基、烷基芳基、三烷基甲硅烷基、甲氧基甲基、二烷基氨基、二芳基氨基或者烷基芳基氨基。

9. 权利要求 8 的 5-去甲氧基烟曲霉醇中间体,其中立体异构体为式 (V) 的对映体。

10. 权利要求 8 的 5-去甲氧基烟曲霉醇中间体,其中立体异构体为式 (V) 的非对映体。

11. 一种制备具有式 (V) 的 5-去甲氧基烟曲霉醇中间体或其立体异构体的方法：



(V)

其中所述方法包括使式 (I) 的不饱和 α -酮酯与路易斯酸接触的步骤,并且其中 R^1 为甲苯磺酰基、甲磺酰基、三氟甲磺酰基或全氟丁磺酰基,或者未取代或取代的芳基、烷基、烯基或炔基; R^2 为氢或 OR^3 ,其中 R^3 为 H、烷基、酰基、芳基、芳基烷基或烷基芳基; X^1 和 X^2 中的每一个独立地为 O 或 S,并且 Y 为 $-\text{CH}_2-\text{R}^4$ 、 $-\text{CH}_2-\text{OR}^5$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^6$ 或 $-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^7$,其中 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 中的每一个独立地为 H、烷基、酰基、芳基、芳基烷基、烷基芳基、三烷基甲硅烷基、

甲氧基甲基、二烷基氨基、二芳基氨基或者烷基芳基氨基。

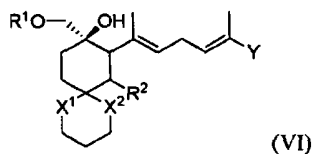
12. 权利要求 11 的方法, 其中路易斯酸为三氟甲磺酸铜、六氟锑酸铜、三氟甲磺酸铈(III)、三氟甲磺酸镱、高氯酸镁或其组合。

13. 权利要求 11 或 12 的方法, 其中所述反应在手性配体存在下发生。

14. 权利要求 13 的方法, 其中的手性配体为双噁唑啉配体。

15. 权利要求 14 的方法, 其中的双噁唑啉配体为 (S, S)-2,2'-双(4-苯基-2-噁唑啉-2-基)丙烷、(R, R)-2,2'-双(4-苯基-2-噁唑啉-2-基)丙烷、(S, S)-2,2'-双(4-叔丁基-2-噁唑啉)丙烷、(R, R)-2,2'-双(4-叔丁基-2-噁唑啉)丙烷、2,6-双[(4S)-4-异丙基-2-噁唑啉基]吡啶、2,6-双[(4R)-4-异丙基-2-噁唑啉基]吡啶、2,6-双[(4S)-4-苯基-2-噁唑啉基]吡啶、2,6-双[(4R)-4-苯基-2-噁唑啉基]吡啶或其组合。

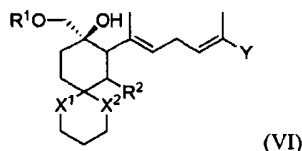
16. 一种包含式 (VI) 的不饱和醇或其立体异构体:



(VI)

其中 R^1 为甲苯磺酰基、甲磺酰基、三氟甲磺酰基或全氟丁磺酰基, 或者未取代或取代的芳基、烷基、烯基或炔基; R^2 为氢或 OR^3 , 其中 R^3 为 H、烷基、酰基、芳基、芳基烷基或烷基芳基; X^1 和 X^2 中的每一个独立地为 O 或 S; 并且 Y 为 $-CH_2-R^4$ 、 $-CH_2-OR^5$ 、 $-C(=O)-R^6$ 或 $-C(=O)-OR^7$, 其中 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 中的每一个独立地为 H、烷基、酰基、芳基、芳基烷基、烷基芳基、三烷基甲硅烷基、甲氧基甲基、二烷基氨基、二芳基氨基或者烷基芳基氨基。

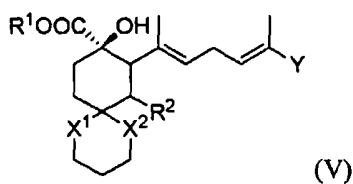
17. 一种制备具有式 (VI) 的 5-去甲氧基烟曲霉醇中间体或其立体异构体的方法:



(VI)

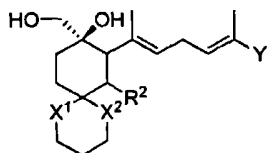
其中所述方法包括以下步骤:

(a) 使式 (V) 的不饱和酯或其立体异构体:



(V)

与氢化铝锂或二异丁基氢化铝接触, 形成式 (VII) 的不饱和二醇或其立体异构体



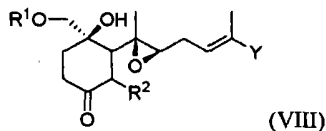
(VII); 和

(b) 用具有式 R^1-X 的烷化剂选择性地保护式 (VII) 的不饱和二醇或其立体异构体, 形成式 (VI) 的 5-去甲氧基烟曲霉醇中间体, 其中 X 为甲苯磺酸酯、卤化物、甲磺酸酯或三氟甲磺酸酯; R^1 为甲苯磺酰基、甲磺酰基、三氟甲磺酰基或全氟丁磺酰基, 或者未取代或取代的芳基、烷基、烯基或炔基; R^2 为氢或 OR^3 , 其中 R^3 为 H、烷基、酰基、芳基、芳基烷基或烷基芳基。

基; X^1 和 X^2 中的每一个独立地为 O 或 S; 并且 Y 为 $-\text{CH}_2-\text{R}^4$ 、 $-\text{CH}_2-\text{OR}^5$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^6$ 或 $-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^7$, 其中 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 中的每一个独立地为 H、烷基、酰基、芳基、芳基烷基、烷基芳基、三烷基甲硅烷基、甲氧基甲基、二烷基氨基、二芳基氨基或者烷基芳基氨基。

18. 权利要求 17 的方法, 其中 X 为选自氯化物、溴化物或碘化物的卤化物。

19. 一种包含式 (VIII) 的酮环氧化物或其立体异构体:

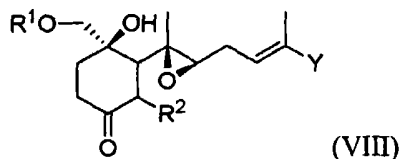


其中 R^1 为甲苯磺酰基、甲磺酰基、三氟甲磺酰基或全氟丁磺酰基, 或者未取代或取代的芳基、烷基、烯基或炔基; R^2 为氢或 OR^3 , 其中 R^3 为 H、烷基、酰基、芳基、芳基烷基或烷基芳基; 并且 Y 为 $-\text{CH}_2-\text{R}^4$ 、 $-\text{CH}_2-\text{OR}^5$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^6$ 或 $-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^7$, 其中 R^5 、 R^6 和 R^7 中的每一个独立地为 H、烷基、芳基、芳基烷基、烷基芳基、三烷基甲硅烷基、甲氧基甲基、二烷基氨基、二芳基氨基或者烷基芳基氨基; 和 R^4 为烷基、酰基、芳基、芳基烷基、烷基芳基、三烷基甲硅烷基或甲氧基甲基。

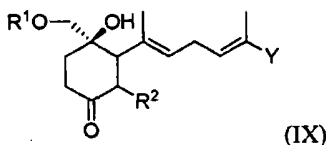
20. 权利要求 19 的酮环氧化物, 其中的立体异构体为式 (VIII) 的对映体。

21. 权利要求 19 的酮环氧化物, 其中的立体异构体为式 (VIII) 的非对映体。

22. 一种制备具有式 (VIII) 的 5-去甲氧基烟曲霉醇中间体或其立体异构体的方法:



其中所述方法包括在 4\AA 分子筛的存在或不存在下, 使式 (IX) 的不饱和酮或其立体异构体与环氧化试剂接触的步骤:

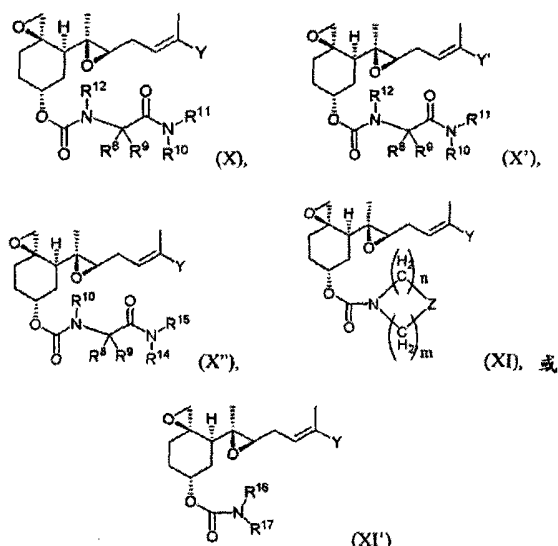


其中 R^1 为甲苯磺酰基、甲磺酰基、三氟甲磺酰基或全氟丁磺酰基, 或者未取代或取代的芳基、烷基、烯基或炔基; R^2 为氢或 OR^3 , 其中 R^3 为 H、烷基、酰基、芳基、芳基烷基或烷基芳基; 并且 Y 为 $-\text{CH}_2-\text{R}^4$ 、 $-\text{CH}_2-\text{OR}^5$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^6$ 或 $-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^7$, 其中 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 中的每一个独立地为 H、烷基、芳基、芳基烷基、烷基芳基、三烷基甲硅烷基、甲氧基甲基、二烷基氨基、二芳基氨基或者烷基芳基氨基。

23. 权利要求 22 的方法, 其中接触步骤在 4\AA 分子筛存在下发生。

24. 权利要求 22 的方法, 其中环氧化试剂为叔丁基过氧化氢与异丙氧基钛或乙酰丙酮酸氧钒。

25. 一种包含式 (X)、(X')、(X'')、(XI) 或 (XI') 的 5-去甲氧基烟曲霉醇衍生物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、多晶型物或者立体异构体:

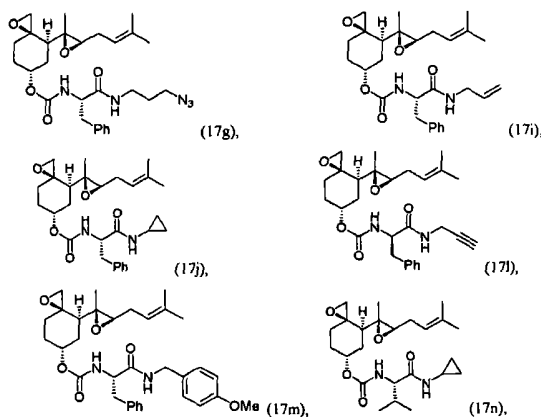


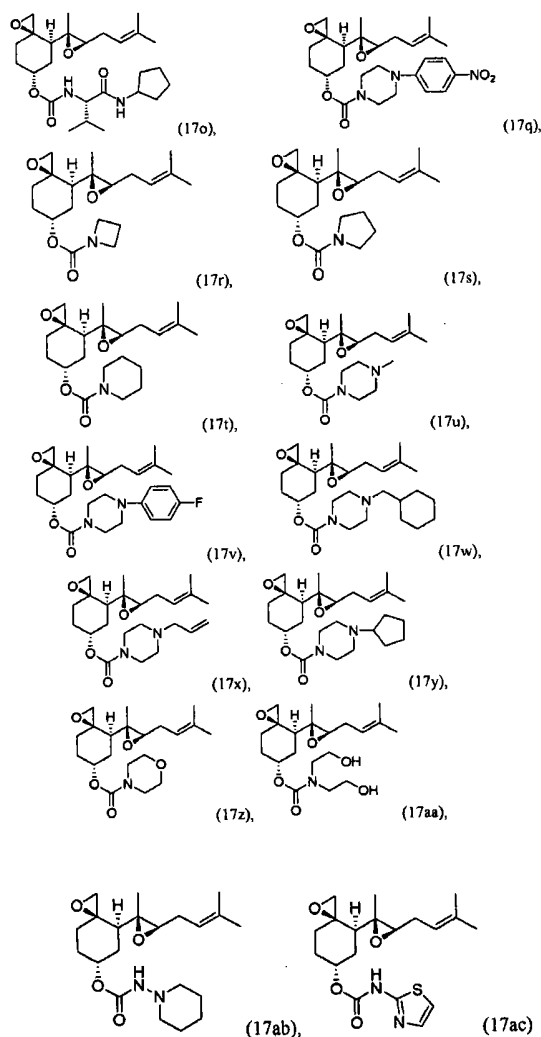
其中 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{16} 和 R^{17} 中的每一个独立地为氢,或者未取代或取代的芳基、烷基、环烷基、烯基、炔基、芳基烷基、烷基芳基、杂环烷基、杂芳基或者 $-(CH_2)_k-N_3$; Z 为键、亚甲基、O、S 或 NR^{13} ; Y 为 $-CH_2-R^4$ 、 $-CH_2-OR^5$ 、 $-C(=O)-R^6$ 或 $-C(=O)-OR^7$; Y' 为 $-CH_2-R^{4'}$ 、 $-CH_2-OR^5$ 、 $-C(=O)-R^6$ 或 $-C(=O)-OR^7$, 其中 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 中的每一个独立地为 H、烷基、芳基、芳基烷基、烷基芳基、三烷基甲硅烷基、甲氧基甲基、二烷基氨基、二芳基氨基或者烷基芳基氨基; $R^{4'}$ 为烷基、酰基、芳基、芳基烷基、烷基芳基、三烷基甲硅烷基、甲氧基甲基、二烷基氨基、二芳基氨基或者烷基芳基氨基; R^{14} 和 R^{15} 中的每一个独立地为 H、未取代或取代的芳基、杂芳基、环烷基例如环丙基和环戊基、烯基例如乙烯基和烯丙基、炔基例如丙-2-炔基、芳基烷基、烷基芳基或者 $-(CH_2)_k-N_3$; n 和 m 中的每一个独立地为 0-9 的整数,其中 n 和 m 的总和至少为 1; 和 k 为 1-10 的整数,条件是 R^{14} 和 R^{15} 不能同时为氢。

26. 权利要求 25 的 5-去甲氧基烟曲霉醇衍生物,其中的立体异构体为式 (X') 或 (XI) 的对映体。

27. 权利要求 25 的 5-去甲氧基烟曲霉醇衍生物,其中的立体异构体为式 (X') 或 (XI) 的非对映体。

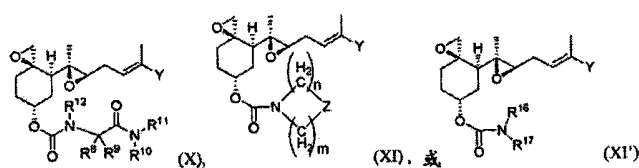
28. 权利要求 25 的 5-去甲氧基烟曲霉醇衍生物,其具有以下结构之一:





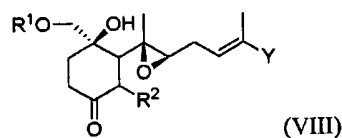
或其立体异构体。

29. 一种制备具有式 (X)、(XI) 或 (XI') 的 5-去甲氧基烟曲霉醇衍生物或其立体异构体的方法：

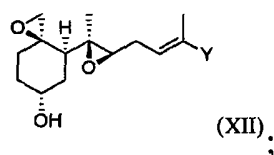


其中所述方法包括以下步骤：

(a) 使包含式 (VIII) 的酮环氧化物或其立体异构体：

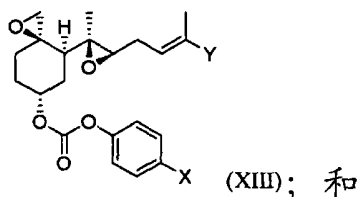


与碱反应,形成式 (XII) 的 5-去甲氧基烟曲霉醇或其立体异构体：

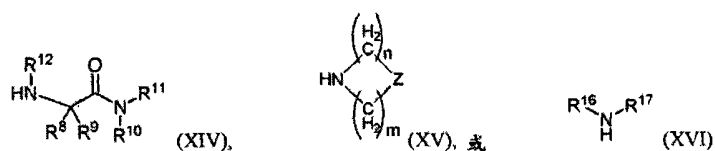


(b) 在第一种碱存在下,使式 (XII) 的 5-去甲氧基烟曲霉醇或其立体异构体与氯甲酸

苯酯接触,形成式 (XIII) 的活性中间体或其立体异构体:



(c) 在第二种碱存在下,使式 (XIII) 的活性中间体与式 (XIV)、(XV) 或 (XVI) 的胺或其立体异构体反应:



其中 R^1 为甲苯磺酰基、甲磺酰基、三氟甲磺酰基或全氟丁磺酰基; X 为 NO_2 或氢; R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{16} 和 R^{17} 中的每一个独立地为氢、或者未取代或取代的芳基、烷基、环烷基、烯基、炔基、芳基烷基、烷基芳基、杂环烷基、杂芳基或者 $-(\text{CH}_2)_k-\text{N}_3$; Z 为键、亚甲基、 O 、 S 或者 NR^{13} ; Y 为 $-\text{CH}_2-\text{R}^4$ 、 $-\text{CH}_2-\text{OR}^5$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^6$ 或 $-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^7$, 其中 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 中的每一个独立地为 H 、烷基、芳基、芳基烷基、烷基芳基、三烷基甲硅烷基、甲氧基甲基、二烷基氨基、二芳基氨基或者烷基芳基氨基; 并且 n 和 m 中的每一个独立地为 0-9 的整数且 n 和 m 的总和至少为 1。

30. 权利要求 29 的方法, 其中第一种碱与第二种碱中的每一个独立地为吡啶或三乙胺。

31. 权利要求 29-30 中任何一项的方法, 其中氯甲酸苯酯为未取代的氯甲酸苯酯或者氯甲酸对-硝基苯酯。

32. 一种治疗、控制或者预防与血管生成相关的疾病的方法, 该方法包括给予权利要求 25-28 中任何一项的 5-去甲氧基烟曲霉醇衍生物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、多晶型物或者立体异构体。

33. 权利要求 32 的方法, 其中所述疾病为癌症或者肿瘤。

34. 权利要求 33 的方法, 其中癌症为前列腺癌、肺癌、结肠直肠癌、膀胱癌、胰腺癌、子宫内膜癌、卵巢癌、皮肤黑色素瘤、白血病、非霍奇金淋巴瘤或者胰腺癌。

35. 一种治疗、控制或者预防疾病的方法, 该方法包括给予权利要求 25-28 中任何一项的 5-去甲氧基烟曲霉醇衍生物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、多晶型物或者立体异构体, 其中所述疾病为癌症、肿瘤、糖尿病性视网膜病、类风湿性关节炎、牛皮癣、肥胖症、慢性肾病或者肠道感染。

36. 权利要求 35 的方法, 其中所述疾病为选自肠道微孢子虫病、猪带绦虫病、囊虫病、阿米巴病、异尖线虫病、贾第鞭毛虫病或者隐孢子虫病的肠道感染。

37. 权利要求 32-36 中任何一项的方法, 其中所述疾病发生在哺乳动物中。

38. 权利要求 37 的方法, 其中所述哺乳动物为人。

39. 一种药用组合物, 所述组合物包含权利要求 25-28 中任何一项的 5-去甲氧基烟曲霉醇衍生物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、多晶型物或者立体异构体, 以及药学上可接受的载体。

40. 权利要求 39 的药用组合物,所述组合物还包含至少一种选自赋形剂、保湿剂、稀释剂、金属硬脂酸盐的组分及其组合。

41. 权利要求 39 的药用组合物,其为单一的单位剂型。

42. 权利要求 39-41 中任何一项的药用组合物,其中药用组合物还包含第二种化学治疗药。

43. 权利要求 42 的药用组合物,其中第二种化学治疗药选自烷化剂、抗代谢药物、植物生物碱和萜类化合物、长春花生物碱类、鬼臼毒素类、紫杉烷类、拓扑异构酶抑制剂、抗肿瘤抗生素和单克隆抗体及其组合。

5- 去甲氧基烟曲霉醇及其衍生物

[0001] 先前的相关申请

[0002] 本申请要求 2008 年 3 月 27 日递交的美国临时专利申请系列号 61/039,798 的优先权。为了美国专利实践的目的,临时申请在此通过参照全部结合到本文中。

[0003] 领域

[0004] 本文提供 5- 去甲氧基烟曲霉醇及其衍生物。本文也提供制备 5- 去甲氧基烟曲霉醇和衍生物的方法。本文还提供 5- 去甲氧基烟曲霉醇衍生物的生物活性和使用相同物质治疗疾病的方法。

[0005] 背景

[0006] 血管生成指的是涉及新生血管自原有血管形成或生长的生理学过程。血管生成通常可受体内产生的某些化学物质的控制。这些化学物质当中的某些物质刺激细胞修复损伤的血管或者形成新生血管。其他的化学物质,例如血管生成抑制剂信号处理这一过程至终止。

[0007] 血管再生疗法即为采用可体内抑制或诱导新生血管形成的特定化合物以对抗疾病。“血管生成”原理的治疗应用可分为两个主要领域,即抗血管生成疗法和促血管生成(pro-angiogenic)疗法。促血管生成疗法通常包括诱导新生血管形成以治疗或预防心血管疾病、动脉粥样硬化疾病和相关疾病例如冠心病、外周动脉疾病和伤口愈合疾病。相反,抗血管生成疗法通常包括抑制新血管形成以治疗癌症、肿瘤和恶性肿瘤。

[0008] 血管生成可在癌症、肿瘤和恶性肿瘤的生长和扩散中起重要作用。例如,新生血管可用氧和营养物供给癌症或者肿瘤细胞,使这些细胞生长,侵袭邻近的组织,弥散至体内其他部位,并且形成新的癌症细胞集落。

[0009] 血管生成抑制剂或抗血管生成剂,例如烟曲霉素及其衍生物被期待在治疗许多疾病例如实体肿瘤、糖尿病性视网膜病、类风湿性关节炎、牛皮癣和肥胖症(Folkman, J Nat. Med. 1995, I, 27)中具有巨大的临床潜力。最近的临床研究显示当与化学疗法联合使用时,一些抗血管生成剂比单独使用化学疗法时产生好得多的应答(Jain, R K Science 2005, 307, 58 及其中引用的参考文献)。也报道烟曲霉素可用于治疗肠道感染,例如肠道微孢子虫病或阿米巴病。

[0010] 在抗血管生成剂当中,烟曲霉素及其天然或者合成的衍生物由于它们的生物活性已经引起密切的关注。例如,5- 去甲氧基烟曲霉醇为 D Kim 等在 2004 年从烟曲霉(*Aspergillus fumigatus*)中分离的一种有效的血管生成抑制剂。通过自烟曲霉醇独立合成证实了 5- 去甲氧基烟曲霉醇的结构(Kim, D. ;Min, J. ;Ahn, S. K. ;Lee, H. W. ;Choi, N. S. ;Moon, S. K. Chem. Pharm. Bull. 2004, 52, 447)。MetAP-2- 烟曲霉素复合物的 X- 射线结构(Liu, S. ;Widom, J. ;Kemp, C. W. ;Crews, C. M. ;Clardy, J. Science 1998, 282, 1324)提示通常烟曲霉素相关化合物以与烟曲霉素类似的方式选择性和不可逆性抑制含钴的 II 型甲硫氨酰氨肽酶(methionine aminopeptidase)(MetAP-2)。

[0011] 基于这样的构效关系所提示的机制已经指引烟曲霉素和相关天然产物衍生物的药物设计。例如, TNP-470, 一种烟曲霉素衍生物,可在动物模型中有效阻断肿瘤生长和转

移并且在 I/II 期临床试验中显示前景。然而, TNP-470 的进一步临床实验受到其低半衰期值、神经毒性副作用(疲劳, 眩晕, 运动失调和注意力减少)和正常血管生成过程(女性生殖系统、伤口愈合)的可能破坏的阻碍。这样不合乎需要的性质和副作用通常限制 TNP-470 作为抗癌药的广泛使用((a) Kruger, E. A. ; Figg, W. D. *Expert Opin. Invest. Drugs* 2000, 9, 1383, (b) Griffith, E. C. ; Su, Z. ; Turk, B. E. ; Chen, S. ; Chang, Y. -H. ; Wu, Z. ; Biemann, K. ; Liu, J. O. *Chem. Biol.* 1997, 4, 461)。

[0012] 最近, 烟曲霉素衍生物 PPI-2458 (Bernier, S. G. ; Lazarus, D. D. ; Clark, E. ; Doyle, B. ; Labenski, M. T. ; Thompson, C. D. ; Westlin, W. F. ; Hannig G. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2004, 101, 10768) 和 CKD-732 (Kim, E. -J. ; Shin, W. -H. *Biol. Pharm. Bull.* 2005, 28, 217) 已进入癌症和其他疾病的 I 期临床试验。然而, PPI-2458 和 CKD-732 两者具有相当复杂的结构。

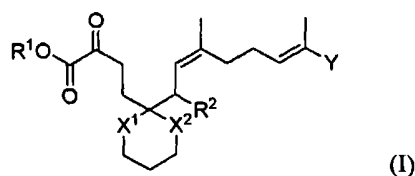
[0013] 因此需要用于治疗癌症和其他疾病的其它烟曲霉素衍生物。另外, 需要易于制备和 / 或不具有或者减少不合乎需要的性质和 / 或副作用的血管生成抑制剂。

[0014] 概述

[0015] 在此提供自易于得到的起始原料制备 5- 去甲氧基烟曲霉醇及其衍生物的多步骤方法, 其中方法包括催化的立体选择性烯环合步骤。在一些实施方案中, 多步骤方法包括采用手性路易斯酸催化不饱和 α -酮酯的对映体选择性分子内羰基烯反应。在其它的实施方案中, 按照在此公开的方法合成 5- 去甲氧基烟曲霉醇的衍生物并且已经发现其为有效的血管生成抑制剂或抗血管生成药物。

[0016] 在一个方面, 在此提供包含以下式 (I) 的不饱和 α -酮酯或其立体异构体:

[0017]



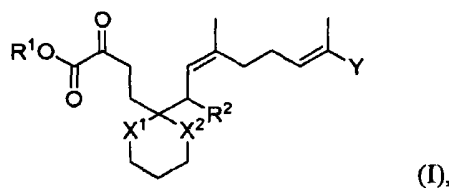
(I)

[0018] 其中 R^1 为甲苯磺酰基、甲磺酰基、三氟甲磺酰基或全氟丁磺酰基 (nonflyl), 或者未取代或取代的芳基、烷基、烯基或炔基; R^2 为氢或 OR^3 , 其中 R^3 为烷基、酰基 (例如乙酰基和苯甲酰基)、芳基、芳基烷基 (例如苄基)、烷基芳基 (例如甲基苯基); X^1 和 X^2 中的每一个独立地为 O 或 S; 并且 Y 为 $-CH_2-R^4$ 、 $-CH_2-OR^5$ 、 $-C(=O)-R^6$ 或 $-C(=O)-OR^7$, 其中 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 中的每一个独立地为 H、烷基、酰基、芳基、芳基烷基、烷基芳基、三烷基甲硅烷基、甲氧基甲基、二烷基氨基、二芳基氨基或者烷基芳基氨基。

[0019] 在一些实施方案中, 立体异构体为对映体。

[0020] 在另一个方面, 在此提供制备式 (I) 的不饱和 α -酮酯的方法:

[0021]

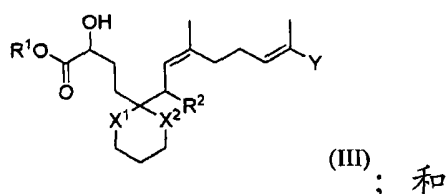
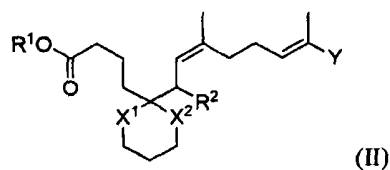


(I).

[0022] 其中方法包括以下步骤:

[0023] (a) 使式 (II) 的酯或其立体异构体与碱或过氧化物接触, 形成式 (III) 的不饱和 α -羟基酯或其立体异构体:

[0024]



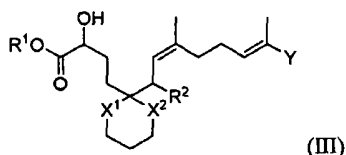
[0025] (b) 用氧化剂氧化式 (III) 的不饱和 α -羟基酯或其立体异构体, 形成式 (I) 的不饱和 α -酮酯, 其中 R^1 、 R^2 、 X^1 、 X^2 和 Y 如在此定义。

[0026] 在一些实施方案中, 碱为有机锂试剂例如二异丙基氨基锂 (LDA)、双(三甲基甲硅烷基)氨基锂 (LiHMDS)、六甲基二甲硅烷基氨基锂 (LiHMDS)、甲基锂、丁基锂、己基锂、仲丁基锂和苯基锂; 有机钾试剂例如双(三甲基甲硅烷基)氨基钾 (KHMDs); 或者有机钠试剂例如双(三甲基甲硅烷基)氨基钠 (NaHMDS)。

[0027] 在某些实施方案中, 过氧化物为 *t*-BuOOH。在其它的实施方案中, 氧化剂为戴斯-马丁过碘烷 (Dess-Martin periodinane)。

[0028] 在另一个方面, 在此提供制备式 (III) 的不饱和 α -羟基酯或其立体异构体的方法:

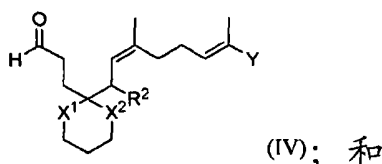
[0029]



[0030] 其中方法包括以下步骤:

[0031] (a) 在催化量的吡啶 N-氧化物或六甲基磷酰胺 (HMPA) 存在下, 使式 (IV) 的醛或其立体异构体与异氰酸酯和 SiCl_4 的混合物接触;

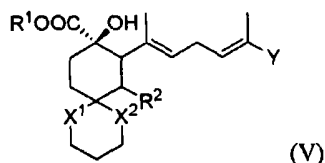
[0032]



[0033] (b) 用具有由式 $R^1\text{OH}$ 表示的醇和碳酸氢钠猝灭反应混合物, 其中 R^1 、 R^2 、 X^1 、 X^2 和 Y 如在此定义。

[0034] 在另一个方面, 在此提供包含以下式 (V) 的 5-去甲氧基烟曲霉醇中间体或其立体异构体, 其中 R^1 、 R^2 、 X^1 、 X^2 和 Y 如在此定义:

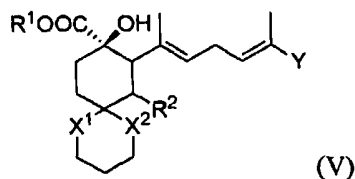
[0035]



[0036] 在一些实施方案中,立体异构体为式 (V) 的对映体。在一些实施方案中,立体异构体为式 (V) 的非对映体。

[0037] 在另一个方面,在此提供制备具有以下式 (V) 的 5-去甲氧基烟曲霉醇中间体或其立体异构体的方法:

[0038]



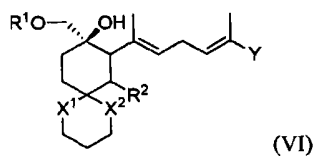
[0039] 其中方法包括使式 (I) 的不饱和 α -酮酯与路易斯酸接触的步骤,并且其中 R^1 、 R^2 、 X^1 、 X^2 和 Y 如在此定义。

[0040] 在一些实施方案中,路易斯酸为三氟甲磺酸铜 ($\text{Cu}(\text{OTf})_2$)、六氟锑酸铜 ($\text{Cu}(\text{SbF}_6)_2$)、三氟甲磺酸钪 (III) ($\text{Sc}(\text{OTf})_3$)、三氟甲磺酸镱 ($\text{Yb}(\text{OTf})_3$)、高氯酸镁 ($\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$) 或其组合。

[0041] 在某些实施方案中,反应在手性配体存在下发生。在其它的实施方案中,手性配体为双噁唑啉配体。在进一步的实施方案中,双噁唑啉配体为 (S, S)-2,2'-双(4-苯基-2-噁唑啉-2-基)丙烷 ((S, S)-Ph-BOX; CAS 131457-46-0)、(R, R)-2,2'-双(4-苯基-2-噁唑啉-2-基)丙烷 ((R, R)-Ph-BOX; CAS 150529-93-4)、(S, S)-2,2'-双(4-叔丁基-2-噁唑啉)丙烷 ((S, S)-tBu-BOX; CAS 132098-54-5)、(R, R)-2,2'-双(4-叔丁基-2-噁唑啉)丙烷 ((R, R)-tBu-BOX; CAS 150529-93-4)、2,6-双[(4S)-4-异丙基-2-噁唑啉基]吡啶 ((4S)-iPr-PyBOX; CAS 118949-61-4)、2,6-双[(4R)-4-异丙基-2-噁唑啉基]吡啶 ((4R)-iPr-PyBOX; CAS 131864-67-0)、2,6-双[(4S)-4-苯基-2-噁唑啉基]吡啶 ((4S)-Ph-PyBOX; CAS 174500-20-0)、2,6-双[(4R)-4-苯基-2-噁唑啉基]吡啶 ((4R)-Ph-PyBOX; CAS 128249-70-7) 或其组合。

[0042] 在另一个方面,在此提供具有以下式 (VI) 的不饱和醇或其立体异构体:

[0043]

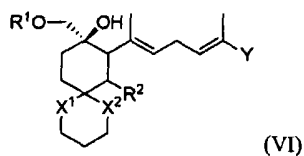


[0044] 其中 R^1 为甲苯磺酰基、甲磺酰基、三氟甲磺酰基或全氟丁磺酰基,或者未取代或取代的芳基、烷基、烯基或炔基; R^2 为氢或 OR^3 , 其中 R^3 为 H、烷基、酰基、芳基、芳基烷基或烷基芳基; X^1 和 X^2 中的每一个独立地为 O 或 S; 并且 Y 为 $-\text{CH}_2-\text{R}^4$ 、 $-\text{CH}_2-\text{OR}^5$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^6$ 或 $-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^7$, 其中 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 中的每一个独立地为 H、烷基、酰基、芳基、芳基烷基、烷基芳基、三烷基甲硅烷基、甲氧基甲基、二烷基氨基、二芳基氨基或者烷基芳基氨基。

[0045] 在另一个方面,在此提供制备不饱和醇即具有以下式 (VI) 的 5-去甲氧基烟曲霉

醇中间体或其立体异构体的方法：

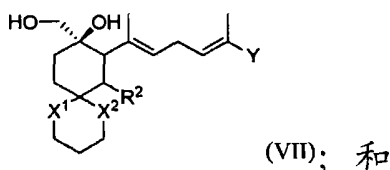
[0046]



[0047] 其中方法包括以下步骤：

[0048] (a) 使式 (V) 的不饱和酯与氢化铝锂 (LiAlH_4) 或二异丁基氢化铝 (DIBAL-H) 接触，形成式 (VII) 的不饱和二醇或其立体异构体：

[0049]

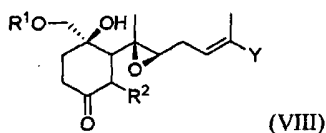


[0050] (b) 用甲苯磺酸酯、卤化物、甲磺酸酯或三氟甲磺酸酯选择性地保护式 (VII) 的不饱和二醇或其立体异构体，形成式 (VI) 的不饱和酯，其中 R^1 为甲苯磺酰基、甲磺酰基、三氟甲磺酰基或全氟丁磺酰基，或者未取代或取代的芳基、烷基、烯基或炔基； R^2 为氢或 OR^3 ，其中 R^3 为 H、烷基、酰基、芳基、芳基烷基、烷基芳基； X^1 和 X^2 中的每一个独立地为 O 或 S；并且 Y 为 $-\text{CH}_2-\text{R}^4$ 、 $-\text{CH}_2-\text{OR}^5$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^6$ 或 $-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^7$ ，其中 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 中的每一个独立地为 H、烷基、酰基、芳基、芳基烷基、烷基芳基、三烷基甲硅烷基、甲氧基甲基、二烷基氨基、二芳基氨基或者烷基芳基氨基。

[0051] 在一些实施方案中，卤化物为氯化物、溴化物或碘化物。

[0052] 在另一个方面，在此提供包含以下式 (VIII) 的酮环氧化物或其立体异构体：

[0053]

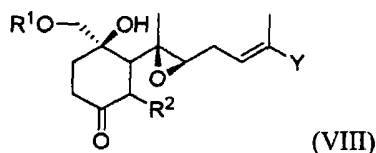


[0054] 其中 R^1 、 R^2 和 Y 如在此定义。

[0055] 在一些实施方案中，立体异构体为式 (VIII) 的对映体。在其它的实施方案中，立体异构体为式 (VIII) 的非对映体。

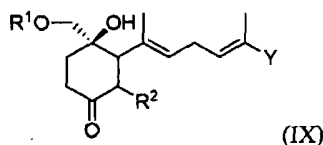
[0056] 在另一个方面，在此提供制备酮环氧化物即具有以下式 (VIII) 的 5-去甲氧基烟曲霉醇中间体或其立体异构体的方法：

[0057]



[0058] 其中方法包括在 4\AA 分子筛存在或不存在下，使式 (IX) 的不饱和酮或其立体异构体与环氧化试剂接触的步骤：

[0059]

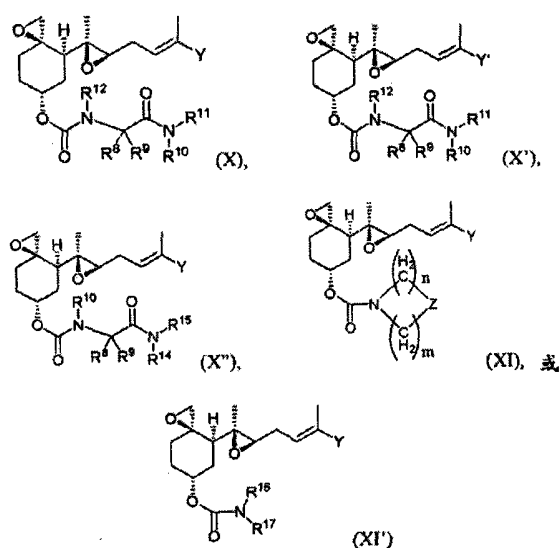


[0060] 其中 R^1 为甲苯磺酰基、甲磺酰基、三氟甲磺酰基或全氟丁磺酰基； R^2 为氢或 OR^3 ，其中 R^3 为 H、烷基、酰基、芳基、芳基烷基或烷基芳基；并且 Y 为 $-CH_2-R^4$ 、 $-CH_2-OR^5$ 、 $-C(=O)-R^6$ 或 $-C(=O)-OR^7$ ，其中 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 中的每一个独立地为 H、烷基、酰基、芳基、芳基烷基、烷基芳基、三烷基甲硅烷基、甲氧基甲基、二烷基氨基、二芳基氨基或者烷基芳基氨基。

[0061] 在一些实施方案中，接触步骤在 4\AA 分子筛存在下发生。在其它的实施方案中，环氧化试剂为叔丁基过氧化氢与异丙氧基钛或乙酰丙酮酸氧钒。

[0062] 在另一个方面，在此提供包含 (X)、(X')、(X'')、(XI) 或 (XI') 的 5-去甲氧基烟曲霉醇衍生物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、多晶型物或者立体异构体：

[0063]



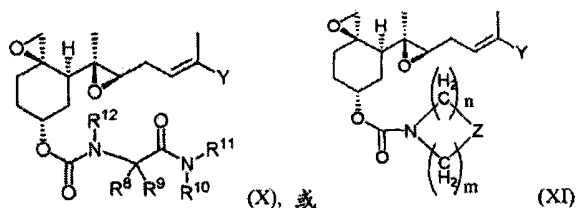
[0064] 其中 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{16} 和 R^{17} 中的每一个独立地为氢或者未取代或取代的芳基例如苯基、4-硝基苯基和 4-氟代苯基；烷基例如甲基、乙基和 2-羟基乙基；环烷基例如环丙基和环戊基；烯基例如乙烯基和烯丙基；炔基例如丙-2-炔基；芳基烷基、烷基芳基、杂环烷基例如氮杂环己烷、杂芳基例如噻唑基或者 $-(CH_2)_k-N_3$ ；Z 为键、亚甲基、O、S 或 NR^{13} ；Y 为 $-CH_2-R^4$ 、 $-CH_2-OR^5$ 、 $-C(=O)-R^6$ 或 $-C(=O)-OR^7$ ；Y' 为 $-CH_2-R^4$ 、 $-CH_2-OR^5$ 、 $-C(=O)-R^6$ 或 $-C(=O)-OR^7$ ，其中 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 中的每一个独立地为氢、烷基、芳基、芳基烷基、烷基芳基、三烷基甲硅烷基、甲氧基甲基、二烷基氨基、二芳基氨基或者烷基芳基氨基； $R^{4'}$ 为烷基、酰基、芳基、芳基烷基、烷基芳基、三烷基甲硅烷基、甲氧基甲基、二烷基氨基、二芳基氨基或者烷基芳基氨基； R^{14} 和 R^{15} 中的每一个独立地为 H、未取代或取代的芳基、杂芳基、环烷基例如环丙基和环戊基、烯基例如乙烯基和烯丙基、炔基例如丙-2-炔基、芳基烷基、烷基芳基或者 $-(CH_2)_k-N_3$ ；n 和 m 中的每一个独立地为 0-9 的整数，其中 n 和 m 的总和至少为 1；和 k 为 1-10 的整数，条件是 R^{14} 和 R^{15} 不同时为氢。在一些实施方案中， R^{16} 和 R^{17} 不同时为氢。

[0065] 在一些实施方案中，立体异构体为式 (X) 或 (XI) 的对映体。在其它的实施方案中，立体异构体为式 (X) 或 (XI) 的非对映体。

[0066] 在另一个方面，在此提供制备具有以下式 (X) 或 (XI) 的 5-去甲氧基烟曲霉醇衍

生物或其立体异构体的方法：

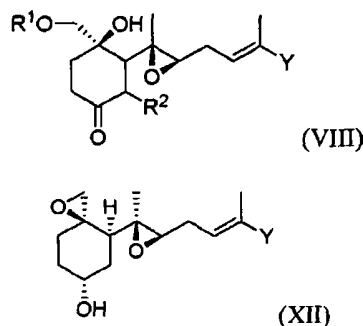
[0067]



[0068] 其中方法包括以下步骤：

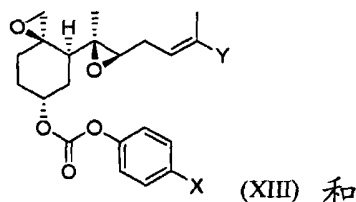
[0069] (a) 使包含以下式 (VIII) 的酮环氧化物或其立体异构体与碱反应, 形成以下式 (XII) 的 5-去甲氧基烟曲霉醇或其立体异构体：

[0070]



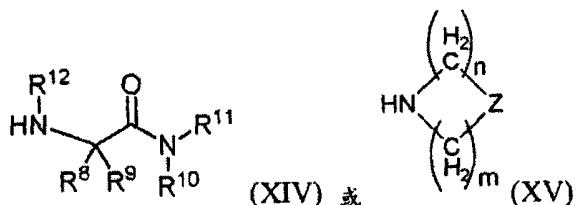
[0071] (b) 在第一种碱存在下, 使式 (XII) 的 5-去甲氧基烟曲霉醇或其立体异构体与氯甲酸苯酯 (phenyl chloroformate) 接触, 形成以下式 (XIII) 的活性中间体或其立体异构体：

[0072]



[0073] (c) 在第二种碱存在下, 使式 (XIII) 的活性中间体与以下式 (XIV) 或式 (XV) 的胺或其立体异构体反应：

[0074]



[0075] 其中 R^1 为甲苯磺酰基、甲磺酰基、三氟甲磺酰基或全氟丁磺酰基； X 为 NO_2 或氢； R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 和 R^{12} 中的每一个独立地为氢、未取代或取代的芳基、烷基、环烷基例如环丙基和环戊基、烯基例如乙烯基和烯丙基；炔基例如丙-2-炔基；芳基烷基、烷基芳基、杂环烷基、杂芳基或者 $-(\text{CH}_2)_k-\text{N}_3$ ； Z 为两个氢、两个 OH 基团、亚甲基、O、S 或者 NR^{13} ； Y 为 $-\text{CH}_2-\text{R}^4$ 、 $-\text{CH}_2-\text{OR}^5$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^6$ 或 $-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^7$ ，其中 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^{13} 中的每一个独立地为 H、烷基、酰基、芳基、芳基烷基、烷基芳基、三烷基甲硅烷基、甲氧基甲基、二烷基氨基、

二芳基氨基或者烷基芳基氨基；并且 n 和 m 中的每一个独立地为 0-9 的整数且 n 和 m 的总和至少为 1。

[0076] 在一些实施方案中，第一种碱与第二种碱中的每一个独立地为有机碱例如吡啶或三乙胺。在某些实施方案中，氯甲酸苯酯为未取代的氯甲酸苯酯或者氯甲酸对-硝基苯酯。

[0077] 在另一个方面，在此提供治疗、控制或者预防与血管生成相关疾病的方法，方法包括给予在此公开的 5-去甲氧基烟曲霉醇衍生物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、多晶型物或者立体异构体。

[0078] 在一些实施方案中，疾病为癌症或者肿瘤。在进一步的实施方案中，癌症为前列腺癌、肺癌、结肠直肠癌、膀胱癌、胰腺癌、子宫内膜癌、卵巢癌、皮肤黑色素瘤、白血病、非霍奇金淋巴瘤或者胰腺癌。

[0079] 在另一个方面，在此提供治疗、控制或者预防疾病的方法，方法包括给予在此公开的 5-去甲氧基烟曲霉醇衍生物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、多晶型物或者立体异构体，其中疾病为癌症、肿瘤、糖尿病性视网膜病、类风湿性关节炎、牛皮癣、肥胖症、慢性肾病或者肠道感染。

[0080] 在一些实施方案中，疾病为选自肠道微孢子虫病、猪带绦虫病、囊虫病、阿米巴病、异尖线虫病、贾第鞭毛虫病或者隐孢子虫病的肠道感染。

[0081] 在某些实施方案中，疾病发生在哺乳动物中。在进一步的实施方案中，哺乳动物为人。

[0082] 在另一个方面，在此提供包含在此公开的 5-去甲氧基烟曲霉醇衍生物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、多晶型物或者立体异构体与药学上可接受的载体的药用组合物。

[0083] 在一些实施方案中，在此公开的药用组合物进一步包含至少一种选自赋形剂、保湿剂、稀释剂、金属硬脂酸盐的组分及其组合。在进一步的实施方案中，在此公开的药用组合物为单一的单位剂型。

[0084] 在一些实施方案中，在此公开的药用组合物进一步包含第二种化学治疗药。在进一步的实施方案中，第二种化学治疗药选自烷化剂、抗代谢药物、植物生物碱和萜类化合物、长春花生物碱类、鬼臼毒素类、紫杉烷类、拓扑异构酶抑制剂、抗肿瘤抗生素和单克隆抗体及其组合。

[0085] 附图简述

[0086] 图 1 描绘了在注射包含 bFGF 伴随包含或不包含化合物 17j、17n 或 17q 的 matrigel 基质后第 10 天取自小鼠的 matrigel plugs。

[0087] 图 2 描绘了在注射包含 bFGF 伴随包含或不包含化合物 17j、17n 或 17q 的 matrigel 基质后第 10 天取自小鼠的 matrigel plugs 中血红素的含量分析。

[0088] 定义

[0089] 为了便于理解在此公开的研究对象，如在此使用的多种术语、缩写或其它简写形式定义如下。未定义的任何术语、缩写或简写形式应理解为具有与该申请的递交同时存在的技术人员所采用的普通含义。

[0090] “氨基”指的是可被任选取代的伯、仲或者叔胺。特别是包括为杂环成员的仲或叔胺氮原子。也特别是包括例如用酰基部分取代的仲或叔氨基。氨基的一些非限定性实例包括 $-NR^{13}R^{14}$ ，其中 R^{13} 和 R^{14} 中的每一个独立地为 H、烷基、芳基、芳烷基、烷芳基、环烷基、酰基、

杂烷基、杂芳基或者杂环基。

[0091] “烷基”指的是包含碳和氢的完全饱和的非环状一价基团并且其可为分支或直形的链。在一些实施方案中,烷基包含约 1- 约 25 个碳原子。烷基的实例为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、正庚基、正己基、正辛基和正癸基。“低级烷基”指 1-6 个碳原子的烷基,如例证性的甲基、乙基、正丁基、异丁基、叔丁基、异戊基、正戊基和异戊基。

[0092] “烯基”或“亚烯基”分别指的是具有至少一个双键的一价或二价烃基。烯基或亚烯基可为环状、分支的非环状或直形的非环状。在一些实施方案中,烯基或亚烯基仅包含一个双键。在其它的实施方案中,烯基或亚烯基包含两个或更多个双键。在进一步的实施方案中,烯基或亚烯基可为在主链上包含 2-8 个碳原子的低级烯基或亚烯基。在进一步的实施方案中,烯基或亚烯基可具有一个双键和高达 25 个碳原子,如例证性的乙烯基、丙烯基、异丙烯基、丁烯基、异丁烯基、己烯基等。

[0093] “炔基”或“亚炔基”分别指的是具有至少一个叁键的一价或二价烃基。在一些实施方案中,炔基或亚炔基仅包含一个叁键。在其它的实施方案中,炔基或亚炔基包含两个或更多个叁键。在进一步的实施方案中,炔基或亚炔基可为在主链上包含 2-8 个碳原子的低级炔基或亚炔基。在进一步的实施方案中,炔基或亚炔基可具有一个叁键和至多 20 个碳原子,如例证性的乙炔基、丙炔基、异丙炔基、丁炔基、异丁炔基、己炔基等。

[0094] “芳族”或“芳基”指的是芳基或杂芳基。

[0095] “芳基”指的是任选取代的碳环芳族基团。在一些实施方案中,芳基包括在环部分包含 6-12 个碳原子的单环或双环基团,例如苯基、联苯基、萘基、取代的苯基、取代的联苯基或者取代的萘基。在其它的实施方案中,芳基为苯基或取代的苯基。

[0096] “芳基烷基”指的是用芳基取代的烷基。芳烷基的一些非限定性实例包括苄基和苯乙基。

[0097] “烷基芳基”指的是用烷基取代的芳基。烷基芳基的一些非限定性实例包括甲基苯基和甲基萘基。

[0098] “酰基”指的是式 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)-$ 烷基、 $-C(=O)-$ 芳基、 $-C(=O)-$ 芳烷基或 $-C(=O)-$ 烷芳基的一价基团。

[0099] “卤素”或“卤代”指的是氟、氯、溴和碘。

[0100] “杂原子”指的是除碳和氢以外的原子。

[0101] 如在此用于描述化合物或化学部分的“取代的”指的是所述化合物或化学部分的至少一个氢原子用第二个化学部分替代。取代基的非限定性实例为存在于在此公开的例证性化合物和实施方案中的那些取代基,以及卤素、烷基、杂烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、羟基、烷氧基、氨基、硝基、巯基、硫醚、亚胺、氰基、酰氨基、膦酰基、膦、羧基、硫代羰基、磺酰基、氨磺酰基、酮、醛、酯、氧代、卤代烷基(例如三氟甲基);碳环烷基,其可为单环或者稠合或非稠合的多环{例如环丙基、环丁基、环戊基或环己基};或者杂环烷基,其可为单环或者稠合或非稠合的多环(例如吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基或噻嗪基);碳环或杂环的、单环或者稠合或非稠合的多环芳基(例如苯基、萘基、吡咯基、吲哚基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、三唑基、四唑基、吡唑基、吡啶基、喹啉基、异喹啉基、吡啶基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基、苯并咪唑基、苯并噻吩基或苯并呋喃基);氨基(伯、仲或叔)、邻-低级烷基、邻-芳基、芳基、芳基-低级烷基、 $-CO_2CH_3$ 、 $-CONH_2$ 、 $-OCH_2CONH_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-S$

O_2NH_2 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{NH}$ (烷基)、 $-\text{N}$ (烷基)₂、 $-\text{NH}$ (芳基)、 $-\text{N}$ (烷基)(芳基)、 $-\text{N}$ (芳基)₂、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{CO}$ (烷基)、 $-\text{CO}$ (芳基)、 $-\text{CO}_2$ (烷基)和 $-\text{CO}_2$ (芳基);并且这样的部分也可任选地用稠合的环结构或桥接例如 $-\text{OCH}_2\text{O}-$ 取代。这些取代基可任选地用选自这样基团的取代基进一步取代。在此公开的所有化学基团可被取代,除非另外规定。例如,在此描述的“取代的”烷基、烯基、炔基、芳基、烃基或杂环部分为用烃基部分、取代的烃基部分、杂原子或杂环基取代的部分。另外,取代基可包括其中碳原子用杂原子例如氮、氧、硅、磷、硼、硫或卤原子取代的部分。这些取代基可包括卤素、杂环基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、芳氧基、羟基、保护的羟基、酮基、酰基、酰氧基、硝基、氨基、酰氨基、氰基、巯基、缩酮、缩醛、酯和醚。

[0102] “羟基活化基团”指的是本领域已知在活化反应例如取代反应期间活化羟基的不稳定化学部分。例如,羟基活化基团 $-\text{OB}$ 可通过用氢取代 B 基团被活化形成 $-\text{OH}$ 。在一些实施方案中, B 为甲烷磺酰基(甲磺酰基)、对-甲苯磺酰基(甲苯磺酰基)、三氟甲磺酰基(三氟甲磺酰基)、全氟丁烷磺酰基(全氟丁磺酰基)或3-硝基苯磺酰基。羟基活化基团的一些非限定性实例包括甲烷磺酸酯(甲磺酸酯)、对-甲苯磺酸酯(甲苯磺酸酯)、三氟甲磺酸酯(三氟甲磺酸酯)、全氟丁烷磺酸酯($-\text{OSO}_2\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$,全氟丁磺酸酯)、对-硝基苯甲酸酯、磷酸酯、卤化物等。

[0103] “羟基保护基”指的是本领域已知在合成过程期间保护羟基以防不需要的反应的不稳定化学部分。羟基保护基可在不需要其保护时被选择性地除去。一些合适的羟基保护基在P. G. M. Wuts和T. H. Greene,“Greene的有机合成中的保护基(Greene's Protective Groups in Organic Synthesis)”第4版,Wiley-Interscience, New York(2006)中有描述,其在此通过参照结合到本文中。羟基保护基的一些非限定性实例包括苄氧基羰基、4-硝基苄氧基羰基、4-溴代苄氧基羰基、4-甲氧基苄氧基羰基、甲氧基羰基、叔丁氧基羰基、异丙氧基羰基、二苯基甲氧基羰基、2,2,2-三氯乙氧基羰基、2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基羰基、2-糠基氧基羰基、烯丙氧基羰基、乙酰基、甲酰基、氯乙酰基、三氟乙酰基、甲氧基乙酰基、苯氧基乙酰基、苯甲酰基、甲基、叔丁基、2,2,2-三氯乙基、2-三烷基甲硅烷基乙基、1,1-二甲基-2-丙烯基、3-甲基-3-丁烯基、烯丙基、苄基、对-甲氧基苄基二苯基甲基、三苯基甲基(三苯甲基)、四氢呋喃基、甲氧基甲基、甲硫基甲基、苄氧基甲基、2,2,2-三氯乙氧基甲基、2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基、甲磺酰基、对-甲苯磺酰基、三甲基甲硅烷基、三乙基甲硅烷基、三异丙基甲硅烷基等。在一些实施方案中,羟基保护基为乙酰基、苯甲酰基或三甲基甲硅烷基。

[0104] “反应”、“接触”等指的是使一种反应物、试剂、溶剂、催化剂、反应性基团等与另一种反应物、试剂、溶剂、催化剂、反应性基团等接触。反应物、试剂、溶剂、催化剂、反应性基团等可各自、同时或者分开加入并且可以任何顺序加入。它们可在加热或者不加热的情況下加入并且可任选地在惰性气氛下加入。在一些实施方案中,“反应”指就地形成或其中反应性基团在相同分子中的分子内反应。

[0105] “基本上反应”指的是反应的至少一种反应物被消耗多于约75%摩尔、多于约80%摩尔、多于约85%摩尔或者多于约90%摩尔的量。在一些实施方案中,“基本上反应”指反应物被消耗多于约95%摩尔。在其它的实施方案中,“基本上反应”指反应物被消耗多于约97%摩尔。在进一步的实施方案中,“基本上反应”指反应物被消耗多于约99%摩尔。

[0106] “癌症”指的是其中细胞为攻击性(生长和分化没有受到正常限制)、侵袭性(侵

入或破坏邻近组织),并且有时为转移性(扩散至身体的其它部位)的一组疾病。

[0107] 肿瘤指基因性改变细胞的异常增殖。肿瘤可为恶性肿瘤或良性肿瘤。良性肿瘤为自然而然地停止生长,不侵入其它组织和不形成转移的实体肿瘤。

[0108] “糖尿病性视网膜病”指的是由视网膜的血管变化引起的糖尿病性眼病。在一些患有糖尿病性视网膜病的人,血管可肿胀并渗漏液体。在其他人中,异常的新血管生长于视网膜表面。

[0109] “类风湿性关节炎”指的是引起免疫系统侵蚀关节的慢性、炎性自身免疫性疾病。其为全身性疾病,通常影响全身的关节外组织包括皮肤、血管、心脏、肺和肌肉。

[0110] “牛皮癣”指的是特征为鳞和炎症的慢性(持久性)皮肤病。当皮肤外层的细胞增殖快于正常细胞并在皮肤表面积聚时发生鳞。牛皮癣可能与在皮肤中产生太多免疫细胞即T细胞的免疫系统异常有关。这些T细胞可引发在患有牛皮癣的人群中可见的炎症和过度皮肤细胞增殖。这导致炎症和皮肤表面片块剥落。

[0111] “肥胖症”指的是其中人和其他哺乳动物的脂肪组织中保留、储存的自然能量增加至其中与某些健康状况或增加的死亡率相关的程度的病症。

[0112] “慢性肾脏疾病”或“慢性肾病”指的是肾功能经数月或数年期间通过5个阶段渐进式丧失。每一个阶段为通过异常低的和恶化的肾小球滤过率增进,其通常通过血清中的肌酐水平间接测定。

[0113] “肠道微孢子虫病”指的是微孢子虫的肠道感染。“微孢子虫病”指微孢子虫的感染。其为发生于患有AIDS的患者的症状性疾病并且包括慢性腹泻、播散性感染和角膜疾病。

[0114] “阿米巴病”指的是称为痢疾阿米巴(*E. histolytica*)的显微寄生虫的肠道感染。寄生虫为阿米巴,一种单细胞生物。其通常为无症状的,但是可发生轻度腹泻至严重腹泻。

[0115] “猪带绦虫病”指的是在摄入污染的猪肉后的成虫感染。

[0116] “囊虫病”指的是来自人粪便卵细胞的有钩绦虫(*Taenia solium*)的幼虫感染。

[0117] “隐孢子虫病”指的是隐孢子虫感染。主要症状为水性腹泻。

[0118] “贾第鞭毛虫病”指的是有鞭毛的原生动物兰伯氏贾第虫感染。感染可为无症状的或者引起从间歇性肠胀气到慢性吸收障碍范围内的症状。

[0119] “异尖线虫病”指的是异尖线虫属(genus *Anisakis*)和相关线虫属例如拟地新线虫属(*Pseudoterranova*)的幼虫感染。感染通常通过食用生的或蒸煮不熟的咸水鱼获得。

[0120] “药学上可接受的盐”指的是其可存在于在此公开的化合物中的酸性或碱性基团的盐。就性质上来说为碱性的化合物能够与多种无机和有机酸形成广泛种类的盐。可用于制备这样碱性化合物的药学上可接受的盐的酸为形成包含药学上可接受的阴离子的盐的那些酸,所述盐包括(但不限于):乙酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、碳酸氢盐、酒石酸氢盐、溴化物、依地酸钙、樟脑磺酸盐、碳酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、枸橼酸盐、二盐酸盐、依地酸盐、乙二磺酸盐、依托酸盐、乙磺酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、葡糖酸盐、谷氨酸盐、乙醇酰基对氨基苯磺酸盐(*glycollylarsanilate*)、己基间苯二酚酸盐(*hexylresorcinate*)、海巴明、羟萘甲酸盐、羟乙磺酸盐(*isethionate*)、乳酸盐、乳糖酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、二甲基硫酸盐、*muscate*、萘磺酸盐、硝酸盐、泛酸盐、磷酸盐/二磷酸盐、聚半乳糖醛酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、鞣酸盐、酒石酸盐、茶氯酸盐

(teoclato)、三乙碘化物 (triethiodide) 和双羟萘酸盐。除以上提及的酸以外,在此公开的包含氨基的化合物也可与多种氨基酸形成药学上可接受的盐。在此公开的就性质上来说为酸性的化合物能够与多种生理学上可接受的阳离子形成碱盐。这样盐的非限定性实例包括碱金属或碱土金属盐并且尤其是钙、镁、钠、锂、锌、钾和铁盐。

[0121] “立体异构体”指的是在此公开的所有对映体 / 立体异构体纯的和/或对映体 / 立体异构体富集的化合物。

[0122] “立体异构体纯的”或“对映体纯的”指的是化合物包含一种立体异构体并且基本上不含其相反的立体异构体或对映体。例如,当化合物包含 80%、90%或 95%或者更多的一种立体异构体和 20%、10%或 5%或者更少的相反立体异构体时,化合物为立体异构体或对映体纯的。在一些情况中,当化合物为约 80% ee (对映体过量) 或者更大,优选地就特定手性中心而论等于或者大于 90% ee 和更优选地就特定手性中心而论为 95% ee 时,在此公开的化合物被认为就特定手性中心而论是光学活性的或者立体异构体/对映体纯的(即基本上为 R-型或基本上为 S-型)。

[0123] “立体异构体富集的”或“对映体富集的”指的是在此公开化合物的外消旋混合物及立体异构体的其它混合物（例如 R/S = 30/70、35/65、40/60、45/55、55/45、60/40、65/35 和 70/30）。

[0124] “水合物”指的是进一步包含化学计算量或非化学计算量的通过非共价分子间力结合的水的本发明化合物或其盐。

[0125] “溶剂合物”指的是因一个或多个溶剂分子与本发明化合物的缔合作用形成的溶剂合物。术语“溶剂合物”包括水合物（例如一水合物、二水合物、三水合物、四水合物等）。

[0126] “多晶型物”指的是本发明化合物或其复合物的固体结晶形式。相同化合物的不同多晶型物可呈现不同的物理、化学和 / 或光谱学性质。

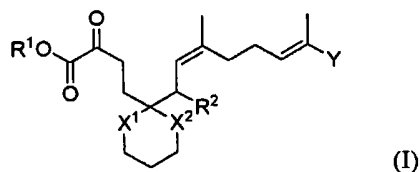
[0127] “过碘烷 (Periodinane) 化合物”指包含超化合价 (hypervalent) 碘的化合物。

[0128] “过氧化物”指的是包含氧-氧单键的化合物。

[0129] 详细描述

[0130] 在此提供包含以下式 (I) 的不饱和 α -酮酯或其立体异构体：

[0131]



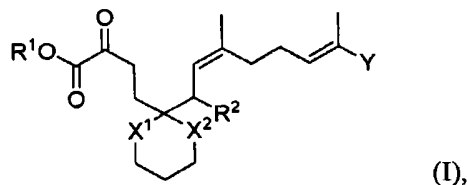
[0132] 其中 R¹ 为甲苯磺酰基、甲磺酰基、三氟甲磺酰基或全氟丁磺酰基, 或者未取代或取代的芳基、烷基、烯基或炔基; R² 为氢或 OR³, 其中 R³ 为烷基、酰基 (例如乙酰基和苯甲酰基)、芳基、芳基烷基 (例如苄基)、烷基芳基 (例如甲基苯基); X¹ 和 X² 中的每一个独立地为 O 或 S; 并且 Y 为 -CH₂-R⁴、-CH₂-OR⁵、-C(=O)-R⁶ 或 -C(=O)-OR⁷, 其中 R⁴、R⁵、R⁶ 和 R⁷ 中的每一个独立地为 H、烷基、酰基、芳基、芳基烷基、烷基芳基、三烷基甲硅烷基、甲氧基甲基、二烷基氨基、二芳基氨基或者烷基芳基氨基。

[0133] 在一些实施方案中,立体异构体为式(I)的对映体。在某些实施方案中,立体异构体为式(I)的非对映体。在其它的实施方案中,X¹和X²中的每一个为S。在某些实施方案

中, R^1 为烷基例如甲基和叔丁基。在进一步的实施方案中, R^2 为 H。在更进一步的实施方案中, Y 为烷基例如甲基。在更进一步的实施方案中, X^1 和 X^2 中的每一个为 S; R^1 为烷基; R^2 为 H; 和 Y 为烷基。

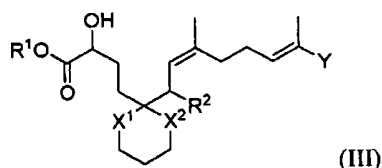
[0134] 在此也提供制备以下式 (I) 的不饱和 α -酮酯的方法:

[0135]



[0136] 其中方法包括用氧化剂氧化式 (III) 的不饱和 α -羟基酯或其立体异构体, 形成式 (I) 的不饱和 α -酮酯, 其中 R^1 、 R^2 、 X^1 、 X^2 和 Y 如在此定义。

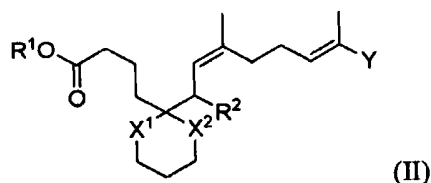
[0137]



[0138] 在此可使用可将醇氧化为醛的任何氧化剂。在一些实施方案中, 氧化剂为过碘烷化合物。在其它的实施方案中, 氧化剂为戴斯-马丁过碘烷 (Dess-Martin periodinane), 即 1,1,1-三乙氧基-1,1,2-二氢-1,2-苯碘酰-3(1H)-酮 (benziodoxol-3(1H)-one) (CAS 87413-09-0)。在进一步的实施方案中, 氧化剂为重铬酸吡啶鎓 (PDC)、氯铬酸吡啶鎓 (PCC)、四丙基过钨酸铵 /N-甲基吗啉 N-氧化物 (TPAP/NMO) 或其组合。

[0139] 式 (III) 的不饱和 α -羟基酯可通过在此公开的方法或通过技术人员已知的其它方法制备。在一些实施方案中, 通过使式 (II) 的酯或其立体异构体与碱和过氧化物接触制备式 (III) 的不饱和 α -羟基酯:

[0140]



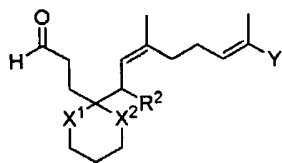
[0141] 在此可使用包含氧-氧单键的任何过氧化物。过氧化物的一些非限定性实例包括具有 $R'-O-O-R''$ 的化合物, 其中 R' 和 R'' 中的每一个独立地为 H、烷基或者芳基。过氧化物的其它非限定性实例包括过氧化氢、超氧化物、双氧基 (dioxygenyls)、臭氧和臭氧化物化合物。在某些实施方案中, 过氧化物为 t-BuOOH。

[0142] 在此可使用本领域技术人员已知的任何碱。在一些实施方案中, 碱为有机锂试剂例如二异丙基氨基锂 (LDA)、双(三甲基甲硅烷基)氨基锂 (LiHMDS)、六甲基二甲硅烷基氨基锂 (LiHMDS)、甲基锂、丁基锂、己基锂、仲丁基锂和苯基锂; 有机钾试剂例如双(三甲基甲硅烷基)氨基钾 (KHMDS), 或者有机钠试剂例如双(三甲基甲硅烷基)氨基钠 (NaHMDS)。

[0143] 在其它的实施方案中, 式 (III) 的不饱和 α -羟基酯通过以下步骤制备:

[0144] (a) 在催化量的吡啶 N-氧化物或六甲基磷酰胺 (HMPA) 存在下, 使式 (IV) 的醛或其立体异构体与异氰酸酯和 $SiCl_4$ 的混合物接触;

[0145]



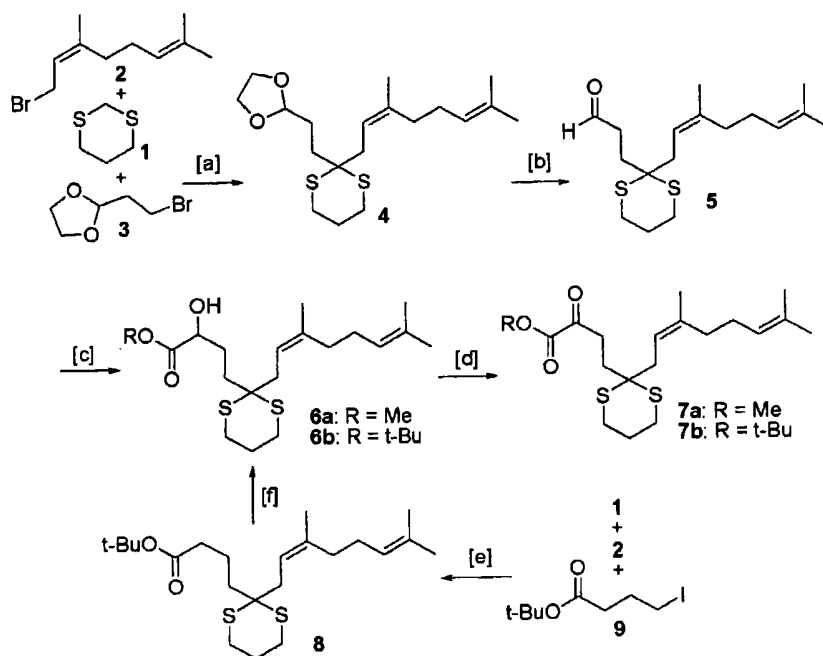
(IV); 和

[0146] (b) 用具有由式 R^1OH 表示的醇和碳酸氢钠猝灭反应混合物, 其中 R^1 、 R^2 、 X^1 、 X^2 和 Y 如在此定义。

[0147] 以下流程 1 描绘了制备式 (I) 的不饱和 α -酮酯的实施方案, 其中 X^1 和 X^2 中的每一个为 S, R^1 为甲基或叔丁基, R^2 为 H 和 Y 为甲基, 即化合物 7a 和 7b, 来自 1,3-二噻烷 1。乙缩醛 4 和叔丁基酯 8 中的每一个包含 2,2-二取代的二噻烷基团并且它们可独立地通过如在 Seebach, D, Corey, E J, J Org Chem 1975, 40, 231 中描述的两个去质子化-烷基化序列一锅烩反应 (one-pot reaction) 制备, 其在此通过参照结合到本文中。乙缩醛 4 可被脱除保护得到醛 5, 然后可在吡啶 N-氧化物或 HMPA 存在下用 $SiCl_4$ 和 $t-BuNC$ 处理并用 MeOH 和饱和的 $NaHCO_3$ 溶液猝灭, 得到化合物 6a。叔丁基酯 8 用 $t-BuOLi$ 通过 α -羟基化转化为 6b (Julia, M, Jalmes, V P-S, PLe, K, Verpeaux, J-N, Hollingworth, G, Bull Soc Chim Fr. 1996, 133, 15, 其在此通过参照结合到本文中。化合物 6a 或 6b 可通过如在 Dess, D B, Martin, J C, J Org Chem, 1983, 48, 4155 和 Dess, D B, Martin, J C, J Am Chem Soc, 1991, 113, 7277 中描述的戴斯-马丁氧化 (Dess-Martin oxidation) 转化为环合前体 7a 或 7b, 两者在此通过参照结合到本文中。

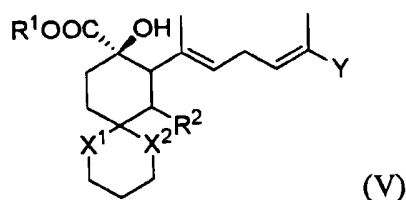
[0148] 流程 1

[0149]



[0150] 在此也提供包含以下式 (V) 的 5-去甲氧基烟曲霉醇中间体或其立体异构体, 其中 R^1 、 R^2 、 X^1 、 X^2 和 Y 如在此定义:

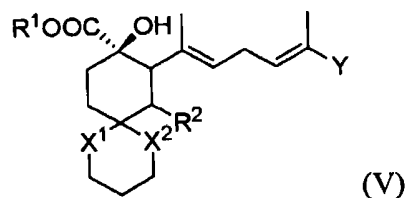
[0151]



[0152] 在一些实施方案中,立体异构体为式(V)的对映体。在某些实施方案中,立体异构体为式(V)的非对映体。在其它的实施方案中, X^1 和 X^2 中的每一个为S。在某些实施方案中, R^1 为烷基例如甲基和叔丁基。在进一步的实施方案中, R^2 为H。在更进一步的实施方案中,Y为烷基例如甲基。在更进一步的实施方案中, X^1 和 X^2 中的每一个为S; R^1 为烷基; R^2 为H;和Y为烷基。

[0153] 在此也提供制备具有以下式(V)的5-去甲氧基烟曲霉醇中间体或其立体异构体的方法:

[0154]



[0155] 其中方法包括使式(I)的不饱和 α -酮酯与路易斯酸接触的步骤,并且其中 R^1 、 R^2 、 X^1 、 X^2 和Y如在此定义。

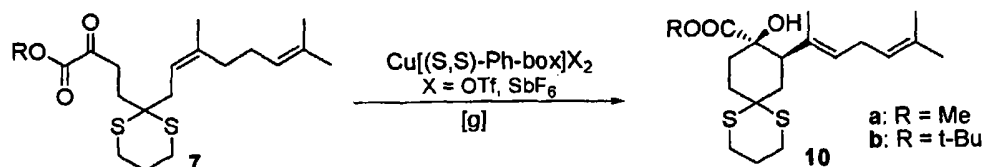
[0156] 在一些实施方案中,路易斯酸为三氟甲磺酸铜($\text{Cu}(\text{OTf})_2$)、六氟锑酸铜($\text{Cu}(\text{SbF}_6)_2$)、三氟甲磺酸钪(III)($\text{Sc}(\text{OTf})_3$)、三氟甲磺酸镱($\text{Yb}(\text{OTf})_3$)、高氯酸镁($\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$)或其组合。

[0157] 在某些实施方案中,双噁唑啉配体为(S,S)-2,2'-双(4-苯基-2-噁唑啉-2-基)丙烷((S,S)-Ph-BOX;CAS 131457-46-0)、(R,R)-2,2'-双(4-苯基-2-噁唑啉-2-基)丙烷((R,R)-Ph-BOX;CAS 150529-93-4)、(S,S)-2,2'-双(4-叔丁基-2-噁唑啉)丙烷((S,S)-tBu-BOX;CAS 132098-54-5)、(R,R)-2,2'-双(4-叔丁基-2-噁唑啉)丙烷((R,R)-tBu-BOX;CAS 150529-93-4)、2,6-双[(4S)-4-异丙基-2-噁唑啉基]吡啶((4S)-iPr-PyBOX;CAS 118949-61-4)、2,6-双[(4R)-4-异丙基-2-噁唑啉基]吡啶((4R)-iPr-PyBOX;CAS 131864-67-0)、2,6-双[(4S)-4-苯基-2-噁唑啉基]吡啶((4S)-Ph-PyBOX;CAS 174500-20-0)、2,6-双[(4R)-4-苯基-2-噁唑啉基]吡啶((4R)-Ph-PyBOX;CAS 128249-70-7)或其组合。

[0158] 以下流程2描绘了制备具有式(V)的5-去甲氧基烟曲霉醇中间体的实施方案,其中 X^1 和 X^2 中的每一个为S; R^1 为甲基或叔丁基, R^2 为H和Y为甲基,即化合物10a或10b。通过采用铜(II)盐与手性配体Ph-box可促进反应,得到良好收率、非对映体选择性、区域选择性和对映体选择性的组合。

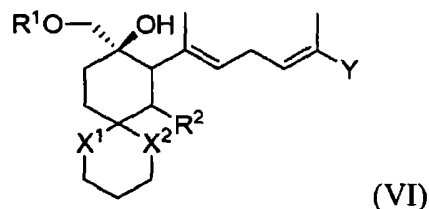
[0159] 流程2

[0160]



[0161] 在此也提供包含以下式 (VI) 的不饱和醇或其立体异构体：

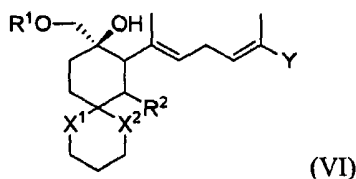
[0162]



[0163] 其中 R^1 为甲苯磺酰基、甲磺酰基、三氟甲磺酰基或全氟丁磺酰基, 或者未取代或取代的芳基、烷基、烯基或炔基; R^2 为氢或 OR^3 , 其中 R^3 为 H、烷基、酰基、芳基、芳基烷基或烷基芳基; X^1 和 X^2 中的每一个独立地为 O 或 S; 并且 Y 为 $-CH_2-R^4$ 、 $-CH_2-OR^5$ 、 $-C(=O)-R^6$ 或 $-C(=O)-OR^7$, 其中 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 中的每一个独立地为 H、烷基、酰基、芳基、芳基烷基、烷基芳基、三烷基甲硅烷基、甲氧基甲基、二烷基氨基、二芳基氨基或者烷基芳基氨基。

[0164] 在此也提供制备不饱和醇即具有以下式 (VI) 的 5-去甲氧基烟曲霉醇中间体或其立体异构体的方法：

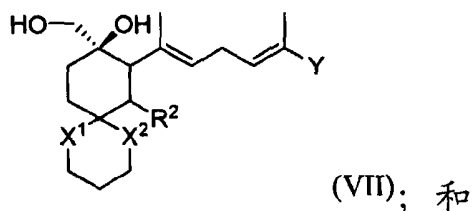
[0165]



[0166] 其中方法包括以下步骤：

[0167] (a) 使式 (V) 的不饱和酯与 $LiAlH_4$ 或 DIBAL-H 接触, 形成式 (VII) 的不饱和二醇或其立体异构体：

[0168]

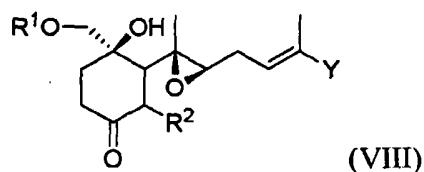


[0169] (b) 用甲苯磺酸酯、卤化物、甲磺酸酯或三氟甲磺酸酯选择性地保护式 (VII) 的不饱和二醇或其立体异构体, 形成式 (VI) 的不饱和酯, 其中 R^1 为甲苯磺酰基、甲磺酰基、三氟甲磺酰基或全氟丁磺酰基, 或者未取代或取代的芳基、烷基、烯基或炔基; R^2 为氢或 OR^3 , 其中 R^3 为 H、烷基、酰基、芳基、芳基烷基、烷基芳基; X^1 和 X^2 中的每一个独立地为 O 或 S; 并且 Y 为 $-CH_2-R^4$ 、 $-CH_2-OR^5$ 、 $-C(=O)-R^6$ 或 $-C(=O)-OR^7$, 其中 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 中的每一个独立地为 H、烷基、酰基、芳基、芳基烷基、烷基芳基、三烷基甲硅烷基、甲氧基甲基、二烷基氨基、二芳基氨基或者烷基芳基氨基。

[0170] 在一些实施方案中, 卤化物为氯化物、溴化物或碘化物。

[0171] 在此也提供包含式 (VIII) 的酮环氧化物或其立体异构体：

[0172]



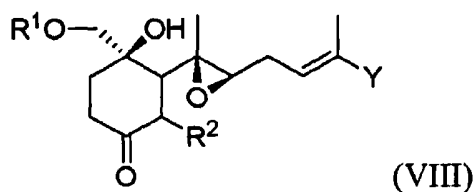
[0173] 其中 R^1 、 R^2 和 Y 如在此定义。

[0174] 在一些实施方案中, 立体异构体为式 (VIII) 的对映体。在其它的实施方案中, 立体异构体为式 (VIII) 的非对映体。在其它的实施方案中, R^1 为甲苯磺酰基、甲磺酰基、三氟甲磺酰基或全氟丁磺酰基。在进一步的实施方案中, R^2 为 H。在更进一步的实施方案中, Y 为烷基例如甲基。在更进一步的实施方案中, R^1 为甲苯磺酸酯; R^2 为 H; 和 Y 为烷基。

[0175] 在某些实施方案中, Y 为 $-\text{CH}_2-\text{R}^4$ 、 $-\text{CH}_2-\text{OR}^5$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^6$ 或 $-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^7$, 其中 R^5 、 R^6 和 R^7 中的每一个独立地为 H、烷基、酰基、芳基、芳基烷基、烷基芳基、三烷基甲硅烷基、甲氧基甲基、二烷基氨基、二芳基氨基或者烷基芳基氨基; 和 R^4 为烷基、酰基、芳基、芳基烷基、烷基芳基、三烷基甲硅烷基或者甲氧基甲基。

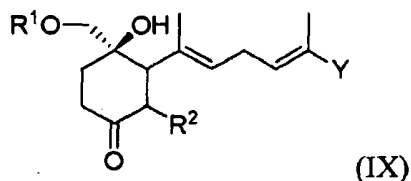
[0176] 在此也提供制备酮环氧化物即具有以下式 (VIII) 的 5-去甲氧基烟曲霉醇中间体或其立体异构体的方法：

[0177]



[0178] 其中方法包括在 4\AA 分子筛存在或不存在下, 使式 (IX) 的不饱和酮或其立体异构体与 $\text{Ti}(\text{iOPr})_4$ 或 $\text{VO}(\text{acac})_2$ 和 $t\text{-BuOOH}$ 接触的步骤：

[0179]



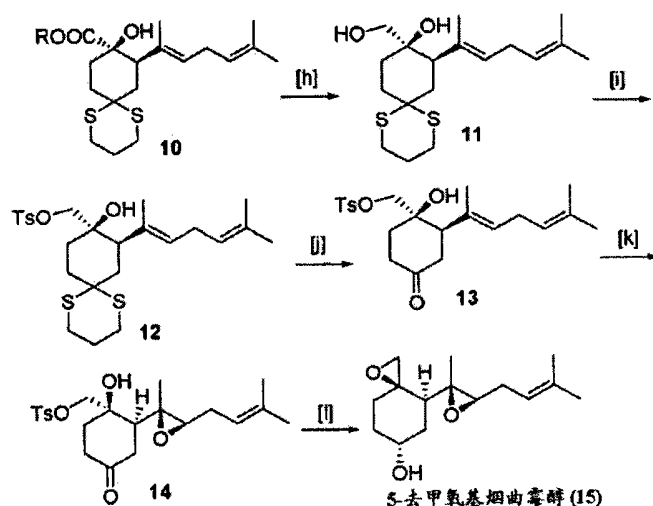
[0180] 其中 R^1 为甲苯磺酰基、甲磺酰基、三氟甲磺酰基或全氟丁磺酰基, 或者未取代或取代的芳基、烷基、烯基或炔基; R^2 为氢或 OR^3 , 其中 R^3 为 H、烷基、酰基、芳基、芳基烷基或烷基芳基; 并且 Y 为 $-\text{CH}_2-\text{R}^4$ 、 $-\text{CH}_2-\text{OR}^5$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^6$ 或 $-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^7$, 其中 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 中的每一个独立地为 H、烷基、酰基、芳基、芳基烷基、烷基芳基、三烷基甲硅烷基、甲氧基甲基、二烷基氨基、二芳基氨基或者烷基芳基氨基。在一些实施方案中, 存在 4\AA 分子筛。在其它的实施方案中, 不存在 4\AA 分子筛。

[0181] 以下流程 3 描绘了用于制备具有式 (VIII) 的酮环氧化物的实施方案, 其中 R^1 为甲苯磺酰基、甲磺酰基、三氟甲磺酰基或全氟丁磺酰基; R^2 为 H 和 Y 为甲基, 即化合物 14, 以及化合物 15, 即 5-去甲氧基烟曲霉醇。化合物 10a 或 10b 可通过在流程 3 中描绘的多步骤合成转化为 5-去甲氧基烟曲霉醇。用 LiAlH_4 平稳地还原化合物 10a 或 10b 可得到二醇 11。

在用对-甲苯磺酰基选择性地保护二醇 11 的伯羟基（如在 Hartung 等, Synthesis, 1997, 1433 中描述的那样, 其在此通过参照结合到本文中）后, 化合物 12 在标准 Corey 条件下的硫缩醛裂解（如在 Corey 等, J. Org. Chem. 1971, 36, 3553 中描述的那样, 其在此通过参照结合到本文中）可导致化合物 13。按照文献方法伴有稍微的改进, 化合物 13 用 $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ 的羟基指引的环氧化可导致化合物 14 (> 99% ee)。最后, 用 2.2 当量 **K-selectride®** 高度立体选择性地酮还原可实现形成环氧化物, 其可导致化合物 15。

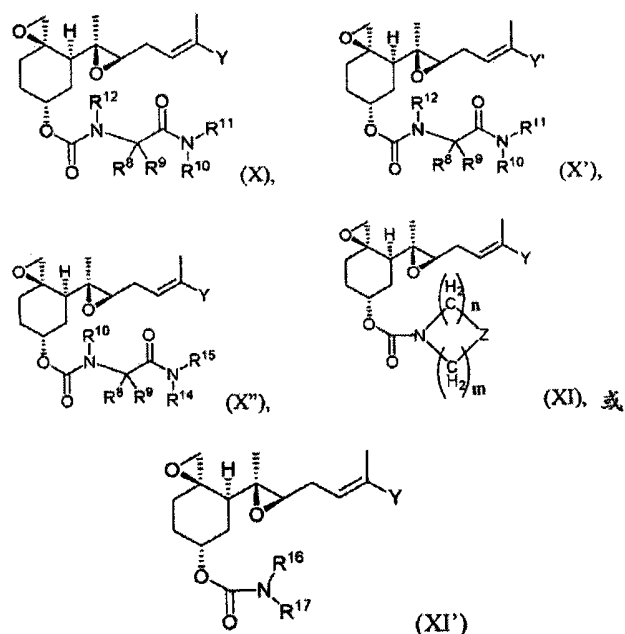
[0182] 流程 3

[0183]



[0184] 在进一步的实施方案中, 5-去甲氧基烟曲霉醇衍生物包括式 (X)、(X')、(X'')、(XI) 或 (XI') 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、多晶型物或者立体异构体:

[0185]

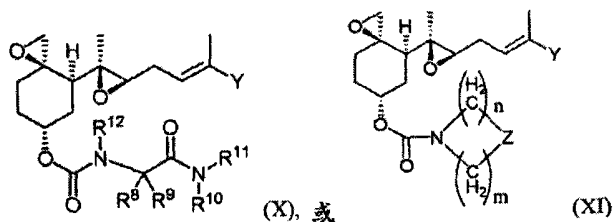


[0186] 其中 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{16} 和 R^{17} 中的每一个独立地为氢或者未取代或取代的芳基、烷基、环烷基、烯基、炔基、芳基烷基、烷基芳基、杂环烷基、杂芳基或者 $-(\text{CH}_2)_k-\text{N}_3$; Z 为键、亚甲基、O、S 或 NR^{13} ; Y 为 $-\text{CH}_2-\text{R}^4$ 、 $-\text{CH}_2-\text{OR}^5$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^6$ 或 $-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^7$; Y' 为 $-\text{CH}_2-\text{R}^4$ 、 $-\text{CH}_2-\text{OR}^5$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^6$ 或 $-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^7$, 其中 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 中的每一个独立地

为氢、烷基、芳基、芳基烷基、烷基芳基、三烷基甲硅烷基、甲氧基甲基、二烷基氨基、二芳基氨基或者烷基芳基氨基； R^4 为烷基、酰基、芳基、芳基烷基、烷基芳基、三烷基甲硅烷基、甲氧基甲基、二烷基氨基、二芳基氨基或者烷基芳基氨基； R^{14} 和 R^{15} 中的每一个独立地为 H、未取代或取代的芳基、杂芳基、环烷基例如环丙基和环戊基、烯基例如乙烯基和烯丙基、炔基例如丙-2-炔基、芳基烷基、烷基芳基或者 $-(CH_2)_k-N_3$ ； n 和 m 中的每一个独立地为 0-9 的整数，其中 n 和 m 的总和至少为 1；和 k 为 1-10 的整数，条件是 R^{14} 和 R^{15} 不同时为氢。

[0187] 在此也提供制备具有以下式 (X) 或 (XI) 的 5-去甲氧基烟曲霉醇衍生物或其立体异构体的方法：

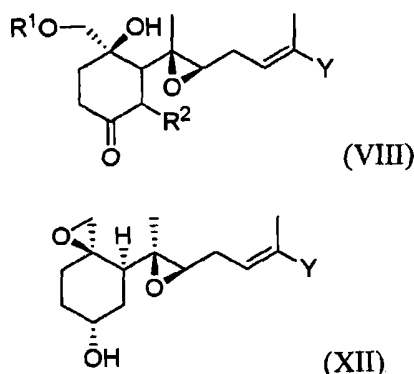
[0188]



[0189] 其中方法包括以下步骤：

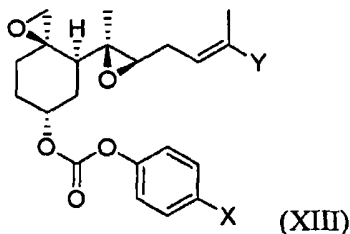
[0190] (a) 使包含以下式 (VIII) 的酮环氧化物或其立体异构体与碱反应，形成以下式 (XII) 的 5-去甲氧基烟曲霉醇或其立体异构体：

[0191]



[0192] (b) 在第一种碱存在下，使式 (XII) 的 5-去甲氧基烟曲霉醇或其立体异构体与氯甲酸苯酯接触，形成以下式 (XIII) 的活性中间体或其立体异构体：

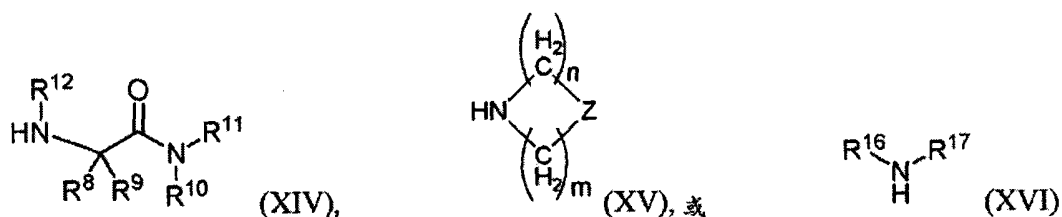
[0193]



[0194] 和

[0195] (c) 在第二种碱存在下，使式 (XIII) 的活性中间体与以下式 (XIV)、(XV) 或 (XVI) 的胺或其立体异构体反应：

[0196]

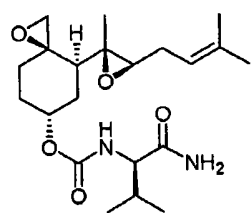


[0197] 其中 R^1 为甲苯磺酰基、甲磺酰基、三氟甲磺酰基或全氟丁磺酰基； X 为 NO_2 或氢； R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{16} 和 R^{17} 中的每一个独立地为氢、未取代或取代的芳基、烷基、环烷基、烯基、炔基、芳基烷基、烷基芳基、杂环烷基、杂芳基或者 $-(\text{CH}_2)_k-\text{N}_3$ ； Z 为键、亚甲基、 O 、 S 或者 NR^{13} ； Y 为 $-\text{CH}_2-\text{R}^4$ 、 $-\text{CH}_2-\text{OR}^5$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^6$ 或 $-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^7$ ，其中 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 中的每一个独立地为 H 、烷基、芳基、芳基烷基、烷基芳基、三烷基甲硅烷基、甲氧基甲基、二烷基氨基、二芳基氨基或者烷基芳基氨基；并且 n 和 m 中的每一个独立地为 0-9 的整数且 n 和 m 的总和至少为 1。

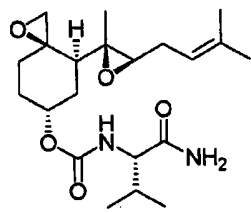
[0198] 在一些实施方案中，第一种碱与第二种碱中的每一个独立地为有机碱例如吡啶或三乙胺。在某些实施方案中，氯甲酸苯酯为未取代的氯甲酸苯酯或者氯甲酸对-硝基苯酯。

[0199] 在一些实施方案中，立体异构体为式 (X) 或 (XI) 的对映体。在其它的实施方案中，立体异构体为式 (X) 或 (XI) 的非对映体。在进一步的实施方案中，式 (X) 或 (XI) 的 5-去甲氧基烟曲霉醇衍生物具有如在此显示的结构 17a-ac 之一：

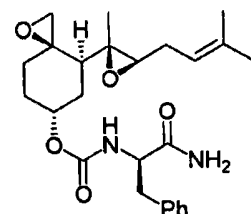
[0200]



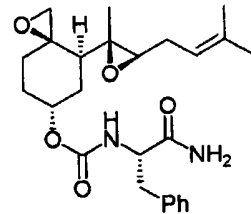
(17a),



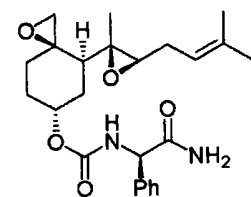
(17b),



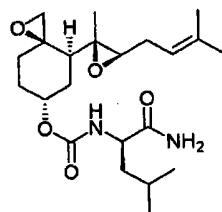
(17c),



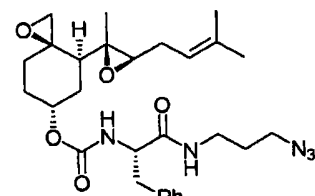
(17d),



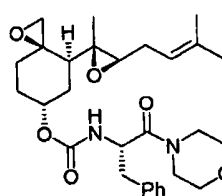
(17e),



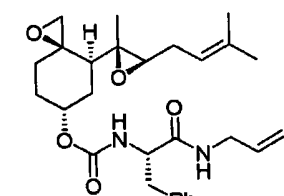
(17f),



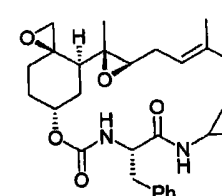
(17g),



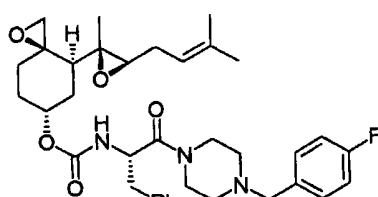
(17h),



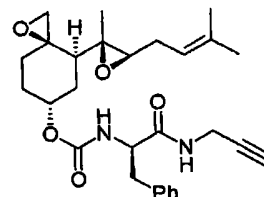
(17i),



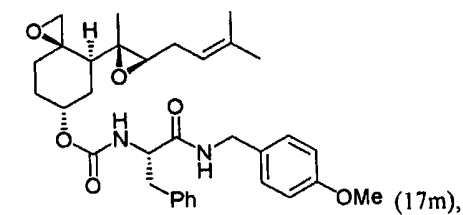
(17j),



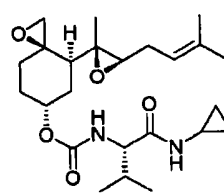
(17k),



(17l),

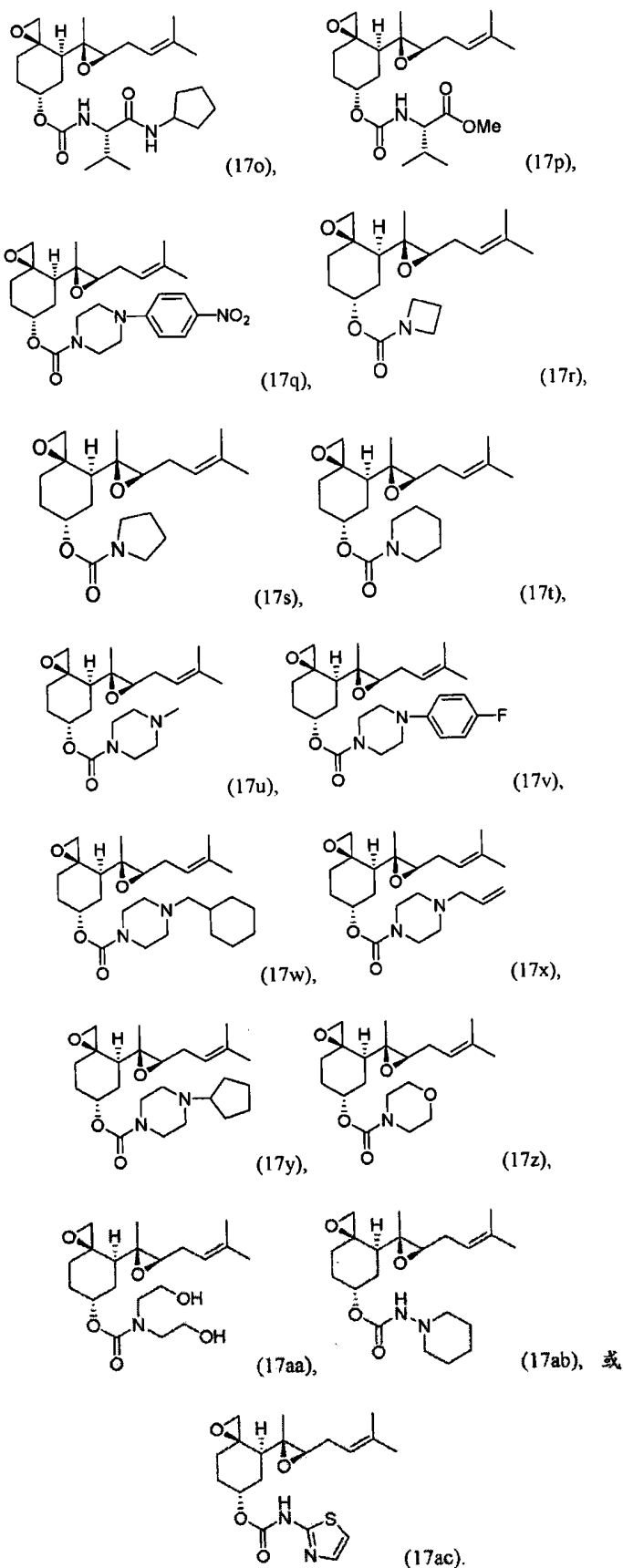


(17m),



(17n),

[0201]

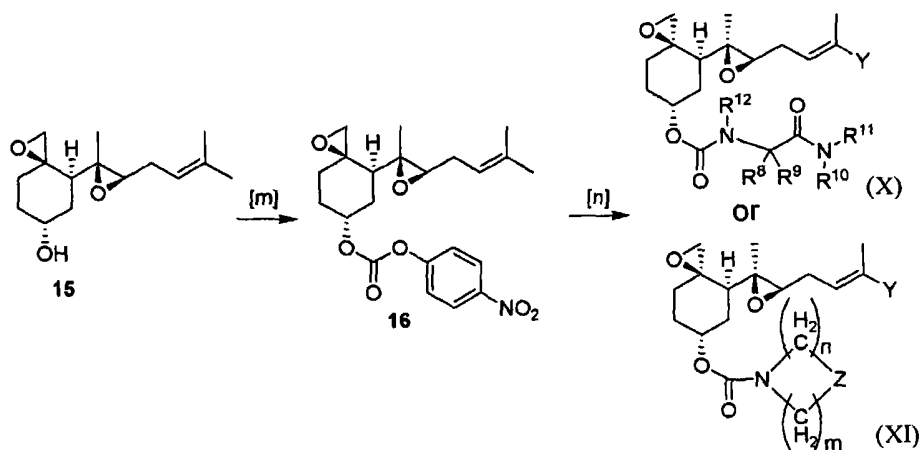


[0202] 以下流程 4 描绘了用于制备包含式 (X) 或 (XI) 的 5-去甲氧基烟曲霉醇衍生物的实施方案。如以上显示的所有衍生物 17a-ac 可采用如在流程 4 中描述的通法制备。通过

在 CH_2Cl_2 中的吡啶存在下,用氯甲酸对-硝基苯酯处理 5-去甲氧基烟曲霉醇 15 可制备酯中间体 16。按照在 Nozaki 等, *Bull. Chem. Soc. Japan.* 1988, 61, 2647 中描述的方法,在 DMAP 和三乙胺存在下,使酯中间体 16 与合适的胺反应可导致要求的衍生物 17a-ac 或者式 (X)、(X')、(X'')、(XI) 或 (XI'), 其在此通过参照结合到本文中。类似地,

[0203] 流程 4

[0204]



[0205] 在此公开的 5-去甲氧基烟曲霉醇衍生物可用作血管生成抑制剂或抗血管生成药物用于治疗、控制或者预防与血管生成相关的疾病。在一些实施方案中,与血管生成相关的疾病为癌症或肿瘤。在进一步的实施方案中,与血管生成相关的疾病为前列腺癌、肺癌、结肠直肠癌、膀胱癌、胰腺癌、子宫内膜癌、卵巢癌、皮肤黑色素瘤、白血病、非霍奇金淋巴瘤或者胰腺癌。

[0206] 除了癌症或肿瘤以外,在此公开的 5-去甲氧基烟曲霉醇衍生物可用于治疗、控制或者预防糖尿病性视网膜病、类风湿性关节炎、牛皮癣、肥胖症、慢性肾病或者肠道感染。在一些实施方案中,疾病为选自肠道微孢子虫病、猪带绦虫病 (taeniasis solium)、囊虫病、阿米巴病、异尖线虫病、贾第鞭毛虫病或者隐孢子虫病的肠道感染。

[0207] 在某些实施方案中,用于治疗、控制或者预防与血管生成相关的疾病或在此公开的其它疾病的方法包括给予在此公开的 5-去甲氧基烟曲霉醇衍生物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、多晶型物或者立体异构体。在其它的实施方案中,在此公开的疾病发生于哺乳动物。在进一步的实施方案中,哺乳动物为人。

[0208] 在另一方面,在此提供包含在此公开的 5-去甲氧基烟曲霉醇衍生物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、多晶型物或者立体异构体和药学上可接受的载体的药用组合物。

[0209] 在此公开的 5-去甲氧基烟曲霉醇衍生物可用作治疗或预防目的的药物或者药用组合物。具体地讲,5-去甲氧基烟曲霉醇衍生物可用于治疗性治疗的方法,方法包括给予哺乳动物 5-去甲氧基烟曲霉醇衍生物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、多晶型物或者立体异构体。因此,化合物可用于制备打算用于治疗人或动物体的用于治疗或预防目的的药物。

[0210] 药物可例如经输注进入肌肉、经气雾剂进入肺等直接体内给药。也能够采用离体 (ex vivo) 方法,方法包括自患者采集细胞 (骨髓干细胞、外周血淋巴细胞、肌细胞、神经细胞、神经元细胞、上皮细胞等), 给予患者所述化合物并再给予细胞。

[0211] 在此提供的 5-去甲氧基烟曲霉醇衍生物可用注射器或用适合于治疗呼吸道或粘

膜的任何其它相当的手段、系统例如吸入、滴注或雾化，经肌内、气管内、鼻内、脑内、胸膜内、肿瘤内、心内、胃内、腹腔内、表皮、静脉内或动脉内途径给药。其它的给药途径包括涂布霜剂、口服给药或本领域技术人员已知和可应用在此提供的化合物和组合物的任何其它方法。

[0212] 给药可通过多种不同的途径实现。一种途径是口服给予组合物例如丸剂、胶囊剂或混悬剂。这样的组合物可按照本领域已知的任何方法制备并且可包含多种惰性组分中的任何一种。用于这样组合物中的合适的赋形剂包括插入稀释剂（其可为固体材料、水溶液和 / 或油类）例如碳酸钙、碳酸钾或碳酸钠；乳糖；磷酸钙、磷酸钾或磷酸钠；水、花生油、落花生油、液体石蜡或橄榄油；成粒剂和崩解剂例如玉米淀粉、明胶或阿拉伯胶和 / 或润滑剂例如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石粉。可以但是不必存在的其它惰性组分包括一种或多种助悬剂（例如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、黄耆胶和阿拉伯胶）、增稠剂（例如蜂蜡、石蜡或鲸蜡醇）、分散或润湿剂、防腐剂（例如抗氧剂如抗坏血酸）、着色剂、甜味剂和 / 或矫味剂。

[0213] 药用组合物可用保护活性组分以防快速自体内消除的载体例如定时释放剂型或包衣制备。这样的载体包括控释剂型例如（但不限于）微囊化传递系统和可生物降解、可生物适配聚合物例如乙烯醋酸乙烯酯共聚物、聚酸酐、聚乙醇酸、聚原酸酯、聚乳酸、聚乙二醇、聚乙二醇醚及本领域普通技术人员已知的其它载体。

[0214] 在其它的实施方案中，提供了其中化合物作为加压气溶胶或喷雾剂型经吸入直接给予患者肺的方法。这样的剂型可包含多种用于肺内和 / 或鼻内吸入给药的已知气溶胶抛射剂中的任何一种。另外，可存在水，伴随存在或不存在任何的助溶剂、表面活性剂、稳定剂（例如抗氧剂、螯合剂、惰性气体（insert gases）和缓冲剂）。对于自多计量容器给予的组合物，通常加入抗菌剂。这样的组合物也可被过滤和灭菌并可被冻干以提供增强的稳定性和改善溶解性。

[0215] 药用组合物可以有效抑制或缓解疾病或病症的症状例如囊性纤维化和 / 或延迟疾病进展的量和频率给药。准确的治疗剂量和持续时间可根据经验采用已知的实验方法或通过用本领域已知的模型系统试验组合物并由此外推确定。剂量也可随着疾病严重性而变化。药用组合物可被配置并给药以发挥治疗有用的作用，同时使不合需要的副作用减至最下。显而易见的是对于任何具体患者，具体给药方案可根据个体需要随着时间的推移进行调整。

[0216] 如以上指出的那样，药用组合物可被给予哺乳动物以治疗、控制或者预防癌症、肿瘤、糖尿病性视网膜病、类风湿性关节炎、牛皮癣、肥胖症、慢性肾病或者肠道感染。可受益于给予在此提供的 5- 去甲氧基烟曲霉醇衍生物的患者为害有癌症、肿瘤、糖尿病性视网膜病、类风湿性关节炎、牛皮癣、肥胖症、慢性肾病或者肠道感染的那些患者。这样的患者可基于本领域熟知的标准规范进行鉴定。

[0217] 也提供通过静脉内、口服、滴注、吸入、局部、腹膜内、皮下或肌内途径给予药用组合物的方法。药用组合物例如可以胶囊剂、散剂、片剂、液体制剂、溶液剂和气溶胶化溶液剂的形式给药。

[0218] 本发明的另外特征和优点将被描述，并且部分地从该描述是显而易见的或者可通过本发明的实践领会。

[0219] 所提供组合物的剂量将依多种因素例如化合物的半衰期、化合物或其降解产物的潜在有害作用、给药途径、患者的病症等而变化。这样的因素能够由本领域技术人员确定。基于每天基准所给予的准确剂量水平当然意指由医生调整以提供最佳的治疗应答。

实施例

[0220] 制备 5- 去甲氧基烟曲霉醇及其衍生物和前体的方法对于化合物 4-16 和 17a-ac 有详细描述。详细公开落入以上描述的合成通法范围内并用于例证性说明以上描述的合成通法,其形成本公开的部分。提出这些实施例仅为例证性说明的目的并且不打算限制本公开的范围。

[0221] 化合物 4 的制备

[0222] 按照如下描述的流程 1 的步骤 a 制备化合物 4。使 1,3- 二噻烷溶于 THF 中并滴加 1.1 当量的 n-BuLi (2.5M 在己烷中) 处理,同时在 -78°C 下搅拌。于 -20°C 下继续搅拌 2 小时并使因此得到的阴离子冷却至 -78°C。加入 HMPA 并保持搅拌 15 分钟。向以上溶液中加入 1.1 当量的橙花基溴 2。于 -78°C 下搅拌 30 分钟后,向溶液中加入另一份 1.1 当量的 n-BuLi (2.5M 在己烷中)。继续搅拌 2 小时并在 -78°C 下滴加 1.1 当量的 3。将乙缩醛 4 经快速柱层析法纯化 (90% 产率)。

[0223] 化合物 4 通过以下实验数据表征: $R_f = 0.48$ (硅胶, 己烷 / EtOAc, 4 : 1) ;

[0224] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 5.26 (t, $J = 7.0\text{Hz}$, 1H), 5.12 (br s, 1H), 4.90 (t, $J = 4.5\text{Hz}$, 1H), 3.99-3.95 (m, 2H), 3.87-3.84 (m, 2H), 2.88-2.84 (m, 2H), 2.78-2.64 (m, 2H), 2.55 (d, $J = 7.0\text{Hz}$, 2H), 2.07-2.03 (m, 6H), 1.96-1.89 (m, 2H), 1.84-1.77 (m, 2H), 1.74 (d, $J = 1.2\text{Hz}$, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.61 (s, 3H); ^{13}C NMR (75.5MHz, CDCl_3) δ 138.3, 131.5, 124.0, 118.4, 104.1, 64.8, 52.9, 36.7, 32.2, 31.6, 28.9, 26.3, 25.9, 25.6, 25.1, 23.5, 17.5; IR (CH_2Cl_2) 2933, 1734 cm^{-1} ; LRMS (EI, 20eV) m/z 356 (M^+ , 4), 219 (100), 113 (55);

[0225] HRMS (EI) 理论值对于 $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{O}_2\text{S}_2[\text{M}]^+$ 356.1844, 实测值 356.1830。

[0226] 化合物 5 的制备

[0227] 按照如下描述的流程 1 的步骤 b 制备化合物 5。在氩气下,于 0°C 下,将 3 当量的 2,6- 二甲基吡啶和 2 当量的 TMSOTf 加入到 4 在 CH_2Cl_2 中的溶液中。在相同的温度下搅拌混合物 1 分钟,并向生成的混合物中加入 H_2O 且搅拌 30 分钟。醛 5 经快速柱层析法纯化 (80% 产率)。

[0228] 化合物 5 通过以下实验数据表征: $R_f = 0.50$ (硅胶, 己烷 / EtOAc, 4 : 1) ;

[0229] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 9.83 (t, $J = 1.1\text{Hz}$, 1H), 5.26 (dt, $J = 6.9, 1.1\text{Hz}$, 1H), 5.11 (br s, 1H), 2.87 (ddd, $J = 14.5, 9.0, 3.3\text{Hz}$, 2H), 2.75 (ddd, $J = 14.5, 7.0, 3.5\text{Hz}$, 2H), 2.63 (dt, $J = 7.5, 1.0\text{Hz}$, 2H), 2.54 (dd, $J = 7.0, 1.0\text{Hz}$, 2H), 2.28 (t, $J = 7.7\text{Hz}$, 2H), 2.08-2.07 (m, 4H), 2.00-1.90 (m, 2H), 1.74 (d, $J = 1.3\text{Hz}$, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.62 (s, 3H); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 201.1, 139.0, 131.8, 124.0, 118.2, 52.6, 39.7, 37.3, 32.4, 30.2, 26.4, 26.1, 25.7, 25.0, 23.6, 17.7; IR (CH_2Cl_2) 2929, 2869, 1723 cm^{-1} ;

[0230] LRMS (EI, 20eV) m/z 312 (M^+ , 2), 175 (100), 119 (8);

[0231] HRMS (EI) 理论值对于 $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{S}_2[\text{M}]^+$ 312.1582, 实测值 312.1581。

[0232] 化合物 6a 的制备

[0233] 按照如下描述的流程 1 的步骤 c 制备化合物 6a。于 -78°C 下,将 $t\text{-BuNC}$ (1.2 当量) 加入到化合物 5、吡啶 N-氧化物 (0.1 当量) 和 SiCl_4 (1.1 当量) 在 CH_2Cl_2 中的溶液中。于 0°C 下进一步搅拌 1 小时后,使溶液冷却至 -78°C 并向反应混合物中滴加 50 当量的干燥 MeOH 。于 -78°C 下搅拌 40 分钟后,将混合物滴加转移至剧烈搅拌着的、冰冷的 NaHCO_3 饱和水溶液中并在室温下进一步搅拌 2 小时。醛 6 经快速柱层析法纯化 (80% 产率)。

[0234] 化合物 6a 通过以下实验数据表征: $R_f = 0.12$ (硅胶, 己烷 / EtOAc , 4 : 1) ;

[0235] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 5.25 (t, $J = 6.9\text{Hz}$, 1H), 5.12 (br s, 1H), 4.24-4.20 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.87-2.77 (m, 5H), 2.55 (d, $J = 6.9\text{Hz}$, 2H), 2.07-1.95 (m, 9H), 1.80-1.75 (m, 1H), 1.74 (d, $J = 1.2\text{Hz}$, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.61 (s, 3H); ^{13}C NMR (75.5MHz, CDCl_3) δ 175.4, 138.6, 131.7, 124.1, 118.4, 70.1, 52.9, 52.5, 36.9, 32.9, 32.3, 29.5, 26.4, 26.0, 25.9, 25.6, 25.1, 23.6, 17.6; IR (CH_2Cl_2) 3548, 2969, 2936, 1736cm^{-1} ; LRMS (EI, 20eV) m/z 372 (M^+ , 3), 235 (100), 161 (31) ;

[0236] HRMS (EI) 理论值对于 $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{S}_2[\text{M}]^+$ 372.1793, 实测值 312.1801。

[0237] 化合物 8 的制备

[0238] 按照如下描述的流程 1 的步骤 e 制备化合物 8。使 1,3-二噻烷溶于 THF 中并滴加 1.1 当量的 $n\text{-BuLi}$ (2.5M 在己烷中) 处理,同时在 -78°C 下搅拌。于 -20°C 下继续搅拌 2 小时并使如此得到的阴离子冷却至 -78°C 。加入 HMPA 并保持搅拌 15 分钟。向以上溶液中加入 1.1 当量的橙花基溴 2。于 -78°C 下搅拌 30 分钟后,向溶液中加入另一份 1.1 当量的 $n\text{-BuLi}$ (2.5M 在己烷中)。继续搅拌 2 小时并将因此得到的阴离子用套管导入到 1.1 当量的 4-碘代丁酸叔丁基酯 9 在 THF/HMPA (10 : 1, 25mL) 中的于 -78°C 下的溶液中。不饱和酯 8 经快速柱层析法纯化 (70% 产率)。

[0239] 化合物 8 通过以下实验数据表征: $R_f = 0.42$ (硅胶, 己烷 / EtOAc , 9 : 1) ;

[0240] IR (CH_2Cl_2) 2974, 2934, 1724, 1245, 1152cm^{-1} ; ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 5.25 (t, $J = 6.9\text{Hz}$, 1H), 5.12 (m, 1H), 2.85-2.80 (m, 4H), 2.58 (d, $J = 6.9\text{Hz}$, 2H), 2.23 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 2.08-2.07 (m, 4H), 1.94-1.88 (m, 4H), 1.76-1.74 (m, 2H), 1.74 (s, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.45 (s, 9H); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 172.4, 138.2, 131.4, 124.0, 118.6, 79.9, 53.0, 37.2, 36.6, 35.3, 32.2, 28.0, 26.3, 26.0, 25.6, 25.1, 23.5, 20.1, 17.5; LRMS (EI, 20eV) m/z 398 (M^+ , 2), 261 (33), 205 (100), 145 (15) ;

[0241] HRMS (EI) 理论值对于 $\text{C}_{22}\text{H}_{38}\text{O}_2\text{S}_2^+[\text{M}^+]$ 398.2313, 实测值 398.2317。

[0242] 化合物 6b 的制备

[0243] 按照如下描述的流程 1 的步骤 f 制备化合物 6b。在氩气下,向冷却的 (-78°C) THF 中先后加入 4.0 当量二异丙基胺和 3.6 当量 $n\text{-BuLi}$ (2.5M 在己烷中)。于 0°C 下搅拌反应物 10 分钟,然后冷却至 -78°C ,然后滴加在 THF 中的 8。于 -78°C 下继续搅拌 1 小时,然后缓慢加入 2 当量的叔丁基过氧化氢 (5.5M 在癸烷中)。 α -羟基酯 6 经快速柱层析法纯化 (68% 产率)。

[0244] 化合物 6b 通过以下实验数据表征: $R_f = 0.31$ (硅胶, 己烷 / EtOAc , 4 : 1) ;

[0245] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 5.26 (t, $J = 6.9\text{Hz}$, 1H), 5.12 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 2.87-2.85 (m, 2H), 2.79-2.77 (m, 2H), 2.56 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 2H), 2.08-2.07 (m, 5H), 1.98-1.93 (m, 4H), 1.78 (m, 1H), 1.74 (s, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.50 (s, 9H); ^{13}C

NMR(100MHz, CDCl_3) δ 174.3, 138.5, 131.7, 124.1, 118.6, 82.5, 70.1, 52.9, 36.9, 32.6, 32.4, 29.4, 28.0, 26.4, 26.0(2), 25.7, 25.2, 23.6, 17.6; IR(CH_2Cl_2) 3685, 3041, 1720, 1605, 1159 cm^{-1} ; LRMS(EI, 20eV) m/z 414(M^+ , 1), 221(100), 153(14), 145(35);

[0246] HRMS(EI) 理论值对于 $\text{C}_{22}\text{H}_{38}\text{O}_3\text{S}_2^+[\text{M}^+]$ 414.2262, 实测值 414.2263。

[0247] 化合物 7a 的制备

[0248] 按照如下描述的流程 1 的步骤 d 制备化合物 7a。将化合物 6a 在无水 CH_2Cl_2 中的溶液在 0℃ 下用 10 当量的固体 NaHCO_3 和 1.2 当量的戴斯-马丁过碘烷 (Dess-Martin periodinane) 连续处理。酮酯 7a 经快速柱层析法纯化 (73% 产率)。

[0249] 化合物 7a 通过以下实验数据表征: $R_f = 0.31$ (硅胶, 己烷/EtOAc, 4 : 1);

[0250] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 5.25(t, $J = 7.0\text{Hz}$, 1H), 5.12(brs, 1H), 3.88(s, 3H), 2.96(t, $J = 7.1\text{Hz}$, 2H), 2.83-2.79(m, 2H), 2.70-2.65(m, 2H), 2.55(dd, $J = 7.0, 0.9\text{Hz}$, 2H), 2.39(t, $J = 7.1\text{Hz}$, 2H), 2.09-1.98(m, 5H), 1.90-1.85(m, 1H), 1.75(d, $J = 1.2\text{Hz}$, 3H), 1.69(s, 3H), 1.62(s, 3H); ^{13}C NMR(75.5MHz, CDCl_3) δ 192.6, 161.3, 139.3, 131.8, 124.0, 117.8, 53.0, 52.6, 37.3, 34.7, 32.3, 26.4, 26.1, 25.7, 24.8, 23.6, 17.7; IR(CH_2Cl_2) 2929, 2856, 1731 cm^{-1} ; LRMS(EI, 20eV) m/z 370(M^+ , 2), 233(100), 201(7);

[0251] HRMS(EI) 理论值对于 $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{S}_2[\text{M}]^+$ 370.1636, 实测值 370.1633。

[0252] 化合物 7b 的制备

[0253] 按照如下描述的流程 1 的步骤 d 制备化合物 7b。将化合物 6b 在无水 CH_2Cl_2 中的溶液在 0℃ 下用 10 当量的固体 NaHCO_3 和 1.2 当量的戴斯-马丁过碘烷连续处理。酮酯 7b 经快速柱层析法纯化 (73% 产率)。

[0254] 化合物 7b 通过以下实验数据表征: $R_f = 0.56$ (硅胶, 己烷/EtOAc, 4 : 1);

[0255] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 5.26(t, $J = 6.3\text{Hz}$, 1H), 5.12(m, 1H), 2.90(t, $J = 7.1\text{Hz}$, 2H), 2.88-2.81(m, 2H), 2.71-2.63(m, 2H), 2.54(d, $J = 7.0\text{Hz}$, 2H), 2.35(t, $J = 7.3\text{Hz}$, 2H), 2.08-2.05(m, 5H), 1.95-1.85(m, 1H), 1.75(d, $J = 2.7\text{Hz}$, 3H), 1.69(s, 3H), 1.62(s, 3H), 1.55(s, 9H); ^{13}C NMR(75MHz, CDCl_3) δ 194.2, 160.3, 139.1, 131.7, 124.0, 117.8, 83.7, 52.6, 37.2, 34.4, 32.3, 32.1, 27.7, 26.4, 26.1, 25.7, 24.8, 23.6, 17.6; IR(CH_2Cl_2) 2977, 1719, 1160 cm^{-1} ; LRMS(EI, 20eV) m/z 412(M^+ , 3), 279(19), 219(55), 167(45), 149(100);

[0256] HRMS(EI) 理论值对于 $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{O}_3\text{S}_2^+[\text{M}^+]$ 412.2106, 实测值 412.2112。

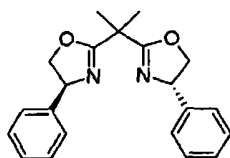
[0257] 化合物 10a 和 10b 的制备

[0258] 化合物 10 可通过优选的不饱和 α -酮酯即化合物 7 的烯环合制备。烯环合可用酸例如路易斯酸催化。用路易斯酸催化的这样烯环合的一个实施方案在流程 2 即步骤 g 中图解说明。

[0259] 用 $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ 和 Ph-box 催化的分子内羰基烯反应

[0260] 于室温下, 在活化的 4Å MS 粉末 (500mg 每 mmol 底物) 存在下, 使 (S, S)-Ph-box (0.22 当量) 和三氟甲磺酸铜 ($\text{Cu}(\text{OTf})_2$, 0.2 当量) 的混合物在 CH_2Cl_2 中混合 0.5 小时。然后加入在 CH_2Cl_2 中的化合物 7。通过薄硅胶垫过滤反应内容物, 然后浓缩, 得到分析纯的化合物。

[0261]



(S,S)-Ph-box

[0262] 用 $\text{Cu}(\text{SbF}_6)_2$ 和 Ph-box 催化的分子内羰基烯反应

[0263] 化合物 10a 的制备

[0264] 按照如下描述的流程 2 的步骤 g 制备化合物 10a。使 0.22 当量的 (S,S)-Ph-box、0.20 当量的 CuCl_2 和 0.44 当量的 AgSbF_6 在 CH_2Cl_2 中于室温下混合 8 小时,然后通过棉制品过滤为活化的 4\AA MS 粉末 (500mg 每 mmol 底物)。然后加入在 CH_2Cl_2 中的化合物 7a。通过薄硅胶垫过滤反应内容物,然后浓缩,得到分析纯的化合物。

[0265] 化合物 10a 通过以下实验数据表征: $R_f = 0.35$ (硅胶, 己烷/EtOAc, 4 : 1);

[0266] $[\alpha]_D^{23} = -2.4^\circ$ ($c = 0.50$, CH_2Cl_2); ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 5.21 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H), 5.05–5.02 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.02 (s, 1H), 2.95–2.85 (m, 3H), 2.80–2.75 (m, 2H), 2.64 (t, $J = 6.9\text{Hz}$, 2H), 2.32 (dt, $J = 13.7, 4.2\text{Hz}$, 1H), 2.26 (t, $J = 13.2\text{Hz}$, 1H), 2.20–1.17 (m, 1H), 2.13–1.09 (m, 2H), 2.07–1.98 (m, 2H), 1.68 (d, $J = 1.2\text{Hz}$, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.59–1.58 (m, 1H); ^{13}C NMR (125MHz, CDCl_3) δ 176.8, 133.8, 131.9, 127.9, 122.7, 76.5, 52.5, 49.8, 47.4, 37.3, 32.4, 31.8, 26.9, 26.3, 26.1, 25.6, 17.7, 15.5; IR (CH_2Cl_2) 3542 (br), 2936, 2877, 1732 cm^{-1} ; LRMS (EI, 20eV) m/z 370 (M^+ , 5), 295 (15), 153 (100), 136 (91);

[0267] HRMS (EI) 理论值对于 $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{S}_2[M]^+$ 370.1636, 实测值 370.1640。

[0268] 化合物 10b 的制备

[0269] 按照如下描述的流程 2 的步骤 g 制备化合物 10b。使 0.22 当量的 (S,S)-Ph-box、0.20 当量的 CuCl_2 和 0.44 当量的 AgSbF_6 在 CH_2Cl_2 中于室温下混合 8 小时,然后通过棉制品过滤为活化的 4\AA MS 粉末 (500mg 每 mmol 底物)。然后加入在 CH_2Cl_2 中的化合物 7b。通过薄硅胶垫过滤反应内容物,然后浓缩,得到分析纯的化合物。

[0270] 化合物 10b 通过以下实验数据表征: $R_f = 0.58$ (硅胶, 己烷/EtOAc, 4 : 1);

[0271] $[\alpha]_D^{23} = +12.6^\circ$ ($c = 1.0$, CH_2Cl_2 , 96% ee); ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 5.28 (dt, $J = 2.8\text{Hz}, 7.0\text{Hz}$, 1H), 5.05–5.04 (m, 1H), 3.14 (s, 1H), 2.92–2.87 (m, 1H), 2.87–2.79 (m, 2H), 2.78–2.75 (m, 2H), 2.65–2.64 (m, 2H), 2.28–2.20 (m, 2H), 2.14–1.97 (m, 6H), 1.67 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.45 (s, 9H); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 175.6, 134.3, 131.5, 127.6, 122.9, 82.4, 76.2, 49.8, 47.0, 37.8, 32.7, 32.6, 28.0, 26.9, 26.3, 26.1, 25.6, 17.6, 15.1; IR (CH_2Cl_2) 3039, 1713, 1163, 1132 cm^{-1} ; HRMS (EI) 理论值对于 $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{O}_3\text{S}_2[M]^+$ 412.2106, 实测值 412.2106。

[0272] 制备 5-去甲氧基烟曲霉醇方法的优选实施方案在流程 3 中图解说明。

[0273] 化合物 11 的制备

[0274] 按照如下描述的流程 3 的步骤 h 制备化合物 11。在 0°C 下,向 2 当量的 LiAlH_4 在 THF 中的混悬液中缓慢加入在 THF 中的化合物 10。于 0°C 下搅拌 30 分钟后,用 Et_2O 稀释反应内容物。化合物 11 经快速柱层析法纯化 (99% 产率)。 $R_f = 0.58$ (硅胶, 己烷/EtOAc,

1 : 1)。

[0275] 化合物 11 通过以下实验数据表征： $R_f = 0.58$ (硅胶, 己烷/EtOAc, 1 : 1) ;

[0276] $[\alpha]_D^{23} = +5.7^\circ$ ($c = 1.0$, CH_2Cl_2); ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 5.30 (t, $J = 7.0\text{Hz}$, 1H), 5.08 (t, $J = 7.1\text{Hz}$, 1H), 3.55 (d, $J = 11.2\text{Hz}$, 1H), 3.30 (d, $J = 11.2\text{Hz}$, 1H), 2.90 (m, 2H), 2.76–2.70 (m, 4H), 2.49 (dd, $J = 12.9, 3.1\text{Hz}$, 1H), 2.16–2.00 (m, 8H), 1.76 (td, $J = 13.6, 4.7\text{Hz}$, 1H), 1.73 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.60 (m, 1H); ^{13}C NMR (75MHz, CDCl_3) δ 136.3, 132.0, 127.0, 122.2, 72.6, 69.7, 50.0, 47.3, 37.9, 32.6, 30.8, 26.8, 26.2, 26.0, 25.8, 25.6, 17.7, 16.4; IR (CH_2Cl_2) 3606, 3550, 2933, 1031 cm^{-1} ; LRMS (EI, 20eV) m/z 342 (M^+ , 38), 324 (36), 273 (100), 195 (87), 145 (59);

[0277] HRMS (EI) 理论值对于 $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{S}_2^+ [\text{M}^+ - 2\text{H}]$ 340.1531, 实测值 340.1520。

[0278] 化合物 12 的制备

[0279] 按照如下描述的流程 3 的步骤 i 制备化合物 12。将化合物 11 在 CH_2Cl_2 中的溶液在 0°C 下用 3 当量的 DABCO 和 2 当量的 TsCl 以小份连续处理。于 0°C 下搅拌如此得到的浆状物 30 分钟。将甲苯磺酰基-保护的醇化合物 12 经快速柱层析法纯化 (91% 产率)。

[0280] 化合物 12 通过以下实验数据表征： $R_f = 0.34$ (硅胶, 己烷/EtOAc, 4 : 1) ;

[0281] $[\alpha]_D^{23} = +6.1^\circ$ ($c = 1.0$, CH_2Cl_2); ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.77 (d, $J = 8.3\text{Hz}$, 2H), 7.35 (d, $J = 8.3\text{Hz}$, 2H), 5.20 (td, $J = 6.9, 1.0\text{Hz}$, 1H), 5.02 (m, 1H), 3.87 (d, $J = 9.8\text{Hz}$, 1H), 3.74 (d, $J = 9.8\text{Hz}$, 1H), 2.91–2.85 (m, 2H), 2.74–2.70 (m, 2H), 2.65 (t, $J = 7.0\text{Hz}$, 2H), 2.48 (dd, $J = 12.9\text{Hz}, 3.2\text{Hz}$, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.22 (t, $J = 13.3\text{Hz}$, 1H), 2.09–2.08 (m, 1H), 2.04–1.97 (m, 4H), 1.81 (td, $J = 18.2\text{Hz}, 4.2\text{Hz}$, 1H), 1.75 (s, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.60–1.58 (m, 1H); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 144.9, 134.3, 132.6, 131.9, 129.8, 127.9, 127.8, 122.4, 75.8, 71.3, 49.7, 46.2, 37.6, 32.3, 30.8, 26.8, 26.3, 26.0, 25.8, 25.6, 21.6, 17.7, 16.2; IR (CH_2Cl_2) 3064, 1605, 1417, 1178 cm^{-1} ; LRMS (EI, 20eV) m/z 497 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 8), 253 (35), 172 (42), 145 (100), 107 (60);

[0282] HRMS (EI) 理论值对于 $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{O}_4\text{S}_3 [\text{M}^+]$ 496.1776, 实测值 496.1775。

[0283] 化合物 13 的制备

[0284] 按照如下描述的流程 3 的步骤 j 制备化合物 13。在室温下, 将化合物 12 在 Et_2O 中的溶液迅速加入到 4 当量 NCS 和 4.5 当量 AgNO_3 在 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (4 : 1) 中的充分搅拌的溶液中。搅拌混合物 1 分钟并以 0.5 分钟间隔用饱和 Na_2SO_3 水溶液、饱和 Na_2CO_3 水溶液和盐水连续处理。将所期望的酮 13 经快速柱层析法纯化 (84% 产率)。

[0285] 化合物 13 通过以下实验数据表征： $R_f = 0.11$ (硅胶, 己烷/EtOAc, 4 : 1) ;

[0286] m. p. = 42.5–44.0 $^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D^{23} = -3.1^\circ$ ($c = 1.0$, CH_2Cl_2); ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.78 (d, $J = 8.3\text{Hz}$, 2H), 7.37 (d, $J = 8.3\text{Hz}$, 2H), 5.17 (td, $J = 7.0\text{Hz}, 0.8\text{Hz}$, 1H), 5.00 (m, 1H), 4.00 (d, $J = 10.0\text{Hz}$, 1H), 3.79 (d, $J = 10.0\text{Hz}$, 1H), 2.96 (t, $J = 14.0\text{Hz}$, 1H), 2.67 (m, 1H), 2.65 (t, $J = 6.6\text{Hz}$, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.42 (dd, $J = 13.9, 4.0\text{Hz}$, 1H), 2.34 (s, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.10–2.04 (m, 2H), 1.70 (td, $J = 14.0, 5.0\text{Hz}$, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.60 (s, 3H); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 210.5, 145.2, 132.9, 132.4, 132.2, 129.9, 128.6, 127.9, 122.0, 75.2, 71.0, 51.4, 41.7, 36.1, 34.6, 26.8, 25.5, 21.6, 17.7, 14.5; IR (CH_2Cl_2) 3050, 1713, 1605, 1178 cm^{-1} ; LRMS (EI, 20eV) m/z 406 (M^+ , 3), 337 (15), 165 (27), 155 (100),

120 (70) ;

[0287] HRMS(EI) 理论值对于 $C_{22}H_{30}O_5S^+[M^+]$ 406. 1814, 实测值 406. 1799。

[0288] 化合物 14 的制备

[0289] 按照如下描述的流程 3 的步骤 k 制备化合物 14。将 1 当量 $Ti(OiPr)_4$ 加入到化合物 13 在含有 4Å 分子筛 (500mg/mmol) 的 CH_2Cl_2 中的冷 ($-25^\circ C$) 溶液中。搅拌混合物 15 分钟并加入 2 当量 BuOOH (5. 5M 在癸烷中)。使反应进行 12 小时并加入 2 当量 Me_2S 。化合物 14 经快速柱层析法纯化 (91% 产率)。 $R_f = 0. 39$ (硅胶, 己烷 /EtOAc, 1 : 1)。

[0290] 化合物 14 通过以下实验数据表征 : $R_f = 0. 39$ (硅胶, 己烷 /EtOAc, 1 : 1) ;

[0291] m. p. 81. 5–83. 0 $^\circ C$; $[\alpha]_D^{23} = -3. 4^\circ$ ($c = 1. 0$, CH_2Cl_2 , >99% ee); 1H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 7. 80 (d, $J = 8. 0$ Hz, 2H), 7. 38 (d, $J = 8. 0$ Hz, 2H), 5. 11 (t, $J = 7. 3$ Hz, 1H), 4. 14 (d, $J = 9. 9$ Hz, 1H), 4. 08 (d, $J = 9. 9$ Hz, 1H), 2. 94 (s, 1H), 2. 80–2. 70 (m, 2H), 2. 68–2. 58 (m, 1H), 2. 47 (s, 3H), 2. 33–2. 20 (m, 3H), 2. 20–2. 05 (m, 1H), 1. 90 (m, 1H), 1. 84–1. 78 (m, 2H), 1. 77 (s, 3H), 1. 64 (s, 3H), 1. 34 (s, 3H) ; ^{13}C NMR (75MHz, $CDCl_3$) δ 209. 2, 145. 4, 135. 5, 132. 4, 130. 1, 128. 0, 117. 6, 73. 8, 71. 4, 63. 3, 61. 9, 47. 5, 39. 3, 35. 9, 34. 7, 29. 7, 27. 4, 25. 7, 21. 7, 18. 0 ; IR (CH_2Cl_2) 2929, 1754, 1722, 1600, 1365, 1190, 1178, 976 cm^{-1} ; LRMS (EI, 20eV) m/z 404 (M^+ , 53), 335 (14), 250 (36), 219 (100), 163 (41), 109 (80) ;

[0292] HRMS(EI) 理论值对于 $C_{22}H_{28}O_5S^+[M^+-H_2O]$ 404. 1657, 实测值 404. 1656。

[0293] 化合物 15 的制备

[0294] 按照如下描述的流程 3 的步骤 1 制备化合物 15。将 2. 2 当量的 K-selectride® (1M 在 THF 中) 加入到化合物 14 在 THF 中的冷 ($-78^\circ C$) 溶液中。搅拌混合物 30 分钟。化合物 15 经快速柱层析法纯化 (94% 产率)。

[0295] 化合物 15 通过以下实验数据表征 : $R_f = 0. 31$ (硅胶, 己烷 /EtOAc, 1 : 1) ;

[0296] $[\alpha]_D^{23} = -9. 6^\circ$ ($c = 1. 0$, CH_2Cl_2); 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 5. 18 (t, $J = 7. 5$ Hz, 1H), 4. 31 (t, $J = 2. 8$ Hz, 1H), 2. 87 (d, $J = 4. 3$ Hz, 1H), 2. 71 (dd, $J = 7. 2, 5. 8$ Hz, 1H), 2. 53 (d, $J = 4. 3$ Hz, 1H), 2. 41–2. 38 (m, 1H), 2. 24 (td, $J = 13. 3, 4. 9$ Hz, 1H), 2. 13–2. 10 (m, 1H), 2. 01–1. 94 (m, 2H), 1. 91–1. 84 (m, 3H), 1. 81–1. 78 (m, 1H), 1. 75 (s, 3H), 1. 65 (s, 3H), 1. 15 (s, 3H), 1. 09 (dt, $J = 13. 7, 3. 2$ Hz, 1H) ; ^{13}C NMR (100MHz, $CDCl_3$) δ 134. 9, 118. 3, 65. 5, 64. 2, 60. 5, 59. 6, 51. 1, 42. 1, 33. 1, 30. 1, 29. 1, 27. 5, 25. 7, 18. 0, 13. 6 ; IR (CH_2Cl_2) 3495, 2941, 1606, 1487, 1386, 1083, 984, 950 cm^{-1} ; LRMS (EI, 20eV) m/z 252 (M^+ , 1), 165 (57), 153 (91), 135 (100), 111 (81) ;

[0297] HRMS(EI) 理论值对于 $C_{15}H_{24}O_3^+[M^+]$ 252. 1725, 实测值 252. 1724。

[0298] 在一些实施方案中, 可按照在流程 4 中显示的流程制备 5- 去甲氧基烟曲霉醇衍生物。

[0299] 化合物 16 的制备

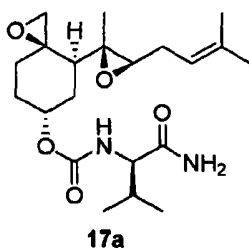
[0300] 按照如下描述的流程 4 的步骤 m 制备化合物 16。向氯甲酸对 - 硝基苯酯 (60. 5mg, 0. 30mmol) 在 CH_2Cl_2 (2mL) 中的溶液中加入干燥吡啶 (32. 5 μL , 0. 40mmol)。即刻形成白色沉淀。滴加化合物 15 (25. 2mg, 0. 10mmol) 在 CH_2Cl_2 (1mL) 中的溶液。在室温下搅拌混合物 45 分钟, 然后用 Et_2O (30mL) 稀释。用水 (3x10mL) 和盐水洗涤生成的混合物, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并减压浓缩。

[0301] 用于制备化合物 17a-ac 的通法

[0302] 按照如下描述的流程 4 的步骤 n 制备化合物 17a-ac。在室温下,使来自步骤 [m] 的黄色残余物溶于 CH_2Cl_2 (2mL) 中,并加入合适的胺 (0.11mmol)、DMAP (1.22mg, 0.010mmol) 和三乙胺 (21 μL , 0.15mmol)。在室温下搅拌 3 小时后,用冷的饱和 NaHCO_3 水溶液猝灭反应并用 Et_2O (30mL) 提取。用水和盐水洗涤合并的有机层,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并减压浓缩。黄色残余物经快速硅胶柱层析法纯化,得到化合物 17a-ac 之一。

[0303] 化合物 17a-ac 通过以下实验数据表征:

[0304]

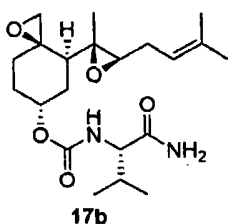


[0305] 化合物 17a 通过以下实验数据表征:无色的油; $R_f = 0.34$ (硅胶, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, 2 : 3);

[0306] $[\alpha]_D^{23} = -4.2^\circ$ ($c = 2.0$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3 , 50 $^\circ\text{C}$) δ 5.61 (br s, 1H), 5.45 (br s, 1H), 5.20–5.17 (m, 3H), 3.94 (br s, 1H), 2.87 (d, $J = 4.4\text{Hz}$, 1H), 2.73–2.69 (m, 1H), 2.51 (d, $J = 4.4\text{Hz}$, 1H), 2.39–2.33 (m, 1H), 2.18–2.07 (m, 4H), 1.98 (td, $J = 12.9$, 2.6Hz, 1H), 1.93–1.85 (m, 2H), 1.78 (dd, $J = 12.6$, 3.8Hz, 1H), 1.74 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.14–1.10 (m, 4H), 1.01 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 0.97 (d, $J = 6.9\text{Hz}$, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (125MHz, CDCl_3) δ 173.5, 156.0, 135.0, 118.3, 69.9, 64.1, 60.2, 59.8, 59.2, 51.1, 43.1, 31.0, 30.3, 30.1, 29.7, 27.9, 25.7, 19.2, 18.0, 17.9, 135; IR (CHCl_3) 3432, 2969, 1691, 1522, 1217 cm^{-1} ; LRMS (EI, 20eV) m/z 350 (1), 235 (33), 136 (100);

[0307] HRMS (EI) 理论值对于 $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{NO}_4$ $[\text{M}-\text{CONH}_2]^+$ 350.2331, 实测值 350.2330。

[0308]



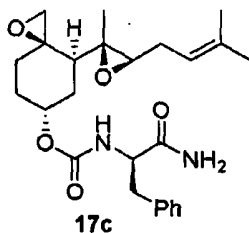
[0309] 化合物 17b 通过以下实验数据表征:无色的油; $R_f = 0.31$ (硅胶, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, 2 : 3);

[0310] $[\alpha]_D^{23} = -5.1^\circ$ ($c = 1.5$, CDCl_3); $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 5.97 (br s, 1H), 5.55 (br s, 1H), 5.23–5.15 (m, 3H), 4.02–4.00 (m, 1H), 2.90 (d, $J = 4.3\text{Hz}$, 1H), 2.70 (t, $J = 6.0\text{Hz}$, 1H), 2.55 (d, $J = 4.3\text{Hz}$, 1H), 2.39–2.33 (m, 1H), 2.18–2.07 (m, 5H), 1.98–1.94 (m, 3H), 1.77–1.74 (m, 4H), 1.65 (s, 3H), 1.14–1.11 (m, 4H), 0.99 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 0.96 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (125MHz, CDCl_3) δ 173.4, 156.0, 135.0, 118.3, 70.0, 64.1, 60.2, 59.8, 59.2, 51.1, 43.1, 30.7, 30.3, 29.8, 27.9, 27.6, 25.7, 19.2, 18.0, 17.7, 13.5; IR (CDCl_3) 3416, 2980, 1692, 1504, 1216 cm^{-1} ; LRMS (EI, 20eV) m/z 350 (5), 235 (22),

136 (100) ;

[0311] HRMS(EI) 理论值对于 $C_{20}H_{32}NO_4[M-CONH_2]^+$ 350. 2331, 实测值 350. 2335。

[0312]

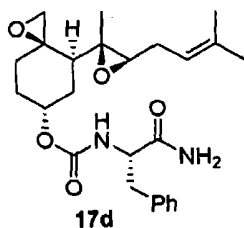


[0313] 化合物 17c 通过以下实验数据表征 : 无色的油 ; $R_f = 0.44$ (硅胶, $CH_2Cl_2/EtOAc$, 2 : 3) ;

[0314] $[\alpha]_D^{23} = -4.9^\circ$ ($c = 2.7$, $CDCl_3$); 1H NMR (500MHz, $CDCl_3$, 50 °C) δ 7.32-7.27 (m, 2H), 7.23-7.22 (m, 3H), 5.50 (br s, 2H), 5.21-5.16 (m, 3H), 4.33 (br s, 1H), 3.07-3.06 (m, 2H), 2.87 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 2.70 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 2.51 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 2.38-2.33 (m, 1H), 2.16-2.03 (m, 3H), 1.97 (td, $J = 13.5, 2.7$ Hz, 1H), 1.90-1.88 (m, 2H), 1.75-1.72 (m, 4H), 1.66 (s, 3H), 1.13-1.10 (m, 4H); ^{13}C NMR (150MHz, $CDCl_3$) δ 173.0, 155.4, 136.4, 135.0, 129.4, 128.8, 127.1, 118.3, 70.0, 64.1, 60.2, 59.2, 55.8, 51.1, 43.0, 38.6, 30.2, 29.7, 27.8, 27.6, 25.8, 18.0, 13.5; IR ($CDCl_3$) 3407, 2954, 1693, 1601, 1497, 1216 cm^{-1} ; LRMS (EI, 20eV) m/z 425 (39), 284 (50), 146 (100), 136 (100) ;

[0315] HRMS(EI) 理论值对于 $C_{25}H_{32}NO_4[M-H_2O]^+$ 424. 2362, 实测值 424. 2346。

[0316]



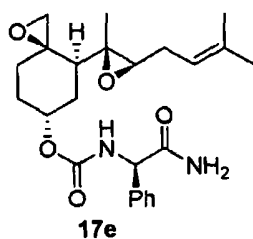
[0317] 化合物 17d 通过以下实验数据表征 : 无色的油 ; $R_f = 0.37$ (硅胶, $CH_2Cl_2/EtOAc$, 2 : 3) ;

[0318] $[\alpha]_D^{23} = -8.6^\circ$ ($c = 0.60$, $CDCl_3$); 1H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 7.31-7.21 (m, 5H), 5.76 (br s, 1H), 5.37 (br s, 1H), 5.19-5.15 (m, 3H), 4.46-4.40 (m, 1H), 3.10 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.89 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 2.68 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 2.54 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 2.40-2.35 (m, 1H), 2.16-2.04 (m, 4H), 2.01-1.88 (m, 3H), 1.75 (s, 4H), 1.65 (s, 3H), 1.13-1.08 (m, 4H); ^{13}C NMR (125MHz, $CDCl_3$) δ 173.0, 155.5, 136.5, 135.0, 129.3, 128.8, 127.1, 118.3, 70.1, 64.1, 60.2, 59.2, 55.7, 51.1, 43.0, 38.4, 30.2, 29.7, 27.8, 27.5, 25.7, 18.0, 13.4; IR ($CDCl_3$) 3403, 2946, 1693, 1605, 1500, 1223 cm^{-1} ;

[0319] LRMS (EI, 20eV) m/z 398 (1), 301 (11), 235 (11), 146 (79), 136 (100) ;

[0320] HRMS(EI) 理论值对于 $C_{25}H_{32}NO_4[M-H_2O]^+$ 398. 2331, 实测值 398. 2334。

[0321]

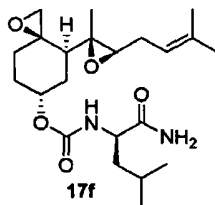


[0322] 化合物 17e 通过以下实验数据表征：无色的油； $R_f = 0.37$ （硅胶， $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ ，2 : 3）；

[0323] $[\alpha]_D^{23} = -23.1^\circ$ ($c = 1.8$, CDCl_3)； $^1\text{H NMR}$ (500M, CDCl_3 , 50°C) δ 7.39–7.30 (m, 5H), 5.83 (br s, 1H), 5.49 (br s, 2H), 5.18 (t, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H), 5.14 (br s, 2H), 2.85 (d, $J = 4.4\text{Hz}$, 1H), 2.69 (t, $J = 6.3\text{Hz}$, 1H), 2.48 (d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H), 2.37–2.32 (m, 1H), 2.16–2.10 (m, 1H), 2.06–1.87 (m, 5H), 1.75–1.74 (m, 4H), 1.65 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.10 (br s, 1H)； $^{13}\text{C NMR}$ (125MHz, CDCl_3) δ 171.9, 155.2, 137.8, 135.0, 129.2, 128.7, 127.4, 118.3, 69.9, 64.1, 60.2, 59.2, 58.5, 51.1, 43.0, 30.3, 29.7, 27.8, 27.6, 25.7, 18.0, 13.4；IR (CDCl_3) 3416, 2954, 1698, 1605, 1496, 1047 cm^{-1} ；LRMS (EI, 20eV) m/z 384 (15), 235 (21), 176 (38), 136 (100)；

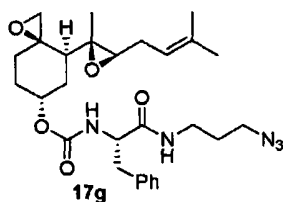
[0324] HRMS (EI) 理论值对于 $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{NO}_4$ $[\text{M}-\text{CONH}_2]^+$ 384.2175, 实测值 384.2180。

[0325]



[0326] 化合物 17f 通过以下实验数据表征：无色的油； $R_f = 0.40$ （硅胶， $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ ，2 : 3）； $[\alpha]_D^{23} = -4.2^\circ$ ($c = 2.1$, CDCl_3)； $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3 , 50°C) δ 5.94 (br s, 1H), 5.47 (br s, 1H), 5.20–5.17 (m, 2H), 5.01–4.98 (m, 1H), 4.13 (br s, 1H), 2.87 (d, $J = 4.4\text{Hz}$, 1H), 2.76–2.67 (m, 1H), 2.51 (d, $J = 4.4\text{Hz}$, 1H), 2.38–2.33 (m, 1H), 2.16–2.08 (m, 3H), 1.98 (td, $J = 13.6, 2.7\text{Hz}$, 1H), 1.92–1.85 (m, 2H), 1.78–1.67 (m, 5H), 1.65 (s, 3H), 1.55–1.48 (m, 1H), 1.15–1.11 (m, 4H), 0.96 (表观 t, $J = 6.3\text{Hz}$, 6H)； $^{13}\text{C NMR}$ (150MHz, CDCl_3)，两种构象异构体 δ 175.7, 174.8, 155.9, 155.5, 135.0, 118.2, 118.1, 70.7, 70.0, 64.1, 60.7, 60.2, 59.4, 59.2, 55.4, 52.8, 51.3, 51.1, 43.1, 42.4, 41.4, 41.2, 30.3, 30.1, 29.7, 27.9, 27.8, 27.5, 25.8, 24.8 (2), 24.7, 22.9, 22.1, 18.0, 13.4, 13.3；IR (CDCl_3) 3409, 2961, 1694, 1597, 1505, 1216 cm^{-1} ；LRMS (EI, 20eV) m/z 365 (6), 235 (21), 165 (21), 149 (100)；HRMS (EI) 理论值对于 $\text{C}_{21}\text{H}_{35}\text{NO}_4$ $[\text{M}-\text{CONH}_2]^+$ 365.2566, 实测值 365.2511。

[0327]

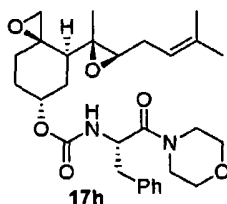


[0328] 化合物 17g 通过以下实验数据表征：无色的油； $R_f = 0.40$ （硅胶， $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ ，

2 : 3) ; $[\alpha]_D^{23} = +9.1^\circ$ ($c = 0.11$, CH_2Cl_2) ; $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7.34–7.18 (m, 5H), 5.86 (br s, 1H), 5.17–5.15 (m, 3H), 4.33–4.31 (m, 1H), 3.27–3.19 (m, 4H), 3.10 (dd, $J = 13.5, 6.3\text{Hz}$, 1H), 3.04 (dd, $J = 13.6, 7.7\text{Hz}$, 1H), 2.89 (d, $J = 4.3\text{Hz}$, 1H), 2.68 (t, $J = 6.5\text{Hz}$, 1H), 2.55 (d, $J = 4.3\text{Hz}$, 1H), 2.42–2.33 (m, 1H), 2.14–2.08 (m, 2H), 2.04–1.97 (m, 2H), 1.88–1.86 (m, 2H), 1.75 (s, 3H), 1.71 (dd, $J = 12.7, 3.76\text{Hz}$, 1H), 1.68–1.63 (m, 5H), 1.15–1.09 (m, 4H) ; $^{13}\text{C NMR}$ (125MHz, CDCl_3) δ 170.9, 155.4, 135.0, 129.3, 128.8, 127.1, 118.3, 70.1, 64.1, 60.2, 59.1, 56.4, 51.1, 49.0, 43.1, 38.7, 37.0, 30.2, 29.8, 28.5, 27.9, 27.6, 25.7, 18.0, 13.4 ; IR (CH_2Cl_2) 2930, 2861, 1724, 1670, 1606 cm^{-1} ; LRMS (EI, 20eV) m/z 497 (1), 235 (22), 165 (25), 137 (100) ;

[0329] HRMS (EI) 理论值对于 $\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_5[\text{M}-\text{N}_2]^+$ 497.2889, 实测值 497.2887。

[0330]

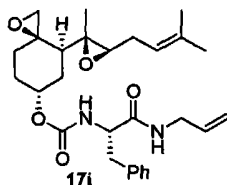


[0331] 化合物 17h 通过以下实验数据表征 : 无色的油 ; $R_f = 0.37$ (硅胶, 己烷 / EtOAc, 1 : 2) ;

[0332] $[\alpha]_D^{23} = +30.0^\circ$ ($c = 0.20$, CH_2Cl_2) ; $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.31–7.19 (m, 5H), 5.59 (d, $J = 8.3\text{Hz}$, 1H), 5.20–5.14 (m, 2H), 4.83–4.80 (m, 1H), 3.63–3.41 (m, 5H), 3.31–3.23 (m, 1H), 3.06 (dd, $J = 14.8, 5.3\text{Hz}$, 1H), 2.94 (dd, $J = 12.9, 9.4\text{Hz}$, 1H), 2.90–2.84 (m, 3H), 2.68 (t, $J = 6.5\text{Hz}$, 1H), 2.55 (d, $J = 4.3\text{Hz}$, 1H), 2.42–2.33 (m, 1H), 2.13–2.09 (m, 3H), 1.99–1.88 (m, 3H), 1.75–1.72 (m, 4H), 1.65 (s, 3H), 1.13–1.10 (m, 4H) ; $^{13}\text{C NMR}$ (125MHz, CDCl_3) δ 169.9, 155.0, 136.2, 135.0, 129.6, 128.6, 127.2, 118.4, 69.6, 66.4, 66.0, 64.1, 60.2, 59.2, 51.2, 51.1, 46.0, 42.9, 42.3, 40.6, 30.2, 29.8, 28.0, 27.6, 25.7, 18.0, 13.5 ; IR (CH_2Cl_2) 2928, 2842, 1725, 1644, 1606 cm^{-1} ; LRMS (EI, 20eV) m/z 513 (10), 279 (14), 235 (32), 218 (100), 131 (93) ;

[0333] HRMS (EI) 理论值对于 $\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_6[\text{M}]^+$ 512.2886, 实测值 512.2880。

[0334]



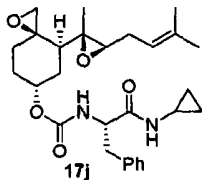
[0335] 化合物 17i 通过以下实验数据表征 : 无色的油 ; $R_f = 0.50$ (硅胶, 己烷 / EtOAc, 1 : 2) ;

[0336] $[\alpha]_D^{23} = +2.2^\circ$ ($c = 0.18$, CH_2Cl_2) ; $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7.32–7.18 (m, 5H), 5.81 (br s, 1H), 5.75–5.60 (m, 1H), 5.20–5.01 (m, 5H), 4.31–4.29 (m, 1H), 3.81 (t, $J = 5.7\text{Hz}$, 2H), 3.13–3.01 (m, 2H), 2.89 (d, $J = 4.3\text{Hz}$, 1H), 2.68 (t, $J = 6.6\text{Hz}$, 1H), 2.54 (d, $J = 4.3\text{Hz}$, 1H), 2.42–2.33 (m, 1H), 2.17–1.86 (m, 6H), 1.75–1.68 (m, 4H), 1.65 (s, 3H), 1.13–1.07 (m, 4H) ; $^{13}\text{C NMR}$ (100MHz, CDCl_3) δ 170.5, 155.4, 136.6, 135.0, 133.5, 129.3, 128.7, 127.0,

118.3, 116.7, 70.0, 64.1, 60.1, 59.1, 56.4, 51.1, 43.0, 41.9, 38.8, 30.2, 29.7, 27.8, 27.5, 25.7, 18.0, 13.4; IR(CH₂Cl₂) 3440, 2929, 2861, 1719, 1679, 1606cm⁻¹; LRMS(EI, 20eV) m/z 483(1), 235(24), 205(34), 131(100);

[0337] HRMS(EI) 理论值对于 C₂₈H₃₈N₂O₅[M]⁺482.2781, 实测值 482.2792。

[0338]

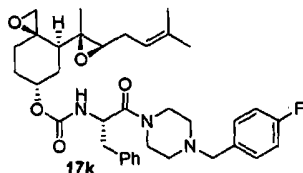


[0339] 化合物 17j 通过以下实验数据表征: 无色的油; R_f = 0.37(硅胶, 己烷/EtOAc, 1:2);

[0340] $[\alpha]_D^{23} = +9.5^\circ$ (c = 0.18, CH₂Cl₂); ¹HNMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.31-7.17(m, 5H), 5.69(br s, 1H), 5.23-5.12(m, 3H), 4.26-4.24(m, 1H), 3.10(dd, J = 13.5, 6.3Hz, 1H), 2.98(dd, J = 13.5, 7.9Hz, 1H), 2.89(d, J = 4.3Hz, 1H), 2.69(t, J = 6.3Hz, 1H), 2.65-2.57(m, 1H), 2.54(d, J = 4.3Hz, 1H), 2.43-2.33(m, 1H), 2.12-2.01(m, 4H), 1.96-1.87(m, 2H), 1.75-1.69(m, 4H), 1.65(s, 3H), 1.13-1.07(m, 4H), 0.74-0.67(m, 2H), 0.35-0.28(m, 2H); ¹³C NMR(125MHz, CDCl₃) δ 172.0, 155.4, 136.7, 135.0, 129.3, 128.7, 127.0, 118.3, 69.9, 64.1, 60.1, 59.2, 56.2, 51.1, 43.0, 39.0, 30.2, 29.7, 27.9, 27.6, 25.7, 22.4, 18.0, 13.5, 6.5, 6.4; IR(CH₂Cl₂) 3434, 2969, 2915, 1725, 1684, 1603, 1496cm⁻¹; LRMS(EI, 20eV) m/z 483(6), 235(26), 187(44), 137(100);

[0341] HRMS(EI) 理论值对于 C₂₈H₃₈N₂O₅[M]⁺482.2780, 实测值 482.2774。

[0342]

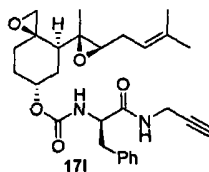


[0343] 化合物 17k 通过以下实验数据表征: 无色的油; R_f = 0.32(硅胶, 己烷/EtOAc, 1:2);

[0344] $[\alpha]_D^{23} = +27.5^\circ$ (c = 0.12, CH₂Cl₂); ¹HNMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.24-7.15(m, 7H), 6.99(t, J = 8.6Hz, 2H), 5.57(d, J = 8.2Hz, 1H), 5.18(t, J = 5.9Hz, 1H), 5.13(br s, 1H), 4.87-4.79(m, 1H), 3.62-3.48(m, 2H), 3.37(s, 2H), 3.32-3.27(m, 1H), 3.02-2.95(m, 3H), 2.89(d, J = 4.3Hz, 1H), 2.67(t, J = 6.3Hz, 1H), 2.54(d, J = 4.2Hz, 1H), 2.42-2.33(m, 2H), 2.24-2.22(m, 2H), 2.16-1.99(m, 3H), 1.95-1.80(m, 4H), 1.75-1.71(m, 4H), 1.65(s, 3H), 1.13-1.08(m, 4H); ¹³C NMR(125MHz, CDCl₃) δ 169.5, 162.1(d, ¹J_{C-F} = 243.8Hz), 154.9, 136.3, 134.9, 133.3, 130.5(d, ³J_{C-F} = 7.9Hz), 129.6, 128.5, 127.0, 118.4, 115.1(d, ²J_{C-F} = 21.1Hz), 69.5, 64.0, 61.8, 60.1, 59.2, 52.4, 52.3, 51.3, 51.1, 45.6, 42.9, 42.0, 40.5, 30.2, 29.8, 28.0, 27.6, 25.7, 18.0, 13.5; IR(CH₂Cl₂) 2960, 1719, 1643, 1611cm⁻¹; LRMS(EI, 20eV) m/z 620(4), 551(14), 367(14), 164(56), 109(100);

[0345] HRMS(EI) 理论值对于 C₃₆H₄₆FN₃O₅[M]⁺619.3421, 实测值 619.3443。

[0346]

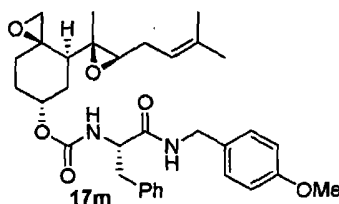


[0347] 化合物 17l 通过以下实验数据表征:无色的油; $R_f = 0.29$ (硅胶, 己烷/EtOAc, 1 : 1);

[0348] $[\alpha]_D^{23} = -12.2^\circ$ ($c = 0.23$, CH_2Cl_2); $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.33–7.20 (m, 5H), 5.88 (br s, 1H), 5.25–5.16 (m, 3H), 4.33 (br s, 1H), 3.96–3.92 (m, 2H), 3.16–3.00 (m, 2H), 2.89 (d, $J = 4.3\text{Hz}$, 1H), 2.69 (t, $J = 6.3\text{Hz}$, 1H), 2.54 (d, $J = 4.3\text{Hz}$, 1H), 2.43–2.33 (m, 1H), 2.18–2.04 (m, 4H), 1.94 (td, $J = 12.9, 2.6\text{Hz}$, 1H), 1.90–1.87 (m, 2H), 1.76–1.72 (m, 4H), 1.67 (s, 3H), 1.14–1.08 (m, 4H); $^{13}\text{C NMR}$ (100MHz, CDCl_3) δ 170.6, 155.4, 136.2, 135.0, 129.4, 128.8, 127.1, 118.3, 78.9, 71.7, 70.1, 64.1, 60.1, 59.1, 56.2, 51.1, 43.1, 38.7, 30.2, 29.7, 29.1, 27.8, 27.5, 25.7, 18.0, 13.4; IR (CH_2Cl_2) 3440, 3305, 2969, 2923, 1725, 1685, 1617 cm^{-1} ; LRMS (EI, 20eV) m/z 481 (1), 247 (17), 235 (33), 186 (56), 136 (100);

[0349] HRMS (EI) 理论值对于 $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_5$ $[M]^+$ 480.2624, 实测值 480.2639。

[0350]

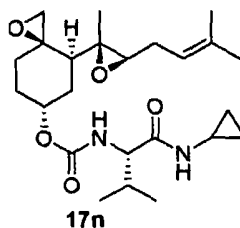


[0351] 化合物 17m 通过以下实验数据表征:无色的油; $R_f = 0.53$ (硅胶, 己烷/EtOAc, 1 : 2);

[0352] $[\alpha]_D^{23} = +24.2^\circ$ ($c = 0.12$, CH_2Cl_2); $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7.26–7.15 (m, 5H), 7.04 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 2H), 6.82 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 2H), 5.90 (br s, 1H), 5.20–5.12 (m, 3H), 4.35–4.27 (m, 3H), 3.80–3.78 (m, 3H), 3.13 (dd, $J = 13.6, 6.4\text{Hz}$, 1H), 3.05 (dd, $J = 13.6, 7.6\text{Hz}$, 1H), 2.88 (d, $J = 4.3\text{Hz}$, 1H), 2.67 (t, $J = 6.4\text{Hz}$, 1H), 2.54 (d, $J = 4.3\text{Hz}$, 1H), 2.43–2.33 (m, 1H), 2.16–1.86 (m, 6H), 1.75 (s, 3H), 1.72–1.68 (m, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.13–1.06 (m, 4H); $^{13}\text{C NMR}$ (100MHz, CDCl_3) δ 170.4, 159.0, 155.4, 136.6, 135.0, 129.6, 129.3, 129.2, 128.7, 127.0, 118.3, 114.0, 70.0, 64.1, 60.1, 59.1, 56.4, 55.3, 51.1, 43.1, 38.9, 30.2, 29.7, 27.8, 27.5, 25.7, 18.0, 13.4; IR (CH_2Cl_2) 3443, 2963, 2923, 1711, 1670, 1603 cm^{-1} ; LRMS (EI, 20eV) m/z 563 (1), 310 (47), 211 (24), 136 (56), 121 (100);

[0353] HRMS (EI) 理论值对于 $\text{C}_{33}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_6$ $[M]^+$ 562.3043, 实测值 562.3042。

[0354]

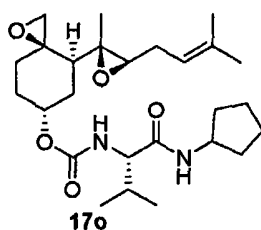


[0355] 化合物 17n 通过以下实验数据表征:无色的油; $R_f = 0.35$ (硅胶,己烷/EtOAc, 1:2);

[0356] $[\alpha]_D^{23} = -7.5^\circ$ ($c = 0.24$, CH_2Cl_2); $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 6.07 (br s, 1H), 5.21-5.15 (m, 3H), 3.84 (dd, $J = 8.6, 6.3\text{Hz}$, 1H), 2.90 (d, $J = 4.3\text{Hz}$, 1H), 2.73-2.69 (m, 2H), 2.55 (d, $J = 4.3\text{Hz}$, 1H), 2.41-2.37 (m, 1H), 2.16-2.10 (m, 4H), 2.01-1.89 (m, 3H), 1.77-1.75 (m, 4H), 1.66 (s, 3H), 1.14-1.11 (m, 4H), 0.96 (d, $J = 5.1\text{Hz}$, 3H), 0.93 (d, $J = 5.1\text{Hz}$, 3H), 0.81-0.76 (m, 2H), 0.53 (br s, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (75MHz, CDCl_3) δ 172.5, 156.0, 134.9, 118.3, 69.9, 64.0, 60.2, 60.1, 59.2, 51.1, 43.0, 31.0, 30.2, 29.7, 27.9, 27.5, 25.7, 22.6, 19.2, 18.0, 17.9, 13.5, 6.6; IR (CH_2Cl_2) 3434, 2956, 2923, 1719, 1678, 1603, 1502 cm^{-1} ; LRMS (EI, 20eV) m/z 435 (1), 307 (16), 182 (34), 140 (100);

[0357] HRMS (EI) 理论值对于 $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}]^+$ 434.2781, 实测值 434.2793。

[0358]

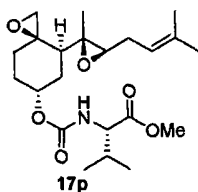


[0359] 化合物 17o 通过以下实验数据表征:无色的油; $R_f = 0.50$ (硅胶,己烷/EtOAc, 1:2);

[0360] $[\alpha]_D^{23} = -4.2^\circ$ ($c = 0.31$, CH_2Cl_2); $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 5.80 (br s, 1H), 5.25-5.16 (m, 3H), 4.20 (sext, $J = 6.9\text{Hz}$, 1H), 3.84 (dd, $J = 8.6, 6.3\text{Hz}$, 1H), 2.90 (d, $J = 4.3\text{Hz}$, 1H), 2.70 (t, $J = 6.8\text{Hz}$, 1H), 2.55 (d, $J = 4.3\text{Hz}$, 1H), 2.41-2.34 (m, 1H), 2.14-2.05 (m, 4H), 2.02-1.88 (m, 6H), 1.78-1.75 (m, 4H), 1.70-1.62 (m, 6H), 1.40-1.38 (m, 2H), 1.14-1.11 (m, 4H), 0.94 (d, $J = 7.9\text{Hz}$, 3H), 0.91 (d, $J = 6.9\text{Hz}$, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (75MHz, CDCl_3) δ 170.5, 162.4, 155.9, 134.9, 118.4, 69.8, 64.0, 60.5, 60.1, 59.2, 51.2, 51.1, 43.0, 33.1, 33.0, 31.1, 30.2, 29.8, 27.9, 27.6, 25.7, 23.7, 19.1, 18.0, 13.5; IR (CH_2Cl_2) 3399, 2965, 2861, 1715, 1672, 1597, 1500 cm^{-1} ; LRMS (EI, 20eV) m/z 463 (1), 235 (40), 143 (64), 137 (100);

[0361] HRMS (EI) 理论值对于 $\text{C}_{26}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}]^+$ 462.3094, 实测值 462.3095。

[0362]



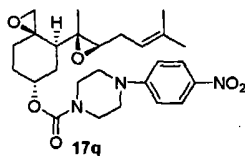
[0363] 化合物 17p 通过以下实验数据表征:无色的油; $R_f = 0.39$ (硅胶,己烷/EtOAc, 2:1);

[0364] $[\alpha]_D^{23} = -4.7^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3 , 50 $^\circ\text{C}$) δ 5.19 (t, $J = 7.4\text{Hz}$, 1H), 5.14 (br s, 1H), 5.07 (br s, 1H), 4.2 (br s, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.88 (d, $J = 4.4\text{Hz}$, 1H), 2.69 (t, $J = 6.3\text{Hz}$, 1H), 2.51 (d, $J = 4.4\text{Hz}$, 1H), 2.38-2.32 (m, 1H), 2.16-2.04 (m, 4H),

2.03–1.86 (m, 3H), 1.76 (dd, $J = 12.3, 3.2$ Hz, 1H), 1.74 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.17–1.10 (m, 4H), 0.95 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.91 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 172.5, 155.8, 134.9, 118.4, 69.8, 64.0, 60.2, 59.3, 58.9, 52.1, 51.1, 43.0, 31.4, 30.3, 29.7, 27.9, 27.6, 25.7, 18.9, 18.0, 17.7, 13.5; IR (CDCl_3) 3440, 2969, 2934, 1738, 1718, 1602, 1507cm^{-1} ; LRMS (EI, 20 eV) m/z 350 (2), 235 (14), 165 (23), 136 (100);

[0365] HRMS (EI) 理论值对于 $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{NO}_4$ $[\text{M}-\text{COOMe}]^+$ 350.2331, 实测值 350.2324。

[0366]

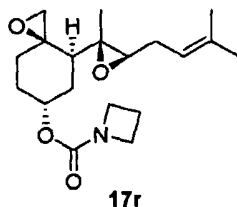


[0367] 化合物 17q 通过以下实验数据表征: 黄色的油; $R_f = 0.53$ (硅胶, 己烷/EtOAc, 1:2);

[0368] $[\alpha]_D^{23} = -14.5^\circ$ ($c = 0.38$, CH_2Cl_2); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.14 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 6.82 (d, $J = 9.3$ Hz, 2H), 5.25 (br s, 1H), 5.19 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.64 (br s, 4H), 3.44 (br s, 4H), 2.92 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 2.70 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 2.56 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 2.41–2.33 (m, 1H), 2.19–1.93 (m, 6H), 1.75–1.70 (m, 4H), 1.66 (s, 3H), 1.20–1.16 (m, 4H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 154.6, 154.5, 139.0, 135.0, 125.9, 118.3, 112.9, 70.4, 64.1, 60.1, 59.1, 51.1, 46.8, 43.5, 43.0, 30.3, 29.9, 27.9, 27.5, 25.7, 18.0, 13.5; IR (CDCl_3) 2930, 2848, 1695, 1598, 1508cm^{-1} ; LRMS (EI, 20 eV) m/z 486 (14), 456 (39), 249 (79), 221 (100), 165 (77);

[0369] HRMS (EI) 理论值对于 $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_6$ $[\text{M}]^+$ 485.2526, 实测值 485.2540。

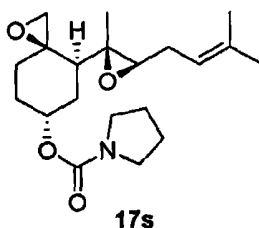
[0370]



[0371] 化合物 17r 通过以下实验数据表征: 无色的油; $R_f = 0.14$ (硅胶, 己烷/EtOAc, 2:1);

[0372] $[\alpha]_D^{23} = -24^\circ$ ($c = 0.7$, CH_2Cl_2); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.21–5.15 (m, 2H), 3.99 (t, $J = 3.65$ Hz, 4H), 2.90 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 2.69 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 2.53 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 2.40–2.36 (m, 1H), 2.22 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.15–2.06 (m, 3H), 1.97 (td, $J = 12.7, 2.6$ Hz, 1H), 1.91–1.87 (m, 2H), 1.75 (s, 3H), 1.72–1.70 (m, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.11 (dt, $J = 13.7, 3.3$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 155.8, 134.9, 118.4, 68.8, 64.0, 60.2, 59.2, 51.0, 49.1 (2C), 43.1, 30.4, 29.7, 29.6, 28.0, 27.5, 25.7, 17.9, 15.6, 13.5; IR (CH_2Cl_2) ν_{max} 2969, 2928, 1695, 1425cm^{-1} .

[0373]

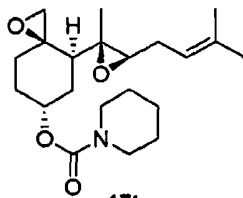


17s

[0374] 化合物 17s 通过以下实验数据表征：无色的油； $R_f = 0.18$ （硅胶，己烷/EtOAc，2 : 1）；

[0375] $[\alpha]_D^{23} = -22^\circ$ ($c = 0.8$, CH_2Cl_2); $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 5.22-5.17 (m, 2H), 3.40-3.25 (m, 4H), 2.90 (d, $J = 4.4\text{Hz}$, 1H), 2.67 (t, $J = 6.4\text{Hz}$, 1H), 2.54 (d, $J = 4.4\text{Hz}$, 1H), 2.40-2.34 (m, 1H), 2.18-2.09 (m, 3H), 1.98 (td, $J = 12.9, 2.7\text{Hz}$, 1H), 1.92-1.85 (m, 5H), 1.79-1.76 (m, 1H), 1.75 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.11 (dt, $J = 13.7, 3.3\text{Hz}$, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (100MHz, CDCl_3) δ 154.3, 134.9, 118.4, 68.8, 64.0, 60.1, 59.2, 51.0, 45.9, 45.6, 43.3, 30.4, 29.9, 29.6, 28.0, 27.5, 25.7, 25.6, 24.9, 17.9, 13.5. IR (CH_2Cl_2) ν_{max} 2982, 2959, 1686, 1425 cm^{-1} .

[0376]

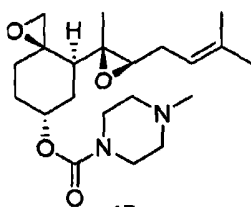


17t

[0377] 化合物 17t 通过以下实验数据表征：无色的油； $R_f = 0.30$ （硅胶，己烷/EtOAc，2 : 1）；

[0378] $[\alpha]_D^{23} = -23^\circ$ ($c = 0.8$, CH_2Cl_2); $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 5.21-5.17 (m, 2H), 3.38 (brs, 4H), 2.91 (d, $J = 4.5\text{Hz}$, 1H), 2.69 (dd, $J = 7.0, 5.9\text{Hz}$, 1H), 2.54 (d, $J = 4.5\text{Hz}$, 1H), 2.42-2.34 (m, 1H), 2.15-2.06 (m, 3H), 1.99 (td, $J = 12.7, 2.7\text{Hz}$, 1H), 1.95-1.88 (m, 2H), 1.75 (s, 3H), 1.74-1.65 (m, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.59-1.52 (m, 2H), 1.52 (br, 4H), 1.15 (s, 3H), 1.14-1.11 (m, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (100MHz, CDCl_3) δ 154.7, 134.9, 118.4, 69.3, 63.9, 60.1, 59.2, 51.0, 44.7 (2C), 43.4, 30.3, 29.9, 27.9, 27.5, 25.7, 25.5 (br, 2C), 24.3, 17.9, 13.5. IR (CH_2Cl_2) ν_{max} 2951, 2861, 1682, 1435 cm^{-1} .

[0379]



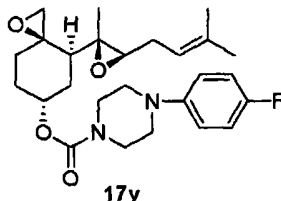
17u

[0380] 化合物 17u 通过以下实验数据表征：无色的油； $R_f = 0.11$ （硅胶， CH_2Cl_2 /EtOH，20 : 1）；

[0381] $[\alpha]_D^{23} = -20^\circ$ ($c = 0.7$, CH_2Cl_2); $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 5.21-5.17 (m, 2H), 3.49 (brs, 4H), 2.91 (d, $J = 4.4\text{Hz}$, 1H), 2.69 (t, $J = 6.3\text{Hz}$, 1H), 2.54 (d, $J = 4.4\text{Hz}$, 1H), 2.44-2.35 (br, 5H), 2.32 (s, 3H), 2.17-2.08 (m, 3H), 2.06-1.99 (m, 1H), 1.97-1.89 (m, 2H),

1.75 (s, 3H), 1.71 (dd, $J = 12.7, 3.9\text{Hz}$), 1.65 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.15–1.11 (m, 1H); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 154.6, 134.9, 118.3, 69.8, 64.0, 60.1, 59.1, 54.6 (2C), 51.0, 46.1, 43.6 (br, 2C), 43.4, 30.3, 29.9, 27.8, 27.5, 25.7, 17.9, 13.5. IR (CH_2Cl_2) ν_{max} 2951, 2861, 2801, 1691, 1460, 1433 cm^{-1} .

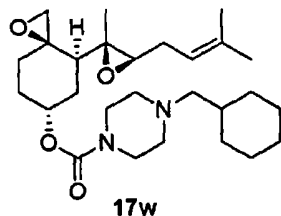
[0382]



[0383] 化合物 17v 通过以下实验数据表征:无色的油; $R_f = 0.33$ (硅胶, 己烷/EtOAc, 2 : 1);

[0384] $[\alpha]_D^{23} = -18^\circ$ ($c = 0.6$, CH_2Cl_2); ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 6.97 (td, $J = 8.7, 2.2\text{Hz}$, 2H), 6.89–6.86 (m, 2H), 5.23 (s, 1H), 5.18 (t, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H), 3.61 (brs, 4H), 3.05 (brs, 4H), 2.91 (d, $J = 4.3\text{Hz}$, 1H), 2.70 (t, $J = 6.2\text{Hz}$, 1H), 2.55 (d, $J = 4.3\text{Hz}$, 1H), 2.40–2.35 (m, 1H), 2.18–1.92 (m, 6H), 1.75 (s, 3H), 1.72 (d, $J = 3.8\text{Hz}$, 0.5H), 1.66 (brs, 3.5H), 1.15 (brs, 4H); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 157.5 (d, $J = 238\text{Hz}$, 1C), 154.6, 147.8, 134.9, 118.6, 118.5, 118.3, 115.7, 115.5, 70.0, 64.0, 60.1, 59.1, 51.0, 50.4, 43.7 (2C), 43.5, 30.3, 29.9, 27.8, 27.5, 25.7, 17.9, 13.5. IR (CH_2Cl_2) ν_{max} 2963, 2930, 2864, 1691, 1506, 1433 cm^{-1} .

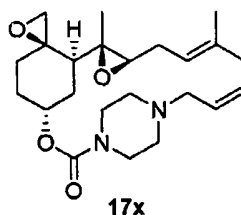
[0385]



[0386] 化合物 17w 通过以下实验数据表征:无色的油; $R_f = 0.35$ (硅胶, 己烷/EtOAc, 2 : 1);

[0387] $[\alpha]_D^{23} = -16^\circ$ ($c = 0.9$, CH_2Cl_2); ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 5.20–5.16 (m, 2H), 3.44 (brs, 4H), 2.90 (d, $J = 4.2\text{Hz}$, 1H), 2.68 (t, $J = 6.3\text{Hz}$, 1H), 2.54 (d, $J = 4.2\text{Hz}$, 1H), 2.39–2.35 (m, 1H), 2.33 (brs, 4H), 2.15–1.89 (m, 8H), 1.80–1.76 (m, 1H), 1.75 (s, 3H), 1.74–1.68 (m, 4H), 1.65 (s, 3H), 1.53–1.44 (m, 1H), 1.25–1.18 (m, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.14–1.10 (m, 1H), 0.86 (q, $J = 10.9\text{Hz}$, 2H); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 154.6, 134.9, 118.3, 69.5, 65.5, 63.9, 60.1, 59.1, 53.2 (br, 2C), 51.0, 43.7 (br, 2C), 43.3, 34.9, 30.3 (2C), 27.8, 27.5, 25.7, 26.7, 26.0 (2C), 25.7, 17.9, 13.5. IR (CH_2Cl_2) ν_{max} 2930, 2857, 1691, 1460, 1433 cm^{-1} .

[0388]

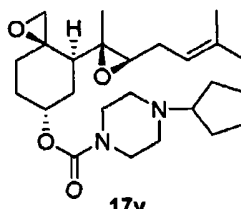


17x

[0389] 化合物 17x 通过以下实验数据表征：无色的油； $R_f = 0.16$ （硅胶，己烷/EtOAc，1 : 3）；

[0390] $[\alpha]_D^{23} = -20^\circ$ ($c = 0.3$, CH_2Cl_2); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.89–5.82 (m, 1H), 5.23–5.16 (m, 4H), 3.48 (br s, 4H), 3.02 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.91 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 2.69 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 2.54 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 2.42–2.35 (m, 5H), 2.15–1.93 (m, 6H), 1.75 (s, 3H), 1.71 (dd, $J = 12.7, 3.9$ Hz, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.14–1.11 (m, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 154.6, 134.9, 134.4, 118.5, 118.3, 69.7, 64.0, 61.7, 60.1, 59.1, 52.6, 51.0, 43.7 (br, 2C), 43.4, 30.3, 29.9, 29.6, 27.8, 27.5, 25.7, 17.9, 13.5. IR (CH_2Cl_2) ν_{max} 2928, 2863, 2807, 2365, 2328, 1690, 1458, 1433 cm^{-1} .

[0391]

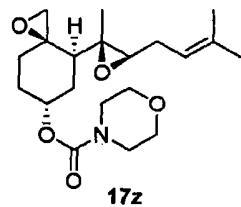


17y

[0392] 化合物 17y 通过以下实验数据表征：无色的油； $R_f = 0.13$ （硅胶，己烷/EtOAc，1 : 3）；

[0393] $[\alpha]_D^{23} = -17^\circ$ ($c = 0.8$, CH_2Cl_2); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.20–5.16 (m, 2H), 3.49 (br s, 4H), 2.90 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 2.69 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 2.54 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 2.52–2.34 (m, 6H), 2.15–1.85 (m, 9H), 1.75 (s, 3H), 1.70–1.69 (m, 2H), 1.65 (s, 3H), 1.57–1.54 (m, 2H), 1.41–1.38 (m, 2H), 1.15 (s, 3H), 1.14–1.12 (m, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 154.5, 134.9, 118.3, 69.7, 67.3, 64.0, 60.1, 59.1, 51.8, 51.0, 43.7 (br, 2C), 43.3, 30.2 (3C), 29.9, 27.9, 27.5, 25.7, 24.0 (2C), 17.9, 13.4. IR (CH_2Cl_2) ν_{max} 2967, 2930, 2864, 2822, 1688, 1456, 1435 cm^{-1} .

[0394]



17z

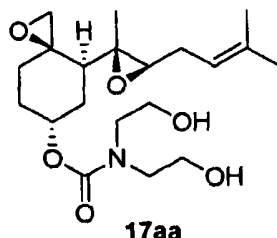
[0395] 化合物 17z 通过以下实验数据表征：无色的油； $R_f = 0.12$ （硅胶，己烷/EtOAc，2 : 1）；

[0396] $[\alpha]_D^{23} = -22^\circ$ ($c = 0.7$, CH_2Cl_2); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.22–5.16 (m, 2H), 3.65 (brs, 4H), 3.45 (brs, 4H), 2.91 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 2.69 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 2.55 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 2.40–2.36 (m, 1H), 2.16–2.10 (m, 2H), 2.06 (dd, $J = 14.4, 4.9$ Hz, 1H), 1.99 (d, $J =$

13.6Hz, 1H), 1.95–1.90 (m, 2H), 1.75 (s, 3H), 1.70 (dd, $J = 12.8, 3.6$ Hz, 2H), 1.66 (s, 3H), 1.17–1.12 (m, 4H); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 154.7, 134.9, 118.3, 69.9, 66.5 (2C), 64.0, 60.1, 59.1, 51.0, 45.0–44.5 (m, 2C), 43.4, 30.3, 29.9, 27.8, 27.5, 25.7, 17.9, 13.5; IR (CHCl_3) ν_{\max} 2971, 2930, 2861, 1691, 1460, 1427, 1259 cm^{-1} ; LRMS (EI, 20eV) m/z 350 (1), 235 (33), 136 (100);

[0397] HRMS (EI) 理论值对于 $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{NO}_4$ $[\text{M}-\text{CONH}_2]^+$ 350.2331, 实测值 350.2330。

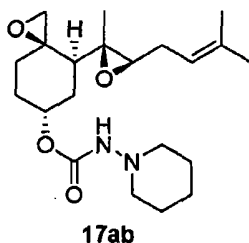
[0398]



[0399] 化合物 17aa 通过以下实验数据表征: 无色的油; $R_f = 0.39$ (硅胶, $\text{EtOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 1 : 9);

[0400] $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -10^\circ$ ($c = 1.0$, CH_2Cl_2); ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 5.22 (t, $J = 2.8$ Hz, 1H), 5.16 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.84–3.75 (m, 4H), 3.48–3.42 (m, 4H), 2.90 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 2.69 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 2.55 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 2.42–2.36 (m, 1H), 2.18–1.90 (m, 6H), 1.75 (s, 3H), 1.70 (dd, $J = 12.8, 3.7$ Hz, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.18–1.15 (m, 1H), 1.14 (s, 3H); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 156.3, 135.0, 118.1, 70.2, 64.2, 61.6, 61.4, 60.4, 59.1, 52.1 (2C), 51.0, 43.4, 30.2, 30.0, 27.9, 27.5, 25.7, 17.9, 13.3; IR (CH_2Cl_2) ν_{\max} 3697, 3606, 3444, 2946, 1690 cm^{-1} .

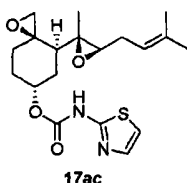
[0401]



[0402] 化合物 17ab 通过以下实验数据表征: 无色的油; $R_f = 0.35$ (硅胶, 己烷 / EtOAc , 2 : 1);

[0403] $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -22^\circ$ ($c = 0.2$, CH_2Cl_2); ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 5.20–5.16 (m, 2H), 3.38 (br s, 4H), 2.91 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 2.69 (dd, $J = 7.0, 5.9$ Hz, 1H), 2.54 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 2.42–2.35 (m, 1H), 2.15–2.07 (m, 3H), 2.01 (dd, $J = 12.9, 2.7$ Hz, 1H), 1.96–1.91 (m, 2H), 1.75 (s, 3H), 1.74–1.71 (m, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.60–1.56 (m, 4H), 1.52 (br s, 4H), 1.15 (s, 3H), 1.14–1.10 (m, 1H); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 154.7, 134.9, 118.4, 69.3, 64.0, 60.1, 59.2, 51.0, 44.7 (br, 2C), 43.3, 30.3, 39.9, 29.6, 27.9, 27.5, 25.7, 25.5, 24.3, 17.9, 13.5. IR (CH_2Cl_2) ν_{\max} 2932, 2861, 1688, 1433 cm^{-1}

[0404]



[0405] 化合物 17ac 通过以下实验数据表征：无色的油； $R_f = 0.21$ （硅胶，己烷/EtOAc，2 : 1）；

[0406] $[\alpha]_D^{23} = +16^\circ$ ($c = 0.3$, CH_2Cl_2)； $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 12.1 (br s, 1H), 7.45 (d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H), 6.90 (d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H), 5.32 (s, 1H), 5.19 (t, $J = 7.4\text{Hz}$, 1H), 2.91 (d, $J = 4.3\text{Hz}$, 1H), 2.69 (t, $J = 6.4\text{Hz}$, 1H), 2.58 (d, $J = 4.3\text{Hz}$, 1H), 2.43–2.36 (m, 1H), 2.30–2.25 (m, 1H), 2.19–2.02 (m, 4H), 1.98–1.96 (m, 1H), 1.84 (dd, $J = 12.6, 3.4\text{Hz}$, 1H), 1.76 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.18–1.15 (m, 1H)； $^{13}\text{C NMR}$ (100MHz, CDCl_3) δ 161.5, 153.3, 137.1, 135.0, 118.2, 112.5, 71.7, 64.0, 60.0, 59.0, 51.1, 43.1, 30.2, 29.6, 27.6, 27.5, 25.7, 18.0, 13.4. IR (CH_2Cl_2) ν_{\max} 2971, 2932, 2857, 1724, 1543 cm^{-1} .

[0407] 抗血管生成活性的实验方法

[0408] (A) BAEC 增殖试验

[0409] 把约 2500 个在 195 μL DMEM (Dulbecco's Modified Eagle's Medium) 中的牛主动脉内皮细胞 (BAEC) 铺展到 96 孔板的每一孔中并于 37°C 和 5% CO_2 下生长。使细胞恢复 12 小时。向每一处理孔中加入 1 μL 的 200 倍药物储备液。最终媒介物 (DMSO) 浓度为 0.5%。媒介物仅用作最大增殖的对照。对于每一个药物浓度处理三个孔。在 24 小时后，向每孔中加入 1 μCi 的氟化胸腺嘧啶核苷（用 DMEM 稀释至总体积 10 μL ）。在培养另外 6 小时后，以 180 μL 的 PBS 缓冲液冲洗每一个孔。向每孔中加入 70 μL 的胰蛋白酶。于 37°C 下把板温育 5 分钟。采用 Harvester 96Mach III M (Tomtec) 收获细胞并转移至玻璃纤维滤器 (Wallac) 中。在密封的样品袋中向每个滤器加入 6 μL 的 β 板液体闪烁液 (Betaplate Scint) (PerkinElmer)。用 1450 MicroBeta 计数器 (Wallac) 进行闪烁计数。CPM 对于媒介对照组归一化，通过三次重复平均化，并且采用 GraphPad Prism v4.0 拟合以下等式：

[0410] $Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + 10^{((\text{LogEC50} - X) * \text{HillSlope}))}$

[0411] 其中 X 为浓度的对数和 Y 为应答值。Y 开始于底部并呈 S 形升至顶部。底部值限定为零。

[0412] (B) MetAP-2 酶促试验

[0413] 自先前描述的昆虫细胞表达和纯化重组人 MetAP-2 (Li, X.; Chang, Y.-H. Biochem. Biophys. Res. Commun. 1996, 227, 152)。为检测 5-去甲氧基烟曲霉醇及其衍生物对 MetAP-2 活性的影响，把各种量的这些抑制剂加入到含 1nM 纯化的人 MetAP-2 的缓冲液 H (10mM HEPES, pH 7.35, 100mM KCl, 10% 甘油和 0.1M Co^{2+}) 中，并于 37°C 下温育 30 分钟。为启动酶促反应，把 Met-Gly-Met-Met 加入到的反应混合物中至 1mM 的浓度。采用 Zuo 等 (Zuo, S.; Guo, Q.; Ling, C.; Chang, Y.-H. Mol. Gen. Genet. 1995, 246, 247) 的方法，在不同的时间点 (0、2、3 和 5 分钟) 确定所释放的甲硫氨酸的量。

[0414] (C) 血管基质胶膜栓子试验

[0415] 血管基质胶膜栓子 (Matrigel plug) 试验用于测定烟曲霉醇类似物对 bFGF 诱导的新生血管形成的影响。用 0.2mL 含 300ng bFGF 的基质胶皮下注射至 C57 小鼠腹部。单

独注射基质胶作为对照组。注射的基质胶形成固体胶栓。在 20mg/kg/d 的剂量下皮下给予在 DMSO 中的烟曲霉醇类似物 17j、17n 或者 17q。对照组的小鼠被皮下注射 DMSO。注射基质栓 10 天后处死小鼠。移去基质栓（图 1）并且通过采用 Drabkin's 试剂盒测量血红蛋白含量评价新生血管化的程度（图 2）。

[0416] 表 1.5- 去甲氧基烟曲霉醇类似物的生物试验结果

化合物	MetAP-2 IC ₅₀ (nM)	BAEC IC ₅₀ (nM)
5-去甲氧基烟曲霉醇	975	0.28
烟曲霉醇	909	2.04
17a	29	0.21
17b	50	0.11
17c	16	0.039
17d	56	0.067
17e	42	0.085
17f	39	0.092
17g	41	1.41
17h	44	0.079
17i	47	0.059
17j	41	0.027
17k	12	0.21
17l	21	0.051
17m	11	0.19
17n	19	0.031
17o	28	0.035
17p	27	0.062
17q	26	0.020
17r		0.038
17s		0.040
17t		0.081
17u		0.089
17v		0.068

[0417]

17w		0.074
17x		0.047
17y		0.031
17z		0.048
17ab		0.040
17ac		0.038

[0418]

[0419] 如以上证实的那样,在此公开的实施方案提供了多种可用于治疗、控制或者预防与血管生成相关的疾病及其它在此公开的疾病的化合物。尽管该公开已经对于有限数目的实施方案进行了描述,但是一个实施方案的具体特征不应认为是在此公开的其它实施方案造成的,没有单个的实施方案足以代表该公开的所有方面。在一些实施方案中,组合物或方法可包括在此未提及的多种化合物或步骤。在其它的实施方案中,组合物或方法不包括或者基本上不包括在此未列举的任何化合物或步骤。存在来自所描述实施方案的变化和修饰。例如,在此公开的药用组合物不一定仅包含在此公开的化合物。其可包含任何类型的通常适合于治疗、控制或者预防与血管生成相关疾病的化合物。应该指出,用于制备和使用在此公开的化合物的方法参照多个步骤进行描述。这些步骤可以任何顺序实践。一个或多个步骤可被省略或者组合,但是仍然获得基本上相同的结果。附加的权利要求书打算包括所有这样的如同落入本公开范围内的变化和修饰。

[0420] 在本说明书中提及的所有出版物和专利申请在此通过参照结合到本文中,如同每一个各自出版物或专利申请特别地和各自通过参照结合到本文的程度一样。应该理解本公开已经通过图解说明和实例得到详细描述,以使本发明领域的其它技术人员获悉其原理及其实际应用。另外,如所显示的在此提供的具体实施方案不意味着是详尽的或者限制本公开,并且许多改变、修饰和变化对于本领域技术人员参照上述实施例和详细描述后应是显而易见的。因此,本公开打算包括所有这样的落入以下权利要求书的精神和范围内的改变、修饰和变化。尽管一些以上的实施例和描述包括一些关于化合物、组合物和方法可起作用的方法结论,本发明人不打算受到这些结论和作用的束缚,但是提出它们仅作为目前理解的可能解释。

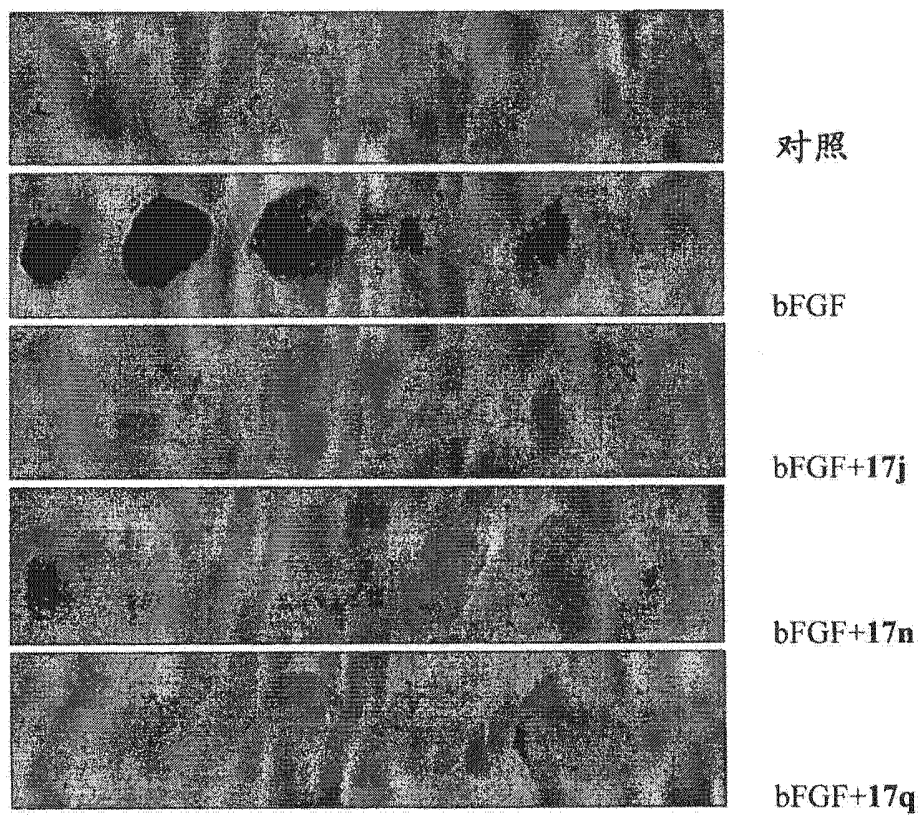


图 1

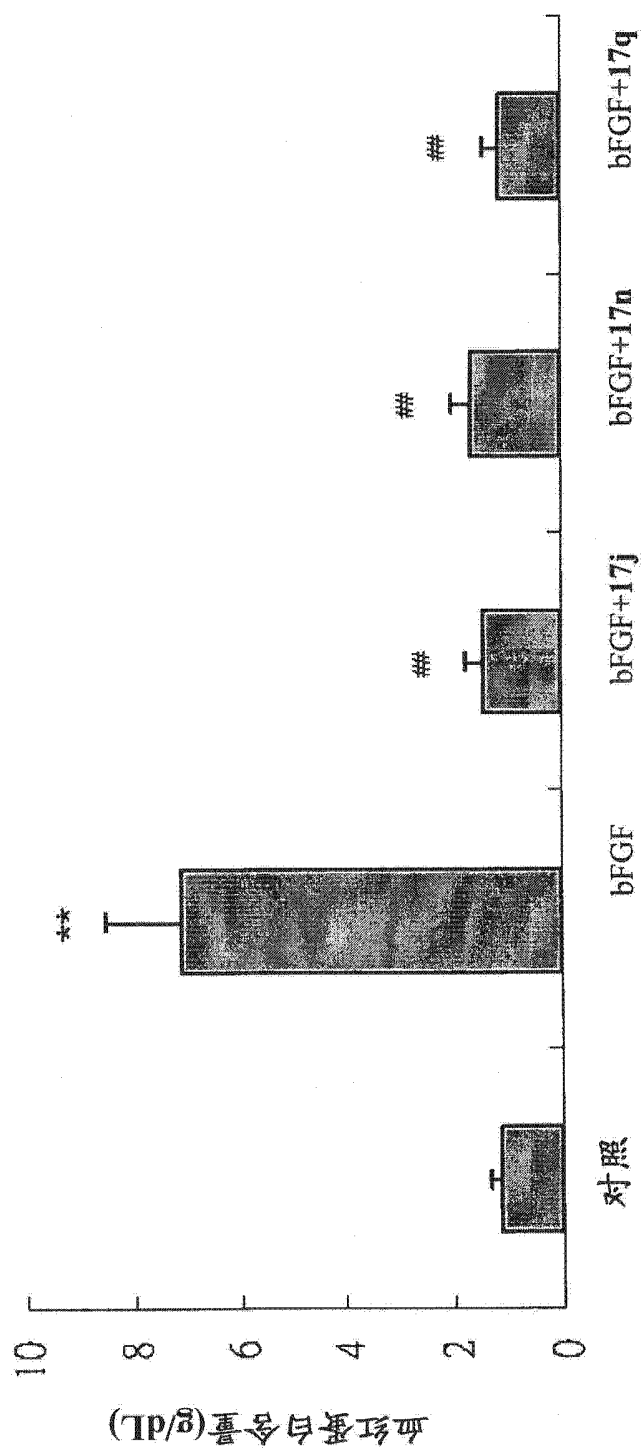


图 2