(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 111148739 B
(45)授权公告日 2025.06.03

(21)申请号 201880059496.6
(22)申请日 2018.09.14
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 111148739 A
(43)申请公布日 2020.05.12
(30)优先权数据
62/559,244 2017.09.15 US
(66)本国优先权数据
PCT/CN2018/101004 2018.08.17 CN
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2020.03.13
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/CN2018/105821 2018.09.14
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2019/052545 EN 2019.03.21

(73)专利权人 豪夫迈·罗氏有限公司
地址 瑞士巴塞尔
(72)发明人 E·J·哈南 G·卡斯塔涅多 M·G·布劳恩 K·加兰 P·A·史密斯 R·帕斯托 P·吉伯恩斯 P-W·源 Y·程 G·吴 Y·付
(74)专利代理机构 北京市中咨律师事务所 11247
专利代理师 张朔 黄革生

(51)Int.Cl.
C07D 273/00(2006.01)
A61P 31/00(2006.01)
(56)对比文件
JP S53141202 A,1978.12.08
JP S5547644 A,1980.04.04
审查员 潘晓娇

权利要求书25页 说明书278页

(54)发明名称

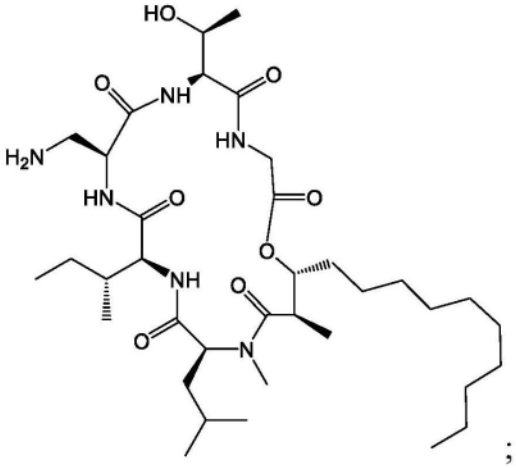
环肽抗生素

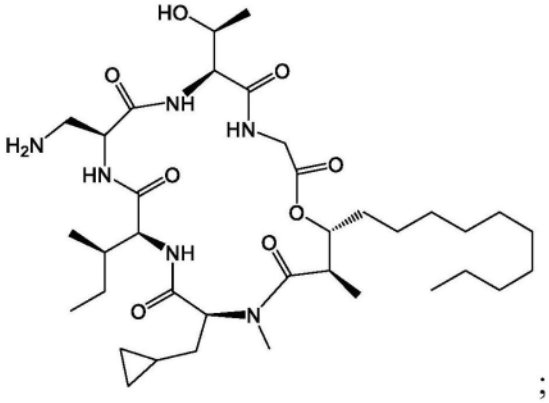
(57)摘要

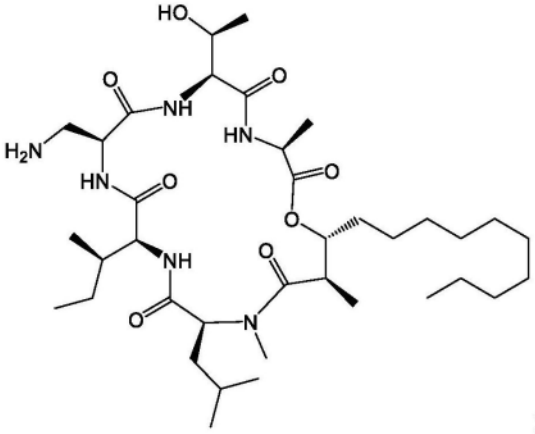
本文提供了抗细菌化合物,其中所述化合物在一些实施方案中具有广谱生物活性。在各项实施方案中,所述化合物通过抑制脂蛋白信号肽酶II(LspA)发挥作用,脂蛋白信号肽酶II(LspA)是细菌中的关键蛋白质。还提供了使用本文所述的化合物的药物组合物和治疗方法。

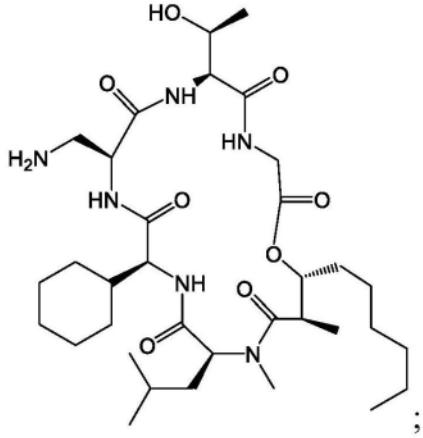
CN 111148739 B

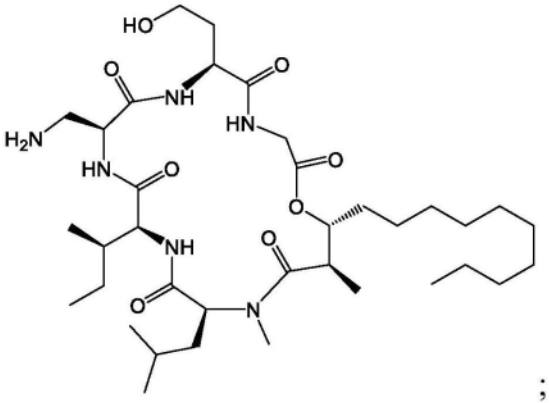
1.化合物,其中所述化合物选自:

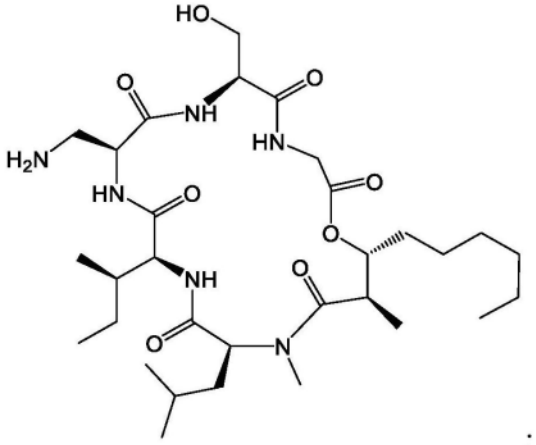

;

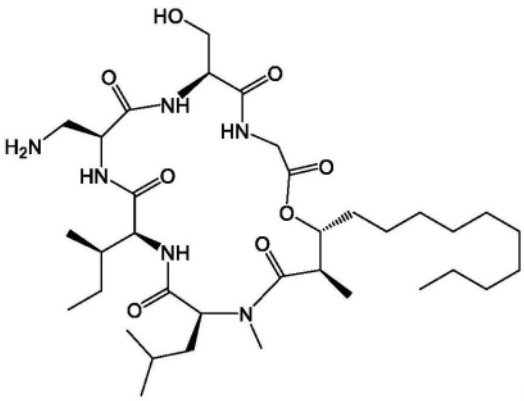
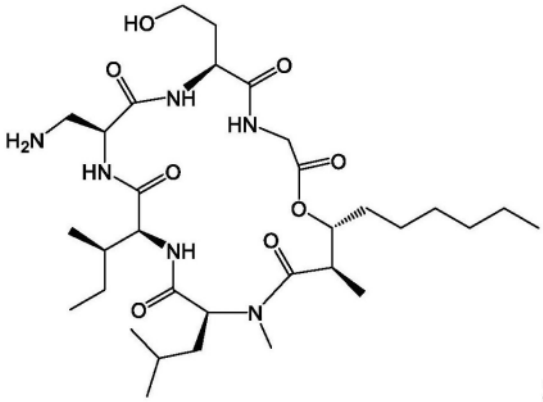
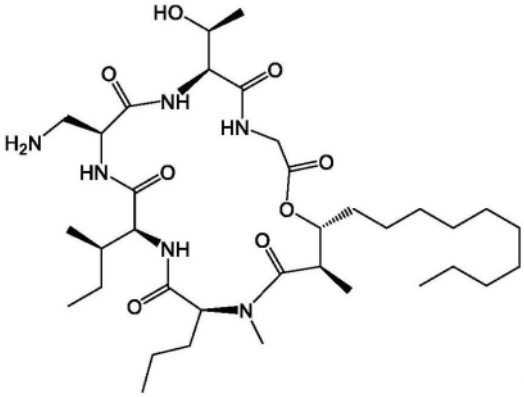
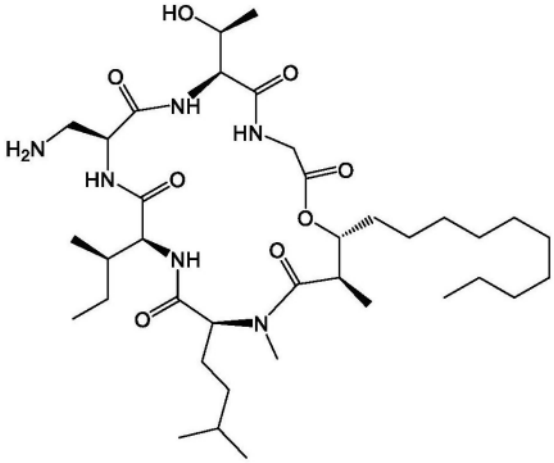
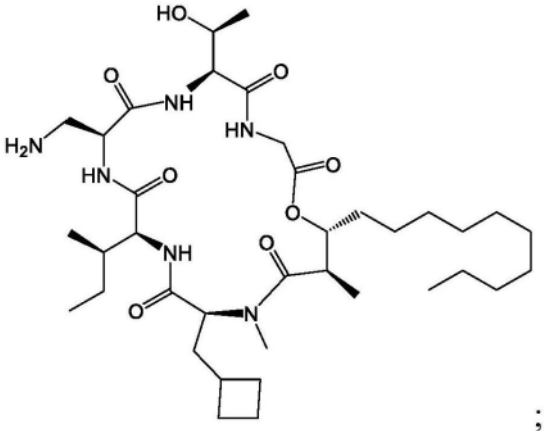
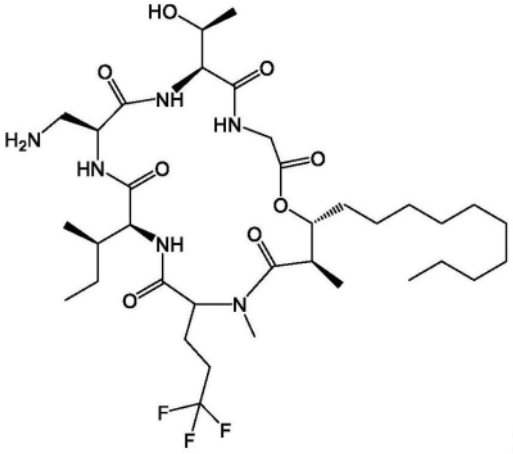

;

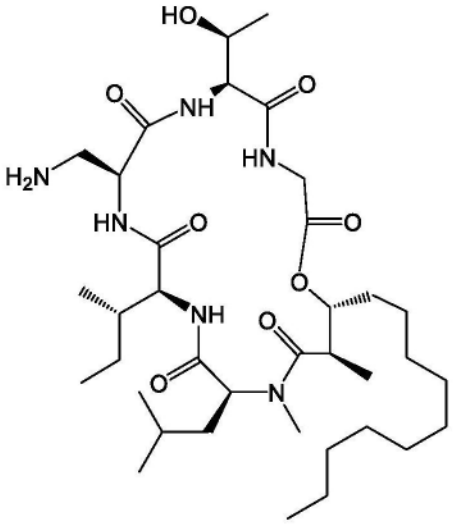

;

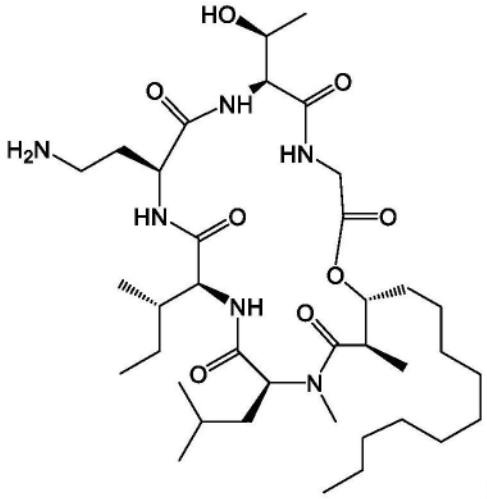

;

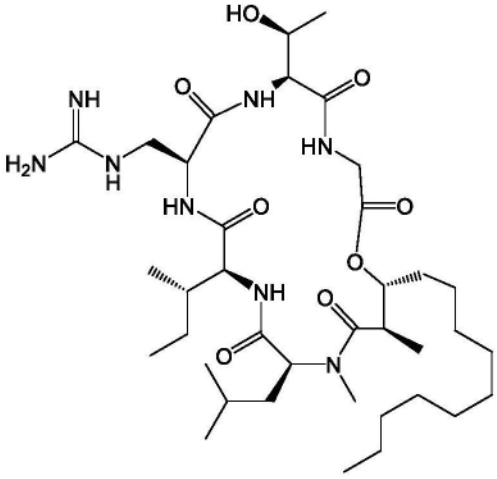

;

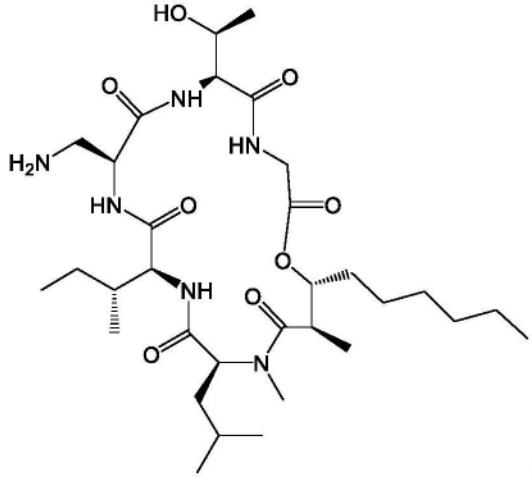

;

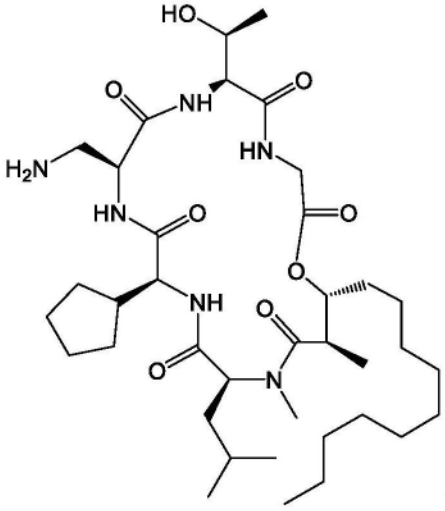

;

;

;

;

;

;

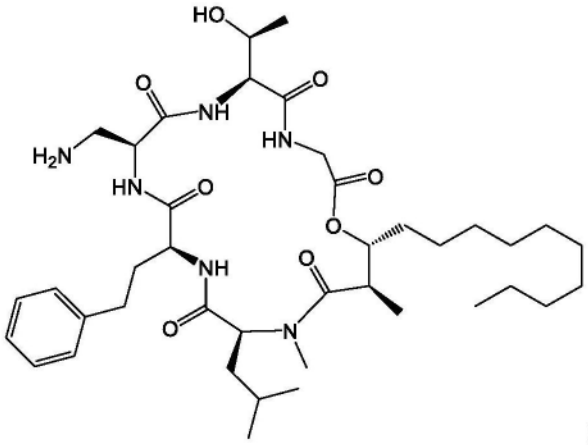

;

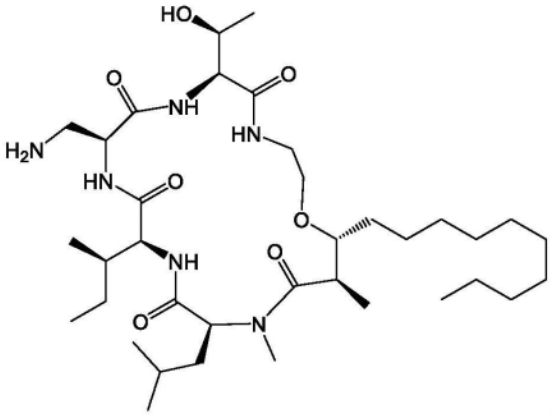
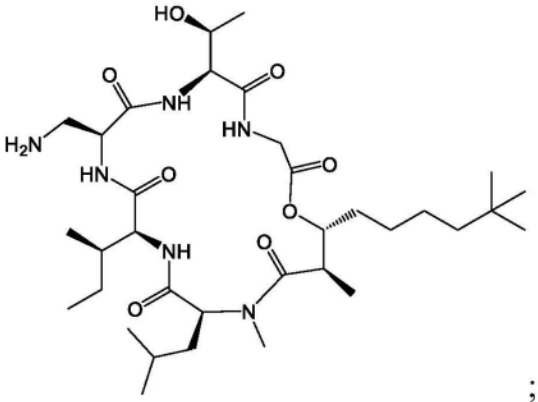
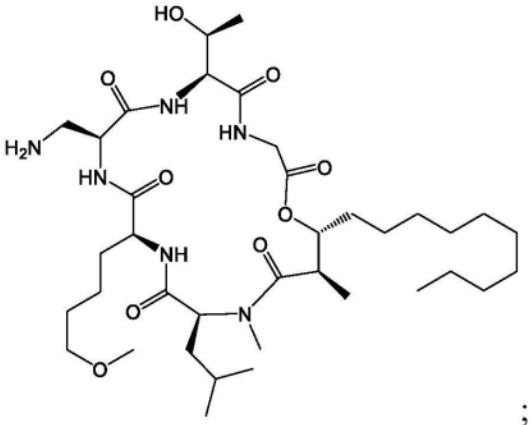
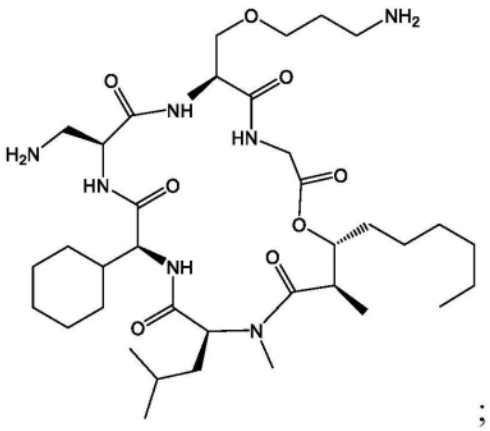
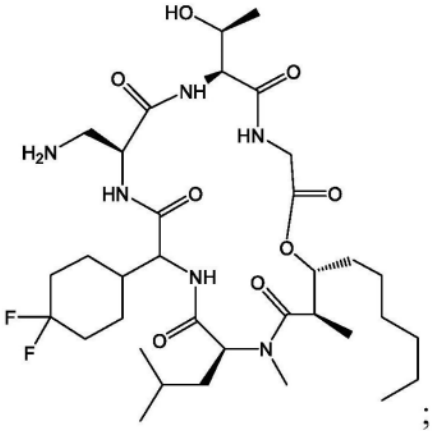
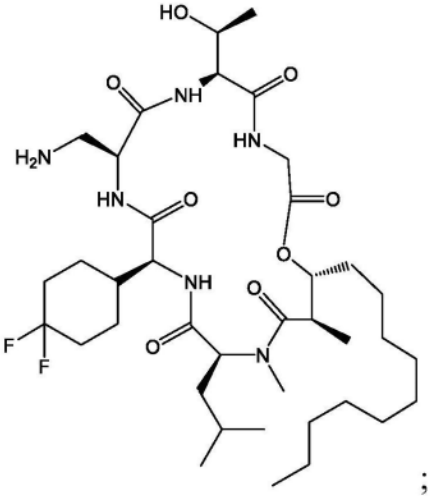

;

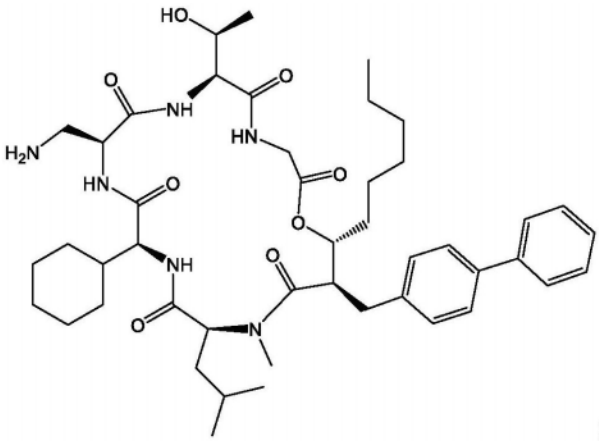

;

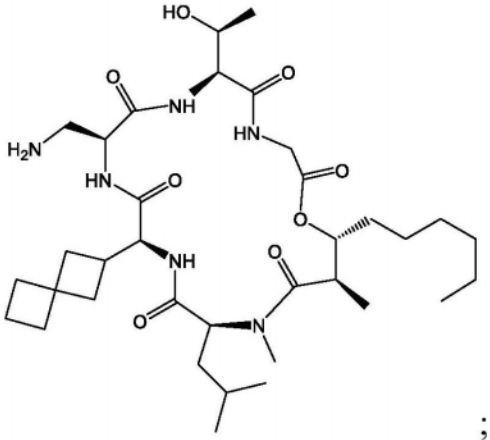

;

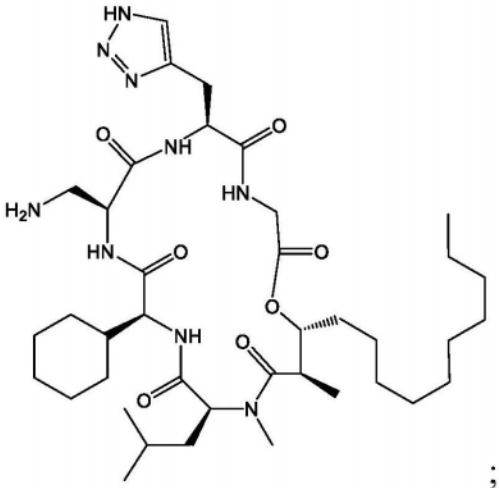

;

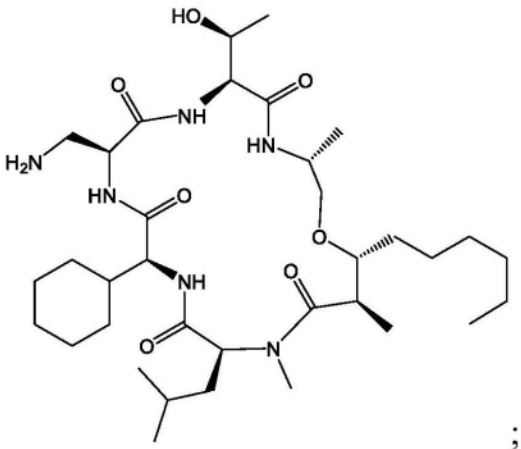

;

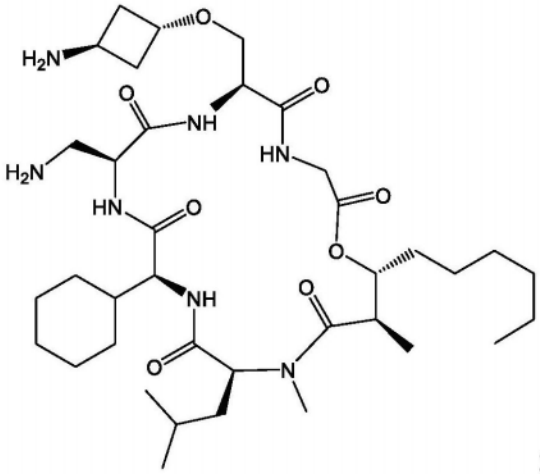

;

;

;

;

;

;

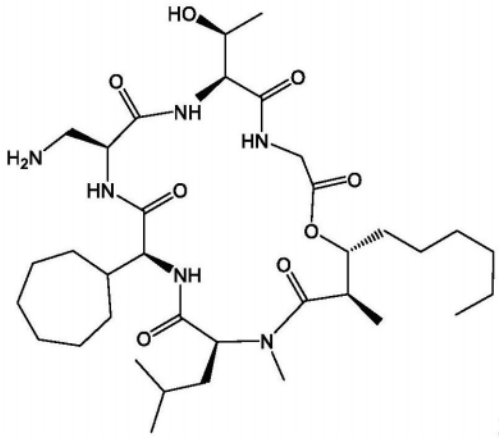

;

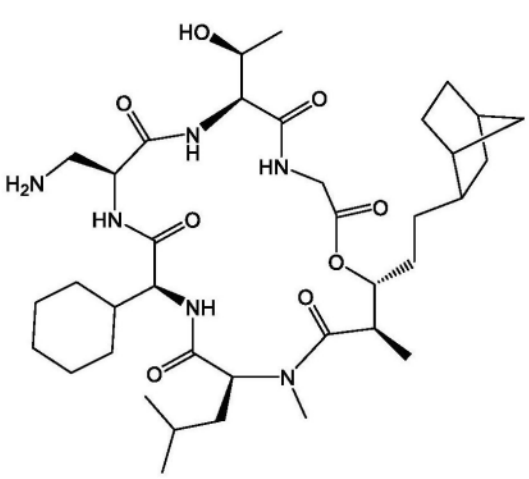
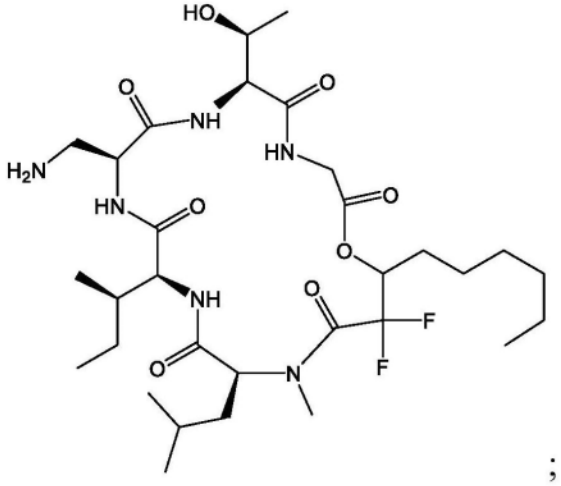
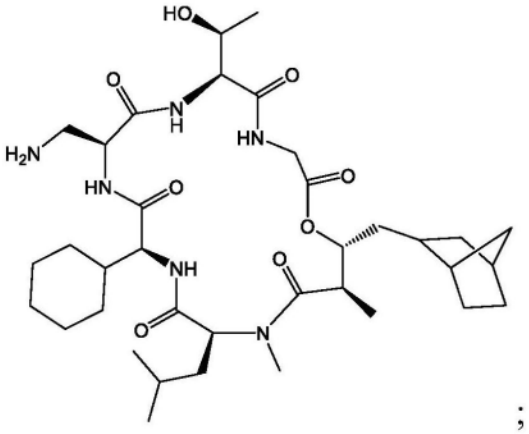
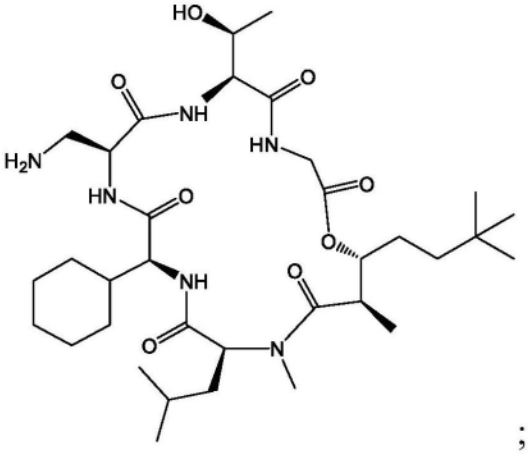
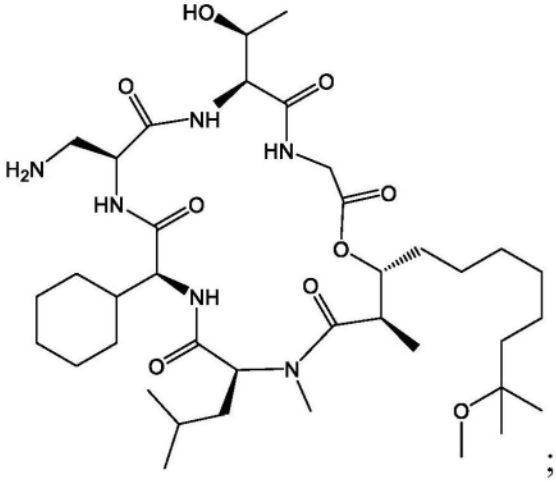
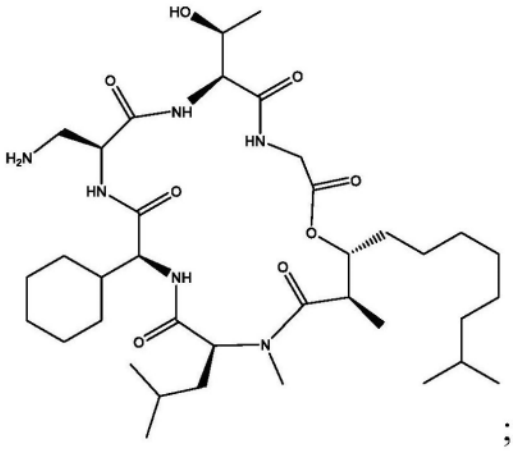

;

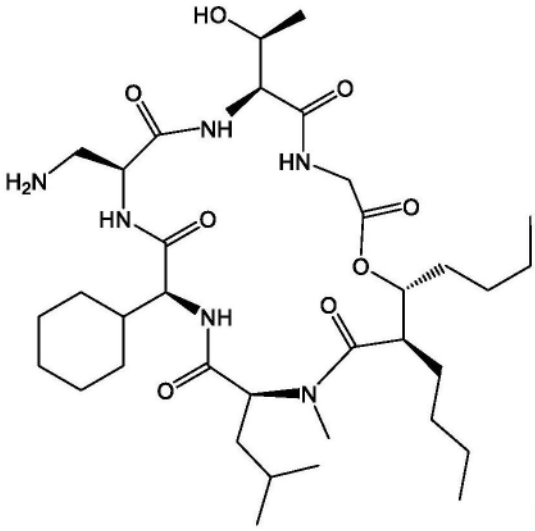

;

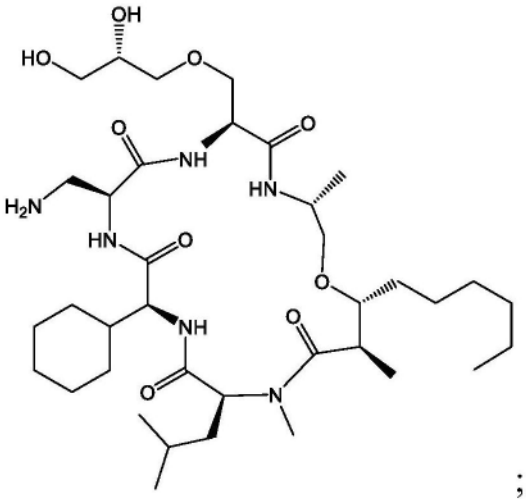

;

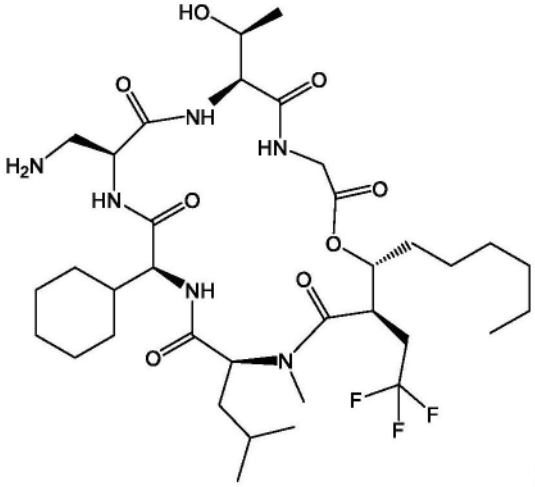

;

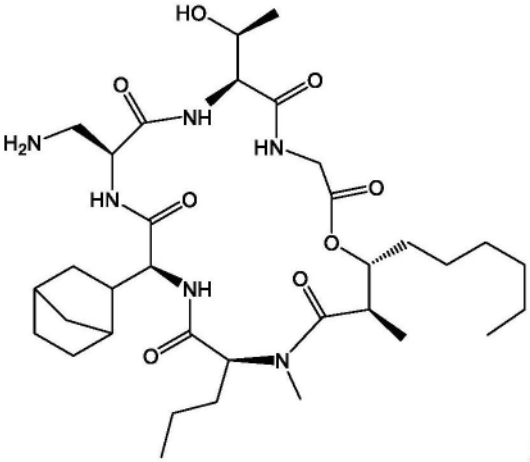

;

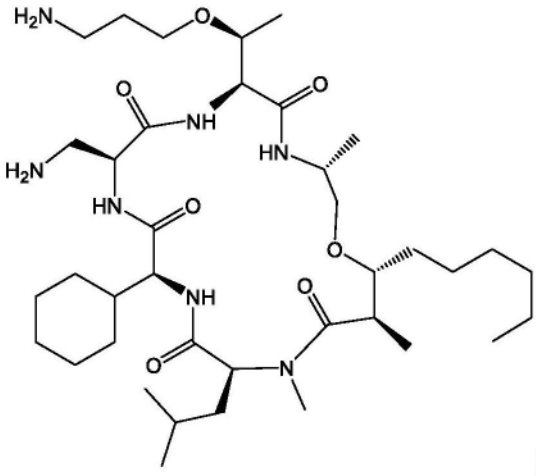

;

;

;

;

;

;

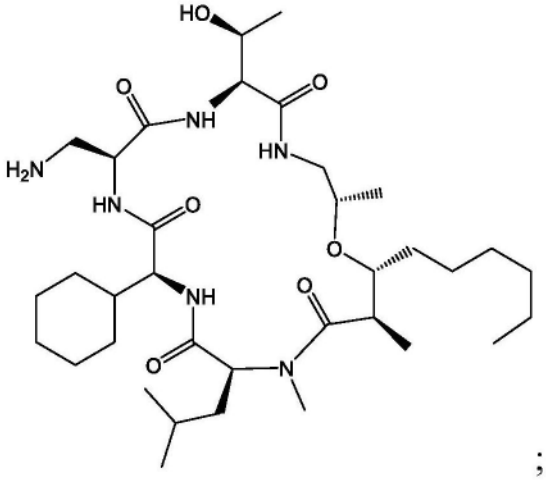

;

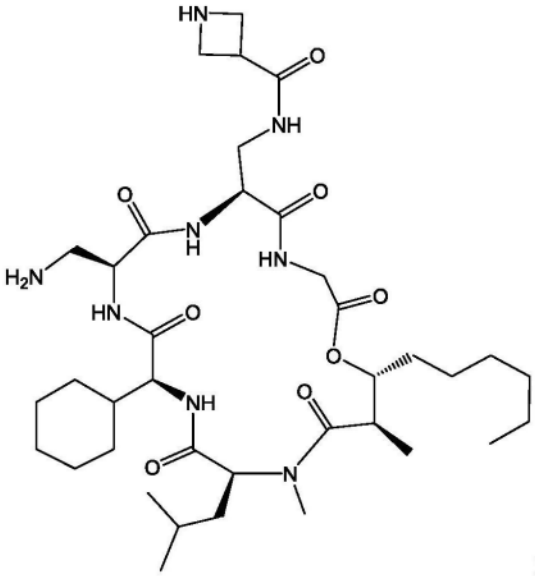

;

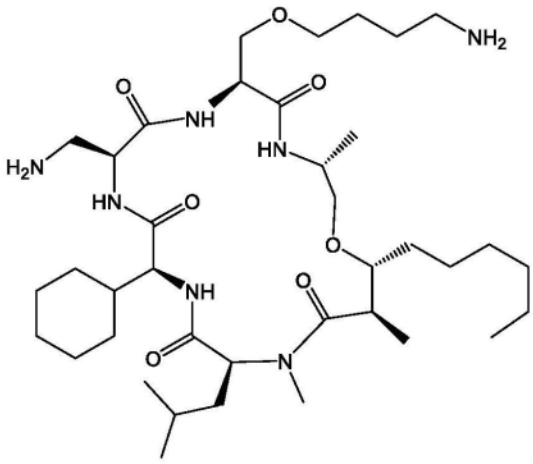

;

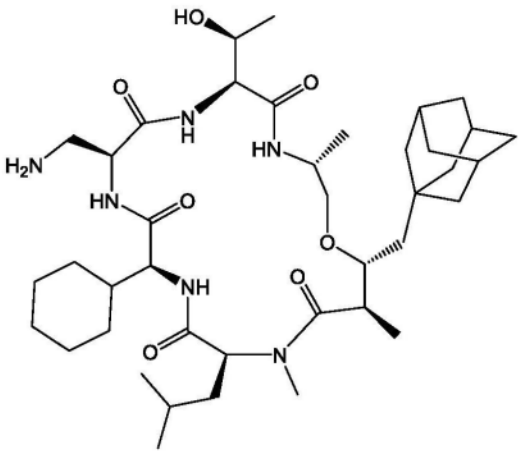

;

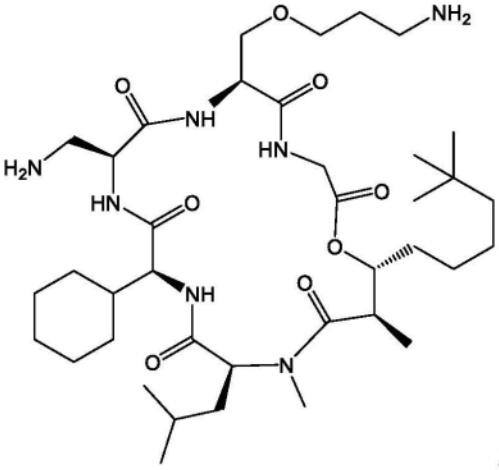

;

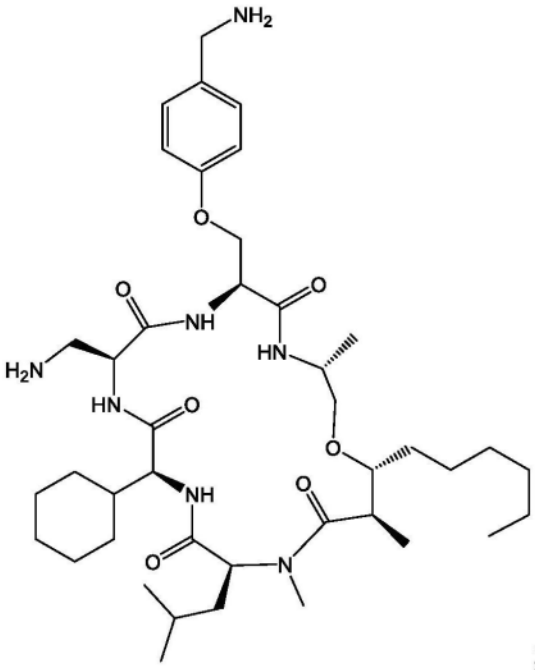

;

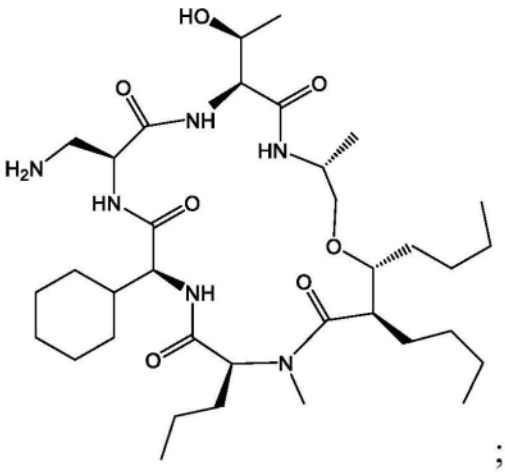

;

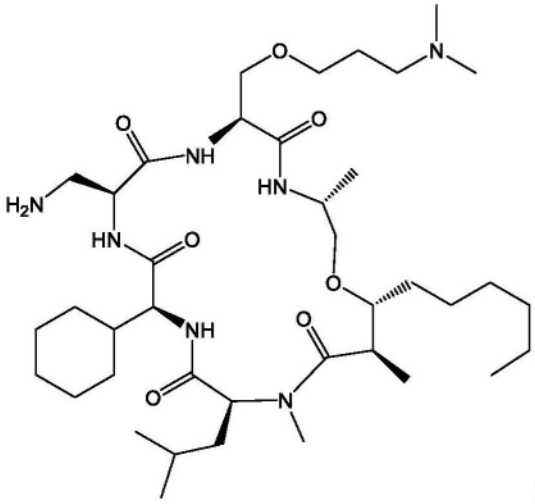

;

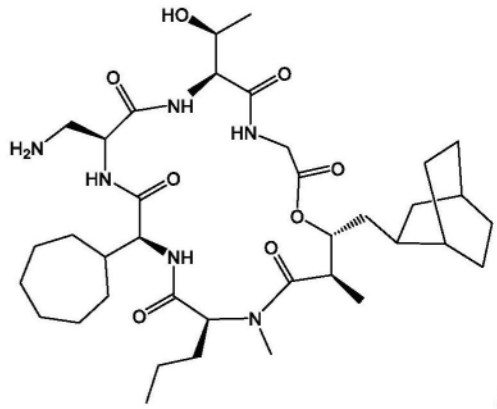

;

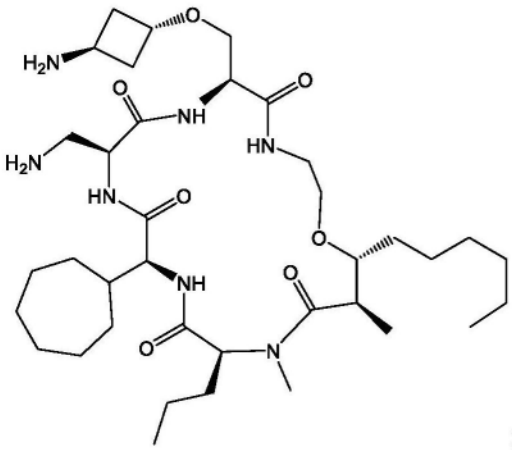

;

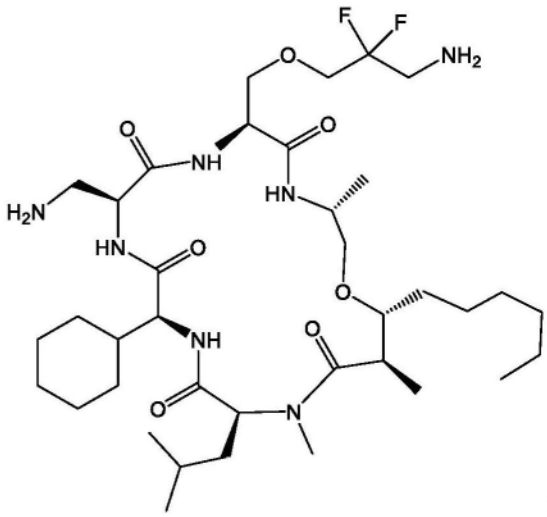

;

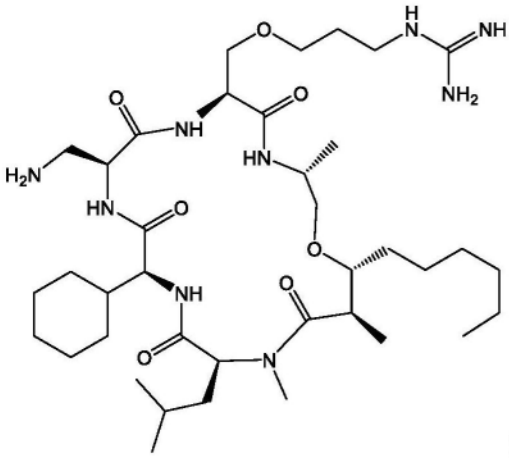

;

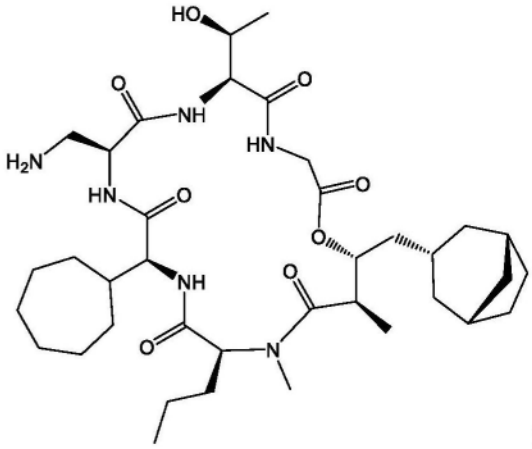

;

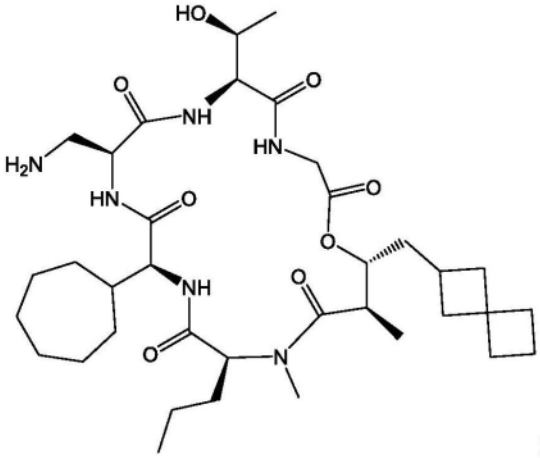

;

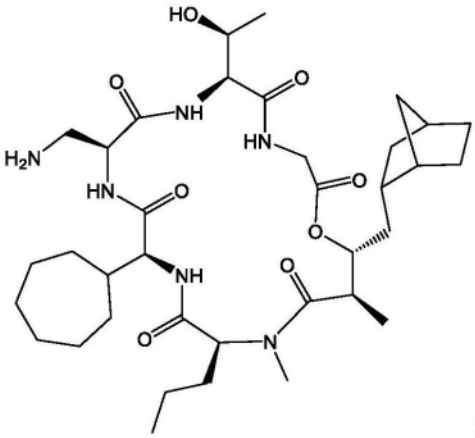

;

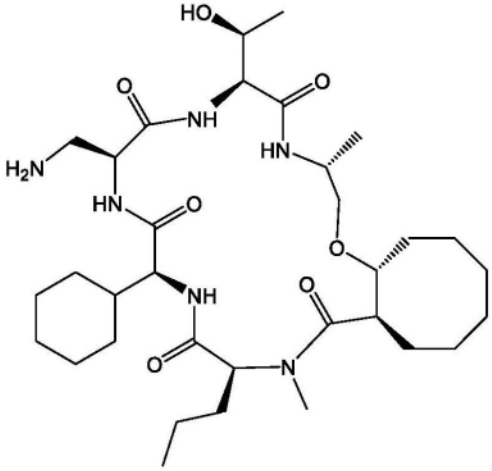

;

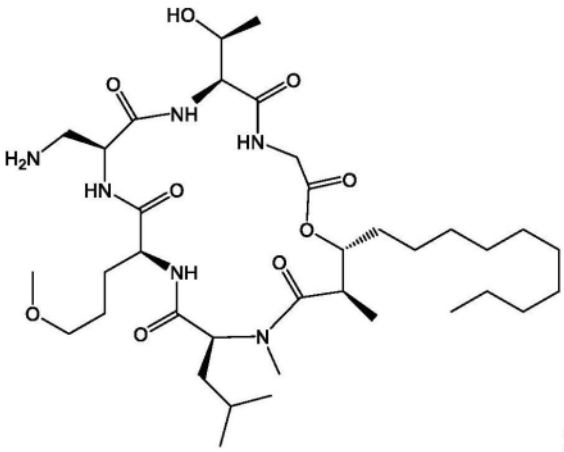

;

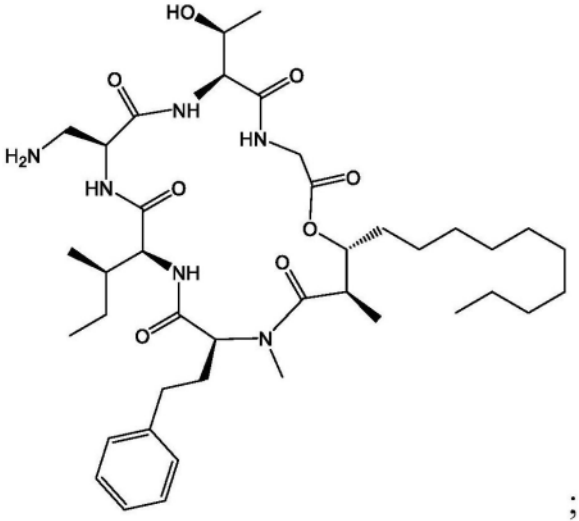

;

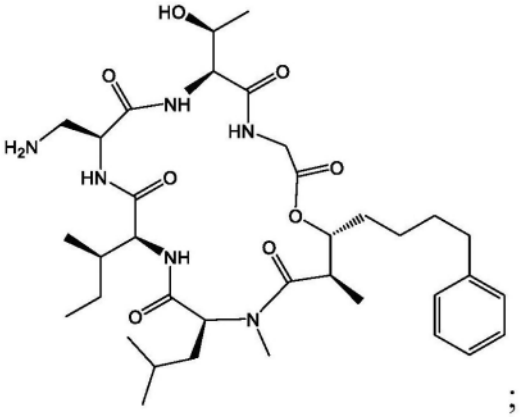

;

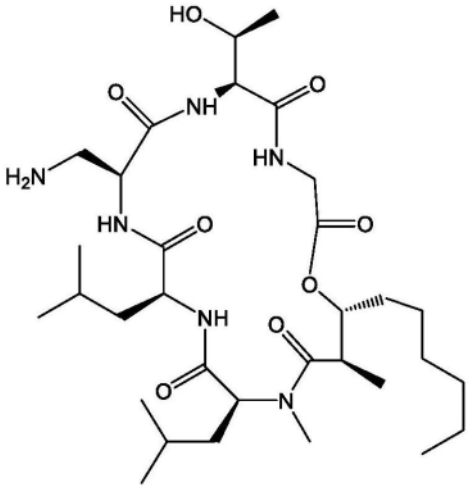

;

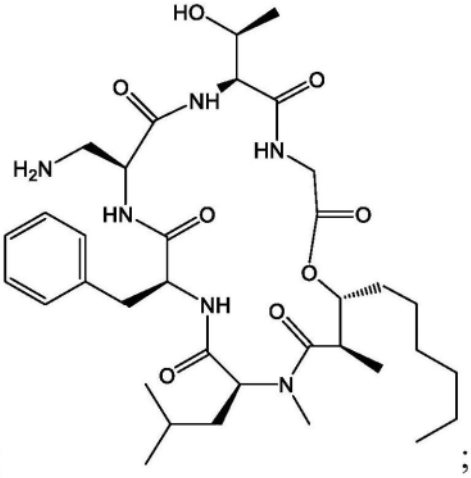

;

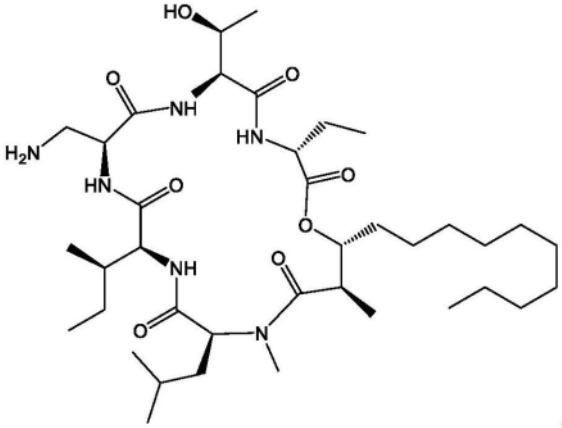

;

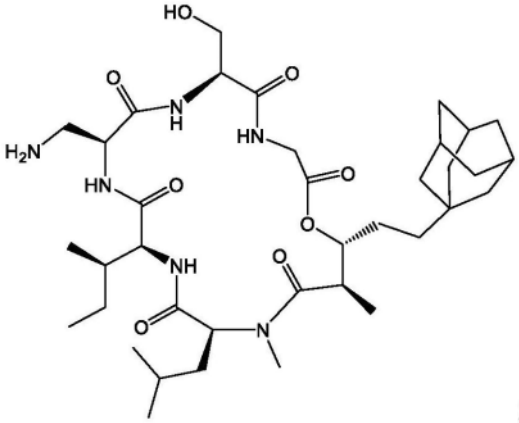

;

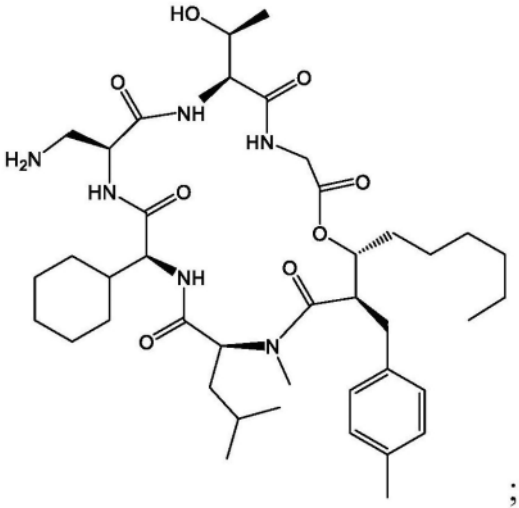

;

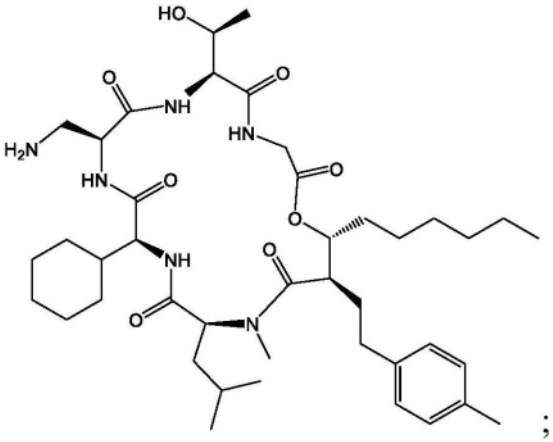

;

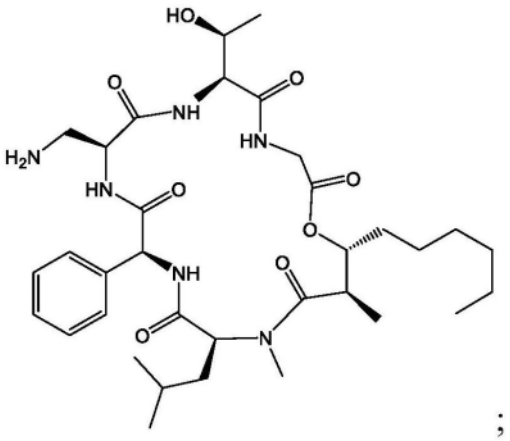

;

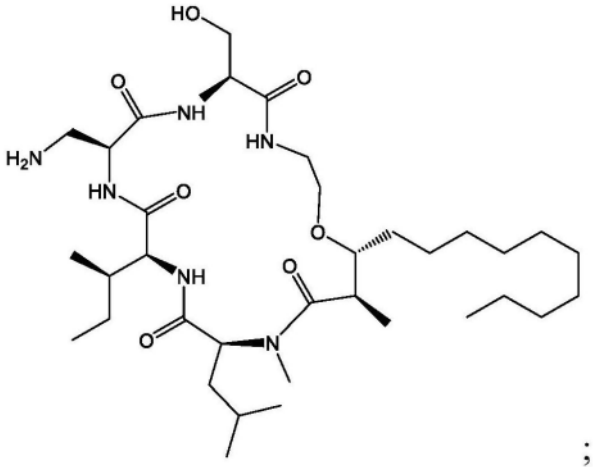

;

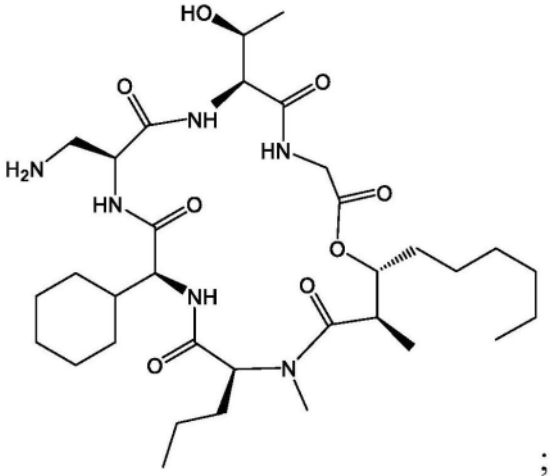

;

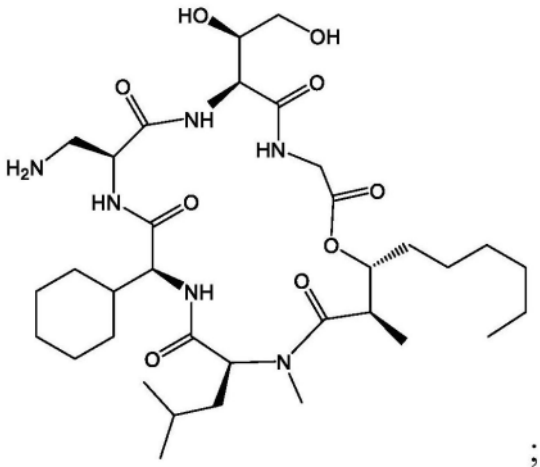

;

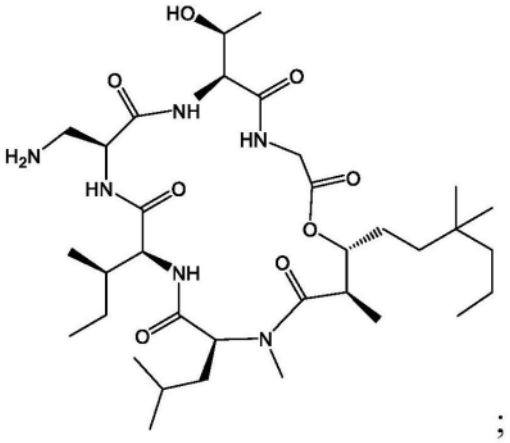

;

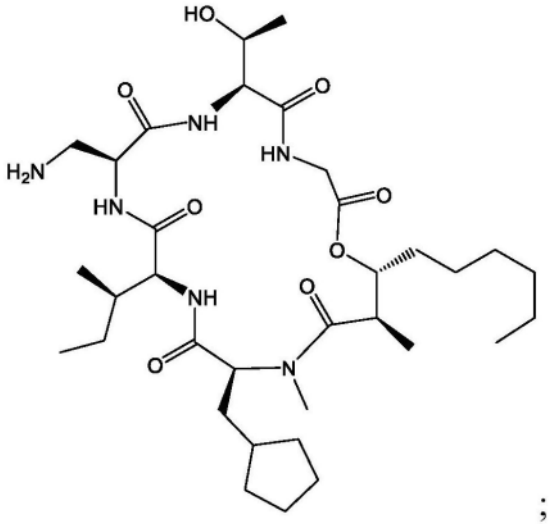

;

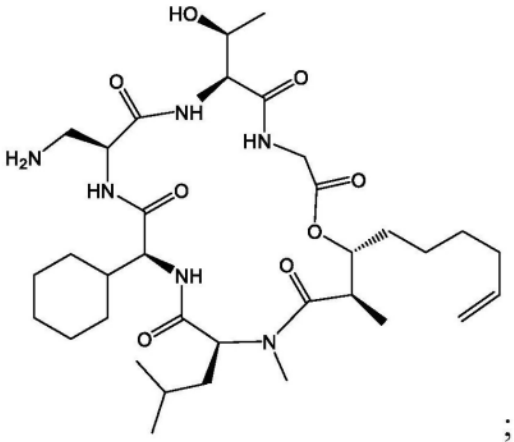

;

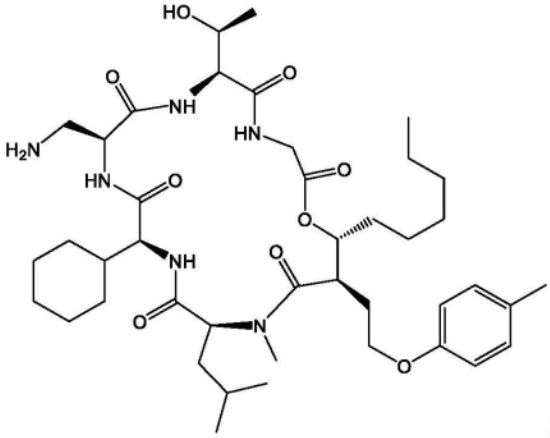

;

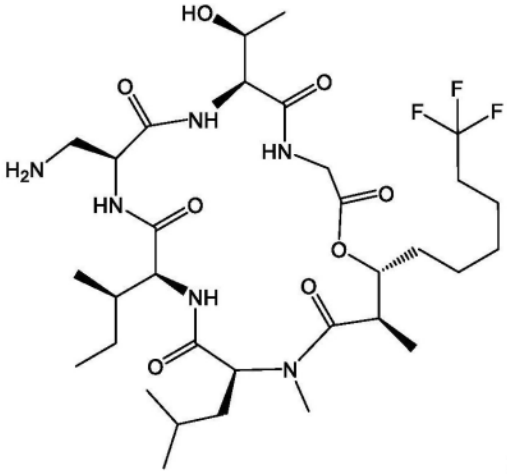

;

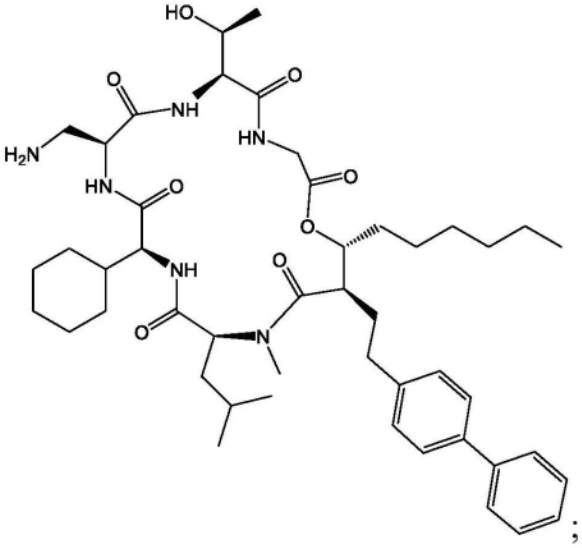

;

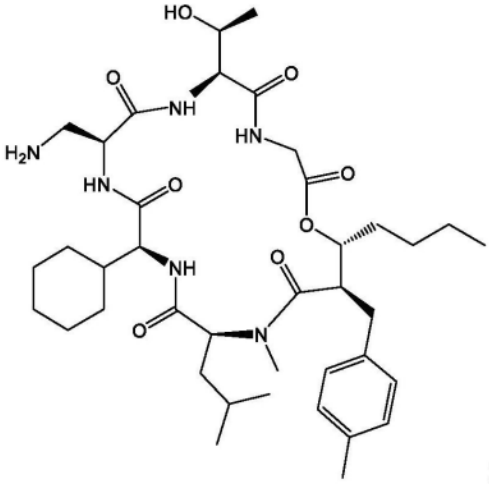

;

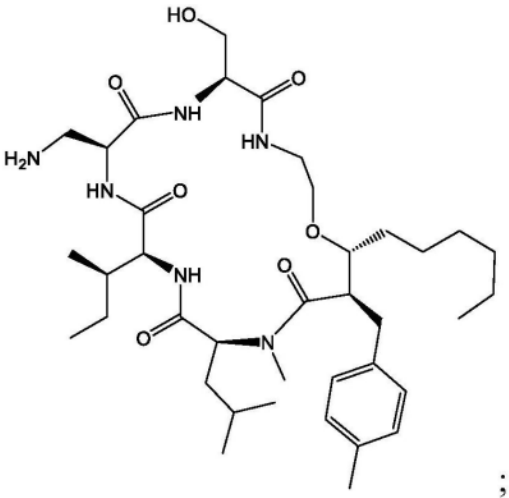

;

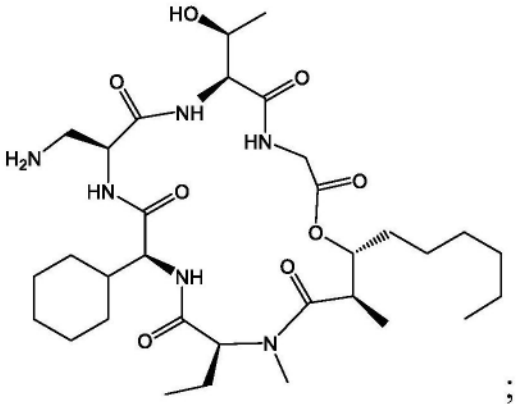

;

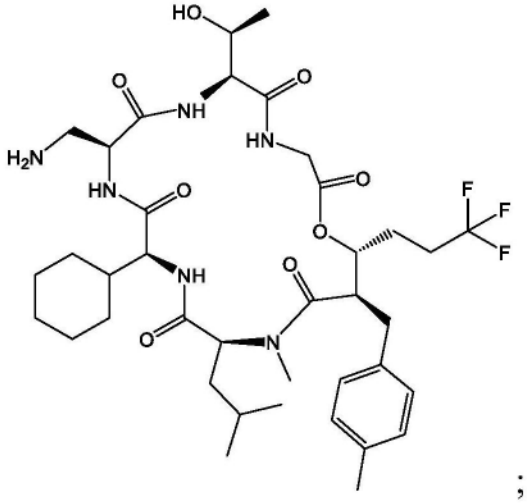

;

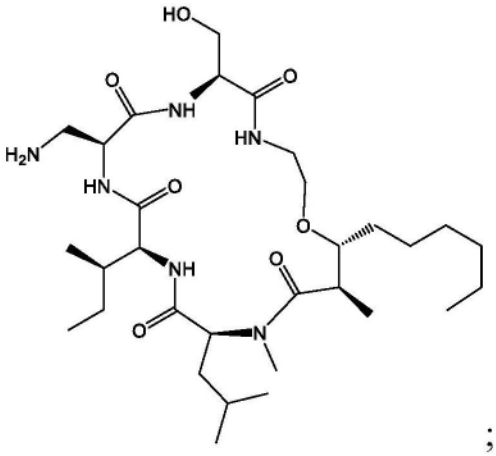

;

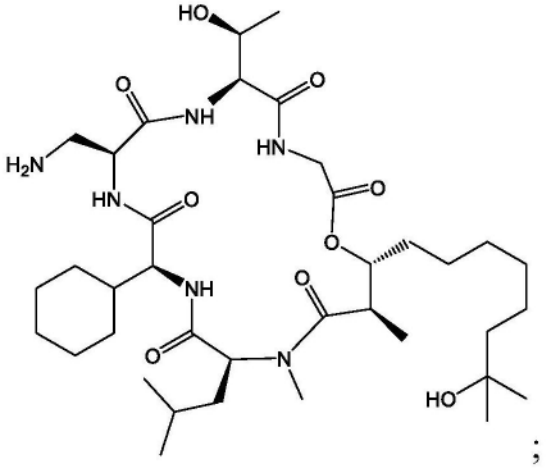

;

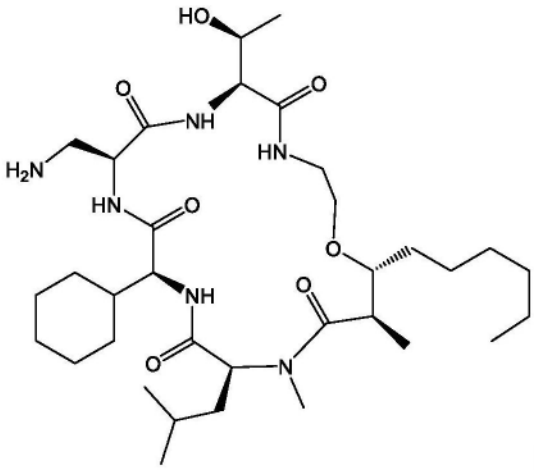

;

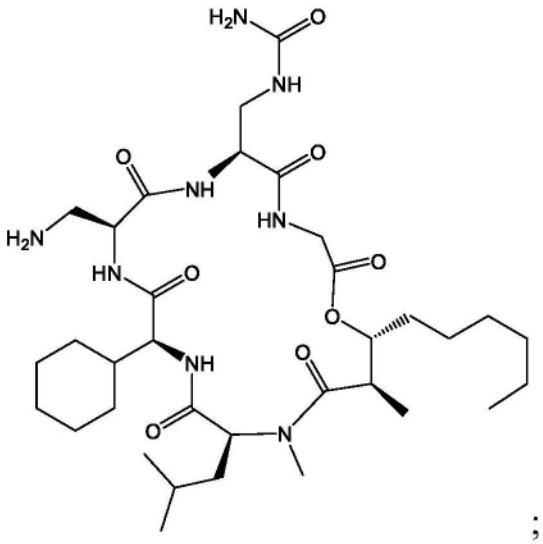

;

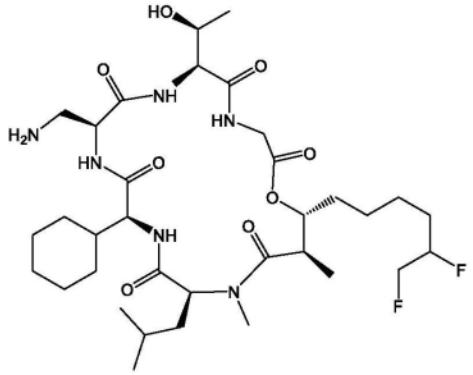
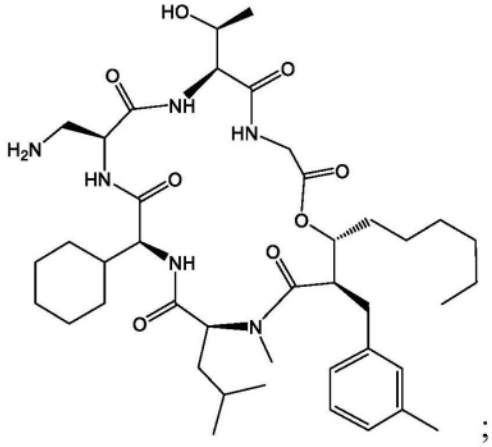
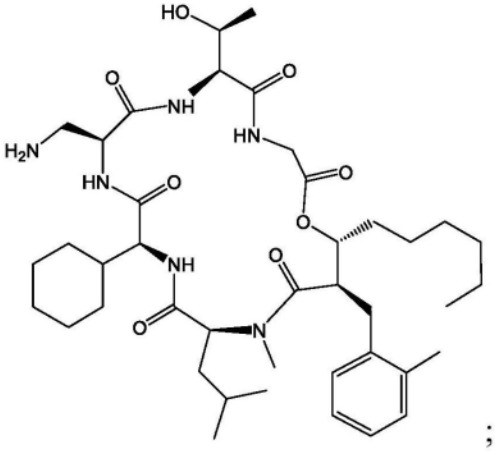
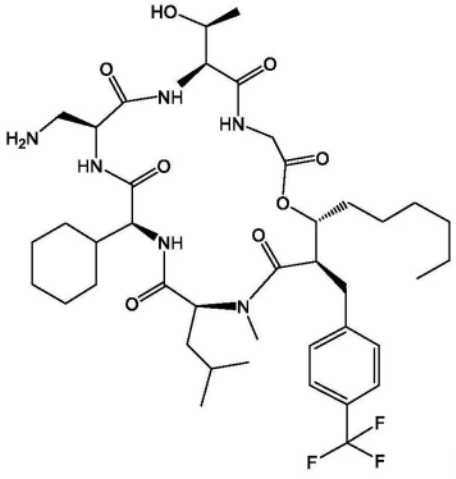
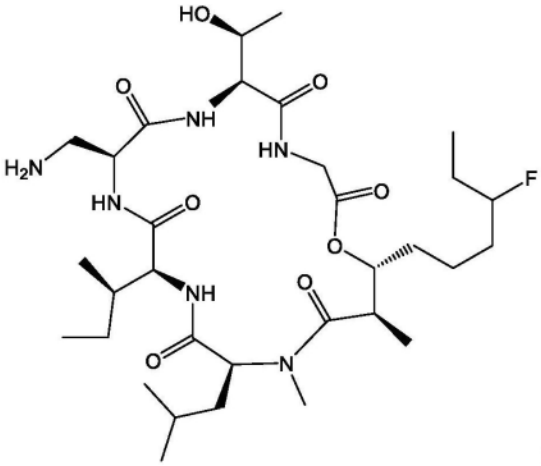
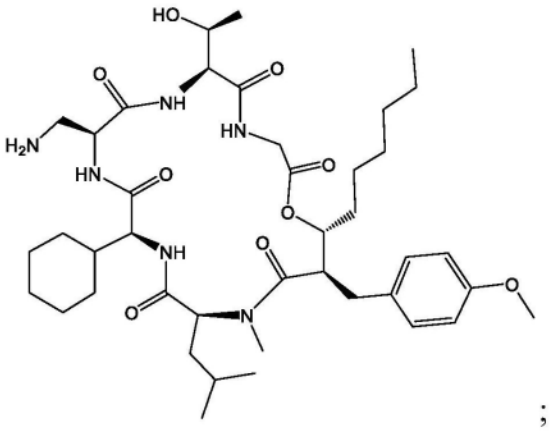

;

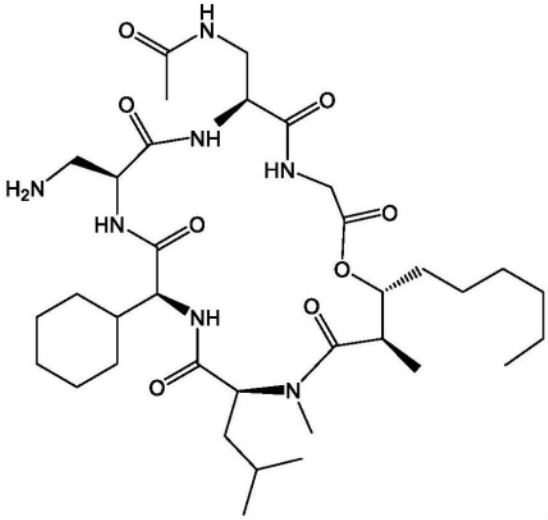

;

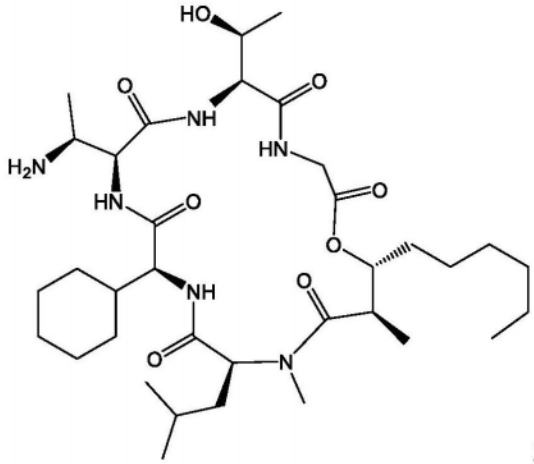

;

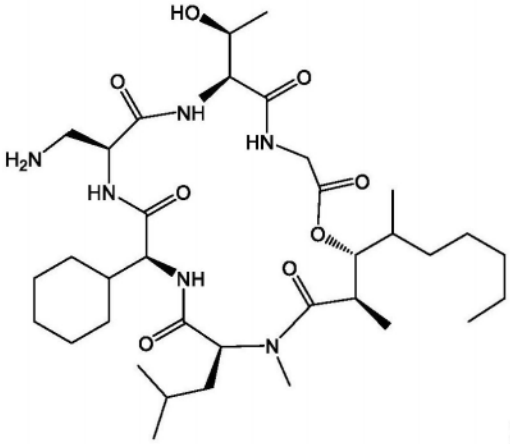

;

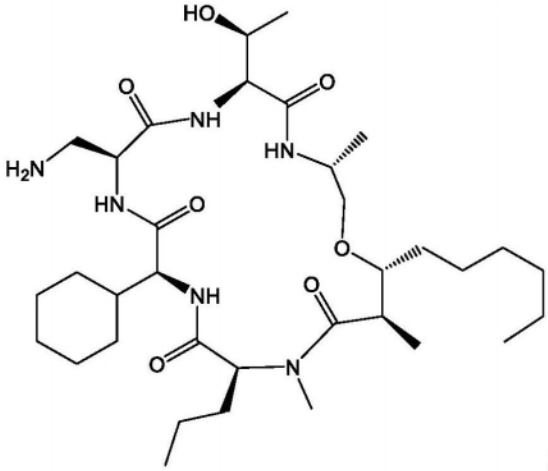

;

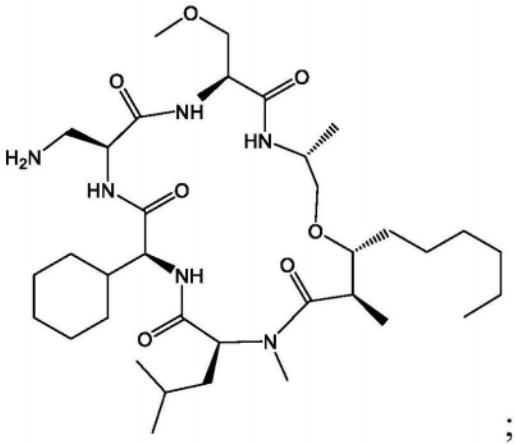

;

;

;

;

;

;

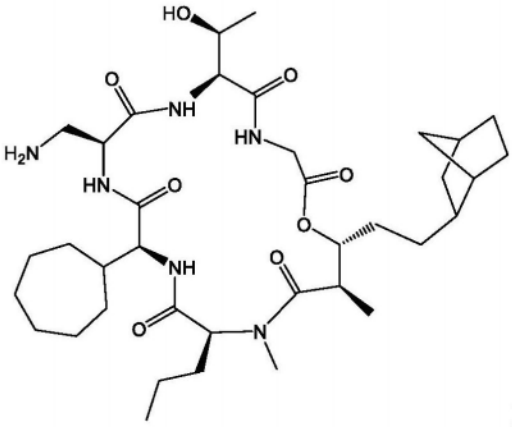

;

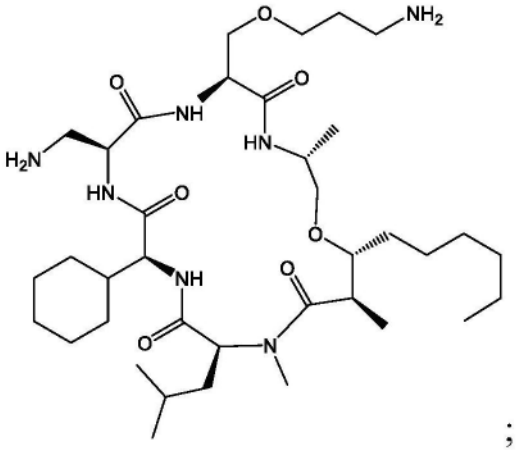

;

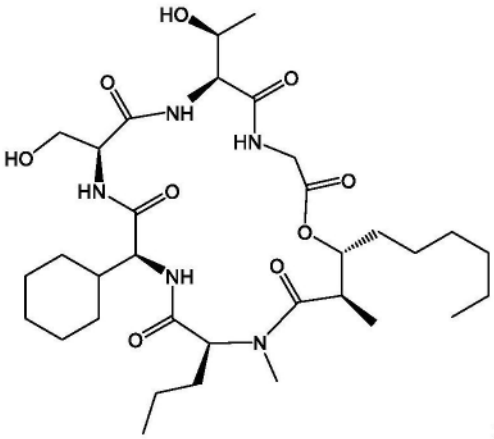

;

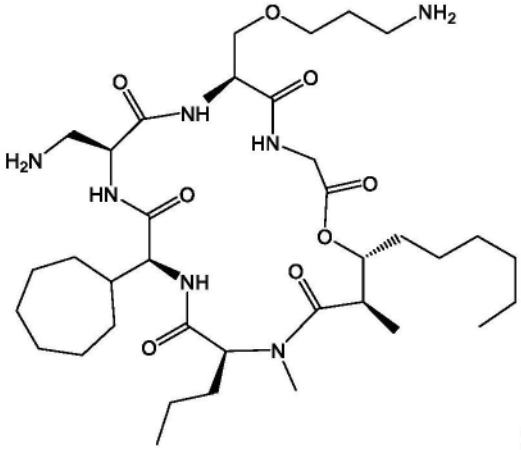

;

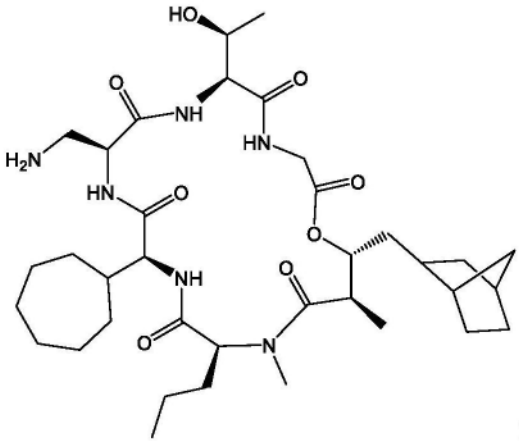

;

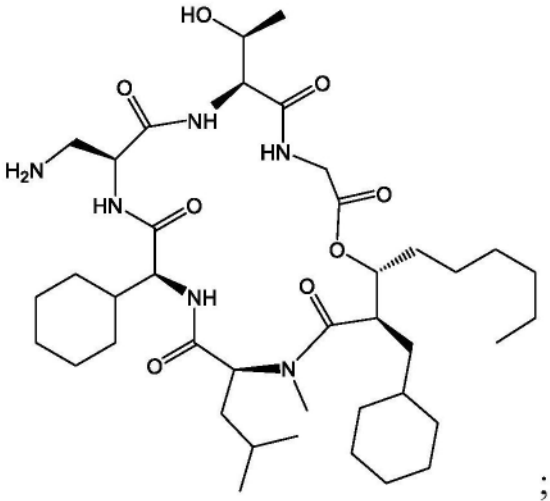

;

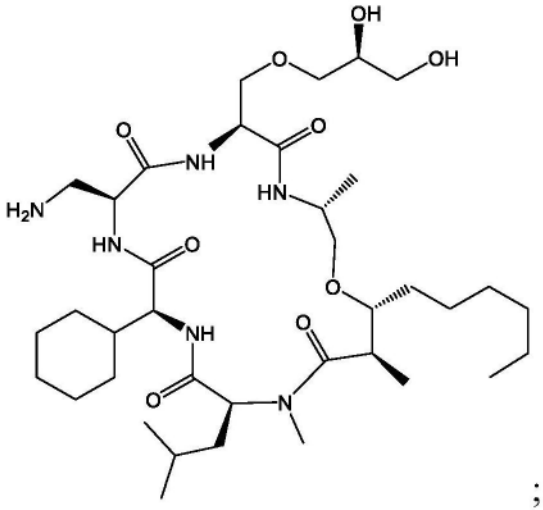

;

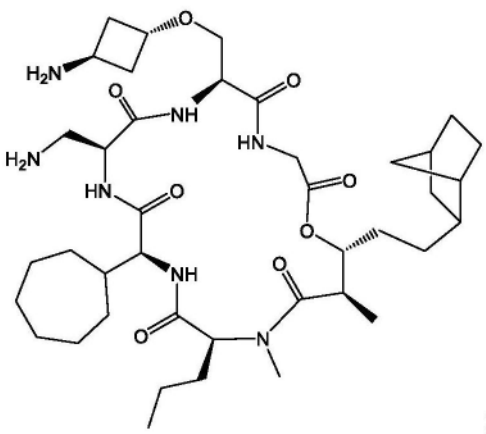

;

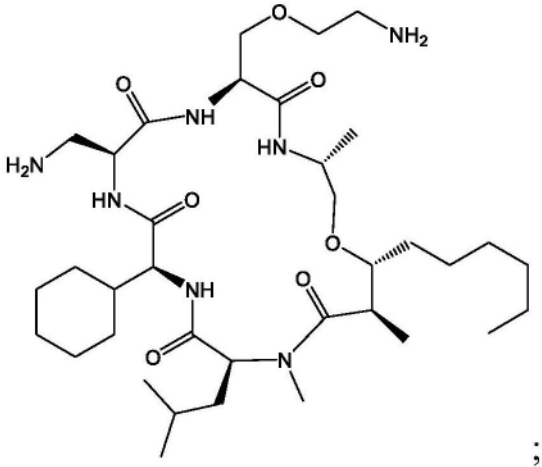

;

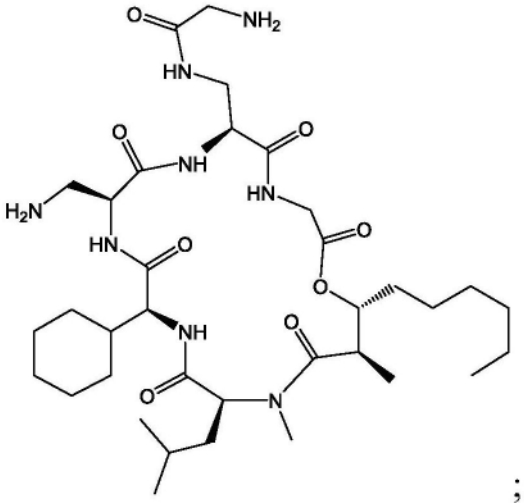

;

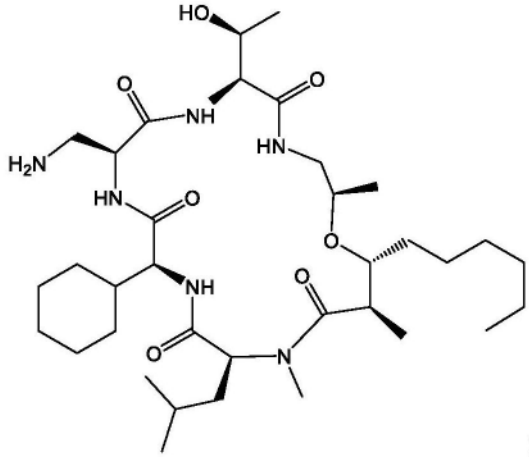

;

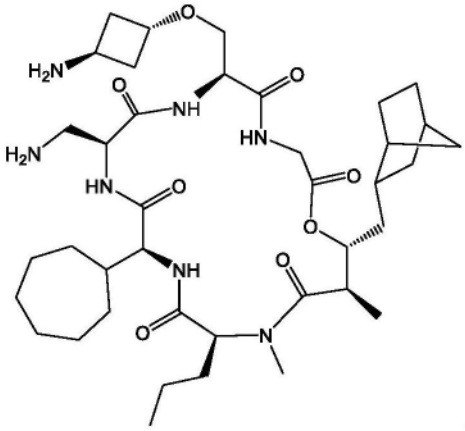

;

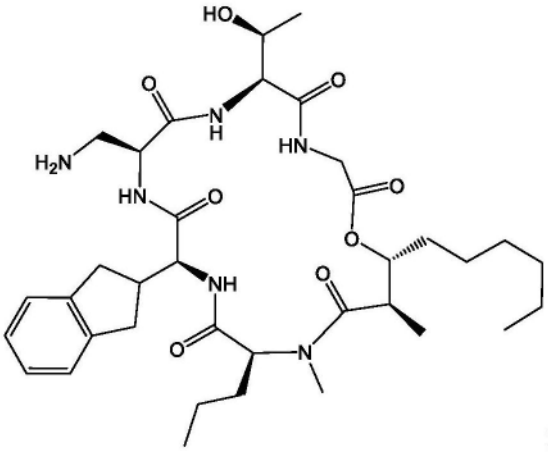

;

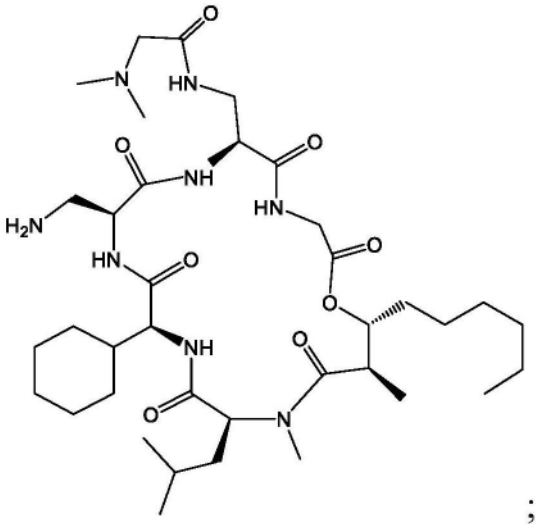
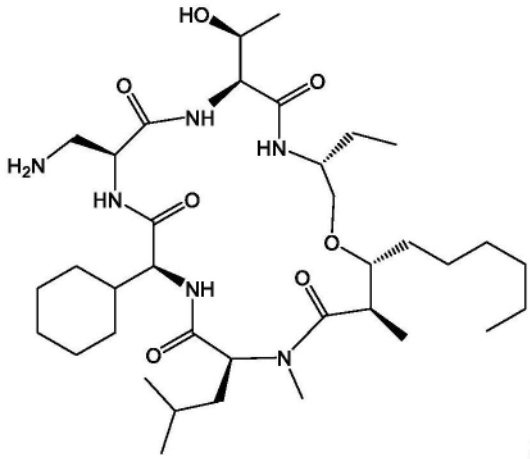
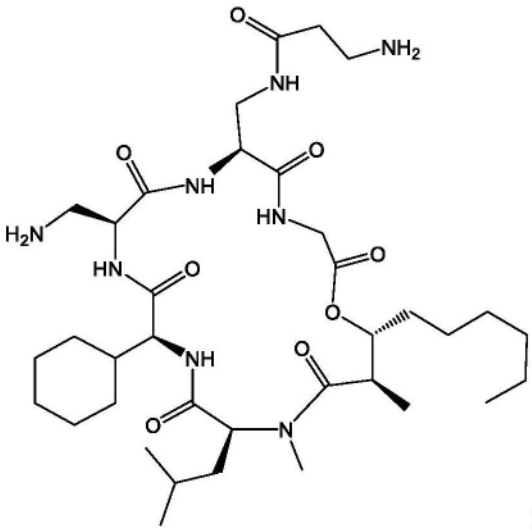
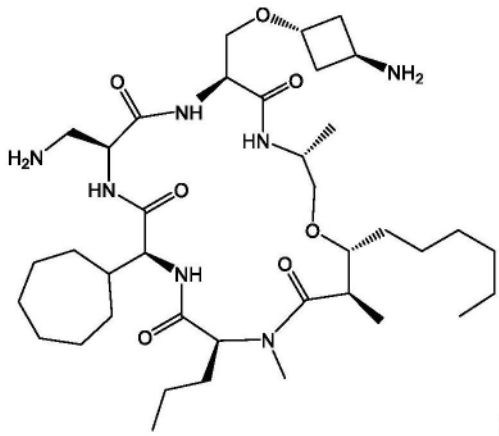
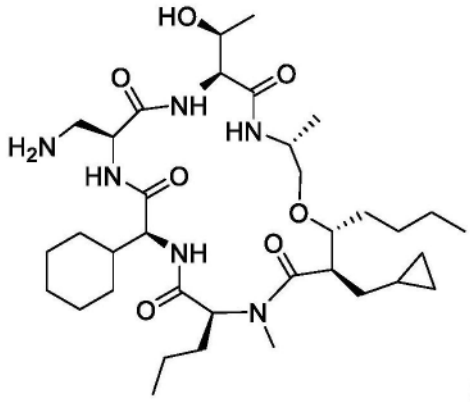
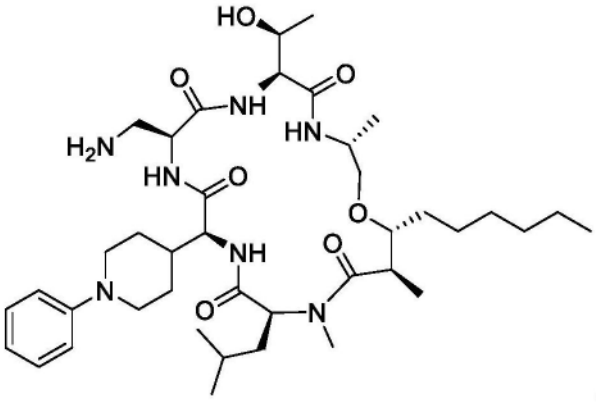

;

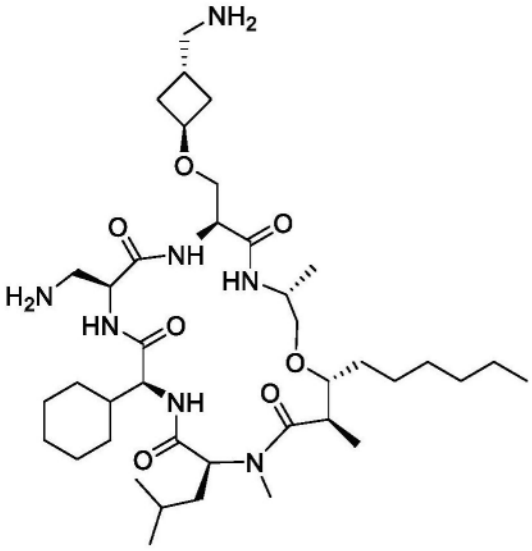
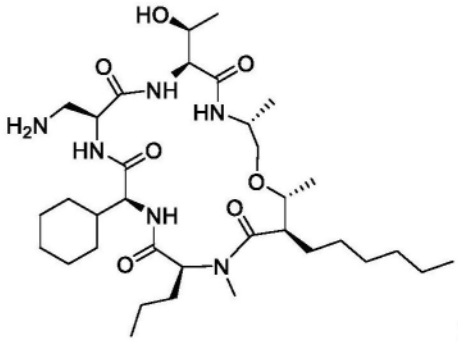
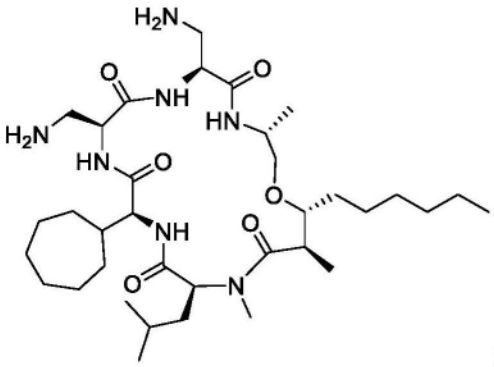
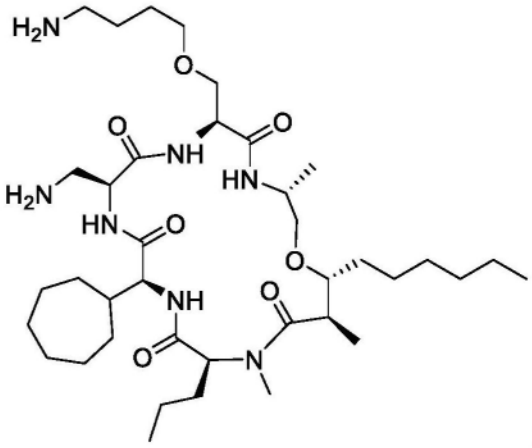
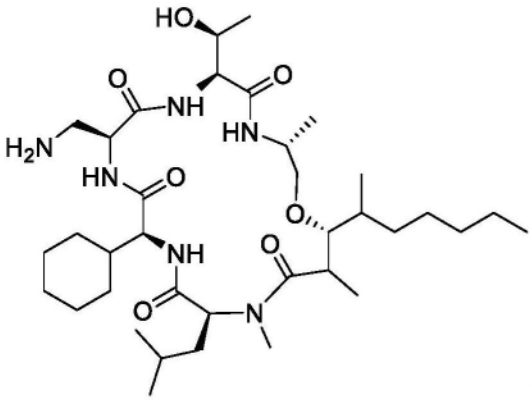
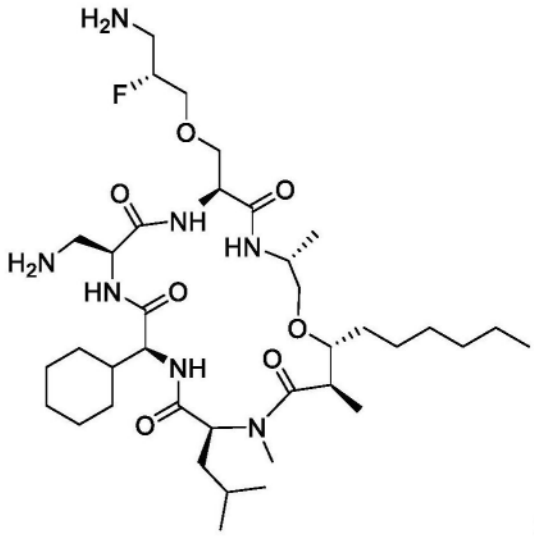

;

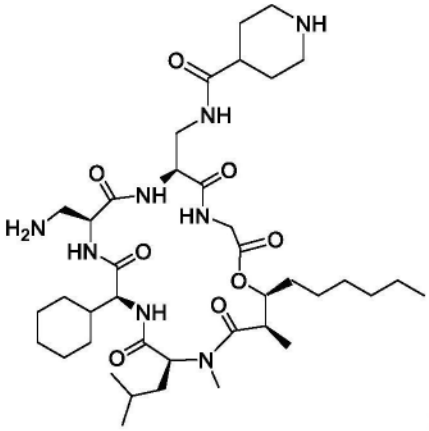
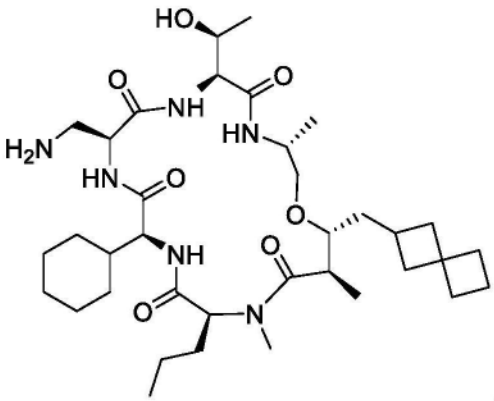
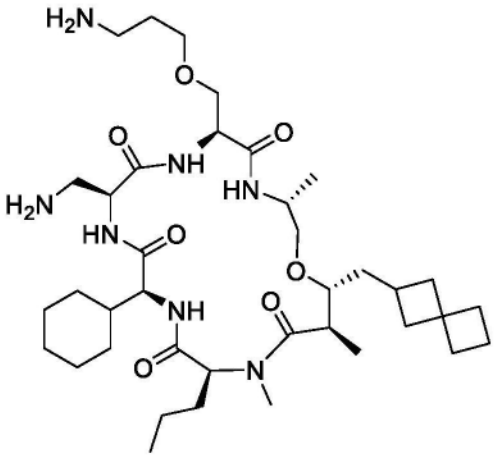
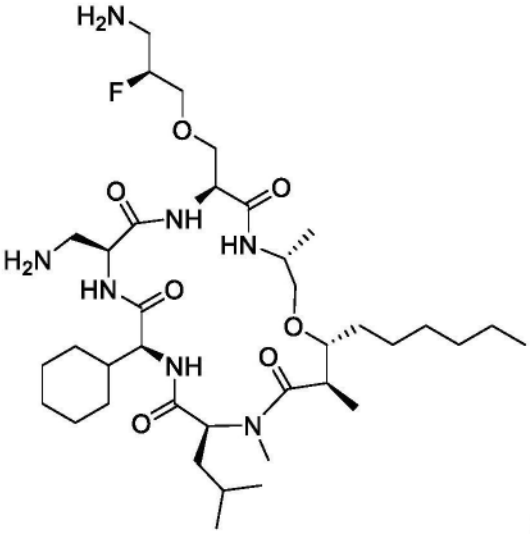
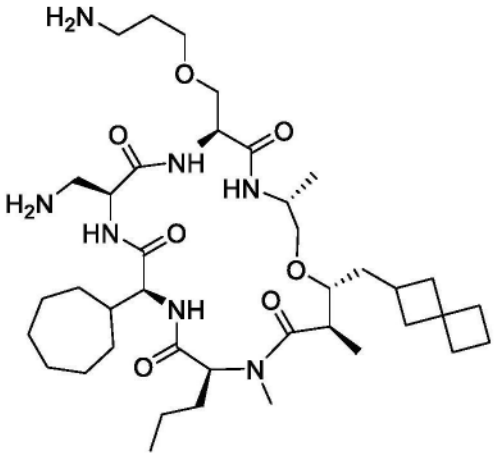
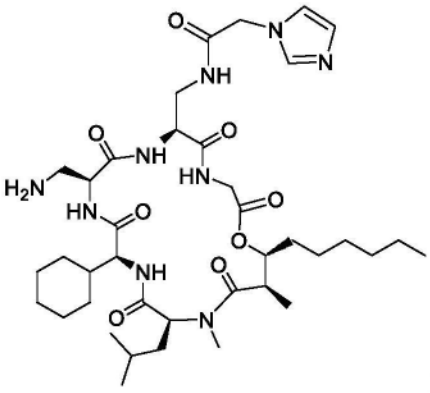

;

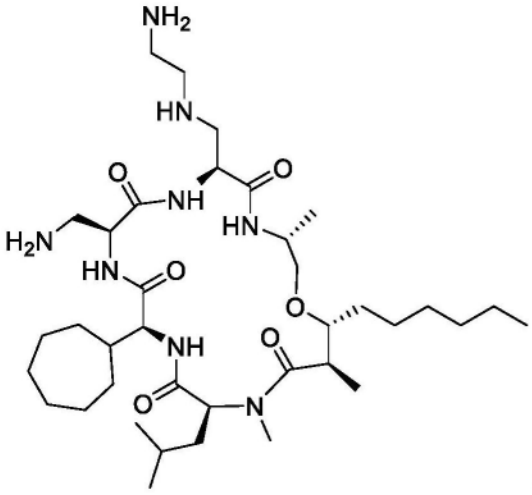
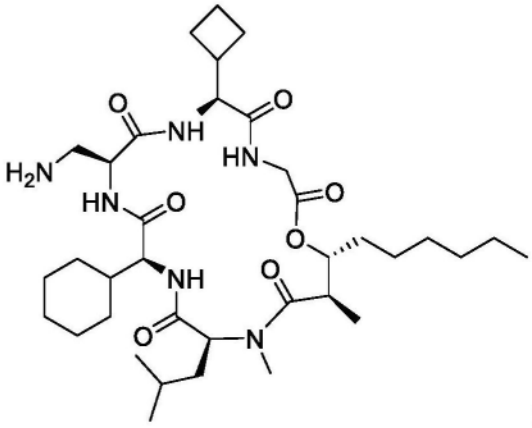
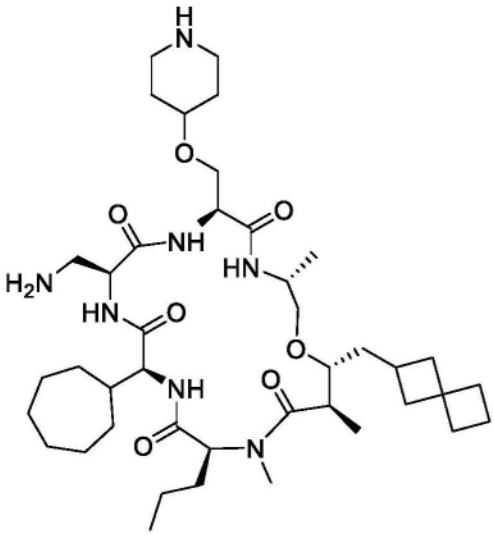
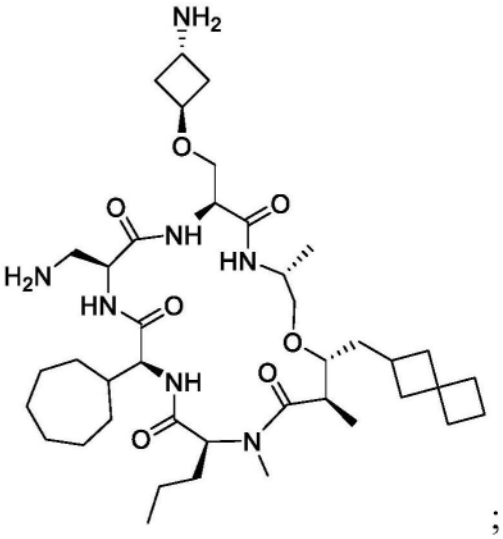
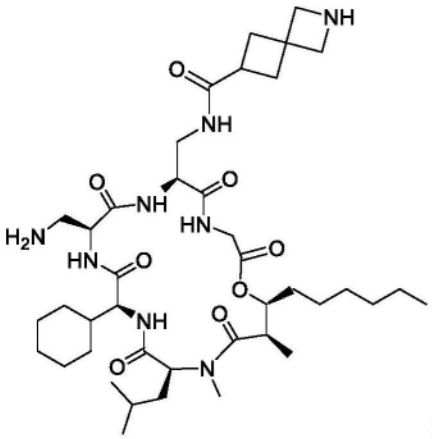
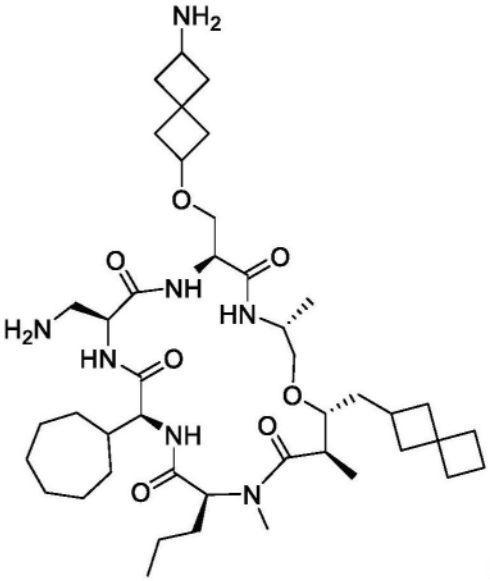

;

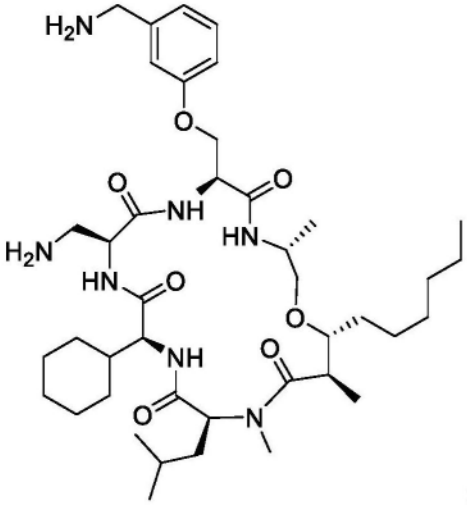

;

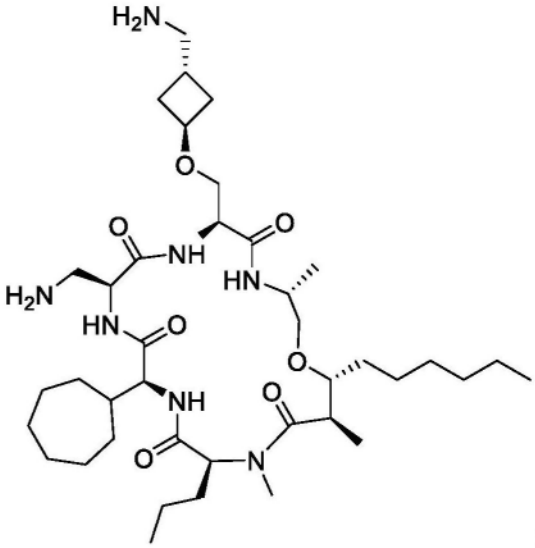

;

;

;

;

;

;

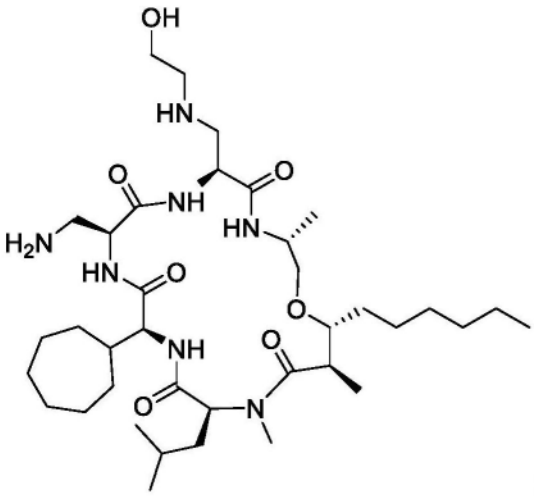

;

;

;

;

;

;

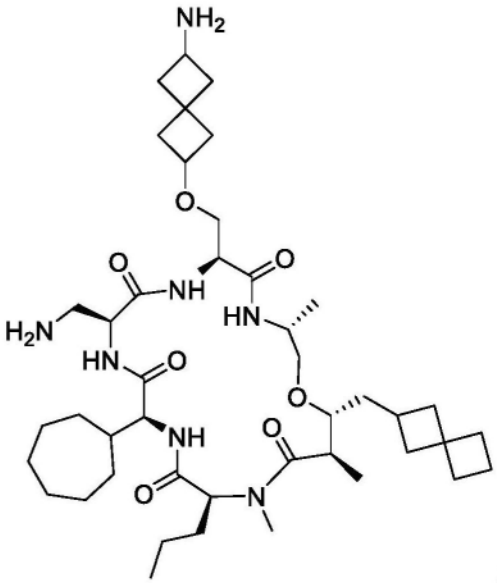

;

;

;

;


;

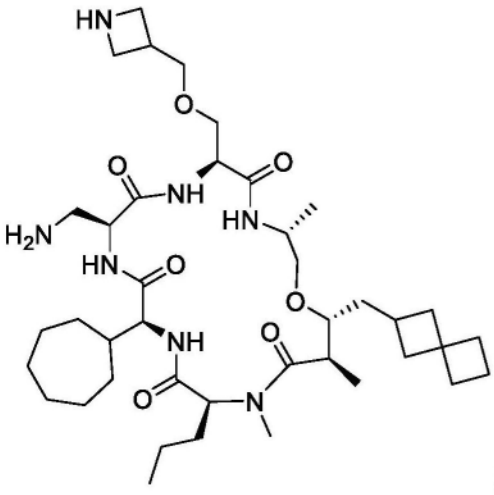

;

;

;

;

;

;

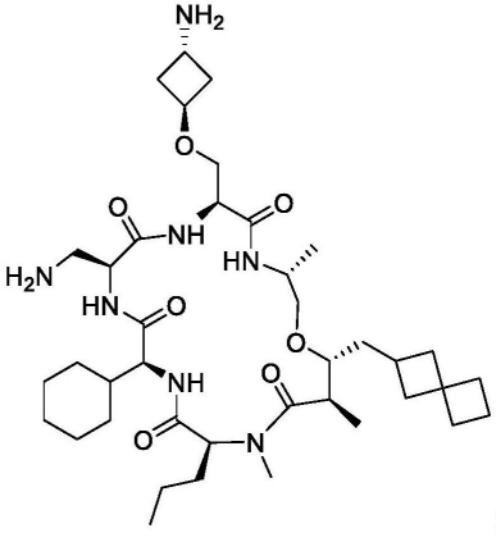

;

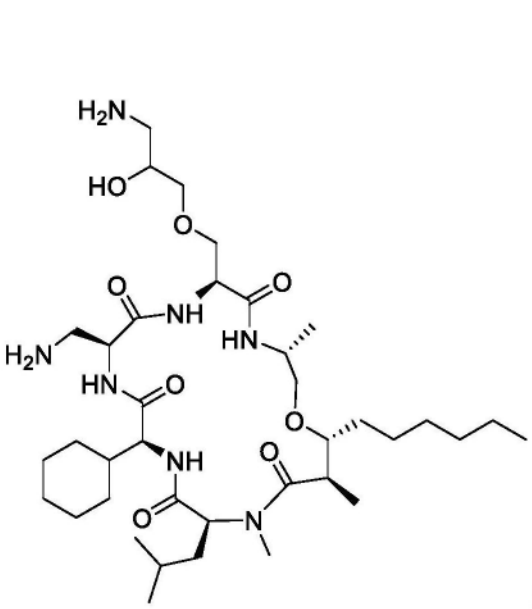

;


;

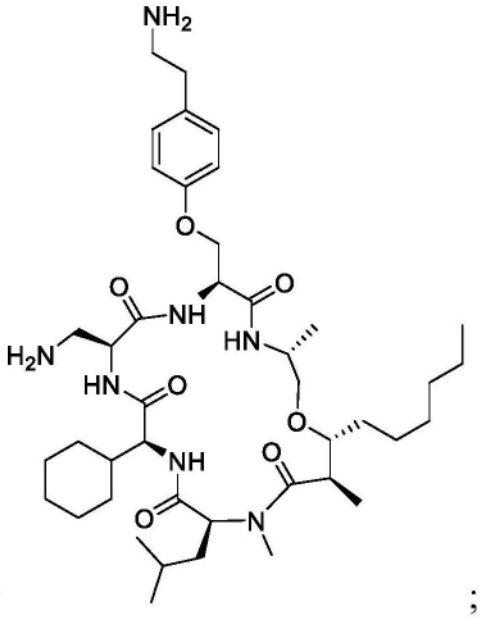

;


;


;



；和



；

或其立体异构体或药用盐。

2.药物组合物,包含权利要求1的化合物或其立体异构体或药用盐和药用赋形剂。

3.权利要求1的化合物或其立体异构体或药用盐在制备用于治疗患者的细菌感染的药剂中的用途。

4.权利要求3的用途,其中所述的细菌感染是牵涉如下的感染:铜绿假单胞菌(Pseudomonas aeruginosa)、荧光假单胞菌(Pseudomonas fluorescens)、食酸假单胞菌(Pseudomonas acidovorans)、产碱假单胞菌(Pseudomonas alcaligenes)、恶臭假单胞菌(Pseudomonas putida)、嗜麦芽窄食单胞菌(Stenotrophomonas maltophilia)、伯克霍尔德菌(Burkholderia cepacia)、嗜水气单胞菌(Aeromonas hydrophilia)、大肠埃希氏菌(Escherichia coli)、弗氏柠檬酸杆菌(Citrobacter freundii)、鼠伤寒沙门菌(Salmonella typhimurium)、伤寒沙门菌(Salmonella typhi)、副伤寒沙门菌(Salmonella paratyphi)、肠炎沙门菌(Salmonella enteritidis)、痢疾志贺氏菌(Shigella dysenteriae)、福氏志贺菌(Shigella flexneri)、宋内志贺菌(Shigella sonnei)、阴沟肠杆菌(Enterobacter cloacae)、产气肠杆菌(Enterobacter aerogenes)、肺炎克雷伯菌(Klebsiella pneumoniae)、产酸克雷伯菌(Klebsiella oxytoca)、粘质沙雷菌(Serratia marcescens)、土拉弗朗西斯菌(Francisella tularensis)、摩氏摩根菌(Morganella morganii)、奇异变形杆菌(Proteus mirabilis)、普通变形杆菌(Proteus vulgaris)、产碱普罗威登斯菌(Providencia alcalifaciens)、雷氏普罗威登斯菌(Providencia rettgeri)、斯氏普罗威登斯菌(Providencia stuartii)、鲍曼不动杆菌(Acinetobacter baumannii)、乙酸钙不动杆菌(Acinetobacter calcoaceticus)、溶血不动杆菌(Acinetobacter haemolyticus)、小肠结肠炎耶尔森菌(Yersinia

enterocolitica)、鼠疫耶尔森菌(Yersinia pestis)、假结核耶尔森菌(Yersinia pseudotuberculosis)、中间耶尔森菌(Yersinia intermedia)、百日咳鲍特氏菌(Bordetella pertussis)、副百日咳鲍特氏菌(Bordetella parapertussis)、支气管炎鲍特氏菌(Bordetella bronchiseptica)、流感嗜血杆菌(Haemophilus influenzae)、副流感嗜血杆菌(Haemophilus parainfluenzae)、溶血性嗜血杆菌(Haemophilus

haemolyticus)、副溶血性嗜血杆菌(Haemophilus parahaemolyticus)、杜克嗜血杆菌(Haemophilus ducreyi)、多杀巴斯德氏菌(Pasteurella multocida)、溶血巴斯德氏菌(Pasteurella haemolytica)、粘膜炎布兰汉球菌(Branhamella catarrhalis)、幽门螺杆菌(Helicobacter pylori)、胎儿弯曲杆菌(Campylobacter fetus)、空肠弯曲杆菌(Campylobacter jejuni)、大肠弯曲杆菌(Campylobacter coli)、伯氏疏螺旋体(Borrelia burgdorferi)、霍乱弧菌(Vibrio cholerae)、副溶血性弧菌(Vibrio parahaemolyticus)、嗜肺军团菌(Legionella pneumophila)、单核细胞增生李斯特菌(Listeria monocytogenes)、淋病奈瑟氏球菌(Neisseria gonorrhoeae)、脑膜炎奈瑟氏球菌(Neisseria meningitidis)、金氏杆菌(Kingella)、莫拉氏菌(Moraxella)、阴道加德纳菌(Gardnerella vaginalis)、脆弱类杆菌(Bacteroides fragilis)、吉氏类杆菌(Bacteroides distasonis)、类杆菌3452A同源组(Bacteroides 3452A homology group)、普通类杆菌(Bacteroides vulgatus)、卵形类杆菌(Bacteroides ovalus)、多形类杆菌(Bacteroides thetaiotaomicron)、单形类杆菌(Bacteroides uniformis)、埃氏类杆菌(Bacteroides eggerthii)或内脏类杆菌(Bacteroides splanchnicus)。

5.权利要求3的用途,其中所述细菌感染是牵涉革兰氏阴性细菌的感染。

环肽抗生素

[0001] 交叉参考

[0002] 本申请要求于2018年8月17日提交的PCT国际申请PCT/CN2018/101004和于2017年9月15日提交的US申请序列号62/559,244的权益,这两篇整体通过引入并入本文。

[0003] 发明背景

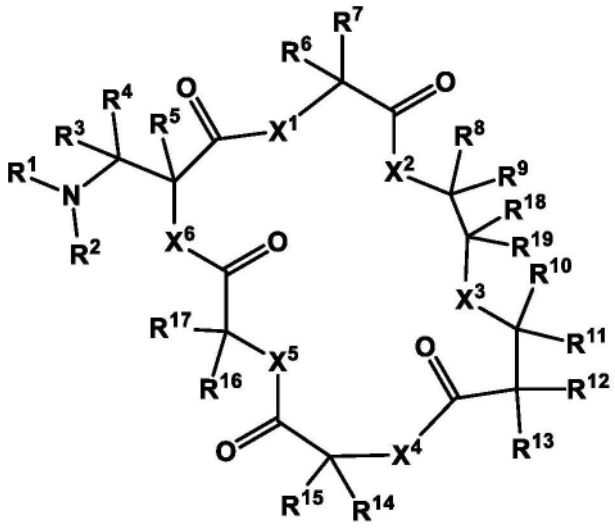
[0004] 抗生素耐药性是当代医学中一个严重的和日益发展的现象,已经成为21世纪的重要公共健康问题。因此,需要新类别的广谱抗生素、尤其是靶向于新作用机制的那些来治疗多药耐药病原体。II型信号肽酶LspA在革兰氏阴性细菌脂蛋白的生物合成中发挥关键作用。经由抑制LspA功能来阻断脂蛋白合成不仅消耗了必需脂蛋白以及毒性相关脂蛋白,而且还可以导致错误定位的未加工脂蛋白的聚集,它们均导致细菌细胞死亡。因此,LspA抑制剂提供了对抗革兰氏阴性细菌感染的新途径。

[0005] 发明概述

[0006] 本文描述了用于治疗微生物感染、例如用于治疗细菌感染的新的大环化合物。在各项实施方案中,本公开内容提供了用于治疗细菌感染的含环肽、缩肽和肽的化合物。在各项实施方案中,本公开内容提供了用于治疗细菌感染的结构上与球霉素(globomycin)相关的化学化合物类别和亚类。在各项实施方案中,所述含环肽、缩肽和肽的化合物通过抑制脂蛋白信号肽酶II(lspA)来发挥作用,脂蛋白信号肽酶II(lspA)是细菌中脂蛋白的翻译后加工中牵涉的关键酶。

[0007] 本文公开了式(I)化合物:

[0008]



式(I)

[0009] 其中:

[0010] X^1是-O-或-NR^{1a}-;

[0011] X^2是-O-或-NR^{2a}-;

[0012] X^3是-O-或-NR^{3a}-;

[0013] X^4是-O-或-NR^{4a}-;

[0014] X^5是-O-或-NR^{5a}-;

[0015] X^6是-O-或-NR^{6a}-；

[0016] 条件是，X^1、X^2、X^3、X^4、X^5或X^6中至少一个是-O-；R^{1a}、R^{2a}、R^{3a}、R^{4a}、R^{5a}和R^{6a}各自独立地是氢或任选被取代的C_1-C_6烷基；

[0017] R^1和R^2各自独立地是氢、任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的C_2-C_6链烯基、任选被取代的C_2-C_6炔基、任选被取代的环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)环烷基、任选被取代的杂环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂环烷基、任选被取代的芳基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)芳基、任选被取代的杂芳基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂芳基、-S(=O)$_2R^a$、-S(=O)$_2NR^bR^c$、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^bR^c或-(C=NR^b)NR^bR^c；

[0018] 或者R^1和R^2与它们所连接的氮原子一起形成任选被取代的杂环烷基；

[0019] R^3和R^4各自独立地是氢、任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的C_2-C_6链烯基、任选被取代的C_2-C_6炔基、任选被取代的环烷基、任选被取代的杂环烷基、任选被取代的芳基或任选被取代的杂芳基；

[0020] 或者R^3和R^4与它们所连接的碳原子一起形成氧代基；

[0021] R^5是氢、卤素、任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的C_2-C_6链烯基或任选被取代的C_2-C_6炔基；

[0022] R^6和R^7各自独立地是氢、卤素、任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的C_2-C_6链烯基、任选被取代的C_2-C_6炔基、任选被取代的环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)环烷基、任选被取代的杂环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂环烷基、任选被取代的芳基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)芳基、任选被取代的杂芳基或任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂芳基；

[0023] R^8和R^9各自独立地是氢、卤素、任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的C_2-C_6链烯基、任选被取代的C_2-C_6炔基、任选被取代的环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)环烷基、任选被取代的杂环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂环烷基、任选被取代的芳基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)芳基、任选被取代的杂芳基或任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂芳基；

[0024] R^{10}和R^{11}各自独立地是氢、卤素、任选被取代的C_1-C_{20}烷基、任选被取代的C_2-C_{20}链烯基、任选被取代的C_2-C_{20}炔基、任选被取代的环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)环烷基、任选被取代的杂环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂环烷基、任选被取代的芳基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)芳基、任选被取代的杂芳基或任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂芳基；

[0025] R^{12}和R^{13}各自独立地是氢、卤素、任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的C_2-C_6链烯基、任选被取代的C_2-C_6炔基、任选被取代的环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)环烷基、任选被取代的杂环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂环烷基、任选被取代的芳基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)芳基、任选被取代的杂芳基或任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂芳基；

[0026] 或者R^{10}和R^{12}一起形成任选被取代的环烷基或任选被取代的环烯基；

[0027] R^{14}和R^{15}各自独立地是氢、卤素、任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的C_2-C_6链烯基、任选被取代的C_2-C_6炔基、任选被取代的环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)环烷基、任选被取代的杂环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂环烷基、任选被取代的芳基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)芳基、任选被取代的杂芳基或任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂芳基；

[0028] 或者R^{14}和R^{4a}与它们所连接的原子一起形成任选被取代的杂环烷基；

[0029] R^{16}和R^{17}各自独立地是氢、卤素、任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的C_2-C_6链烯基、任选被取代的C_2-C_6炔基、任选被取代的环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)环烷基、任选

被取代的杂环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂环烷基、任选被取代的芳基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)芳基、任选被取代的杂芳基或任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂芳基；

[0030] R^{18}和R^{19}各自独立地是氢、卤素、任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的C_2-C_6链烯基、任选被取代的C_2-C_6炔基、任选被取代的环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)环烷基、任选被取代的杂环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂环烷基、任选被取代的芳基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)芳基、任选被取代的杂芳基或任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂芳基；

[0031] 或者R^{18}和R^{19}与它们所连接的碳原子一起形成氧代基；

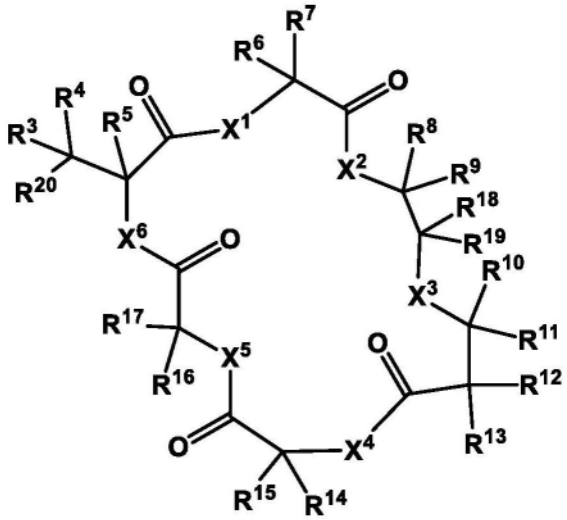
[0032] R^a各自独立地是任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的C_2-C_6链烯基、任选被取代的C_2-C_6炔基、任选被取代的环烷基、任选被取代的杂环烷基、任选被取代的芳基或任选被取代的杂芳基；

[0033] R^b和R^c各自独立地是氢、任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的C_2-C_6链烯基、任选被取代的C_2-C_6炔基、任选被取代的环烷基、任选被取代的杂环烷基、任选被取代的芳基或任选被取代的杂芳基；

[0034] 或者R^b和R^c与它们所连接的氮原子一起形成任选被取代的杂环烷基；

[0035] 或其可药用盐、溶剂合物或立体异构体。

[0036] 本文还公开了式(II)化合物：

[0037] 

式(II)

[0038] 其中：

[0039] X^1是-O-或-NR^{1a}-；

[0040] X^2是-O-或-NR^{2a}-；

[0041] X^3是-O-或-NR^{3a}-；

[0042] X^4是-O-或-NR^{4a}-；

[0043] X^5是-O-或-NR^{5a}-；

[0044] X^6是-O-或-NR^{6a}-；

[0045] R^{1a}、R^{2a}、R^{3a}、R^{4a}、R^{5a}和R^{6a}各自独立地是氢或任选被取代的C_1-C_6烷基；

[0046] R^1和R^2各自独立地是氢、任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的C_2-C_6链烯基、任选被取代的C_2-C_6炔基、任选被取代的环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)环烷基、任选被取代

的杂环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂环烷基、任选被取代的芳基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)芳基、任选被取代的杂芳基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂芳基、-S(=O)$_2R^a$、-S(=O)$_2NR^bR^c$、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^bR^c或-(C=NR^b)NR^bR^c;

[0047] 或者R^1和R^2与它们所连接的氮原子一起形成任选被取代的杂环烷基;

[0048] R^3和R^4各自独立地是氢、任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的C_2-C_6链烯基、任选被取代的C_2-C_6炔基、任选被取代的环烷基、任选被取代的杂环烷基、任选被取代的芳基或任选被取代的杂芳基;

[0049] 或者R^3和R^4与它们所连接的碳原子一起形成氧代基;

[0050] R^5是氢、卤素、任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的C_2-C_6链烯基或任选被取代的C_2-C_6炔基;

[0051] R^6和R^7各自独立地是氢、卤素、任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的C_2-C_6链烯基、任选被取代的C_2-C_6炔基、任选被取代的环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)环烷基、任选被取代的杂环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂环烷基、任选被取代的芳基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)芳基、任选被取代的杂芳基或任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂芳基;

[0052] R^8和R^9各自独立地是氢、卤素、任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的C_2-C_6链烯基、任选被取代的C_2-C_6炔基、任选被取代的环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)环烷基、任选被取代的杂环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂环烷基、任选被取代的芳基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)芳基、任选被取代的杂芳基或任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂芳基;

[0053] R^{10}和R^{11}各自独立地是氢、卤素、任选被取代的C_1-C_{20}烷基、任选被取代的C_2-C_{20}链烯基、任选被取代的C_2-C_{20}炔基、任选被取代的环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)环烷基、任选被取代的杂环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂环烷基、任选被取代的芳基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)芳基、任选被取代的杂芳基或任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂芳基;

[0054] R^{12}和R^{13}各自独立地是氢、卤素、任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的C_2-C_6链烯基、任选被取代的C_2-C_6炔基、任选被取代的环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)环烷基、任选被取代的杂环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂环烷基、任选被取代的芳基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)芳基、任选被取代的杂芳基或任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂芳基;

[0055] 或者R^{10}和R^{12}一起形成任选被取代的环烷基或任选被取代的环烯基;

[0056] R^{14}和R^{15}各自独立地是氢、卤素、任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的C_2-C_6链烯基、任选被取代的C_2-C_6炔基、任选被取代的环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)环烷基、任选被取代的杂环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂环烷基、任选被取代的芳基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)芳基、任选被取代的杂芳基或任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂芳基;

[0057] 或者R^{14}和R^{4a}与它们所连接的原子一起形成任选被取代的杂环烷基;

[0058] R^{16}和R^{17}各自独立地是氢、卤素、任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的C_2-C_6链烯基、任选被取代的C_2-C_6炔基、任选被取代的环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)环烷基、任选被取代的杂环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂环烷基、任选被取代的芳基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)芳基、任选被取代的杂芳基或任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂芳基;

[0059] R^{18}和R^{19}各自独立地是氢、卤素、任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的C_2-C_6链烯基、任选被取代的C_2-C_6炔基、任选被取代的环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)环烷基、任选被取代的杂环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂环烷基、任选被取代的芳基、任选被取代的

(C_1-C_6烷基)芳基、任选被取代的杂芳基或任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂芳基；

[0060] R^{20}是-NR^1R^2或-OH；

[0061] R^a各自独立地是任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的C_2-C_6链烯基、任选被取代的C_2-C_6炔基、任选被取代的环烷基、任选被取代的杂环烷基、任选被取代的芳基或任选被取代的杂芳基；

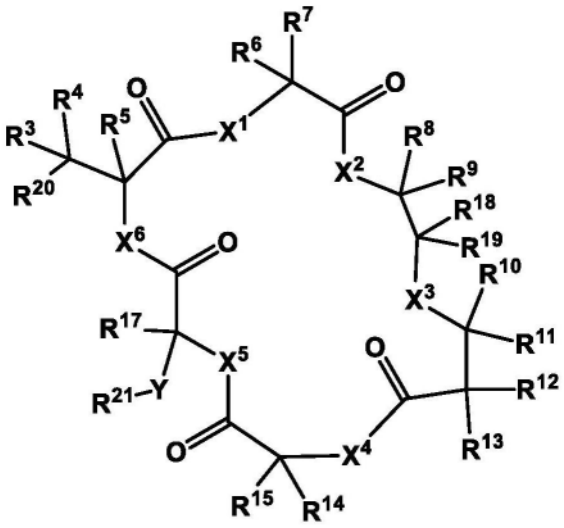
[0062] R^b和R^c各自独立地是氢、任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的C_2-C_6链烯基、任选被取代的C_2-C_6炔基、任选被取代的环烷基、任选被取代的杂环烷基、任选被取代的芳基或任选被取代的杂芳基；

[0063] 或者R^b和R^c与它们所连接的氮原子一起形成任选被取代的杂环烷基；

[0064] 或其可药用盐、溶剂合物或立体异构体。

[0065] 本文还公开了式(III)化合物：

[0066]



式(III)

[0067] 其中：

[0068] X^1是-O-或-NR^{1a}-；

[0069] X^2是-O-或-NR^{2a}-；

[0070] X^3是-O-或-NR^{3a}-；

[0071] X^4是-O-或-NR^{4a}-；

[0072] X^5是-O-或-NR^{5a}-；

[0073] X^6是-O-或-NR^{6a}-；

[0074] 条件是，X^1、X^2、X^3、X^4、X^5或X^6中至少一个是-O-；

[0075] Y是价键或任选被取代的C_1-C_6亚烷基；

[0076] R^{1a}、R^{2a}、R^{3a}、R^{4a}、R^{5a}和R^{6a}各自独立地是氢或任选被取代的C_1-C_6烷基；

[0077] R^1和R^2各自独立地是氢、任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的C_2-C_6链烯基、任选被取代的C_2-C_6炔基、任选被取代的环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)芳基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂芳基、-S(=O)$_2R^a$、-S(=O)$_2NR^bR^c$、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b或-C(=O)NR^bR^c；

[0078] 或者R^1和R^2与它们所连接的氮原子一起形成任选被取代的杂环烷基；

[0079] R^3和R^4各自独立地是氢、任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的C_2-C_6链烯基、任选被取代的C_2-C_6炔基、任选被取代的环烷基、任选被取代的杂环烷基、任选被取代的芳基或任选被取代的杂芳基；

[0080] 或者R^3和R^4与它们所连接的碳原子一起形成氧代基；

[0081] R^5是氢、卤素、任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的C_2-C_6链烯基或任选被取代的C_2-C_6炔基；

[0082] R^6和R^7各自独立地是氢、卤素、任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的C_2-C_6链烯基、任选被取代的C_2-C_6炔基、任选被取代的环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂环烷基、任选被取代的杂环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)芳基或任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂芳基；

[0083] R^8和R^9各自独立地是氢、卤素、任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的C_2-C_6链烯基、任选被取代的C_2-C_6炔基、任选被取代的环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)芳基或任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂芳基；

[0084] R^{10}和R^{11}各自独立地是氢、卤素、任选被取代的C_1-C_{20}烷基、任选被取代的C_2-C_{20}链烯基、任选被取代的C_2-C_{20}炔基、任选被取代的环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)芳基或任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂芳基；

[0085] R^{12}和R^{13}各自独立地是氢、卤素、任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的C_2-C_6链烯基、任选被取代的C_2-C_6炔基、任选被取代的环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)芳基或任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂芳基；

[0086] 或者R^{10}和R^{12}一起形成任选被取代的环烷基或任选被取代的环烯基；

[0087] R^{14}和R^{15}各自独立地是氢、卤素、任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的C_2-C_6链烯基、任选被取代的C_2-C_6炔基、任选被取代的环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)芳基或任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂芳基；

[0088] 或者R^{14}和R^{4a}与它们所连接的原子一起形成任选被取代的杂环烷基；

[0089] R^{17}是氢、卤素、任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的C_2-C_6链烯基、任选被取代的C_2-C_6炔基、任选被取代的环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)芳基或任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂芳基；

[0090] R^{18}和R^{19}各自独立地是氢、卤素、任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的C_2-C_6链烯基、任选被取代的C_2-C_6炔基、任选被取代的环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)环烷基、任选被取代的杂环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂环烷基、任选被取代的芳基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)芳基、任选被取代的杂芳基或任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂芳基；

[0091] 或者R^{18}和R^{19}与它们所连接的碳原子一起形成氧代基；

[0092] R^{20}是羟基或-NR^1R^2；

[0093] R^{21}是任选被取代的环烷基；

[0094] R^a各自独立地是任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的C_2-C_6链烯基、任选被取代

的C_2-C_6炔基、任选被取代的环烷基、任选被取代的杂环烷基、任选被取代的芳基或任选被取代的杂芳基；

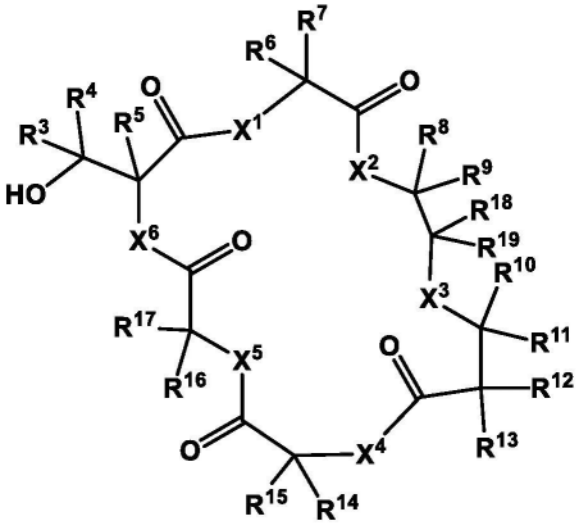
[0095] R^b和R^c各自独立地是氢、任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的C_2-C_6链烯基、任选被取代的C_2-C_6炔基、任选被取代的环烷基、任选被取代的杂环烷基、任选被取代的芳基或任选被取代的杂芳基；

[0096] 或者R^b和R^c与它们所连接的氮原子一起形成任选被取代的杂环烷基；

[0097] 或其可药用盐、溶剂合物或立体异构体。

[0098] 本文还公开了式(IV)化合物：

[0099]



式(IV)

[0100] 其中：

[0101] X^1是-O-或-NR^{1a}-；

[0102] X^2是-O-或-NR^{2a}-；

[0103] X^3是-O-或-NR^{3a}-；

[0104] X^4是-O-或-NR^{4a}-；

[0105] X^5是-O-或-NR^{5a}-；

[0106] X^6是-O-或-NR^{6a}-；

[0107] 条件是，X^1、X^2、X^3、X^4、X^5或X^6中至少一个是-O-；

[0108] R^{1a}、R^{2a}、R^{3a}、R^{4a}、R^{5a}和R^{6a}各自独立地是氢或任选被取代的C_1-C_6烷基；

[0109] R^3和R^4各自独立地是氢、卤素、任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的C_2-C_6链烯基、任选被取代的C_2-C_6炔基、任选被取代的环烷基、任选被取代的杂环烷基、任选被取代的芳基或任选被取代的杂芳基；

[0110] 或者R^3和R^4与它们所连接的碳原子一起形成氧代基；

[0111] R^5是氢、卤素、任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的C_2-C_6链烯基或任选被取代的C_2-C_6炔基；

[0112] R^6和R^7各自独立地是氢、卤素、任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的C_2-C_6链烯基、任选被取代的C_2-C_6炔基、任选被取代的环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)环烷基、任选被取代的杂环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂环烷基、任选被取代的芳基、任选被取代的

(C_1-C_6烷基)芳基、任选被取代的杂芳基或任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂芳基；

[0113] R^8和R^9各自独立地是氢、卤素、任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的C_2-C_6链烯基、任选被取代的C_2-C_6炔基、任选被取代的环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)环烷基、任选被取代的杂环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂环烷基、任选被取代的芳基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)芳基、任选被取代的杂芳基或任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂芳基；

[0114] R^{10}是任选被取代的支链C_3-C_{20}烷基或任选被取代的C_{10}-C_{20}烷基；

[0115] R^{11}是氢、卤素、任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的C_2-C_6链烯基、任选被取代的C_2-C_6炔基、任选被取代的环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)环烷基、任选被取代的杂环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂环烷基、任选被取代的芳基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)芳基、任选被取代的杂芳基或任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂芳基；

[0116] R^{12}是任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的C_2-C_6链烯基、任选被取代的C_2-C_6炔基、任选被取代的环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)环烷基、任选被取代的杂环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂环烷基、任选被取代的芳基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)芳基、任选被取代的杂芳基或任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂芳基；

[0117] R^{13}是氢、卤素、任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的C_2-C_6链烯基、任选被取代的C_2-C_6炔基、任选被取代的环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)环烷基、任选被取代的杂环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂环烷基、任选被取代的芳基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)芳基、任选被取代的杂芳基或任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂芳基；

[0118] R^{14}和R^{15}各自独立地是氢、卤素、任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的C_2-C_6链烯基、任选被取代的C_2-C_6炔基、任选被取代的环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)环烷基、任选被取代的杂环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂环烷基、任选被取代的芳基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)芳基、任选被取代的杂芳基或任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂芳基；

[0119] 或者R^{14}和R^{4a}与它们所连接的原子一起形成任选被取代的杂环烷基；

[0120] R^{16}和R^{17}各自独立地是氢、卤素、任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的C_2-C_6链烯基、任选被取代的C_2-C_6炔基、任选被取代的环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)环烷基、任选被取代的杂环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂环烷基、任选被取代的芳基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)芳基、任选被取代的杂芳基或任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂芳基；

[0121] R^{18}和R^{19}各自独立地是氢、卤素、任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的C_2-C_6链烯基、任选被取代的C_2-C_6炔基、任选被取代的环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)环烷基、任选被取代的杂环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂环烷基、任选被取代的芳基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)芳基、任选被取代的杂芳基或任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂芳基；

[0122] 或者R^{18}和R^{19}与它们所连接的碳原子一起形成氧代基；

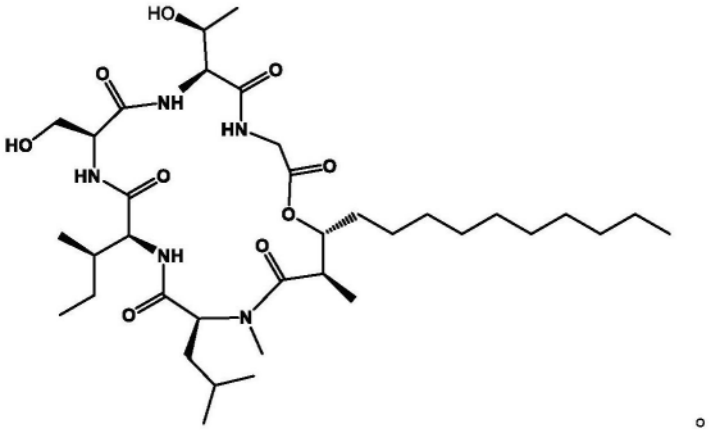
[0123] R^a各自独立地是任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的C_2-C_6链烯基、任选被取代的C_2-C_6炔基、任选被取代的环烷基、任选被取代的杂环烷基、任选被取代的芳基或任选被取代的杂芳基；

[0124] R^b和R^c各自独立地是氢、任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的C_2-C_6链烯基、任选被取代的C_2-C_6炔基、任选被取代的环烷基、任选被取代的杂环烷基、任选被取代的芳基或任选被取代的杂芳基；

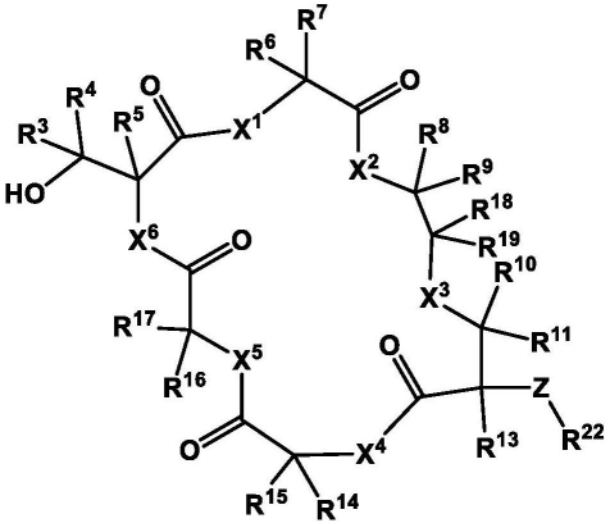
[0125] 或者R^b和R^c与它们所连接的氮原子一起形成任选被取代的杂环烷基；

[0126] 或其可药用盐、溶剂合物或立体异构体；

[0127] 条件是，式(IV)化合物不是如下化合物：

[0128] 

[0129] 本文还公开了式(V)化合物：

[0130] 

式(V)

[0131] 其中：

[0132] X^1是-O-或-NR^{1a}-；

[0133] X^2是-O-或-NR^{2a}-；

[0134] X^3是-O-或-NR^{3a}-；

[0135] X^4是-O-或-NR^{4a}-；

[0136] X^5是-O-或-NR^{5a}-；

[0137] X^6是-O-或-NR^{6a}-；

[0138] R^{1a}、R^{2a}、R^{3a}、R^{4a}、R^{5a}和R^{6a}各自独立地是氢或任选被取代的C_1-C_6烷基；

[0139] R^3和R^4各自独立地是氢、卤素、任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的C_2-C_6链烯基、任选被取代的C_2-C_6炔基、任选被取代的环烷基、任选被取代的杂环烷基、任选被取代的芳基或任选被取代的杂芳基；

[0140] 或者R^3和R^4与它们所连接的碳原子一起形成氧代基；

[0141] R^5是氢、卤素、任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的C_2-C_6链烯基或任选被取代的C_2-C_6炔基；

[0142] R^6和R^7各自独立地是氢、卤素、任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的C_2-C_6链烯基、任选被取代的C_2-C_6炔基、任选被取代的环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)环烷基、任选被取代的杂环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂环烷基、任选被取代的芳基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)芳基、任选被取代的杂芳基或任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂芳基；

[0143] R^8和R^9各自独立地是氢、卤素、任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的C_2-C_6链烯基、任选被取代的C_2-C_6炔基、任选被取代的环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)环烷基、任选被取代的杂环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂环烷基、任选被取代的芳基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)芳基、任选被取代的杂芳基或任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂芳基；

[0144] R^{10}是任选被取代的C_2-C_{20}烷基；

[0145] R^{11}是氢、卤素、任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的C_2-C_6链烯基、任选被取代的C_2-C_6炔基、任选被取代的环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)环烷基、任选被取代的杂环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂环烷基、任选被取代的芳基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)芳基、任选被取代的杂芳基或任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂芳基；

[0146] Z是-$CR^{23}R^{24}$-、-O-或-NR^{25}-；

[0147] R^{22}是任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的C_2-C_6链烯基、任选被取代的C_2-C_6炔基、任选被取代的环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)环烷基、任选被取代的杂环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂环烷基、任选被取代的芳基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)芳基、任选被取代的杂芳基或任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂芳基；

[0148] R^{23}、R^{24}和R^{25}各自独立地是氢或任选被取代的C_1-C_6烷基；

[0149] R^{13}是氢、卤素、任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的C_2-C_6链烯基、任选被取代的C_2-C_6炔基、任选被取代的环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)环烷基、任选被取代的杂环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂环烷基、任选被取代的芳基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)芳基、任选被取代的杂芳基或任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂芳基；

[0150] R^{14}和R^{15}各自独立地是氢、卤素、任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的C_2-C_6链烯基、任选被取代的C_2-C_6炔基、任选被取代的环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)环烷基、任选被取代的杂环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂环烷基、任选被取代的芳基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)芳基、任选被取代的杂芳基或任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂芳基；

[0151] 或者R^{14}和R^{4a}与它们所连接的原子一起形成任选被取代的杂环烷基；

[0152] R^{16}和R^{17}各自独立地是氢、卤素、任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的C_2-C_6链烯基、任选被取代的C_2-C_6炔基、任选被取代的环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)环烷基、任选被取代的杂环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂环烷基、任选被取代的芳基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)芳基、任选被取代的杂芳基或任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂芳基；

[0153] R^{18}和R^{19}各自独立地是氢、卤素、任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的C_2-C_6链烯基、任选被取代的C_2-C_6炔基、任选被取代的环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)环烷基、任选被取代的杂环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂环烷基、任选被取代的芳基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)芳基、任选被取代的杂芳基或任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂芳基；

[0154] 或者R^{18}和R^{19}与它们所连接的碳原子一起形成氧代基；

[0155] R^a各自独立地是任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的C_2-C_6链烯基、任选被取代的C_2-C_6炔基、任选被取代的环烷基、任选被取代的杂环烷基、任选被取代的芳基或任选被取

代的杂芳基；

[0156] R^b和R^c各自独立地是氢、任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的C_2-C_6链烯基、任选被取代的C_2-C_6炔基、任选被取代的环烷基、任选被取代的杂环烷基、任选被取代的芳基或任选被取代的杂芳基；

[0157] 或者R^b和R^c与它们所连接的氮原子一起形成任选被取代的杂环烷基；

[0158] 或其可药用盐、溶剂合物或立体异构体。

[0159] 本文还公开了包含本文所公开的化合物或其可药用盐、溶剂合物或立体异构体和可药用赋形剂的药物组合物。

[0160] 本文还公开了本文所公开的化合物或其可药用盐、溶剂合物或立体异构体在制备用于治疗患者的细菌感染的药剂中的用途。

[0161] 本文还公开了治疗哺乳动物的细菌感染的方法，该方法包括给所述哺乳动物以足以给所述哺乳动物提供有益作用的频率和持续时间施用有效量的本文所公开的化合物或其可药用盐、溶剂合物或立体异构体至哺乳动物。

[0162] 参引合并

[0163] 本说明书中提到的所有公开物、专利和专利申请通过引入并入本文，其程度如同每份单独的公开物、专利或专利申请被具体和单独指示通过引入并入。

[0164] 发明详述

[0165] 定义

[0166] 如本文和所附权利要求书中所用的单数形式包括复数形式，上下文另有明确指示除外。因此，例如，“剂”的称谓包括一种或多种该剂，“细胞”的称谓包括一种或多种细胞(或多种细胞)及本领域技术人员已知的其等同物的称谓，等等。当范围在本文中用于物理性质如分子量或化学性质如化学式时，意欲包括该范围的所有组合和亚组合及其中的具体实施方案。术语“约”当用于数或数值范围时指所述数或数值范围是在实验变异性内(或统计实验误差内)的约数，因此数或数值范围在一些实例中将在所述数或数值范围的1％和15％之间改变。术语“包含”(及相关术语如“包括”、“具有”")不意欲排除：在其它一些实施方案中，例如本文所述的任意物质组合物、组合物、方法或过程等的实施方案“由”所述特征“组成”或“基本由”所述特征“组成”。

[0167] 如本说明书和所附权利要求书中所用的如下术语具有下文给出的含义，另有相反指示除外。

[0168] “烷基”指任选被取代的直链或任选被取代的支链饱和烃单基团，具有1至约10个碳原子或1至6个碳原子，其中烷基基团的sp3-杂化碳与分子的剩余部分通过单键连接。其实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、2-甲基-1-丙基、2-甲基-2-丙基、2-甲基-1-丁基、3-甲基-1-丁基、2-甲基-3-丁基、2,2-二甲基-1-丙基、2-甲基-1-戊基、3-甲基-1-戊基、4-甲基-1-戊基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、2,2-二甲基-1-丁基、3,3-二甲基-1-丁基、2-乙基-1-丁基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、叔戊基和己基和更长的烷基基团如庚基、辛基等。无论在本文中何时出现，数值范围如“C_1-C_6烷基”指烷基基团由1个碳原子、2个碳原子、3个碳原子、4个碳原子、5个碳原子或6个碳原子组成，虽然该定义还涵盖当不指定数值范围时出现的术语“烷基”。在一些实施方案中，烷基是C_1-C_{10}烷基、C_1-C_9烷基、C_1-C_8烷基、C_1-C_7烷基、C_1-C_6烷基、C_1-C_5烷基、C_1-C_4烷基、

C_1-C_3烷基、C_1-C_2烷基或C_1烷基。除非说明书中另有具体说明,否则烷基基团是任选被取代的,如下所述,例如被如下基团取代:氧代基、卤素、氨基、腈、硝基、羟基、卤代烷基、烷氧基、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基等。在一些实施方案中,烷基任选被如下基团取代:氧代基、卤素、-CN、-CF_3、-OH、-OMe、-NH_2或-NO_2。在一些实施方案中,烷基任选被如下基团取代:氧代基、卤素、-CN、-CF_3、-OH或-OMe。在一些实施方案中,烷基任选被卤素取代。

[0169] "链烯基"指任选被取代的直链或任选被取代的支链烃单基团,具有一条或多条碳碳双键和具有2至约10个碳原子、更优选2至约6个碳原子,其中链烯基的sp2-杂化碳与分子的剩余部分通过单键连接。该基团的双键可以是顺式(cis)或反式(trans)构型,应当理解包括两种异构体。其实例包括但不限于乙烯基(-CH=CH_2)、1-丙烯基(-CH_2CH=CH_2)、异丙烯基[-C(CH_3)=CH_2]、丁烯基、1,3-丁二烯基等。无论在本文中何时出现,数值范围如"C_2-C_6链烯基"指链烯基基团可以由2个碳原子、3个碳原子、4个碳原子、5个碳原子或6个碳原子组成,虽然该定义还涵盖当不指定数值范围时出现的术语"链烯基"。在一些实施方案中,链烯基是C_2-C_{10}链烯基、C_2-C_9链烯基、C_2-C_8链烯基、C_2-C_7链烯基、C_2-C_6链烯基、C_2-C_5链烯基、C_2-C_4链烯基、C_2-C_3链烯基或C_2链烯基。除非说明书中另有具体说明,否则链烯基基团是任选被取代的,如下所述,例如被如下基团取代:氧代基、卤素、氨基、腈、硝基、羟基、卤代烷基、烷氧基、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基等。在一些实施方案中,链烯基任选被如下基团取代:氧代基、卤素、-CN、-CF_3、-OH、-OMe、-NH_2或-NO_2。在一些实施方案中,链烯基任选被如下基团取代:氧代基、卤素、-CN、-CF_3、-OH或-OMe。在一些实施方案中,链烯基任选被卤素取代。

[0170] "炔基"指任选被取代的直链或任选被取代的支链烃单基团,具有一条或多条碳碳叁键和具有2至约10个碳原子、更优选2至约6个碳原子。其实例包括但不限于乙炔基、2-丙炔基、2-丁炔基、1,3-丁二炔基等。无论在本文中何时出现,数值范围如"C_2-C_6炔基"指炔基基团可以由2个碳原子、3个碳原子、4个碳原子、5个碳原子或6个碳原子组成,虽然该定义还涵盖当不指定数值范围时出现的术语"炔基"。在一些实施方案中,炔基是C_2-C_{10}炔基、C_2-C_9炔基、C_2-C_8炔基、C_2-C_7炔基、C_2-C_6炔基、C_2-C_5炔基、C_2-C_4炔基、C_2-C_3炔基或C_2炔基。除非说明书中另有具体说明,否则炔基基团是任选被取代的,如下所述,例如被如下基团取代:氧代基、卤素、氨基、腈、硝基、羟基、卤代烷基、烷氧基、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基等。在一些实施方案中,炔基任选被如下基团取代:氧代基、卤素、-CN、-CF_3、-OH、-OMe、-NH_2或-NO_2。在一些实施方案中,炔基任选被如下基团取代:氧代基、卤素、-CN、-CF_3、-OH或-OMe。在一些实施方案中,炔基任选被卤素取代。

[0171] "亚烷基"指直链或支链二价烃链。除非说明书中另有具体说明,否则亚烷基基团可以是任选被取代的,如下所述,例如被如下基团取代:氧代基、卤素、氨基、腈、硝基、羟基、卤代烷基、烷氧基、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基等。在一些实施方案中,亚烷基任选被如下基团取代:氧代基、卤素、-CN、-CF_3、-OH、-OMe、-NH_2或-NO_2。在一些实施方案中,亚烷基任选被如下基团取代:氧代基、卤素、-CN、-CF_3、-OH或-OMe。在一些实施方案中,亚烷基任选被卤素取代。

[0172] "烷氧基"指式-OR_a的基团,其中R_a是所定义的烷基基团。除非说明书中另有具体说明,否则烷氧基基团可以任选被取代,如下所述,例如被如下基团取代:氧代基、卤素、氨基、腈、硝基、羟基、卤代烷基、烷氧基、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基等。在一些实施方案中,烷氧基任选被如下基团取代:氧代基、卤素、-CN、-CF_3、-OH、-OMe、-NH_2或-NO_2。在一些实施方

案中,烷氧基任选被如下基团取代:氧代基、卤素、-CN、-CF_3、-OH或-OMe。在一些实施方案中,烷氧基任选被卤素取代。

[0173] “芳基”指由包含氢、6-30个碳原子和至少一个芳香环的烃环系统衍生的基团。芳基基团可以是单环、双环、三环或四环环系统,其可以包括稠环(当与环烷基或杂环烷基环稠合时,芳基通过芳香环原子键合)或桥连环系统。在一些实施方案中,芳基是6-至10-元芳基。在一些实施方案中,芳基是6-元芳基。芳基基团包括但不限于衍生自如下的烃环系统的芳基基团:蒽烯(anthrylene)、萘烯(naphthylene)、菲烯(phenanthrylene)、蒽、薁、苯、䓛、荧蒽、芴、不对称引达省(as-indacene)、对称引达省(s-indacene)、茚满、茚、萘、非那烯(phenalene)、菲、七曜烯(pleiadene)、苊和苯并菲(triphenylene)。在一些实施方案中,芳基是苯基。除非说明书中另有具体说明,否则芳基可以任选被取代,如下所述,例如被如下基团取代:卤素、氨基、腈、硝基、羟基、烷基、链烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基等。在一些实施方案中,芳基任选被如下基团取代:卤素、甲基、乙基、-CN、-CF_3、-OH、-OMe、-NH_2或-NO_2。在一些实施方案中,芳基任选被如下基团取代:卤素、甲基、乙基、-CN、-CF_3、-OH或-OMe。在一些实施方案中,芳基任选被如下基团取代:卤素或甲基。在一些实施方案中,芳基任选被卤素取代。

[0174] “环烷基”指稳定的、部分或完全饱和的单环或多环碳环,其可以包括稠合(当与芳基或杂芳基环稠合时,所述环烷基通过非芳香环原子键合)或桥连环系统。代表性的环烷基包括但不限于具有3至15个碳原子(C_3-C_{15}环烷基)、3至10个碳原子(C_3-C_{10}环烷基)、3至8个碳原子(C_3-C_8环烷基)、3至6个碳原子(C_3-C_6环烷基)、3至5个碳原子(C_3-C_5环烷基)或3至4个碳原子(C_3-C_4环烷基)的环烷基。在一些实施方案中,环烷基是3-至6-元环烷基。在一些实施方案中,环烷基是5-至6-元环烷基。单环环烷基包括例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基..多环环烷基或碳环包括例如金刚烷基、降冰片基(norbornyl)、十氢萘基、双环[3.3.0]辛烷、双环[4.3.0]壬烷、顺式萘烷、反式萘烷、双环[2.1.1]己烷、双环[2.2.1]庚烷、双环[2.2.2]辛烷、双环[3.2.2]壬烷和双环[3.3.2]癸烷和7,7-二甲基-双环[2.1.1]庚烷基。部分饱和的环烷基包括例如环戊烯基、环己烯基、环庚烯基和环辛烯基。除非说明书中另有具体说明,否则环烷基任选被取代,如下所述,例如被如下基团取代:氧代基、卤素、氨基、腈、硝基、羟基、烷基、链烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基等。在一些实施方案中,环烷基任选被如下基团取代:氧代基、卤素、甲基、乙基、-CN、-CF_3、-OH、-OMe、-NH_2或-NO_2。在一些实施方案中,环烷基任选被如下基团取代:氧代基、卤素、甲基、乙基、-CN、-CF_3、-OH或-OMe。在一些实施方案中,环烷基任选被如下基团取代:卤素或甲基。在一些实施方案中,环烷基任选被卤素取代。

[0175] “卤代”或“卤素”指溴、氯、氟或碘。在一些实施方案中,卤素是氟或氯。在一些实施方案中,卤素是氟。

[0176] “卤代烷基”指被一个或多个如上所定义的卤代基团取代的如上所定义的烷基基团,例如三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、三氯甲基、2,2,2-三氟乙基、1,2-二氟乙基、3-溴-2-氟丙基、1,2-二溴乙基等。

[0177] “杂环烷基”指包含2-23个碳原子和1-8个选自氮、氧、磷和硫的杂原子的稳定的3-至24-元部分或完全饱和的环基团。除非说明书中另有具体说明,否则杂环烷基基团可以是单环、双环、三环或四环环系统,其可以包括稠环(当与芳基或杂芳基环稠合时,杂环烷基通

过非芳香环原子键合)或桥连环系统;和杂环烷基基团中的氮、碳或硫原子可以任选被氧化;氮原子可以任选被季化。在一些实施方案中,杂环烷基是3-至6-元杂环烷基。在一些实施方案中,杂环烷基是5-至6-元杂环烷基。这类杂环烷基基团的实例包括但不限于氮丙啶基、氮杂环丁基、二氧戊环基、噻吩基[1,3]二噻烷基、十氢异喹啉基、咪唑啉基、咪唑烷基、异噻唑烷基、异噁唑烷基、吗啉基、八氢吲哚基、八氢异吲哚基、2-氧代哌嗪基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡咯烷基、噁唑烷基、哌啶基、哌嗪基、4-哌啶酮基、吡咯烷基、吡唑烷基、奎宁环基、噻唑烷基、四氢呋喃基、三噻烷基、四氢吡喃基、硫代吗啉基、硫杂吗啉基、1-氧代-硫代吗啉基、1,1-二氧代-硫代吗啉基、1,3-二氢异苯并呋喃-1-基、3-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基、甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基和2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基。术语杂环烷基还包括碳水化合物的所有环形式,包括但不限于单糖、二糖和低聚糖。除非另有指出,否则杂环烷基的环具有2-10个碳。可以理解,当涉及杂环烷基中的碳原子数时,杂环烷基中的碳原子数与构成杂环烷基(即杂环烷基环的骨架原子)的总原子数(包括杂原子)不同。除非说明书中另有具体说明,否则杂环烷基任选被取代,如下所述,例如被如下基团取代:氧代基、卤素、氨基、腈、硝基、羟基、烷基、链烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基等。在一些实施方案中,杂环烷基任选被如下基团取代:氧代基、卤素、甲基、乙基、-CN、-CF_3、-OH、-OMe、-NH_2或-NO_2。在一些实施方案中,杂环烷基任选被如下基团取代:氧代基、卤素、甲基、乙基、-CN、-CF_3、-OH或-OMe。在一些实施方案中,杂环烷基任选被如下基团取代:卤素或甲基。在一些实施方案中,杂环烷基任选被卤素取代。

[0178] “杂烷基”指其中烷基的一个或多个骨架原子选自不同于碳的原子、例如氧、氮(例如-NH-、-N(烷基)-)、硫或其组合的烷基基团。杂烷基在杂烷基的碳原子处与分子的剩余部分连接。在一方面,杂烷基是C_1-C_6杂烷基。除非说明书中另有具体说明,否则杂烷基任选被取代,如下所述,例如被如下基团取代:氧代基、卤素、氨基、腈、硝基、羟基、烷基、链烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基等。在一些实施方案中,杂烷基任选被如下基团取代:氧代基、卤素、甲基、乙基、-CN、-CF_3、-OH、-OMe、-NH_2或-NO_2。在一些实施方案中,杂烷基任选被如下基团取代:氧代基、卤素、甲基、乙基、-CN、-CF_3、-OH或-OMe。在一些实施方案中,杂烷基任选被卤素取代。

[0179] “杂芳基”指包含氢原子、1-13个碳原子、1-6个选自氮、氧、磷和硫的杂原子和至少一个芳香环的5-至14-元环系统基团。杂芳基基团可以是单环、双环、三环或四环环系统,其可以包括稠环(当与环烷基或杂环烷基环稠合时,杂芳基通过芳香环原子键合)或桥连环系统;和杂芳基基团中的氮、碳或硫原子可以任选被氧化;氮原子可以任选被季化。在一些实施方案中,杂芳基是5-至10-元杂芳基。在一些实施方案中,杂芳基是5-至6-元杂芳基。其实例包括但不限于氮杂䓬基、吖啶基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并吲哚基、苯并二氧杂环戊烯基、苯并呋喃基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并[b][1,4]二氧杂䓬基、1,4-苯并二氧杂环己基、苯并萘并呋喃基、苯并噁唑基、苯并二氧杂环戊烯基、苯并二噁烯基、苯并吡喃基、苯并吡喃酮基、苯并呋喃基、苯并呋喃酮基、苯并噻吩基(苯并苯硫基)、苯并三唑基、苯并[4,6]咪唑并[1,2-a]吡啶基、咔唑基、噌啉基、二苯并呋喃基、二苯并噻吩基、呋喃基、呋喃酮基、异噻唑基、咪唑基、吲唑基、吲哚基、吲唑基、异吲哚基、吲哚啉基、异吲哚啉基、异喹啉基、吲嗪基、异噁唑基、萘啶基、噁二唑基、2-氧代氮杂䓬基、噁唑基、环氧乙烷基、

1-氧化吡啶基、1-氧化嘧啶基、1-氧化吡嗪基、1-氧化哒嗪基、1-苯基-1H-吡咯基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基、酞嗪基、蝶啶基、嘌呤基、吡咯基、吡唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基、喹啉基、奎宁环基、异喹啉基、四氢喹啉基、噻唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基、三嗪基和硫苯基(即噻吩基)。除非说明书中另有具体说明,否则杂芳基任选被取代,如下所述,例如被如下基团取代:卤素、氨基、腈、硝基、羟基、烷基、链烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基等。在一些实施方案中,杂芳基任选被如下基团取代:卤素、甲基、乙基、-CN、-CF_3、-OH、-OMe、-NH_2或-NO_2。在一些实施方案中,杂芳基任选被如下基团取代:卤素、甲基、乙基、-CN、-CF_3、-OH或-OMe。在一些实施方案中,杂芳基任选被如下基团取代:卤素或甲基。在一些实施方案中,杂芳基任选被卤素取代。

[0180] 术语“氧代基”或“氧代”指=O。

[0181] 如本文所用的术语“治疗”、“阻止”、“缓解”和“抑制”以及它们的各种形式不一定指100%或完全地治疗、阻止、缓解和抑制。而是,有不同程度的治疗、阻止、缓解和抑制,它们被本领域技术人员认为是具有潜在的益处或治疗作用。在此方面,所公开的方法可以在哺乳动物中提供病症的任意量的任意水平的治疗、阻止、缓解和抑制。例如,病症、包括其症状或状态可以减轻例如约100%、约90%、约80%、约70%、约60%、约50%、约40%、约30%、约20%或约10%。而且,本文公开的方法所提供的治疗、阻止、缓解或抑制可包括病症如癌症或炎性疾病的一种或多种状况或症状的治疗、阻止、缓解或抑制。而且,对于本文的目的,“治疗”、“阻止”、“缓解”或“抑制”包括延缓病症或其症状或状况的发作。

[0182] 如本文所用的术语“有效量”或“治疗有效量”指足以一定程度地缓解所治疗疾病或病症如癌症或炎性疾病的一种或多种症状的本文公开的化合物的施用量。在一些实施方案中,结果是减轻和/或缓解疾病的征兆、症状或原因或生物系统的任何其它期望的改变。例如,用于治疗用途的“有效量”是包含提供疾病症状的临床显著降低所要求的本文公开的化合物的组合物的量。在一些实施方案中,采用诸如剂量递增研究的技术来确定在任意个体病例中的适当“有效”量。

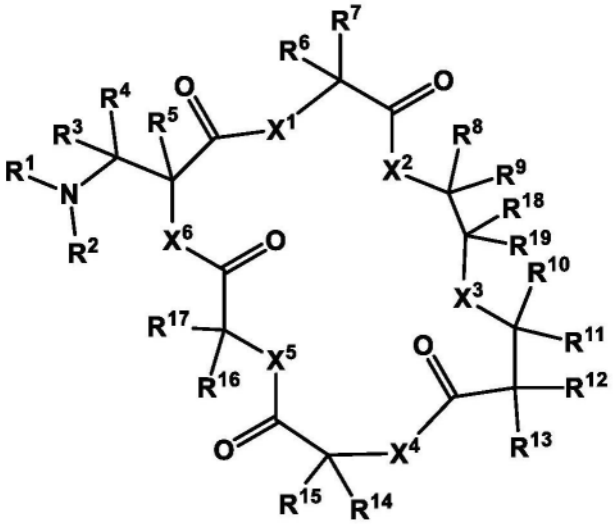
[0183] 如本文所用的“个体”(如在治疗主题中)指哺乳动物和非哺乳动物。哺乳动物包括例如人;非人灵长类动物,如猿和猴子;和非灵长类,如狗、猫、牛、马、绵羊和山羊。非哺乳动物包括例如鱼和鸟。

[0184] 术语“疾病”或“障碍”互换使用,用于指其中细菌信号肽酶在疾病或障碍中牵涉的生物化学机制中发挥作用、从而通过作用于该酶可获得治疗有益作用的疾病或病症。“作用于”信号肽酶包括与信号肽酶结合和/或抑制信号肽酶的生物活性。

[0185] 化合物

[0186] 在一个方面,本文描述了式(I)化合物:

[0187]



式(I)

[0188] 其中：

[0189] X^1是-O-或-NR^{1a}-；

[0190] X^2是-O-或-NR^{2a}-；

[0191] X^3是-O-或-NR^{3a}-；

[0192] X^4是-O-或-NR^{4a}-；

[0193] X^5是-O-或-NR^{5a}-；

[0194] X^6是-O-或-NR^{6a}-；

[0195] 条件是，X^1、X^2、X^3、X^4、X^5或X^6中至少一个是-O-；

[0196] R^{1a}、R^{2a}、R^{3a}、R^{4a}、R^{5a}和R^{6a}各自独立地是氢或任选被取代的C_1-C_6烷基；

[0197] R^1和R^2各自独立地是氢、任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的C_2-C_6链烯基、任选被取代的C_2-C_6炔基、任选被取代的环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)环烷基、任选被取代的杂环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂环烷基、任选被取代的芳基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)芳基、任选被取代的杂芳基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂芳基、-$S(=O)_2R^a$、-$S(=O)_2NR^bR^c$、-$C(=O)R^a$、-$C(=O)OR^b$、-$C(=O)NR^bR^c$或-$(C=NR^b)NR^bR^c$；

[0198] 或者R^1和R^2与它们所连接的氮原子一起形成任选被取代的杂环烷基；

[0199] R^3和R^4各自独立地是氢、任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的C_2-C_6链烯基、任选被取代的C_2-C_6炔基、任选被取代的环烷基、任选被取代的杂环烷基、任选被取代的芳基或任选被取代的杂芳基；

[0200] 或者R^3和R^4与它们所连接的碳原子一起形成氧代基；

[0201] R^5是氢、卤素、任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的C_2-C_6链烯基或任选被取代的C_2-C_6炔基；

[0202] R^6和R^7各自独立地是氢、卤素、任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的C_2-C_6链烯基、任选被取代的C_2-C_6炔基、任选被取代的环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)环烷基、任选被取代的杂环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂环烷基、任选被取代的芳基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)芳基、任选被取代的杂芳基或任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂芳基；

[0203] R^8和R^9各自独立地是氢、卤素、任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的C_2-C_6链烯

基、任选被取代的C_2-C_6炔基、任选被取代的环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)环烷基、任选被取代的杂环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂环烷基、任选被取代的芳基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)芳基、任选被取代的杂芳基或任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂芳基；

[0204] R^{10}和R^{11}各自独立地是氢、卤素、任选被取代的C_1-C_{20}烷基、任选被取代的C_2-C_{20}链烯基、任选被取代的C_2-C_{20}炔基、任选被取代的环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)环烷基、任选被取代的杂环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂环烷基、任选被取代的芳基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)芳基、任选被取代的杂芳基或任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂芳基；

[0205] R^{12}和R^{13}各自独立地是氢、卤素、任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的C_2-C_6链烯基、任选被取代的C_2-C_6炔基、任选被取代的环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)环烷基、任选被取代的杂环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂环烷基、任选被取代的芳基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)芳基、任选被取代的杂芳基或任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂芳基；

[0206] 或者R^{10}和R^{12}一起形成任选被取代的环烷基或任选被取代的环烯基；

[0207] R^{14}和R^{15}各自独立地是氢、卤素、任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的C_2-C_6链烯基、任选被取代的C_2-C_6炔基、任选被取代的环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)环烷基、任选被取代的杂环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂环烷基、任选被取代的芳基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)芳基、任选被取代的杂芳基或任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂芳基；

[0208] 或者R^{14}和R^{4a}与它们所连接的原子一起形成任选被取代的杂环烷基；

[0209] R^{16}和R^{17}各自独立地是氢、卤素、任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的C_2-C_6链烯基、任选被取代的C_2-C_6炔基、任选被取代的环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)环烷基、任选被取代的杂环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂环烷基、任选被取代的芳基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)芳基、任选被取代的杂芳基或任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂芳基；

[0210] R^{18}和R^{19}各自独立地是氢、卤素、任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的C_2-C_6链烯基、任选被取代的C_2-C_6炔基、任选被取代的环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)环烷基、任选被取代的杂环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂环烷基、任选被取代的芳基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)芳基、任选被取代的杂芳基或任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂芳基；

[0211] 或者R^{18}和R^{19}与它们所连接的碳原子一起形成氧代基；

[0212] R^a各自独立地是任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的C_2-C_6链烯基、任选被取代的C_2-C_6炔基、任选被取代的环烷基、任选被取代的杂环烷基、任选被取代的芳基或任选被取代的杂芳基；

[0213] R^b和R^c各自独立地是氢、任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的C_2-C_6链烯基、任选被取代的C_2-C_6炔基、任选被取代的环烷基、任选被取代的杂环烷基、任选被取代的芳基或任选被取代的杂芳基；

[0214] 或者R^b和R^c与它们所连接的氮原子一起形成任选被取代的杂环烷基；

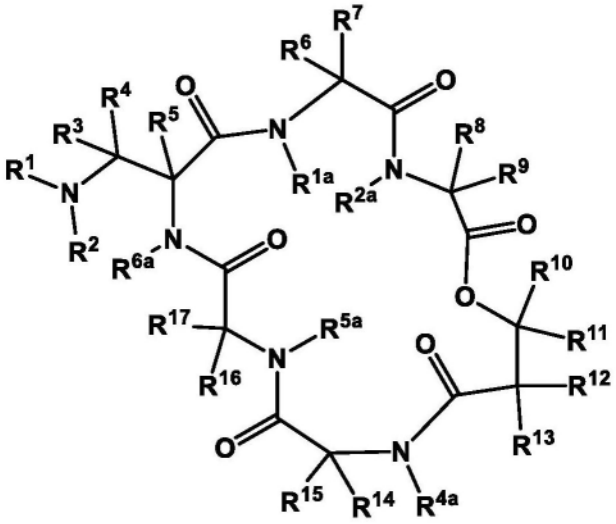
[0215] 或其可药用盐、溶剂合物或立体异构体。

[0216] 在式(I)化合物的一些实施方案中，R^{18}和R^{19}与它们所连接的碳原子一起形成氧代基。

[0217] 在式(I)化合物的一些实施方案中，R^{18}和R^{19}各自独立地是氢、卤素、任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的环烷基、任选被取代的杂环烷基、任选被取代的芳基或任选被取代的杂芳基。在式(I)化合物的一些实施方案中，R^{18}和R^{19}各自独立地是氢、卤素或任选被取代

的C_1-C_6烷基。在式(I)化合物的一些实施方案中,R^{18}和R^{19}各自独立地是氢或C_1-C_6烷基。在式(I)化合物的一些实施方案中,R^{18}和R^{19}是氢。

[0218] 在一些实施方案中,式(I)化合物具有式(Ia)的结构:

[0219] 

式(Ia)。

[0220] 在式(I)或(Ia)化合物的一些实施方案中,R^5是氢或任选被取代的C_1-C_6烷基。在式(I)或(Ia)化合物的一些实施方案中,R^5是氢或C_1-C_6烷基。在式(I)或(Ia)化合物的一些实施方案中,R^5是氢。

[0221] 在式(I)或(Ia)化合物的一些实施方案中,R^7是氢或任选被取代的C_1-C_6烷基。在式(I)或(Ia)化合物的一些实施方案中,R^7是氢或C_1-C_6烷基。在式(I)或(Ia)化合物的一些实施方案中,R^7是氢。

[0222] 在式(I)或(Ia)化合物的一些实施方案中,R^9是氢或任选被取代的C_1-C_6烷基。在式(I)或(Ia)化合物的一些实施方案中,R^9是氢或C_1-C_6烷基。在式(I)或(Ia)化合物的一些实施方案中,R^9是氢。

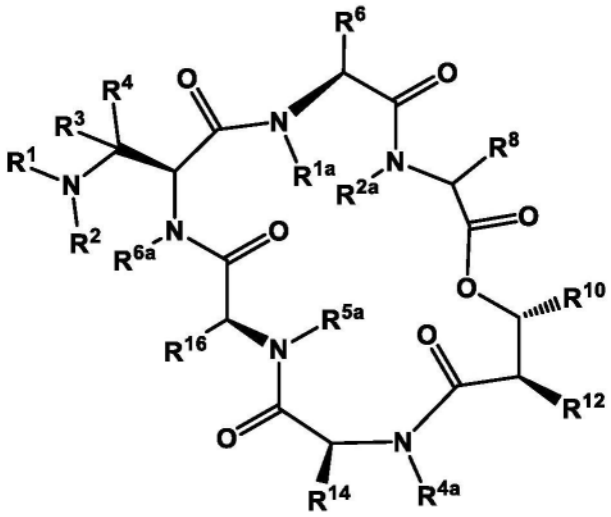
[0223] 在式(I)或(Ia)化合物的一些实施方案中,R^{11}是氢或任选被取代的C_1-C_6烷基。在式(I)或(Ia)化合物的一些实施方案中,R^{11}是氢或C_1-C_6烷基。在式(I)或(Ia)化合物的一些实施方案中,R^{11}是氢。

[0224] 在式(I)或(Ia)化合物的一些实施方案中,R^{13}是氢或任选被取代的C_1-C_6烷基。在式(I)或(Ia)化合物的一些实施方案中,R^{13}是氢或C_1-C_6烷基。在式(I)或(Ia)化合物的一些实施方案中,R^{13}是氢。

[0225] 在式(I)或(Ia)化合物的一些实施方案中,R^{15}是氢或任选被取代的C_1-C_6烷基。在式(I)或(Ia)化合物的一些实施方案中,R^{15}是氢或C_1-C_6烷基。在式(I)或(Ia)化合物的一些实施方案中,R^{15}是氢。

[0226] 在式(I)或(Ia)化合物的一些实施方案中,R^{17}是氢或任选被取代的C_1-C_6烷基。在式(I)或(Ia)化合物的一些实施方案中,R^{17}是氢或C_1-C_6烷基。在式(I)或(Ia)化合物的一些实施方案中,R^{17}是氢。

[0227] 在一些实施方案中,式(I)或(Ia)化合物具有式(Ib)的结构:

[0228] 

式(Ib)。

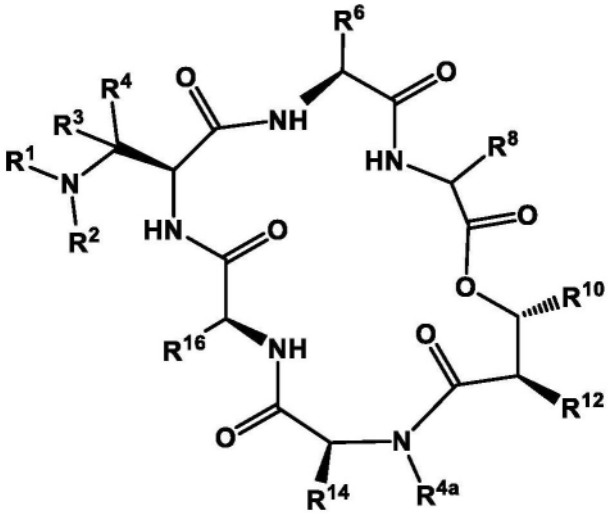
[0229] 在式(I)、(Ia)或(Ib)化合物的一些实施方案中,R^{1a}是氢或C_1-C_6烷基。在式(I)、(Ia)或(Ib)化合物的一些实施方案中,R^{1a}是氢。在式(I)、(Ia)或(Ib)化合物的一些实施方案中,R^{1a}是C_1-C_6烷基。

[0230] 在式(I)、(Ia)或(Ib)化合物的一些实施方案中,R^{2a}是氢或C_1-C_6烷基。在式(I)、(Ia)或(Ib)化合物的一些实施方案中,R^{2a}是氢。在式(I)、(Ia)或(Ib)化合物的一些实施方案中,R^{2a}是C_1-C_6烷基。

[0231] 在式(I)、(Ia)或(Ib)化合物的一些实施方案中,R^{5a}是氢或C_1-C_6烷基。在式(I)、(Ia)或(Ib)化合物的一些实施方案中,R^{5a}是氢。在式(I)、(Ia)或(Ib)化合物的一些实施方案中,R^{5a}是C_1-C_6烷基。

[0232] 在式(I)、(Ia)或(Ib)化合物的一些实施方案中,R^{6a}是氢或C_1-C_6烷基。在式(I)、(Ia)或(Ib)化合物的一些实施方案中,R^{6a}是氢。在式(I)、(Ia)或(Ib)化合物的一些实施方案中,R^{6a}是C_1-C_6烷基。

[0233] 在一些实施方案中,式(I)、(Ia)或(Ib)化合物具有式(Ic)的结构:

[0234] 

式(Ic)。

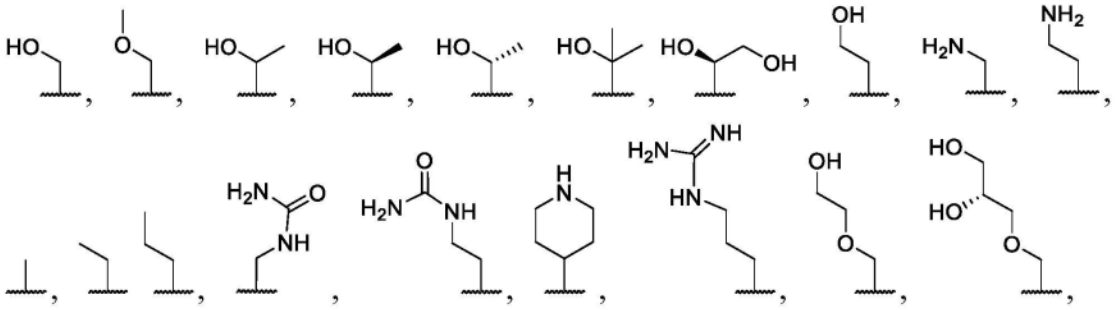
[0235] 在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,R^{4a}是氢或C_1-C_6烷基。在式

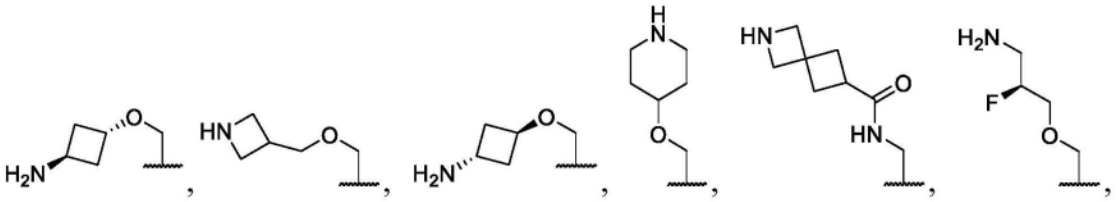
(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,R^{4a}是氢。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,R^{4a}是C_1-C_6烷基。

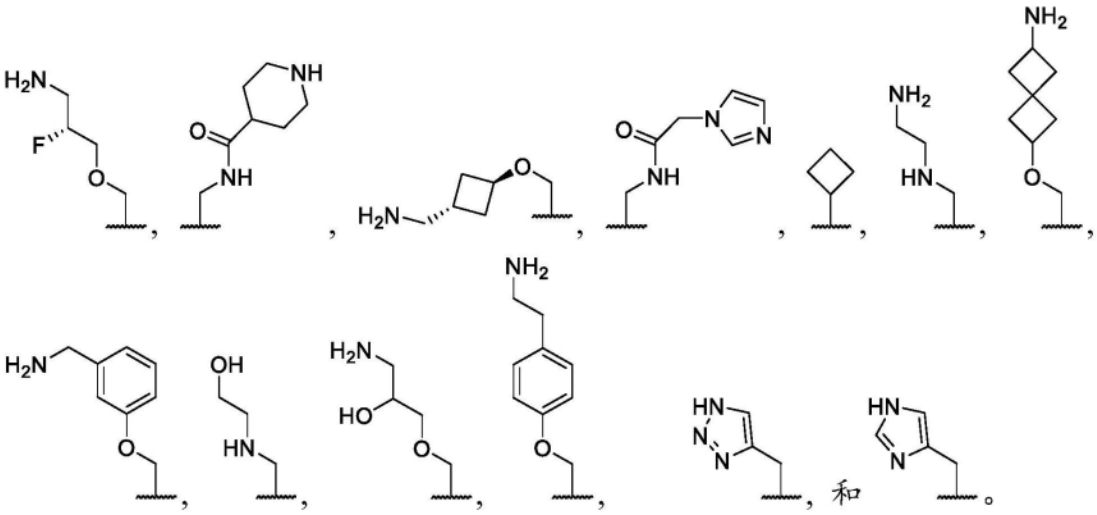
[0236] 在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,R^{14}和R^{4a}与它们所连接的原子一起形成任选被取代的5-或6-元杂环烷基。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,R^{14}和R^{4a}与它们所连接的原子一起形成任选被取代的5-元杂环烷基。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,R^{14}和R^{4a}与它们所连接的原子一起形成任选被取代的6-元杂环烷基。

[0237] 在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,R^3和R^4各自独立地是氢或任选被取代的C_1-C_6烷基。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,R^3和R^4各自独立地是氢或C_1-C_6烷基。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,R^3和R^4各自是氢。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,R^3是氢和R^4是C_1-C_6烷基。

[0238] 在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,R^6是氢、卤素、任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的环烷基、任选被取代的杂环烷基、任选被取代的芳基或任选被取代的杂芳基。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,R^6是氢、任选被取代的C_1-C_6烷基或任选被取代的杂环烷基。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,R^6是任选被取代的C_1-C_6烷基或任选被取代的杂环烷基。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,R^6是任选被取代的杂环烷基,所述杂环烷基选自氮丙啶基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基或哌嗪基。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,R^6是C_1-C_6烷基,任选被一个、两个或三个如下基团取代:卤素、-OR^b、-NR^bR^c、-NC(=NR^b)NR^bR^c、-S(=O)$_2R^a$、-NR^bS(=O)$_2R^a$、-S(=O)$_2NR^bR^c$、-C(=O)R^a、-OC(=O)R^a、-C(=O)OR^a、-OC(=O)OR^b、-C(=O)NR^bR^c、-NR^bC(=O)[$(R^d)_2$]$_{1-4}NR^bR^c$、-OC[$(R^d)_2$]$_{2-4}OR^b$、-OC[$(R^d)_2$]$_{2-4}NR^bR^c$、-OC[$(R^d)_2$]$_{2-4}OC$[$(R^d)_2$]$_{2-4}NR^bR^c$、-OC[$(R^d)_2$]$_{2-4}$NC(=NR^b)NR^bR^c、-OC(=O)NR^bR^c、-NR^bC(=O)NR^bR^c、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、-O-(任选被取代的杂环烷基)、-O-(任选被取代的芳基)或杂芳基;和R^d各自独立地是氢、卤素、-OH、-OCH_3或C_1-C_6烷基。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,R^6是C_1-C_6烷基,任选被如下基团取代:卤素、-OR^b、-NR^bR^c、-S(=O)$_2R^a$、-NR^bS(=O)$_2R^a$、-S(=O)$_2NR^bR^c$、-C(=O)R^a、-OC(=O)R^a、-C(=O)OR^a、-OC(=O)OR^b、-C(=O)NR^bR^c、-OC(=O)NR^bR^c、-NR^bC(=O)NR^bR^c、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b或杂芳基。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,R^6是C_1-C_6烷基,任选被一个、两个或三个-OR^b取代。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,R^6选自:

[0239] 

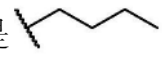
[0240] 

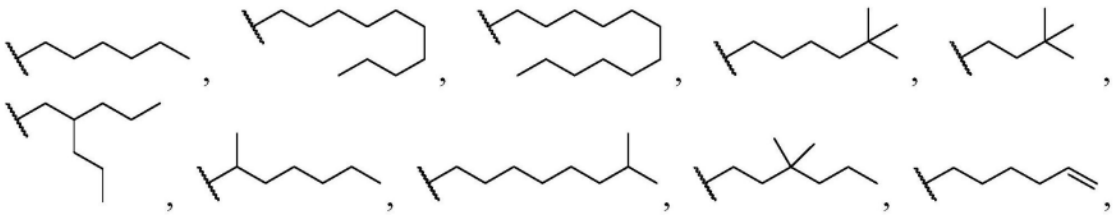
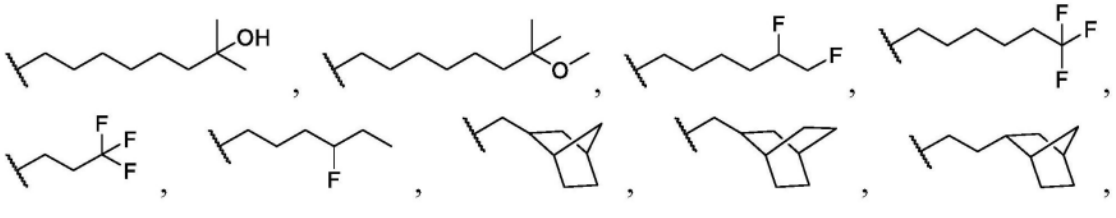


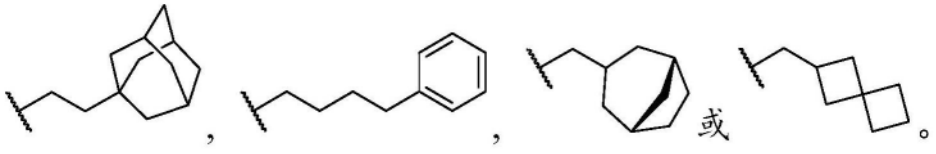
[0241] 在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,R^8是氢、卤素、任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的环烷基、任选被取代的杂环烷基、任选被取代的芳基或任选被取代的杂芳基。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,R^8是氢或C_1-C_6烷基。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,R^8是氢。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,R^8是C_1-C_6烷基。

[0242] 在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,R^{10}是任选被取代的C_1-C_{20}烷基、任选被取代的C_2-C_{20}链烯基或任选被取代的(C_1-C_6烷基)环烷基。在式(I)、(Ia)、(Ib)或

(Ic)化合物的一些实施方案中,R^{10}是氢、卤素、任选被取代的C_1-C_{20}烷基、任选被取代的环烷基、任选被取代的杂环烷基、任选被取代的芳基或任选被取代的杂芳基。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,R^{10}是氢或任选被取代的C_1-C_{20}烷基。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,R^{10}是任选被取代的C_1-C_{20}烷基。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,R^{10}是C_1-C_{20}烷基,任选被一个、两个或三个如下基团取代:卤素、-OH、-OCH_3、环烷基或芳基。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,R^{10}是C_1-C_{20}烷基,任选被一个、两个或三个如下基团取代:卤素、-OH或-OCH_3。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,R^{10}是C_1-C_{20}烷基,任选被一个芳基或一个环烷基取代。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,R^{10}是任选被取代的C_8-C_{12}烷基。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,R^{10}是C_8-C_{12}烷基,任选被一个、两个或三个如下基团取代:卤素、-OH或-OCH_3。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,R^{10}是任选被取代的C_1-C_8烷基。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,R^{10}是C_1-C_8烷基,任选被一个、两个或三个如下基团取代:卤素、-OH、-OCH_3、环烷基或芳基。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,R^{10}是C_1-C_8烷基,任选被一个、两个或三个如下基团取代:卤素、-OH或-OCH_3。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,R^{10}是C_1-C_8烷基,任选被一个芳基或一个环烷基取代。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,R^{10}是任选被取代的C_{11}-C_{20}烷基。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,R^{10}是任选被取代的C_6-C_{12}烷基。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,R^{10}是任选被取代的C_8-C_{15}烷基。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,R^{10}是C_1-C_{20}烷基。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,R^{10}是C_8-C_{12}烷基。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,R^{10}是C_{11}-C_{20}烷基。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,R^{10}是C_6-C_{12}烷基。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,R^{10}是C_8-C_{15}烷基。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,R^{10}是氢。

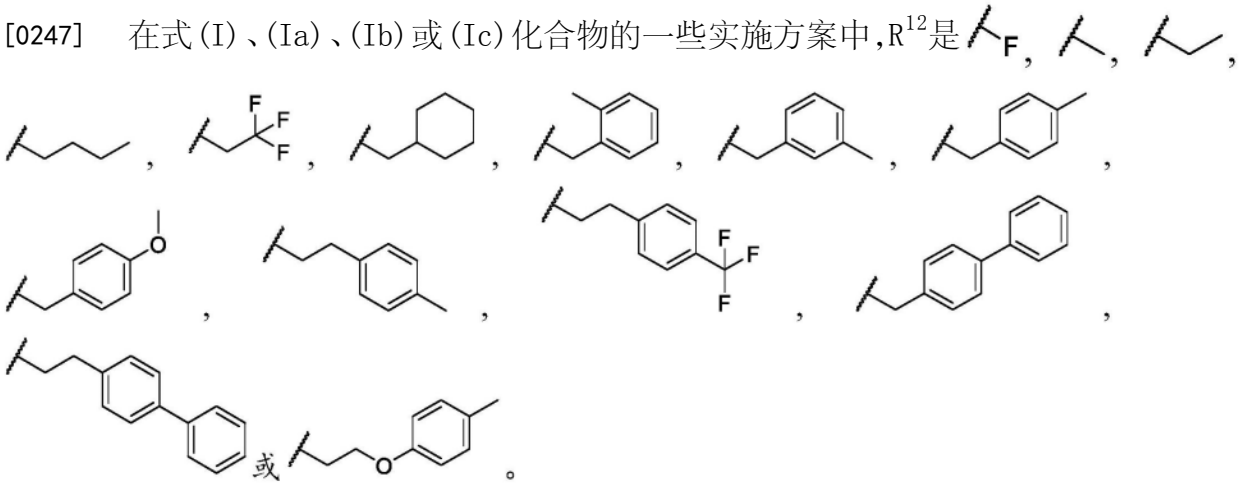
[0243] 在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,R^{10}是  ,

[0244] 


[0245] 

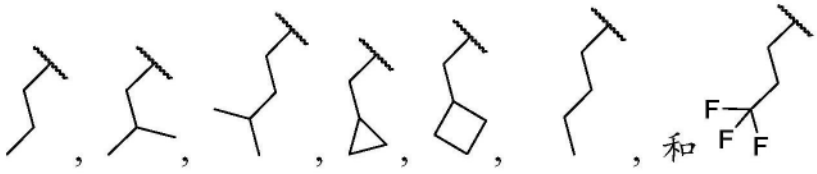
[0246] 在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,R^{12}是氢、卤素、任选被取代

的C_1-C_6烷基、任选被取代的环烷基、任选被取代的杂环烷基、任选被取代的芳基或任选被取代的杂芳基。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,R^{12}是卤素、任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)芳基或任选被取代的(C_1-C_6烷基)环烷基。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,R^{12}是C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、(C_1-C_6烷基)芳基或(C_1-C_6烷基)环烷基;其中所述芳基任选被一个、两个或三个如下基团取代:卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、-OH、-OCH_3或芳基。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,R^{12}是氢或任选被取代的C_1-C_6烷基。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,R^{12}是任选被取代的C_1-C_6烷基。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,R^{12}是C_1-C_6烷基。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,R^{12}是甲基或乙基。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,R^{12}是甲基。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,R^{12}是氢。

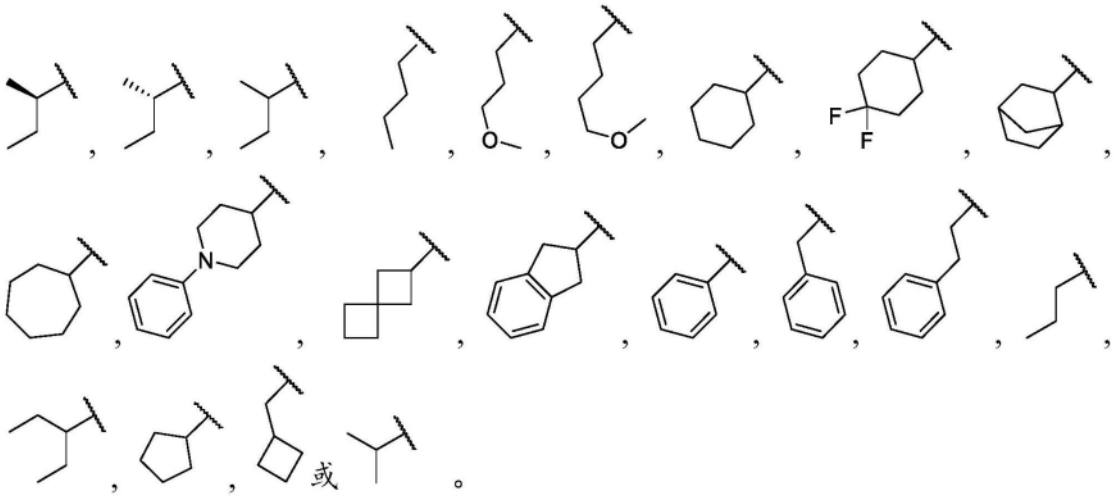
[0247] 在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,R^{12}是  或。

[0248] 在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,R^{10}和R^{12}一起形成任选被取代的环烷基。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,所述环烷基是环庚烷。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,所述环烷基是环辛烷。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,R^{10}和R^{12}一起形成任选被取代的环烯基基团。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,所述环烯基基团是环庚烯。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,所述环烯基基团是环辛烯。

[0249] 在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,R^{14}是氢、卤素、任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)环烷基、任选被取代的杂环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂环烷基、任选被取代的芳基或任选被取代的杂芳基。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,R^{14}是氢、任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的环烷基或任选被取代的(C_1-C_6烷基)环烷基。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,R^{14}是任选被取代的C_1-C_6烷基或任选被取代的(C_1-C_6烷基)环烷基。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,R^{14}是C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基或(C_1-C_6烷基)环烷基。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,R^{14}选自:

[0250] 

[0251] 在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,R^{16}是氢、卤素、任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)环烷基、任选被取代的杂环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂环烷基、任选被取代的芳基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)芳基或任选被取代的杂芳基。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,R^{16}是任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)环烷基、任选被取代的环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)芳基或任选被取代的芳基。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,R^{16}是任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)环烷基或任选被取代的环烷基。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,R^{16}是任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)环烷基或任选被取代的环烷基。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,R^{16}是C_1-C_6烷基、(C_1-C_6烷基)环烷基、环烷基、(C_1-C_6烷基)芳基或芳基,各自任选被一个、两个或三个如下基团取代:卤素、-OR^b、-NR^bR^c、-S(=O)$_2R^a$、-NR^bS(=O)$_2R^a$、-S(=O)$_2NR^bR^c$、-C(=O)R^a、-OC(=O)R^a、-C(=O)OR^a、-OC(=O)OR^b、-C(=O)NR^bR^c、-OC(=O)NR^bR^c、-NR^bC(=O)NR^bR^c、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b或芳基。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,R^{16}是C_1-C_6烷基、(C_1-C_6烷基)环烷基或环烷基,各自任选被如下基团取代:卤素、-OR^b、-NR^bR^c、-S(=O)$_2R^a$、-NR^bS(=O)$_2R^a$、-S(=O)$_2NR^bR^c$、-C(=O)R^a、-OC(=O)R^a、-C(=O)OR^a、-OC(=O)OR^b、-C(=O)NR^bR^c、-OC(=O)NR^bR^c、-NR^bC(=O)NR^bR^c、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b或芳基。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,R^{16}是C_3-C_7环烷基。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,R^{16}是环丁基、环戊基、环己基或环庚基。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,R^{16}是环己基。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,R^{16}是环庚基。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,R^{16}选自:

[0252] 

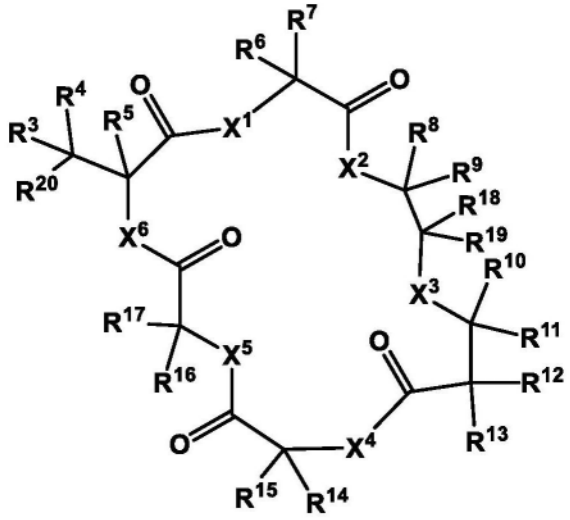
[0253] 在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,R^1和R^2各自独立地是氢、任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的C_2-C_6炔基、任选被取代的环烷基、任选被取代的杂环烷基、任选被取代的芳基、任选被取代的杂芳基、-S(=O)$_2R^a$、-S(=O)$_2NR^bR^c$、-C(=O)R^a、-C

(=O)OR^b、-C(=O)NR^{b}R^{c}或-(C=NR^b)NR^{b}R^c。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,R^{1}和R^{2}各自独立地是氢、任选被取代的C$_1$-C$_6$烷基、-S(=O)$_2$R^a、-S(=O)$_2$NR^{b}R^c、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^{b}R^{c}或-(C=NR^b)NR^{b}R^c。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,R^{1}和R^{2}各自独立地是氢、任选被取代的C$_1$-C$_6$烷基或-(C=NR^b)NR^{b}R^c。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,R^{1}和R^{2}各自独立地是氢或任选被取代的C$_1$-C$_6$烷基。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,R^{1}和R^{2}各自独立地是氢或C$_1$-C$_6$烷基。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,R^{1}是氢。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,R^{2}是氢。

[0254] 在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,R^{a}各自独立地是C$_1$-C$_6$烷基。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,R^{b}和R^{c}各自独立地是氢或C$_1$-C$_6$烷基。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,R^{b}和R^{c}各自是氢。

[0255] 本文还公开了式(II)化合物:

[0256]



式(II)

[0257] 其中:

[0258] X^{1}是-O-或-NR^{1a}-;

[0259] X^{2}是-O-或-NR^{2a}-;

[0260] X^{3}是-O-或-NR^{3a}-;

[0261] X^{4}是-O-或-NR^{4a}-;

[0262] X^{5}是-O-或-NR^{5a}-;

[0263] X^{6}是-O-或-NR^{6a}-;

[0264] R^{1a}、R^{2a}、R^{3a}、R^{4a}、R^{5a}和R^{6a}各自独立地是氢或任选被取代的C$_1$-C$_6$烷基;

[0265] R^{1}和R^{2}各自独立地是氢、任选被取代的C$_1$-C$_6$烷基、任选被取代的C$_2$-C$_6$链烯基、任选被取代的C$_2$-C$_6$炔基、任选被取代的环烷基、任选被取代的(C$_1$-C$_6$烷基)环烷基、任选被取代的杂环烷基、任选被取代的(C$_1$-C$_6$烷基)杂环烷基、任选被取代的芳基、任选被取代的(C$_1$-C$_6$烷基)芳基、任选被取代的杂芳基、任选被取代的(C$_1$-C$_6$烷基)杂芳基、-S(=O)$_2$R^a、-S(=O)$_2$NR^{b}R^c、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^{b}R^{c}或-(C=NR^b)NR^{b}R^c;

[0266] 或者R^{1}和R^{2}与它们所连接的氮原子一起形成任选被取代的杂环烷基;

[0267] R^3和R^4各自独立地是氢、任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的C_2-C_6链烯基、任选被取代的C_2-C_6炔基、任选被取代的环烷基、任选被取代的杂环烷基、任选被取代的芳基或任选被取代的杂芳基；

[0268] 或者R^3和R^4与它们所连接的碳原子一起形成氧代基；

[0269] R^5是氢、卤素、任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的C_2-C_6链烯基或任选被取代的C_2-C_6炔基；

[0270] R^6和R^7各自独立地是氢、卤素、任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的C_2-C_6链烯基、任选被取代的C_2-C_6炔基、任选被取代的环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)环烷基、任选被取代的杂环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂环烷基、任选被取代的芳基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)芳基、任选被取代的杂芳基或任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂芳基；

[0271] R^8和R^9各自独立地是氢、卤素、任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的C_2-C_6链烯基、任选被取代的C_2-C_6炔基、任选被取代的环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)环烷基、任选被取代的杂环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂环烷基、任选被取代的芳基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)芳基、任选被取代的杂芳基或任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂芳基；

[0272] R^{10}和R^{11}各自独立地是氢、卤素、任选被取代的C_1-C_{20}烷基、任选被取代的C_2-C_{20}链烯基、任选被取代的C_2-C_{20}炔基、任选被取代的环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)环烷基、任选被取代的杂环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂环烷基、任选被取代的芳基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)芳基、任选被取代的杂芳基或任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂芳基；

[0273] R^{12}和R^{13}各自独立地是氢、卤素、任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的C_2-C_6链烯基、任选被取代的C_2-C_6炔基、任选被取代的环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)环烷基、任选被取代的杂环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂环烷基、任选被取代的芳基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)芳基、任选被取代的杂芳基或任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂芳基；

[0274] 或者R^{10}和R^{12}一起形成任选被取代的环烷基或任选被取代的环烯基；

[0275] R^{14}和R^{15}各自独立地是氢、卤素、任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的C_2-C_6链烯基、任选被取代的C_2-C_6炔基、任选被取代的环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)环烷基、任选被取代的杂环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂环烷基、任选被取代的芳基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)芳基、任选被取代的杂芳基或任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂芳基；

[0276] 或者R^{14}和R^{4a}与它们所连接的原子一起形成任选被取代的杂环烷基；

[0277] R^{16}和R^{17}各自独立地是氢、卤素、任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的C_2-C_6链烯基、任选被取代的C_2-C_6炔基、任选被取代的环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)环烷基、任选被取代的杂环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂环烷基、任选被取代的芳基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)芳基、任选被取代的杂芳基或任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂芳基；

[0278] R^{18}和R^{19}各自独立地是氢、卤素、任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的C_2-C_6链烯基、任选被取代的C_2-C_6炔基、任选被取代的环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)环烷基、任选被取代的杂环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂环烷基、任选被取代的芳基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)芳基、任选被取代的杂芳基或任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂芳基；

[0279] R^{20}是-NR^1R^2或-OH；

[0280] R^a各自独立地是任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的C_2-C_6链烯基、任选被取代的C_2-C_6炔基、任选被取代的环烷基、任选被取代的杂环烷基、任选被取代的芳基或任选被取

代的杂芳基；

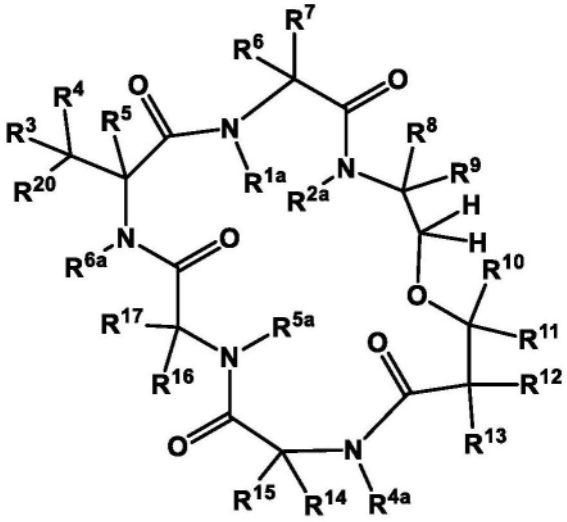
[0281] R^b和R^c各自独立地是氢、任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的C_2-C_6链烯基、任选被取代的C_2-C_6炔基、任选被取代的环烷基、任选被取代的杂环烷基、任选被取代的芳基或任选被取代的杂芳基；

[0282] 或者R^b和R^c与它们所连接的氮原子一起形成任选被取代的杂环烷基；

[0283] 或其可药用盐、溶剂合物或立体异构体。

[0284] 在式(II)化合物的一些实施方案中，R^{18}和R^{19}各自独立地是氢、卤素、任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的环烷基、任选被取代的杂环烷基、任选被取代的芳基或任选被取代的杂芳基。在式(II)化合物的一些实施方案中，R^{18}和R^{19}各自独立地是氢、卤素或任选被取代的C_1-C_6烷基。在式(II)化合物的一些实施方案中，R^{18}和R^{19}各自独立地是氢或C_1-C_6烷基。在式(II)化合物的一些实施方案中，R^{18}和R^{19}是氢。

[0285] 在一些实施方案中，式(II)化合物具有式(IIa)的结构：

[0286] 

式(IIa)。

[0287] 在式(II)或(IIa)化合物的一些实施方案中，R^5是氢或任选被取代的C_1-C_6烷基。在式(II)或(IIa)化合物的一些实施方案中，R^5是氢或C_1-C_6烷基。在式(II)或(IIa)化合物的一些实施方案中，R^5是氢。

[0288] 在式(II)或(IIa)化合物的一些实施方案中，R^7是氢或任选被取代的C_1-C_6烷基。在式(II)或(IIa)化合物的一些实施方案中，R^7是氢或C_1-C_6烷基。在式(II)或(IIa)化合物的一些实施方案中，R^7是氢。

[0289] 在式(II)或(IIa)化合物的一些实施方案中，R^9是氢或任选被取代的C_1-C_6烷基。在式(II)或(IIa)化合物的一些实施方案中，R^9是氢或C_1-C_6烷基。在式(II)或(IIa)化合物的一些实施方案中，R^9是氢。

[0290] 在式(II)或(IIa)化合物的一些实施方案中，R^{11}是氢或任选被取代的C_1-C_6烷基。在式(II)或(IIa)化合物的一些实施方案中，R^{11}是氢或C_1-C_6烷基。在式(II)或(IIa)化合物的一些实施方案中，R^{11}是氢。

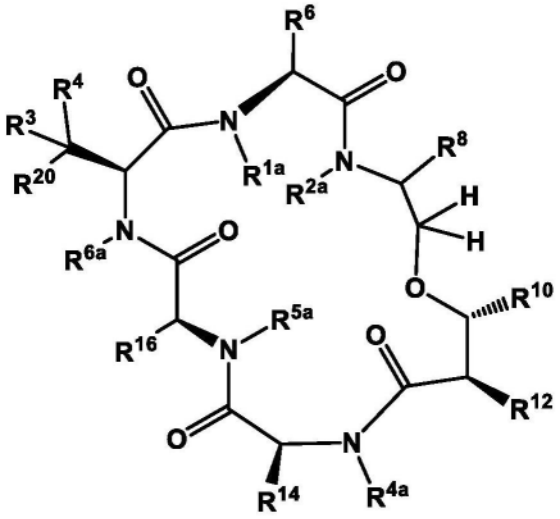
[0291] 在式(II)或(IIa)化合物的一些实施方案中，R^{13}是氢或任选被取代的C_1-C_6烷基。在式(II)或(IIa)化合物的一些实施方案中，R^{13}是氢或C_1-C_6烷基。在式(II)或(IIa)化合物

的一些实施方案中,R^{13}是氢。

[0292] 在式(II)或(IIa)化合物的一些实施方案中,R^{15}是氢或任选被取代的C_1-C_6烷基。在式(II)或(IIa)化合物的一些实施方案中,R^{15}是氢或C_1-C_6烷基。在式(II)或(IIa)化合物的一些实施方案中,R^{15}是氢。

[0293] 在式(II)或(IIa)化合物的一些实施方案中,R^{17}是氢或任选被取代的C_1-C_6烷基。在式(II)或(IIa)化合物的一些实施方案中,R^{17}是氢或C_1-C_6烷基。在式(II)或(IIa)化合物的一些实施方案中,R^{17}是氢。

[0294] 在一些实施方案中,式(II)或(IIa)化合物具有式(IIb)的结构:

[0295] 

式(IIb)。

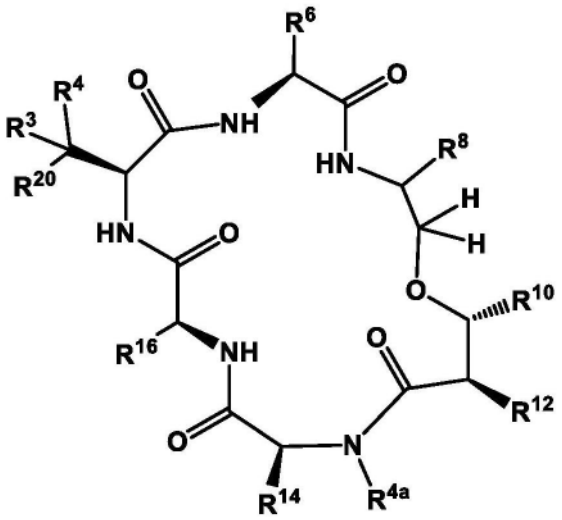
[0296] 在式(II)、(IIa)或(IIb)化合物的一些实施方案中,R^{1a}是氢或C_1-C_6烷基。在式(II)、(IIa)或(IIb)化合物的一些实施方案中,R^{1a}是氢。在式(II)、(IIa)或(IIb)化合物的一些实施方案中,R^{1a}是C_1-C_6烷基。

[0297] 在式(II)、(IIa)或(IIb)化合物的一些实施方案中,R^{2a}是氢或C_1-C_6烷基。在式(II)、(IIa)或(IIb)化合物的一些实施方案中,R^{2a}是氢。在式(II)、(IIa)或(IIb)化合物的一些实施方案中,R^{2a}是C_1-C_6烷基。

[0298] 在式(II)、(IIa)或(IIb)化合物的一些实施方案中,R^{5a}是氢或C_1-C_6烷基。在式(II)、(IIa)或(IIb)化合物的一些实施方案中,R^{5a}是氢。在式(II)、(IIa)或(IIb)化合物的一些实施方案中,R^{5a}是C_1-C_6烷基。

[0299] 在式(II)、(IIa)或(IIb)化合物的一些实施方案中,R^{6a}是氢或C_1-C_6烷基。在式(II)、(IIa)或(IIb)化合物的一些实施方案中,R^{6a}是氢。在式(II)、(IIa)或(IIb)化合物的一些实施方案中,R^{6a}是C_1-C_6烷基。

[0300] 在一些实施方案中,式(II)、(IIa)或(IIb)化合物具有式(IIc)的结构:

[0301] 

式(IIc)。

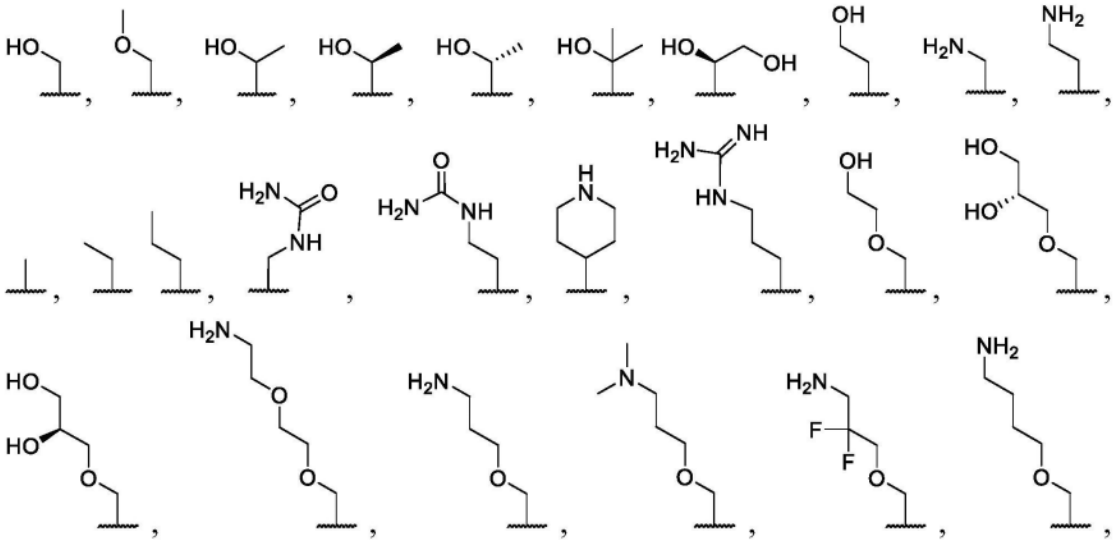
[0302] 在式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)化合物的一些实施方案中,R^{4a}是氢或C_1-C_6烷基。在式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)化合物的一些实施方案中,R^{4a}是氢。在式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)化合物的一些实施方案中,R^{4a}是C_1-C_6烷基。

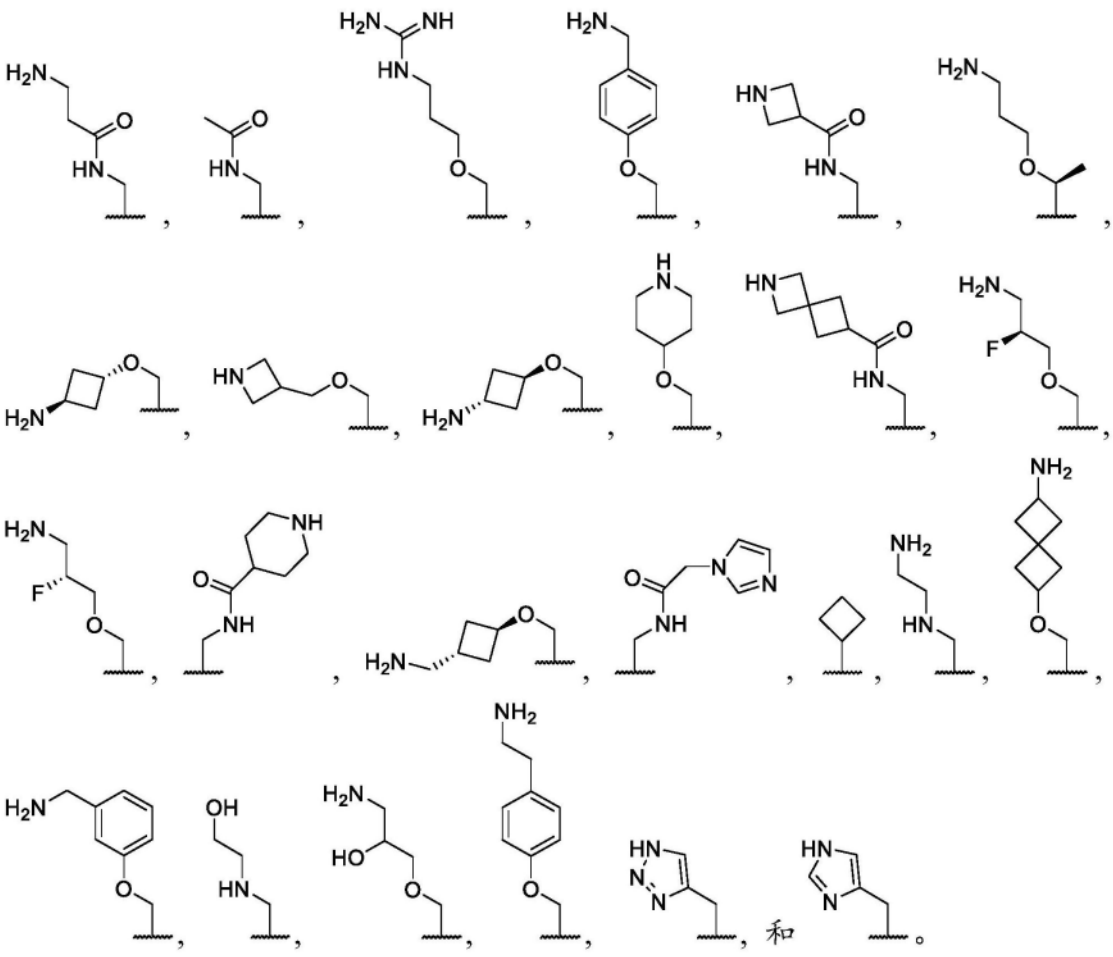
[0303] 在式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)化合物的一些实施方案中,R^{14}和R^{4a}与它们所连接的原子一起形成任选被取代的5-或6-元杂环烷基。在式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)化合物的一些实施方案中,R^{14}和R^{4a}与它们所连接的原子一起形成任选被取代的5-元杂环烷基。在式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)化合物的一些实施方案中,R^{14}和R^{4a}与它们所连接的原子一起形成任选被取代的6-元杂环烷基。

[0304] 在式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)化合物的一些实施方案中,R^3和R^4各自独立地是氢或任选被取代的C_1-C_6烷基。在式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)化合物的一些实施方案中,R^3和R^4各自独立地是氢或C_1-C_6烷基。在式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)化合物的一些实施方案中,R^3和R^4各自是氢。在式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)化合物的一些实施方案中,R^3是氢和R^4是C_1-C_6烷基。

[0305] 在式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)化合物的一些实施方案中,R^6是氢、卤素、任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的环烷基、任选被取代的杂环烷基、任选被取代的芳基或任选被取代的杂芳基。在式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)化合物的一些实施方案中,R^6是氢、任选被取代的C_1-C_6烷基或任选被取代的杂环烷基。在式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)化合物的一些实施方案中,R^6是任选被取代的C_1-C_6烷基或任选被取代的杂环烷基。在式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)化合物的一些实施方案中,R^6是任选被取代的杂环烷基,所述杂环烷基选自氮丙啶基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基或哌嗪基。在式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)化合物的一些实施方案中,R^6是C_1-C_6烷基,任选被一个、两个或三个如下基团取代:卤素、-OR^b、-NR^bR^c、-$NC(=NR^b)NR^bR^c$、-$S(=O)_2R^a$、-$NR^bS(=O)_2R^a$、-$S(=O)_2NR^bR^c$、-$C(=O)R^a$、-$OC(=O)R^a$、-$C(=O)OR^a$、-$OC(=O)OR^b$、-$C(=O)NR^bR^c$、-$NR^bC(=O)[(R^d)_2]_{1-4}NR^bR^c$、-$OC[(R^d)_2]_{2-4}OR^b$、-$OC[(R^d)_2]_{2-4}NR^bR^c$、-$OC[(R^d)_2]_{2-4}OC[(R^d)_2]_{2-4}NR^bR^c$、-$OC[(R^d)_2]_{2-4}NC(=NR^b)NR^bR^c$、-$OC(=O)NR^bR^c$、-$NR^bC(=O)NR^bR^c$、-$NR^bC(=O)R^a$、-$NR^bC(=O)OR^b$、-O-(任选被取代的杂环烷基)、-O-(任选被取代的芳基)或杂芳基;和R^d各自独立地是氢、卤素、-OH、-OCH_3或C_1-C_6烷基。在式

(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)化合物的一些实施方案中,R^6是C_1-C_6烷基,任选被一个、两个或三个如下基团取代:卤素、-OR^b、-NR^bR^c、-$S(=O)_2R^a$、-$NR^bS(=O)_2R^a$、-$S(=O)_2NR^bR^c$、-$C(=O)R^a$、-$OC(=O)R^a$、-$C(=O)OR^a$、-$OC(=O)OR^b$、-$C(=O)NR^bR^c$、-$OC(=O)NR^bR^c$、-$NR^bC(=O)NR^bR^c$、-$NR^bC(=O)R^a$、-$NR^bC(=O)OR^b$或杂芳基。在式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)化合物的一些实施方案中,R^6是C_1-C_6烷基,任选被一个、两个或三个-OR^b取代。在式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)化合物的一些实施方案中,R^6选自:

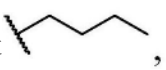
[0306] 

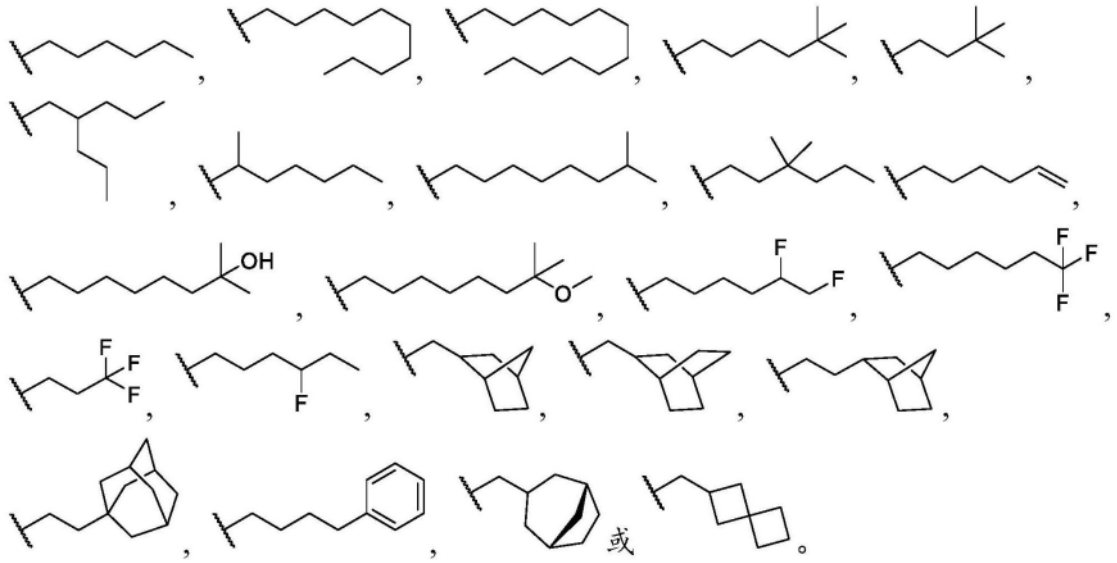
[0307] 

[0308] 在式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)化合物的一些实施方案中,R^8是氢、卤素、任选被

取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的环烷基、任选被取代的杂环烷基、任选被取代的芳基或任选被取代的杂芳基。在式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)化合物的一些实施方案中,R^8是氢或C_1-C_6烷基。在式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)化合物的一些实施方案中,R^8是氢。在式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)化合物的一些实施方案中,R^8是C_1-C_6烷基。

[0309] 在式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)化合物的一些实施方案中,R^{10}是任选被取代的C_1-C_{20}烷基、任选被取代的C_2-C_{20}链烯基或任选被取代的(C_1-C_6烷基)环烷基。在式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)化合物的一些实施方案中,R^{10}是氢、卤素、任选被取代的C_1-C_{20}烷基、任选被取代的环烷基、任选被取代的杂环烷基、任选被取代的芳基或任选被取代的杂芳基。在式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)化合物的一些实施方案中,R^{10}是氢或任选被取代的C_1-C_{20}烷基。在式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)化合物的一些实施方案中,R^{10}是C_1-C_{20}烷基,任选被一个、两个或三个如下基团取代:卤素、-OH、-OCH_3、环烷基或芳基。在式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)化合物的一些实施方案中,R^{10}是C_1-C_{20}烷基,任选被一个、两个或三个如下基团取代:卤素、-OH或-OCH_3。在式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)化合物的一些实施方案中,R^{10}是C_1-C_{20}烷基,任选被一个芳基或一个环烷基取代。在式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)化合物的一些实施方案中,R^{10}是任选被取代的C_1-C_{20}烷基。在式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)化合物的一些实施方案中,R^{10}是任选被取代的C_8-C_{12}烷基,任选被一个、两个或三个如下基团取代:卤素、-OH或-OCH_3。在式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)化合物的一些实施方案中,R^{10}是任选被取代的C_1-C_8烷基。在式(II)、(IIa)、(IIb)或(Ic)化合物的一些实施方案中,R^{10}是C_1-C_8烷基,任选被一个、两个或三个如下基团取代:卤素、-OH、-OCH_3、环烷基或芳基。在式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)化合物的一些实施方案中,R^{10}是C_1-C_8烷基,任选被一个、两个或三个如下基团取代:卤素、-OH或-OCH_3。在式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)化合物的一些实施方案中,R^{10}是C_1-C_8烷基,任选被一个芳基或一个环烷基取代。在式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)化合物的一些实施方案中,R^{10}是任选被取代的C_8-C_{12}烷基。在式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)化合物的一些实施方案中,R^{10}是任选被取代的C_{11}-C_{20}烷基。在式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)化合物的一些实施方案中,R^{10}是任选被取代的C_6-C_{12}烷基。在式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)化合物的一些实施方案中,R^{10}是任选被取代的C_8-C_{15}烷基。在式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)化合物的一些实施方案中,R^{10}是C_1-C_{20}烷基。在式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)化合物的一些实施方案中,R^{10}是C_8-C_{12}烷基。在式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)化合物的一些实施方案中,R^{10}是C_{11}-C_{20}烷基。在式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)化合物的一些实施方案中,R^{10}是C_6-C_{12}烷基。在式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)化合物的一些实施方案中,R^{10}是C_8-C_{15}烷基。在式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)化合物的一些实施方案中,R^{10}是氢。

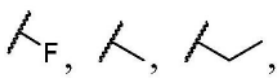
[0310] 在式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)化合物的一些实施方案中,R^{10}是  ,

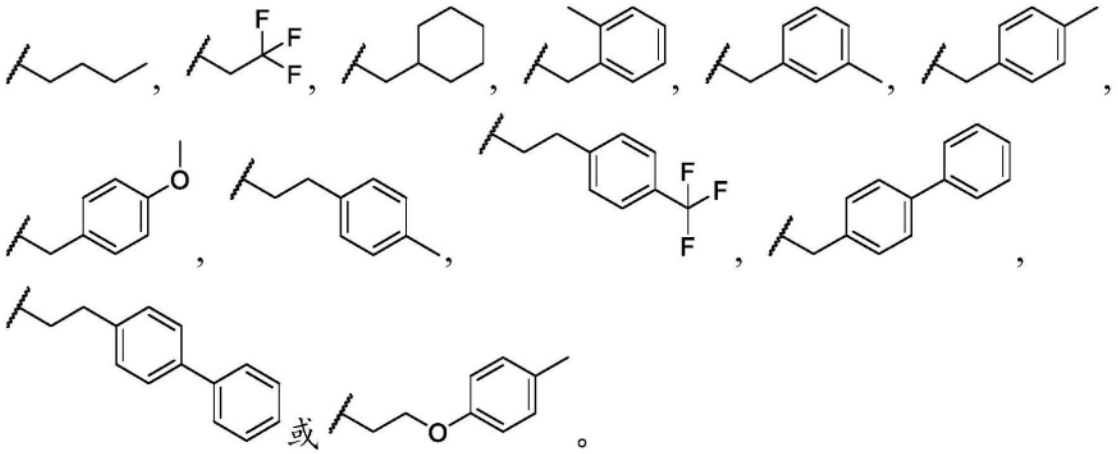
[0311] 

[0312] 在式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)化合物的一些实施方案中,R^{12}是氢、卤素、任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的环烷基、任选被取代的杂环烷基、任选被取代的芳基或任选被取代的杂芳基。在式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)化合物的一些实施方案中,R^{12}是卤素、任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)芳基或任选被取代的(C_1-C_6烷基)环烷基。在式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)化合物的一些实施方案中,R^{12}是C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、(C_1-C_6烷基)芳基或(C_1-C_6烷基)环烷基;其中所述芳基任选被一个、两个或三个如下基团取代:卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、-OH、-OCH_3或芳基。在式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)化合物的一些实施方案中,R^{12}是氢或任选被取代的C_1-C_6烷基。在式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)化合物的一些实施方案中,R^{12}是任选被取代的C_1-C_6烷基。在式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)化合物的一些实施方案中,R^{12}是C_1-C_6烷基。在式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)化合物的一些实施方案中,R^{12}是甲基或乙基。在式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)化合物的一些实施方案中,R^{12}是甲基。在式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)化合物的一些实施方案中,R^{12}是氢。

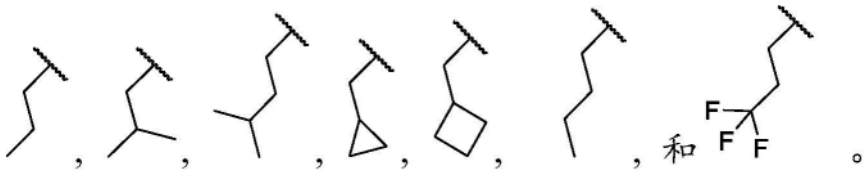
[0313] 在式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)化合物的一些实施方案中,R^{10}和R^{12}一起形成任选被取代的环烷基。在式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)化合物的一些实施方案中,所述环烷基是环庚烷。在式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)化合物的一些实施方案中,所述环烷基是环辛烷。在式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)化合物的一些实施方案中,R^{10}和R^{12}一起形成任选被取代的环烯基基团。在式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)化合物的一些实施方案中,所述环烯基基团是环庚烯。在式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)化合物的一些实施方案中,所述环烯基基团是环辛烯。

[0314] 在式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)化合物的一些实施方案中,R^{12}是



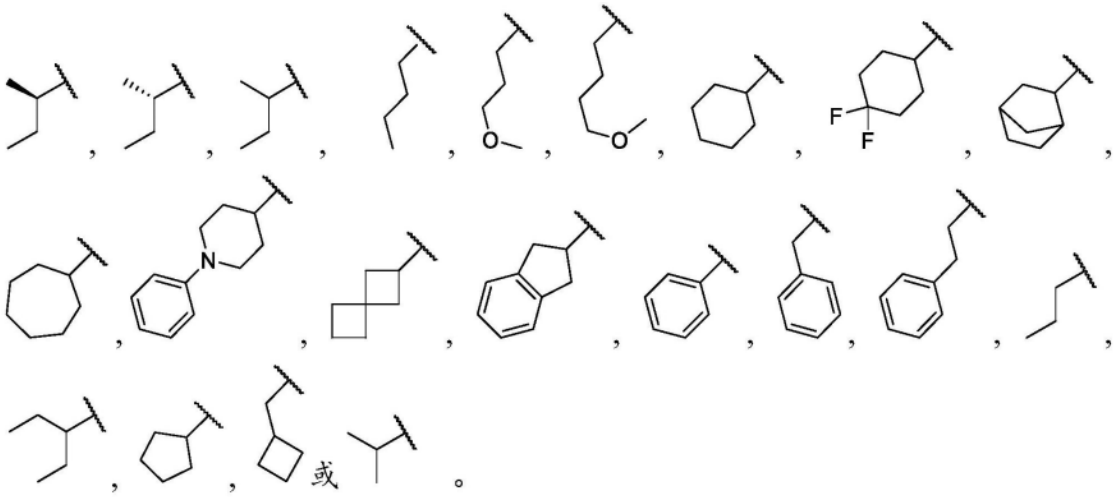


[0315] 在式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)化合物的一些实施方案中,R^{14}是氢、卤素、任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)环烷基、任选被取代的杂环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂环烷基、任选被取代的芳基或任选被取代的杂芳基。在式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)化合物的一些实施方案中,R^{14}是氢、任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的环烷基或任选被取代的(C_1-C_6烷基)环烷基。在式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)化合物的一些实施方案中,R^{14}是任选被取代的C_1-C_6烷基或任选被取代的(C_1-C_6烷基)环烷基。在式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)化合物的一些实施方案中,R^{14}是C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基或(C_1-C_6烷基)环烷基。在式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)化合物的一些实施方案中,R^{14}选自:

[0316] 

[0317] 在式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)化合物的一些实施方案中,R^{16}是氢、卤素、任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)环烷基、任选被取代的杂环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂环烷基、任选被取代的芳基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)芳基或任选被取代的杂芳基。在式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)化合物的一些实施方案中,R^{16}是任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)环烷基、任选被取代的环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)芳基或任选被取代的芳基。在式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)化合物的一些实施方案中,R^{16}是任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)环烷基或任选被取代的环烷基。在式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)化合物的一些实施方案中,R^{16}是任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)环烷基或任选被取代的环烷基。在式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)化合物的一些实施方案中,R^{16}是C_1-C_6烷基、(C_1-C_6烷基)环烷基、环烷基、(C_1-C_6烷基)芳基或芳基,各自任选被一个、两个或三个如下基团取代:卤素、-OR^b、-NR^bR^c、-$S(=O)_2R^a$、-$NR^bS(=O)_2R^a$、-$S(=O)_2NR^bR^c$、-$C(=O)R^a$、-$OC(=O)R^a$、-$C(=O)OR^a$、-$OC(=O)OR^b$、-$C(=O)NR^bR^c$、-$OC(=O)NR^bR^c$、-$NR^bC(=O)NR^bR^c$、-$NR^bC(=O)R^a$、-$NR^bC(=O)OR^b$或芳基。在式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)化合物的一些实施方案中,R^{16}是C_1-C_6烷基、(C_1-C_6烷基)环烷基或环烷基,各自任选被一个、两个或三个如下基团取代:卤素、-OR^b、-NR^bR^c、-$S(=O)_2R^a$、-$NR^bS(=O)_2R^a$、-$S(=O)_2NR^bR^c$、-$C(=O)R^a$、-$OC(=O)R^a$、-$C(=O)OR^a$、-$OC(=O)OR^b$、-C

(=O)NR^bR^c、-OC(=O)NR^bR^c、-NR^bC(=O)NR^bR^c、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b或芳基。在式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)化合物的一些实施方案中,R^{16}是C_3-C_7环烷基。在式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)化合物的一些实施方案中,R^{16}是环丁基、环戊基、环已基或环庚基。在式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)化合物的一些实施方案中,R^{16}是环已基。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,R^{16}是环庚基。在式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)化合物的一些实施方案中,R^{16}选自:

[0318] 

[0319] 在式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)化合物的一些实施方案中,R^{20}是-OH。

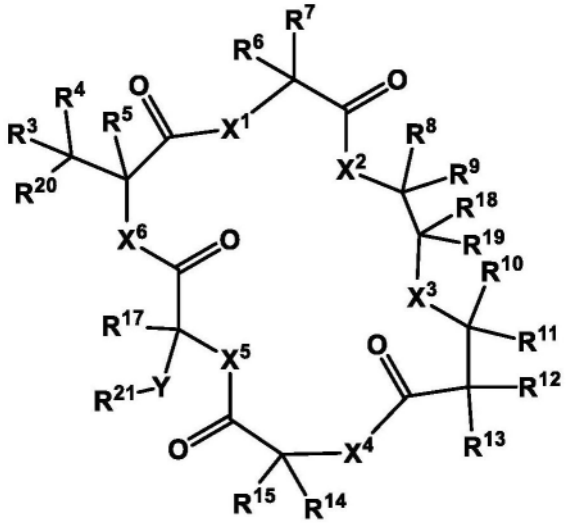
[0320] 在式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)化合物的一些实施方案中,R^{20}是-NR^1R^2。

[0321] 在式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)化合物的一些实施方案中,R^1和R^2各自独立地是氢、任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的C_2-C_6炔基、任选被取代的环烷基、任选被取代的杂环烷基、任选被取代的芳基、任选被取代的杂芳基、-S(=O)$_2R^a$、-S(=O)$_2NR^bR^c$、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^bR^c或-(C=NR^b)NR^bR^c。在式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)化合物的一些实施方案中,R^1和R^2各自独立地是氢、任选被取代的C_1-C_6烷基、-S(=O)$_2R^a$、-S(=O)$_2NR^bR^c$、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^bR^c或-(C=NR^b)NR^bR^c。在式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)化合物的一些实施方案中,R^1和R^2各自独立地是氢、任选被取代的C_1-C_6烷基或-(C=NR^b)NR^bR^c。在式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)化合物的一些实施方案中,R^1和R^2各自独立地是氢或任选被取代的C_1-C_6烷基。在式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)化合物的一些实施方案中,R^1和R^2各自独立地是氢或C_1-C_6烷基。在式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)化合物的一些实施方案中,R^1是氢。在式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)化合物的一些实施方案中,R^2是氢。

[0322] 在式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)化合物的一些实施方案中,R^a各自独立地是C_1-C_6烷基。在式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)化合物的一些实施方案中,R^b和R^c各自独立地是氢或C_1-C_6烷基。在式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)化合物的一些实施方案中,R^b和R^c各自是氢。

[0323] 本文还公开了式(III)化合物:

[0324]



式(III)

[0325] 其中：

[0326] X^1是-O-或-NR^{1a}-；

[0327] X^2是-O-或-NR^{2a}-；

[0328] X^3是-O-或-NR^{3a}-；

[0329] X^4是-O-或-NR^{4a}-；

[0330] X^5是-O-或-NR^{5a}-；

[0331] X^6是-O-或-NR^{6a}-；

[0332] 条件是，X^1、X^2、X^3、X^4、X^5或X^6中至少一个是-O-；

[0333] Y是价键或任选被取代的C_1-C_6亚烷基；

[0334] R^{1a}、R^{2a}、R^{3a}、R^{4a}、R^{5a}和R^{6a}各自独立地是氢或任选被取代的C_1-C_6烷基；

[0335] R^1和R^2各自独立地是氢、任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的C_2-C_6链烯基、任选被取代的C_2-C_6炔基、任选被取代的环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)芳基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂芳基、-S(=O)$_2R^a$、-S(=O)$_2NR^bR^c$、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b或-C(=O)NR^bR^c；

[0336] 或者R^1和R^2与它们所连接的氮原子一起形成任选被取代的杂环烷基；

[0337] R^3和R^4各自独立地是氢、任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的C_2-C_6链烯基、任选被取代的C_2-C_6炔基、任选被取代的环烷基、任选被取代的杂环烷基、任选被取代的芳基或任选被取代的杂芳基；

[0338] 或者R^3和R^4与它们所连接的碳原子一起形成氧代基；

[0339] R^5是氢、卤素、任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的C_2-C_6链烯基或任选被取代的C_2-C_6炔基；

[0340] R^6和R^7各自独立地是氢、卤素、任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的C_2-C_6链烯基、任选被取代的C_2-C_6炔基、任选被取代的环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂环烷基、任选被取代的杂环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)芳基或任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂芳基；

[0341] R^8和R^9各自独立地是氢、卤素、任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的C_2-C_6链烯

基、任选被取代的C_2-C_6炔基、任选被取代的环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)芳基或任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂芳基;

[0342] R^{10}和R^{11}各自独立地是氢、卤素、任选被取代的C_1-C_{20}烷基、任选被取代的C_2-C_{20}链烯基、任选被取代的C_2-C_{20}炔基、任选被取代的环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)芳基或任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂芳基;

[0343] R^{12}和R^{13}各自独立地是氢、卤素、任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的C_2-C_6链烯基、任选被取代的C_2-C_6炔基、任选被取代的环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)芳基或任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂芳基;

[0344] 或者R^{10}和R^{12}一起形成任选被取代的环烷基或任选被取代的环烯基;

[0345] R^{14}和R^{15}各自独立地是氢、卤素、任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的C_2-C_6链烯基、任选被取代的C_2-C_6炔基、任选被取代的环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)芳基或任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂芳基;

[0346] 或者R^{14}和R^{4a}与它们所连接的原子一起形成任选被取代的杂环烷基;

[0347] R^{17}是氢、卤素、任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的C_2-C_6链烯基、任选被取代的C_2-C_6炔基、任选被取代的环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)芳基或任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂芳基;

[0348] R^{18}和R^{19}各自独立地是氢、卤素、任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的C_2-C_6链烯基、任选被取代的C_2-C_6炔基、任选被取代的环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)环烷基、任选被取代的杂环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂环烷基、任选被取代的芳基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)芳基、任选被取代的杂芳基或任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂芳基;

[0349] 或者R^{18}和R^{19}与它们所连接的碳原子一起形成氧代基;

[0350] R^{20}是羟基或-NR^1R^2;

[0351] R^{21}是任选被取代的环烷基;

[0352] R^a各自独立地是任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的C_2-C_6链烯基、任选被取代的C_2-C_6炔基、任选被取代的环烷基、任选被取代的杂环烷基、任选被取代的芳基或任选被取代的杂芳基;

[0353] R^b和R^c各自独立地是氢、任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的C_2-C_6链烯基、任选被取代的C_2-C_6炔基、任选被取代的环烷基、任选被取代的杂环烷基、任选被取代的芳基或任选被取代的杂芳基;

[0354] 或者R^b和R^c与它们所连接的氮原子一起形成任选被取代的杂环烷基;

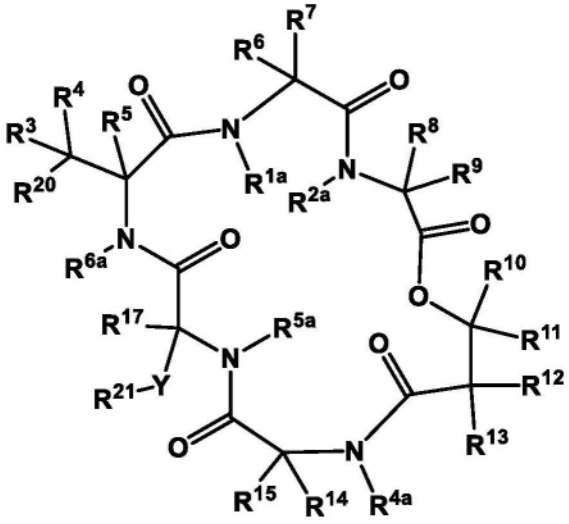
[0355] 或其可药用盐、溶剂合物或立体异构体。

[0356] 在式(III)化合物的一些实施方案中,R^{18}和R^{19}与它们所连接的碳原子一起形成氧代基。

[0357] 在式(III)化合物的一些实施方案中,R^{18}和R^{19}各自独立地是氢、卤素、任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的环烷基、任选被取代的杂环烷基、任选被取代的芳基或任选被取

代的杂芳基。在式(III)化合物的一些实施方案中,R^{18}和R^{19}各自独立地是氢、卤素或任选被取代的C_1-C_6烷基。在式(III)化合物的一些实施方案中,R^{18}和R^{19}各自独立地是氢或C_1-C_6烷基。在式(III)化合物的一些实施方案中,R^{18}和R^{19}是氢。

[0358] 在一些实施方案中,式(III)化合物具有式(IIIa)的结构:

[0359] 

式(IIIa)。

[0360] 在式(III)或(IIIa)化合物的一些实施方案中,R^5是氢或任选被取代的C_1-C_6烷基。在式(III)或(IIIa)化合物的一些实施方案中,R^5是氢或C_1-C_6烷基。在式(III)或(IIIa)化合物的一些实施方案中,R^5是氢。

[0361] 在式(III)或(IIIa)化合物的一些实施方案中,R^7是氢或任选被取代的C_1-C_6烷基。在式(III)或(IIIa)化合物的一些实施方案中,R^7是氢或C_1-C_6烷基。在式(III)或(IIIa)化合物的一些实施方案中,R^7是氢。

[0362] 在式(III)或(IIIa)化合物的一些实施方案中,R^9是氢或任选被取代的C_1-C_6烷基。在式(III)或(IIIa)化合物的一些实施方案中,R^9是氢或C_1-C_6烷基。在式(III)或(IIIa)化合物的一些实施方案中,R^9是氢。

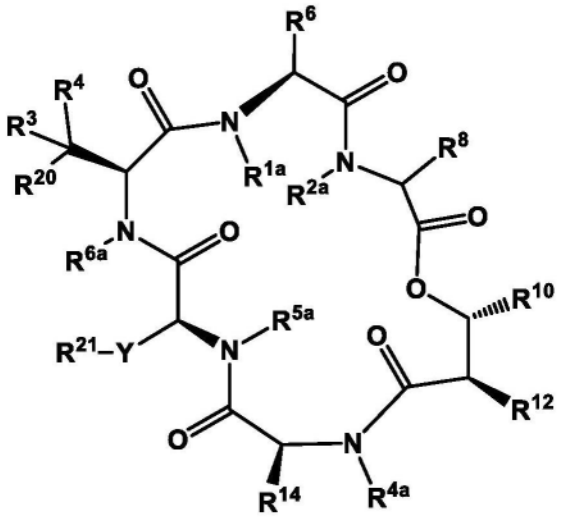
[0363] 在式(III)或(IIIa)化合物的一些实施方案中,R^{11}是氢或任选被取代的C_1-C_6烷基。在式(III)或(IIIa)化合物的一些实施方案中,R^{11}是氢或C_1-C_6烷基。在式(III)或(IIIa)化合物的一些实施方案中,R^{11}是氢。

[0364] 在式(III)或(IIIa)化合物的一些实施方案中,R^{13}是氢或任选被取代的C_1-C_6烷基。在式(III)或(IIIa)化合物的一些实施方案中,R^{13}是氢或C_1-C_6烷基。在式(III)或(IIIa)化合物的一些实施方案中,R^{13}是氢。

[0365] 在式(III)或(IIIa)化合物的一些实施方案中,R^{15}是氢或任选被取代的C_1-C_6烷基。在式(III)或(IIIa)化合物的一些实施方案中,R^{15}是氢或C_1-C_6烷基。在式(III)或(IIIa)化合物的一些实施方案中,R^{15}是氢。

[0366] 在式(III)或(IIIa)化合物的一些实施方案中,R^{17}是氢或任选被取代的C_1-C_6烷基。在式(III)或(IIIa)化合物的一些实施方案中,R^{17}是氢或C_1-C_6烷基。在式(III)或(IIIa)化合物的一些实施方案中,R^{17}是氢。

[0367] 在一些实施方案中,式(III)或(IIIa)化合物具有式(IIIb)的结构:

[0368] 

式(IIIb)。

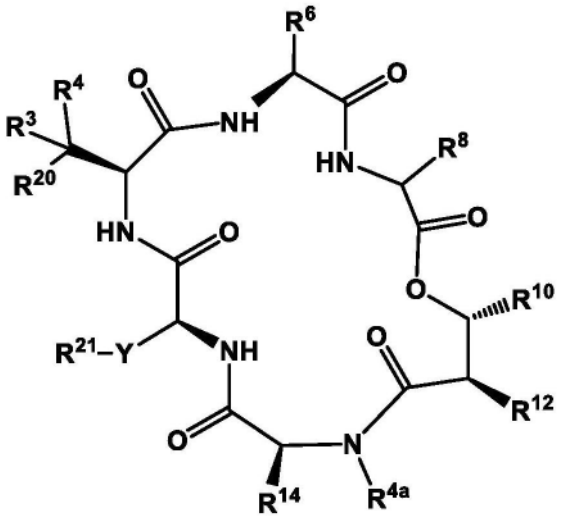
[0369] 在式(III)、(IIIa)或(IIIb)化合物的一些实施方案中,R^{1a}是氢或C_1-C_6烷基。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)化合物的一些实施方案中,R^{1a}是氢。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)化合物的一些实施方案中,R^{1a}是C_1-C_6烷基。

[0370] 在式(III)、(IIIa)或(IIIb)化合物的一些实施方案中,R^{2a}是氢或C_1-C_6烷基。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)化合物的一些实施方案中,R^{2a}是氢。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)化合物的一些实施方案中,R^{2a}是C_1-C_6烷基。

[0371] 在式(III)、(IIIa)或(IIIb)化合物的一些实施方案中,R^{5a}是氢或C_1-C_6烷基。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)化合物的一些实施方案中,R^{5a}是氢。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)化合物的一些实施方案中,R^{5a}是C_1-C_6烷基。

[0372] 在式(III)、(IIIa)或(IIIb)化合物的一些实施方案中,R^{6a}是氢或C_1-C_6烷基。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)化合物的一些实施方案中,R^{6a}是氢。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)化合物的一些实施方案中,R^{6a}是C_1-C_6烷基。

[0373] 在一些实施方案中,式(III)、(IIIa)或(IIIb)化合物具有式(IIIc)的结构:

[0374] 

式(IIIc)。

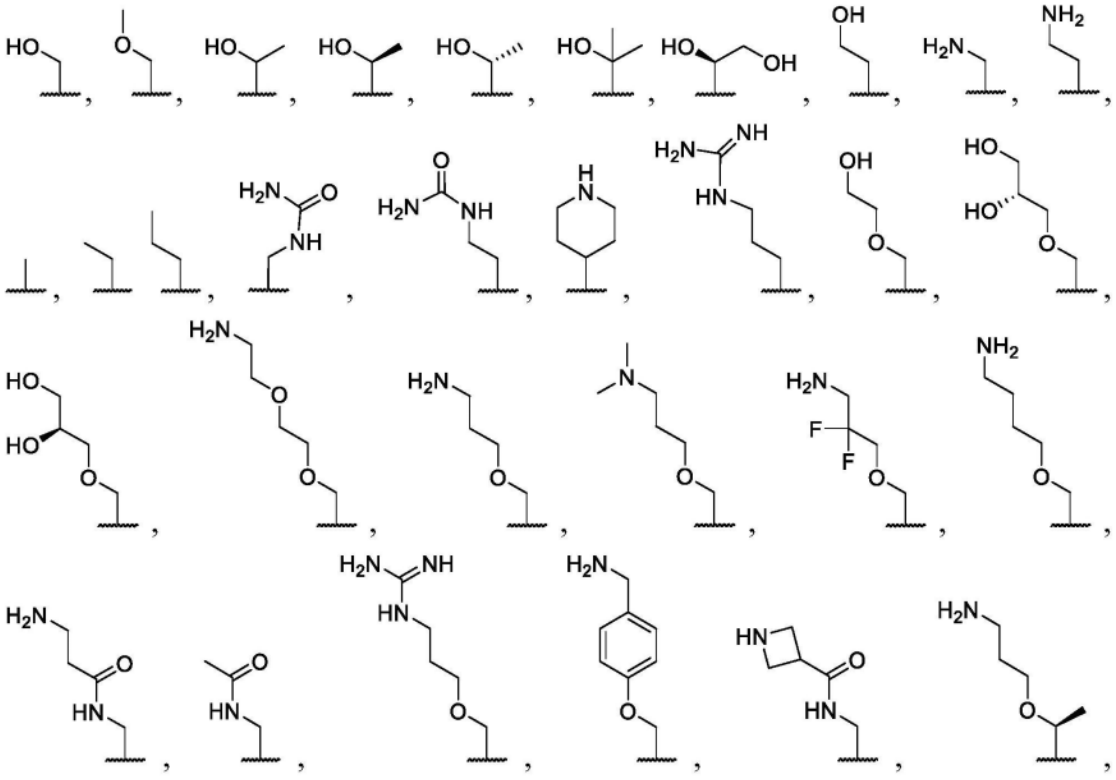
[0375] 在式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)化合物的一些实施方案中,R^{4a}是氢或C_1-C_6烷

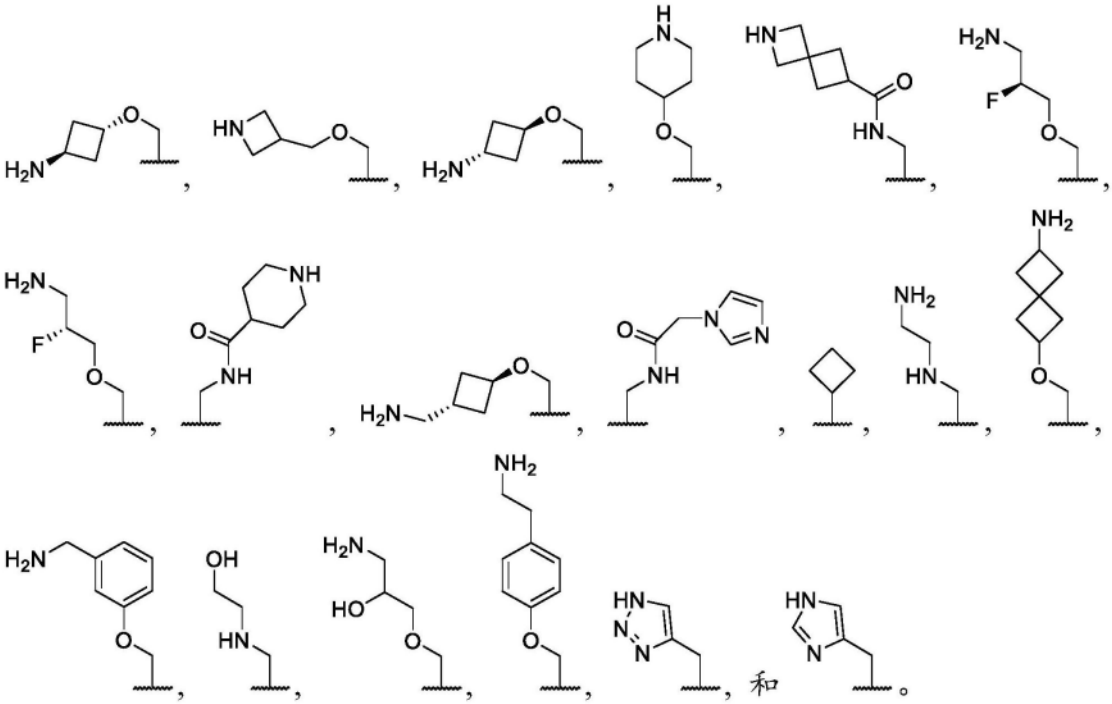
基。在式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)化合物的一些实施方案中,R^{4a}是氢。在式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)化合物的一些实施方案中,R^{4a}是C_1-C_6烷基。

[0376] 在式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)化合物的一些实施方案中,R^{14}和R^{4a}与它们所连接的原子一起形成任选被取代的5-或6-元杂环烷基。在式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)化合物的一些实施方案中,R^{14}和R^{4a}与它们所连接的原子一起形成任选被取代的5-元杂环烷基。在式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)化合物的一些实施方案中,R^{14}和R^{4a}与它们所连接的原子一起形成任选被取代的6-元杂环烷基。

[0377] 在式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)化合物的一些实施方案中,R^3和R^4各自独立地是氢或任选被取代的C_1-C_6烷基。在式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)化合物的一些实施方案中,R^3和R^4各自独立地是氢或C_1-C_6烷基。在式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)化合物的一些实施方案中,R^3和R^4各自是氢。在式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)化合物的一些实施方案中,R^3是氢和R^4是C_1-C_6烷基。

[0378] 在式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)化合物的一些实施方案中,R^6是氢、卤素、任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的环烷基、任选被取代的杂环烷基、任选被取代的芳基或任选被取代的杂芳基。在式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)化合物的一些实施方案中,R^6是氢、任选被取代的C_1-C_6烷基或任选被取代的杂环烷基。在式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)化合物的一些实施方案中,R^6是任选被取代的C_1-C_6烷基或任选被取代的杂环烷基。在式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)化合物的一些实施方案中,R^6是任选被取代的杂环烷基,所述杂环烷基选自氮丙啶基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基或哌嗪基。在式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)化合物的一些实施方案中,R^6是C_1-C_6烷基,任选被一个、两个或三个如下基团取代:卤素、$-OR^b$、$-NR^bR^c$、$-NC(=NR^b)NR^bR^c$、$-S(=O)_2R^a$、$-NR^bS(=O)_2R^a$、$-S(=O)_2NR^bR^c$、$-C(=O)R^a$、$-OC(=O)R^a$、$-C(=O)OR^a$、$-OC(=O)OR^b$、$-C(=O)NR^bR^c$、$-NR^bC(=O)[(R^d)_2]_{1-4}NR^bR^c$、$-OC[(R^d)_2]_{2-4}OR^b$、$-OC[(R^d)_2]_{2-4}NR^bR^c$、$-OC[(R^d)_2]_{2-4}OC[(R^d)_2]_{2-4}NR^bR^c$、$-OC[(R^d)_2]_{2-4}NC(=NR^b)NR^bR^c$、$-OC(=O)NR^bR^c$、$-NR^bC(=O)NR^bR^c$、$-NR^bC(=O)R^a$、$-NR^bC(=O)OR^b$、-O-(任选被取代的杂环烷基)、-O-(任选被取代的芳基)或杂芳基;和R^d各自独立地是氢、卤素、-OH、$-OCH_3$或C_1-C_6烷基。在式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)化合物的一些实施方案中,R^6是C_1-C_6烷基,任选被一个、两个或三个如下基团取代:卤素、$-OR^b$、$-NR^bR^c$、$-S(=O)_2R^a$、$-NR^bS(=O)_2R^a$、$-S(=O)_2NR^bR^c$、$-C(=O)R^a$、$-OC(=O)R^a$、$-C(=O)OR^a$、$-OC(=O)OR^b$、$-C(=O)NR^bR^c$、$-OC(=O)NR^bR^c$、$-NR^bC(=O)NR^bR^c$、$-NR^bC(=O)R^a$、$-NR^bC(=O)OR^b$或杂芳基。在式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)化合物的一些实施方案中,R^6是C_1-C_6烷基,任选被一个、两个或三个OR^b取代。在式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)化合物的一些实施方案中,R^6选自:

[0379] 

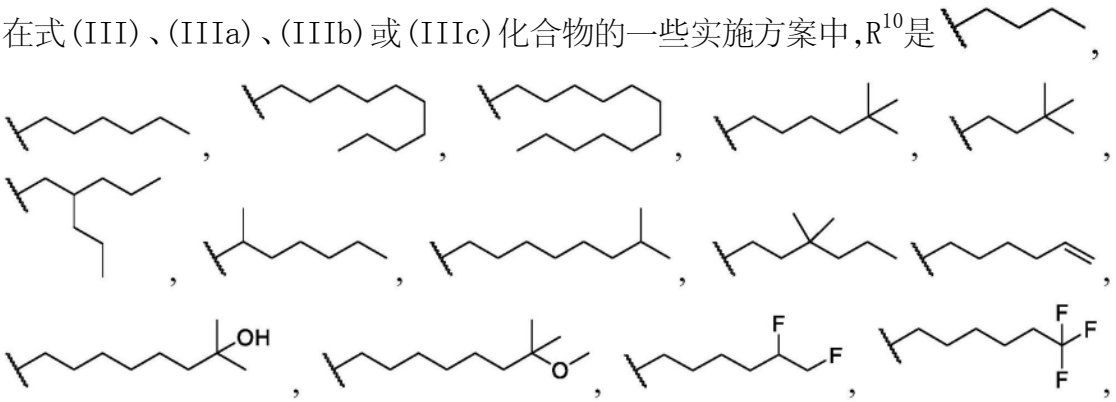
[0380] 

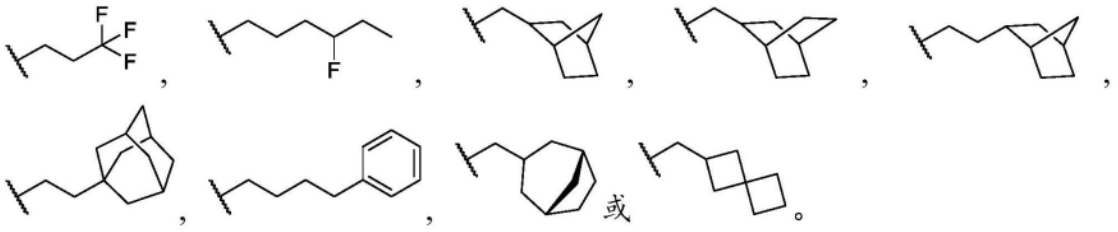
[0381] 在式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)化合物的一些实施方案中,R^8是氢、卤素、任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的环烷基、任选被取代的杂环烷基、任选被取代的芳基或任选被取代的杂芳基。在式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)化合物的一些实施方案中,R^8是氢或C_1-C_6烷基。在式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)化合物的一些实施方案中,R^8是氢。在式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)化合物的一些实施方案中,R^8是C_1-C_6烷基。

[0382] 在式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)化合物的一些实施方案中,R^{10}是任选被取代的C_1-C_{20}烷基、任选被取代的C_2-C_{20}链烯基或任选被取代的(C_1-C_6烷基)环烷基。在式(III)、

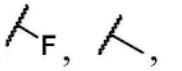
(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)化合物的一些实施方案中,R^{10}是氢、卤素、任选被取代的C_1-C_{20}烷基、任选被取代的环烷基、任选被取代的杂环烷基、任选被取代的芳基或任选被取代的杂芳基。在式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)化合物的一些实施方案中,R^{10}是氢或任选被取代的C_1-C_{20}烷基。在式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)化合物的一些实施方案中,R^{10}是C_1-C_{20}烷基,任选被一个、两个或三个如下基团取代:卤素、-OH、-OCH_3、环烷基或芳基。在式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)化合物的一些实施方案中,R^{10}是C_1-C_{20}烷基,任选被一个、两个或三个如下基团取代:卤素、-OH或-OCH_3。在式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)化合物的一些实施方案中,R^{10}是C_1-C_{20}烷基,任选被一个芳基或一个环烷基取代。在式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)化合物的一些实施方案中,R^{10}是任选被取代的C_1-C_{20}烷基。在式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)化合物的一些实施方案中,R^{10}是任选被取代的C_8-C_{12}烷基,任选被一个、两个或三个如下基团取代:卤素、-OH或-OCH_3。在式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)化合物的一些实施方案中,R^{10}是任选被取代的C_1-C_8烷基。在式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)化合物的一些实施方案中,R^{10}是C_1-C_8烷基,任选被一个、两个或三个如下基团取代:卤素、-OH、-OCH_3、环烷基或芳基。在式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)化合物的一些实施方案中,R^{10}是C_1-C_8烷基,任选被一个、两个或三个如下基团取代:卤素、-OH或-OCH_3。在式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)化合物的一些实施方案中,R^{10}是C_1-C_8烷基,任选被一个芳基或一个环烷基取代。在式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)化合物的一些实施方案中,R^{10}是任选被取代的C_8-C_{12}烷基。在式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)化合物的一些实施方案中,R^{10}是任选被取代的C_{11}-C_{20}烷基。在式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)化合物的一些实施方案中,R^{10}是任选被取代的C_6-C_{12}烷基。在式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)化合物的一些实施方案中,R^{10}是任选被取代的C_8-C_{15}烷基。在式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)化合物的一些实施方案中,R^{10}是C_1-C_{20}烷基。在式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)化合物的一些实施方案中,R^{10}是C_8-C_{12}烷基。在式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)化合物的一些实施方案中,R^{10}是C_{11}-C_{20}烷基。在式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)化合物的一些实施方案中,R^{10}是C_6-C_{12}烷基。在式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)化合物的一些实施方案中,R^{10}是C_8-C_{15}烷基。在式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)化合物的一些实施方案中,R^{10}是氢。

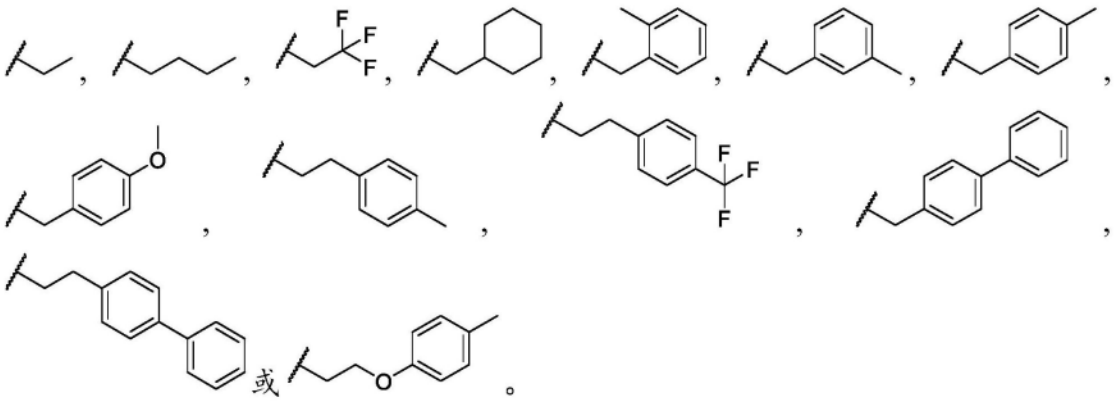
[0383] 在式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)化合物的一些实施方案中,R^{10}是





[0384] 在式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)化合物的一些实施方案中,R^{12}是氢、卤素、任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的环烷基、任选被取代的杂环烷基、任选被取代的芳基或任选被取代的杂芳基。在式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)化合物的一些实施方案中,R^{12}是卤素、任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)芳基或任选被取代的(C_1-C_6烷基)环烷基。在式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)化合物的一些实施方案中,R^{12}是C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、(C_1-C_6烷基)芳基或(C_1-C_6烷基)环烷基;其中所述芳基任选被一个、两个或三个如下基团取代:卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、-OH、-OCH_3或芳基。在式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)化合物的一些实施方案中,R^{12}是氢或任选被取代的C_1-C_6烷基。在式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)化合物的一些实施方案中,R^{12}是任选被取代的C_1-C_6烷基。在式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)化合物的一些实施方案中,R^{12}是C_1-C_6烷基。在式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)化合物的一些实施方案中,R^{12}是乙基或甲基。在式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)化合物的一些实施方案中,R^{12}是甲基。在式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)化合物的一些实施方案中,R^{12}是氢。

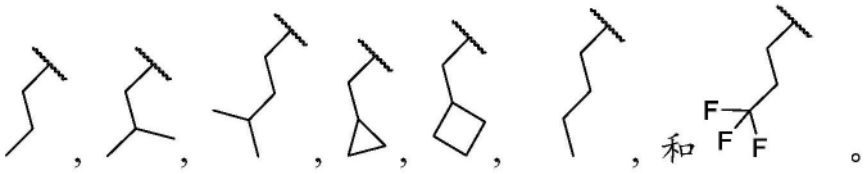
[0385] 在式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)化合物的一些实施方案中,R^{12}是 



[0386] 在式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)化合物的一些实施方案中,R^{10}和R^{12}一起形成任选被取代的环烷基。在式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)化合物的一些实施方案中,所述环烷基是环庚烷。在式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)化合物的一些实施方案中,所述环烷基是环辛烷。在式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)化合物的一些实施方案中,R^{10}和R^{12}一起形成任选被取代的环烯基基团。在式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)化合物的一些实施方案中,所述环烯基基团是环庚烯。在式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)化合物的一些实施方案中,所述环烯基基团是环辛烯。

[0387] 在式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)化合物的一些实施方案中,R^{14}是氢、卤素、任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)环烷基、任选被取代的杂环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂环烷基、任选被取代的芳基或任选被取代的杂

芳基。在式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)化合物的一些实施方案中,R^{14}是氢、任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的环烷基或任选被取代的(C_1-C_6烷基)环烷基。在式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)化合物的一些实施方案中,R^{14}是任选被取代的C_1-C_6烷基或任选被取代的(C_1-C_6烷基)环烷基。在式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)化合物的一些实施方案中,R^{14}是C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基或(C_1-C_6烷基)环烷基。在式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)化合物的一些实施方案中,R^{14}选自:

[0388] 

[0389] 在式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)化合物的一些实施方案中,Y是价键。在式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)化合物的一些实施方案中,Y是任选被取代的C_1-C_6亚烷基。在式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)化合物的一些实施方案中,Y是任选被取代的C_1-C_2亚烷基。在式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)化合物的一些实施方案中,Y是任选被取代的C_1亚烷基。在式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)化合物的一些实施方案中,Y是C_1-C_6亚烷基。在式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)化合物的一些实施方案中,Y是C_1-C_2亚烷基。在式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)化合物的一些实施方案中,Y是C_1亚烷基。

[0390] 在式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)化合物的一些实施方案中,R^{21}是C_3-C_7环烷基,任选被一个、两个或三个如下基团取代:卤素或C_1-C_6烷基。在式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)化合物的一些实施方案中,R^{21}是C_3-C_7环烷基,任选被一个、两个或三个卤素取代。在式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)化合物的一些实施方案中,R^{21}是C_3-C_7环烷基。在式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)化合物的一些实施方案中,R^{21}是环丁基、环戊基、环己基或环庚基。在式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)化合物的一些实施方案中,R^{16}是环己基。在式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)化合物的一些实施方案中,R^{16}是环庚基。

[0391] 在式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)化合物的一些实施方案中,R^{20}是-OH。

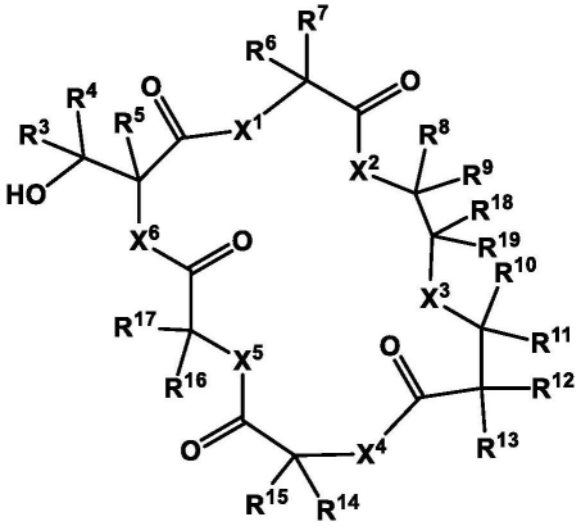
[0392] 在式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)化合物的一些实施方案中,R^{20}是$-NR^1R^2$。

[0393] 在式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)化合物的一些实施方案中,R^1和R^2各自独立地是氢、任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的C_2-C_6炔基、任选被取代的环烷基、任选被取代的杂环烷基、任选被取代的芳基、任选被取代的杂芳基、$-S(=O)_2R^a$、$-S(=O)_2NR^bR^c$、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^b$、$-C(=O)NR^bR^c$或$-(C=NR^b)NR^bR^c$。在式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)化合物的一些实施方案中,R^1和R^2各自独立地是氢、任选被取代的C_1-C_6烷基、$-S(=O)_2R^a$、$-S(=O)_2NR^bR^c$、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^b$、$-C(=O)NR^bR^c$或$-(C=NR^b)NR^bR^c$。在式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)化合物的一些实施方案中,R^1和R^2各自独立地是氢、任选被取代的C_1-C_6烷基或$-(C=NR^b)NR^bR^c$。在式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)化合物的一些实施方案中,R^1和R^2各自独立地是氢或任选被取代的C_1-C_6烷基。在式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)化合物的一些实施方案中,R^1和R^2各自独立地是氢或C_1-C_6烷基。在式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)化合物的一些实施方案中,R^1是氢。在式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)化合物的一些实施方案中,R^2是氢。

[0394] 在式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)化合物的一些实施方案中,R^a各自独立地是

C_1-C_6烷基。在式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)化合物的一些实施方案中,R^b和R^c各自独立地是氢或C_1-C_6烷基。在式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)化合物的一些实施方案中,R^b和R^c各自是氢。

[0395] 本文还公开了式(IV)化合物:

[0396] 

[0397] 式(IV)

[0398] 其中:

[0399] X^1是-O-或-NR^{1a}-;

[0400] X^2是-O-或-NR^{2a}-;

[0401] X^3是-O-或-NR^{3a}-;

[0402] X^4是-O-或-NR^{4a}-;

[0403] X^5是-O-或-NR^{5a}-;

[0404] X^6是-O-或-NR^{6a}-;

[0405] R^{1a}、R^{2a}、R^{3a}、R^{4a}、R^{5a}和R^{6a}各自独立地是氢或任选被取代的C_1-C_6烷基;

[0406] R^3和R^4各自独立地是氢、卤素、任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的C_2-C_6链烯基、任选被取代的C_2-C_6炔基、任选被取代的环烷基、任选被取代的杂环烷基、任选被取代的芳基或任选被取代的杂芳基;

[0407] 或者R^3和R^4与它们所连接的碳原子一起形成氧代基;

[0408] R^5是氢、卤素、任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的C_2-C_6链烯基或任选被取代的C_2-C_6炔基;

[0409] R^6和R^7各自独立地是氢、卤素、任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的C_2-C_6链烯基、任选被取代的C_2-C_6炔基、任选被取代的环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)环烷基、任选被取代的杂环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂环烷基、任选被取代的芳基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)芳基、任选被取代的杂芳基或任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂芳基;

[0410] R^8和R^9各自独立地是氢、卤素、任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的C_2-C_6链烯基、任选被取代的C_2-C_6炔基、任选被取代的环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)环烷基、任选被取代的杂环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂环烷基、任选被取代的芳基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)芳基、任选被取代的杂芳基或任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂芳基;

[0411] R^{10}是任选被取代的支链C_3-C_{20}烷基或任选被取代的C_{10}-C_{20}烷基；

[0412] R^{11}是氢、卤素、任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的C_2-C_6链烯基、任选被取代的C_2-C_6炔基、任选被取代的环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)环烷基、任选被取代的杂环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂环烷基、任选被取代的芳基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)芳基、任选被取代的杂芳基或任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂芳基；

[0413] R^{12}是任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的C_2-C_6链烯基、任选被取代的C_2-C_6炔基、任选被取代的环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)环烷基、任选被取代的杂环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂环烷基、任选被取代的芳基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)芳基、任选被取代的杂芳基或任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂芳基；

[0414] R^{13}是氢、卤素、任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的C_2-C_6链烯基、任选被取代的C_2-C_6炔基、任选被取代的环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)环烷基、任选被取代的杂环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂环烷基、任选被取代的芳基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)芳基、任选被取代的杂芳基或任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂芳基；

[0415] R^{14}和R^{15}各自独立地是氢、卤素、任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的C_2-C_6链烯基、任选被取代的C_2-C_6炔基、任选被取代的环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)环烷基、任选被取代的杂环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂环烷基、任选被取代的芳基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)芳基、任选被取代的杂芳基或任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂芳基；

[0416] 或者R^{14}和R^{4a}与它们所连接的原子一起形成任选被取代的杂环烷基；

[0417] R^{16}和R^{17}各自独立地是氢、卤素、任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的C_2-C_6链烯基、任选被取代的C_2-C_6炔基、任选被取代的环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)环烷基、任选被取代的杂环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂环烷基、任选被取代的芳基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)芳基、任选被取代的杂芳基或任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂芳基；

[0418] R^{18}和R^{19}各自独立地是氢、卤素、任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的C_2-C_6链烯基、任选被取代的C_2-C_6炔基、任选被取代的环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)环烷基、任选被取代的杂环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂环烷基、任选被取代的芳基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)芳基、任选被取代的杂芳基或任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂芳基；

[0419] 或者R^{18}和R^{19}与它们所连接的碳原子一起形成氧代基；

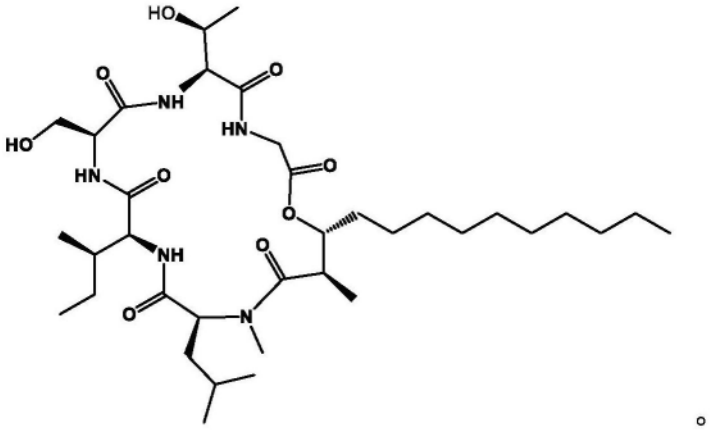
[0420] R^a各自独立地是任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的C_2-C_6链烯基、任选被取代的C_2-C_6炔基、任选被取代的环烷基、任选被取代的杂环烷基、任选被取代的芳基或任选被取代的杂芳基；

[0421] R^b和R^c各自独立地是氢、任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的C_2-C_6链烯基、任选被取代的C_2-C_6炔基、任选被取代的环烷基、任选被取代的杂环烷基、任选被取代的芳基或任选被取代的杂芳基；

[0422] 或者R^b和R^c与它们所连接的氮原子一起形成任选被取代的杂环烷基；

[0423] 或其可药用盐、溶剂合物或立体异构体；

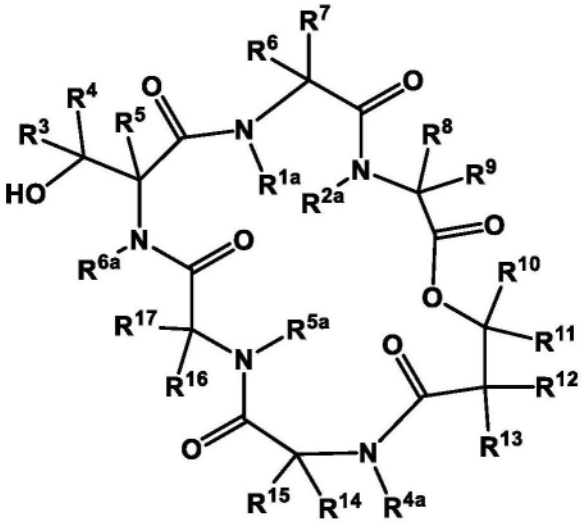
[0424] 条件是，式(IV)化合物不是如下化合物：

[0425] 

[0426] 在式(IV)化合物的一些实施方案中,R^{18}和R^{19}与它们所连接的碳原子一起形成氧代基。

[0427] 在式(IV)化合物的一些实施方案中,R^{18}和R^{19}各自独立地是氢、卤素、任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的环烷基、任选被取代的杂环烷基、任选被取代的芳基或任选被取代的杂芳基。在式(IV)化合物的一些实施方案中,R^{18}和R^{19}各自独立地是氢、卤素或任选被取代的C_1-C_6烷基。在式(IV)化合物的一些实施方案中,R^{18}和R^{19}各自独立地是氢或C_1-C_6烷基。在式(IV)化合物的一些实施方案中,R^{18}和R^{19}是氢。

[0428] 在一些实施方案中,式(IV)化合物具有式(IVa)的结构:

[0429] 

式(IVa)。

[0430] 在式(IV)或(IVa)化合物的一些实施方案中,R^5是氢或任选被取代的C_1-C_6烷基。在式(IV)或(IVa)化合物的一些实施方案中,R^5是氢或C_1-C_6烷基。在式(IV)或(IVa)化合物的一些实施方案中,R^5是氢。

[0431] 在式(IV)或(IVa)化合物的一些实施方案中,R^7是氢或任选被取代的C_1-C_6烷基。在式(IV)或(IVa)化合物的一些实施方案中,R^7是氢或C_1-C_6烷基。在式(IV)或(IVa)化合物的一些实施方案中,R^7是氢。

[0432] 在式(IV)或(IVa)化合物的一些实施方案中,R^9是氢或任选被取代的C_1-C_6烷基。在式(IV)或(IVa)化合物的一些实施方案中,R^9是氢或C_1-C_6烷基。在式(IV)或(IVa)化合物的一些实施方案中,R^9是氢。

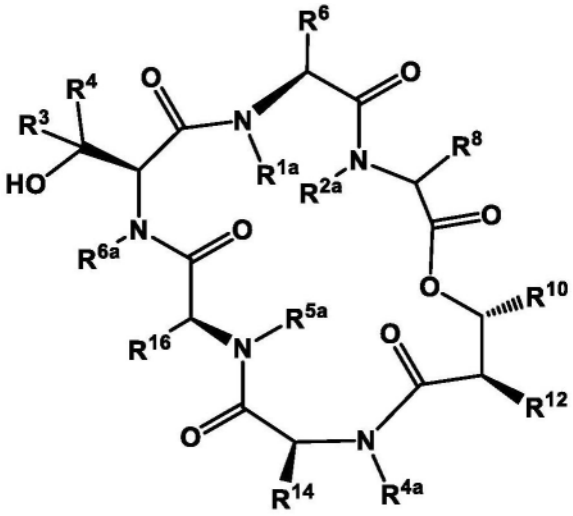
[0433] 在式(IV)或(IVa)化合物的一些实施方案中,R^{11}是氢或任选被取代的C_1-C_6烷基。在式(IV)或(IVa)化合物的一些实施方案中,R^{11}是氢或C_1-C_6烷基。在式(IV)或(IVa)化合物的一些实施方案中,R^{11}是氢。

[0434] 在式(IV)或(IVa)化合物的一些实施方案中,R^{13}是氢或任选被取代的C_1-C_6烷基。在式(IV)或(IVa)化合物的一些实施方案中,R^{13}是氢或C_1-C_6烷基。在式(IV)或(IVa)化合物的一些实施方案中,R^{13}是氢。

[0435] 在式(IV)或(IVa)化合物的一些实施方案中,R^{15}是氢或任选被取代的C_1-C_6烷基。在式(IV)或(IVa)化合物的一些实施方案中,R^{15}是氢或C_1-C_6烷基。在式(IV)或(IVa)化合物的一些实施方案中,R^{15}是氢。

[0436] 在式(IV)或(IVa)化合物的一些实施方案中,R^{17}是氢或任选被取代的C_1-C_6烷基。在式(IV)或(IVa)化合物的一些实施方案中,R^{17}是氢或C_1-C_6烷基。在式(IV)或(IVa)化合物的一些实施方案中,R^{17}是氢。

[0437] 在一些实施方案中,式(IV)或(IVa)化合物具有式(IVb)的结构:

[0438] 

[0439] 式(IVb)。

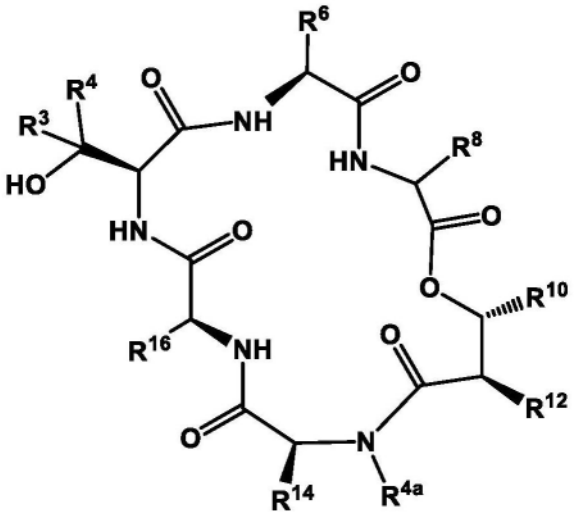
[0440] 在式(IV)、(IVa)或(IVb)化合物的一些实施方案中,R^{1a}是氢或C_1-C_6烷基。在式(IV)、(IVa)或(IVb)化合物的一些实施方案中,R^{1a}是氢。在式(IV)、(IVa)或(IVb)化合物的一些实施方案中,R^{1a}是C_1-C_6烷基。

[0441] 在式(IV)、(IVa)或(IVb)化合物的一些实施方案中,R^{2a}是氢或C_1-C_6烷基。在式(IV)、(IVa)或(IVb)化合物的一些实施方案中,R^{2a}是氢。在式(IV)、(IVa)或(IVb)化合物的一些实施方案中,R^{2a}是C_1-C_6烷基。

[0442] 在式(IV)、(IVa)或(IVb)化合物的一些实施方案中,R^{5a}是氢或C_1-C_6烷基。在式(IV)、(IVa)或(IVb)化合物的一些实施方案中,R^{5a}是氢。在式(IV)、(IVa)或(IVb)化合物的一些实施方案中,R^{5a}是C_1-C_6烷基。

[0443] 在式(IV)、(IVa)或(IVb)化合物的一些实施方案中,R^{6a}是氢或C_1-C_6烷基。在式(IV)、(IVa)或(IVb)化合物的一些实施方案中,R^{6a}是氢。在式(IV)、(IVa)或(IVb)化合物的一些实施方案中,R^{6a}是C_1-C_6烷基。

[0444] 在一些实施方案中,式(IV)、(IVa)或(IVb)化合物具有式(IVc)的结构:

[0445] 

式(IVc)。

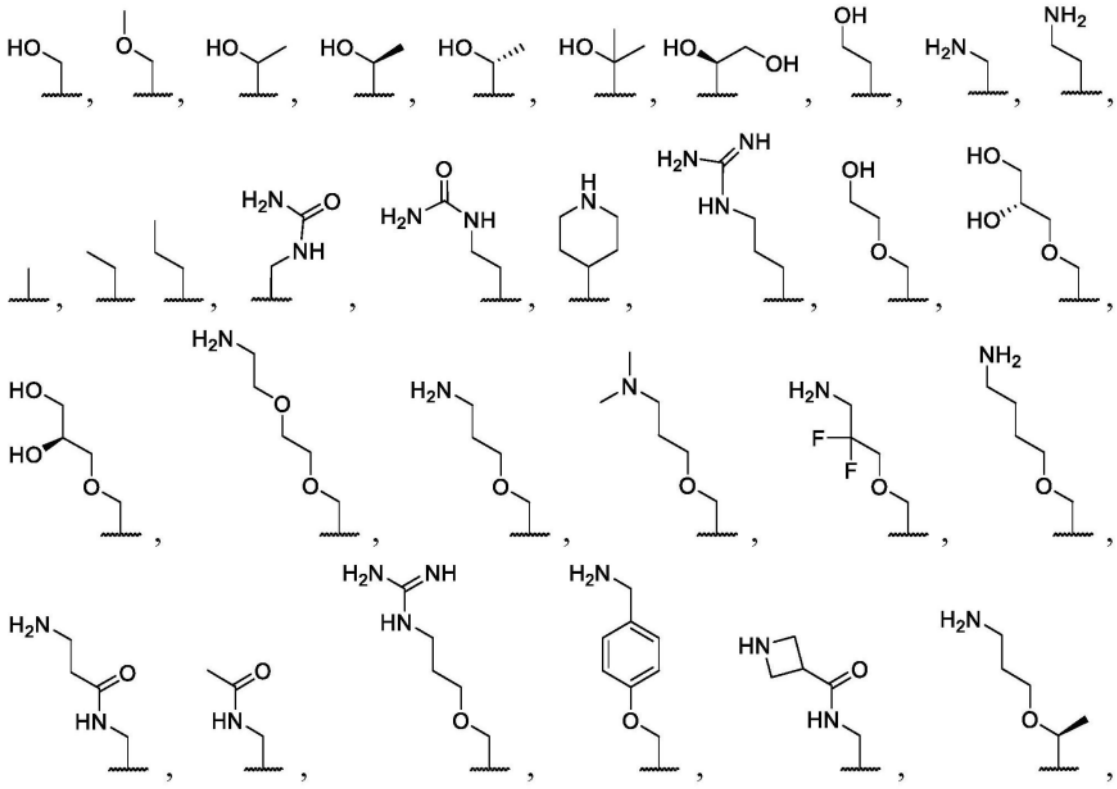
[0446] 在式(IV)、(IVa)、(IVb)或(IVc)化合物的一些实施方案中,R^{4a}是氢或C_1-C_6烷基。在式(IV)、(IVa)、(IVb)或(IVc)化合物的一些实施方案中,R^{4a}是氢。在式(IV)、(IVa)、(IVb)或(IVc)化合物的一些实施方案中,R^{4a}是C_1-C_6烷基。

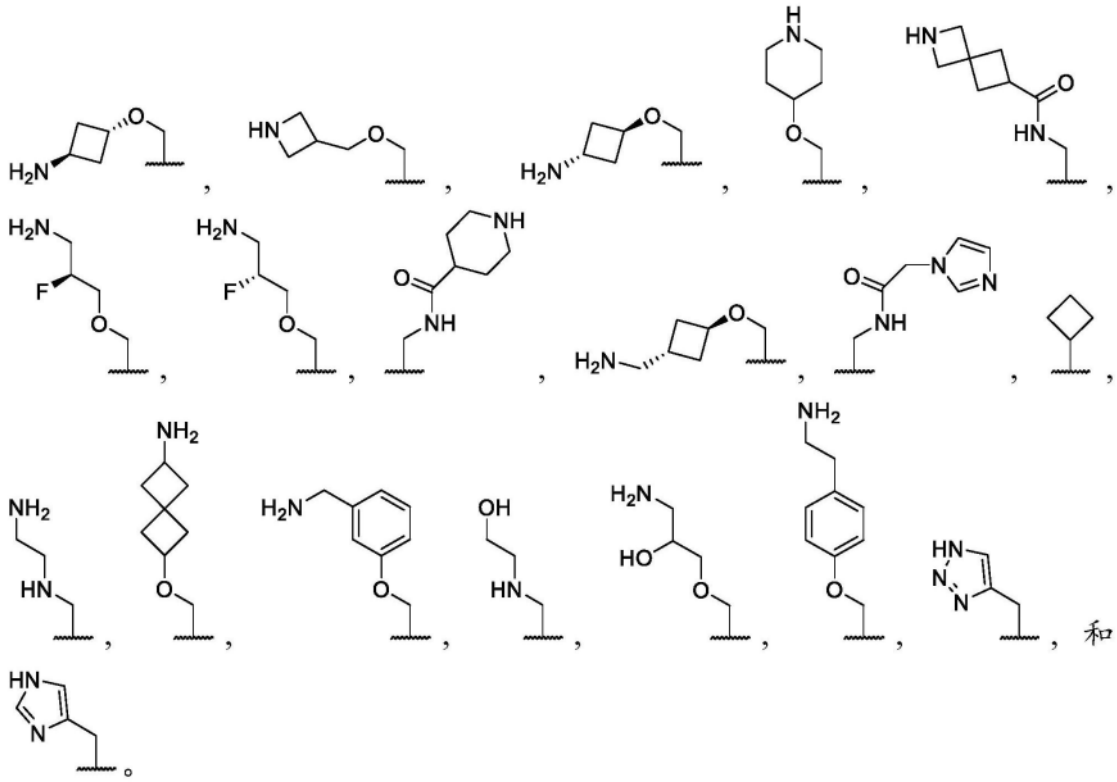
[0447] 在式(IV)、(IVa)、(IVb)或(IVc)化合物的一些实施方案中,R^{14}和R^{4a}与它们所连接的原子一起形成任选被取代的5-或6-元杂环烷基。在式(IV)、(IVa)、(IVb)或(IVc)化合物的一些实施方案中,R^{14}和R^{4a}与它们所连接的原子一起形成任选被取代的5-元杂环烷基。在式(IV)、(IVa)、(IVb)或(IVc)化合物的一些实施方案中,R^{14}和R^{4a}与它们所连接的原子一起形成任选被取代的6-元杂环烷基。

[0448] 在式(IV)、(IVa)、(IVb)或(IVc)化合物的一些实施方案中,R^3和R^4各自独立地是氢或任选被取代的C_1-C_6烷基。在式(IV)、(IVa)、(IVb)或(IVc)化合物的一些实施方案中,R^3和R^4各自独立地是氢或C_1-C_6烷基。在式(IV)、(IVa)、(IVb)或(IVc)化合物的一些实施方案中,R^3和R^4各自是氢。在式(IV)、(IVa)、(IVb)或(IVc)化合物的一些实施方案中,R^3是氢和R^4是C_1-C_6烷基。

[0449] 在式(IV)、(IVa)、(IVb)或(IVc)化合物的一些实施方案中,R^6是氢、卤素、任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的环烷基、任选被取代的杂环烷基、任选被取代的芳基或任选被取代的杂芳基。在式(IV)、(IVa)、(IVb)或(IVc)化合物的一些实施方案中,R^6是氢、任选被取代的C_1-C_6烷基或任选被取代的杂环烷基。在式(IV)、(IVa)、(IVb)或(IVc)化合物的一些实施方案中,R^6是任选被取代的C_1-C_6烷基或任选被取代的杂环烷基。在式(IV)、(IVa)、(IVb)或(IVc)化合物的一些实施方案中,R^6是任选被取代的杂环烷基,所述杂环烷基选自氮丙啶基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基或哌嗪基。在式(IV)、(IVa)、(IVb)或(IVc)化合物的一些实施方案中,R^6是C_1-C_6烷基,任选被一个、两个或三个如下基团取代:卤素、-OR^b、-NR^bR^c、-$NC(=NR^b)NR^bR^c$、-$S(=O)_2R^a$、-$NR^bS(=O)_2R^a$、-$S(=O)_2NR^bR^c$、-$C(=O)R^a$、-$OC(=O)R^a$、-$C(=O)OR^a$、-$OC(=O)OR^b$、-$C(=O)NR^bR^c$、-$NR^bC(=O)[(R^d)_2]_{1-4}NR^bR^c$、-$OC[(R^d)_2]_{2-4}OR^b$、-$OC[(R^d)_2]_{2-4}NR^bR^c$、-$OC[(R^d)_2]_{2-4}OC[(R^d)_2]_{2-4}NR^bR^c$、-$OC[(R^d)_2]_{2-4}NC(=NR^b)NR^bR^c$、-$OC(=O)NR^bR^c$、-$NR^bC(=O)NR^bR^c$、-$NR^bC(=O)R^a$、-$NR^bC(=O)OR^b$、-O-(任选被取代的杂环烷基)、-O-(任选被取代的芳基)或杂芳基;和R^d各自独立地是氢、卤素、-OH、-OCH_3或C_1-C_6烷基。在式(IV)、(IVa)、(IVb)或(IVc)化合物的一些实施方案中,R^6是C_1-C_6烷基,任选被一个、两个或

三个如下基团取代:卤素、-OR^b、-NR^bR^c、-$S(=O)_2R^a$、-$NR^bS(=O)_2R^a$、-$S(=O)_2NR^bR^c$、-$C(=O)R^a$、-$OC(=O)R^a$、-$C(=O)OR^a$、-$OC(=O)OR^b$、-$C(=O)NR^bR^c$、-$OC(=O)NR^bR^c$、-$NR^bC(=O)NR^bR^c$、-$NR^bC(=O)R^a$、-$NR^bC(=O)OR^b$或杂芳基。在式(IV)、(IVa)、(IVb)或(IVc)化合物的一些实施方案中,R^6是C_1-C_6烷基任选被-OR^b取代。在式(IV)、(IVa)、(IVb)或(IVc)化合物的一些实施方案中,R^6选自:

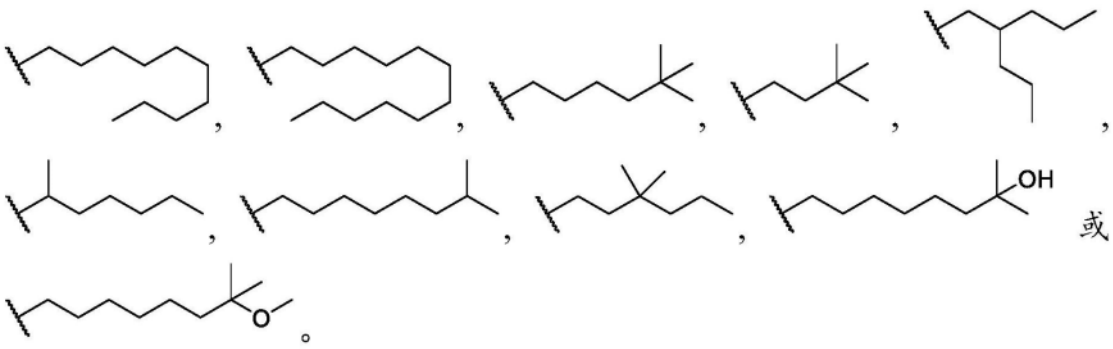
[0450] 

[0451] 

[0452] 在式(IV)、(IVa)、(IVb)或(IVc)化合物的一些实施方案中,R^8是氢、卤素、任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的环烷基、任选被取代的杂环烷基、任选被取代的芳基或任选被取代的杂芳基。在式(IV)、(IVa)、(IVb)或(IVc)化合物的一些实施方案中,R^8是氢或C_1-C_6烷基。在式(IV)、(IVa)、(IVb)或(IVc)化合物的一些实施方案中,R^8是氢。在式(IV)、(IVa)、(IVb)或(IVc)化合物的一些实施方案中,R^8是C_1-C_6烷基。

[0453] 在式(IV)、(IVa)、(IVb)或(IVc)化合物的一些实施方案中,R^{10}是任选被取代的支链C_3-C_{20}烷基。在式(IV)、(IVa)、(IVb)或(IVc)化合物的一些实施方案中,R^{10}是任选被取代的支链C_3-C_{10}烷基。在式(IV)、(IVa)、(IVb)或(IVc)化合物的一些实施方案中,R^{10}是任选被取代的支链C_3-C_9烷基。在式(IV)、(IVa)、(IVb)或(IVc)化合物的一些实施方案中,R^{10}是支链C_3-C_{20}烷基。在式(IV)、(IVa)、(IVb)或(IVc)化合物的一些实施方案中,R^{10}是支链C_3-C_{10}烷基。在式(IV)、(IVa)、(IVb)或(IVc)化合物的一些实施方案中,R^{10}是支链C_3-C_9烷基。在式(IV)、(IVa)、(IVb)或(IVc)化合物的一些实施方案中,R^{10}是任选被取代的直链C_{10}-C_{20}烷基。在式(IV)、(IVa)、(IVb)或(IVc)化合物的一些实施方案中,R^{10}是任选被取代的直链C_{10}-C_{15}烷基。在式(IV)、(IVa)、(IVb)或(IVc)化合物的一些实施方案中,R^{10}是任选被取代的直链C_{11}-C_{15}烷基。在式(IV)、(IVa)、(IVb)或(IVc)化合物的一些实施方案中,R^{10}是任选被取代的直链C_{10}-C_{12}烷基。在式(IV)、(IVa)、(IVb)或(IVc)化合物的一些实施方案中,R^{10}是任选被取代的直链C_{10}烷基。在式(IV)、(IVa)、(IVb)或(IVc)化合物的一些实施方案中,R^{10}是直链C_{10}-C_{15}烷基。在式(IV)、(IVa)、(IVb)或(IVc)化合物的一些实施方案中,R^{10}是直链C_{11}-C_{15}烷基。在式(IV)、(IVa)、(IVb)或(IVc)化合物的一些实施方案中,R^{10}是直链C_{10}-C_{12}烷基。在式(IV)、(IVa)、(IVb)或(IVc)化合物的一些实施方案中,R^{10}是直链C_{10}烷基。

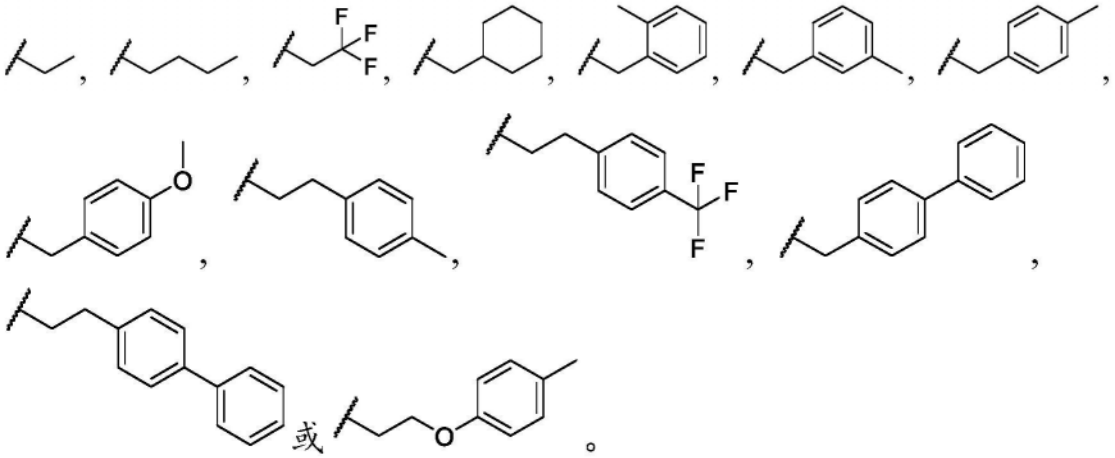
[0454] 在式(IV)、(IVa)、(IVb)或(IVc)化合物的一些实施方案中,R^{10}是任选被取代的C_{10}-C_{15}烷基。在式(IV)、(IVa)、(IVb)或(IVc)化合物的一些实施方案中,R^{10}是任选被取代的C_{11}-C_{15}烷基。在式(IV)、(IVa)、(IVb)或(IVc)化合物的一些实施方案中,R^{10}是任选被取代的C_{10}-C_{12}烷基。在式(IV)、(IVa)、(IVb)或(IVc)化合物的一些实施方案中,R^{10}是C_{10}-C_{15}烷基。在式(IV)、(IVa)、(IVb)或(IVc)化合物的一些实施方案中,R^{10}是C_{11}-C_{15}烷基。在式(IV)、(IVa)、(IVb)或(IVc)化合物的一些实施方案中,R^{10}是C_{10}-C_{12}烷基。

[0455] 在式(IV)、(IVa)、(IVb)或(IVc)化合物的一些实施方案中,R^{10}是  ,  或。

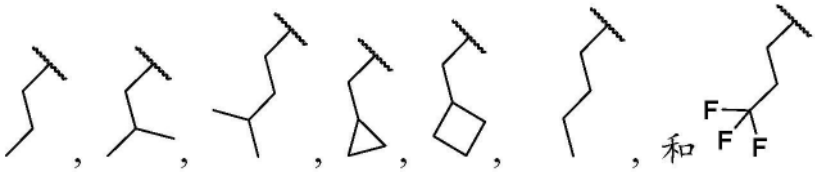
[0456] 在式(IV)、(IVa)、(IVb)或(IVc)化合物的一些实施方案中,R^{12}是卤素、任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的环烷基、任选被取代的杂环烷基、任选被取代的芳基或任选被取代的杂芳基。在式(IV)、(IVa)、(IVb)或(IVc)化合物的一些实施方案中,R^{12}是任选被取代的C_1-C_6烷基。在式(IV)、(IVa)、(IVb)或(IVc)化合物的一些实施方案中,R^{12}是C_1-C_6烷基。在式

(IV)、(IVa)、(IVb)或(IVc)化合物的一些实施方案中,R^{12}是乙基或甲基。在式(IV)、(IVa)、(IVb)或(IVc)化合物的一些实施方案中,R^{12}是甲基。

[0457] 在式(IV)、(IVa)、(IVb)或(IVc)化合物的一些实施方案中,R^{12}是卤素、任选被取代的C_2-C_6烷基、任选被取代的环烷基、任选被取代的杂环烷基、任选被取代的芳基或任选被取代的杂芳基。在式(IV)、(IVa)、(IVb)或(IVc)化合物的一些实施方案中,R^{12}是卤素、任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)芳基或任选被取代的(C_1-C_6烷基)环烷基。在式(IV)、(IVa)、(IVb)或(IVc)化合物的一些实施方案中,R^{12}是C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、(C_1-C_6烷基)芳基或(C_1-C_6烷基)环烷基;其中所述芳基任选被一个、两个或三个如下基团取代:卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、-OH、-OCH_3或芳基。在式(IV)、(IVa)、(IVb)或(IVc)化合物的一些实施方案中,R^{12}是C_2-C_6烷基。在式(IV)、(IVa)、(IVb)或(IVc)化合物的一些实施方案中,R^{12}是任选被取代的(C_1-C_6烷基)芳基。在式(IV)、(IVa)、(IVb)或(IVc)化合物的一些实施方案中,R^{12}是任选被取代的(C_1-C_6烷基)芳基,其中所述芳基是任选被取代的苯基。

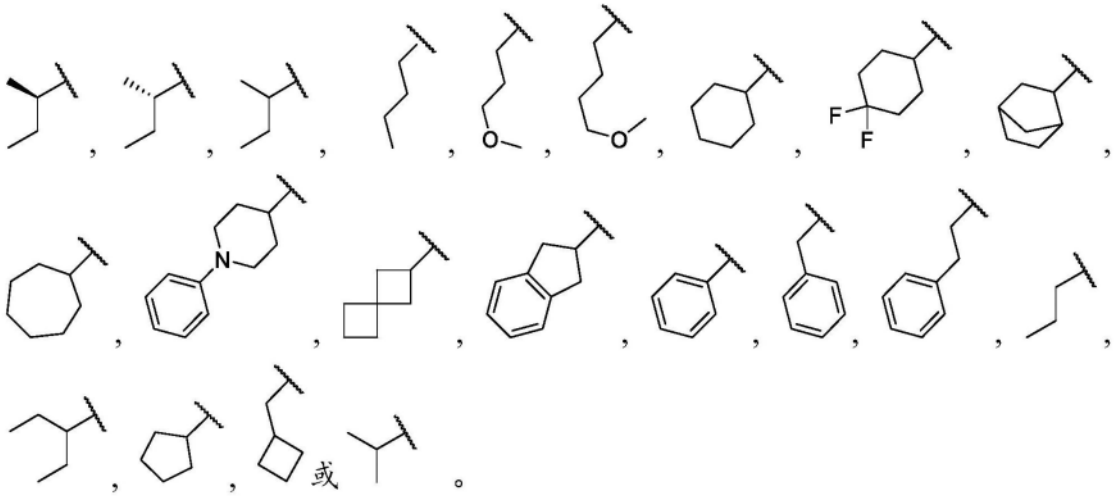
[0458] 在式(IV)、(IVa)、(IVb)或(IVc)化合物的一些实施方案中,R^{12}是  ,  或。

[0459] 在式(IV)、(IVa)、(IVb)或(IVc)化合物的一些实施方案中,R^{14}是氢、卤素、任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)环烷基、任选被取代的杂环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂环烷基、任选被取代的芳基或任选被取代的杂芳基。在式(IV)、(IVa)、(IVb)或(IVc)化合物的一些实施方案中,R^{14}是氢、任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的环烷基或任选被取代的(C_1-C_6烷基)环烷基。在式(IV)、(IVa)、(IVb)或(IVc)化合物的一些实施方案中,R^{14}是任选被取代的C_1-C_6烷基或任选被取代的(C_1-C_6烷基)环烷基。在式(IV)、(IVa)、(IVb)或(IVc)化合物的一些实施方案中,R^{14}是C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基或(C_1-C_6烷基)环烷基。在式(IV)、(IVa)、(IVb)或(IVc)化合物的一些实施方案中,R^{14}选自:

[0460]  。

[0461] 在式(IV)、(IVa)、(IVb)或(IVc)化合物的一些实施方案中,R^{16}是氢、卤素、任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)环烷基、任选被取代的

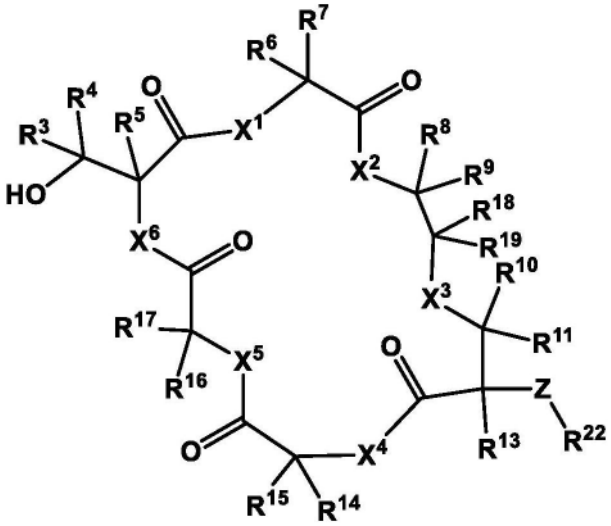
杂环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂环烷基、任选被取代的芳基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)芳基或任选被取代的杂芳基。在式(IV)、(IVa)、(IVb)或(IVc)化合物的一些实施方案中,R^{16}是任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)环烷基、任选被取代的环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)芳基或任选被取代的芳基。在式(IV)、(IVa)、(IVb)或(IVc)化合物的一些实施方案中,R^{16}是任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)环烷基或任选被取代的环烷基。在式(IV)、(IVa)、(IVb)或(IVc)化合物的一些实施方案中,R^{16}是任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)环烷基或任选被取代的环烷基。在式(IV)、(IVa)、(IVb)或(IVc)化合物的一些实施方案中,R^{16}是C_1-C_6烷基、(C_1-C_6烷基)环烷基、环烷基、(C_1-C_6烷基)芳基或芳基,各自任选被一个、两个或三个如下基团取代:卤素、-OR^b、-NR^bR^c、-$S(=O)_2R^a$、-$NR^bS(=O)_2R^a$、-$S(=O)_2NR^bR^c$、-$C(=O)R^a$、-$OC(=O)R^a$、-$C(=O)OR^a$、-$OC(=O)OR^b$、-$C(=O)NR^bR^c$、-$OC(=O)NR^bR^c$、-$NR^bC(=O)NR^bR^c$、-$NR^bC(=O)R^a$、-$NR^bC(=O)OR^b$或芳基。在式(IV)、(IVa)、(IVb)或(IVc)化合物的一些实施方案中,R^{16}是C_1-C_6烷基、(C_1-C_6烷基)环烷基或环烷基,各自任选被一个、两个或三个如下基团取代:卤素、-OR^b、-NR^bR^c、-$S(=O)_2R^a$、-$NR^bS(=O)_2R^a$、-$S(=O)_2NR^bR^c$、-$C(=O)R^a$、-$OC(=O)R^a$、-$C(=O)OR^a$、-$OC(=O)OR^b$、-$C(=O)NR^bR^c$、-$OC(=O)NR^bR^c$、-$NR^bC(=O)NR^bR^c$、-$NR^bC(=O)R^a$、-$NR^bC(=O)OR^b$或芳基。在式(IV)、(IVa)、(IVb)或(IVc)化合物的一些实施方案中,R^{16}是C_3-C_7环烷基。在式(IV)、(IVa)、(IVb)或(IVc)化合物的一些实施方案中,R^{16}是环丁基、环戊基、环已基或环庚基。在式(IV)、(IVa)、(IVb)或(IVc)化合物的一些实施方案中,R^{16}是环已基。在式(IV)、(IVa)、(IVb)或(IVc)化合物的一些实施方案中,R^{16}是环庚基。在式(IV)、(IVa)、(IVb)或(IVc)化合物的一些实施方案中,R^{16}选自:

[0462] 

[0463] 在式(IV)、(IVa)、(IVb)或(IVc)化合物的一些实施方案中,R^a各自独立地是C_1-C_6烷基。在式(IV)、(IVa)、(IVb)或(IVc)化合物的一些实施方案中,R^b和R^c各自独立地是氢或C_1-C_6烷基。在式(IV)、(IVa)、(IVb)或(IVc)化合物的一些实施方案中,R^b和R^c各自是氢。

[0464] 本文还公开了式(V)化合物:

[0465]



式(V)

[0466] 其中：

[0467] X^1是-O-或-NR^{1a}-；

[0468] X^2是-O-或-NR^{2a}-；

[0469] X^3是-O-或-NR^{3a}-；

[0470] X^4是-O-或-NR^{4a}-；

[0471] X^5是-O-或-NR^{5a}-；

[0472] X^6是-O-或-NR^{6a}-；

[0473] R^{1a}、R^{2a}、R^{3a}、R^{4a}、R^{5a}和R^{6a}各自独立地是氢或任选被取代的C_1-C_6烷基；

[0474] R^3和R^4各自独立地是氢、卤素、任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的C_2-C_6链烯基、任选被取代的C_2-C_6炔基、任选被取代的环烷基、任选被取代的杂环烷基、任选被取代的芳基或任选被取代的杂芳基；

[0475] 或者R^3和R^4与它们所连接的碳原子一起形成氧代基；

[0476] R^5是氢、卤素、任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的C_2-C_6链烯基或任选被取代的C_2-C_6炔基；

[0477] R^6和R^7各自独立地是氢、卤素、任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的C_2-C_6链烯基、任选被取代的C_2-C_6炔基、任选被取代的环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)环烷基、任选被取代的杂环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂环烷基、任选被取代的芳基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)芳基、任选被取代的杂芳基或任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂芳基；

[0478] R^8和R^9各自独立地是氢、卤素、任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的C_2-C_6链烯基、任选被取代的C_2-C_6炔基、任选被取代的环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)环烷基、任选被取代的杂环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂环烷基、任选被取代的芳基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)芳基、任选被取代的杂芳基或任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂芳基；

[0479] R^{10}是任选被取代的C_2-C_{20}烷基；

[0480] R^{11}是氢、卤素、任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的C_2-C_6链烯基、任选被取代的C_2-C_6炔基、任选被取代的环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)环烷基、任选被取代的杂环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂环烷基、任选被取代的芳基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)芳

基、任选被取代的杂芳基或任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂芳基；

[0481] Z是-$CR^{23}R^{24}$-、-O-或-NR^{25}-；

[0482] R^{22}是任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的C_2-C_6链烯基、任选被取代的C_2-C_6炔基、任选被取代的环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)环烷基、任选被取代的杂环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂环烷基、任选被取代的芳基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)芳基、任选被取代的杂芳基或任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂芳基；

[0483] R^{23}、R^{24}和R^{25}各自独立地是氢或任选被取代的C_1-C_6烷基；

[0484] R^{13}是氢、卤素、任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的C_2-C_6链烯基、任选被取代的C_2-C_6炔基、任选被取代的环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)环烷基、任选被取代的杂环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂环烷基、任选被取代的芳基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)芳基、任选被取代的杂芳基或任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂芳基；

[0485] R^{14}和R^{15}各自独立地是氢、卤素、任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的C_2-C_6链烯基、任选被取代的C_2-C_6炔基、任选被取代的环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)环烷基、任选被取代的杂环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂环烷基、任选被取代的芳基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)芳基、任选被取代的杂芳基或任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂芳基；

[0486] 或者R^{14}和R^{4a}与它们所连接的原子一起形成任选被取代的杂环烷基；

[0487] R^{16}和R^{17}各自独立地是氢、卤素、任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的C_2-C_6链烯基、任选被取代的C_2-C_6炔基、任选被取代的环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)环烷基、任选被取代的杂环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂环烷基、任选被取代的芳基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)芳基、任选被取代的杂芳基或任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂芳基；

[0488] R^{18}和R^{19}各自独立地是氢、卤素、任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的C_2-C_6链烯基、任选被取代的C_2-C_6炔基、任选被取代的环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)环烷基、任选被取代的杂环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂环烷基、任选被取代的芳基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)芳基、任选被取代的杂芳基或任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂芳基；

[0489] 或者R^{18}和R^{19}与它们所连接的碳原子一起形成氧代基；

[0490] R^a各自独立地是任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的C_2-C_6链烯基、任选被取代的C_2-C_6炔基、任选被取代的环烷基、任选被取代的杂环烷基、任选被取代的芳基或任选被取代的杂芳基；

[0491] R^b和R^c各自独立地是氢、任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的C_2-C_6链烯基、任选被取代的C_2-C_6炔基、任选被取代的环烷基、任选被取代的杂环烷基、任选被取代的芳基或任选被取代的杂芳基；

[0492] 或者R^b和R^c与它们所连接的氮原子一起形成任选被取代的杂环烷基；

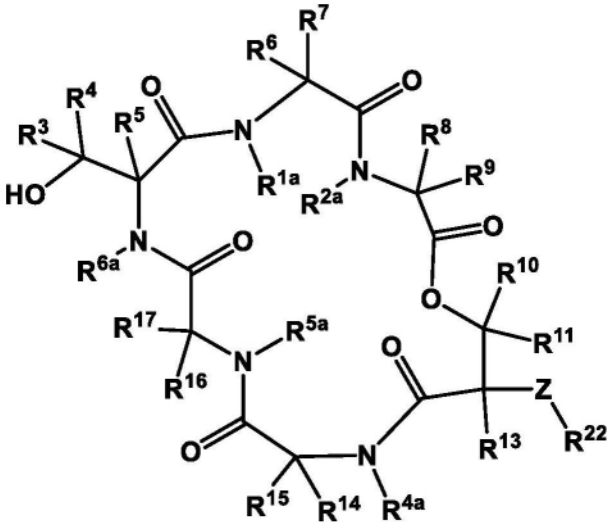
[0493] 或其可药用盐、溶剂合物或立体异构体。

[0494] 在式(V)化合物的一些实施方案中，R^{18}和R^{19}与它们所连接的碳原子一起形成氧代基。

[0495] 在式(V)化合物的一些实施方案中，R^{18}和R^{19}各自独立地是氢、卤素、任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的环烷基、任选被取代的杂环烷基、任选被取代的芳基或任选被取代的杂芳基。在式(V)化合物的一些实施方案中，R^{18}和R^{19}各自独立地是氢、卤素或任选被取代的C_1-C_6烷基。在式(V)化合物的一些实施方案中，R^{18}和R^{19}各自独立地是氢或C_1-C_6烷基。在式

(V)化合物的一些实施方案中,R^{18}和R^{19}是氢。

[0496] 在一些实施方案中,式(V)化合物具有式(Va)的结构:

[0497] 

式(Va)。

[0498] 在式(V)或(Va)化合物的一些实施方案中,R^5是氢或任选被取代的C_1-C_6烷基。在式(V)或(Va)化合物的一些实施方案中,R^5是氢或C_1-C_6烷基。在式(V)或(Va)化合物的一些实施方案中,R^5是氢。

[0499] 在式(V)或(Va)化合物的一些实施方案中,R^7是氢或任选被取代的C_1-C_6烷基。在式(V)或(Va)化合物的一些实施方案中,R^7是氢或C_1-C_6烷基。在式(V)或(Va)化合物的一些实施方案中,R^7是氢。

[0500] 在式(V)或(Va)化合物的一些实施方案中,R^9是氢或任选被取代的C_1-C_6烷基。在式(V)或(Va)化合物的一些实施方案中,R^9是氢或C_1-C_6烷基。在式(V)或(Va)化合物的一些实施方案中,R^9是氢。

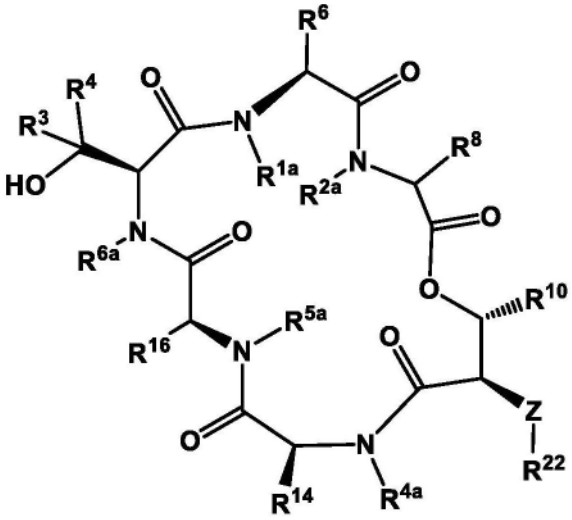
[0501] 在式(V)或(Va)化合物的一些实施方案中,R^{11}是氢或任选被取代的C_1-C_6烷基。在式(V)或(Va)化合物的一些实施方案中,R^{11}是氢或C_1-C_6烷基。在式(V)或(Va)化合物的一些实施方案中,R^{11}是氢。

[0502] 在式(V)或(Va)化合物的一些实施方案中,R^{13}是氢或任选被取代的C_1-C_6烷基。在式(V)或(Va)化合物的一些实施方案中,R^{13}是氢或C_1-C_6烷基。在式(V)或(Va)化合物的一些实施方案中,R^{13}是氢。

[0503] 在式(V)或(Va)化合物的一些实施方案中,R^{15}是氢或任选被取代的C_1-C_6烷基。在式(V)或(Va)化合物的一些实施方案中,R^{15}是氢或C_1-C_6烷基。在式(V)或(Va)化合物的一些实施方案中,R^{15}是氢。

[0504] 在式(V)或(Va)化合物的一些实施方案中,R^{17}是氢或任选被取代的C_1-C_6烷基。在式(V)或(Va)化合物的一些实施方案中,R^{17}是氢或C_1-C_6烷基。在式(V)或(Va)化合物的一些实施方案中,R^{17}是氢。

[0505] 在一些实施方案中,式(V)或(Va)化合物具有式(Vb)的结构:

[0506] 

式(Vb)。

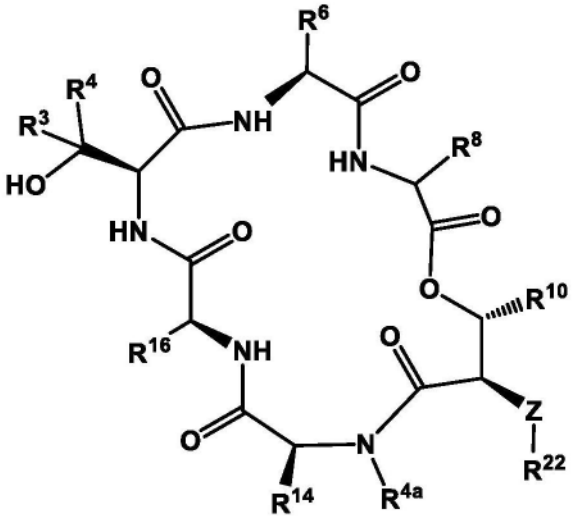
[0507] 在式(V)、(Va)或(Vb)化合物的一些实施方案中,R^{1a}是氢或C_1-C_6烷基。在式(V)、(Va)或(Vb)化合物的一些实施方案中,R^{1a}是氢。在式(V)、(Va)或(Vb)化合物的一些实施方案中,R^{1a}是C_1-C_6烷基。

[0508] 在式(V)、(Va)或(Vb)化合物的一些实施方案中,R^{2a}是氢或C_1-C_6烷基。在式(V)、(Va)或(Vb)化合物的一些实施方案中,R^{2a}是氢。在式(V)、(Va)或(Vb)化合物的一些实施方案中,R^{2a}是C_1-C_6烷基。

[0509] 在式(V)、(Va)或(Vb)化合物的一些实施方案中,R^{5a}是氢或C_1-C_6烷基。在式(V)、(Va)或(Vb)化合物的一些实施方案中,R^{5a}是氢。在式(V)、(Va)或(Vb)化合物的一些实施方案中,R^{5a}是C_1-C_6烷基。

[0510] 在式(V)、(Va)或(Vb)化合物的一些实施方案中,R^{6a}是氢或C_1-C_6烷基。在式(V)、(Va)或(Vb)化合物的一些实施方案中,R^{6a}是氢。在式(V)、(Va)或(Vb)化合物的一些实施方案中,R^{6a}是C_1-C_6烷基。

[0511] 在一些实施方案中,式(V)、(Va)或(Vb)化合物具有式(Vc)的结构:

[0512] 

式(Vc)。

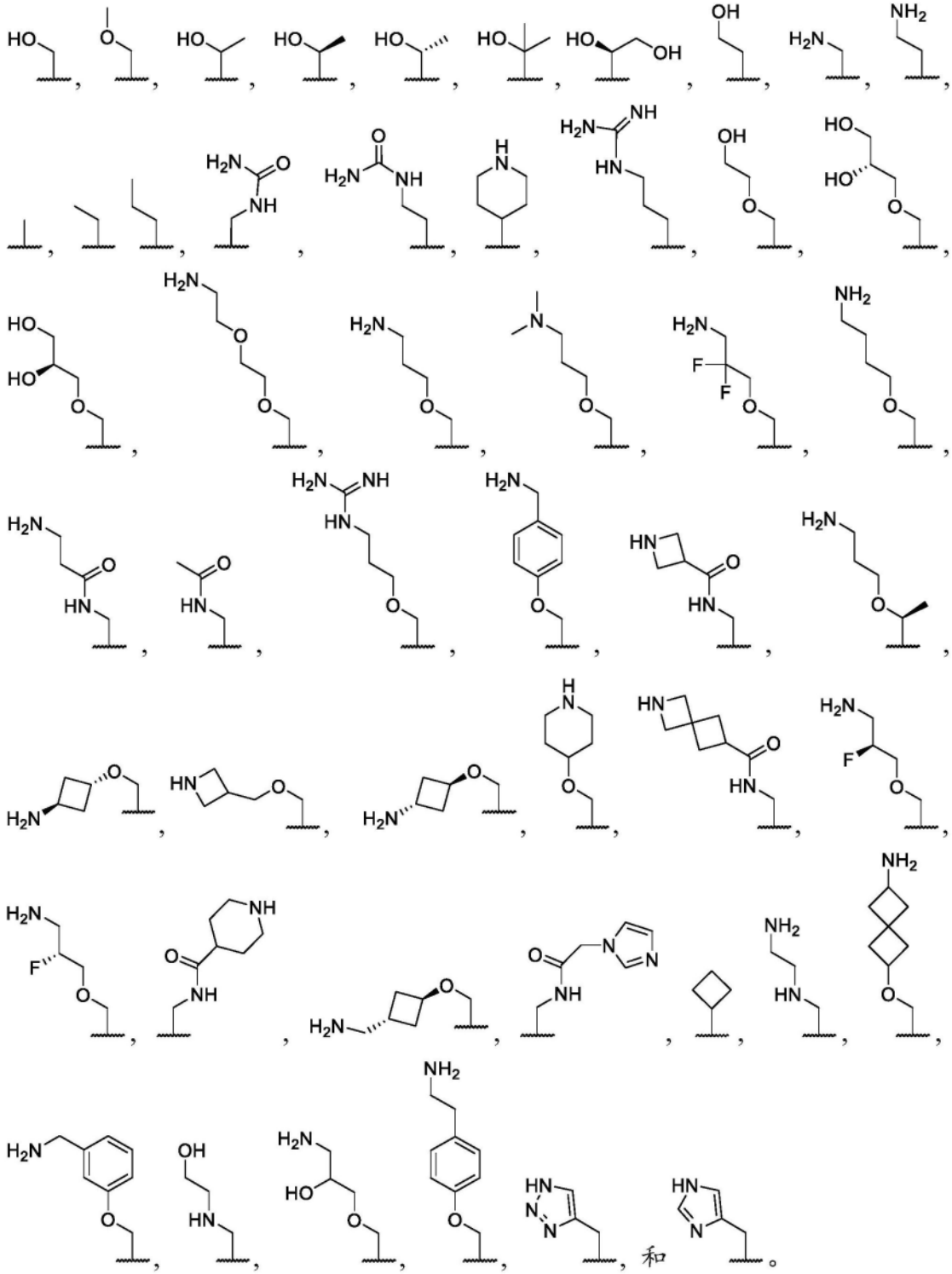
[0513] 在式(V)、(Va)、(Vb)或(Vc)化合物的一些实施方案中,R^{4a}是氢或C_1-C_6烷基。在式

(V)、(Va)、(Vb)或(Vc)化合物的一些实施方案中,R^{4a}是氢。在式(V)、(Va)、(Vb)或(Vc)化合物的一些实施方案中,R^{4a}是C_1-C_6烷基。

[0514] 在式(V)、(Va)、(Vb)或(Vc)化合物的一些实施方案中,R^{14}和R^{4a}与它们所连接的原子一起形成任选被取代的5-或6-元杂环烷基。在式(V)、(Va)、(Vb)或(Vc)化合物的一些实施方案中,R^{14}和R^{4a}与它们所连接的原子一起形成任选被取代的5-元杂环烷基。在式(V)、(Va)、(Vb)或(Vc)化合物的一些实施方案中,R^{14}和R^{4a}与它们所连接的原子一起形成任选被取代的6-元杂环烷基。

[0515] 在式(V)、(Va)、(Vb)或(Vc)化合物的一些实施方案中,R^3和R^4各自独立地是氢或任选被取代的C_1-C_6烷基。在式(V)、(Va)、(Vb)或(Vc)化合物的一些实施方案中,R^3和R^4各自独立地是氢或C_1-C_6烷基。在式(V)、(Va)、(Vb)或(Vc)化合物的一些实施方案中,R^3和R^4各自是氢。在式(V)、(Va)、(Vb)或(Vc)化合物的一些实施方案中,R^3是氢和R^4是C_1-C_6烷基。

[0516] 在式(V)、(Va)、(Vb)或(Vc)化合物的一些实施方案中,R^6是氢、卤素、任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的环烷基、任选被取代的杂环烷基、任选被取代的芳基或任选被取代的杂芳基。在式(V)、(Va)、(Vb)或(Vc)化合物的一些实施方案中,R^6是氢、任选被取代的C_1-C_6烷基或任选被取代的杂环烷基。在式(V)、(Va)、(Vb)或(Vc)化合物的一些实施方案中,R^6是任选被取代的C_1-C_6烷基或任选被取代的杂环烷基。在式(V)、(Va)、(Vb)或(Vc)化合物的一些实施方案中,R^6是任选被取代的杂环烷基,所述杂环烷基选自氮丙啶基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基或哌嗪基。在式(V)、(Va)、(Vb)或(Vc)化合物的一些实施方案中,R^6是C_1-C_6烷基,任选被一个、两个或三个如下基团取代:卤素、-OR^b、-NR^bR^c、-NC(=NR^b)NR^bR^c、-S(=O)$_2R^a$、-NR^bS(=O)$_2R^a$、-S(=O)$_2NR^bR^c$、-C(=O)R^a、-OC(=O)R^a、-C(=O)OR^a、-OC(=O)OR^b、-C(=O)NR^bR^c、-NR^bC(=O)[$(R^d)_2$]$_{1-4}NR^bR^c$、-OC[$(R^d)_2$]$_{2-4}OR^b$、-OC[$(R^d)_2$]$_{2-4}NR^bR^c$、-OC[$(R^d)_2$]$_{2-4}OC$[$(R^d)_2$]$_{2-4}NR^bR^c$、-OC[$(R^d)_2$]$_{2-4}$NC(=NR^b)NR^bR^c、-OC(=O)NR^bR^c、-NR^bC(=O)NR^bR^c、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、-O-(任选被取代的杂环烷基)、-O-(任选被取代的芳基)或杂芳基;和R^d各自独立地是氢、卤素、-OH、-OCH_3或C_1-C_6烷基。在式(V)、(Va)、(Vb)或(Vc)化合物的一些实施方案中,R^6是C_1-C_6烷基,任选被一个、两个或三个如下基团取代:卤素、-OR^b、-NR^bR^c、-S(=O)$_2R^a$、-NR^bS(=O)$_2R^a$、-S(=O)$_2NR^bR^c$、-C(=O)R^a、-OC(=O)R^a、-C(=O)OR^a、-OC(=O)OR^b、-C(=O)NR^bR^c、-OC(=O)NR^bR^c、-NR^bC(=O)NR^bR^c、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b或杂芳基。在式(V)、(Va)、(Vb)或(Vc)化合物的一些实施方案中,R^6是C_1-C_6烷基,任选被一个、两个或三个-OR^b取代。在式(V)、(Va)、(Vb)或(Vc)化合物的一些实施方案中,R^6选自:

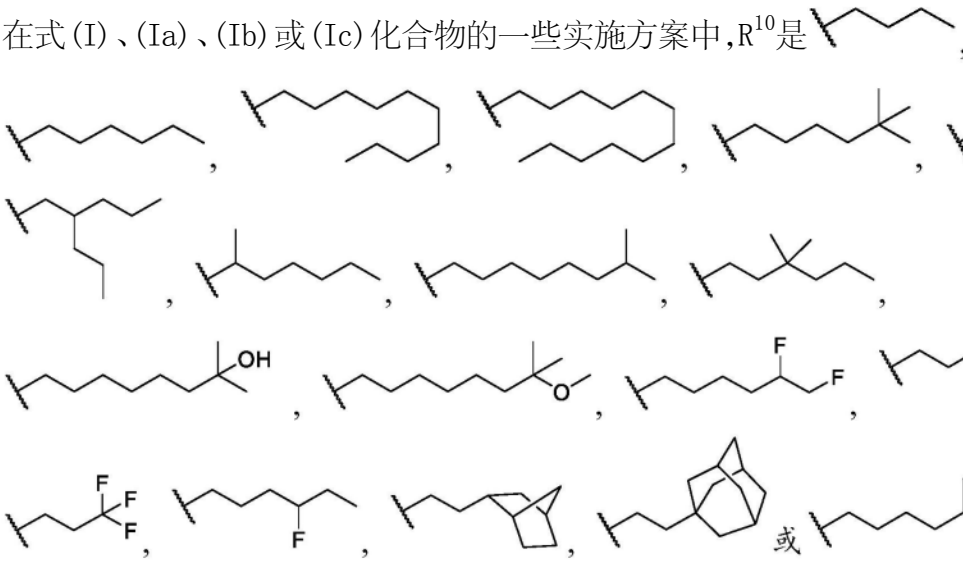
[0517] 

[0518] 在式(V)、(Va)、(Vb)或(Vc)化合物的一些实施方案中,R^8是氢、卤素、任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的环烷基、任选被取代的杂环烷基、任选被取代的芳基或任选被取代的杂芳基。在式(V)、(Va)、(Vb)或(Vc)化合物的一些实施方案中,R^8是氢或C_1-C_6烷基。在式(V)、(Va)、(Vb)或(Vc)化合物的一些实施方案中,R^8是氢。在式(V)、(Va)、(Vb)或(Vc)化合物的一些实施方案中,R^8是C_1-C_6烷基。

[0519] 在式(V)、(Va)、(Vb)或(Vc)化合物的一些实施方案中,R^{10}是任选被取代的C_5-C_{12}烷基。在式(V)、(Va)、(Vb)或(Vc)化合物的一些实施方案中,R^{10}是任选被取代的C_5-C_{10}烷基。在

式(V)、(Va)、(Vb)或(Vc)化合物的一些实施方案中,R^{10}是任选被取代的C_{10}-C_{15}烷基。

[0520] 在式(V)、(Va)、(Vb)或(Vc)化合物的一些实施方案中,R^{10}是C_2-C_{20}烷基。在式(V)、(Va)、(Vb)或(Vc)化合物的一些实施方案中,R^{10}是C_5-C_{12}烷基。在式(V)、(Va)、(Vb)或(Vc)化合物的一些实施方案中,R^{10}是C_5-C_{10}烷基。在式(V)、(Va)、(Vb)或(Vc)化合物的一些实施方案中,R^{10}是C_{10}-C_{15}烷基。

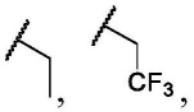
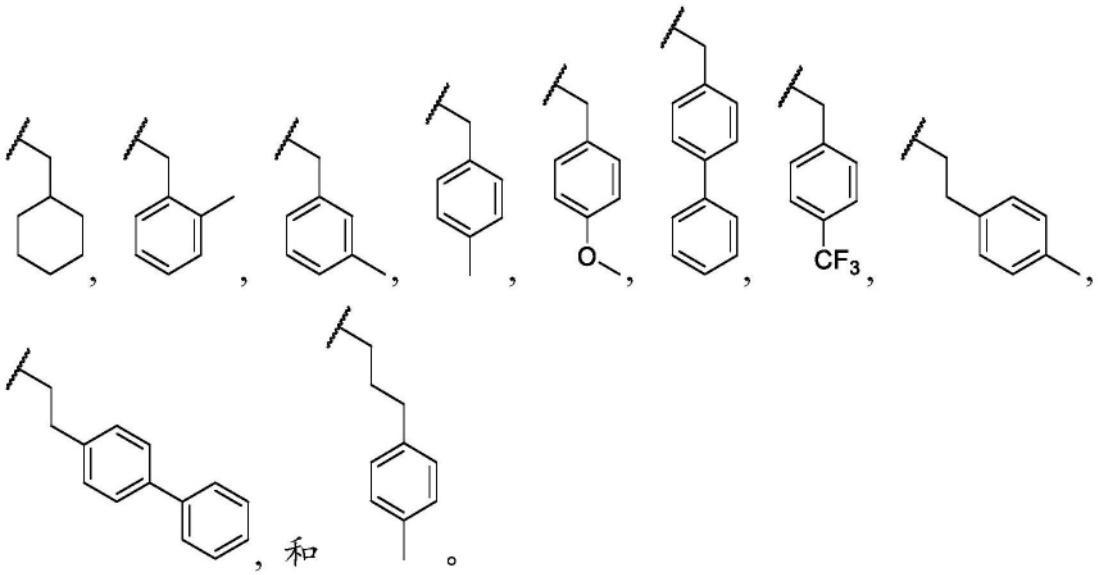
[0521] 在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,R^{10}是  或。

[0522] 在式(V)、(Va)、(Vb)或(Vc)化合物的一些实施方案中,R^{22}是任选被取代的C_1-C_6烷基或任选被取代的(C_1-C_6烷基)芳基。在式(V)、(Va)、(Vb)或(Vc)化合物的一些实施方案中,R^{22}是任选被取代的C_1-C_6烷基。在式(V)、(Va)、(Vb)或(Vc)化合物的一些实施方案中,R^{22}是任选被取代的C_1烷基。在式(V)、(Va)、(Vb)或(Vc)化合物的一些实施方案中,R^{22}是C_1-C_6烷基。在式(V)、(Va)、(Vb)或(Vc)化合物的一些实施方案中,R^{22}是C_1烷基。在式(V)、(Va)、(Vb)或(Vc)化合物的一些实施方案中,R^{22}是任选被取代的(C_1-C_6烷基)芳基。在式(V)、(Va)、(Vb)或(Vc)化合物的一些实施方案中,R^{22}是任选被取代的(C_1-C_6烷基)苯基。在式(V)、(Va)、(Vb)或(Vc)化合物的一些实施方案中,R^{22}是(C_1-C_6烷基)芳基。在式(V)、(Va)、(Vb)或(Vc)化合物的一些实施方案中,R^{22}是(C_1-C_6烷基)苯基。

[0523] 在式(V)、(Va)、(Vb)或(Vc)化合物的一些实施方案中,R^{22}各自任选被一个、两个或三个如下基团取代:卤素、-OR^b、-NR^bR^c、-S(=O)$_2R^a$、-$NR^bS(=O)_2R^a$、-S(=O)$_2NR^bR^c$、-C(=O)R^a、-OC(=O)R^a、-C(=O)OR^a、-OC(=O)OR^b、-C(=O)NR^bR^c、-OC(=O)NR^bR^c、-$NR^bC(=O)NR^bR^c$、-$NR^bC(=O)R^a$、-$NR^bC(=O)OR^b$或C_1-C_6烷基。在式(V)、(Va)、(Vb)或(Vc)化合物的一些实施方案中,R^{22}各自任选被一个、两个或三个如下基团取代:卤素、-OR^b、-NR^bR^c、-C(=O)OR^a、-C(=O)NR^bR^c或C_1-C_6烷基。在式(V)、(Va)、(Vb)或(Vc)化合物的一些实施方案中,R^{22}各自任选被一个、两个或三个如下基团取代:卤素、-OR^b、-NR^bR^c、-C(=O)OR^a、-C(=O)NR^bR^c,C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基或芳基。在式(V)、(Va)、(Vb)或(Vc)化合物的一些实施方案中,R^{22}各自任选被一个、两个或三个如下基团取代:卤素、-OR^b、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基或芳基。在式(V)、(Va)、(Vb)或(Vc)化合物的一些实施方案中,R^{22}各自任选被一个、两个或三个如下基团取代:卤素或C_1-C_6烷基。在式(V)、(Va)、(Vb)或(Vc)化合物的一些实施方案中,R^{22}各自任选被一个、两个或三个C_1-C_6烷基取代。

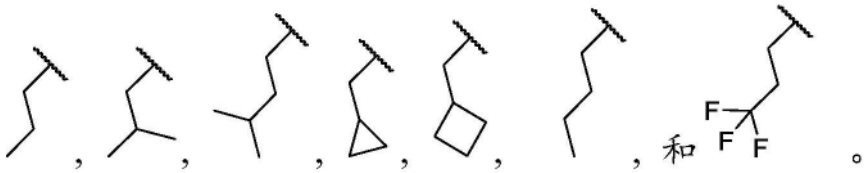
[0524] 在式(V)、(Va)、(Vb)或(Vc)化合物的一些实施方案中,Z是-O-。在式(V)、(Va)、

(Vb)或(Vc)化合物的一些实施方案中,Z是-NR^{25}-;和R^{25}是氢或C_1-C_6烷基。在式(V)、(Va)、(Vb)或(Vc)化合物的一些实施方案中,Z是-NR^{25}-;和R^{25}是氢。在式(V)、(Va)、(Vb)或(Vc)化合物的一些实施方案中,Z是-NR^{25}-;和R^{25}是C_1-C_6烷基。在式(V)、(Va)、(Vb)或(Vc)化合物的一些实施方案中,Z是-$CR^{23}R^{24}$-;和R^{23}和R^{24}各自独立地是氢或C_1-C_6烷基。在式(V)、(Va)、(Vb)或(Vc)化合物的一些实施方案中,Z是-$CR^{23}R^{24}$-;和R^{23}和R^{24}是氢。

[0525] 在式(V)、(Va)、(Vb)或(Vc)化合物的一些实施方案中,-Z-R^{22}选自 


。

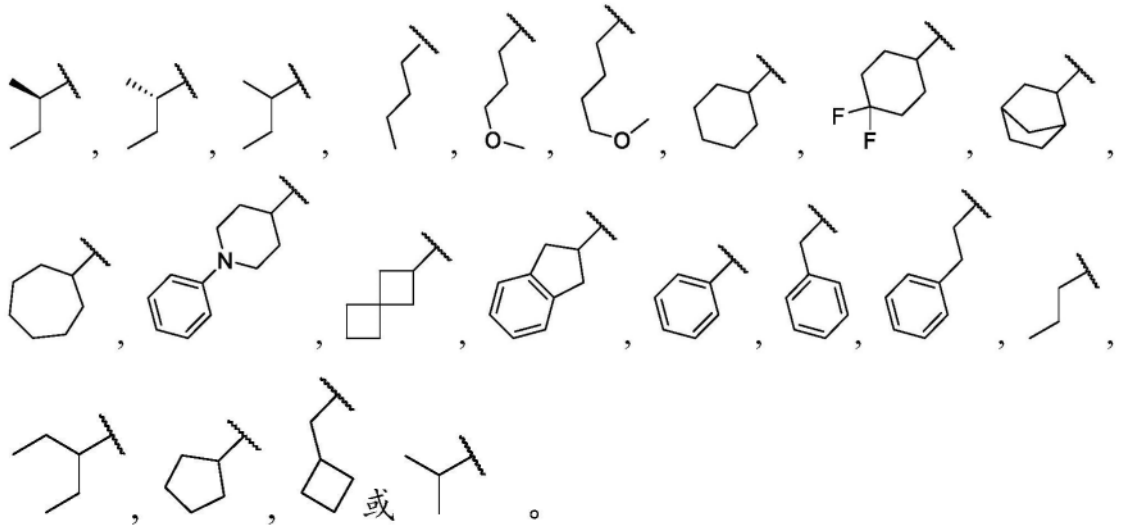
[0526] 在式(V)、(Va)、(Vb)或(Vc)化合物的一些实施方案中,R^{14}是氢、卤素、任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)环烷基、任选被取代的杂环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂环烷基、任选被取代的芳基或任选被取代的杂芳基。在式(V)、(Va)、(Vb)或(Vc)化合物的一些实施方案中,R^{14}是氢、任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的环烷基或任选被取代的(C_1-C_6烷基)环烷基。在式(V)、(Va)、(Vb)或(Vc)化合物的一些实施方案中,R^{14}是任选被取代的C_1-C_6烷基或任选被取代的(C_1-C_6烷基)环烷基。在式(V)、(Va)、(Vb)或(Vc)化合物的一些实施方案中,R^{14}是C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基或(C_1-C_6烷基)环烷基。在式(V)、(Va)、(Vb)或(Vc)化合物的一些实施方案中,R^{14}选自:

[0527] 

。

[0528] 在式(V)、(Va)、(Vb)或(Vc)化合物的一些实施方案中,R^{16}是氢、卤素、任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)环烷基、任选被取代的杂环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)杂环烷基、任选被取代的芳基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)芳基或任选被取代的杂芳基。在式(V)、(Va)、(Vb)或(Vc)化合物的一些实施方案中,R^{16}是任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)环烷基、任选被取代的环烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)芳基或任选被取代的芳基。在式(V)、(Va)、(Vb)或(Vc)化合物的一些实施方案中,R^{16}是任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)环烷基或任选被取代的环

烷基。在式(V)、(Va)、(Vb)或(Vc)化合物的一些实施方案中,R^{16}是任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的(C_1-C_6烷基)环烷基或任选被取代的环烷基。在式(V)、(Va)、(Vb)或(Vc)化合物的一些实施方案中,R^{16}是C_1-C_6烷基、(C_1-C_6烷基)环烷基、环烷基、(C_1-C_6烷基)芳基或芳基,各自任选被一个、两个或三个如下基团取代:卤素、-OR^b、-NR^bR^c、-S(=O)$_2R^a$、-NR^bS(=O)$_2R^a$、-S(=O)$_2NR^bR^c$、-C(=O)R^a、-OC(=O)R^a、-C(=O)OR^a、-OC(=O)OR^b、-C(=O)NR^bR^c、-OC(=O)NR^bR^c、-NR^bC(=O)NR^bR^c、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b或芳基。在式(V)、(Va)、(Vb)或(Vc)化合物的一些实施方案中,R^{16}是C_1-C_6烷基、(C_1-C_6烷基)环烷基或环烷基,各自任选被一个、两个或三个如下基团取代:卤素、-OR^b、-NR^bR^c、-S(=O)$_2R^a$、-NR^bS(=O)$_2R^a$、-S(=O)$_2NR^bR^c$、-C(=O)R^a、-OC(=O)R^a、-C(=O)OR^a、-OC(=O)OR^b、-C(=O)NR^bR^c、-OC(=O)NR^bR^c、-NR^bC(=O)NR^bR^c、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b或芳基。在式(V)、(Va)、(Vb)或(Vc)化合物的一些实施方案中,R^{16}是C_3-C_7环烷基。在式(V)、(Va)、(Vb)或(Vc)化合物的一些实施方案中,R^{16}是环丁基、环戊基、环己基或环庚基。在式(V)、(Va)、(Vb)或(Vc)化合物的一些实施方案中,R^{16}是环己基。在式(V)、(Va)、(Vb)或(Vc)化合物的一些实施方案中,R^{16}是环庚基。在式(V)、(Va)、(Vb)或(Vc)化合物的一些实施方案中,R^{16}选自:

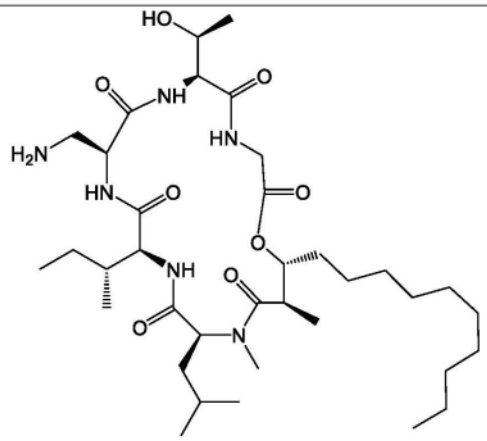
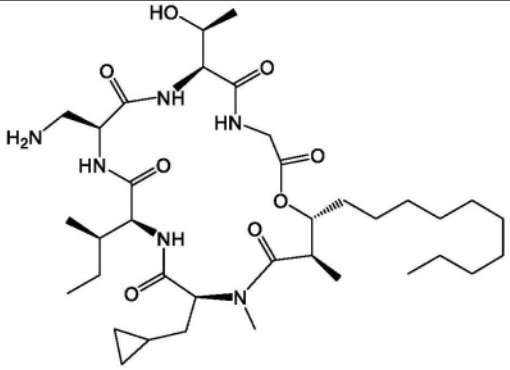
[0529] 

[0530] 在式(V)、(Va)、(Vb)或(Vc)化合物的一些实施方案中,R^a各自独立地是C_1-C_6烷基。在式(V)、(Va)、(Vb)或(Vc)化合物的一些实施方案中,R^b和R^c各自独立地是氢或C_1-C_6烷基。在式(V)、(Va)、(Vb)或(Vc)化合物的一些实施方案中,R^b和R^c各自是氢。

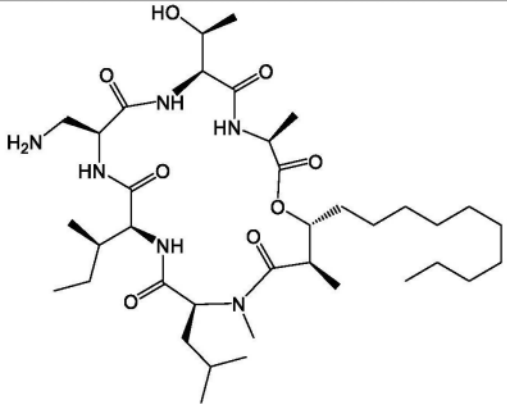
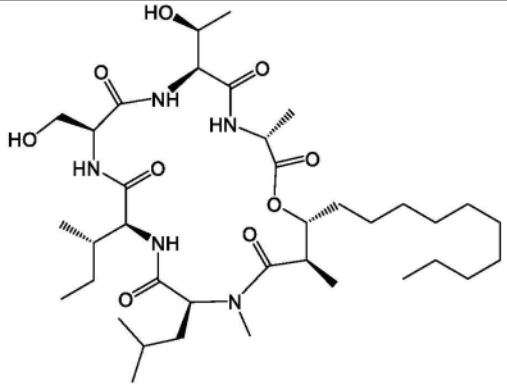
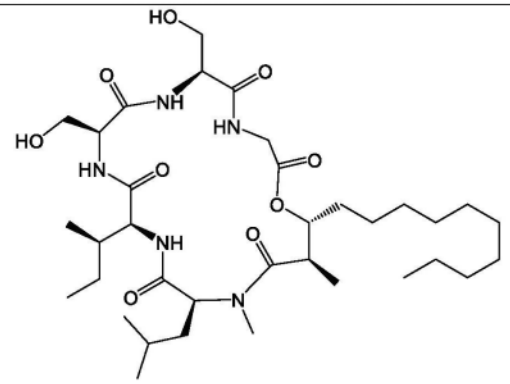
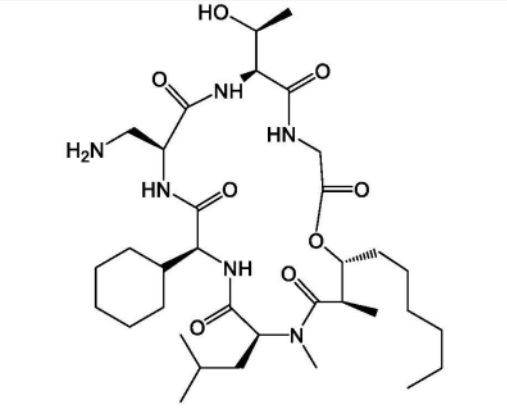
[0531] 在一些实施方案中,式(I)、(Ia)-(Ic)、(II)、(IIa)-(IIc)、(III)、(IIIa)-(IIIc)、(IV)、(IVa)-(IVc)、(V)和(Va)-(Vc)化合物选自表1中的化合物或其可药用盐、溶剂合物或立体异构体。

[0532] 表1

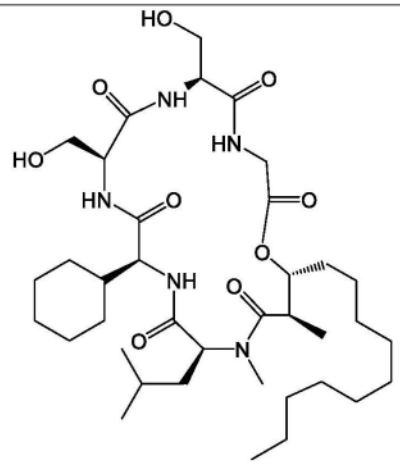
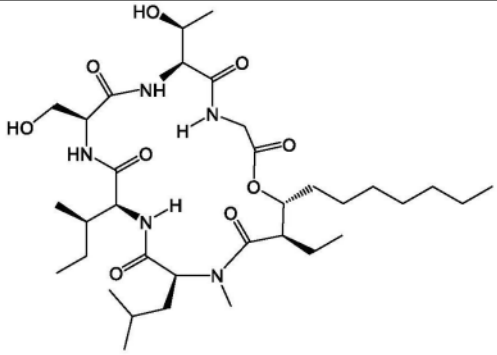
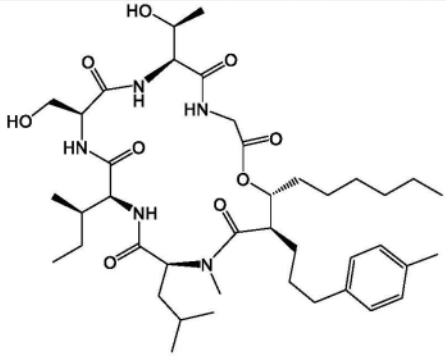
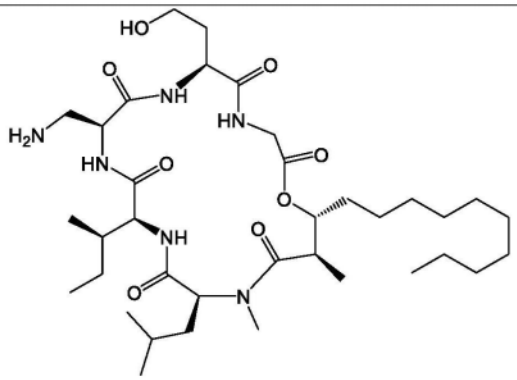
[0533]

Ex.	结构	名称
1		(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-19-癸基-6-[(1S)-1-羟基乙基]-15-异丁基-16,18-二甲基-12-[(1R)-1-甲基丙基]-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮
2		(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-15-(环丙基甲基)-19-癸基-6-[(1S)-1-羟基乙基]-16,18-二甲基-12-[(1R)-1-甲基丙基]-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮

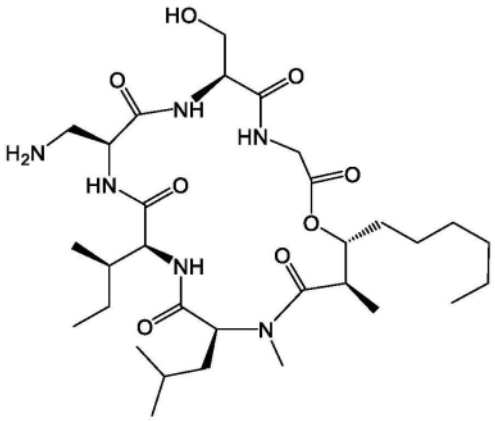
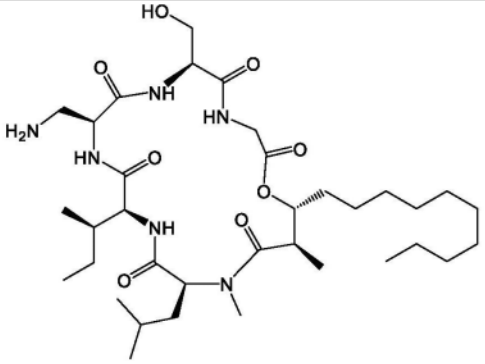
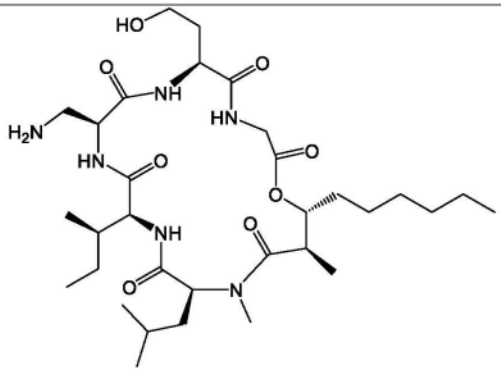
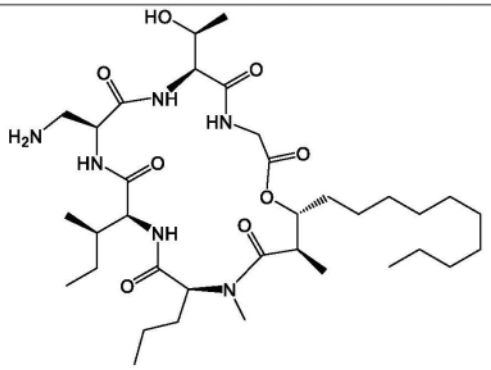
[0534]

3		(3S,6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-19-癸基-6-[(1S)-1-羟基乙基]-15-异丁基-3,16,18-三甲基-12-[(1R)-1-甲基丙基]-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮
4		(3R,6S,9S,12S,15S,18R,19R)-19-癸基-6-[(1S)-1-羟基乙基]-9-(羟基甲基)-15-异丁基-3,16,18-三甲基-12-[(1S)-1-甲基丙基]-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮
5		(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-19-癸基-6,9-双(羟基甲基)-15-异丁基-16,18-二甲基-12-[(1R)-1-甲基丙基]-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮
6		(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-环己基-19-己基-6-[(1S)-1-羟基乙基]-15-异丁基-16,18-二甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮

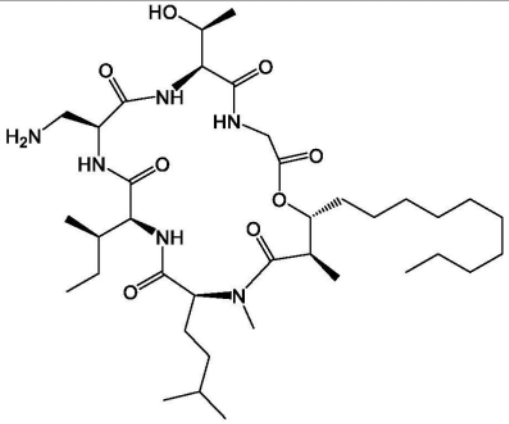
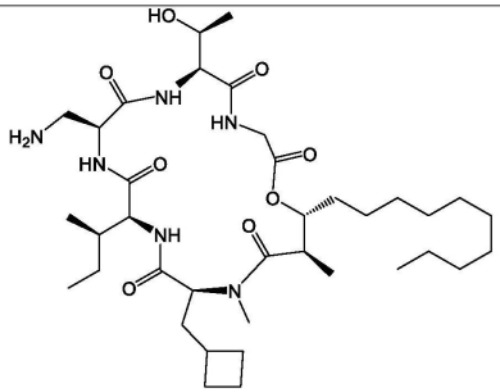
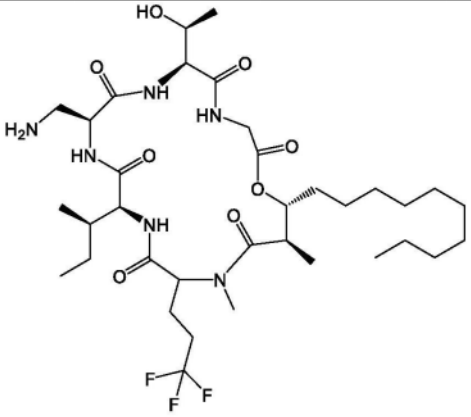
[0535]

7		(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-12-环己基-19-癸基-6,9-双(羟基甲基)-15-异丁基-16,18-二甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮
8		(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-18-乙基-19-庚基-6-[(1S)-1-羟基乙基]-9-(羟基甲基)-15-异丁基-16-甲基-12-[(1R)-1-甲基丙基]-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮
9		(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-19-己基-9-(羟基甲基)-15-异丁基-16-甲基-18-[3-(对甲苯基)丙基]-6-[外消旋-(1S)-1-羟基乙基]-12-[外消旋-(1R)-1-甲基丙基]-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮
10		(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-19-癸基-6-(2-羟基乙基)-15-异丁基-16,18-二甲基-12-[(1R)-1-甲基丙基]-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮

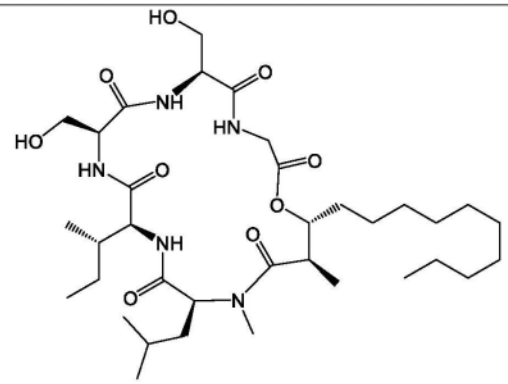
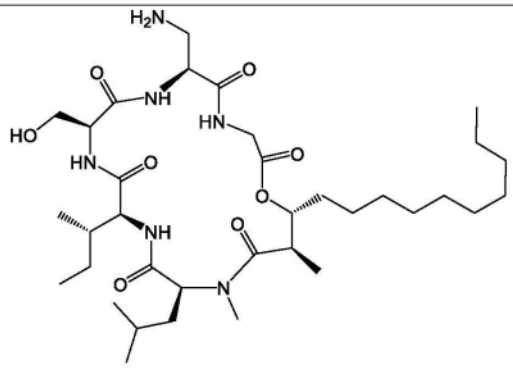
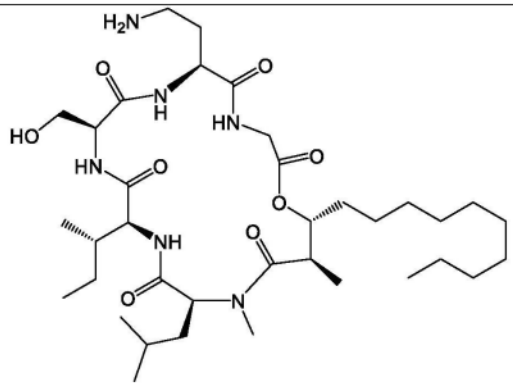
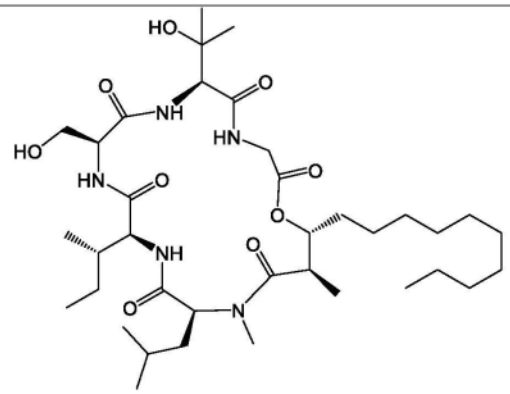
[0536]

11		(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-19-己基-6-(羟基甲基)-15-异丁基-16,18-二甲基-12-[(1R)-1-甲基丙基]-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮
12		(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-19-癸基-6-(羟基甲基)-15-异丁基-16,18-二甲基-12-[(1R)-1-甲基丙基]-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮
13		(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-19-己基-6-(2-羟基乙基)-15-异丁基-16,18-二甲基-12-[(1R)-1-甲基丙基]-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮
14		(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-19-癸基-6-[(1S)-1-羟基乙基]-16,18-二甲基-12-[(1R)-1-甲基丙基]-15-丙基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮

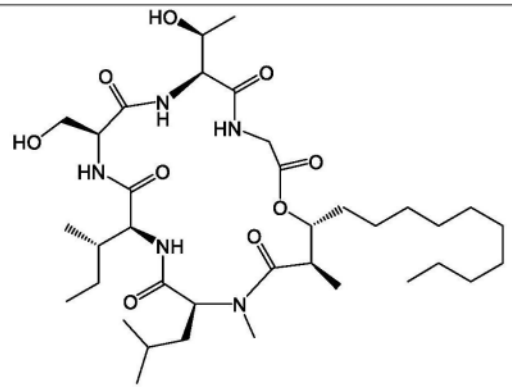
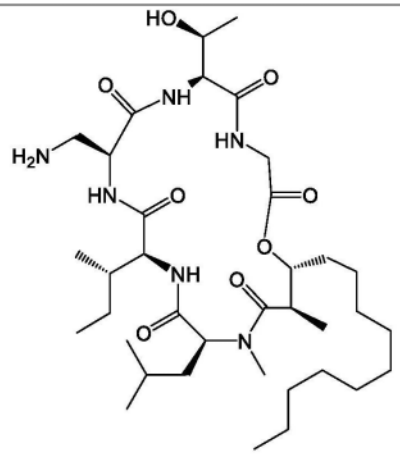
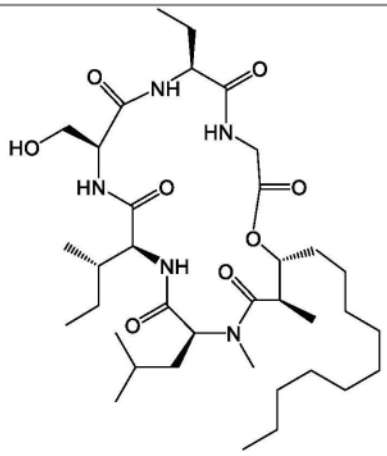
[0537]

15		(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-19-癸基-6-[(1S)-1-羟基乙基]-15-异戊基-16,18-二甲基-12-[(1R)-1-甲基丙基]-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮
16		(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-15-(环丁基甲基)-19-癸基-6-[(1S)-1-羟基乙基]-16,18-二甲基-12-[(1R)-1-甲基丙基]-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮
17		9-(氨基甲基)-19-癸基-6-(1-羟基乙基)-16,18-二甲基-12-仲丁基-15-(3,3,3-三氟丙基)-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮

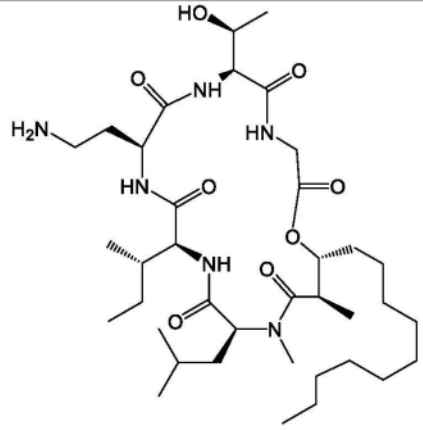
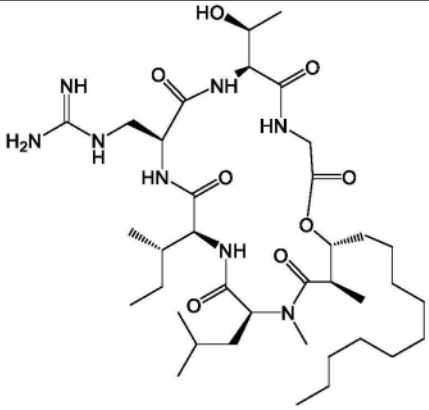
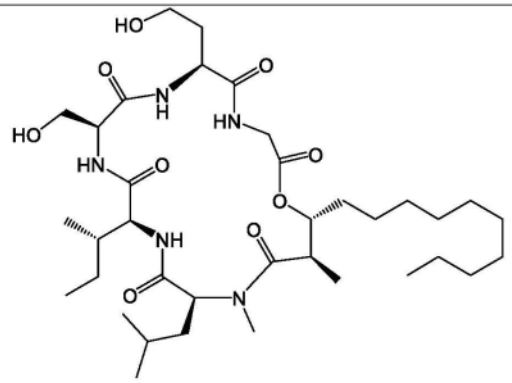
[0538]

18		(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-19-癸基-6,9-双(羟基甲基)-15-异丁基-16,18-二甲基-12-[(1S)-1-甲基丙基]-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮
19		(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-6-(氨基甲基)-19-癸基-9-(羟基甲基)-15-异丁基-16,18-二甲基-12-[(1S)-1-甲基丙基]-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮
20		(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-6-(2-氨基乙基)-19-癸基-9-(羟基甲基)-15-异丁基-16,18-二甲基-12-[(1S)-1-甲基丙基]-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮
21		(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-19-癸基-9-(羟基甲基)-6-(1-羟基-1-甲基-乙基)-15-异丁基-16,18-二甲基-12-[(1S)-1-甲基丙基]-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮

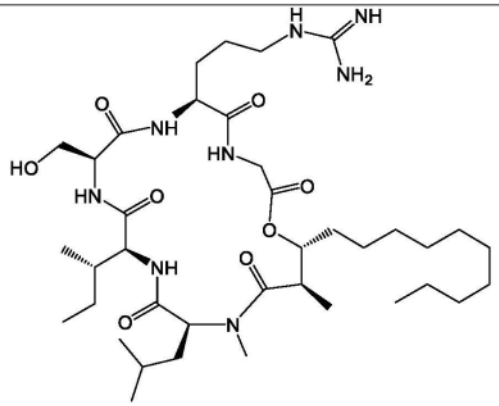
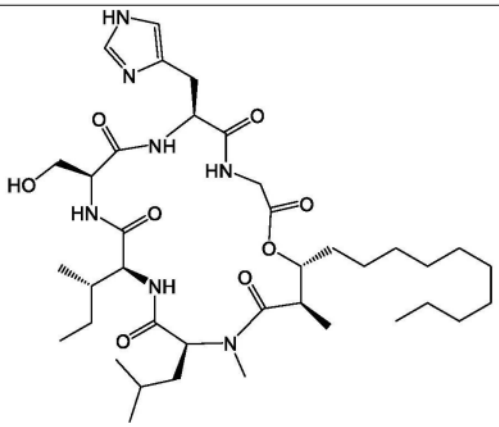
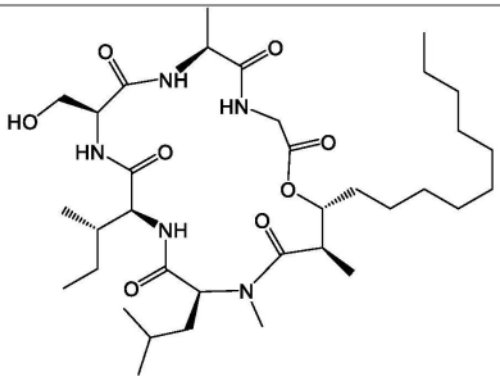
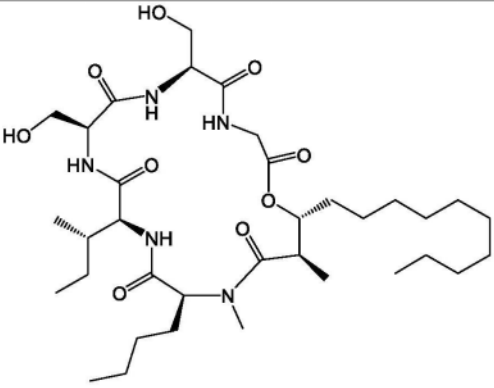
[0539]

22		(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-19-癸基-6-[(1S)-1-羟基乙基]-9-(羟基甲基)-15-异丁基-16,18-二甲基-12-[(1S)-1-甲基丙基]-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮
23		(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-19-癸基-6-[(1S)-1-羟基乙基]-15-异丁基-16,18-二甲基-12-[(1S)-1-甲基丙基]-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮
24		(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-19-癸基-6-乙基-9-(羟基甲基)-15-异丁基-16,18-二甲基-12-[(1S)-1-甲基丙基]-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮

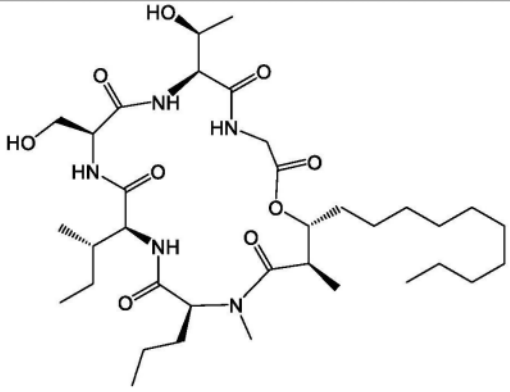
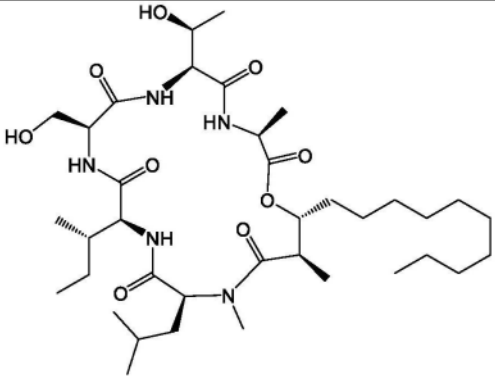
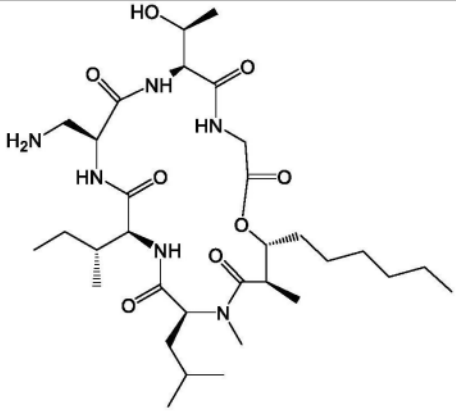
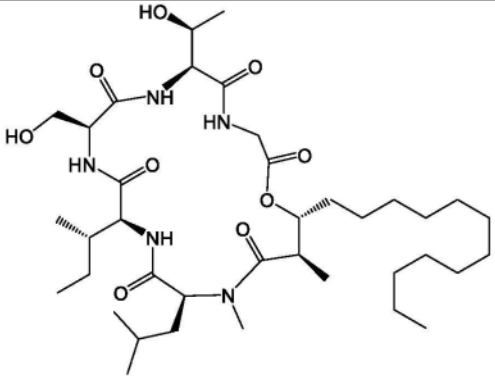
[0540]

25		(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(2-氨基乙基)-19-癸基-6-[(1S)-1-羟基乙基]-15-异丁基-16,18-二甲基-12-[(1S)-1-甲基丙基]-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮
26		1-[[(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-19-癸基-6-[(1S)-1-羟基乙基]-15-异丁基-16,18-二甲基-12-[(1S)-1-甲基丙基]-2,5,8,11,14,17-六氧代-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-9-基]甲基]胍
27		(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-19-癸基-6-(2-羟基乙基)-9-(羟基甲基)-15-异丁基-16,18-二甲基-12-[(1S)-1-甲基丙基]-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮

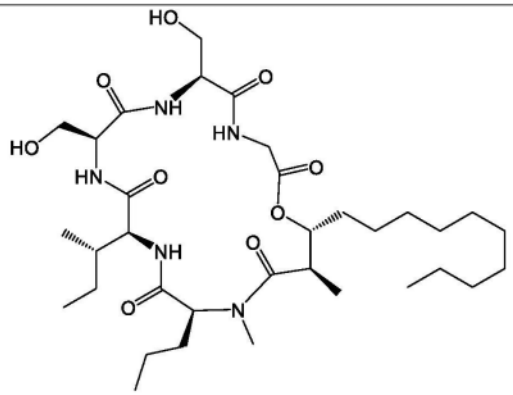
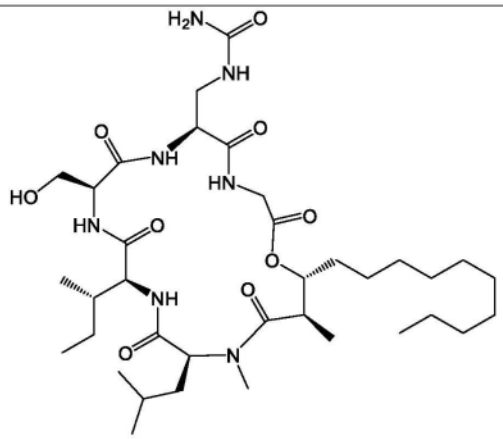
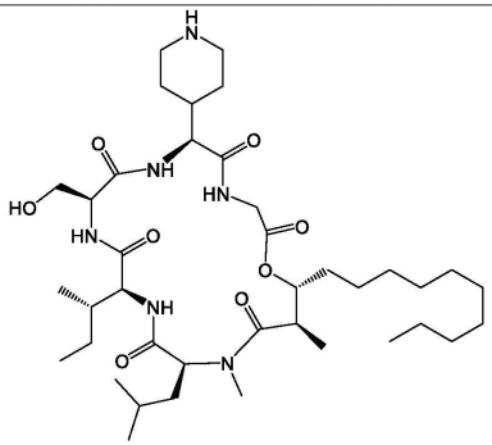
[0541]

28		1-[3-[(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-19-癸基-9-(羟基甲基)-15-异丁基-16,18-二甲基-12-[(1S)-1-甲基丙基]-2,5,8,11,14,17-六氧代-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-6-基]丙基]胍
29		(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-19-癸基-9-(羟基甲基)-6-(1H-咪唑-4-基甲基)-15-异丁基-16,18-二甲基-12-[(1S)-1-甲基丙基]-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮
30		(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-19-癸基-9-(羟基甲基)-15-异丁基-6,16,18-三甲基-12-[(1S)-1-甲基丙基]-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮
31		(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-15-丁基-19-癸基-6,9-双(羟基甲基)-16,18-二甲基-12-[(1S)-1-甲基丙基]-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮

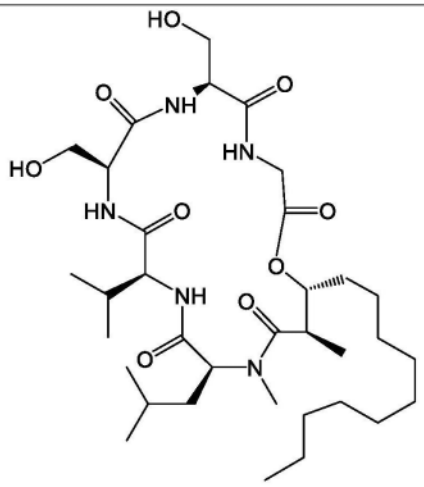
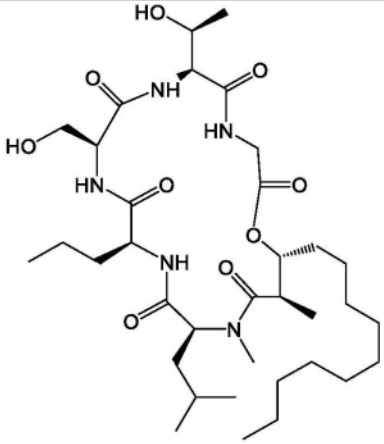
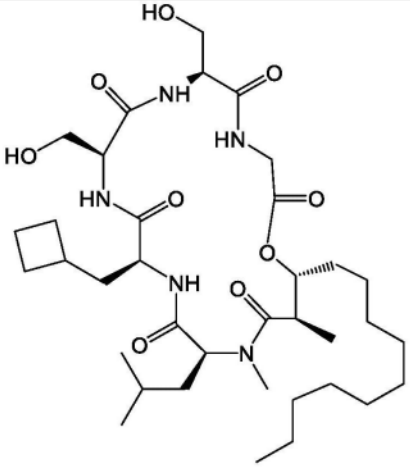
[0542]

32		(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-19-癸基-6-[(1S)-1-羟基乙基]-9-(羟基甲基)-16,18-二甲基-12-[(1S)-1-甲基丙基]-15-丙基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮
33		(3S,6S,9S,12S,15S,18R,19R)-19-癸基-6-[(1S)-1-羟基乙基]-9-(羟基甲基)-15-异丁基-3,16,18-三甲基-12-[(1S)-1-甲基丙基]-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮
34		(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-19-己基-6-[(1S)-1-羟基乙基]-15-异丁基-16,18-二甲基-12-[(1R)-1-甲基丙基]-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮
35		(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-19-十二烷基-6-[(1S)-1-羟基乙基]-9-(羟基甲基)-15-异丁基-16,18-二甲基-12-[(1S)-1-甲基丙基]-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮

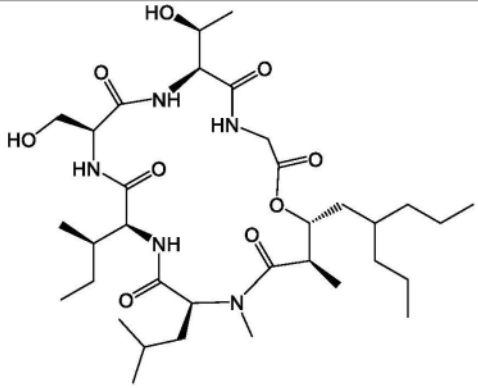
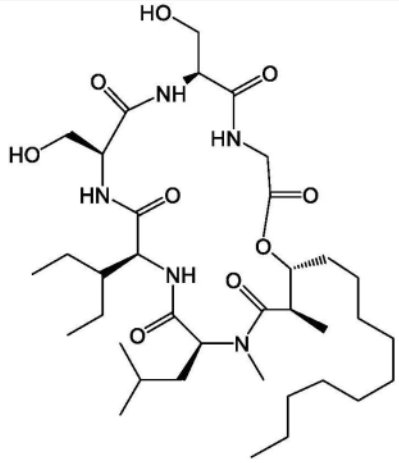
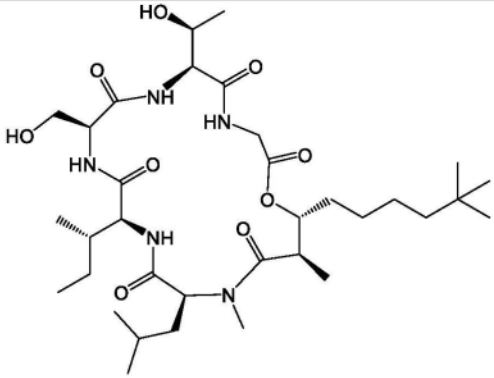
[0543]

36		(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-19-癸基-6,9-双(羟基甲基)-16,18-二甲基-12-[(1S)-1-甲基丙基]-15-丙基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮
37		[(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-19-癸基-9-(羟基甲基)-15-异丁基-16,18-二甲基-12-[(1S)-1-甲基丙基]-2,5,8,11,14,17-六氧代-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-6-基]甲基脲
38		(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-19-癸基-9-(羟基甲基)-15-异丁基-16,18-二甲基-12-[(1S)-1-甲基丙基]-6-(4-哌啶基)-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮

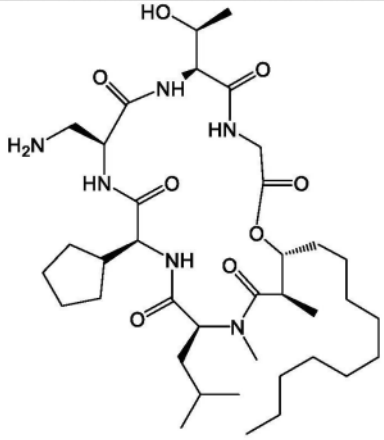
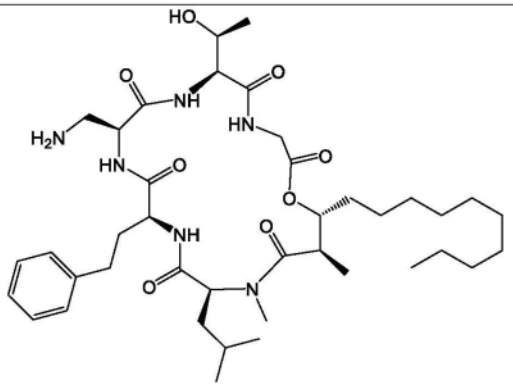
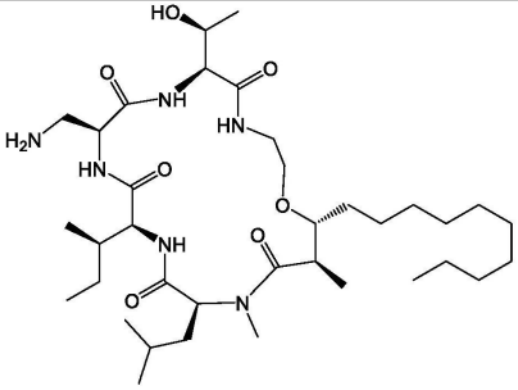
[0544]

39		(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-19-癸基-6,9-双(羟基甲基)-15-异丁基-12-异丙基-16,18-二甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮
40		(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-19-癸基-6-[(1S)-1-羟基乙基]-9-(羟基甲基)-15-异丁基-16,18-二甲基-12-丙基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮
41		(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-12-(环丁基甲基)-19-癸基-6,9-双(羟基甲基)-15-异丁基-16,18-二甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮

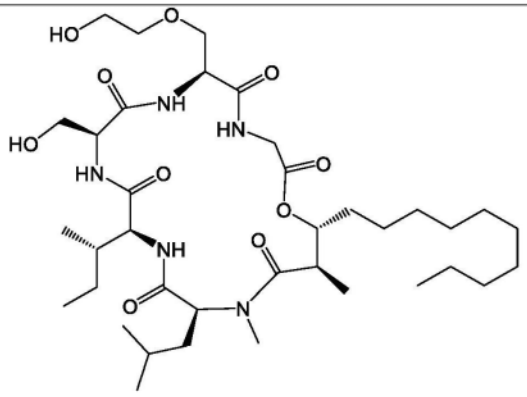
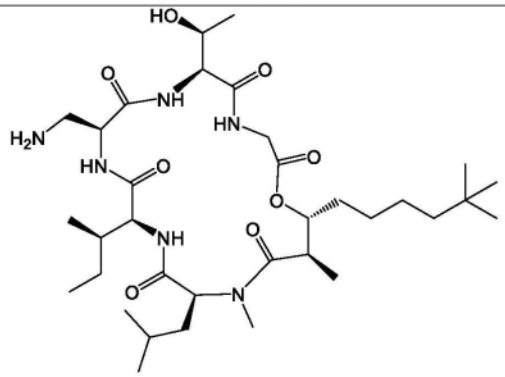
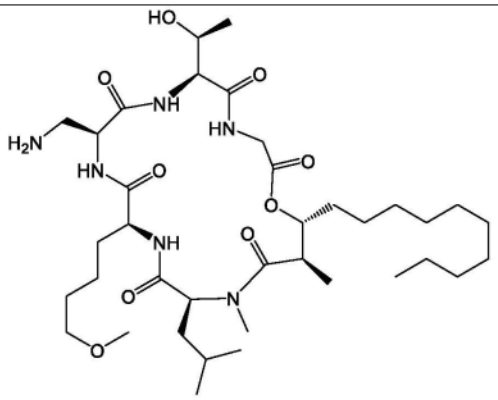
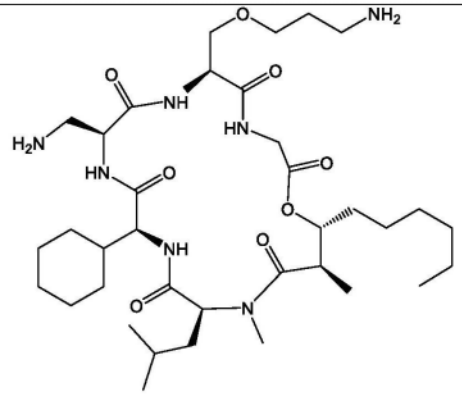
[0545]

42		(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-6-[(1S)-1-羟基乙基]-9-(羟基甲基)-15-异丁基-16,18-二甲基-12-[(1R)-1-甲基丙基]-19-(2-丙基戊基)-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮
43		(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-19-癸基-12-(1-乙基丙基)-6,9-双(羟基甲基)-15-异丁基-16,18-二甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮
44		(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-19-(5,5-二甲基己基)-6-[(1S)-1-羟基乙基]-9-(羟基甲基)-15-异丁基-16,18-二甲基-12-[(1S)-1-甲基丙基]-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮

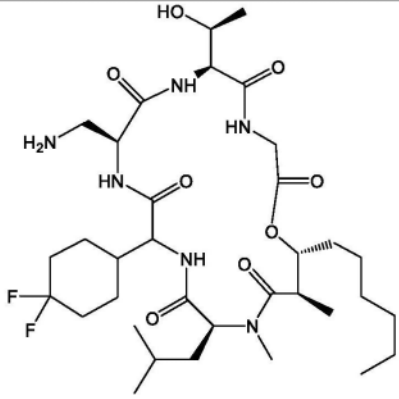
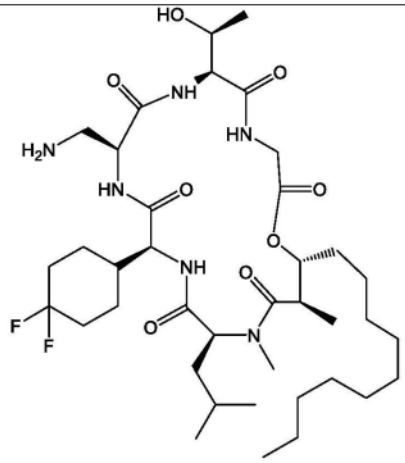
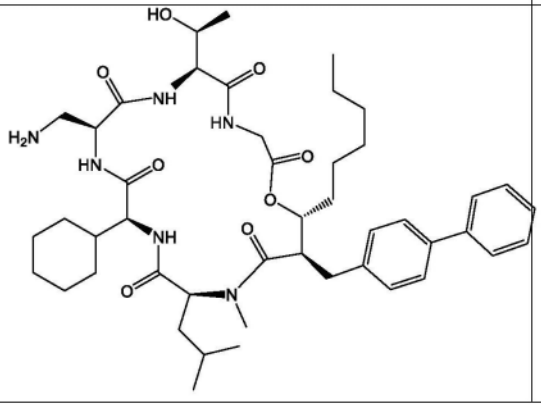
[0546]

45		(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-环戊基-19-癸基-6-[(1S)-1-羟基乙基]-15-异丁基-16,18-二甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮
46		(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-19-癸基-6-[(1S)-1-羟基乙基]-15-异丁基-16,18-二甲基-12-(2-苯基乙基)-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮
47		(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-19-癸基-6-[(1S)-1-羟基乙基]-15-异丁基-16,18-二甲基-12-[(1R)-1-甲基丙基]-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-5,8,11,14,17-五酮

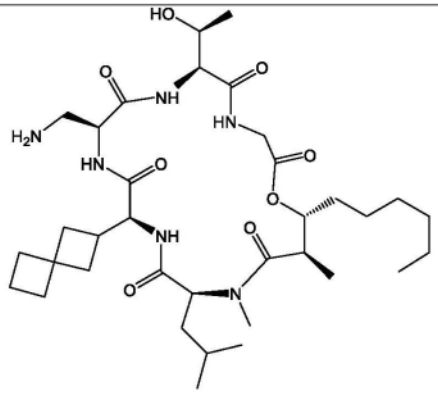
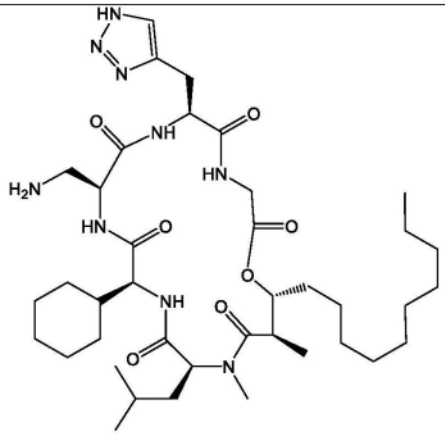
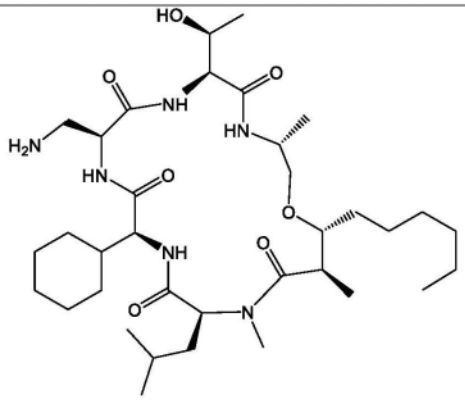
[0547]

48		(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-19-癸基-6-(2-羟基乙氧基甲基)-9-(羟基甲基)-15-异丁基-16,18-二甲基-12-[(1S)-1-甲基丙基]-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮
49		(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-19-(5,5-二甲基己基)-6-[(1S)-1-羟基乙基]-15-异丁基-16,18-二甲基-12-[(1R)-1-甲基丙基]-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮
50		(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-19-癸基-6-[(1S)-1-羟基乙基]-15-异丁基-12-(4-甲氧基丁基)-16,18-二甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮
51		(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-6-(3-氨基丙氧基甲基)-12-环己基-19-己基-15-异丁基-16,18-二甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮

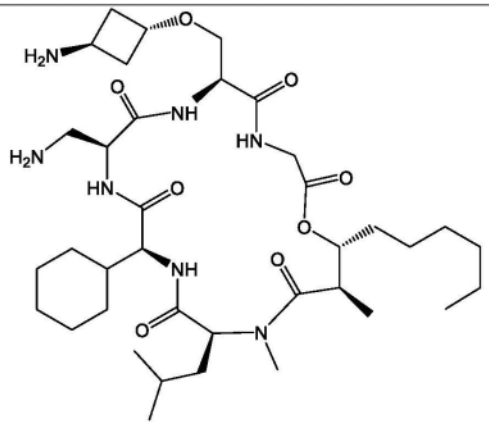
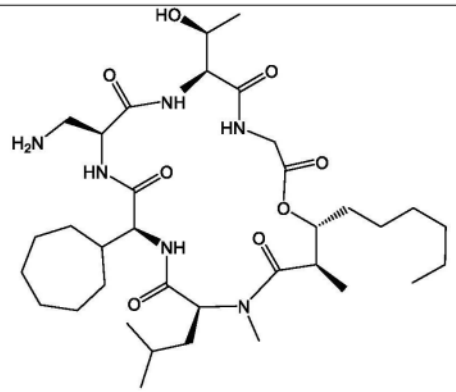
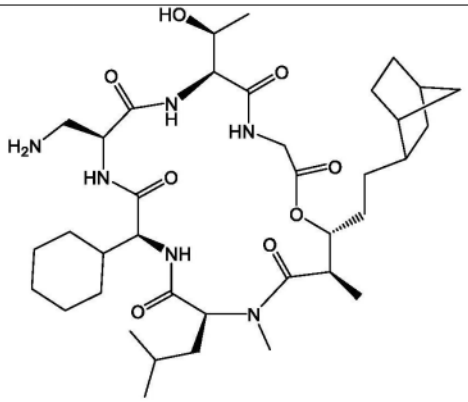
[0548]

52		(6S,9S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-(4,4-二氟环己基)-19-己基-15-异丁基-16,18-二甲基-6-[(1S)-1-羟基乙基]-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮
53		(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-19-癸基-12-(4,4-二氟环己基)-15-异丁基-16,18-二甲基-6-[(1S)-1-羟基乙基]-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮
54		(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-环己基-19-己基-15-异丁基-16-甲基-18-[(4-苯基苯基)甲基]-6-[(1S)-1-羟基乙基]-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮

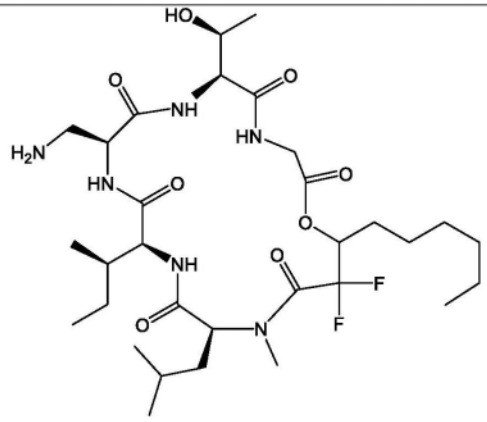
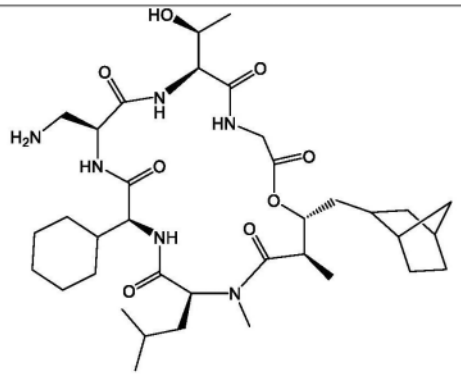
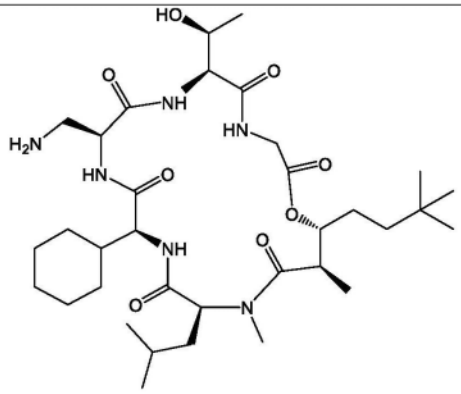
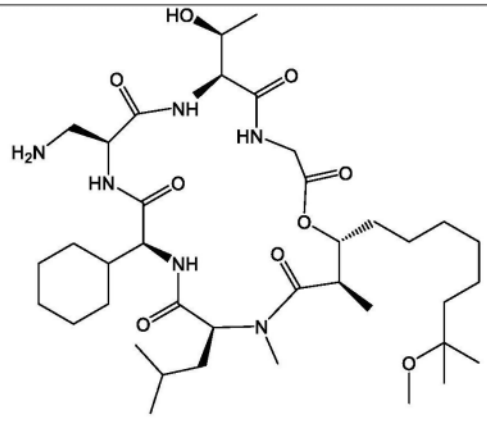
[0549]

55		(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-19-己基-15-异丁基-16,18-二甲基-6-[(1S)-1-羟基乙基]-12-螺[3.3]庚烷-2-基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮
56		(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-环己基-19-癸基-15-异丁基-16,18-二甲基-6-(1H-三唑-4-基甲基)-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮
57		(3R,6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-环己基-19-己基-15-异丁基-3,16,18-三甲基-6-[(1S)-1-羟基乙基]-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-5,8,11,14,17-五酮

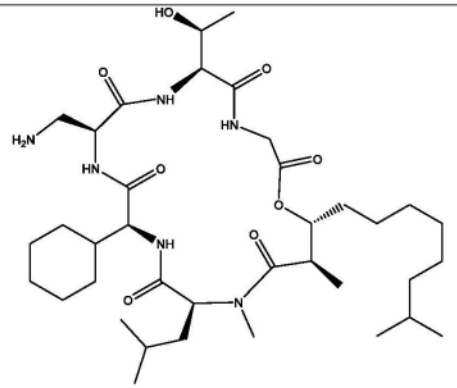
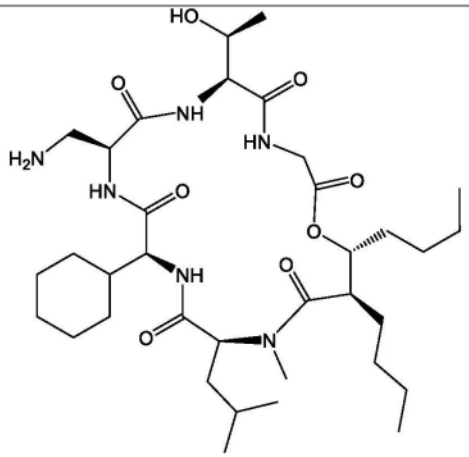
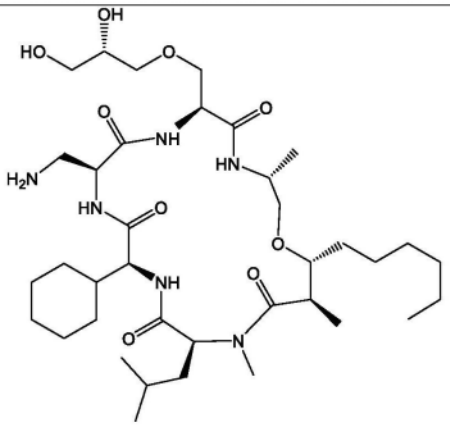
[0550]

58		(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-6-[(3-氨基环丁氧基)甲基]-9-(氨基甲基)-12-环己基-19-己基-15-异丁基-16,18-二甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮
59		(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-环庚基-19-己基-15-异丁基-16,18-二甲基-6-[(1S)-1-羟基乙基]-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮
60		(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-环己基-15-异丁基-16,18-二甲基-19-(2-降冰片烷-2-基乙基)-6-[(1S)-1-羟基乙基]-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮

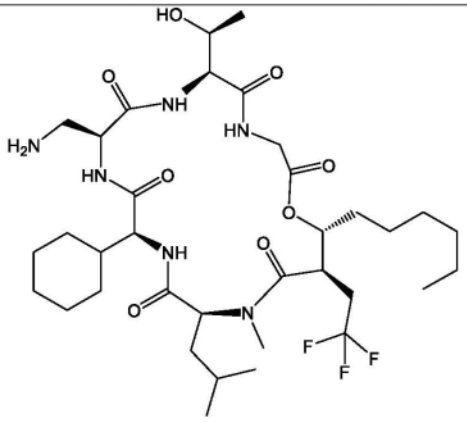
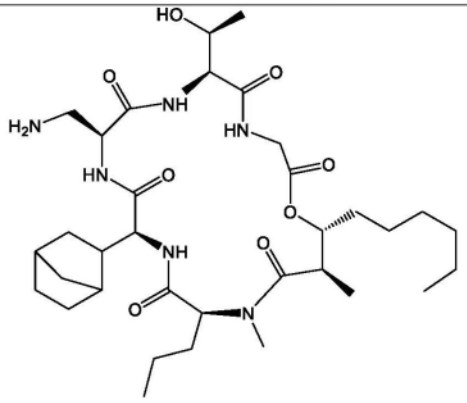
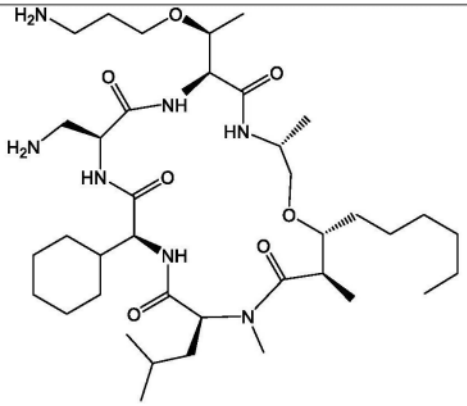
[0551]

61		(6S,9S,12S,15S)-9-(氨基甲基)-18,18-二氟-19-己基-15-异丁基-16-甲基-6-[(1S)-1-羟基乙基]-12-[(1R)-1-甲基丙基]-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮
62		(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-环己基-15-异丁基-16,18-二甲基-19-(降冰片烷-2-基甲基)-6-[(1S)-1-羟基乙基]-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮
63		(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-环己基-19-(3,3-二甲基丁基)-15-异丁基-16,18-二甲基-6-[(1S)-1-羟基乙基]-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮
64		(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-环己基-15-异丁基-19-(7-甲氧基-7-甲基-辛基)-16,18-二甲基-6-[(1S)-1-羟基乙基]-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮

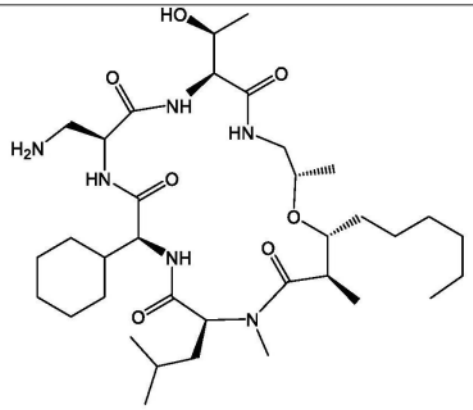
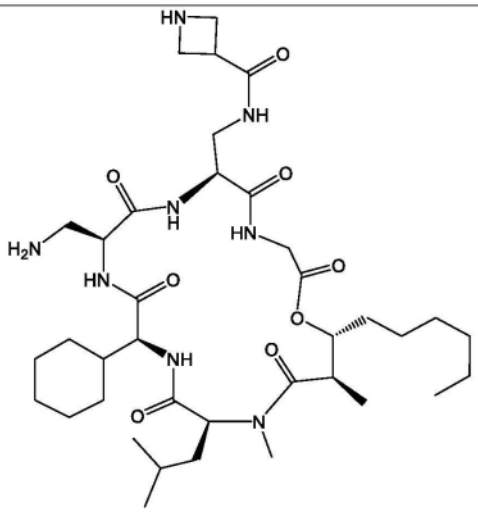
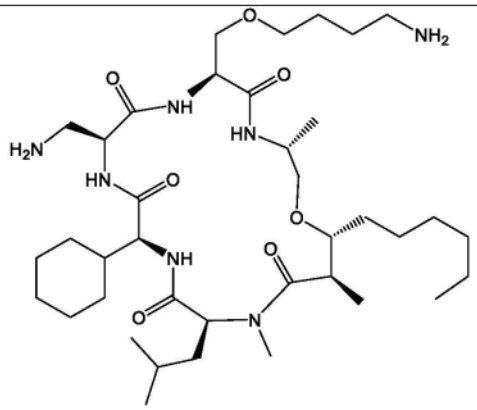
[0552]

65		(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-环己基-15-异丁基-16,18-二甲基-19-(7-甲基辛基)-6-[(1S)-1-羟基乙基]-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮
66		(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-18,19-二丁基-12-环己基-15-异丁基-16-甲基-6-[(1S)-1-羟基乙基]-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮
67		(3R,6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-环己基-19-己基-15-异丁基-3,16,18-三甲基-6-[[(2S)-2,3-二羟基丙氧基]甲基]-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-5,8,11,14,17-五酮

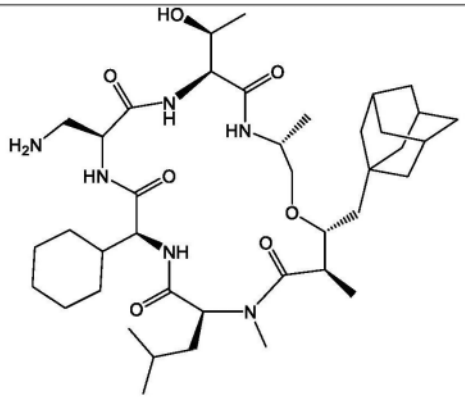
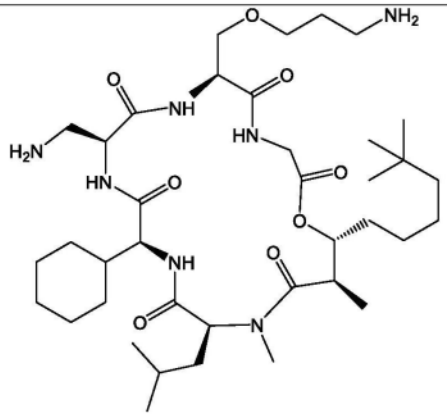
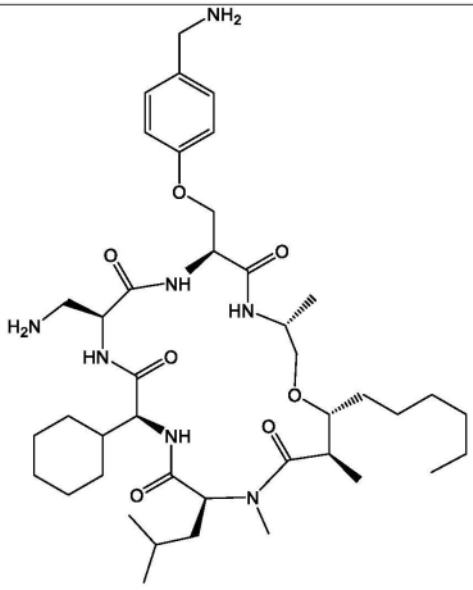
[0553]

68		(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-环己基-19-己基-15-异丁基-16-甲基-6-[(1S)-1-羟基乙基]-18-(2,2,2-三氟乙基)-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮
69		(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-19-己基-16,18-二甲基-12-降冰片烷-2-基-15-丙基-6-[(1S)-1-羟基乙基]-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮
70		(3R,6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-环己基-19-己基-15-异丁基-3,16,18-三甲基-6-[(1S)-1-(3-氨基丙氧基)乙基]-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-5,8,11,14,17-五酮

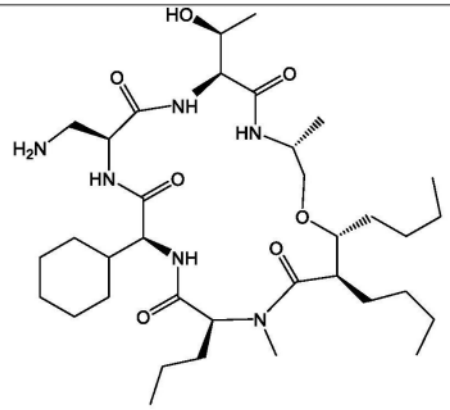
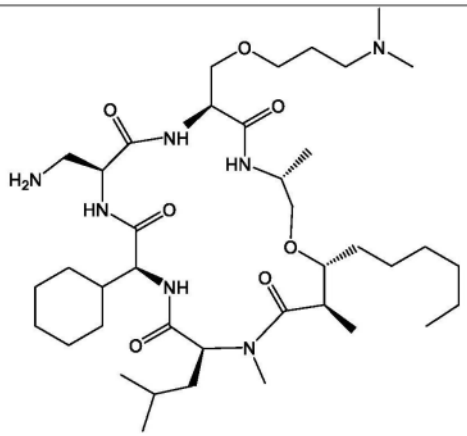
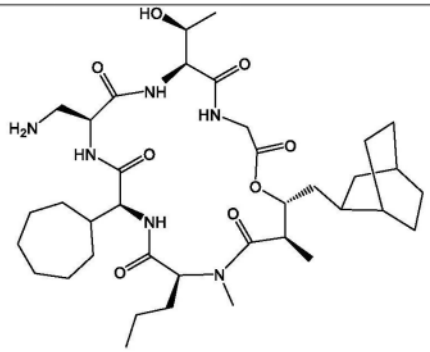
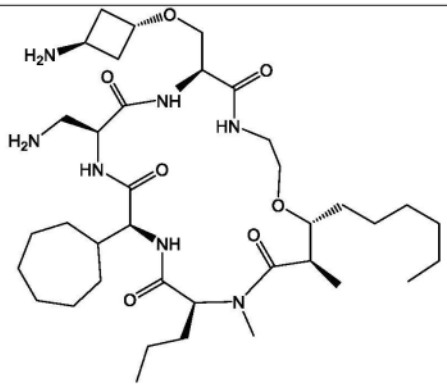
[0554]

71		(2S,6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-环己基-19-己基-15-异丁基-2,16,18-三甲基-6-[(1S)-1-羟基乙基]-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-5,8,11,14,17-五酮
72		N-[[(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-环己基-19-己基-15-异丁基-16,18-二甲基-2,5,8,11,14,17-六氧代-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-6-基]甲基]氮杂环丁烷-3-甲酰胺
73		(3R,6S,9S,12S,15S,18R,19R)-6-(4-氨基丁氧基甲基)-9-(氨基甲基)-12-环己基-19-己基-15-异丁基-3,16,18-三甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-5,8,11,14,17-五酮

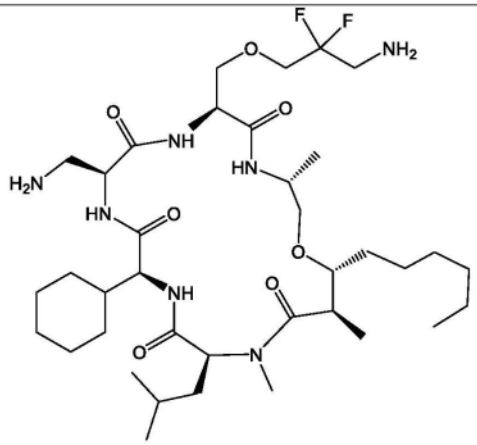
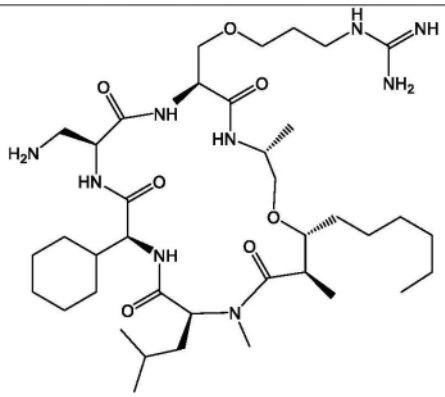
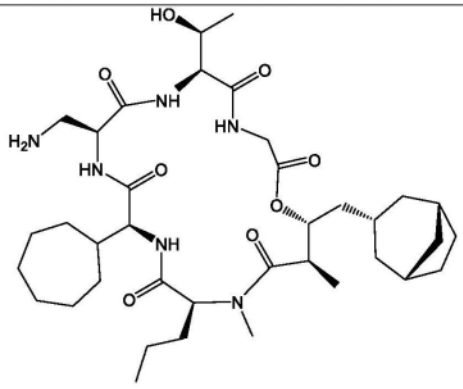
[0555]

74		(3R,6S,9S,12S,15S,18R,19R)-19-(1-金刚烷基甲基)-9-(氨基甲基)-12-环己基-15-异丁基-3,16,18-三甲基-6-[(1S)-1-羟基乙基]-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-5,8,11,14,17-五酮
75		(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-6-(3-氨基丙氧基甲基)-12-环己基-19-(5,5-二甲基己基)-15-异丁基-16,18-二甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮
76		(3R,6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-6-[[4-(氨基甲基)苯氧基]甲基]-12-环己基-19-己基-15-异丁基-3,16,18-三甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-5,8,11,14,17-五酮

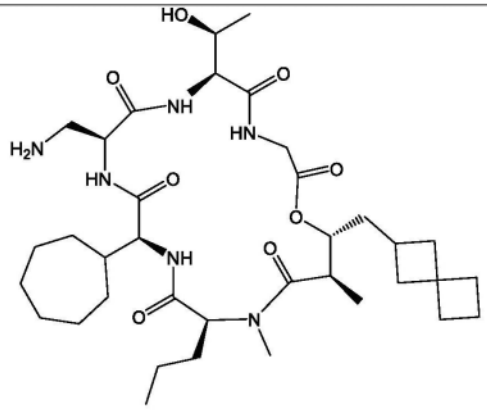
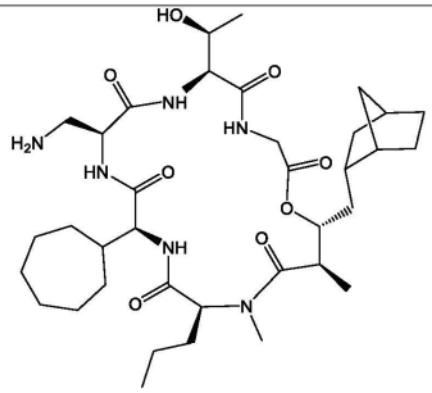
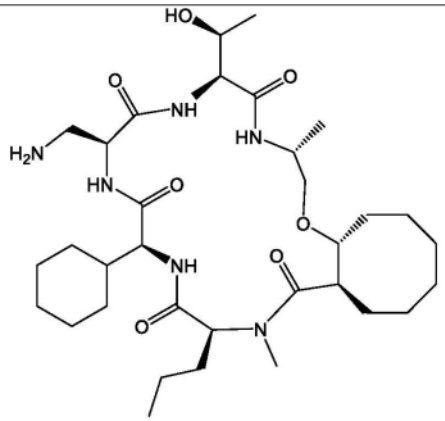
[0556]

77		(3R,6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-18,19-二丁基-12-环己基-3,16-二甲基-15-丙基-6-[(1S)-1-羟基乙基]-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-5,8,11,14,17-五酮
78		(3R,6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-环己基-6-[3-(二甲基氨基)丙氧基甲基]-19-己基-15-异丁基-3,16,18-三甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-5,8,11,14,17-五酮
79		(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-19-(2-双环[2.2.2]辛基甲基)-12-环庚基-16,18-二甲基-15-丙基-6-[(1S)-1-羟基乙基]-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮
80		(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-6-[(3-氨基环丁氧基)甲基]-9-(氨基甲基)-12-环庚基-19-己基-16,18-二甲基-15-丙基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-5,8,11,14,17-五酮

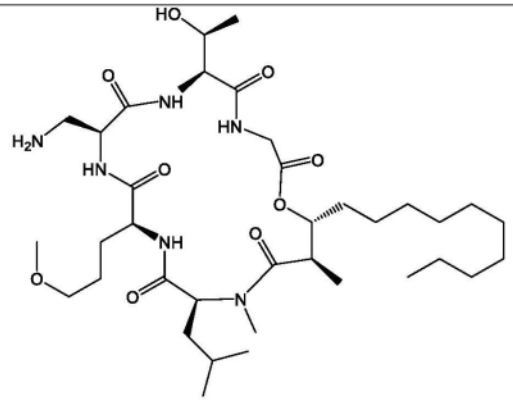
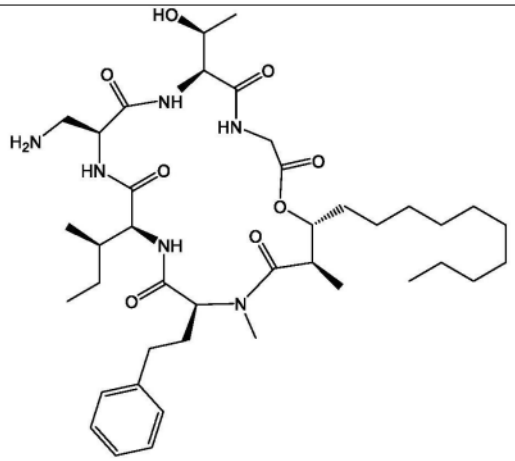
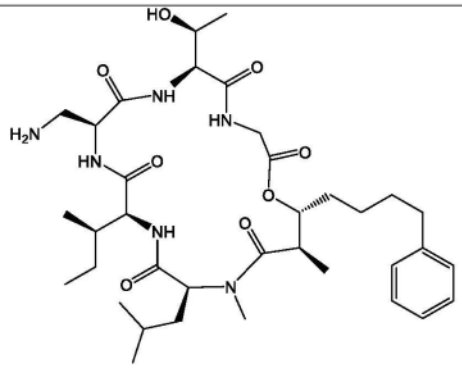
[0557]

81		(3R,6S,9S,12S,15S,18R,19R)-6-[(3-氨基-2,2-二氟-丙氧基)甲基]-9-(氨基甲基)-12-环己基-19-己基-15-异丁基-3,16,18-三甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-5,8,11,14,17-五酮
82		1-[3-[[(3R,6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-环己基-19-己基-15-异丁基-3,16,18-三甲基-5,8,11,14,17-五氧代-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-6-基]甲氧基]丙基]胍
83		(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-环庚基-16,18-二甲基-15-丙基-19-[[(1S,5R)-3-双环[3.2.1]辛基]甲基]-6-[(1S)-1-羟基乙基]-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮

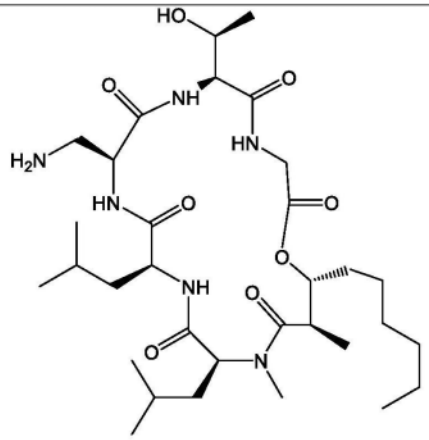
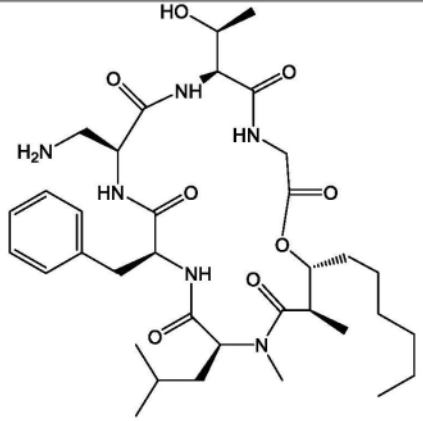
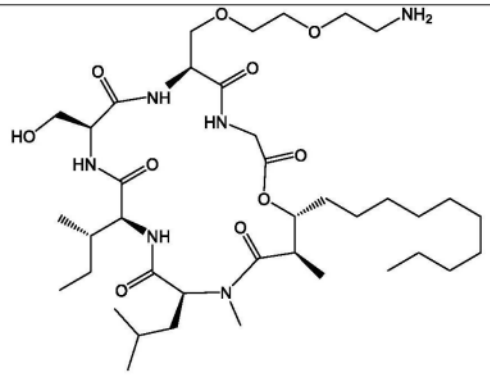
[0558]

84		(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-环庚基-16,18-二甲基-15-丙基-6-[(1S)-1-羟基乙基]-19-(螺[3.3]庚烷-2-基甲基)-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮
85		(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-环庚基-16,18-二甲基-19-(降冰片烷-2-基甲基)-15-丙基-6-[(1S)-1-羟基乙基]-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮
86		(1R,4R,7S,10S,13S,16S,19R)-10-(氨基甲基)-13-环己基-4,17-二甲基-16-丙基-7-[(1S)-1-羟基乙基]-2-氧杂-5,8,11,14,17-五氮杂双环[17.6.0]二十五碳-6,9,12,15,18-五酮

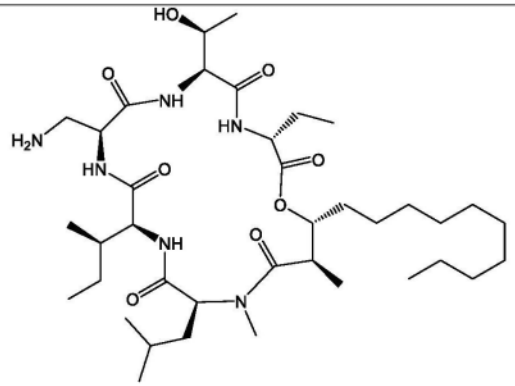
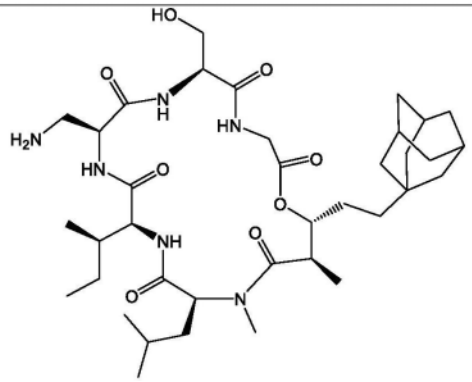
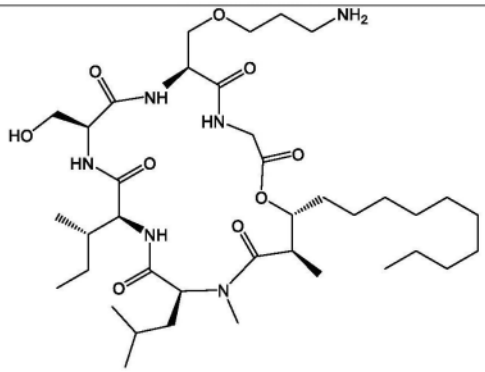
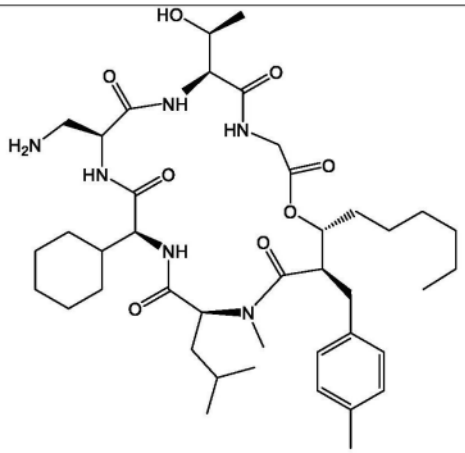
[0559]

87		(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-19-癸基-15-异丁基-12-(3-甲氧基丙基)-16,18-二甲基-6-[(1S)-1-羟基乙基]-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮
88		(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-19-癸基-16,18-二甲基-15-(2-苯基乙基)-6-[(1S)-1-羟基乙基]-12-[(1R)-1-甲基丙基]-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮
89		(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-15-异丁基-16,18-二甲基-19-(4-苯基丁基)-6-[(1S)-1-羟基乙基]-12-[(1R)-1-甲基丙基]-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮

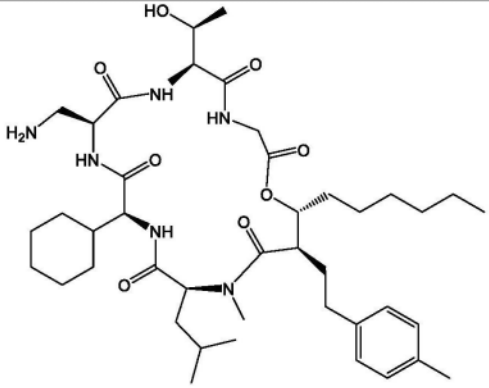
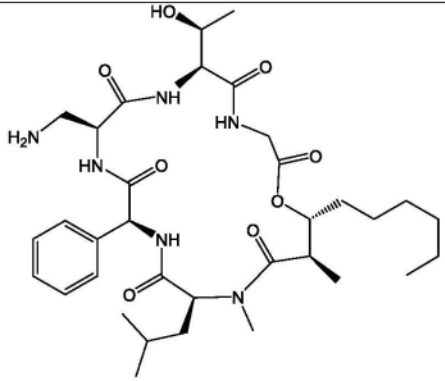
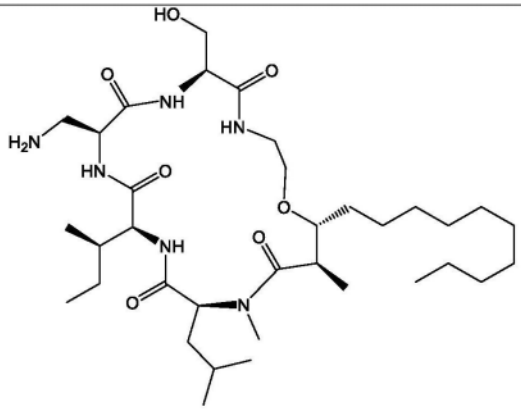
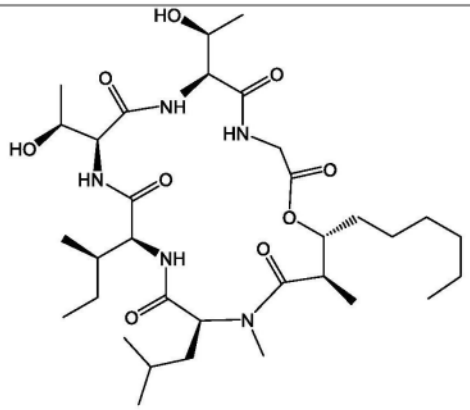
[0560]

90		(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-19-己基-12,15-二异丁基-16,18-二甲基-6-[(1S)-1-羟基乙基]-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮
91		(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-苄基-19-己基-15-异丁基-16,18-二甲基-6-[(1S)-1-羟基乙基]-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮
92		(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-6-[2-(2-氨基乙氧基)乙氧基甲基]-19-癸基-9-(羟基甲基)-15-异丁基-16,18-二甲基-12-[(1S)-1-甲基丙基]-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮

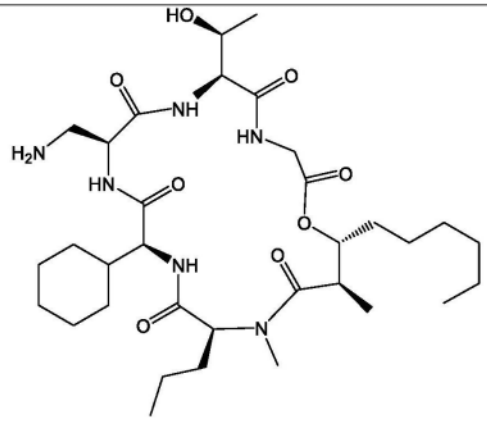
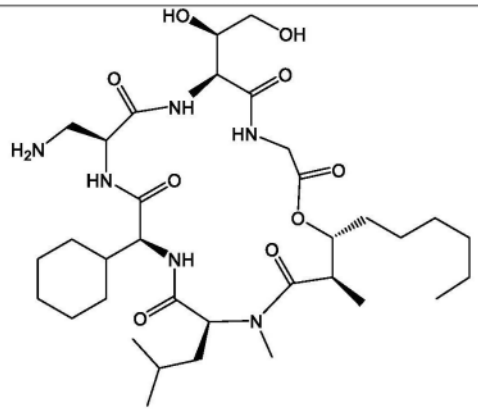
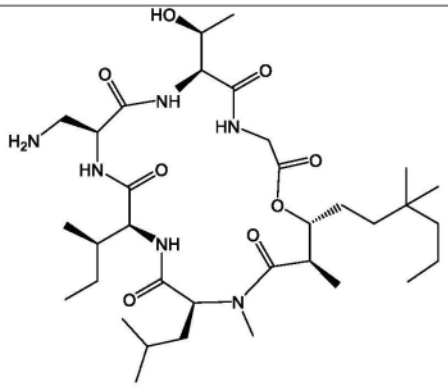
[0561]

93		(3R,6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-19-癸基-3-乙基-15-异丁基-16,18-二甲基-6-[(1S)-1-羟基乙基]-12-[(1R)-1-甲基丙基]-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮
94		(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-19-[2-(1-金刚烷基)乙基]-9-(氨基甲基)-6-(羟基甲基)-15-异丁基-16,18-二甲基-12-[(1R)-1-甲基丙基]-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮
95		(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-6-(3-氨基丙氧基甲基)-19-癸基-9-(羟基甲基)-15-异丁基-16,18-二甲基-12-[(1S)-1-甲基丙基]-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮
96		(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-环己基-19-己基-15-异丁基-16-甲基-18-(对甲苯基甲基)-6-[(1S)-1-羟基乙基]-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮

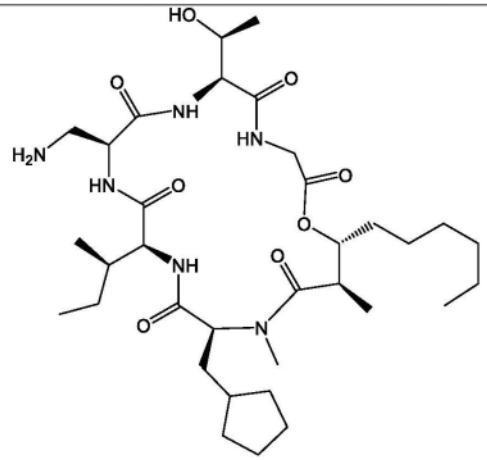
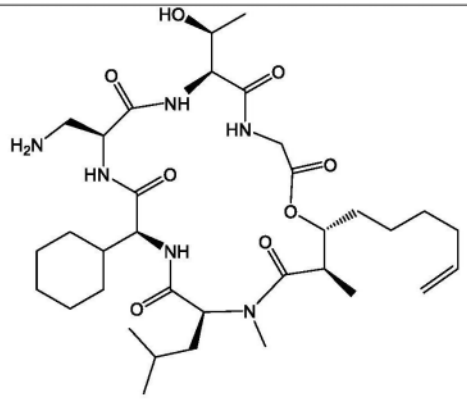
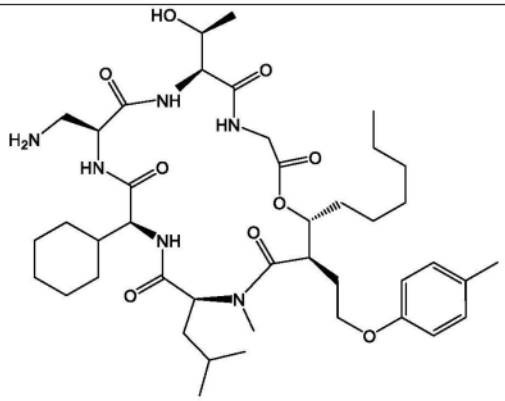
[0562]

97		(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-环己基-19-己基-15-异丁基-16-甲基-18-[2-(对甲苯基)乙基]-6-[(1S)-1-羟基乙基]-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮
98		(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-19-己基-15-异丁基-16,18-二甲基-12-苯基-6-[(1S)-1-羟基乙基]-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮
99		(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-19-癸基-6-(羟基甲基)-15-异丁基-16,18-二甲基-12-[(1R)-1-甲基丙基]-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-5,8,11,14,17-五酮
100		(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-19-己基-15-异丁基-16,18-二甲基-6,9-双[(1S)-1-羟基乙基]-12-[(1R)-1-甲基丙基]-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮

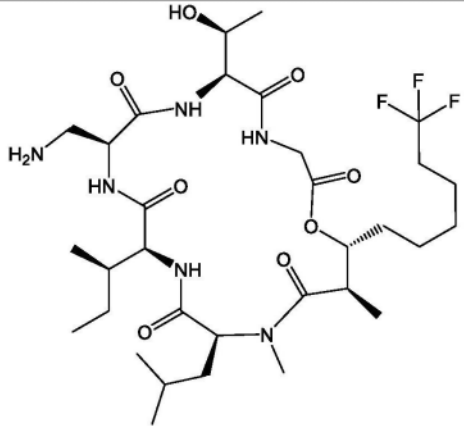
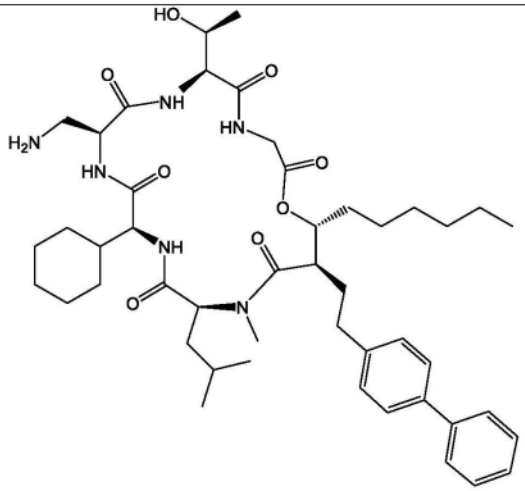
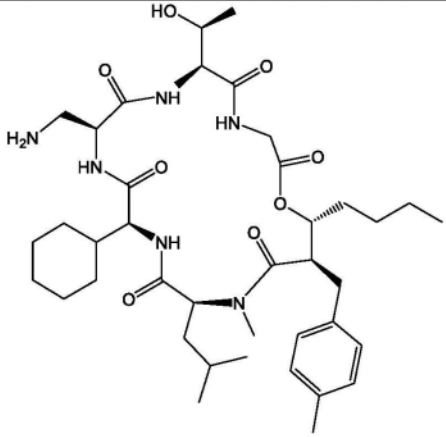
[0563]

101		(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-环己基-19-己基-16,18-二甲基-15-丙基-6-[(1S)-1-羟基乙基]-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮
102		(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-环己基-19-己基-15-异丁基-16,18-二甲基-6-[(1R)-1,2-二羟基乙基]-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮
103		(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-19-(3,3-二甲基己基)-15-异丁基-16,18-二甲基-6-[(1S)-1-羟基乙基]-12-[(1R)-1-甲基丙基]-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮

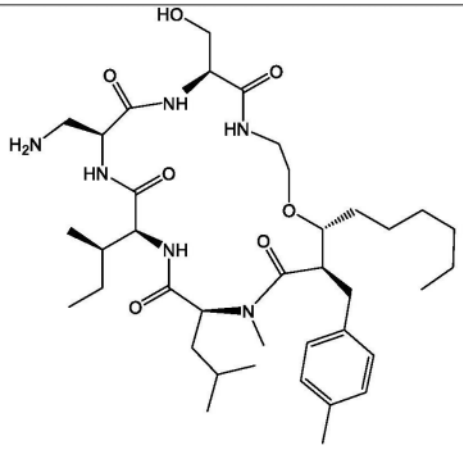
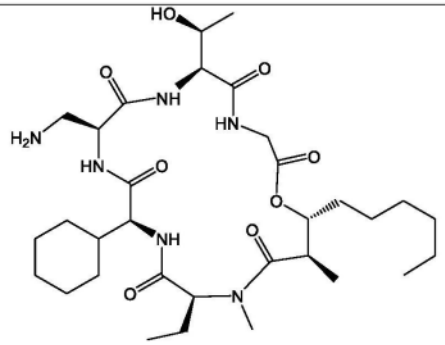
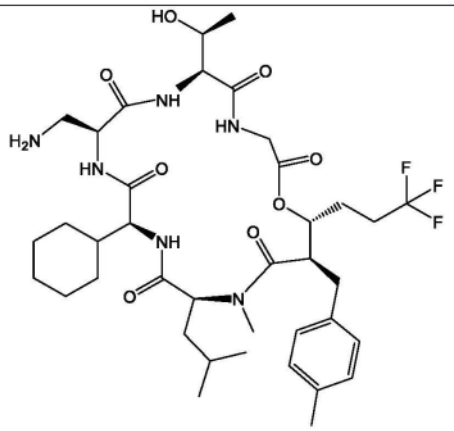
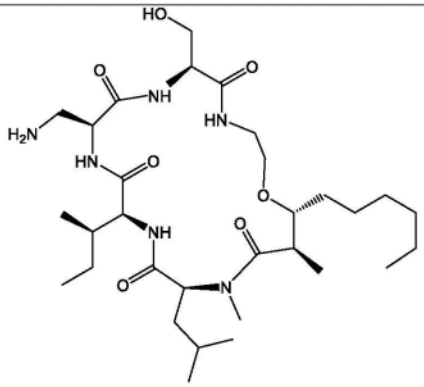
[0564]

104		(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-15-(环戊基甲基)-19-己基-16,18-二甲基-6-[(1S)-1-羟基乙基]-12-[(1R)-1-甲基丙基]-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮
105		(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-环己基-19-己-5-烯基-15-异丁基-16,18-二甲基-6-[(1S)-1-羟基乙基]-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮
106		(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-环己基-19-己基-15-异丁基-16-甲基-18-[2-(4-甲基苯氧基)乙基]-6-[(1S)-1-羟基乙基]-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮

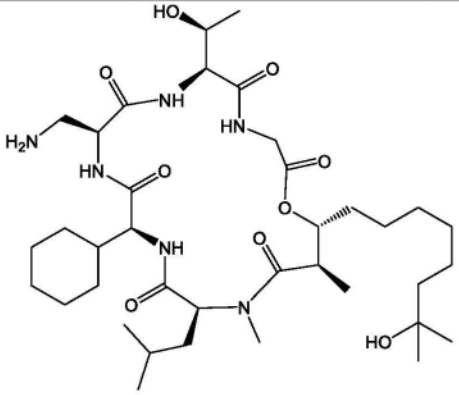
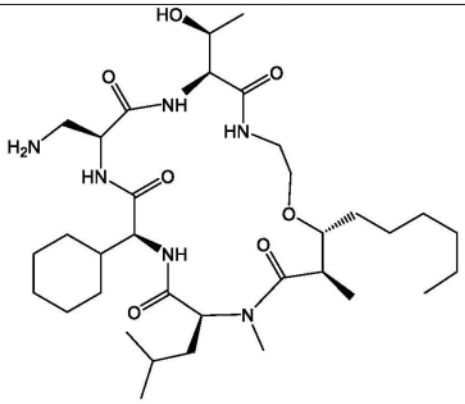
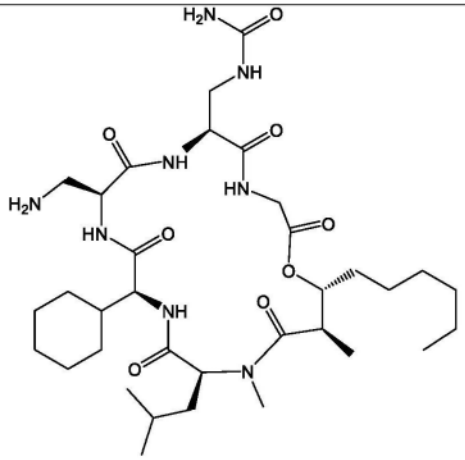
[0565]

107		(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-15-异丁基-16,18-二甲基-6-[(1S)-1-羟基乙基]-12-[(1R)-1-甲基丙基]-19-(6,6,6-三氟己基)-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮
108		(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-环己基-19-己基-15-异丁基-16-甲基-18-[2-(4-苯基苯基)乙基]-6-[(1S)-1-羟基乙基]-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮
109		(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-19-丁基-12-环己基-15-异丁基-16-甲基-18-(对甲苯基甲基)-6-[(1S)-1-羟基乙基]-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮

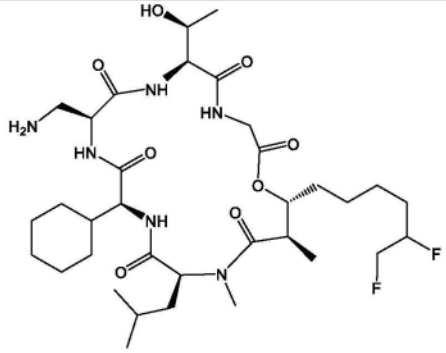
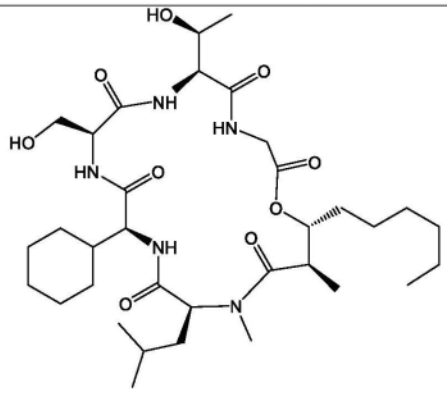
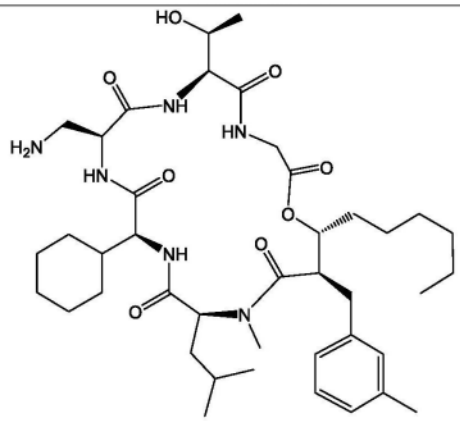
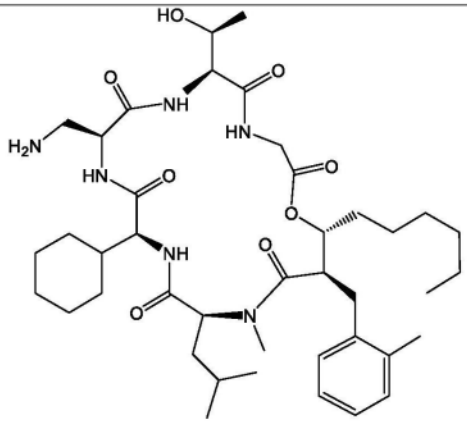
[0566]

110		(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-19-己基-6-(羟基甲基)-15-异丁基-16-甲基-18-(对甲苯基甲基)-12-[(1R)-1-甲基丙基]-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-5,8,11,14,17-五酮
111		(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-环己基-15-乙基-19-己基-16,18-二甲基-6-[(1S)-1-羟基乙基]-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮
112		(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-环己基-15-异丁基-16-甲基-18-(对甲苯基甲基)-6-[(1S)-1-羟基乙基]-19-(3,3,3-三氟丙基)-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮
113		(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-19-己基-6-(羟基甲基)-15-异丁基-16,18-二甲基-12-[(1R)-1-甲基丙基]-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-5,8,11,14,17-五酮

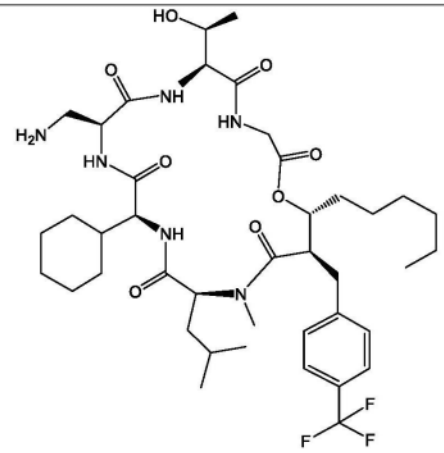
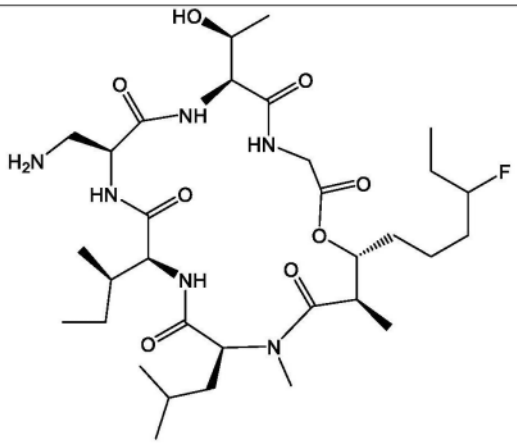
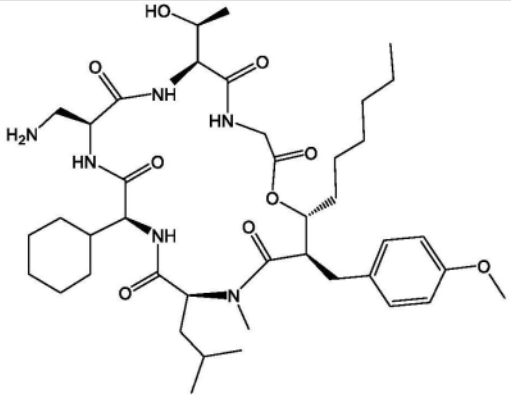
[0567]

114		(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-环己基-19-(7-羟基-7-甲基-辛基)-15-异丁基-16,18-二甲基-6-[(1S)-1-羟基乙基]-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮
115		(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-环己基-19-己基-15-异丁基-16,18-二甲基-6-[(1S)-1-羟基乙基]-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-5,8,11,14,17-五酮
116		[(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-环己基-19-己基-15-异丁基-16,18-二甲基-2,5,8,11,14,17-六氧代-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-6-基]甲基脲

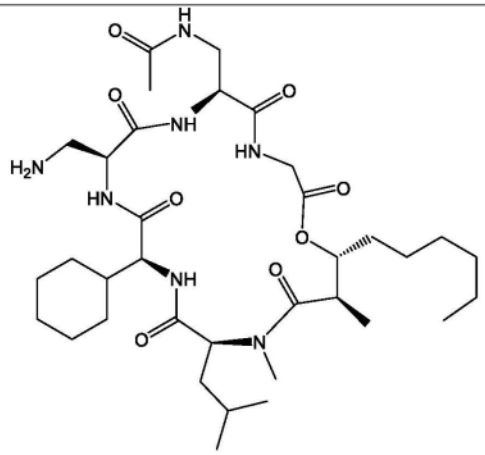
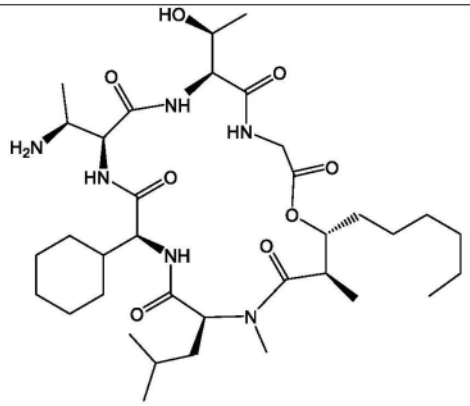
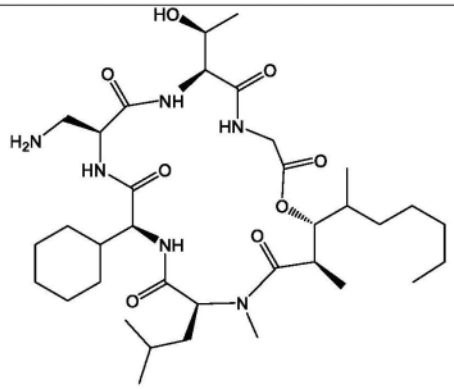
[0568]

117		(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-环己基-19-(5,6-二氟己基)-15-异丁基-16,18-二甲基-6-[(1S)-1-羟基乙基]-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮
118		(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-12-环己基-19-己基-9-(羟基甲基)-15-异丁基-16,18-二甲基-6-[(1S)-1-羟基乙基]-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮
119		(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-环己基-19-己基-15-异丁基-16-甲基-18-(间甲苯基甲基)-6-[(1S)-1-羟基乙基]-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮
120		(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-环己基-19-己基-15-异丁基-16-甲基-18-(邻甲苯基甲基)-6-[(1S)-1-羟基乙基]-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮

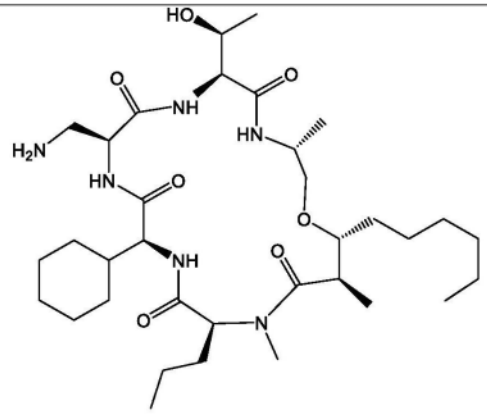
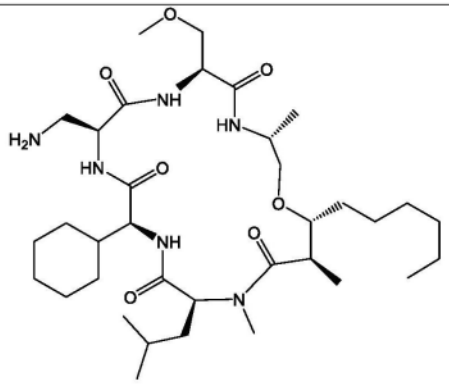
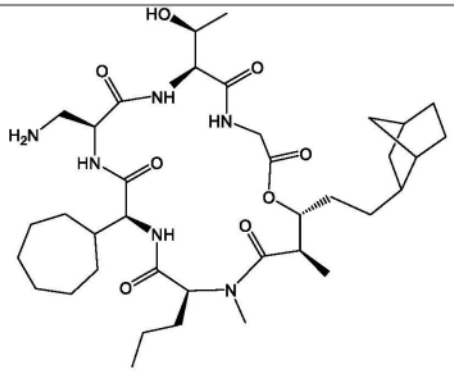
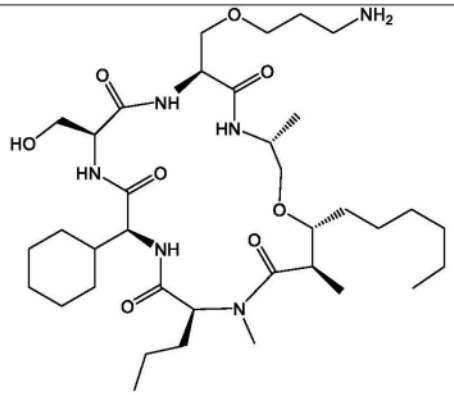
[0569]

121		(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-环己基-19-己基-15-异丁基-16-甲基-6-[(1S)-1-羟基乙基]-18-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮
122		(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-19-(4-氟己基)-15-异丁基-16,18-二甲基-6-[(1S)-1-羟基乙基]-12-[(1R)-1-甲基丙基]-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮
123		(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-环己基-19-己基-6-[(1S)-1-羟基乙基]-15-异丁基-18-[(4-甲氧基苯基)甲基]-16-甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮

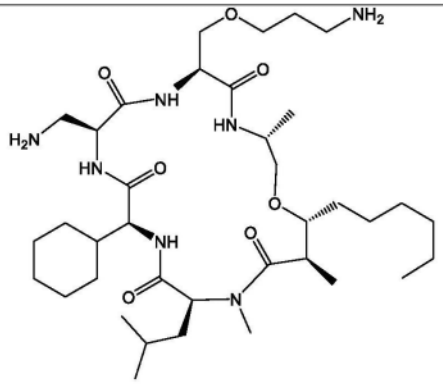
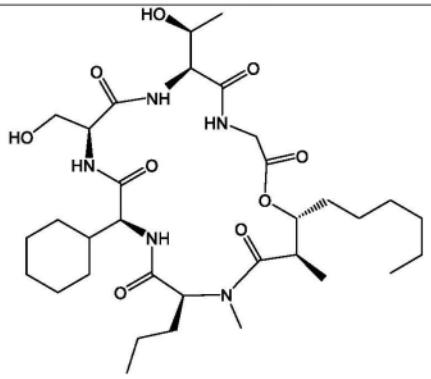
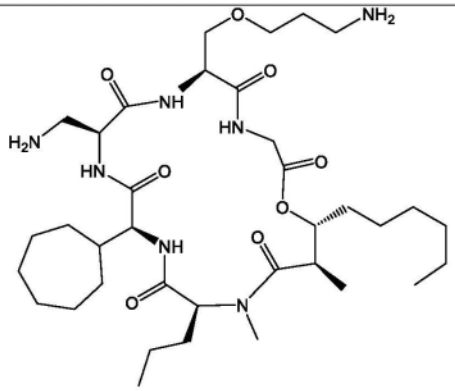
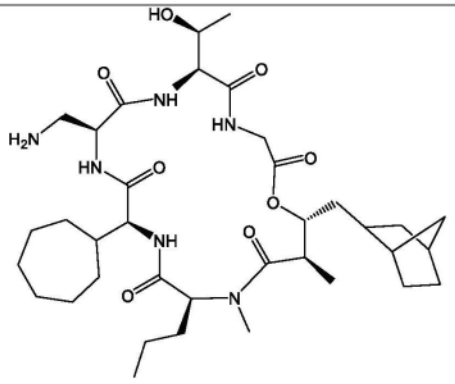
[0570]

124		N-[[(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-环己基-19-己基-15-异丁基-16,18-二甲基-2,5,8,11,14,17-六氧代-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-6-基]甲基]乙酰胺
125		(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-12-环己基-19-己基-15-异丁基-16,18-二甲基-9-[(1S)-1-氨基乙基]-6-[(1S)-1-羟基乙基]-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮
126		(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-环己基-15-异丁基-16,18-二甲基-19-(1-甲基己基)-6-[(1S)-1-羟基乙基]-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮

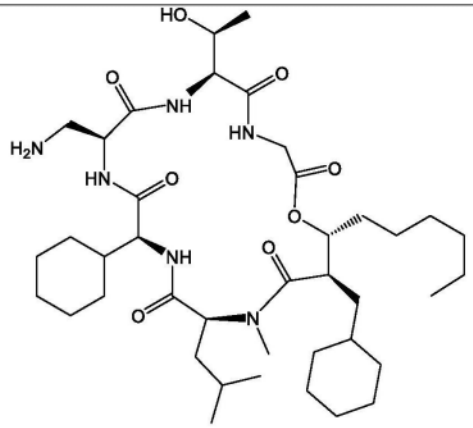
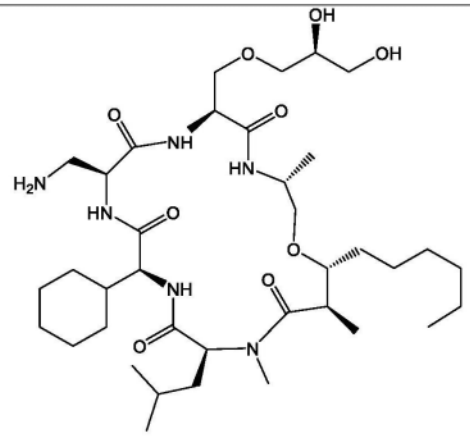
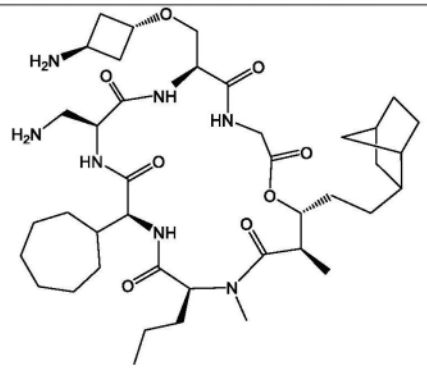
[0571]

127		(3R,6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-环己基-19-己基-3,16,18-三甲基-15-丙基-6-[(1S)-1-羟基乙基]-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-5,8,11,14,17-五酮
128		(3R,6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-环己基-19-己基-15-异丁基-6-(甲氧基甲基)-3,16,18-三甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-5,8,11,14,17-五酮
129		(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-环庚基-16,18-二甲基-19-(2-降冰片烷-2-基乙基)-15-丙基-6-[(1S)-1-羟基乙基]-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮
130		(3R,6S,9S,12S,15S,18R,19R)-6-(3-氨基丙氧基甲基)-12-环己基-19-己基-9-(羟基甲基)-3,16,18-三甲基-15-丙基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-5,8,11,14,17-五酮

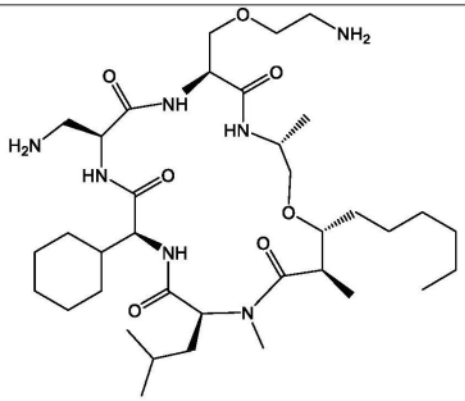
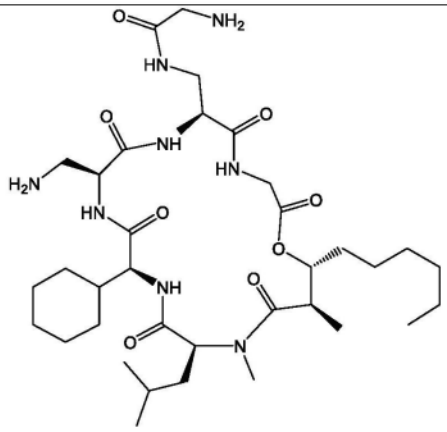
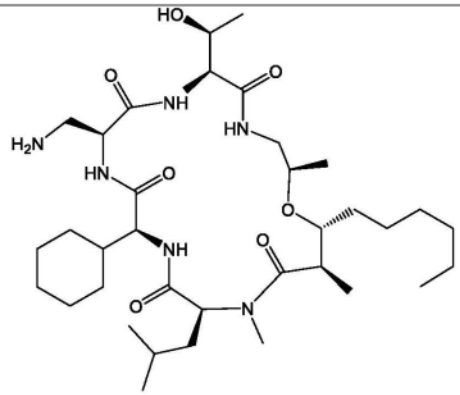
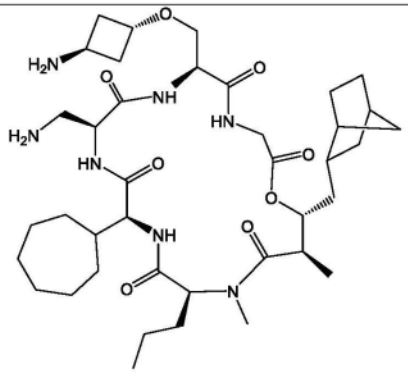
[0572]

131		(3R,6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-6-(3-氨基丙氧基甲基)-12-环己基-19-己基-15-异丁基-3,16,18-三甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-5,8,11,14,17-五酮
132		(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-12-环己基-19-己基-9-(羟基甲基)-16,18-二甲基-15-丙基-6-[(1S)-1-羟基乙基]-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮
133		(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-6-(3-氨基丙氧基甲基)-12-环庚基-19-己基-16,18-二甲基-15-丙基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮
134		(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-环庚基-16,18-二甲基-19-(降冰片烷-2-基甲基)-15-丙基-6-[(1S)-1-羟基乙基]-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮

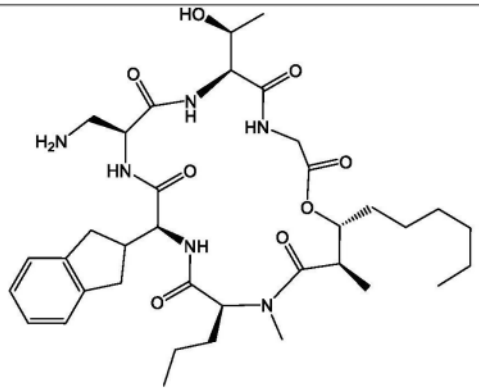
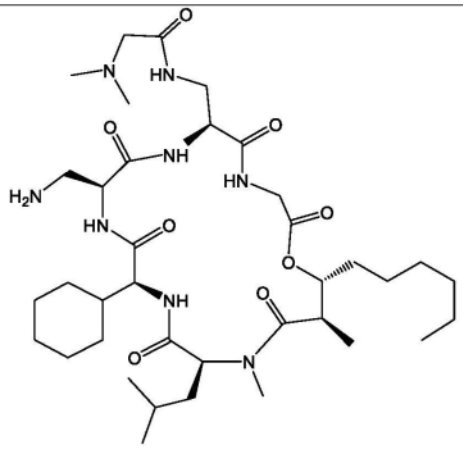
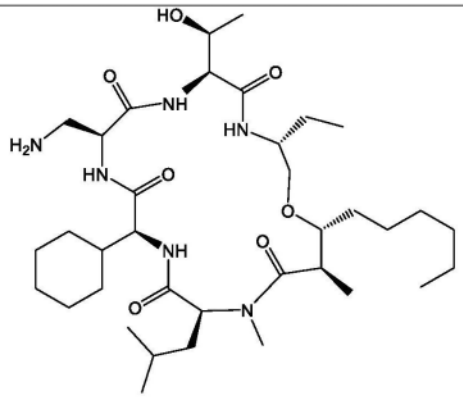
[0573]

135		(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-环己基-18-(环己基甲基)-19-己基-15-异丁基-16-甲基-6-[(1S)-1-羟基乙基]-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮
136		(3R,6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-环己基-19-己基-15-异丁基-3,16,18-三甲基-6-[[(2R)-2,3-二羟基丙氧基]甲基]-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-5,8,11,14,17-五酮
137		(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-6-[(3-氨基环丁氧基)甲基]-9-(氨基甲基)-12-环庚基-16,18-二甲基-19-(2-降冰片烷-2-基乙基)-15-丙基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮

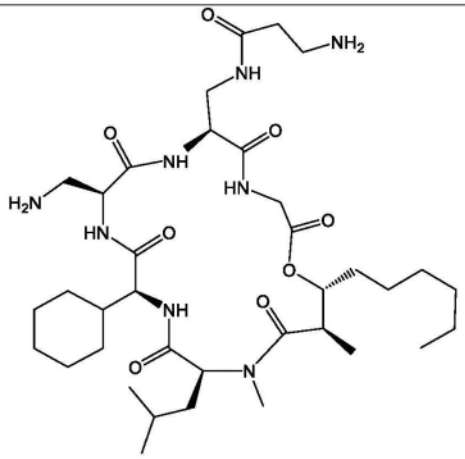
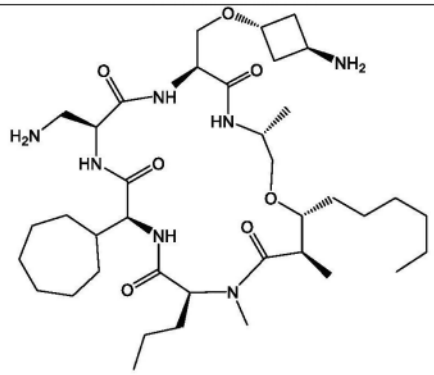
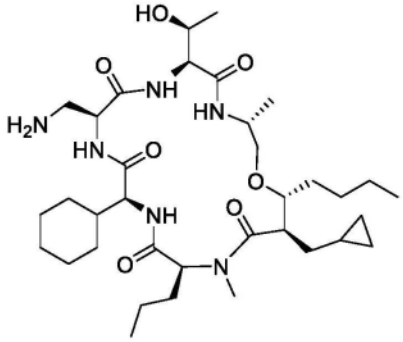
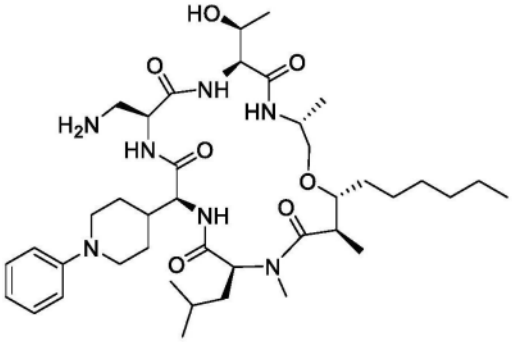
[0574]

138		(3R,6S,9S,12S,15S,18R,19R)-6-(2-氨基乙氧基甲基)-9-(氨基甲基)-12-环己基-19-己基-15-异丁基-3,16,18-三甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-5,8,11,14,17-五酮
139		2-氨基-N-[[(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-环己基-19-己基-15-异丁基-16,18-二甲基-2,5,8,11,14,17-六氧代-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-6-基]甲基]乙酰胺
140		(2R,6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-环己基-19-己基-15-异丁基-2,16,18-三甲基-6-[(1S)-1-羟基乙基]-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-5,8,11,14,17-五酮
141		(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-6-[(3-氨基环丁氧基)甲基]-9-(氨基甲基)-12-环庚基-16,18-二甲基-19-(降冰片烷-2-基甲基)-15-丙基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮

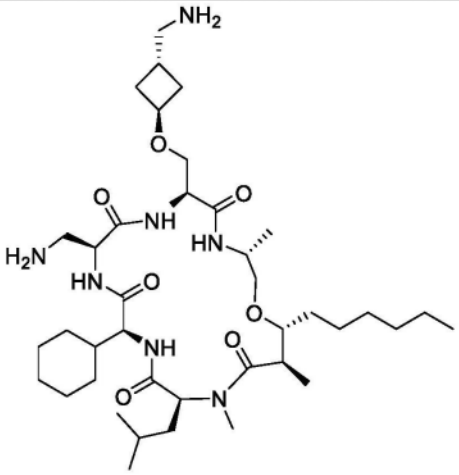
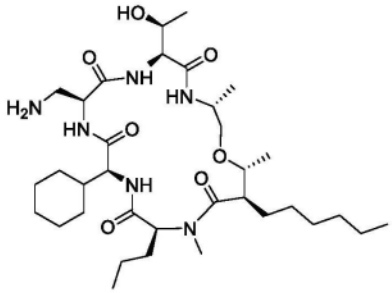
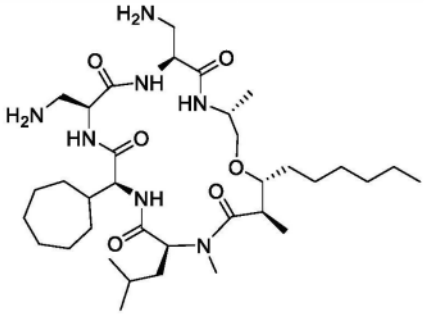
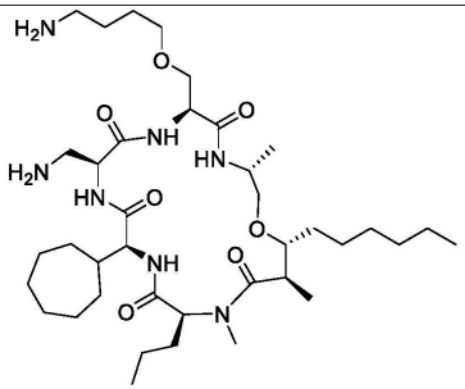
[0575]

142		(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-19-己基-12-茚满-2-基-16,18-二甲基-15-丙基-6-[(1S)-1-羟基乙基]-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮
143		2-(二甲基氨基)-N-[[(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-环己基-19-己基-15-异丁基-16,18-二甲基-2,5,8,11,14,17-六氧代-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-6-基]甲基]乙酰胺
144		(3R,6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-环己基-3-乙基-19-己基-15-异丁基-16,18-二甲基-6-[(1S)-1-羟基乙基]-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-5,8,11,14,17-五酮

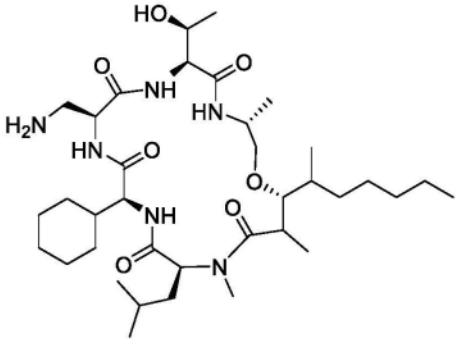
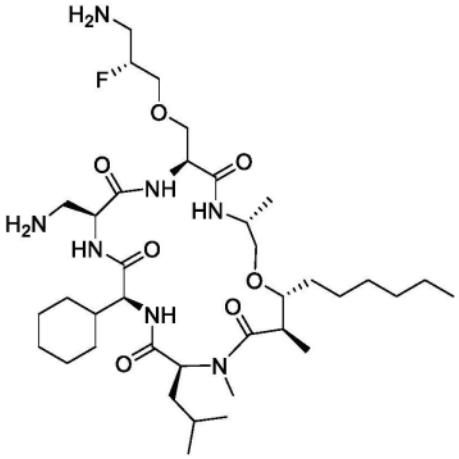
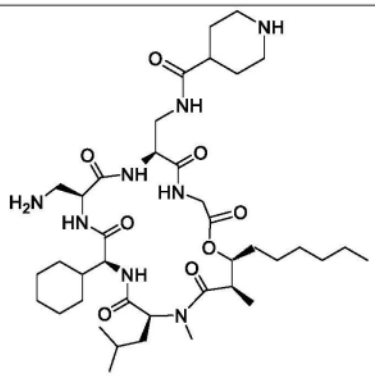
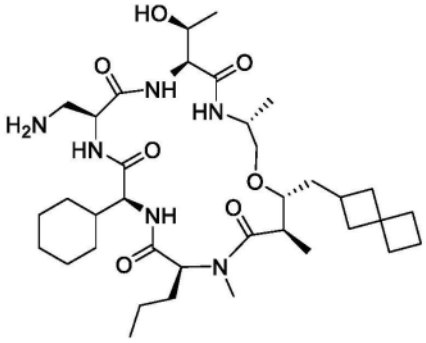
[0576]

145		3-氨基-N-[[(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-环己基-19-己基-15-异丁基-16,18-二甲基-2,5,8,11,14,17-六氧代-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-6-基]甲基]丙酰胺
146		(3R,6S,9S,12S,15S,18R,19R)-6-[(3-氨基环丁氧基)甲基]-9-(氨基甲基)-12-环庚基-19-己基-3,16,18-三甲基-15-丙基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-5,8,11,14,17-五酮
147		(3*R*,6*S*,9*S*,12*S*,15*S*,18*R*,19*R*)-9-(氨基甲基)-19-丁基-12-环己基-18-(环丙基甲基)-6-((S)-1-羟基乙基)-3,16-二甲基-15-丙基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-5,8,11,14,17-五酮
148		(3*R*,6*S*,9*S*,12*S*,15*S*,18*R*,19*R*)-9-(氨基甲基)-19-己基-6-((*S*)-1-羟基乙基)-15-异丁基-3,16,18-三甲基-12-(1-苯基哌啶-4-基)-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-5,8,11,14,17-五酮

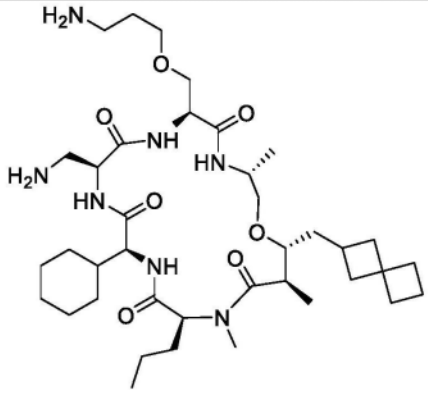
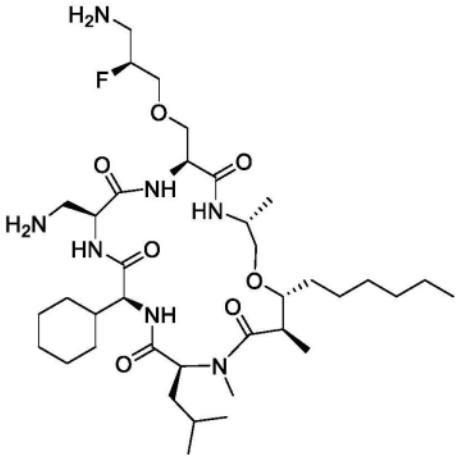
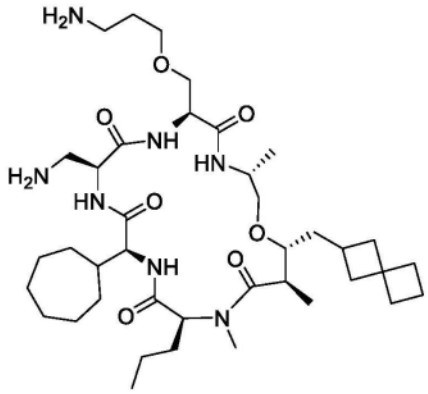
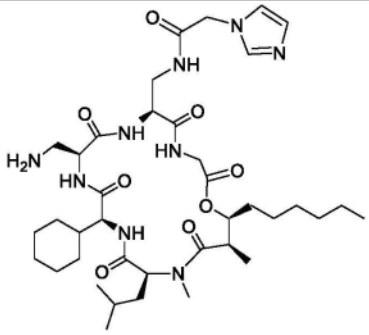
[0577]

149		(3*R*,6*S*,9*S*,12*S*,15*S*,18*R*,19*R*)-9-(氨基甲基)-6-(((1*r*,3*S*)-3-(氨基甲基)环丁氧基)甲基)-12-环己基-19-己基-15-异丁基-3,16,18-三甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-5,8,11,14,17-五酮
150		(3*R*,6*S*,9*S*,12*S*,15*S*,18*R*,19*R*)-9-(氨基甲基)-12-环己基-18-己基-6-((*S*)-1-羟基乙基)-3,16,19-三甲基-15-丙基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-5,8,11,14,17-五酮
151		(3*R*,6*S*,9*S*,12*S*,15*S*,18*R*,19*R*)-6,9-双(氨基甲基)-12-环庚基-19-己基-15-异丁基-3,16,18-三甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-5,8,11,14,17-五酮
152		(3*R*,6*S*,9*S*,12*S*,15*S*,18*R*,19*R*)-6-((4-氨基丁氧基)甲基)-9-(氨基甲基)-12-环庚基-19-己基-3,16,18-三甲基-15-丙基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-5,8,11,14,17-五酮

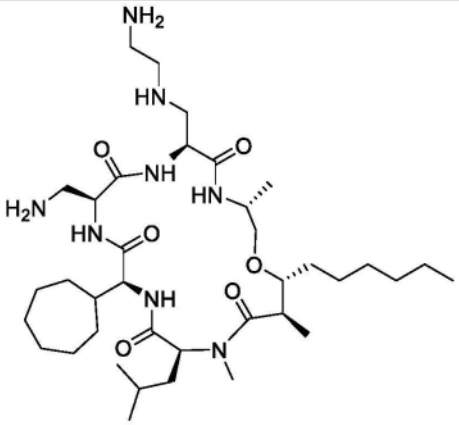
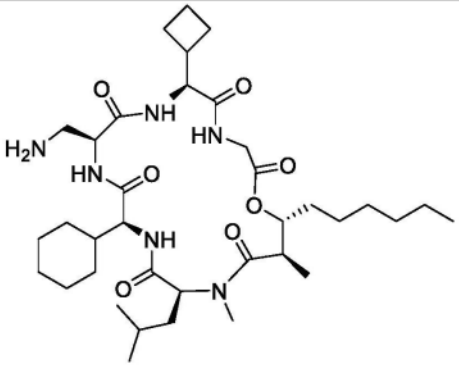
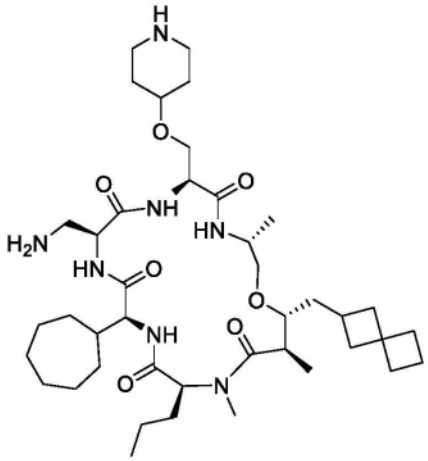
[0578]

153		(3*R*,6*S*,9*S*,12*S*,15*S*,19*R*)-9-(氨基甲基)-12-环己基-19-(庚烷-2-基)-6-((*S*)-1-羟基乙基)-15-异丁基-3,16,18-三甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-5,8,11,14,17-五酮
154		(3*R*,6*S*,9*S*,12*S*,15*S*,18*R*,19*R*)-6-(((*R*)-3-氨基-2-氟丙氧基)甲基)-9-(氨基甲基)-12-环己基-19-己基-15-异丁基-3,16,18-三甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-5,8,11,14,17-五酮
155		*N*-[[(6*S*,9*S*,12*S*,15*S*,18*R*,19*R*)-9-(氨基甲基)-12-环己基-19-己基-15-异丁基-16,18-二甲基-2,5,8,11,14,17-六氧代-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-6-基]甲基]哌啶-4-甲酰胺
156		(3*R*,6*S*,9*S*,12*S*,15*S*,18*R*,19*R*)-9-(氨基甲基)-12-环己基-6-((*S*)-1-羟基乙基)-3,16,18-三甲基-15-丙基-19-(螺[3.3]庚烷-2-基甲基)-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-5,8,11,14,17-五酮

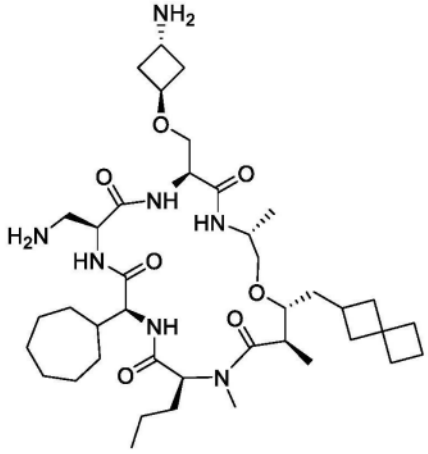
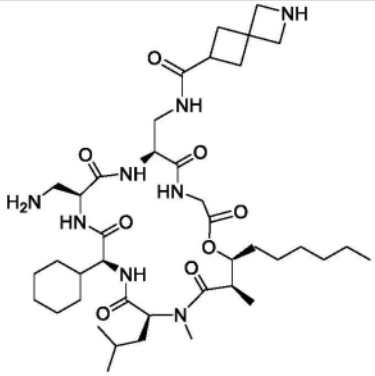
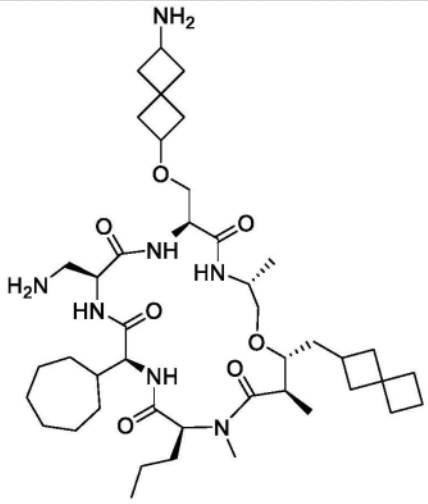
[0579]

157		(3*R*,6*S*,9*S*,12*S*,15*S*,18*R*,19*R*)-9-(氨基甲基)-6-((3-氨基丙氧基)甲基)-12-环己基-3,16,18-三甲基-15-丙基-19-(螺[3.3]庚烷-2-基甲基)-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-5,8,11,14,17-五酮
158		(3*R*,6*S*,9*S*,12*S*,15*S*,18*R*,19*R*)-6-(((*S*)-3-氨基-2-氟丙氧基)甲基)-9-(氨基甲基)-12-环己基-19-己基-15-异丁基-3,16,18-三甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-5,8,11,14,17-五酮
159		(3*R*,6*S*,9*S*,12*S*,15*S*,18*R*,19*R*)-9-(氨基甲基)-6-((3-氨基丙氧基)甲基)-12-环庚基-3,16,18-三甲基-15-丙基-19-(螺[3.3]庚烷-2-基甲基)-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-5,8,11,14,17-五酮
160		*N*-[[(6*S*,9*S*,12*S*,15*S*,18*R*,19*R*)-9-(氨基甲基)-12-环己基-19-己基-15-异丁基-16,18-二甲基-2,5,8,11,14,17-六氧代-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-6-基]甲基]-2-咪唑-1-基-乙酰胺

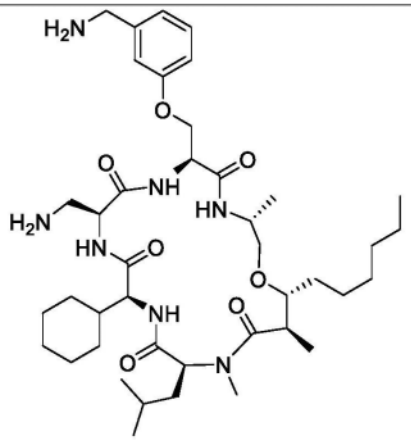
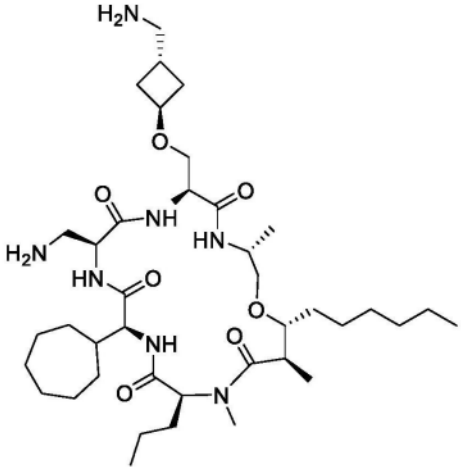
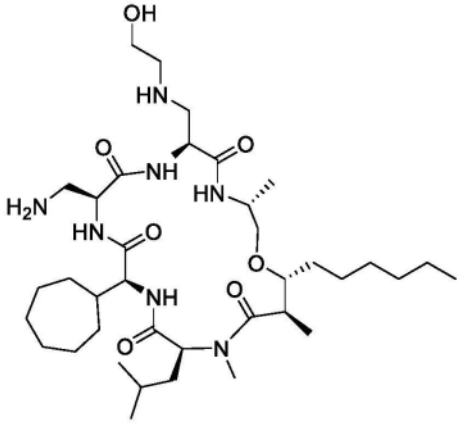
[0580]

161		(3*R*,6*S*,9*S*,12*S*,15*S*,18*R*,19*R*)-6-[(2-氨基乙基氨基)甲基]-9-(氨基甲基)-12-环庚基-19-己基-15-异丁基-3,16,18-三甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-5,8,11,14,17-五酮
162		(6*S*,9*S*,12*S*,15*S*,18*R*,19*R*)-9-(氨基甲基)-6-环丁基-12-环己基-19-己基-15-异丁基-16,18-二甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮
163		(3*R*,6*S*,9*S*,12*S*,15*S*,18*R*,19*R*)-9-(氨基甲基)-12-环庚基-3,16,18-三甲基-6-((哌啶-4-基氧基)甲基)-15-丙基-19-(螺[3.3]庚烷-2-基甲基)-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-5,8,11,14,17-五酮

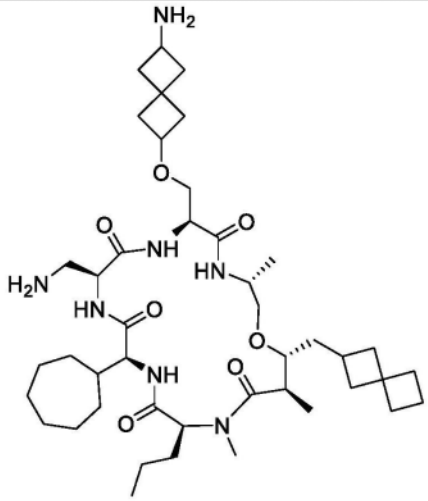
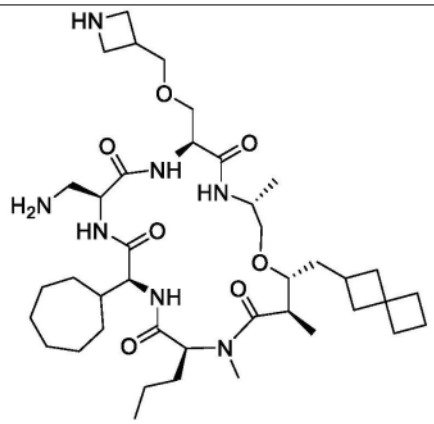
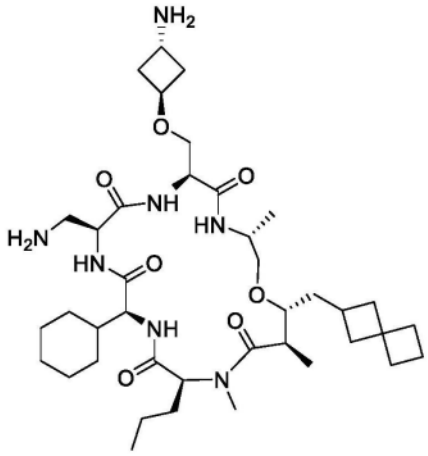
[0581]

164		(3*R*,6*S*,9*S*,12*S*,15*S*,18*R*,19*R*)-6-(((1*r*,3*S*)-3-氨基环丁氧基)甲基)-9-(氨基甲基)-12-环庚基-3,16,18-三甲基-15-丙基-19-(螺[3.3]庚烷-2-基甲基)-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-5,8,11,14,17-五酮
165		*N*-[[(6*S*,9*S*,12*S*,15*S*,18*R*,19*R*)-9-(氨基甲基)-12-环己基-19-己基-15-异丁基-16,18-二甲基-2,5,8,11,14,17-六氧代-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-6-基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-甲酰胺
166		(3*R*,6*S*,9*S*,12*S*,15*S*,18*R*,19*R*)-9-(氨基甲基)-6-(((6-氨基螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)甲基)-12-环庚基-3,16,18-三甲基-15-丙基-19-(螺[3.3]庚烷-2-基甲基)-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-5,8,11,14,17-五酮

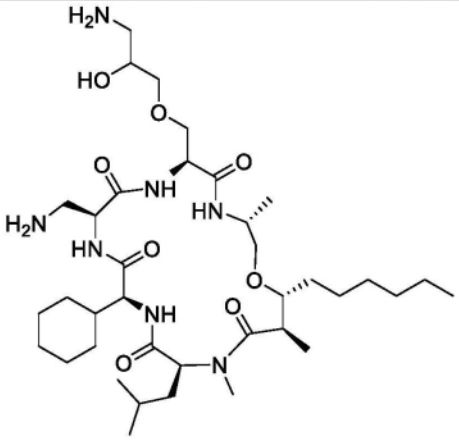
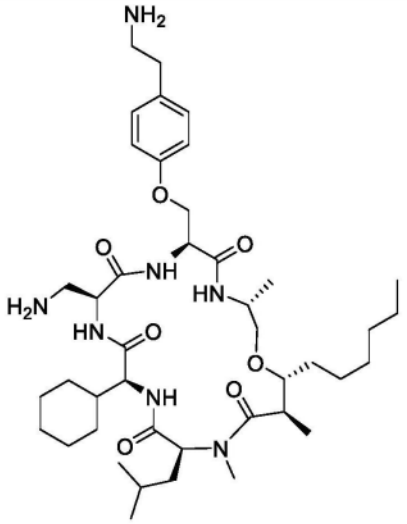
[0582]

167		(3*R*,6*S*,9*S*,12*S*,15*S*,18*R*,19*R*)-9-(氨基甲基)-6-((3-(氨基甲基)苯氧基)甲基)-12-环己基-19-己基-15-异丁基-3,16,18-三甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-5,8,11,14,17-五酮
168		(3*R*,6*S*,9*S*,12*S*,15*S*,18*R*,19*R*)-9-(氨基甲基)-6-(((1*r*,3*S*)-3-(氨基甲基)环丁氧基)甲基)-12-环庚基-19-己基-3,16,18-三甲基-15-丙基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-5,8,11,14,17-五酮
169		(3*R*,6*S*,9*S*,12*S*,15*S*,18*R*,19*R*)-9-(氨基甲基)-12-环庚基-19-己基-6-(((2-羟基乙基)氨基)甲基)-15-异丁基-3,16,18-三甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-5,8,11,14,17-五酮

[0583]

170		(3*R*,6*S*,9*S*,12*S*,15*S*,18*R*,19*R*)-9-(氨基甲基)-6-(((6-氨基螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)甲基)-12-环庚基-3,16,18-三甲基-15-丙基-19-(螺[3.3]庚烷-2-基甲基)-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-5,8,11,14,17-五酮
171		(3*R*,6*S*,9*S*,12*S*,15*S*,18*R*,19*R*)-9-(氨基甲基)-6-((氮杂环丁烷-3-基甲氧基)甲基)-12-环庚基-3,16,18-三甲基-15-丙基-19-(螺[3.3]庚烷-2-基甲基)-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-5,8,11,14,17-五酮
172		(3*R*,6*S*,9*S*,12*S*,15*S*,18*R*,19*R*)-6-(((1*r*,3*S*)-3-氨基环丁氧基)甲基)-9-(氨基甲基)-12-环己基-3,16,18-三甲基-15-丙基-19-(螺[3.3]庚烷-2-基甲基)-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-5,8,11,14,17-五酮

[0584]

173		(3*R*,6*S*,9*S*,12*S*,15*S*,18*R*,19*R*)-6-((3-氨基-2-羟基丙氧基)甲基)-9-(氨基甲基)-12-环己基-19-己基-15-异丁基-3,16,18-三甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-5,8,11,14,17-五酮
174		(3*R*,6*S*,9*S*,12*S*,15*S*,18*R*,19*R*)-6-((4-(2-氨基乙基)苯氧基)甲基)-9-(氨基甲基)-12-环己基-19-己基-15-异丁基-3,16,18-三甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-5,8,11,14,17-五酮

[0585] 本文公开的化合物的其它形式

[0586] 异构体/立体异构体

[0587] 在一些实施方案中,本文所述的化合物作为几何异构体存在。在一些实施方案中,本文所述的化合物具有一条或多条双键。本文给出的化合物包括所有的顺式(cis)、反式(trans)、syn、anti、entgegen(E)和zusammen(Z)异构体以及其相应的混合物。在一些情况中,本文所述的化合物具有一个或多个手性中心,各中心以R构型或S构型存在。本文所述的化合物包括所有的非对映异构体、对映异构体和差向异构形式以及其相应的混合物。在本文提供的化合物和方法的另外实施方案中,由单个制备步骤、合并或互换获得的对映异构体和/或非对映异构体的混合物可用于本文所述的应用。在一些实施方案中,本文所述的化合物如下制备成它们的单独立体异构体:使化合物的外消旋混合物与具有旋光活性的拆分试剂反应形成一对非对映异构化合物,分离非对映异构体,和回收具有旋光活性的对映异构体。在一些实施方案中,可解离的复合物是优选的。在一些实施方案中,非对映异构体具有不同的物理性质(例如熔点、沸点、溶解度、反应活性等),通过利用这些不同进行分离。在一些实施方案中,非对映异构体通过手性色谱法或优选通过基于溶解度差异的分离/拆分技术进行分离。在一些实施方案中,然后回收旋光活性纯的对映异构体和拆分剂。

[0588] 标记化合物

[0589] 在一些实施方案中,本文所述的化合物以它们的同位素标记的形式存在。在一些实施方案中,本文公开的方法包括通过施用这类同位素标记的化合物来治疗疾病的方法。

在一些实施方案中,本文公开的方法包括通过施用作为药物组合物的这类同位素标记的化合物来治疗疾病的方法。因此,在一些实施方案中,本文公开的化合物包括同位素标记的化合物,其除了如下事实等同于本文所述的那些:一个或多个原子被具有与自然界通常发现的原子质量或质量数不同的原子质量或质量数的原子所替换。可并入本文所述的化合物或溶剂合物或立体异构体的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟和氯的同位素,分别例如^{2}H、^{3}H、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{18}O、^{17}O、^{31}P、^{32}P、^{35}S、^{18}F和^{36}Cl。一些同位素标记的化合物,例如其中并入了放射性同位素如^{3}H和^{14}C的那些,可用于药物和/或底物组织分布分析。氚化、即^{3}H和碳-14、即^{14}C同位素是特别优选的,因为它们易于制备和检测。而且,用重同位素如氘、即^{2}H置换产生了一些来自于更高代谢稳定性的有利性质,例如体内半衰期增加或剂量需要降低。在一些实施方案中,同位素标记的化合物或其可药用盐、溶剂合物或立体异构体通过任意适宜的方法制备。

[0590] 在一些实施方案中,本文所述的化合物通过其它方式标记,包括但不限于使用发色团或荧光部分、生物发光标记或化学发光标签。

[0591] 可药用盐

[0592] 在一些实施方案中,本文所述的化合物作为它们的可药用盐存在。在一些实施方案中,本文公开的方法包括通过施用这类可药用盐来治疗疾病的方法。在一些实施方案中,本文公开的方法包括通过施用作为药物组合物的这类可药用盐来治疗疾病的方法。

[0593] 在一些实施方案中,本文所述的化合物具有酸性或碱性基团,因此与任意数目的无机或有机碱和无机和有机酸反应形成可药用盐。在一些实施方案中,这些盐在本文公开的化合物的最终分离和纯化期间原位制备,或通过分别地将游离形式的纯化化合物与适宜的酸或碱反应和分离由此获得的盐来制备。

[0594] 可药用盐的实例包括通过本文所述的化合物与矿物酸、有机酸或无机碱的反应制备的那些盐,这类盐包括乙酸盐、丙烯酸盐、己二酸盐、海藻酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸氢盐、溴化物、丁酸盐、丁炔-1,4-二酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、己酸盐、辛酸盐、氯苯甲酸盐、氯化物、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、癸酸盐、二葡萄糖酸盐、二氢磷酸盐、二硝基苯甲酸盐、十二烷基硫酸盐、乙烷磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、乙醇酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、己炔-1,6-二酸盐、羟基苯甲酸盐、γ-羟基丁酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、2-羟基乙烷磺酸盐、碘化物、异丁酸盐、乳酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、扁桃酸盐、偏磷酸盐、甲磺酸盐、甲氧基苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、一氢磷酸盐、1-萘磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、棕榈酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、焦硫酸盐、焦磷酸盐、丙炔酸盐、酞酸盐、苯基乙酸盐、苯基丁酸盐、丙磺酸盐、水杨酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、亚硫酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、磺酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸十一烷酸盐(tosylateundeconate)和二甲苯磺酸盐。

[0595] 而且,本文所述的化合物可以制成通过使化合物的游离碱形式与可药用无机或有机酸反应形成的可药用盐,所述无机或有机酸包括但不限于无机酸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、偏磷酸等;和有机酸如乙酸、丙酸、己酸、环戊烷丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、琥珀酸、苹果酸、马来酸、富马酸、对甲苯磺酸、酒石酸、三氟乙酸、柠檬酸、苯甲酸、3-(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、芳基磺酸、甲磺酸、乙磺酸、1,2-乙二磺酸、2-羟

基乙磺酸、苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲基双环-[2.2.2]辛-2-烯-1-甲酸、葡庚糖酸、4,4'-亚甲基双-(3-羟基-2-烯-1-甲酸)、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、叔丁基乙酸、月桂基硫酸、葡糖酸、谷氨酸、羟基萘甲酸、水杨酸、硬脂酸和粘康酸。

[0596] 在一些实施方案中,含有游离酸基团的本文所述的那些化合物与具有可药用金属阳离子的适宜碱如氢氧化物、碳酸盐、碳酸氢盐、硫酸盐或与氨或与可药用有机伯、仲、叔或季胺反应。代表性的盐包括碱金属或碱土金属盐,如锂、钠、钾、钙和镁和铝盐等。碱的解释性实例包括氢氧化钠、氢氧化钾、胆碱氢氧化物、碳酸钠、$N^+(C_{1-4}$烷基$)_4$等。

[0597] 可用于形成碱加成盐的代表性有机胺包括乙胺、二乙胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌嗪等。应当理解,本文所述的化合物还包括它们所含有的任意碱性含氮基团的季化。在一些实施方案中,可溶于或分散于水或油中的产物是通过这类季化获得的。

[0598] 溶剂合物

[0599] 在一些实施方案中,本文所述的化合物作为溶剂合物存在。本公开内容提供了通过施用这类溶剂合物进行的治疗疾病的方法。本公开内容还提供了通过施用作为药物组合物的这类溶剂合物进行的治疗疾病的方法。溶剂合物含有化学计算量或非化学计算量的溶剂,在一些实施方案中在用可药用溶剂如水、乙醇等结晶的过程中形成。当溶剂是水时形成水合物,当溶剂是醇是形成醇合物。本文所述的化合物的溶剂合物可以在本文所述的方法期间常规地制备或形成。仅作为举例,本文所述的化合物的水合物可以通过采用有机溶剂、包括但不限于二噁烷、四氢呋喃或甲醇的有机溶剂由水性/有机溶剂混合物中重结晶来常规地制备。另外,本文提供的化合物可以以非溶剂化以及溶剂化形式存在。通常,对于本文提供的化合物和方法的目的而言,溶剂化形式被认为等同于非溶剂化形式。

[0600] 互变异构体

[0601] 在一些情况中,化合物作为互变异构体存在。本文所述的化合物包括本文所述的式子中所有可能的互变异构体。互变异构体是通过氢原子的迁移可相互转化的化合物,伴有单键和相邻双键的转换。在可能产生互变异构的价键重排中,将存在互变异构体的化学平衡。包括了本文公开的化合物的所有互变异构形式。互变异构体的精确比例取决于多种因素,包括温度、溶剂和pH。

[0602] 治疗方法

[0603] 本文还公开了治疗需要该治疗的哺乳动物的方法,该方法包括以足以给哺乳动物提供有益作用的频率和持续时间给哺乳动物施用抗细菌有效量的任意前述化合物。在一项实施方案中,哺乳动物罹患对用一种或多种临床使用的抗生素耐药的细菌相关性感染。在进一步的实施方案中,细菌感染的致病细菌种属是牵涉如下的感染:铜绿假单胞菌(Pseudomonas aeruginosa)、荧光假单胞菌(Pseudomonas fluorescens)、食酸假单胞菌(Pseudomonas acidovorans)、产碱假单胞菌(Pseudomonas alcaligenes)、恶臭假单胞菌(Pseudomonas putida)、嗜麦芽窄食单胞菌(Stenotrophomonas maltophilia)、伯克霍尔德菌(Burkholderia cepacia)、嗜水气单胞菌(Aeromonas hydrophilia)、大肠埃希氏菌(Escherichia coli)、弗氏柠檬酸杆菌(Citrobacter freundii)、鼠伤寒沙门菌(Salmonella typhimurium)、伤寒沙门菌(Salmonella typhi)、副伤寒沙门菌(Salmonella paratyphi)、肠炎沙门菌(Salmonella enteritidis)、痢疾志贺氏菌(Shigella dysenteriae)、福氏志贺菌(Shigella flexneri)、宋内志贺菌(Shigella sonnei)、阴沟肠

杆菌(Enterobacter cloacae)、产气肠杆菌(Enterobacter aerogenes)、肺炎克雷伯菌(Klebsiella pneumoniae)、产酸克雷伯菌(Klebsiella oxytoca)、粘质沙雷菌(Serratia marcescens)、土拉弗朗西斯菌(Francisella tularensis)、摩氏摩根菌(Morganella morganii)、奇异变形杆菌(Proteus mirabilis)、普通变形杆菌(Proteus vulgaris)、产碱普罗威登斯菌(Providencia alcalifaciens)、雷氏普罗威登斯菌(Providencia rettgeri)、斯氏普罗威登斯菌(Providencia stuartii)、鲍曼不动杆菌(Acinetobacter baumannii)、乙酸钙不动杆菌(Acinetobacter calcoaceticus)、溶血不动杆菌(Acinetobacter haemolyticus)、小肠结肠炎耶尔森菌(Yersinia enterocolitica)、鼠疫耶尔森菌(Yersinia pestis)、假结核耶尔森菌(Yersinia pseudotuberculosis)、中间耶尔森菌(Yersinia intermedia)、百日咳鲍特氏菌(Bordetella pertussis)、副百日咳鲍特氏菌(Bordetella parapertussis)、支气管炎鲍特氏菌(Bordetella bronchiseptica)、流感嗜血杆菌(Haemophilus influenzae)、副流感嗜血杆菌(Haemophilus parainfluenzae)、溶血性嗜血杆菌(Haemophilus haemolyticus)、副溶血性嗜血杆菌(Haemophilus parahaemolyticus)、杜克嗜血杆菌(Haemophilus ducreyi)、多杀巴斯德氏菌(Pasteurella multocida)、溶血巴斯德氏菌(Pasteurella haemolytica)、粘膜炎布兰汉球菌(Branhamella catarrhalis)、幽门螺杆菌(Helicobacter pylori)、胎儿弯曲杆菌(Campylobacter fetus)、空肠弯曲杆菌(Campylobacter jejuni)、大肠弯曲杆菌(Campylobacter coli)、伯氏疏螺旋体(Borrelia burgdorferi)、霍乱弧菌(Vibrio cholerae)、副溶血性弧菌(Vibrio parahaemolyticus)、嗜肺军团菌(Legionella pneumophila)、单核细胞增生李斯特菌(Listeria monocytogenes)、淋病奈瑟氏球菌(Neisseria gonorrhoeae)、脑膜炎奈瑟氏球菌(Neisseria meningitidis)、金氏杆菌(Kingella)、莫拉氏菌(Moraxella)、阴道加德纳菌(Gardnerella vaginalis)、脆弱类杆菌(Bacteroides fragilis)、吉氏类杆菌(Bacteroides distasonis)、类杆菌3452A同源组(Bacteroides3452A homology group)、普通类杆菌(Bacteroides vulgatus)、卵形类杆菌(Bacteroides ovalus)、多形类杆菌(Bacteroides thetaiotaomicron)、单形类杆菌(Bacteroides uniformis)、埃氏类杆菌(Bacteroides eggerthii)或内脏类杆菌(Bacteroides splanchnicus)。在该实施方案中,细菌感染是牵涉革兰氏阴性细菌的感染。

[0604] 在一项实施方案中是本文所述的化合物,其呈现出可用于治疗细菌感染的抗生素活性,仅作为举例,所述细菌例如有大肠埃希氏菌(E.coli)、E.cloaceae、肺炎克雷伯菌(K.pneumoniae)、鲍曼不动杆菌(A.baumannii)或铜绿假单胞菌(P.aeruginosa)的各种菌株。

[0605] 组合疗法

[0606] 本文还公开了治疗需要该治疗的哺乳动物的方法,该方法包括对前述治疗方法的任一种而言给所述哺乳动物施用第二种治疗剂。在另一项实施方案中,第二种治疗剂不是LspA抑制剂。在另一项实施方案中,第二种治疗剂是氨基糖苷抗生素、氟喹诺酮抗生素、β-内酰胺抗生素、大环内脂抗生素、糖肽抗生素、利福平、氯霉素、氟霉素(fluoramphenicol)、粘菌素、莫匹罗星、杆菌肽、达托霉素(daptomycin)或利奈唑胺。

[0607] 在一些实施方案中,是用于在患者、优选人中治疗细菌感染的方法,其中所述治疗包括施用治疗或药理学有效量的如下物质的组合:1)β-内酰胺抗生素;和2)式(I)、(Ia)-

(Ic)、(II)、(IIa)-(IIc)、(III)、(IIIa)-(IIIc)或(IV)、(IVa)-(IVc)化合物或其可药用盐、溶剂合物或立体异构体;和3)可药用载体。在一些实施方案中,β-内酰胺抗生素是卡巴培南、头孢菌素、头霉素、单菌胺环或青霉素。示例性的卡巴培南抗生素包括但不限于厄他培南、亚胺培南、比阿培南和美罗培南。示例性的头孢菌素抗生素包括但不限于头孢吡普(ceftobiprole)、头孢洛林(ceftaroline)、cefiprome、头孢唑兰、头孢吡肟、头孢噻肟和头孢曲松(ceftriazone)。示例性的青霉素抗生素包括但不限于氨苄西林、阿莫西林、哌拉西林、苯唑西林、氯唑西林、甲氧西林和萘夫西林。在一些实施方案中,β-内酰胺与β-内酰胺酶抑制剂一起施用。在一些实施方案中,卡巴培南与DHP抑制剂如西司他丁一起施用。

[0608] 在一些实施方案中,β-内酰胺抗生素和式(I)、(Ia)-(Ic)、(II)、(IIa)-(IIc)、(III)、(IIIa)-(IIIc)、(IV)、(IVa)-(IVc)、(V)或(Va)-(Vc)化合物依次或共同施用。在一些实施方案中,β-内酰胺抗生素和式(I)、(Ia)-(Ic)、(II)、(IIa)-(IIc)、(III)、(IIIa)-(IIIc)、(IV)、(IVa)-(IVc)、(V)或(Va)-(Vc)化合物一起施用。在一些实施方案中,β-内酰胺抗生素和式(I)、(Ia)-(Ic)、(II)、(IIa)-(IIc)、(III)、(IIIa)-(IIIc)、(IV)、(IVa)-(IVc)、(V)或(Va)-(Vc)化合物在同一制剂或在分开制剂中施用。在一些实施方案中,β-内酰胺首先施用,或者式(I)、(Ia)-(Ic)、(II)、(IIa)-(IIc)、(III)、(IIIa)-(IIIc)、(IV)、(IVa)-(IVc)、(V)或(Va)-(Vc)化合物首先施用。在第一种化合物施用后,施用其它化合物,例如在1-60分钟内,例如在1、2、3、4、5、10、15、30或60分钟内。在一个方面,当使用β-内酰胺酶抑制剂时,其分别施用或在式(I)、(Ia)-(Ic)、(II)、(IIa)-(IIc)、(III)、(IIIa)-(IIIc)、(IV)、(IVa)-(IVc)、(V)或(Va)-(Vc)化合物和/或β-内酰胺抗生素的制剂中施用。在一个方面,当使用DHP抑制剂以改善卡巴培南的稳定性时,其分别施用或在式(I)、(Ia)-(Ic)、(II)、(IIa)-(IIc)、(III)、(IIIa)-(IIIc)、(IV)、(IVa)-(IVc)、(V)或(Va)-(Vc)化合物和/或卡巴培南的制剂中施用。

[0609] 本文还描述了药物组合物,其包含式(I)、(Ia)-(Ic)、(II)、(IIa)-(IIc)、(III)、(IIIa)-(IIIc)、(IV)、(IVa)-(IVc)、(V)或(Va)-(Vc)化合物、可药用载体和任选的β-内酰胺抗生素。在其中使用组合的实施方案中,β-内酰胺抗生素和式(I)、(Ia)-(Ic)、(II)、(IIa)-(IIc)、(III)、(IIIa)-(IIIc)、(IV)、(IVa)-(IVc)、(V)或(Va)-(Vc)化合物以它们的组合构成治疗有效量的量存在。由于式(I)、(Ia)-(Ic)、(II)、(IIa)-(IIc)、(III)、(IIIa)-(IIIc)、(IV)、(IVa)-(IVc)、(V)或(Va)-(Vc)化合物的增强作用,组合中存在的β-内酰胺抗生素的量可以低于单独使用的β-内酰胺抗生素的量。在一些实施方案中,组合物还包含β-内酰胺酶抗生素。

[0610] 在其中β-内酰胺抗生素是卡巴培南的进一步的实施方案中,提供了包含卡巴培南抗生素、DHP抑制剂、式(I)、(Ia)-(Ic)、(II)、(IIa)-(IIc)、(III)、(IIIa)-(IIIc)、(IV)、(IVa)-(IVc)、(V)或(Va)-(Vc)化合物和可药用载体的药物组合物。在一些其中β-内酰胺抗生素是卡巴培南的实施方案中,卡巴培南抗生素优选选自厄他培南、亚胺培南和美罗培南。

[0611] 在一些实施方案中,是用于治疗细菌感染的式(I)、(Ia)-(Ic)、(II)、(IIa)-(IIc)、(III)、(IIIa)-(IIIc)、(IV)、(IVa)-(IVc)、(V)或(Va)-(Vc)化合物。在一些实施方案中,是与一种或多种另外的治疗剂、包括β-内酰胺抗生素组合的式(I)、(Ia)-(Ic)、(II)、(IIa)-(IIc)、(III)、(IIIa)-(IIIc)、(IV)、(IVa)-(IVc)、(V)或(Va)-(Vc)化合物,用于治疗细菌感染。在一些实施方案中,是用作用于治疗细菌感染的药剂的式(I)、(Ia)-(Ic)、

(II)、(IIa)-(IIc)、(III)、(IIIa)-(IIIc)、(IV)、(IVa)-(IVc)、(V)或(Va)-(Vc)化合物。在一些实施方案中,是与一种或多种另外的治疗剂、包括β-内酰胺抗生素组合的式(I)、(Ia)-(Ic)、(II)、(IIa)-(IIc)、(III)、(IIIa)-(IIIc)、(IV)、(IVa)-(IVc)、(V)或(Va)-(Vc)化合物,用作用于治疗细菌感染的药剂。在一些实施方案中,是用于制备治疗细菌感染的药剂的式(I)、(Ia)-(Ic)、(II)、(IIa)-(IIc)、(III)、(IIIa)-(IIIc)、(IV)、(IVa)-(IVc)、(V)或(Va)-(Vc)化合物。在一些实施方案中,是与一种或多种另外的治疗剂、包括β-内酰胺抗生素组合的式(I)、(Ia)-(Ic)、(II)、(IIa)-(IIc)、(III)、(IIIa)-(IIIc)、(IV)、(IVa)-(IVc)、(V)或(Va)-(Vc)化合物,用于制备治疗细菌感染的药剂。

[0612] 在本文所述的一些实施方案中,式(I)、(Ia)-(Ic)、(II)、(IIa)-(IIc)、(III)、(IIIa)-(IIIc)、(IV)、(IVa)-(IVc)、(V)或(Va)-(Vc)化合物可通过诱导耐药菌株如MRSA中对抗细菌剂的敏感性而增强β-内酰胺抗细菌剂的活性。在一些实施方案中,式(I)、(Ia)-(Ic)、(II)、(IIa)-(IIc)、(III)、(IIIa)-(IIIc)、(IV)、(IVa)-(IVc)、(V)或(Va)-(Vc)化合物可通过降低在药敏性菌株中的治疗作用所需的抗细菌剂的剂量而增强β-内酰胺抗细菌剂的活性。例如,如果式(I)、(Ia)-(Ic)、(II)、(IIa)-(IIc)、(III)、(IIIa)-(IIIc)、(IV)、(IVa)-(IVc)、(V)或(Va)-(Vc)化合物降低抗细菌剂在敏感性菌株中的最小抑制浓度(MIC)(其中MIC是抗细菌剂完全抑制生长的最小浓度是),则该治疗可以有利地降低抗细菌剂的施用量(可减少抗生素的副作用)或降低施用频率。在一些实施方案中,式(I)、(Ia)-(Ic)、(II)、(IIa)-(IIc)、(III)、(IIIa)-(IIIc)、(IV)、(IVa)-(IVc)、(V)或(Va)-(Vc)化合物可增加抗细菌剂如卡巴培南的活性以阻止在具有耐药亚群体的混杂细菌群体中出现耐药亚群体。

[0613] 在一些实施方案中,增效剂用于增强其临床功效受限于耐药菌株的日益增加的流行性的抗细菌剂的活性。在本文所述的一些实施方案中,使用式(I)、(Ia)-(Ic)、(II)、(IIa)-(IIc)、(III)、(IIIa)-(IIIc)、(IV)、(IVa)-(IVc)、(V)或(Va)-(Vc)化合物作为增效剂,其中式(I)、(Ia)-(Ic)、(II)、(IIa)-(IIc)、(III)、(IIIa)-(IIIc)、(IV)、(IVa)-(IVc)、(V)或(Va)-(Vc)化合物可以与β-内酰胺抗生素一起施用(共同或依次)以允许有效治疗牵涉耐药细菌的感染或减少治疗感染所需的抗细菌剂的量。

[0614] 施用和药物组合物

[0615] 本文所述的药物组合物包含与一种或多种可药用载体一起配制的治疗有效量的本文所述的化合物(即式(I)、(Ia)-(Ic)、(II)、(IIa)-(IIc)、(III)、(IIIa)-(IIIc)、(IV)、(IVa)-(IVc)、(V)或(Va)-(Vc)任一项的化合物)。如本文所用的术语“可药用载体”指任意类型的无毒惰性的固体、半固体或液体填充剂、稀释剂、包囊材料或配制助剂。可用作可药用载体的材料的一些实例有糖,例如乳糖、葡萄糖和蔗糖;淀粉,例如玉米淀粉和土豆淀粉;纤维素及其衍生物,例如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和乙酸纤维素;粉末西黄蓍胶;麦芽;明胶;滑石粉;赋形剂,例如可可脂和栓剂蜡;油,例如花生油、棉籽油;红花油;芝麻油;橄榄油;玉米油和大豆油;多元醇,如丙二醇;酯,如油酸乙酯和月桂酸乙基酯;琼脂;缓冲剂,例如氢氧化镁和氢氧化铝;海藻酸;无热原水;等渗盐水;Ringer’s溶液;乙醇和磷酸盐缓冲溶液,以及其它无毒的相容性润滑剂,例如月桂硫酸钠和硬脂酸镁,以及着色剂、释放剂、包衣剂、甜味剂、矫味剂和芳香剂、防腐剂和抗氧化剂也可以存在于组合物中,这依据配制者的判断。本文所述的药物组合物可以经口服、直肠、胃肠道外、颅内、经阴道、经腹膜内、局部

(如通过粉末、软膏或滴剂)、经颊或作为经口或经鼻喷雾剂或液体气雾剂或吸入用干粉制剂施用于人和其它动物。

[0616] 用于口服施用的液体剂型包括可药用乳剂、微乳剂、溶液剂、混悬剂、糖浆剂和酏剂。除了活性化合物,液体剂型任选地含有本领域常用的惰性稀释剂,例如水或其它溶剂、增溶剂和乳化剂如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苄醇、苯甲酸苄基酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油(特别是棉籽油、落花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇和山梨坦脂肪酸酯及它们的混合物。除了惰性稀释剂,口服组合物还可以包含佐剂如润湿剂、乳化和混悬剂、甜味剂、矫味剂和芳香剂。

[0617] 按照已知领域,采用适宜的分散或湿润剂和混悬剂,任选地配制可注射制剂、例如无菌可注射水性或油性混悬液。无菌可注射制剂任选地是在无毒的、胃肠道外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液、混悬液或乳剂,例如是在1,3-丁烷二醇中的溶液。在任选可采用的可接受溶媒和溶剂中,有水、Ringer's溶液U.S.P.和等渗氯化钠溶液。另外,常规地采用无菌的不挥发性油作为溶剂或混悬介质。对于该目的,可以采用任何混合的不挥发性油,包括合成的单-或二甘油酯。另外,脂肪酸如油酸用于制备注射剂。

[0618] 注射制剂可以进行灭菌,例如通过细菌保留滤器过滤或通过加入灭菌固体组合物形式的灭菌剂,所述灭菌固体组合物可以在临用前溶于或分散于无菌水或其它灭菌注射介质中。

[0619] 为了延长药物的作用,经常希望延缓药物从皮下或肌内注射的吸收。这任选地通过使用水溶性差的结晶或无定形物质的液体混悬物来完成。然后,药物吸收速率取决于其溶出速率,溶出速率又转而可取决于结晶尺寸和结晶形式。或者,胃肠外施用的药物形式的延迟吸收任选地通过将药物溶解或混悬于油载体中来完成。注射贮库形式通过在可生物降解的聚合物如聚交酯-聚乙交酯中形成药物的微包囊基质来制备。根据药物与聚合物的比例和所用具体聚合物的性质,可以控制药物释放速率。其它可生物降解的聚合物的实例包括聚(原酸酯)和聚(酸酐)。贮库注射制剂任选地通过将药物捕获在可与身体组织相容的脂质体或微乳剂中来制备。

[0620] 用于直肠或阴道施用的组合物优选是栓剂,其可以通过将本文所述的化合物(即式(I)、(Ia)-(Ic)、(II)、(IIa)-(IIc)、(III)、(IIIa)-(IIIc)、(IV)、(IVa)-(IVc)、(V)或(Va)-(Vc)任一项的化合物)与适宜的无刺激性赋形剂或载体如可可脂、聚乙二醇或栓剂蜡(其在环境温度下是固体,而在体温下是液体,因此在直肠或阴道腔中熔化并释放活性化合物)混合来制备。

[0621] 用于口服施用的固体剂型包括胶囊剂、片剂、丸剂、粉末和颗粒剂。在这类固体剂型中,将活性化合物与至少一种惰性可药用赋形剂或载体如柠檬酸钠或磷酸二钙和/或如下成分混合:a)填充剂或增量剂,例如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和硅酸,b)粘合剂,例如羧甲基纤维素、海藻酸、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶,c)湿润剂,例如甘油,d)崩解剂,例如琼脂、碳酸钙、土豆淀粉或木薯淀粉、海藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠,e)缓溶剂,例如石蜡,f)吸收促进剂,例如季铵化合物,g)湿润剂,例如乙酰醇和单硬脂酸甘油酯,h)吸收剂,例如高岭土和膨润土黏土,和i)润滑剂,例如滑石粉、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂硫酸钠及其混合物。在胶囊、片剂和丸剂的情况下,剂型任选地包含缓冲剂。

[0622] 相似类型的固体组合物被任选地用作采用诸如乳糖或奶糖以及高分子量聚乙二

醇等的赋形剂的软和硬填充明胶胶囊的填充物。

[0623] 片剂、锭剂、胶囊剂、丸剂和颗粒剂的固体剂型可以用包衣或壳如肠包衣和药物制剂领域已知的其它包衣进行制备。它们任选地含有遮光剂，还可以具有仅在或优选在肠道的某个部分释放活性成分、任选以延迟方式释放活性成分的组合物。可以使用的包埋组合物的实例包括聚合物质和蜡。

[0624] 相似类型的固体组合物被任选地用作采用诸如乳糖或奶糖以及高分子量聚乙二醇等的赋形剂的软和硬填充明胶胶囊的填充物。

[0625] 活性化合物还可以是与一种或多种如上所述的赋形剂的微包囊形式。片剂、锭剂、丸剂和颗粒剂的固体剂型可以用包衣和壳如肠包衣、控释包衣和药物制剂领域已知的其它包衣进行制备。在这类固体剂型中，将活性化合物任选地与至少一种惰性稀释剂如蔗糖、乳糖或淀粉混合。这类剂型任选地包含(作为正常实践)另外的不是惰性稀释剂的物质如压片润滑剂和其它的压片助剂如硬脂酸镁和微晶纤维素。在胶囊、片剂和丸剂的情况中，剂型任选地包含缓冲剂。它们任选地含有遮光剂，还可以具有仅在或优选在肠道的某个部分释放活性成分、任选以延迟方式释放活性成分的组合物。可以使用的包埋组合物的实例包括聚合物质和蜡。

[0626] 用于局部或透皮施用本文所述的化合物的剂型包括软膏、糊剂、乳膏剂、乳液、凝胶、粉末、溶液、喷雾剂、吸入剂或贴剂。在无菌条件下将活性组分与可药用载体和任意需要的防腐剂或缓冲剂(作为任选需要)混合。还可以关注眼用制剂、滴耳剂等。

[0627] 除了本文所述的活性化合物外，软膏剂、糊剂、乳膏剂和凝胶剂还可以含有诸如动物油植物脂肪、油、蜡、石蜡、淀粉、西黄蓍胶、纤维素衍生物、聚乙二醇、硅酮、膨润土、硅酸、滑石粉和氧化锌或它们的混合物的辅料。

[0628] 本文所述的组合物任选地配制成用于作为液体气雾剂或吸入干粉进行递送。液体气雾制剂任选地主要雾化成可以递送至末端和呼吸性细支气管(在这里，细菌存在于支气管感染、例如慢性支气管炎和肺炎的患者中)的粒度。致病性细菌常遍布于从气道到支气管、细支气管和肺实质，特别是末端和呼吸性细支气管。在感染加剧期间，细菌还可以存在于肺泡中。液体气雾剂和可吸入干粉制剂优选被递送至遍布支气管内树至末端细支气管和最终递送至实质组织。

[0629] 本文所述的雾化制剂任选地采用气雾形成装置来进行递送，如喷射器、振动多孔板或超声雾化器，优选进行选择以允许形成质量中等平均直径主要是1至5μm的气雾颗粒。而且，制剂优选具有平衡的渗透压离子强度和氯浓度和能够递送有效剂量的本文所述的化合物(即式(I)、(Ia)-(Ic)、(II)、(IIa)-(IIc)、(III)、(IIIa)-(IIIc)、(IV)、(IVa)-(IVc)、(V)或(Va)-(Vc)任一项的化合物)至注射位置的最小可雾化体积。另外，雾化制剂优选不负面地损害气道功能和不引起不希望的副作用。

[0630] 适用于施用本文所述的气雾制剂的雾化装置包括例如能够将制剂雾化成主要在1-5μ粒度范围的气雾粒度的喷射器、振动多孔板、超声雾化器和通电干粉吸入器。在本申请中“主要”指至少70％、但优选多于90％的所有产生的气雾颗粒在1-5μ范围。喷射雾化器通过空气压力将液体溶液分散成气雾液滴来工作。振动多孔板雾化器通过采用快速振动多孔板产生的声真空以挤压溶剂液滴通过多孔板来工作。超声雾化器通过将液体剪切为小气雾微滴的压电晶体来工作。可以获得各种适宜的装置，包括例如AeroNebTM和AeroDoseTM振动

多孔板雾化器(AeroGen,Inc.,Sunnyvale,加利福尼亚)、Sidestream®雾化器(Medic-Aid Ltd.,West Sussex,英格兰)、Pari LC®和Pari LC Star®喷射雾化器(Pari Respiratory Equipment,Inc.,Richmond,弗吉尼亚)和AerosonicTM(DeVilbiss Medizinische Produkte(Deutschland)GmbH,德国海登)和UltraAire® (Omron Healthcare,Inc.,Vernon Hills,伊利诺州)超声雾化器。

[0631] 在一些实施方案中,本文所述的化合物(即式(I)、(Ia)-(Ic)、(II)、(IIa)-(IIc)、(III)、(IIIa)-(IIIc)、(IV)、(IVa)-(IVc)、(V)或(Va)-(Vc)任一项的化合物)被配制成用作局部用粉末或喷雾剂,其除了本文所述的化合物外还含有赋形剂如乳糖、滑石粉、硅酸、氢氧化铝、硅酸钙和聚酰胺粉末或这些物质的混合物。喷雾剂任选地含有惯用的抛射剂如氯氟烃。

[0632] 透皮贴剂具有化合物向身体的控制释放的额外优点。这类剂型可以通过将化合物溶于或混悬于适当的介质中来制备。还可以使用吸收促进剂来增加化合物穿过皮肤的流量。速率可以通过提供控速膜或通过将化合物分散在聚合物基质或凝胶中来进行控制。

[0633] 根据本文所述的治疗方法,通过以获得预期结果所需的量和时间给患者如人或低等动物施用治疗有效量的本文所述的化合物,在所述患者中治疗或预防了细菌感染。本文所述的化合物的“治疗有效量”指足以以可应用于任意医学治疗合理的收益/风险比治疗细菌感染的化合物的量。但是,可以理解,本文所述的化合物和组合物的总日剂量将由参与医生在合理的医学判断范围内决定。对于任意特定患者的具体治疗有效剂量水平将取决于多种因素,包括待治疗的病症和病症严重度;所用具体化合物的活性;所用的具体组合物;患者的年龄、体重、一般健康、性别和饮食;所用具体化合物的施用时间、施用途径和排泄速率;治疗持续时间;与所用具体化合物组合或共同使用的药物;医药领域已知的其它因素。

[0634] 以单次或分开剂量施用于人或其它哺乳动物的本文所述的化合物(即式(I)、(Ia)-(Ic)、(II)、(IIa)-(IIc)、(III)、(IIIa)-(IIIc)、(IV)、(IVa)-(IVc)、(V)或(Va)-(Vc)任一项的化合物)的总日剂量可以是例如0.01-50mg/kg体重或更通常是0.1-25mg/kg体重的量。单剂量组合物可以含有构成日剂量的这类量或多个这类量。通常,本文所述的治疗方法包括以单或多剂量给需要该治疗的患者每天施用约10mg至约2000mg本文所述的化合物。

实施例

[0635] 本文公开的化合物可以通过下文所示的反应流程中描绘的方法来制备。本文结合具有本领域常规技术的合成有机化学家的知识提供了操作,在一些实施方案中用于制备本文公开的和所要求保护的所有范围的化合物。

[0636] 制备这些化合物中所用的原料和试剂可以从商业供应商如Aldrich Chemical Co.,(Milwaukee,Wis.)、Bachem(Torrance,Calif.)或Sigma(St.Louis,Mo.)处获得,或者可以通过本领域技术人员已知的方法、按照文献中给出的操作制得,所述文献例如有Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis,第1-17卷(John Wiley and Sons,1991);Rodd's Chemistry of Carbon Compounds,第1-5卷和增刊(Elsevier Science Publishers,1989);Organic Reactions,第1-40卷(John Wiley and Sons,

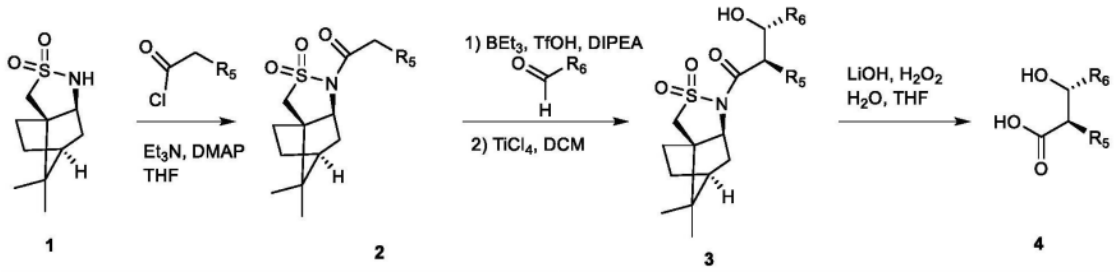
1991),March's Advanced Organic Chemistry(John Wiley and Sons,第4版)和Larock's Comprehensive Organic Transformations(VCH Publishers Inc.,1989)。这些流程仅仅是在一些实施方案中合成本文公开的化合物的一些方法的解释说明,可以对这些流程进行各种变通,并且将提示给已经参阅了本公开内容的本领域技术人员。反应的原料和中间体和终产物可以采用常规技术酌情进行分离和纯化,所述技术包括但不限于过滤、蒸馏、结晶、色谱法等。这类物质可以采用常规手段、包括物理常数和光谱数据来表征。化合物通常通过反相HPLC、采用CH_3CN/H_2O和以三氟乙酸作为添加剂而分离为三氟乙酸盐。在一些实例中,纯化的进行不采用三氟乙酸,并且化合物作为游离碱分离出。

[0637] 缩略语

[0638]	AcOH	乙酸
[0639]	DCM	二氯甲烷
[0640]	DIPEA	N,N-二异丙基乙胺
[0641]	DMA	N,N-二甲基乙酰胺
[0642]	DMAP	4-二甲基氨基吡啶
[0643]	DMF	N,N-二甲基甲酰胺
[0644]	DMSO	二甲基亚砜
[0645]	ESI	电喷雾电离
[0646]	EtOAc	乙酸乙酯
[0647]	h	小时
[0648]	HATU	1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐
[0649]	HOBt	羟基苯并三唑
[0650]	HPLC	高压液相色谱法
[0651]	LCMS	液相色谱法质谱法联用
[0652]	LDA	二异丙基氨基锂
[0653]	M	摩尔
[0654]	min	分钟
[0655]	N	摩尔当量
[0656]	NMR	核磁共振
[0657]	R_T	保留时间
[0658]	SFC	超临界流体色谱法
[0659]	THF	四氢呋喃
[0660]	TFA	三氟乙酸
[0661]	TFE	2,2,2-三氟乙醇
[0662]	TfOH	三氟甲磺酸

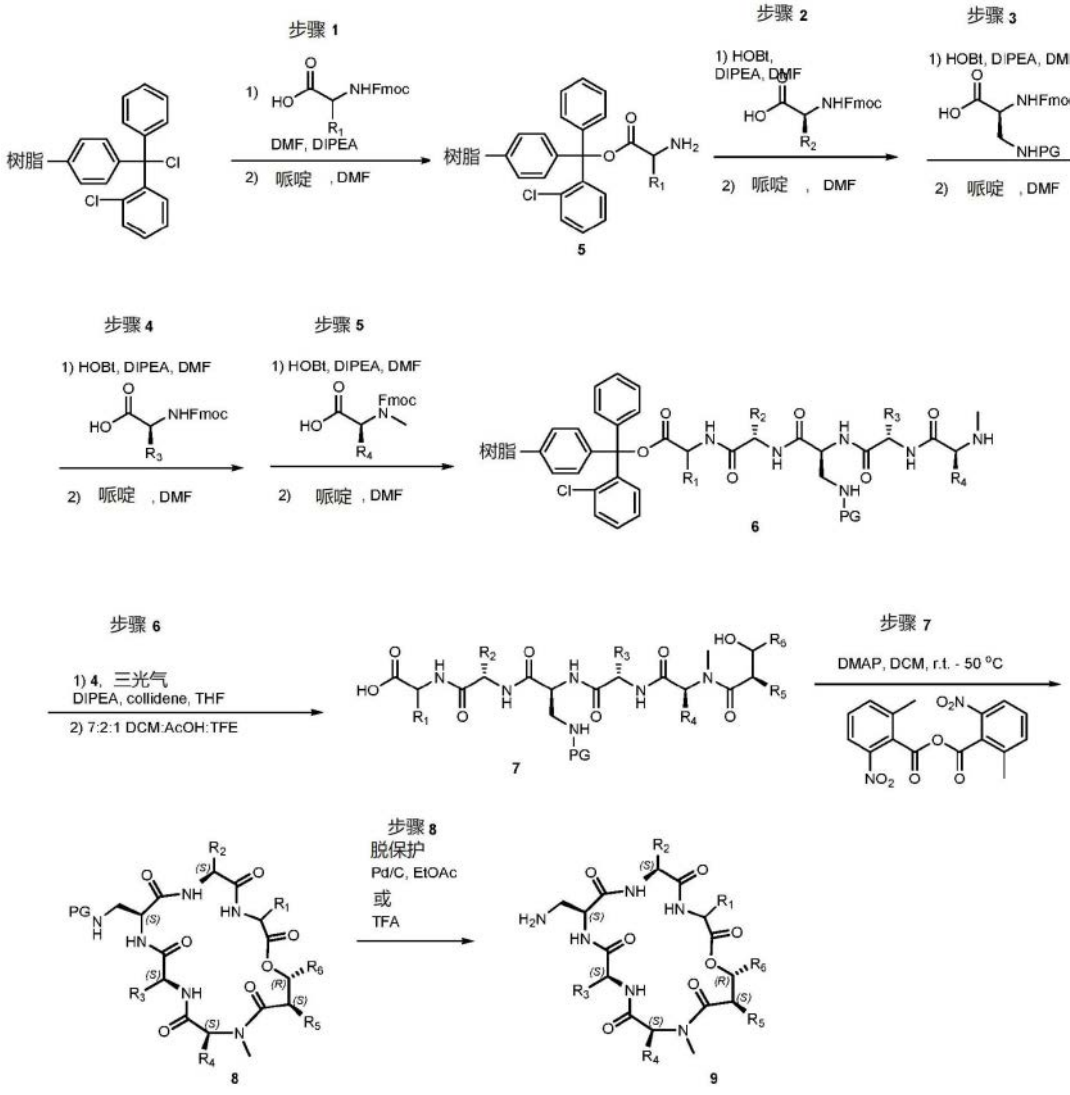
[0663] 如通用流程1-2中所解释的那样制备了本文公开的化合物。

[0664] 流程1.

[0665] 

[0666] 如流程1所述,β-羟基酸4可以由Oppolzer's磺内酰胺1作为原料进行制备,1可以用酰氯进行酰化,产生中间体2。中间体2可以进行路易斯酸介导的羟醛烷基化,产生反式羟醛(anti-aldol)产物3。化合物3可以用氢氧化锂水溶液和过氧化氢进行氢化,得到预期的β-羟基酸4。

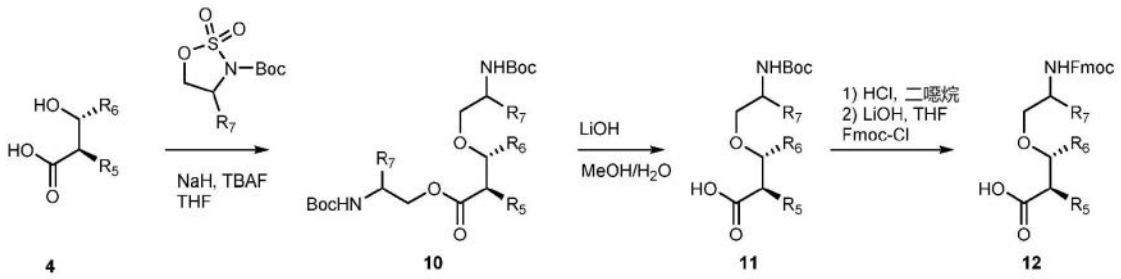
[0667] 流程2.

[0668] 

[0669] 如流程2所示,可以用Fmoc-保护的氨基酸装载氯-(2-氯三苯甲基)-树脂,在DMF中用哌啶除去Fmoc基团,得到中间体5。中间体5可以通过步骤2-5、采用标准的固相化学技术、利用HOBt与Fmoc-保护的氨基酸和标准的侧链保护基偶联进行加工,得到加工的肽6。与β-羟基羧酸4进行三光气介导的偶联,然后采用DCM:AcOH:TFE从树脂上裂解,得到缩肽7。缩肽7可以采用Yamaguchi酯化条件进行环化,得到大环内脂8。大环内脂8可以采用适当的条件

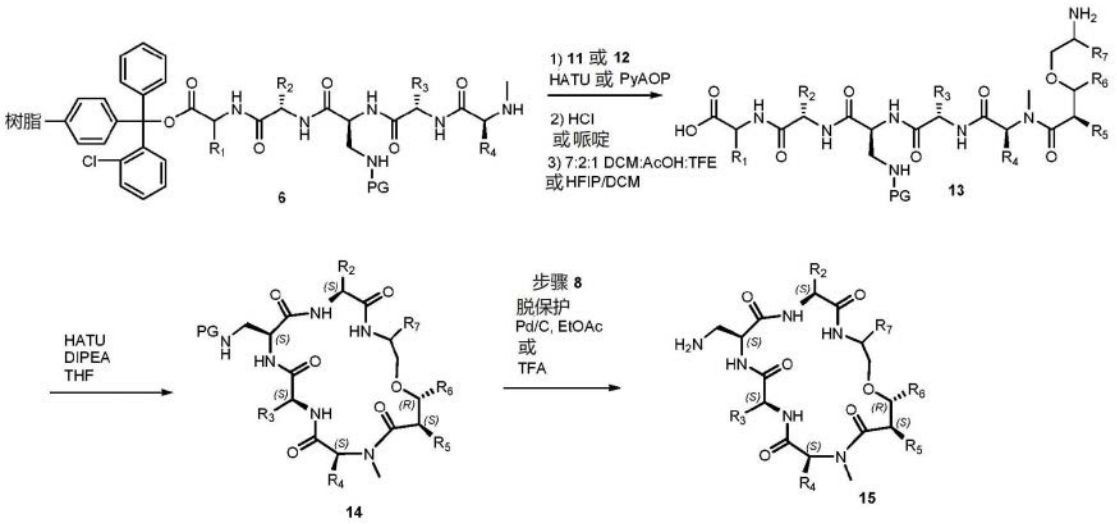
(Pd氢化或酸化条件)进行全面脱保护,得到化合物9。

[0670] 流程3.

[0671] 

[0672] 如流程3所示,β-羟基酸化合物4可以用适当被取代的2,2-二氧代-噁噻唑烷-3-甲酸叔丁基酯进行烷基化,得到酯10。这些酯可以被皂化,得到羧酸11。通过酸脱保护、继之以用氯甲酸9-芴甲基酯进行重新保护,可以将氨基保护基由Boc转化为Fmoc,得到中间体12。

[0673] 流程4.

[0674] 

[0675] 如流程4所示,可以采用标准偶联试剂如HATU或PyAOP将结合树脂的肽6与羧酸11或12偶联,继之以Boc或Fmoc脱保护和树脂裂解,得到被保护的肽13。可以采用大环内酰胺化条件如HATU/DIPEA使线性肽环化,得到大环14。大环缩肽14的侧链可以采用钯/氢化和/或酸化条件进行全面脱保护,得到化合物15。

[0676] 通用实验条件

[0677] ^{1}H NMR谱于环境温度采用带有三重共振5mm探针的Varian Unity Inova(400MHz)光谱仪、Avance III(300MHz)光谱仪或Bruker Ultrashield(400MHz或500MHz)光谱仪记录。化学位移以相对于四甲基甲硅烷的ppm表示。使用如下缩略语:br=宽信号,s=单峰,d=二重峰,dd=双二重峰,t=三重峰,q=四重峰,m=多重峰。

[0678] 微波实验采用CEM Discover、Smith合成仪或Biotage Initiator 60™进行,其使用了单模式共振器和动态场调频,二者提供了重现性和控制。可以达到40-250℃的温度,并且可以达到一直到30巴的压力。

[0679] 采用如下方法之一进行高压液相色谱法-质谱法联用(LCMS)实验以测定保留时间(R_T)和缔合质量质子。光谱仪具有以阳离子和阴离子模式操作的电喷雾源。UV吸收度在220nm和254nm处收集,所用实验应用质谱全扫描。另外的检测采用Sedex 85蒸汽光散射检测器进行。使用Thermo Scientific电雾式检测器(模式:Corona)来测定UV-不敏感分析物

的纯度。CAD参数如下设置：

[0680] • 气体压力:35-40psi

[0681] • 流量比:0.51

[0682] • 离子阱:20.3v

[0683] • 充电器电压:2.91kv

[0684] • 充电器电流:1.01uA

[0685] LCMS方法A:实验在偶联有Agilent MSD质谱仪的Agilent 1290HPLC上采用ESI作为电离源进行。LC分离采用Phenomenex XB-C18,1.7mm,50×2.1mm柱,0.4mL/分钟流速。溶剂A是含0.1％甲酸的水,溶剂B是含0.1％甲酸的乙腈。梯度是历经7分钟2-98％溶剂B,维持97％B达1.5分钟,然后平衡1.5分钟。LC柱温是40℃。

[0686] LCMS方法B:实验在与具有PDA UV检测器的Waters Acquity UPLC系统连接的Waters Micromass ZQ2000四极质谱仪上进行。光谱仪具有以阳离子和阴离子模式操作的电喷雾源。该系统采用于40℃维持的Acquity BEH C18 1.7um 100x 2.1mm柱或于40℃和0.4mL/分钟流速维持的Acquity BEH Shield RP18 1.7μm 100x 2.1mm柱。初始溶剂系统是前0.4分钟95％含0.1％甲酸的水(溶剂A)和5％含0.1％甲酸的乙腈(溶剂B),然后历经接下来5.6分钟直至5％溶剂A和95％溶剂B的梯度。将其维持0.8分钟,然后历经接下来0.2分钟返回至95％溶剂A和5％溶剂B。

[0687] LCMS方法C:实验在偶联有DAD检测器、ELSD检测器和2020EV MS的Shimadzu UFLC上进行。光谱仪具有以阳离子模式操作的电喷雾源。该系统采用Shim-Pack XR-ODS C18 2.2μm 50*3.0mm柱,于40℃和1.2mL/分钟流速维持。初始溶剂系统是前0.01分钟95％含0.05％三氟乙酸的水(溶剂A)和5％含0.05％三氟乙酸的乙腈(溶剂B),然后历经接下来2.0分钟直至5％溶剂A和95％溶剂B的梯度。将其维持0.7分钟,然后历经接下来0.3分钟返回至95％溶剂A和5％溶剂B。

[0688] LCMS方法D:实验在偶联有DAD检测器、ELSD检测器和2020EV MS的Shimadzu UFLC上进行。光谱仪具有以阳离子模式操作的电喷雾源。该系统采用Shim-Pack XR-ODS C18 2.2μm 50*3.0mm柱,于40℃和1.2mL/分钟流速维持。初始溶剂系统是前0.01分钟60％含0.05％三氟乙酸的水(溶剂A)和40％含0.05％三氟乙酸的乙腈(溶剂B),然后历经接下来3.5分钟直至5％溶剂A和95％溶剂B的梯度。将其维持0.6分钟,然后历经接下来0.2分钟返回至95％溶剂A和5％溶剂B。

[0689] LCMS方法E:实验在偶联有采用ESI作为电离源的ThermoScientific Q Exactive orbitrap质谱仪的Dionex LC Ultimate3000上进行。LC分离采用Phenomenex XB-C18,1.7m,50×2.1mm柱,0.5ml/分钟流速。流动相A是含0.1％FA的水,流动相B是含0.1％FA的乙腈。梯度是历经7分钟2-98％B、维持1.5分钟的98％B、然后平衡1.0分钟。LC柱温为40℃。UV吸收度于220nm和254nm收集。所有实验应用质谱仪全扫描100-2000amu,分辨率为17,500。

[0690] LCMS方法F:实验在偶联有采用ESI作为电离源的Agilent MSD质谱仪的Agilent 1290HPLC上进行。LC分离在Agilent Zorbax Eclipse XDB-C18,3.5mm,100×3.0mm柱上进行,流速为0.7ml/分钟。MPA(流动相A)为含0.1％FA的水,MPB(流动相B)为含0.1％FA的乙腈。梯度开始于2％MPB和历经25.5分钟结束于98％MPB,于98％B维持2.5分钟,然后平衡1.5分钟。LC柱温为40℃。UV吸收度于220nm和254nm收集,所有实验应用质谱全扫描。

[0691] LCMS方法G:实验在偶联有DAD检测器、ELSD检测器和2020EV MS的Shimadzu UFLC上进行。光谱仪具有以阳离子模式操作的电喷雾源。该系统采用Poroshell HPH-C18 2.7μm 50*3.0mm柱,于40℃和1.2mL/分钟流速维持。初始溶剂系统前0.01分钟是90％含5mM NH_4HCO_3的水(溶剂A)和10％乙腈(溶剂B),然后历经接下来2.0分钟直至5％溶剂A和95％溶剂B的梯度。将其维持0.7分钟,然后历经接下来0.3分钟返回至90％溶剂A和10％溶剂B。

[0692] LCMS方法H:实验在偶联有DAD检测器、ELSD检测器和2020EV MS的Shimadzu UFLC上进行。光谱仪具有以阳离子模式操作的电喷雾源。该系统采用Shim-Pack XR-ODS C18 2.2μm 50*3.0mm柱,于40℃和1.2mL/分钟流速维持。初始溶剂系统是前0.01分钟95％含0.05％三氟乙酸的水(溶剂A)和5％含0.05％三氟乙酸的乙腈(溶剂B),然后历经接下来3.2分钟直至30％溶剂A和70％溶剂B的梯度,然后历经接下来0.5分钟直至100％溶剂B的梯度。将其维持0.8分钟,然后历经接下来0.3分钟返回至95％溶剂A和5％溶剂B。

[0693] LCMS方法I:实验在偶联有DAD检测器、ELSD检测器和2020EV MS的Shimadzu UFLC上进行。光谱仪具有以阳离子模式操作的电喷雾源。该系统采用Shim-Pack XR-ODS C18 2.2μm 50*3.0mm柱,于40℃和1.2mL/分钟流速维持。初始溶剂系统是前0.01分钟50％含0.05％三氟乙酸的水(溶剂A)和50％含0.05％三氟乙酸的乙腈(溶剂B),然后历经接下来4.0分钟直至100％溶剂B的梯度。将其维持0.7分钟,然后历经接下来0.3分钟返回至95％溶剂A和5％溶剂B。

[0694] LCMS方法J:实验在偶联有DAD检测器、ELSD检测器和2020EV MS的Shimadzu UFLC上进行。光谱仪具有以阳离子模式操作的电喷雾源。该系统采用Shim-Pack XR-ODS C18 2.2μm 50*3.0mm柱,于40℃和1.2mL/分钟流速维持。初始溶剂系统是前0.01分钟60％含0.05％三氟乙酸的水(溶剂A)和40％含0.05％三氟乙酸的乙腈(溶剂B),然后历经接下来3.5分钟直至5％溶剂A和95％溶剂B的梯度。将其维持0.6分钟,然后历经接下来0.3分钟返回至95％溶剂A和5％溶剂B。

[0695] LCMS方法K:实验在偶联有DAD检测器、ELSD检测器和2020EV MS的Shimadzu UFLC上进行。光谱仪具有以阳离子模式操作的电喷雾源。该系统采用Shim-Pack XR-ODS C18 2.2μm 50*3.0mm柱,于40℃和1.2mL/分钟流速维持。初始溶剂系统是前0.01分钟70％含0.05％三氟乙酸的水(溶剂A)和30％含0.05％三氟乙酸的乙腈(溶剂B),然后历经接下来3.5分钟直至5％溶剂A和95％溶剂B的梯度。将其维持0.6分钟,然后历经接下来0.2分钟返回至95％溶剂A和5％溶剂B。

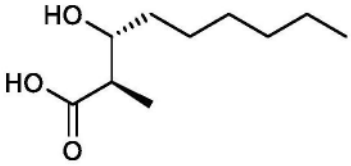
[0696] LCMS方法L:实验在偶联有DAD检测器、ELSD检测器和2020EV MS的Shimadzu UFLC上进行。光谱仪具有以阳离子模式操作的电喷雾源。该系统采用Shim-Pack XR-ODS C18 2.2μm 50*3.0mm柱,于40℃和1.2mL/分钟流速维持。初始溶剂系统是前0.01分钟95％含0.05％三氟乙酸的水(溶剂A)和5％含0.05％三氟乙酸的乙腈(溶剂B),然后历经接下来2.0分钟直至100％溶剂B的梯度。将其维持0.7分钟,然后历经接下来0.3分钟返回至95％溶剂A和5％溶剂B。

[0697] LCMS方法M:实验在偶联有DAD检测器、ELSD检测器和2020EV MS的Shimadzu UFLC上进行。光谱仪具有以阳离子模式操作的电喷雾源。该系统采用Shim-Pack XR-ODS C18 2.2μm 50*3.0mm柱,于40℃和1.2mL/分钟流速维持。初始溶剂系统是前0.01分钟70％含0.05％三氟乙酸的水(溶剂A)和30％含0.05％三氟乙酸的乙腈(溶剂B),然后历经接下来

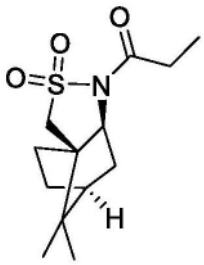
3.6分钟直至30％溶剂A和70％溶剂B的梯度,然后历经接下来0.4分钟直至100％溶剂B的梯度。将其维持0.5分钟,然后历经接下来0.3分钟返回至95％溶剂A和5％溶剂B。

[0698] LCMS方法N:实验在偶联有DAD检测器、ELSD检测器和2020EV MS的Shimadzu UFLC上进行。光谱仪具有以阳离子模式操作的电喷雾源。该系统采用Shim-Pack XR-ODS C18 2.2μm 50*3.0mm柱,于40℃和1.2mL/分钟流速维持。初始溶剂系统是前0.01分钟70％含0.05％三氟乙酸的水(溶剂A)和30％乙腈含0.05％三氟乙酸(溶剂B),然后历经接下来3.2分钟直至100％溶剂B的梯度。将其维持0.9分钟,然后历经接下来0.2分钟返回至95％溶剂A和5％溶剂B。

[0699] 中间体1.(2R,3R)-3-羟基-2-甲基壬酸

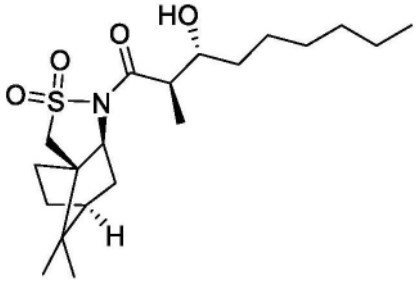
[0700] 

[0701] 步骤1. 1-((3aR,6S,7aS)-8,8-二甲基-2,2-二氧化四氢-3H-3a,6-甲桥苯并[c]异噻唑-1(4H)-基)丙烷-1-酮

[0702] 

[0703] 于0℃将丙酰氯(844g,894mmol)加入(3aR,6S,7aS)-8,8-二甲基六氢-3H-3a,6-甲桥苯并[c]异噻唑2,2-二氧化物(175g,813mmol)、DMAP(10.5g,81.3mmol)和三乙胺(172mL,1220mmol)在THF(1.4L)中的溶液中。30分钟后,将反应物温热至室温,搅拌另外3小时。反应物减压蒸发。所得残余物用水和乙酸异丙酯稀释。水层用乙酸异丙酯(2x)萃取。合并的有机层用1M NaOH(x 2)、1M HCl(x2)、盐水洗涤,经硫酸镁干燥,真空蒸发。将粗固体从DCM和庚烷中重结晶,得到标题化合物(213.3g,97％产率)。

[0704] 步骤2.(2R,3R)-1-((3aR,6S,7aS)-8,8-二甲基-2,2-二氧化四氢-3H-3a,6-甲桥苯并[c]异噻唑-1(4H)-基)-3-羟基-2-甲基壬烷-1-酮

[0705] 

[0706] 于0℃在氮气下向在500mL 3-颈圆底烧瓶中的三乙基硼烷(91mL,1mol/L在己烷中)在DCM(50mL)中的溶液中滴加TfOH(13.825g,92.122mmol)。然后将混合物于0℃搅拌30分钟,然后冷却至-15℃。于-15℃向其中滴加1-((3aR,6S,7aS)-8,8-二甲基-2,2-二氧化四氢-3H-3a,6-甲桥苯并[c]异噻唑-1(4H)-基)丙烷-1-酮(10.00g,36.8mmol)和DIPEA

(12.3g)在DCM(50mL)中的溶液。所得溶液于-10℃在水/盐水浴中搅拌1小时(混合物A)。

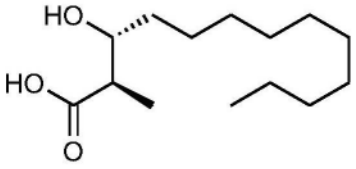
[0707] 在氮气下在250mL 3-颈圆底烧瓶中加入四氯化钛(110mL,1mol/L在DCM中,3.0当量)。于-78℃向该溶液中滴加庚醛(6.3g,55.3mmol,1.5当量),混合物于-50℃搅拌30分钟。然后将所得溶液转移至另外的漏斗(混合物B)。

[0708] 于-78℃将混合物B滴加至混合物A中,于-50℃搅拌4小时。反应物用300mL饱和氯化铵水溶液淬灭,用2x500mL乙酸乙酯萃取。有机层合并,用1x300mL盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,真空蒸发。残余物应用于硅胶柱,用乙酸乙酯/石油醚(1:4)洗脱。合并适当的级分,真空浓缩,得到标题化合物(12g),为浅黄色油,纯度为85%(含~15%原料),未经纯化进行下一步骤。LCMS(ESI):$[M+H]^+$=386。

[0709] 步骤3.(2R,3R)-3-羟基-2-甲基壬酸

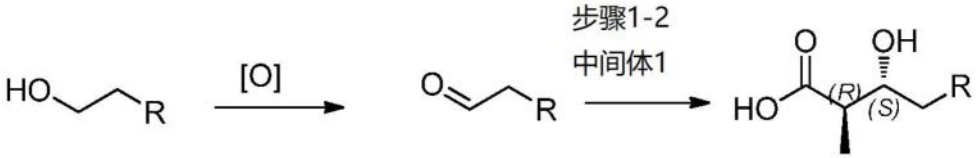
[0710] 向250mL圆底烧瓶中加入THF(60mL)、30%H_2O_2(6.3mL)、LiOH(1.96g,81.844mmol)、水(30mL,1.665mol)、(2R,3R)-1-((3aR,6S,7aS)-8,8-二甲基-2,2-二氧化四氢-3H-3a,6-甲桥苯并[c]异噻唑-1(4H)-基)-3-羟基-2-甲基壬烷-1-酮(6.30g,16.340mmol)。所得溶液于25℃搅拌过夜。然后将反应物通过添加100mL饱和Na_2SO_3水溶液进行淬灭。用1N HCl溶液调节溶液的pH值至3。所得溶液用3x200mL乙酸乙酯萃取,合并有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤,真空浓缩。残余物应用到硅胶柱上,用乙酸乙酯/石油醚(1:2)洗脱。合并适当的级分,真空浓缩。这产生了2.2g(70%产率)标题化合物,为浅黄色油。LCMS(ESI):$[M-H]^-$=187;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.95(s,1H),4.60(d,J=5.2Hz,1H),3.59(s,1H),2.43-2.31(m,1H),1.48-1.15(m,10H),0.98(d,J=7.0Hz,3H),0.92-0.82(m,3H)。

[0711] 中间体2.(2R,3R)-3-羟基-2-甲基十三酸

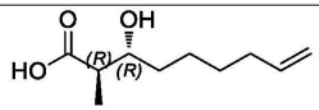
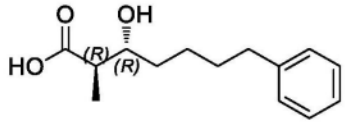
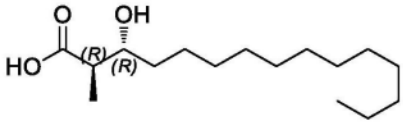
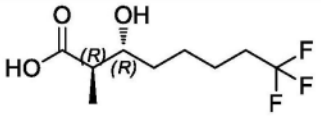
[0712] 

[0713] 按照与对中间体1所述那些类似的操作,采用十一醛代替庚醛,制得标题化合物。LCMS(ESI):$[M-H]^-$=243;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.95(s,1H),4.60(d,J=4.4Hz,1H),3.65-3.55(m,1H),2.39-2.32(m,1H),1.41-1.19(m,18H),0.97(d,J=6.8Hz,3H),0.86(t,J=6.8Hz,3H)。

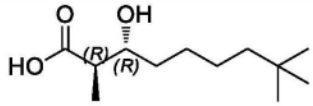
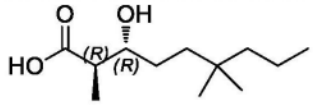
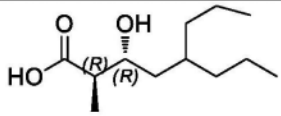
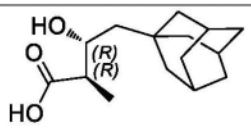
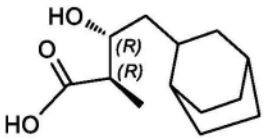
[0714] 表2.采用与对中间体1所述类似的方法,由烷基醛制备了下表中描绘的中间体,所述烷基醛可购买获得或由相应的醇通过常规方法容易地制备。

[0715] 

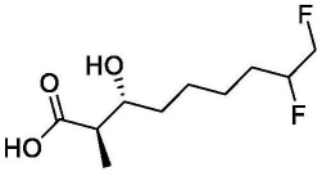
[0716]

中间体编号	结构	LCMS (ESI): [M-H]⁻
T1		185.1
T2		235.1
T3		271.2
T4		241.0

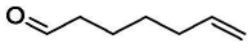
[0717]

T5		215.1
T6		215.1
T7		215.2
T8		251.1
T9		225.1

[0718] 中间体T10:(2R,3R)-8,9-二氟-3-羟基-2-甲基壬酸

[0719] 

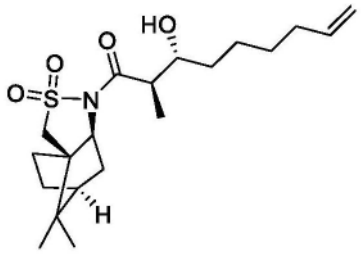
[0720] 步骤1:庚-6-烯醛

[0721] 

[0722] 向庚-6-烯-1-醇(15.0g,131.3mmol)在DCM(2000mL)中的溶液中分数批加入氯铬酸吡啶鎓(42.87g,197.04mmol)。反应混合物于室温搅拌2小时。过滤除去固体,滤液减压蒸发。残余物经硅胶快速色谱法用乙酸乙酯/石油醚(1/5)洗脱纯化,得到庚-6-烯醛(13g,88%产率),为无色油。TLC R_f=0.4,PE/EA=4/1。

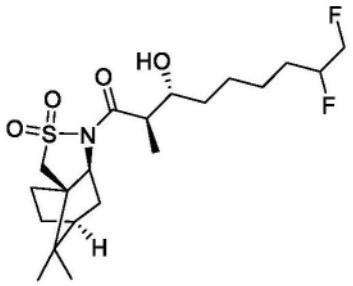
[0723] 步骤2:(2R,3R)-1-((3aR,6S,7aS)-8,8-二甲基-2,2-二氧化四氢-3H-3a,6-甲桥

苯并[c]异噻唑-1(4H)-基)-3-羟基-2-甲基壬-8-烯-1-酮

[0724] 

[0725] 采用庚-6-烯醛代替庚醛,按照与对中间体1(步骤1-2)所述那些类似的操作,制得标题化合物。LCMS(ESI):$[M+H]^+$=384.2。

[0726] 步骤3:(2R,3R)-1-((3aR,6S,7aS)-8,8-二甲基-2,2-二氧化四氢-3H-3a,6-甲桥苯并[c]异噻唑-1(4H)-基)-8,9-二氟-3-羟基-2-甲基壬烷-1-酮

[0727] 

[0728] 于0℃向4-碘甲苯(341.1mg,1.56mmol)和(2R,3R)-1-((3aR,6S,7aS)-8,8-二甲基-2,2-二氧化四氢-3H-3a,6-甲桥苯并[c]异噻唑-1(4H)-基)-3-羟基-2-甲基壬-8-烯-1-酮(3.12g,7.82mmol)在1,2-二氯乙烷(30mL)中的溶液中滴加$Et_3N.3HF$(胺:HF=1:3,2mL)和Pyr·(HF)x(Olah's试剂)(胺:HF=1:9.23,1mL)的混合物。然后于0-10℃向所得混合物中加入1-氯甲基-4-氟-1,4-二氮鎓双环[2.2.2]辛烷双(四氟硼酸盐)(4.16g,11.73mmol)。所得混合物于室温搅拌过夜,用饱和碳酸氢钠溶液淬灭至pH~9。所得溶液用乙酸乙酯(3x200mL)萃取。合并有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤,在减压下浓缩。残余物在硅胶柱上用乙酸乙酯在石油醚中的30%溶液纯化,得到标题化合物(2.13g,60%产率),为黄色油。LCMS(ESI):$[M+H]^+$=422.2。

[0729] 步骤4:(2R,3R)-8,9-二氟-3-羟基-2-甲基壬酸

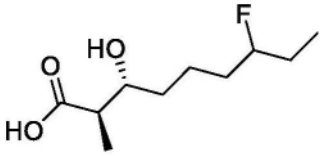
[0730] 于0℃向(2R,3R)-1-((3aR,6S,7aS)-8,8-二甲基-2,2-二氧化四氢-3H-3a,6-甲桥苯并[c]异噻唑-1(4H)-基)-8,9-二氟-3-羟基-2-甲基壬烷-1-酮(1.01g,2.40mmol)在THF(100mL)和水(100mL)中的溶液中加入LiOH(569.3mg,23.7mmol)和H_2O_2(10mL)。反应混合物于室温搅拌3小时,用稀盐酸(1mol/L)酸化至pH~4。所得溶液用乙酸乙酯(3x200mL)萃取。合并有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤,减压蒸发。残余物在硅胶柱上用乙酸乙酯在石油醚中的30%溶液洗脱纯化,得到标题化合物(200mg,37%产率),为浅黄色油。LCMS(ESI):$[M+H]^+$=225.1;^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.97(s,1H),4.70-4.40(m,4H),3.61-3.57(m,1H),2.39-2.32(m,1H),1.60-1.27(m,8H),0.98(d,J=7.2Hz,3H)。

[0731] 中间体T11:(2R,3R,E)-3,10-二羟基-2,10-二甲基十一碳-8-烯酸

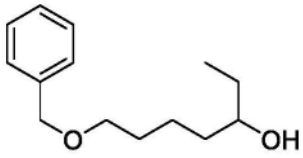
[0732] 

[0733] 在氮气下向(2R,3R)-3-羟基-2-甲基壬-8-烯酸(中间体T1)(1.03g,5.38mmol)和3-甲氧基-3-甲基-丁-1-烯(1.07g,10.76mmol)在DCM(4mL)中的溶液中加入苄亚基-双(三环已基膦)二氯钌(1.80g,2.15mmol)。反应混合物于40℃搅拌2小时,减压蒸发。残余物经硅胶快速色谱法用MeOH/DCM(1/9)洗脱纯化,得到标题化合物(500.6mg),为浅黄色油。LCMS(ESI):$[M+H]^+$=245.2;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.89(s,1H),5.50-4.05(m,4H),3.60-3.55(m,1H),2.38-2.31(m,1H),1.41-1.21(m,8H),1.05(s,6H),0.97(d,J=7.2Hz,3H)。

[0734] 中间体T12:(2R,3R)-7-氟-3-羟基-2-甲基壬酸

[0735] 

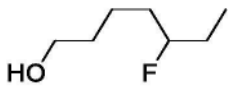
[0736] 步骤1:7-(苄基氧基)庚烷-3-醇

[0737] 

[0738] 向5-苄氧基-1-戊醇(9.6g,49.42mmol)在DCM(500mL)中的溶液中分数批加入氯铬酸吡啶鎓(16.37g,75.04mmol)。反应混合物于室温搅拌2小时。过滤除去固体,滤液减压蒸发。残余物经硅胶快速色谱法用乙酸乙酯/石油醚(1/5)洗脱纯化,得到5-苄氧基戊醛(6.9g,72%产率),为无色油。

[0739] 于0℃向5-苄氧基戊醛(6.9g,35.89mmol)在THF(200mL)中的溶液中加入乙基溴化镁(36mL,1M在THF中的溶液)。所得溶液于0℃搅拌1.5小时。反应混合物用30mL水淬灭,用乙酸乙酯(3x50mL)萃取。合并有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤,减压蒸发。残余物经硅胶快速色谱法用乙酸乙酯/石油醚(1/9)洗脱纯化,得到标题化合物(5.3g,66%产率),为无色油。TLC R_f=0.4,PE/EA=2/1。

[0740] 步骤2:5-氟庚烷-1-醇

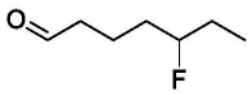
[0741] 

[0742] 于0℃向7-苄氧基庚烷-3-醇(5.3g,24.2mmol)在DCM(150mL)中的溶液中加入二乙氨基三氟化硫(8.12g,50.37mmol)。混合物于室温搅拌3小时,通过添加饱和碳酸氢钠溶液(30mL)进行淬灭。所得溶液用DCM(3x100mL)萃取。合并有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤,减压蒸发。残余物经硅胶快速色谱法用乙酸乙酯/石油醚(1/50)洗脱纯化,得到5-氟庚氧基甲基苯(2.5g,44%产率),为黄色油。

[0743] 将5-氟庚氧基甲基苯(2.5g,11.14mmol)和钯(5.26g,10%载在炭上)在甲醇(300mL)中的混合物在氢气囊下于室温搅拌24小时。过滤除去固体,滤液减压蒸发。残余物经硅胶快速色谱法用乙酸乙酯/石油醚(1/4)洗脱纯化,得到标题化合物(790mg,52%产

率),为无色油。TLC R_f=0.2,PE/EA=2/1。

[0744] 步骤3:5-氟庚醛

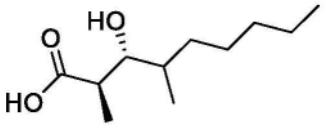
[0745] 

[0746] 于-78℃在氮气下向草酰二氯(2.77g,21.81mmol)在DCM(20mL)中的溶液中滴加DMSO(3.41g,43.62mmol)在DCM(10mL)中的溶液。反应混合物于-78℃搅拌10分钟。然后于-78℃滴加5-氟庚烷-1-醇(1.46g,10.9mmol)在20mL DCM中的溶液。反应混合物于-78℃搅拌2小时,然后加入DIPEA(7.03g,54.51mmol)。所得混合物于0℃搅拌1小时,倒入50mL饱和氯化铵水溶液,然后用DCM(3x)萃取。合并的有机相经无水硫酸钠干燥,过滤,减压蒸发,得到5-氟庚醛(1.2g,粗)。粗产物直接用于下一步骤。TLC R_f=0.4,PE/EA=4/1。

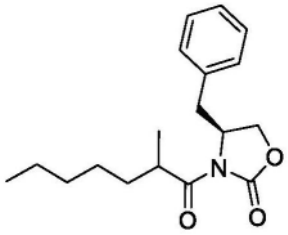
[0747] 步骤4:(2R,3R)-7-氟-3-羟基-2-甲基壬酸

[0748] 采用5-氟庚醛代替庚醛,按照与对中间体1(步骤1-2)所述那些类似的操作,制得标题化合物。LCMS(ESI):$[M+H]^+$=207.1;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.96(s,1H),4.66(d,J=5.6Hz,1H),4.48-4.33(m,1H),3.66-3.58(m,1H),2.40-2.33(m,1H),1.62-1.28(m,8H),0.98(d,J=7.2Hz,3H),0.90(t,J=7.6Hz,3H)。

[0749] 中间体T13:(2R,3R)-3-羟基-2,4-二甲基壬酸(单独未知立体异构体)

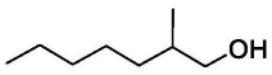
[0750] 

[0751] 步骤1:(4S)-4-苄基-3-(2-甲基庚酰基)噁唑烷-2-酮

[0752] 

[0753] 于0℃在氮气下向2-甲基庚酸(18.14g,124.8mmol)在DCM(100mL)中的溶液中滴加草酰二氯(20.25g)。反应混合物于室温搅拌3小时,在减压下浓缩,得到粗的2-甲基庚酰基氯(20.31g),为浅黄色油。将该物质溶于DCM(150mL)中,于0℃滴加至(4S)-4-苄基-1,3-噁唑烷-2-酮(20.3g,112.8mmol)、4-二甲基氨基吡啶(1.38g,11.3mmol)和三乙胺(45.68g,451.4mmol)在DCM(150mL)中的溶液中。所得混合物于0℃搅拌3小时。加入水(200mL),分离各相。水相用DCM(3x)萃取。合并有机层,经无水硫酸钠干燥,减压蒸发。残余物在硅胶柱上用乙酸乙酯在石油醚中的10%溶液洗脱纯化,得到(4S)-4-苄基-3-[(2R)-2-甲基庚酰基]噁唑烷-2-酮(35g),将其进行SFC分离(柱:Phenomenex Lux 5u Cellulose-35*25cm,5um Chiral-P(Lux-3);流速(g/min):150;%溶剂A:CO2:85;%溶剂B:EtOH:15),得到两个级分,为单独未知立体异构体(第一个峰:13g和第二个峰:14.2g)。LCMS(ESI):$[M+H]^+$=304.2。

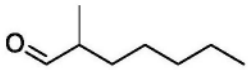
[0754] 步骤2:2-甲基庚烷-1-醇

[0755] 

[0756] 于0℃向(4S)-4-苄基-3-[(2S)-2-甲基庚酰基]噁唑烷-2-酮(14.2g,46.86mmol)

(来自步骤1中的SFC分离的第二个峰)在THF(200mL)中的溶液中分数批加入$LiAlH_4$(8.52g,224.1mmol)。反应混合物于0℃搅拌3小时,依次添加水(9mL)、NaOH溶液(25%W,9mL)和9mL水进行淬灭。过滤出所得沉淀。滤液减压蒸发,所得残余物在硅胶柱上用乙酸乙酯在石油醚中的30%溶液纯化,得到2-甲基庚烷-1-醇,单独未知立体异构体(6.15g,82%产率),为无色油。TLC R_f=0.3,PE/EA=1/1。

[0757] 步骤3:2-甲基庚醛

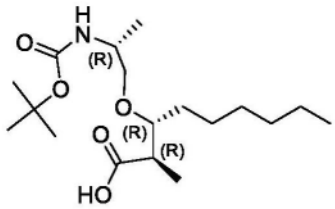
[0758] 

[0759] 于0℃向2-甲基庚烷-1-醇(来自步骤2的单独未知立体异构体)(6.15g,46.07mmol)在DCM(50mL)中的溶液中加入氯铬酸吡啶鎓(14.89g,69.11mmol)。反应混合物于室温搅拌3小时。过滤出固体,滤液减压蒸发,得到2-甲基庚醛,单独未知立体异构体(3.5g,粗),为浅黄色油,其未经纯化用于下一步骤。TLC R_f=0.4,PE/EA=4/1。

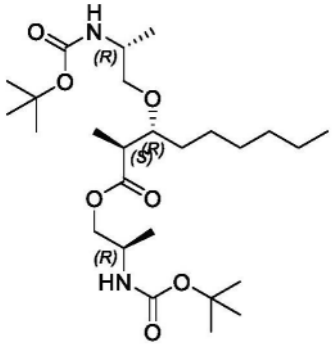
[0760] 步骤4:(2R,3R)-3-羟基-2,4-二甲基壬酸(单独未知立体异构体)

[0761] 采用2-甲基庚醛(来自步骤3的单独未知立体异构体)代替庚醛,按照与对中间体1(步骤1-2)所述那些类似的操作,制得标题化合物。LCMS(ESI):$[M+H]^+$=203.2;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.90(s,1H),4.65-4.45(m,1H),3.39-3.35(m,1H),2.47-2.40(m,1H),1.56-1.11(m,9H),0.99(d,J=7.2Hz,3H),0.87(t,J=6.6Hz,3H),0.86(d,J=6.9Hz,3H)。

[0762] 中间体3.(2R,3R)-3-((R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙氧基)-2-甲基壬酸

[0763] 

[0764] 步骤1:(R)-(2S,3R)-3-((R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙氧基)-2-甲基壬酸2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基酯

[0765] 

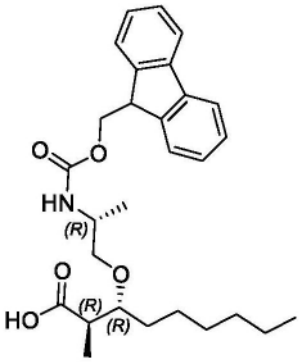
[0766] 于室温向(2R,3R)-3-羟基-2-甲基-壬酸(10.13g,53.81mmol,中间体1)在无水THF(100mL)中的溶液中加入(4R)-4-甲基-2,2-二氧代-噁噻唑烷-3-甲酸叔丁基酯(38.31g,161.46mmol)和四丁基氟化铵(1mol/L在THF中的溶液,80mL,53.81mmol)。于0℃分批加入氢化钠(60%,在矿物油中,8.61g,215.2mmol)。氢化钠添加完成和氢气产生停止后,使反应混合物温热至室温,于室温搅拌16小时。在搅拌下小心加入HCl水溶液(1mol/L)直至pH~6-7。所得溶液用乙酸乙酯(3x100mL)萃取,合并有机层。合并的有机相经无水硫酸钠干燥,过滤,在减压下浓缩。残余物经硅胶快速色谱法用乙酸乙酯/石油醚(1/9)洗脱纯化,得到标题化

合物(23.01g,85％产率),为无色油。LCMS(ESI):[M+H]$^+$＝503.4。

[0767] 步骤3:(2R,3R)-3-((R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙氧基)-2-甲基壬酸

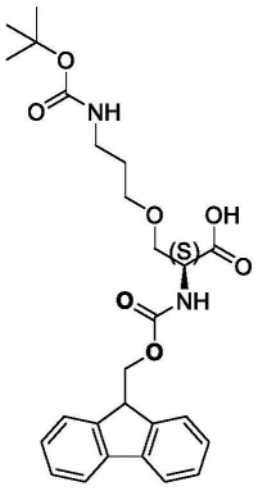
[0768] 于25℃向(R)-(2S,3R)-3-((R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙氧基)-2-甲基壬酸2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基酯(5.02g,9.98mmol)在甲醇(50mL)中的溶液中加入氢氧化锂(2.3g,99.87mmol)在水(23mL)中的溶液。所得溶液于30℃搅拌16小时。所得溶液在减压下浓缩至大约1/3体积(蒸发甲醇)。小心加入HCl水溶液(1mol/L)直至pH～6。所得溶液用乙酸乙酯(3x100mL)萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥,在减压下浓缩。残余物经硅胶快速色谱法用乙酸乙酯/石油醚(1/6)洗脱纯化,得到(2R,3R)-3-((R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙氧基)-2-甲基壬酸(3.03g,87％产率),为无色油。LCMS(ESI):[M+H]$^+$＝346.2;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.11(s,1H),6.56(d,J＝8.1Hz,1H),3.53-3.15(m,4H),2.64-2.60(m,1H),1.37(s,9H),1.35-1.25(m,10H),0.99(d,J＝6.9Hz,3H),0.95(d,J＝7.2Hz,3H),0.86(t,J＝6.6Hz,3H)。

[0769] 中间体4.(2R,3R)-3-((R)-2-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)丙氧基)-2-甲基壬酸

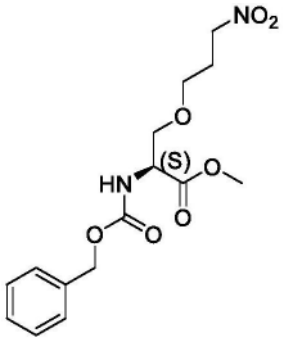
[0770] 

[0771] 向(2S,3R)-3-[(2R)-2-(叔丁氧基羰基氨基)丙氧基]-2-甲基-壬酸(1.15g,3.33mmol,中间体3)在二噁烷(10mL)中的溶液中加入HCl/二噁烷(40mL,4mol/L)的溶液。混合物于25℃搅拌1小时,在减压下浓缩。将残余物用水(10mL)和THF(30mL)溶解,于0℃加入氢氧化锂(320.0mg,13.33mmol)在水(5mL)中的溶液,然后于0℃加入氯甲酸9-芴甲基酯(1.03g,3.99mmol)在THF(5mL)中的溶液。反应混合物于25℃搅拌4小时,在减压下浓缩。残余物用水(10mL)稀释,小心加入HCl水溶液(1M)直至pH～6。所得溶液在减压下浓缩。残余物经硅胶快速色谱法用石油醚/乙酸乙酯(2/1)洗脱纯化,得到标题化合物(1.12g,72％产率),为无色油。LCMS(ESI):[M+H]$^+$＝468.2;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.16(s,1H),7.88(d,J＝7.6Hz,2H),7.69(d,J＝7.6Hz,2H),7.43-7.39(m,2H),7.34-7.30(m,2H),7.14(d,J＝8.4Hz,1H),4.28-4.18(m,3H),3.64-3.47(m,2H),3.36-3.21(m,2H),2.67-2.60(m,1H),1.34-1.18(m,10H),1.04(d,J＝6.4Hz,3H),0.96(d,J＝7.2Hz,3H),0.80(t,J＝6.4Hz,3H)。

[0772] 中间体5.N-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)-O-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-L-丝氨酸

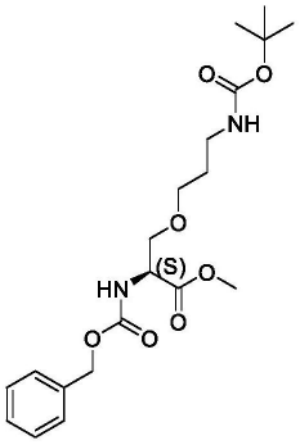
[0773] 

[0774] 步骤1.N-((苄氧基)羰基)-O-(3-硝基丙基)-L-丝氨酸甲基酯

[0775] 

[0776] 在氮气下于0℃向(S)-氮杂环丙烷-1,2-二甲酸1-苄基酯2-甲基酯(11.32g,48.14mmol)和3-硝基丙烷-1-醇(5.06g,48.12mmol)在氯仿(150mL)中的溶液中加入$BF_3.Et_2O$(0.1mL)。使反应混合物温热至室温,于室温搅拌16小时。减压除去溶剂。残余物经硅胶快速色谱法用石油醚/乙酸乙酯(5/1)洗脱纯化,得到标题化合物(11.02g,67%产率),为无色油。LCMS(ESI):$[M+H]^+$=341.1。

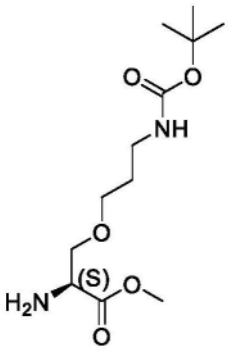
[0777] 步骤2.N-((苄氧基)羰基)-O-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-L-丝氨酸甲基酯

[0778] 

[0779] 向N-((苄氧基)羰基)-O-(3-硝基丙基)-L-丝氨酸甲基酯(11.02g,32.4mmol)在乙醇(80mL)和水(80mL)中的溶液中加入NH_4Cl(8.75g,162mmol),然后添加铁粉(9.07g,162mmol)。反应混合物回流搅拌4小时。过滤出固体,用乙醇洗涤。滤液在减压下浓缩以除去大约一半体积。残余物在水和乙酸乙酯之间分配。水相用乙酸乙酯(2x)萃取。合并的有机相

经硫酸钠干燥,在减压下浓缩,得到残余物(8.89g),将其重新溶于DCM(100mL)中,然后加入二碳酸二叔丁基酯(9.36g,42.95mmol),然后加入三乙胺(8.68g,85.89mmol)。反应混合物于环境温度搅拌2小时。溶剂减压蒸发。残余物经硅胶快速色谱法用乙酸乙酯/石油醚(0-50%)洗脱纯化,得到标题化合物(9.22g,78%产率),为黄色油。LCMS(ESI):$[M+H]^+$=411.2。

[0780] 步骤3.O-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-L-丝氨酸甲基酯

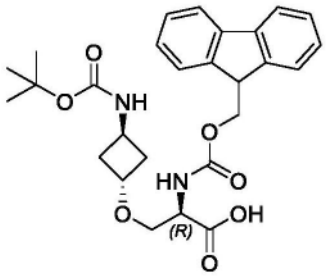
[0781] 

[0782] 于0℃在氮气下向N-((苄氧基)羰基)-O-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-L-丝氨酸甲基酯(9.22g,22.48mmol)在乙酸乙酯(100mL)中的溶液中加入钯(10wt.%,在炭上,0.93g)。将烧瓶抽真空和回充氢,然后于25℃在氢气囊下搅拌3小时。反应混合物经硅藻土过滤,滤液在减压下浓缩,得到标题化合物。LCMS(ESI)$[M+H]^+$=277.2。

[0783] 步骤4.N-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)-O-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-L-丝氨酸

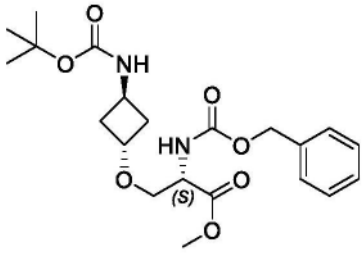
[0784] 于环境温度向O-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-L-丝氨酸甲基酯(5.90g,21.35mmol)在THF(150mL)和水(150mL)中的溶液中加入氢氧化锂(2.05g,85.41mmol)。所得混合物于25℃搅拌3小时,冷却至0℃,然后滴加氯甲酸9-芴甲基酯(8.71g,33.74mmol)在THF(10mL)中的溶液。反应混合物于0℃搅拌2小时。通过添加1M HCl使反应混合物酸化至pH~6,用乙酸乙酯(3x100mL)萃取。合并的有机相用Na_2SO_4干燥,过滤,在减压下浓缩。残余物经硅胶快速色谱法用石油醚/乙酸乙酯(5/1)洗脱纯化,得到标题化合物(6.12g,56%产率),为白色固体。LCMS(ESI):$[M+H]^+$=485.1.^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.78(s,1H),7.90(d,J=7.5Hz,2H),7.75(d,J=7.5Hz,2H),7.64(d,J=8.1Hz,1H),7.45-7.37(m,2H),7.32-7.30(m,2H),6.79(t,J=5.7Hz,1H),4.30-4.09(m,4H),3.67-3.61(m,2H),3.46-3.39(m,2H),3.00-2.94(m,2H),1.63-1.56(m,2H),1.37(s,9H)。

[0785] 中间体6.N-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)-O-((1r,3S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)环丁基)-L-丝氨酸

[0786] 

[0787] 步骤1:N-((苄氧基)羰基)-O-((1r,3S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)环丁基)-L-丝

氨酸甲基酯

[0788] 

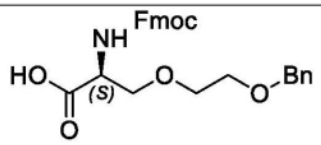
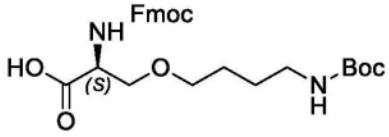
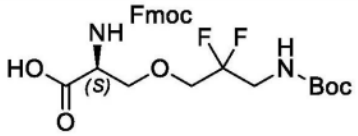
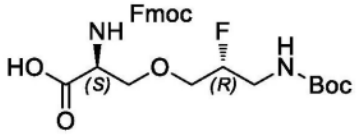
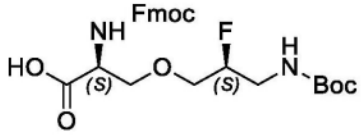
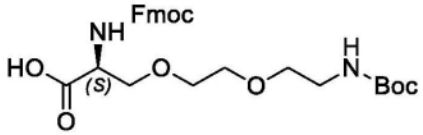
[0789] 将反式-N-(3-羟基环丁基)氨甲酸叔丁基酯(7.95g,42.46mmol)和$BF_3.Et_2O$(1.23g,8.54mmol)在氯仿(100mL)中的溶液于0℃搅拌。然后于0℃滴加(S)-氮杂环丙烷-1,2-二甲酸1-苄基酯2-甲基酯(10.0g,42.51mmol)在氯仿(10mL)中的溶液。然后反应混合物于25℃搅拌20小时,在减压下浓缩。残余物经硅胶快速色谱法用石油醚/乙酸乙酯(2/1)洗脱纯化,得到标题化合物(2.5g,13%产率),为白色固体。LCMS(ESI):$[M+H]^+$=423.2。

[0790] 步骤2:N-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)-O-((1r,3S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)环丁基)-L-丝氨酸

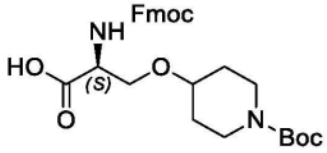
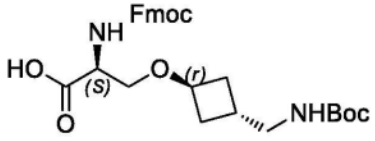
[0791] 在氮气下向(2S)-2-(苄氧基羰基氨基)-3-[3-(叔丁氧基羰基氨基)环丁氧基]丙酸甲基酯(2.5g,5.92mmol)在乙酸乙酯(30mL)中的溶液中加入钯(10wt.%,在炭上,1.0g)。反应混合物抽真空和回充氢,在氢气囊下于25℃搅拌1小时。过滤出催化剂,用乙酸乙酯冲洗。滤液在减压下浓缩,得到(2S)-2-氨基-3-[3-(叔丁氧基羰基氨基)环丁氧基]丙酸甲基酯(1.7g,粗),为黄色油。向1.5g该物质中加入氢氧化锂(250.0mg,10.42mmol)在水(5mL)和二噁烷(15mL)中的溶液。所得溶液于25℃搅拌1小时。然后加入氯甲酸9-芴甲基酯(1.61g,6.24mmol)。混合物于25℃搅拌1小时,用水(20mL)稀释,用1N HCl酸化至pH 6。所得溶液用乙酸乙酯(3x100mL)萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤,在减压下浓缩。残余物经硅胶快速色谱法用石油醚/乙酸乙酯(4/1)洗脱纯化,得到标题化合物(1.85g,71%产率),为白色固体。LCMS(ESI):$[M+H]^+$=497.2;^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.76(s,1H),7.89(d,J=7.6Hz,2H),7.76(d,J=7.6Hz,2H),7.64(d,J=8.4Hz,1H),7.44-7.40(m,2H),7.35-7.31(m,2H),7.16(d,J=7.2Hz,1H),4.29-4.17(m,4H),4.04-3.98(m,2H),3.58-3.49(m,2H),2.17-2.01(m,4H),1.37(s,9H)。

[0792] 表3.采用与对中间体6所述那些类似的方法制备了下表中描绘的中间体。

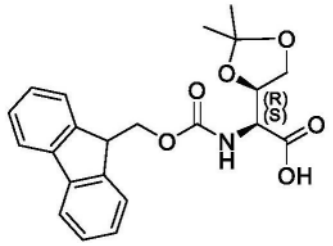
[0793]

中间体编号	结构	LCMS (ESI): [M+H]+
P2A		462.2
P2B		471.2
P2C		499.2
P2D		521.2
P2E		503.2
P2F		503.2
P2G		515.2
P2H		497.2

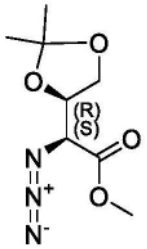
[0794]

P2I		511.3
P2L		511.2

[0795] 中间体P2J:(S)-2-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-2-((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)乙酸

[0796] 

[0797] 步骤1:(S)-2-叠氮基-2-((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)乙酸甲基酯

[0798] 

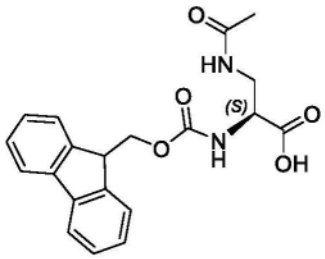
[0799] 于-20℃向(R)-2-((S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-2-羟基乙酸甲基酯(3.7g,19.45mmol)在DCM(20mL)中的溶液中滴加三氟甲磺酸酐(4.5mL,26.3mmol),然后于-20℃在氮气下加入2,6-二甲基吡啶(2.6mL,22.8mmol)。反应混合物于-20℃搅拌2小时。通过添加10mL水淬灭反应物。所得溶液用DCM(3x 50mL)萃取。合并有机层,经硫酸钠干燥,减压蒸发。

[0800] 将所得物质溶于DMF(50mL)中,然后于0℃向溶液中滴加叠氮化锂(12mL,20%在水中)。反应混合物于室温搅拌3小时,然后在DCM(100mL)和水(60mL)之间分配。水相用DCM(2x)萃取。合并有机层,经无水硫酸钠干燥,减压蒸发。残余物经硅胶快速色谱法用乙酸乙酯在石油醚中的20%溶液洗脱纯化,得到标题化合物(2.49g,59%产率),为无色油.TLC R_f =0.3,PE/EA=4/1。

[0801] 步骤2:(S)-2-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-2-((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)乙酸

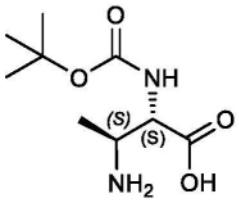
[0802] 将(S)-2-叠氮基-2-((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)乙酸甲基酯(2.49g,11.62mmol)在甲醇(150mL)中的溶液用钯(680mg,10%载在炭上)处理,在氢气囊下于室温搅拌2小时。过滤除去固体,滤液减压蒸发。所得残余物溶于THF(150mL)中。然后加入LiOH(557.0mg,23.21mmol)在水(50mL)中的溶液。所得混合物于室温搅拌2小时。然后加入氯甲酸9-芴甲基酯(3.61g,13.95mmol)。混合物搅拌30分钟,用盐酸水溶液(1M)酸化。过滤出大部分溶剂,剩余的溶液用乙酸乙酯(3x 50mL)萃取。合并有机层,经无水硫酸钠干燥,减压蒸发。残余物经硅胶快速色谱法用乙酸乙酯在石油醚中的5-10%溶液洗脱纯化20分钟,然后用甲醇在DCM中的9%溶液洗脱,得到标题化合物(4.05g,87%产率),为白色固体。LCMS(ESI):$[M+H]^+$=398.2;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.75(s,1H),7.90(d,J=7.6Hz,2H),7.81(d,J=8.8Hz,1H),7.72(d,J=7.2Hz,2H),7.44-7.41(m,2H),7.34-7.31(m,2H),4.35-4.21(m,4H),4.13-4.09(m,1H),3.98-3.93(m,1H),3.81-3.75(m,1H),1.31(s,3H),1.26(s,3H)。

[0803] 中间体P2K:(S)-2-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-3-乙酰氨基丙酸

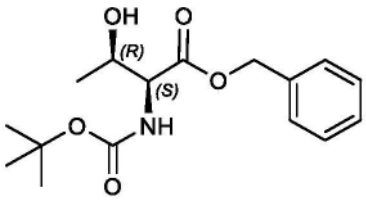
[0804] 

[0805] 于0℃向(S)-2-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-3-氨基丙酸(4.0g,12mmol)和DIPEA(3.2mL,18mmol)在DCM(40mL)中的溶液中加入乙酸酐(1376mg,13.48mmol)。所得溶液于室温搅拌2小时。反应物用50mL水淬灭。所得溶液用乙酸乙酯(3x 100mL)萃取,合并有机层。有机层经无水硫酸钠干燥,过滤,减压蒸发。残余物经硅胶快速色谱法用乙酸乙酯/石油醚(1/5)洗脱纯化,得到标题化合物(3.8g,84%产率),为白色固体。LCMS(ESI):$[M+H]^+$=369.1;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.73(s,1H),7.94(t,J=5.7Hz,1H),7.88(d,J=7.5Hz,2H),7.70(d,J=7.5Hz,2H),7.54(d,J=8.1Hz,1H),7.43-7.38(m,2H),7.34-7.29(m,2H),4.30-4.19(m,3H),4.11-4.02(m,1H),3.49-3.41(m,1H),3.30-3.15(m,1H),1.78(s,3H)。

[0806] 中间体7:(2S,3S)-3-氨基-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丁酸

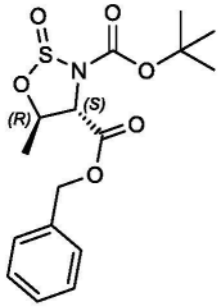
[0807] 

[0808] 步骤1:(叔丁氧基羰基)-L-苏氨酸苄基酯

[0809] 

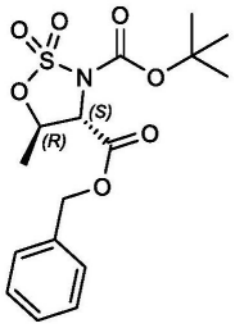
[0810] 于0℃在N_2下向L-苏氨酸苄基酯(400g,1.5mol,0.5草酸盐)和二碳酸二叔丁基酯(514g,2.3mol)在甲醇(3L)和H_2O(3L)中的混合物中一次性加入$NaHCO_3$(395g,4.7mol)。混合物于20℃搅拌12小时。TLC(石油醚:乙酸乙酯=10:1,R_f0.2)显示反应完全。将混合物真空浓缩,然后用1000mL 1M HCl处理至pH=7,水相用乙酸乙酯(600mL x 3)萃取。合并的有机相用盐水(200mL x 2)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤,真空浓缩。平行重复该步骤,得到标题化合物(合并产量880g,90%),为黄色油。

[0811] 步骤2:(4S,5R)-5-甲基-1,2,3-噁噻唑烷-3,4-二甲酸4-苄基酯3-(叔丁基)酯2-氧化物

[0812] 

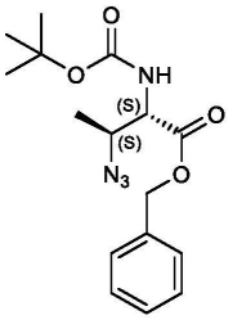
[0813] 于-5℃在N_2下向$SOCl_2$(361g,3mol,220mL)在乙腈(4.5L)中的混合物中一次性加入(叔丁氧基羰基)-L-苏氨酸苄基酯(470g,1.5mol,1eq)。混合物于-5℃搅拌30分钟,然后于0℃加入吡啶(613mL),所得混合物搅拌3小时。TLC(石油醚:乙酸乙酯=10:1、R_f 0.5)显示反应完全。混合物真空蒸发。所得残余物溶于乙酸乙酯(500mL)中,用H_2O(200mL x 3)和盐水(200mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤,真空蒸发。平行重复该步骤,得到标题化合物(合并的890g,粗),为黄色油。粗产物直接用于下一步骤。

[0814] 步骤3:(4S,5R)-5-甲基-1,2,3-噁噻唑烷-3,4-二甲酸4-苄基酯3-(叔丁基)酯2,2-二氧化物

[0815] 

[0816] 于0℃在N_2下向(4S,5R)-5-甲基-1,2,3-噁噻唑烷-3,4-二甲酸4-苄基酯3-(叔丁基)酯2-氧化物(445g,1.2mol)在乙腈(2.5L)中的混合物中一次性加入$RuCl_3$(25.9g,125mmol)和$NaIO_4$(535g,2.5mol)。所得混合物搅拌30分钟,然后于0℃缓慢加入H_2O(2.1L)。混合物于20℃搅拌1.5小时。TLC(石油醚:乙酸乙酯=5:1,R_f0.5)显示反应完全。过滤反应混合物,滤液用乙酸乙酯(500mL x 3)萃取。合并的有机相用盐水洗涤(100mL x 2),用无水Na_2SO_4干燥,过滤,真空蒸发。平行重复该步骤,得到标题化合物(合并的860g,粗),为红色油。粗产物直接用于下一步骤。

[0817] 步骤4:(2S,3S)-3-叠氮基-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丁酸苄基酯

[0818] 

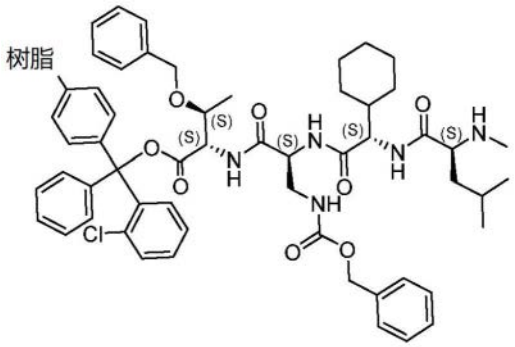
[0819] 于-40℃在N_2下向(4S,5R)-5-甲基-1,2,3-噁噻唑烷-3,4-二甲酸4-苄基酯3-(叔丁基)酯2,2-二氧化物(300g,807mmol)在DMF(1.5L)中的混合物中一次性加入NaN_3(73g,

1.1mol)。混合物温热至20℃,于20℃搅拌3小时,然后冷却至0℃,依次加入盐水(2L)和H_2SO_4(2M,100mL,0.2eq)。混合物温热至20℃,搅拌8小时。TLC(石油醚:乙酸乙酯=5:1,R_f0.5)显示反应完全。混合物冷却至0℃,加入饱和Na_2CO_3水溶液(500mL)以调节至pH=8,然后水相用甲基-叔丁基醚萃取(400mL x 3)。合并的有机相用盐水洗涤(100mL x 2),经无水Na_2SO_4干燥,过滤,真空蒸发。平行重复该步骤,得到标题化合物(合并的460.00g,粗),为黄色油。粗产物直接用于下一步骤。

[0820] 步骤5:(2S,3S)-3-氨基-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丁酸

[0821] 在N_2下向(2S,3S)-3-叠氮基-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丁酸苄基酯(30g,89mmol)在MeOH(500mL)中的溶液中加入钯(10g,10%,在炭上)。将混悬物真空脱气和充入H_2(50psi)数次。混合物在H_2(50psi)下于20℃搅拌12小时。反应混合物过滤,滤液真空蒸发。平行重复该步骤,得到标题化合物(合并的10g,产率:51%),为白色固体。LCMS(ESI):$[M+H]^+$=219.2;^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ4.11(1小时,d,J=4.02Hz),3.59-3.76(1小时,m),1.47(9小时,s)1.22(3小时,d,J=6.53Hz)。

[0822] 中间体8:O-苄基-N-((S)-3-(((苄氧基)羰基)氨基)-2-((S)-2-环己基-2-((S)-4-甲基-2-(甲基氨基)戊酰氨基)乙酰氨基)丙酰基)-L-别苏氨酸-(2-氯三苯甲基树脂)

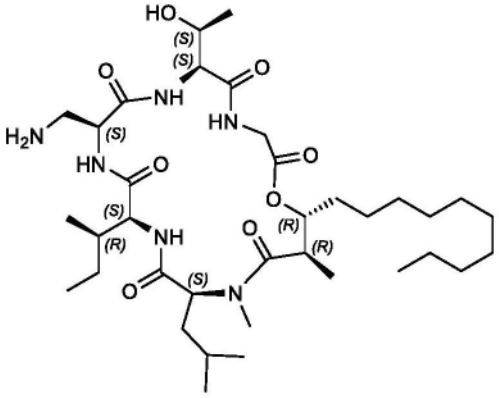
[0823] 

[0824] 将2-氯三苯甲基氯树脂(载量0.956mmol/g,5g)用DMF:DCM的混合物(1:1,20mL)溶胀40分钟。将树脂排出液体,然后加入(2S,3S)-3-苄氧基-2-(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)丁酸(实施例1,步骤2)(2.461g,5.70mmol)、DMF(10mL)和DIPEA(495.6mg,3.84mmol)的溶液。树脂在充氮下搅拌4小时,排出液体,依次用10mL DCM/MeOH/DIPEA(10/10/1=V/V/V)、10mL DMF、10mL DCM、10mL DMF冲洗。

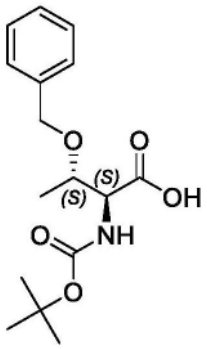
[0825] 将树脂用25mL哌啶在DMF中的20%溶液处理,在充氮下搅拌1.5小时。将树脂排出液体,依次用DMF(3x 25mL)和DCM(3x 25mL)冲洗。树脂用(2S)-3-(苄氧基羰基氨基)-2-(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)丙酸(4.372g,9.494mmol)、预先制备的HOBt/HATU(1:1)在DMF(0.4mmol/mL,25mL)中的储备溶液和DIPEA(2.4g,19mmol)的溶液处理。树脂在充氮下搅拌2.5小时,排出液体,依次用10mL DMF、10mL DCM、10mL DMF冲洗。树脂用25mL哌啶在DMF中的20%溶液处理,在充氮下搅拌1.5小时。将树脂排出液体,依次用DMF(3x 25mL)和DCM(3x 25mL)冲洗。树脂用(S)-2-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-2-环己基乙酸(3.61g,9.52mmol)、预先制备的HOBt/HATU(1:1)在DMF(0.4mmol/mL,25mL)中的储备溶液和DIPEA(2.4g,19mmol)处理。树脂在充氮下搅拌2.5小时,排出液体,依次用10mL DMF、10mL DCM、10mL DMF冲洗。树脂用25mL哌啶在DMF中的20%溶液处理,在充氮下搅拌1.5小时。将树脂排出液体,依次用DMF(3x 25mL)和DCM(3x 25mL)冲洗。树脂用(2S)-2-{[(9H-芴-9-基甲氧基)

羰基](甲基)氨基}-4-甲基戊酸(3.492g,9.50mmol)、预先制备的HOBt/HATU(1:1)在DMF(0.4mmol/mL,25mL)中的储备溶液和DIPEA(2.4g,19mmol)处理。树脂在充氮下搅拌2.5小时,排出液体,依次用10mL DMF、10mL DCM、10mL DMF冲洗。树脂用25mL哌啶在DMF中的20%溶液处理,在充氮下搅拌1.5小时。将树脂排出液体,用DMF(3x 25mL)和DCM(3x 25mL)冲洗,得到结合树脂的四肽,载量0.44mmol/g。

[0826] 实施例1:(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-((R)-仲丁基)-19-癸基-6-((S)-1-羟基乙基)-15-异丁基-16,18-二甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮

[0827] 

[0828] 步骤1.O-苄基-N-(叔丁氧基羰基)-L-别苏氨酸

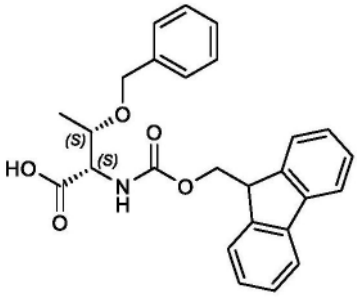
[0829] 

[0830] 向用氮气惰性气氛充气和维持的2000mL 3-颈圆底烧瓶中加入(2S,3S)-2-氨基-3-羟基丁酸(85g,714mmol)、甲醇(450mL)、水(450mL)和碳酸氢钠(150g,1.79mol)。然后于0℃历经60分钟分批加入Boc_2O(187g,856.82mmol,1.20当量)。所得溶液于25℃搅拌12小时。所得混合物在减压下浓缩。所得溶液用500mL水稀释。所得溶液用3x500mL乙醚萃取,合并水层。水层的pH值用氯化氢(1mol/L)调节至3。所得溶液用3x500mL乙酸乙酯萃取,合并有机层,经无水硫酸钠干燥,在减压下浓缩。这产生了110g(67%)(2S,3S)-2-[[(叔丁氧基)羰基]氨基]-3-羟基丁酸。

[0831] 向用氮气惰性气氛充气和维持的2000mL 3-颈圆底烧瓶中加入(2S,3S)-2-[[(叔丁氧基)羰基]氨基]-3-羟基丁酸(110g,501.74mmol)和DMF(1100mL)。然后于0℃历经60分钟分批加入氢化钠(84.4g,3.52mol)。所得溶液于0℃搅拌2小时。在0℃搅拌下历经30分钟向其中滴加苄基溴(85.4g,499.33mmol)。所得溶液于0℃搅拌5小时。然后将反应物通过添加1000mL水/冰进行淬灭。所得溶液用3x2000mL乙酸乙酯萃取,合并水层。溶液的pH值用盐酸(1mol/L)调节至3。所得溶液用3x2000mL乙酸乙酯萃取,合并有机层,经无水硫酸钠干燥,真空浓缩。粗产物从10:1比例的石油醚:乙酸乙酯中重结晶。这产生了60g(37%)O-苄基-N-

(叔丁氧基羰基)-L-别苏氨酸。

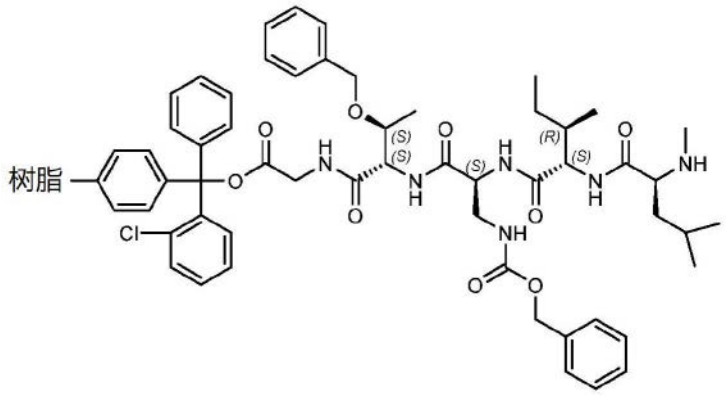
[0832] 步骤2.Fmoc-别苏氨酸(Bz1)-OH

[0833] 

[0834] 向2000mL 3-颈圆底烧瓶中加入O-苄基-N-(叔丁氧基羰基)-L-别苏氨酸(60g,193.95mmol)、二噁烷(600mL)、氯化氢(在二噁烷中的4N溶液,600mL)。所得溶液于25℃搅拌12小时。所得混合物真空浓缩。这产生了50g(粗)O-苄基-L-别苏氨酸盐酸盐,为白色固体。

[0835] 向用氮气惰性气氛充气和维持的2000mL 3-颈圆底烧瓶中加入O-苄基-L-别苏氨酸盐酸盐(50g,203.50mmol)、二噁烷(500mL)、水(500mL)、碳酸钠(43.3g,408.53mmol)和FmocONSu(69g,1.00当量)。所得溶液于25℃搅拌12小时。溶液的pH值用氯化氢(1mol/L)调节至3。所得溶液用3x500mL乙酸乙酯萃取,合并有机层,真空浓缩。残余物经硅胶色谱法用乙酸乙酯/石油醚(1:1)纯化。这产生了53.4g(58%,两步产率)Fmoc-别苏氨酸(Bz1)-OH,为白色固体。LCMS(ESI):$[M+H]^+$=432;^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ12.85(1H,s),7.88-7.90(2H,M),7.74-7.77(2H,M),7.64-7.67(1H,M),7.41-7.44(2H,M),7.22-7.39(7H,M),4.46-4.50(2H,M),4.34-4.38(1H,M),4.20-4.30(3H,M),3.89-3.93(1H,M),1.16(3H,s)。

[0836] 步骤3.N-Me-亮氨酸-别异亮氨酸-Dap(Cbz)-别苏氨酸(Bz1)-甘氨酸-(2-氯三苯甲基树脂)

[0837] 

[0838] 将预装载有甘氨酸的市售2-氯三苯甲基树脂(树脂载量0.536mmol/g,5.60g)用30mL DMA溶胀2小时。将树脂排出液体,用Fmoc-别苏氨酸(Bz1)-OH(3.267g,7.571mmol)、HBTU(2.904g,7.657mmol)、DIPEA(1.9mL,11mmol)和DMA(25mL)的溶液(于室温预混合15分钟)处理。将树脂在充氮下搅拌2.5小时,然后排出液体,用DMA冲洗。通过用25mL DMA、1mL DIPEA和1mL乙酸酐处理树脂使未反应的起始物质加帽。将树脂在充氮下搅拌5分钟,排出液体,用DMA(2x 25mL)和DCM(3x 25mL)冲洗。

[0839] 将树脂用哌啶在DMF中的20%溶液25mL处理,在充氮下搅拌30分钟。将树脂排出液体,用DMA(3x 25mL)和DCM(3x 25mL)冲洗。树脂用(S)-2-(Fmoc-氨基)-3-(((苄氧基)羰基)氨基)丙酸(3.48g,7.56mmol)、HBTU(2.88g,7.59mmol)、和DIPEA(1.9mL,11mmol)在DMA

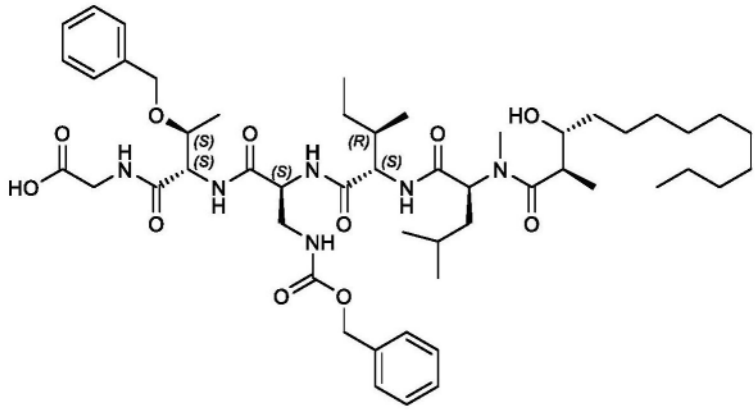
(25mL)中的溶液(于室温预混合15分钟)处理。树脂在充氮下搅拌2小时,然后排出液体,用DMA(2x 25mL)和DCM(3x 25mL)冲洗。

[0840] 将树脂用哌啶在DMF中的20%溶液25mL处理,在充氮下搅拌60分钟。将树脂排出液体,用DMA(3x 25mL)和DCM(3x 25mL)冲洗。树脂用Fmoc-L-别异亮氨酸(2.65g,7.50mmol)、HBTU(2.87g,7.57mmol)和DIPEA(2.0mL,11mmol)在DMA(25mL)中的溶液(于室温预混合15分钟)处理。树脂在充氮下搅拌2小时,然后排出液体,用DMA(2x 25mL)和DCM(3x 25mL)冲洗。

[0841] 将树脂用哌啶在DMF中的20%溶液25mL处理,在充氮下搅拌60分钟。将树脂排出液体,用DMA(3x 25mL)和DCM(3x 25mL)冲洗,真空干燥,得到6.06g在树脂上的肽。取1g该物质加入小瓶中,用Fmoc-N-Me-亮氨酸-OH(286mg,0.7784mmol)、HBTU(298mg,0.78578mmol)和DIPEA(0.20mL,1.1mmol)在DMA(5mL)中的溶液(于室温预混合20分钟)处理。将小瓶在旋转器上于室温放置2.5小时,然后排出液体,用DMA(4x 5mL)和DCM(4x 5mL)冲洗。

[0842] 将树脂用哌啶在DMF中的20%溶液8mL处理,将小瓶在旋转器上于室温放置3小时,然后过滤,用DMA(4x 5mL)和DCM(4x 5mL)冲洗,得到结合树脂的肽。

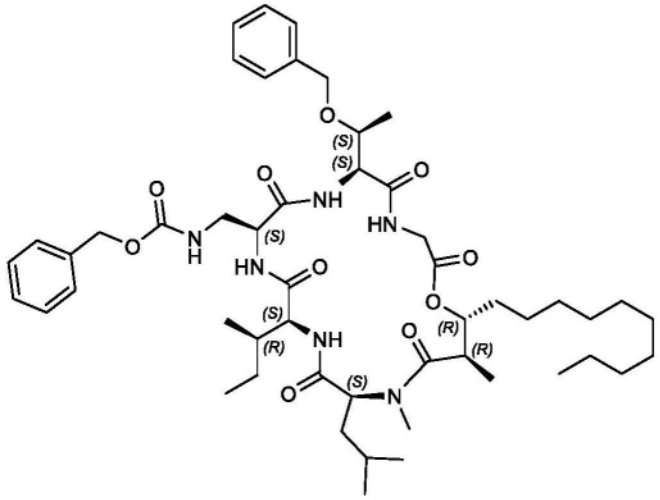
[0843] 步骤4.O-苄基-N-((S)-3-(((苄氧基)羰基)氨基)-2-((2S,3R)-2-((S)-2-((2R,3R)-3-羟基-N,2-二甲基十三烷酰氨基)-4-甲基戊酰氨基)-3-甲基戊酰氨基)丙酰基)-L-别苏氨酰基甘氨酸

[0844] 

[0845] 将来自步骤2的结合树脂的肽用THF(2mL)和DIPEA(0.40mL,2.3mmol)处理,使其溶胀50分钟。分别地,将(2R,3R)-3-羟基-2-甲基-十三烷酸(中间体2)(150.6mg,0.6162mmol)在3mL THF中的溶液加入三光气(74mg,0.249mmol)在1mL THF中的溶液中。滴加2,4,6-三甲基吡啶(0.70mL,5.3mmol),此时混合物产热,形成无色沉淀。将混悬物轻轻振摇约1分钟,然后将其加入预处理树脂中。混合物在旋转器上于室温放置2小时,然后用DMA(4x 5mL)和DCM(4x 5mL)冲洗。

[0846] 将结合树脂的缩肽用8mL 7:2:1DCM:AcOH:TFE处理。混合物在旋转器上于室温放置3小时,然后过滤,用8mL DCM冲洗。合并的滤液真空蒸发,用甲苯(2x 2mL)和二乙醚(1x 2mL)共沸,得到160.7mg(0.1685mmol,37%,两步产率)标题化合物,其未经纯化继续进行。LCMS(ESI):$[M+H]^+$=953.5。

[0847] 步骤5.(((6S,9S,12S,15S,18R,19R)-6-((S)-1-(苄氧基)乙基)-12-((R)-仲丁基)-19-癸基-15-异丁基-16,18-二甲基-2,5,8,11,14,17-六氧代-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-9-基)甲基)氨甲酸苄基酯

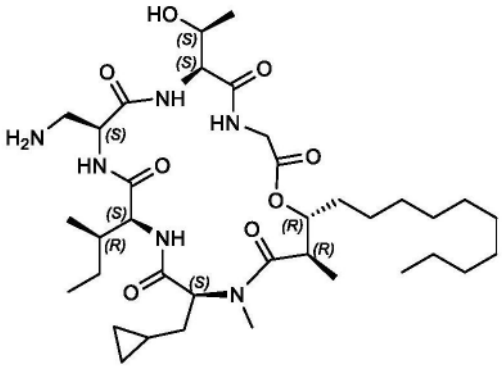
[0848] 

[0849] 将O-苄基-N-((S)-3-(((苄氧基)羰基)氨基)-2-((2S,3R)-2-((S)-2-((2R,3R)-3-羟基-N,2-二甲基十三烷酰氨基)-4-甲基戊酰氨基)-3-甲基戊酰氨基)丙酰基)-L-别苏氨酰基甘氨酸(160.7mg,0.1686mmol)在THF(150mL,1850mmol)中的溶液于35℃经加料漏斗历经大约6小时滴加至2-甲基-6-硝基苯甲酸酐(144mg,0.410mmol)和DMAP(111mg,0.909mmol)在DCM(50mL,780.1mmol)中的搅拌混合物中。另外2小时后,加入2-甲基-6-硝基苯甲酸酐(72mg,0.21mmol)和DMAP(55mg,0.45mmol),反应混合物于室温搅拌过夜。反应混合物真空蒸发,所得残余物溶于120mL乙酸乙酯中,依次用2x 20mL 10%柠檬酸水溶液和2x 20mL 2M Na_2CO_3水溶液洗涤。有机层经硫酸镁干燥,过滤,真空蒸发。粗产物经硅胶快速色谱法纯化(12g硅胶,溶剂梯度:在二氯甲烷中的0-10%甲醇),得到55.8mg(35%产率)标题化合物。LCMS(ESI):$[M+H]^+$=935.45。

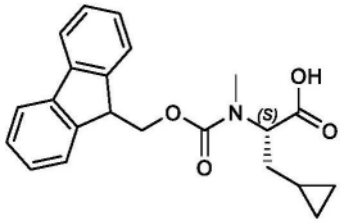
[0850] 步骤6.(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-((R)-仲丁基)-19-癸基-6-((S)-1-羟基乙基)-15-异丁基-16,18-二甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮

[0851] 向(((6S,9S,12S,15S,18R,19R)-6-((S)-1-(苄氧基)乙基)-12-((R)-仲丁基)-19-癸基-15-异丁基-16,18-二甲基-2,5,8,11,14,17-六氧代-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-9-基)甲基)氨甲酸苄基酯(55.8mg,0.0597mmol)在乙酸乙酯(8mL,80mmol)中的溶液中加入钯(10wt.%,在炭上)(152mg,0.1429mmol)。将烧瓶抽真空,回充氢气,然后于40℃在氢气气囊下搅拌15小时。反应混合物经硅藻土过滤,用100mL AcOH在甲醇中的5%溶液冲洗。合并的滤液真空蒸发,粗产物经反相HPLC纯化和冷冻干燥,得到标题化合物(5.68mg,13%产率),为TFA盐。LCMS(ESI):R_T(min)=5.489,$[M+H]^+$=711.5,方法=A;^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.49-7.33(m,4H),6.51(br s,2H),5.08-4.00(m,3H),3.91-3.69(m,1H),3.11(s,3H),2.73(s,1H),2.26-1.95(m,1H),1.72-1.30(m,6H),1.29-1.19(m,19H),1.11-0.97(m,7H),0.96-0.82(m,15H),0.82-0.72(m,3H)。

[0852] 实施例2:(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-((R)-仲丁基)-15-(环丙基甲基)-19-癸基-6-((S)-1-羟基乙基)-16,18-二甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮

[0853] 

[0854] 步骤1:(S)-2-((Fmoc)(甲基)氨基)-3-环丙基丙酸

[0855] 

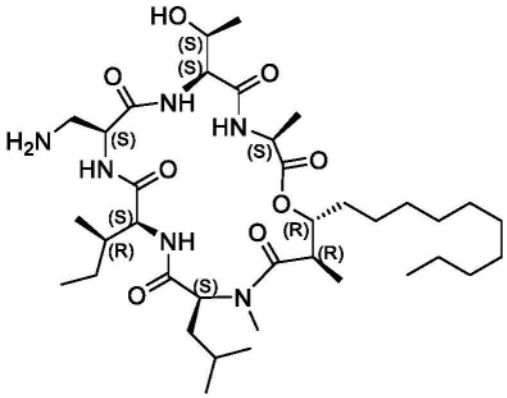
[0856] 将(2S)-3-环丙基-2-(Fmoc-氨基)丙酸(0.989g,2.81mmol)、低聚甲醛(816mg,8.60593mmol)、对甲苯磺酸单水合物(58mg,0.300mmol)和甲苯(10mL,93.4mmol)的混合物于100℃加热24小时。向反应物中加入低聚甲醛(542mg),继续加热6小时。将反应混合物在乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液之间分配,有机部分用盐水洗涤,经硫酸镁干燥,过滤,真空蒸发。粗产物经硅胶快速色谱法纯化(40g硅胶,溶剂梯度:乙酸乙酯在庚烷中的0-50%溶液),得到0.953g(93%)(S)-4-(环丙基甲基)-5-氧代噁唑烷-3-甲酸(9H-芴-9-基)甲基酯。LCMS(ESI):$[M+H]^+$=364.15。

[0857] 将该物质溶于氯仿(3.5mL,43mmol)中,用三乙基硅烷(1.0mL,6.2mmol)和TFA(3.5mL,45mmol)处理。所得混合物于室温搅拌7小时,然后真空蒸发,用甲苯共沸2x。粗产物经硅胶快速色谱法纯化(40g硅胶,溶剂梯度:乙酸乙酯在二氯甲烷中的0-100%溶液),得到0.7965g(83%)标题化合物。LCMS(ESI):$[M+H]^+$=366.15;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.89(t,J=6.1Hz,2H),7.65(dd,J=7.5,4.1Hz,2H),7.41(ddd,J=7.6,5.4,2.4Hz,2H),7.33(td,J=7.4,6.9,4.0Hz,2H),4.58-4.22(m,4H),2.76(s,3H),1.83-1.41(m,2H),0.59-0.25(m,3H),0.11--0.04(m,2H)。

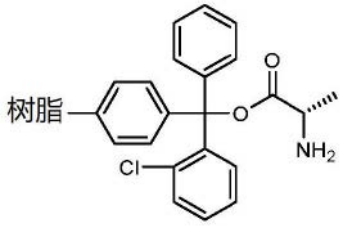
[0858] 步骤2.(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-((R)-仲丁基)-15-(环丙基甲基)-19-癸基-6-((S)-1-羟基乙基)-16,18-二甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮

[0859] 采用(S)-2-((Fmoc)(甲基)氨基)-3-环丙基丙酸和按照与对实施例1所述那些类似的操作,制得标题化合物。LCMS(ESI):R_T(min)=5.196,$[M+H]^+$=709.49,方法=A。

[0860] 实施例3:(3S,6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-((R)-仲丁基)-19-癸基-6-((S)-1-羟基乙基)-15-异丁基-3,16,18-三甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮

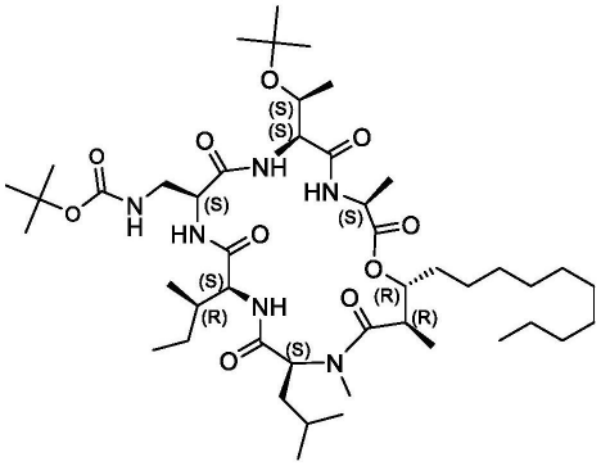
[0861] 

[0862] 步骤1.装载有丙氨酸的2-氯三苯甲基树脂

[0863] 

[0864] 将2-氯三苯甲基氯树脂(载量0.956mmol/g,800mg)用DMF:DCM(1:1,20mL)混合物溶胀40分钟。将树脂排出液体,然后加入Fmoc-丙氨酸-OH(473mg,1.52mmol)和DIPEA(0.530mL,3.04mmol)在DMF(8.00mL)中的溶液。混合物在充氮下搅拌3小时。将树脂排出液体,然后加入含DIPEA(1.00mL)的MeOH:DCM(1:1,20mL)溶液,混合物在充氮下搅拌10分钟。将树脂排出液体,用10mL DMF、10mL DCM、10mL DMF冲洗,排出液体。然后向树脂中加入2mL哌啶和8mL DMF,混合物在充氮下搅拌1小时。将树脂排出液体,依次用10mL DMF、10mL DCM、10mL DMF和10mL DMF冲洗。

[0865] 步骤2.((3S,6S,9S,12S,15S,18R,19R)-6-((S)-1-叔丁氧基乙基)-12-((R)-仲丁基)-19-癸基-15-异丁基-3,16,18-三甲基-2,5,8,11,14,17-六氧代-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-9-基)甲基氨甲酸叔丁基酯

[0866] 

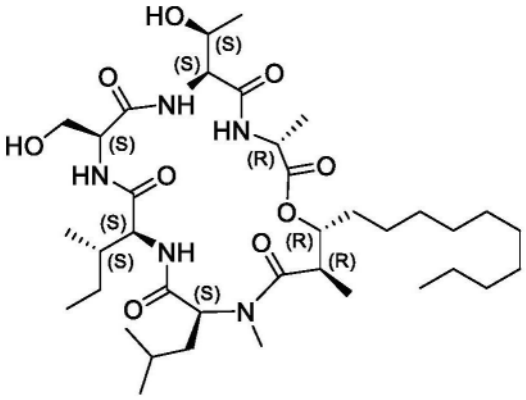
[0867] 采用来自前面步骤的装载有丙氨酸的2-氯三苯甲基树脂、Fmoc-别苏氨酸(tBu)-OH和(S)-2-(Fmoc-氨基)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酸,按照与对实施例1,步骤3-5所述那些类似的操作,制得标题化合物。LCMS(ESI):$[M+H]^+$=881.65。

[0868] 步骤3.(3S,6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-((R)-仲丁基)-19-癸

基-6-((S)-1-羟基乙基)-15-异丁基-3,16,18-三甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮

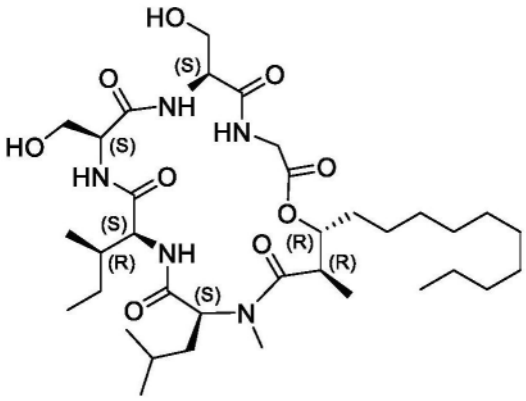
[0869] 于0℃将((3S,6S,9S,12S,15S,18R,19R)-6-((S)-1-叔丁氧基乙基)-12-((R)-仲丁基)-19-癸基-15-异丁基-3,16,18-三甲基-2,5,8,11,14,17-六氧代-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-9-基)甲基氨甲酸叔丁基酯(200mg,0.227mmol)溶于净TFA(14.0mL,180mmol)中。混合物于0℃搅拌4小时。混合物用甲苯(20.0mL)稀释,所得混合物于室温真空蒸发。残余物经制备型-LCMS纯化,冷冻干燥,得到标题化合物(56.8mg,34%产率),为TFA盐。LCMS(ESI):R_T(min)=2.089,$[M+H]^+$=725.5,方法=C;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.33-7.99(m,5H),7.80-7.15(m,2H),5.15-4.55(m,3H),4.50-3.70(m,5H),3.35-3.05(m,4H),2.90-2.75(m,2H),2.25-1.75(m,2H),1.70-1.40(m,4H),1.40-1.10(m,21H),1.10-1.01(m,5H),0.98-0.50(m,16H)。

[0870] 实施例4:(3R,6S,9S,12S,15S,18R,19R)-12-((S)-仲丁基)-19-癸基-6-((S)-1-羟基乙基)-9-(羟基甲基)-15-异丁基-3,16,18-三甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮

[0871] 

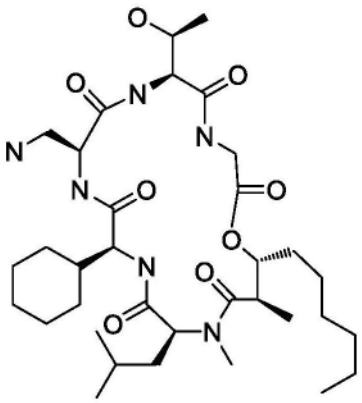
[0872] 按照与对实施例1所述那些类似的操作,制得标题化合物。LCMS(ESI):R_T(min)=2.369,$[M+H]^+$=726.5,方法=C;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.60-7.95(m,2H),7.70-7.50(m,1H),7.35-7.15(m,1H),5.30-4.70(m,3H),4.60-4.45(m,1H),4.25-3.95(m,4H),3.90-3.55(m,3H),3.10-2.90(m,1H),2.85-2.65(m,3H),2.05-1.70(m,2H),1.65-1.15(m,24H),1.10-0.85(m,22H)。

[0873] 实施例5:(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-12-((R)-仲丁基)-19-癸基-6,9-双(羟基甲基)-15-异丁基-16,18-二甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮

[0874] 

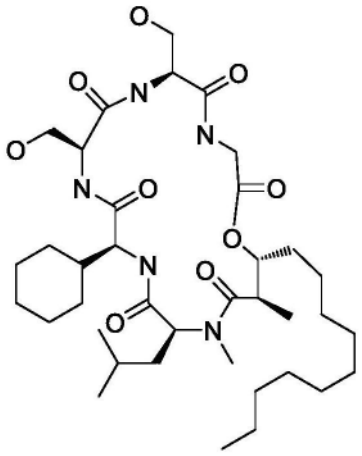
[0875] 按照与对实施例1所述那些类似的操作,制得标题化合物。LCMS(ESI):R_T(min)=2.729,$[M+H]^+$=698.5,方法=D;^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.70-8.60(m,1H),8.05-7.90(m,1H),7.80-7.55(m,1H),7.35-6.90(m,1H),5.20-4.85(m,3H),4.55-4.25(m,2H),4.10-4.00(m,1H),3.92-3.52(m,6H),3.45-3.40(m,1H),3.15-2.70(m,3H),2.18-1.88(m,2H),1.70-1.31(m,6H),1.30-1.18(m,16H),1.05-0.95(m,3H),0.94-0.79(m,13H),0.78-0.67(m,3H)。

[0876] 实施例6:(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-环己基-19-己基-6-[(1S)-1-羟基乙基]-15-异丁基-16,18-二甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮

[0877] 

[0878] 按照与对实施例1所述那些类似的操作,但是在步骤3中用Fmoc-环己基甘氨酸-OH代替Fmoc-别苏氨酸-OH和在步骤4中用(2R,3R)-3-羟基-2-甲基壬酸代替(2R,3R)-3-羟基-2-甲基-十三烷酸,制得标题化合物。残余物经制备型-LCMS纯化和冷冻干燥,得到7.3mg标题化合物,为TFA盐。LCMS(ESI):R_T(min)=4.66,$[M+H]^+$=681.45,方法=A.^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.60-8.46(m,1H),7.97-7.58(m,8H),5.08-4.79(m,3H),4.79-4.47(m,1H),4.34-3.79(m,4H),3.23-3.05(m,2H),2.74(s,2H),2.70-2.65(m,1H),2.35-2.28(m,1H),1.80-1.36(m,6H),1.31-1.15(m,14H),1.08-0.97(m,6H),0.95-0.81(m,11H)。

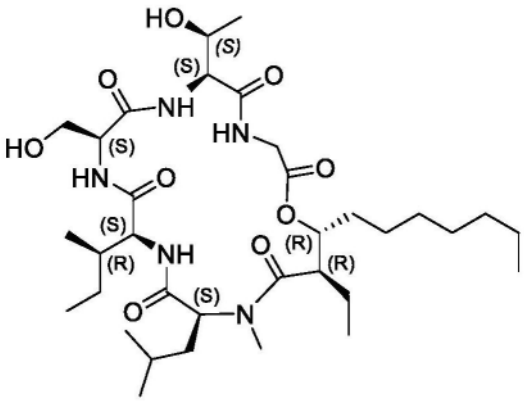
[0879] 实施例7:(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-12-环己基-19-癸基-6,9-双(羟基甲基)-15-异丁基-16,18-二甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮

[0880] 

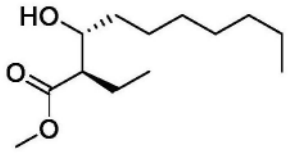
[0881] 按照与对实施例1所述那些类似的操作,但是在步骤3中用Fmoc-Ser(OBzl)-OH代替Fmoc-别苏氨酸(Bzl)-OH和用Fmoc-环己基甘氨酸-OH代替Fmoc-别苏氨酸-OH,制得标题

化合物。残余物经制备型-LCMS纯化和冷冻干燥,得到36.3mg标题化合物。LCMS(ESI):R_T(min)=6.65,$[M+H]^+$=724.49,方法=E.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.71-8.59(m,1H),8.10-7.93(m,1H),7.69-7.40(m,1H),7.31-6.93(m,1H),5.24-4.88(m,3H),4.52-4.07(m,3H),3.94-3.51(m,4H),3.22-3.08(m,1H),3.04(s,2H),2.67(s,1H),2.05-1.84(m,2H),1.72-1.55(m,7H),1.53-1.36(m,1H),1.28-1.19(m,17H),1.11-0.95(m,10H),0.93-0.83(m,10H)。

[0882] 实施例8:(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-12-((R)-仲丁基)-18-乙基-19-庚基-6-((S)-1-羟基乙基)-9-(羟基甲基)-15-异丁基-16-甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮

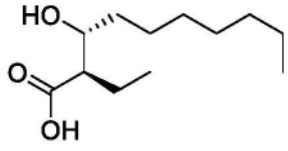
[0883] 

[0884] 步骤1.(2R,3R)-2-乙基-3-羟基-癸酸甲基酯

[0885] 

[0886] 于-78℃向二异丙基胺(7.71mmol,1.09mL)在THF(12mL)中的溶液中滴加正丁基锂(2.5mol/L,在已烷中,2.2当量,2.8mL)。混合物于-78℃搅拌30分钟,然后温热至0℃达另外30分钟。所得溶液冷却至-78℃,滴加在THF(3mL)中的(3R)-3-羟基癸酸甲基酯(1.0当量,600mg)。添加完成后,于-78℃加入碘乙烷(4.45mmol,0.356mL)和六甲基磷酰胺(14.8mmol,2.6mL),然后将溶液搅拌1小时,于-40℃搅拌另外3小时。将反应物通过添加饱和氯化铵溶液进行淬灭,水相用乙酸乙酯萃取。合并的有机萃取物经Na_2SO_4干燥,真空浓缩。残余物经硅胶柱纯化(溶剂梯度0-20%乙酸异丙酯:庚烷),得到标题化合物(1.607mmol,370mg).^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ3.71(s,3H),3.72-3.64(m,1H),2.43-2.35(m,2H),1.81-1.21(m,14H),0.93(t,J=7.5Hz,3H),0.88(t,J=6.6Hz,3H)。

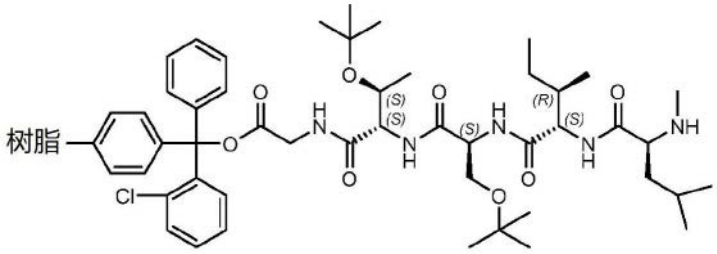
[0887] 步骤2.(2R,3R)-2-乙基-3-羟基癸酸

[0888] 

[0889] 向(2R,3R)-2-乙基-3-羟基-癸酸甲基酯(1.39mmol,320mg)在THF(7mL)和水(3mL)中的溶液中加入氢氧化锂水合物(3.47mmol,146mg)。反应混合物于50℃加热过夜。然后加入1M HCl溶液至达到pH=3,混合物用DCM萃取3次。合并的DCM萃取物真空蒸发,残余物经硅

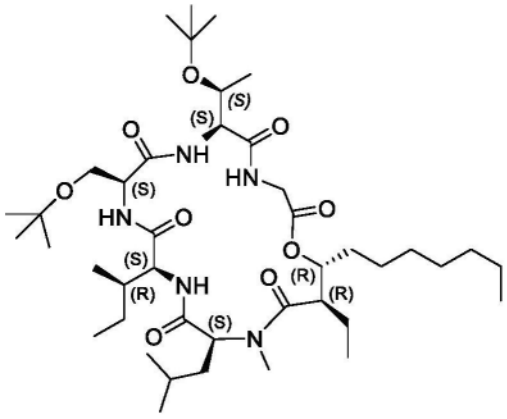
胶柱纯化(溶剂梯度0-60％乙酸异丙酯:庚烷),得到标题化合物(280mg,93％产率)。

[0890] 步骤3.N-Me-亮氨酸-别异亮氨酸-丝氨酸(tBu)-别苏氨酸(tBu)-甘氨酸-(2-氯三苯甲基树脂)

[0891] 

[0892] 按照与对实施例1,步骤3所述那些类似的方法,制得结合树脂的肽N-Me-亮氨酸-别异亮氨酸-丝氨酸(tBu)-别苏氨酸(tBu)-甘氨酸-(2-氯三苯甲基树脂)。

[0893] 步骤4.(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-6-((S)-1-(叔丁氧基)乙基)-9-(叔丁氧基甲基)-12-((R)-仲丁基)-18-乙基-19-庚基-15-异丁基-16-甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮

[0894] 

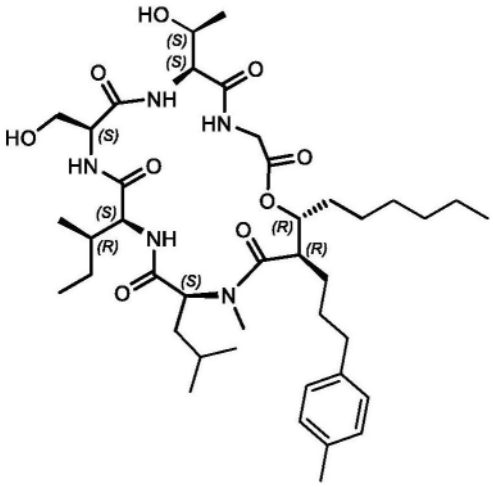
[0895] 采用来自步骤3的结合2-氯三苯甲基树脂的肽和(2R,3R)-2-乙基-3-羟基癸酸,按照与对实施例1,步骤4-5所述那些类似的操作,制得标题化合物。LCMS(ESI):[M+H]+=797.1。

[0896] 步骤5.(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-12-((R)-仲丁基)-18-乙基-19-庚基-6-((S)-1-羟基乙基)-9-(羟基甲基)-15-异丁基-16-甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮

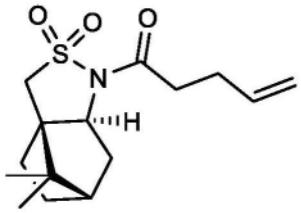
[0897] 将(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-6-((S)-1-(叔丁氧基)乙基)-9-(叔丁氧基甲基)-12-((R)-仲丁基)-18-乙基-19-庚基-15-异丁基-16-甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮(150mg,0.184mmol)溶于0℃的净TFA(7.0mL,50mmol)中。混合物于0℃搅拌4小时。混合物用甲苯(10.0mL)稀释,所得混合物于室温真空蒸发。残余物经制备型-LCMS纯化,冷冻干燥,得到标题化合物(6.5mg,5.2％产率),为TFA盐。LCMS(ESI):R_T(min)=6.054,$[M+H]^+$=725.5,方法=E;^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.54-7.98(m,2H),7.80-7.47(m,1H),7.37-7.02(m,1H),5.30-4.85(m,4H),4.70-4.55(m,1H),4.25-3.95(m,5H),3.90-3.55(m,3H),3.12-2.90(m,1H),2.87-2.65(m,3H),2.15-1.00(m,21H),1.11-0.68(m,19H)。

[0898] 实施例9:(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-12-((R)-仲丁基)-19-己基-6-((S)-1-羟基

乙基)-9-(羟基甲基)-15-异丁基-16-甲基-18-(3-(对甲苯基)丙基)-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮

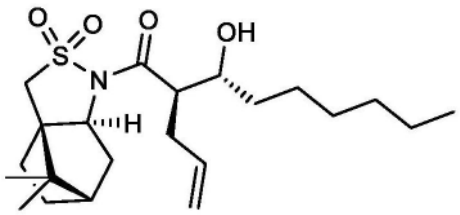
[0899] 

[0900] 步骤1:1-((3aR,6S,7aS)-8,8-二甲基-2,2-二氧化四氢-3H-3a,6-甲桥苯并[c]异噻唑-1(4H)-基)戊-4-烯-1-酮

[0901] 

[0902] 于0℃向(3aR,6S,7aS)-8,8-二甲基六氢-3H-3a,6-甲桥苯并[c]异噻唑2,2-二氧化物(3.00g,13.9mmol)、三乙胺(4.0mL,28mmol)、DMAP(178mg,1.46mmol)和THF(30mL,369mmol)的混合物中加入戊-4-烯酰氯(2.0mL,18mmol)。使反应混合物温热至室温,搅拌17小时。反应混合物真空蒸发。所得残余物在水(100mL)和乙酸乙酯(150mL)之间分配。水层用另外部分的乙酸乙酯(100mL)萃取。合并的有机部分用1M NaOH(20mL)、1M HCl(20mL)、盐水洗涤,经硫酸镁干燥,浓缩,真空蒸发。粗产物经硅胶快速色谱法纯化(220g硅胶,溶剂梯度:乙酸乙酯在庚烷中的0-20%溶液),得到3.869g(93%)标题化合物,为白色固体。LCMS(ESI):$[M+H]^+$=298.1;^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ5.93-5.77(m,1H),5.15-4.94(m,2H),3.87(dd,J=7.6,5.2Hz,1H),3.46(q,J=13.7Hz,2H),2.93-2.71(m,2H),2.53-2.37(m,2H),2.18-2.03(m,2H),1.96-1.82(m,3H),1.47-1.31(m,2H),1.16(s,3H),0.97(s,3H)。

[0903] 步骤2:(2R,3R)-2-烯丙基-1-((3aR,6S,7aS)-8,8-二甲基-2,2-二氧化四氢-3H-3a,6-甲桥苯并[c]异噻唑-1(4H)-基)-3-羟基壬烷-1-酮

[0904] 

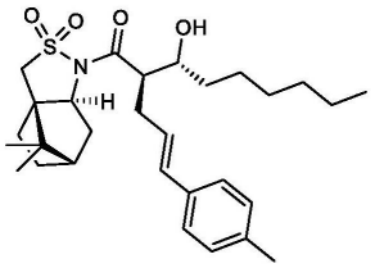
[0905] 向100mL烧瓶(烘箱干燥)中加入DCM(7mL,109mmol)和三氟甲磺酸二丁硼(1mol/L,在DCM中,13.5mL,13.5mmol),该混合物在盐水/冰浴中冷却至-10℃。向该混合物中缓慢加入1-((3aR,6S,7aS)-8,8-二甲基-2,2-二氧化四氢-3H-3a,6-甲桥苯并[c]异噻唑-1(4H)-

基)戊-4-烯-1-酮(1.59g,5.35mmol)在DCM(3mL,46.7mmol)中的溶液,然后滴加DIPEA(2.4mL,14mmol)。然后使反应混合物于0℃搅拌90分钟,然后冷却至-78℃达30分钟。

[0906] 分别地,在烘箱干燥的烧瓶(50mL)中将氯化钛(IV)(1.0mol/L,在DCM中,15mL,15mmol)和DCM(5mL,77.8mmol)的混合物冷却至-78℃。向该混合物中缓慢加入庚醛(2.1mL,15mmol)。所得混合物于-78℃搅拌30分钟。

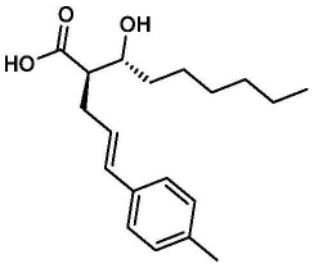
[0907] 经由套管(18G)将庚醛混合物转移至三氟甲磺酸二丁硼混合物中,两者均维持于-78℃。所得反应混合物于-78℃搅拌3小时。然后将反应混合物倒入100mL饱和氯化铵水溶液中,于室温搅拌10分钟。分离各层,水相用DCM(2x 75mL)萃取,合并的有机萃取物经硫酸镁干燥,过滤,真空蒸发。粗产物经硅胶快速色谱法纯化(80g硅胶,溶剂梯度:乙酸乙酯在庚烷中的0-50%溶液),得到1.9746g(89%)标题化合物。LCMS(ESI):$[M+H]^+$=412.2。

[0908] 步骤3:(2R,3R)-1-((3aR,6S,7aS)-8,8-二甲基-2,2-二氧化四氢-3H-3a,6-甲桥苯并[c]异噻唑-1(4H)-基)-3-羟基-2-((E)-3-(对甲苯基)烯丙基)壬烷-1-酮

[0909] 

[0910] 向(2R,3R)-2-烯丙基-1-((3aR,6S,7aS)-8,8-二甲基-2,2-二氧化四氢-3H-3a,6-甲桥苯并[c]异噻唑-1(4H)-基)-3-羟基壬烷-1-酮(603.5mg,1.466mmol)在DMF(5.0mL,64mmol)中的溶液加入1-溴-4-甲基-苯(328mg,1.9178mmol)和三乙胺(0.60mL,4.3mmol)。向该混合物中充入氮气5分钟,然后加入双(三邻甲苯基膦)钯(0)(51mg,0.069mmol),密封反应小瓶,于100℃加热4小时。反应混合物冷却至室温,用乙酸乙酯稀释,用水(2x)和盐水洗涤,经硫酸镁干燥,过滤,真空蒸发。粗产物经硅胶快速色谱法纯化(24g硅胶,溶剂梯度:乙酸乙酯在庚烷中的0-20%溶液),得到610.1mg(83%)标题化合物。LCMS(ESI):$[M+H]^+$=502.2。

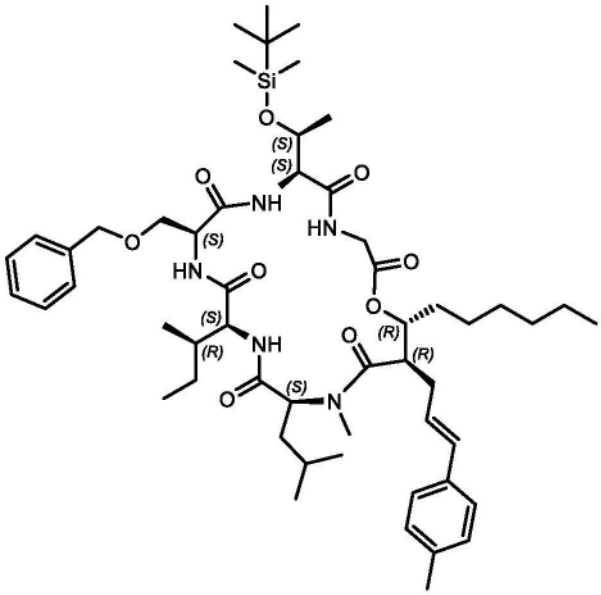
[0911] 步骤4:(2R,3R)-3-羟基-2-((E)-3-(对甲苯基)烯丙基)壬酸

[0912] 

[0913] 向(2R,3R)-1-((3aR,6S,7aS)-8,8-二甲基-2,2-二氧化四氢-3H-3a,6-甲桥苯并[c]异噻唑-1(4H)-基)-3-羟基-2-((E)-3-(对甲苯基)烯丙基)壬烷-1-酮(610.1mg,1.216mmol)在THF(5mL,61.6mmol)中的溶液中加入氢氧化锂(1.0M,在水中,5mL,5.0mmol)。反应混合物于室温搅拌14小时。反应混合物倒入10%柠檬酸水溶液中,用DCM(2x100mL)萃取。合并的DCM萃取物经硫酸镁干燥,过滤,真空蒸发。粗产物经反相制备型HPLC、用ACN在水中的30-70%溶液(0.1%甲酸)洗脱纯化,得到146.6mg(40%)标题化合物,为白色固体。

LCMS(ESI):$[M+H]^+$=305.2;^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.25-7.20(m,2H),7.10(d,J=7.7Hz,2H),6.46(d,J=15.7Hz,1H),6.16-6.06(m,1H),3.84-3.73(m,1H),2.69-2.56(m,3H),2.32(s,3H),1.59-1.47(m,4H),1.34-1.25(m,6H),0.95-0.83(m,3H)。

[0914] 步骤5:(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-((苄氧基)甲基)-12-((R)-仲丁基)-6-((S)-1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-19-己基-15-异丁基-16-甲基-18-((E)-3-(对甲苯基)烯丙基)-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮

[0915] 

[0916] 按照与对实施例1所述那些类似的方法,用适当保护的氨基酸代替和采用(2R,3R)-3-羟基-2-((E)-3-(对甲苯基)烯丙基)壬酸,制得标题化合物。LCMS(ESI)$[M+H]^+$=976.6。

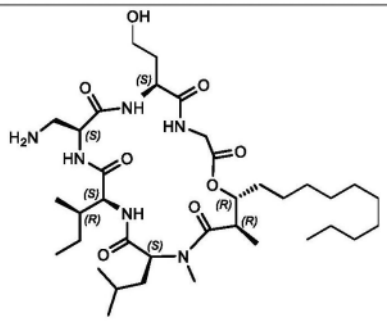
[0917] 步骤6:(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-12-((R)-仲丁基)-19-己基-6-((S)-1-羟基乙基)-9-(羟基甲基)-15-异丁基-16-甲基-18-(3-(对甲苯基)丙基)-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮

[0918] 向(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-((苄氧基)甲基)-12-((R)-仲丁基)-6-((S)-1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-19-己基-15-异丁基-16-甲基-18-((E)-3-(对甲苯基)烯丙基)-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮(43.6mg,0.0447mmol)在THF(2mL,24.6mmol)中的溶液中加入乙酸(0.2mL,3mmol)和四丁基氟化铵(1mol/L在THF中,1.5mL,1.5mmol)。所得混合物于室温搅拌6小时。混合物用乙酸乙酯(60mL)稀释,用饱和水溶液碳酸氢钠(4x 20mL)和盐水洗涤,经硫酸镁干燥,过滤,真空蒸发。所得物质溶于乙醇(3mL,52.5mmol)中,烧瓶中充入氮气。加入氢氧化钯(20wt.%,在炭上)(96mg,0.1368mmol)后,将反应混合物抽真空和回充氢气,然后于40℃在氢气气囊下搅拌16小时。反应混合物经硅藻土过滤,用甲醇冲洗,真空蒸发。粗产物经反相HPLC纯化,冷冻干燥,得到8.9mg(26%)标题化合物。LCMS(ESI):R_T(min)=6.97,$[M+H]^+$=774.5,方法=A;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.55-8.36(m,1H),8.19-7.95(m,1H),7.76-7.24(m,1H),7.14-6.88(m,4H),5.28-4.70(m,2H),4.68-3.44(m,7H),3.08(s,2H),2.74(s,1H),2.25(s,3H),2.16-2.02(m,1H),1.91-1.33(m,10H),1.32-1.10(m,12H),1.10-0.95(m,4H),0.92-0.80(m,11H),0.80-0.61(m,6H)。

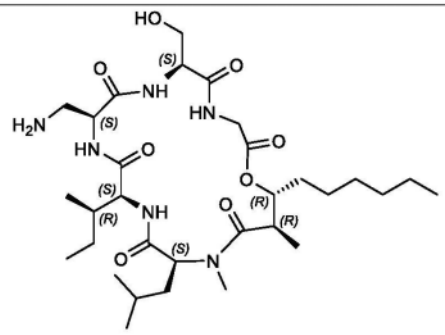
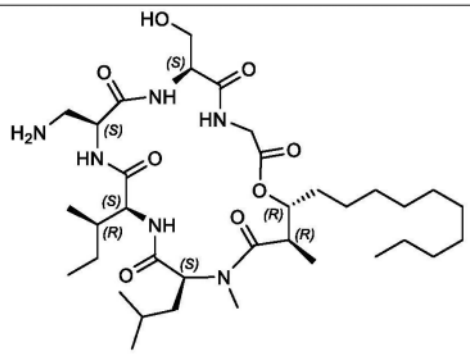
[0919] 按照对上述实施例所述类似的操作,替代以中间体1或中间体2中所述的适当的Fmoc-保护的氨基酸和羧酸,制备了表4中列出的实施例。

[0920] 表4

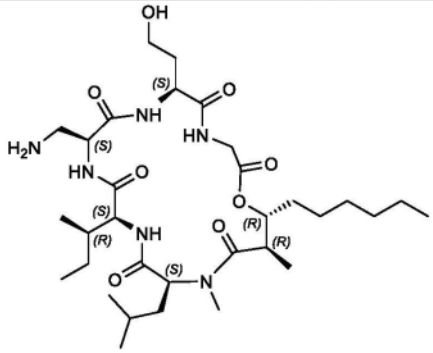
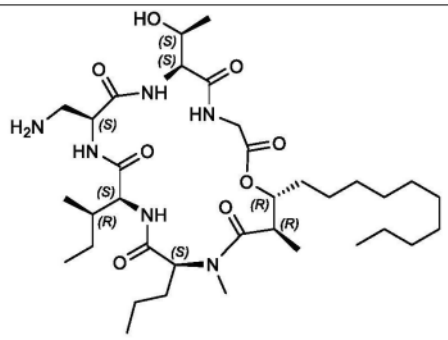
[0921]

实施例	结构/名称	LCMS $[M+H]^+$	LCMS R_T (min),方法
10	 (6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-((R)-仲丁基)-19-癸基-6-(2-羟基乙基)-15-异丁基-16,18-二甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮	711.5	5.347, A

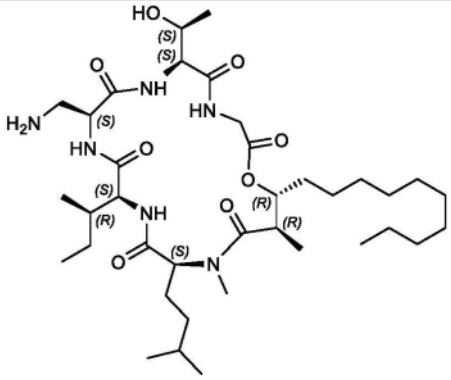
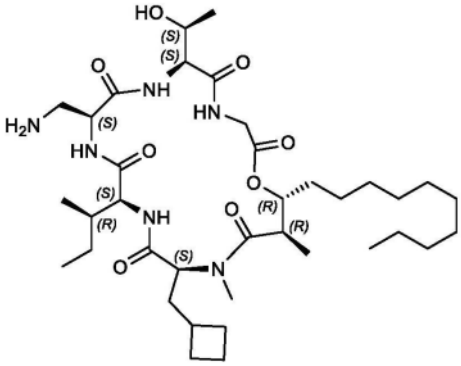
[0922]

实施例	结构/名称	LCMS $[M+H]^+$	LCMS R_T (min),方法
11	 (6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-((R)-仲丁基)-19-己基-6-(羟基甲基)-15-异丁基-16,18-二甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮	641.5	4.449, A
12	 (6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-((R)-仲丁基)-19-癸基-6-(羟基甲基)-15-异丁基-16,18-二甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮	697.5	5.329, A

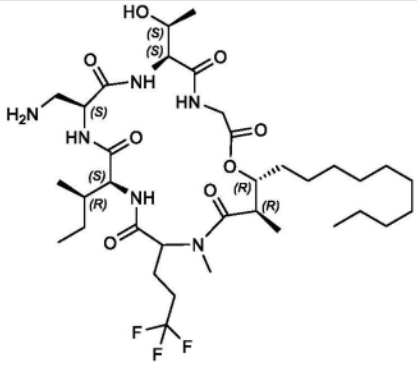
[0923]

实施例	结构/名称	LCMS $[M+H]^+$	LCMS R_T (min),方法
13	 (6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-((R)-仲丁基)-19-己基-6-(2-羟基乙基)-15-异丁基-16,18-二甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮	655.4	4.474, A
14	 (6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-((R)-仲丁基)-19-癸基-6-((S)-1-羟基乙基)-16,18-二甲基-15-丙基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮	697.5	5.226, A

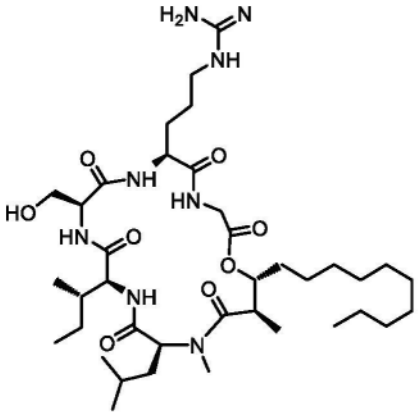
[0924]

实施例	结构/名称	LCMS $[M+H]^+$	LCMS R_T (min),方法
15	 (6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-((R)-仲丁基)-19-癸基-6-((S)-1-羟基乙基)-15-异戊基-16,18-二甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮	725.5	3.37, B
16	 (6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-((R)-仲丁基)-15-(环丁基甲基)-19-癸基-6-((S)-1-羟基乙基)-16,18-二甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮	723.5	5.489, A

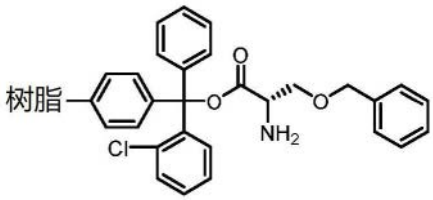
[0925]

实施例	结构/名称	LCMS $[M+H]^+$	LCMS R_T (min),方法
17	 (6S,9S,12S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-((R)-仲丁基)-19-癸基-6-((S)-1-羟基乙基)-16,18-二甲基-15-(3,3,3-三氟丙基)-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮(单独未知立体异构体)	751.5	5.256, A

[0926] 实施例28:1-(3-((6S,9S,12S,15S,18R,19R)-12-((S)-仲丁基)-19-癸基-9-(羟基甲基)-15-异丁基-16,18-二甲基-2,5,8,11,14,17-六氧代-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-6-基)丙基)胍

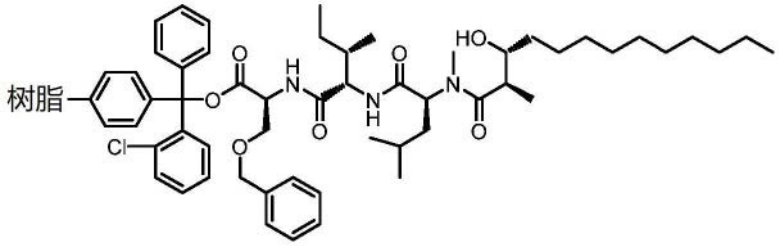
[0927] 

[0928] 步骤1:装载有O-苄基-L-丝氨酸的2-氯三苯甲基树脂

[0929] 

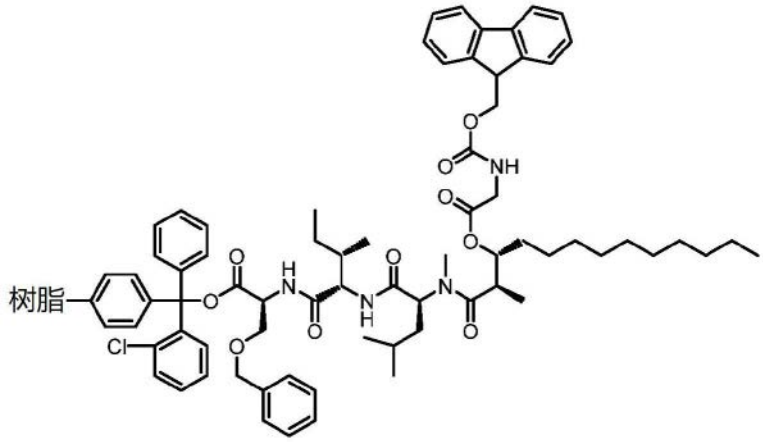
[0930] 按照与对实施例3,步骤1所述那些类似的方法,采用N-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)-O-苄基-L-丝氨酸,制得标题化合物。

[0931] 步骤2:O-苄基-N-N-((2R,3R)-3-羟基-2-甲基十三烷酰基)-N-甲基-L-亮氨酰基-L-异亮氨酰基-L-丝氨酸-(2-氯三苯甲基树脂)

[0932] 

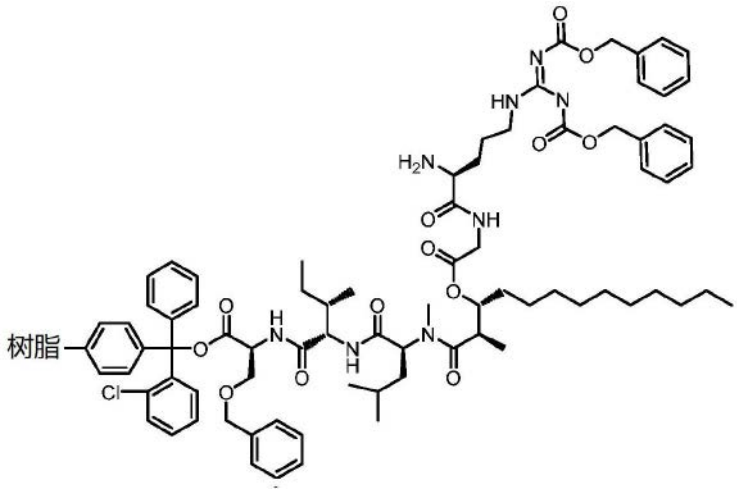
[0933] 采用来自前述步骤的装载有丝氨酸的2-氯三苯甲基树脂,按照与对实施例1,步骤3-5所述那些类似的操作和替代以适当的Fmoc-保护的氨基酸和中间体2,制得标题化合物。

[0934] 步骤3:N-N-((2R,3R)-3-(((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)甘氨酰基)氧基)-2-甲基十三烷酰基)-N-甲基-L-亮氨酰基-L-异亮氨酰基-O-苄基-L-丝氨酸-(2-氯三苯甲基树脂)

[0935] 

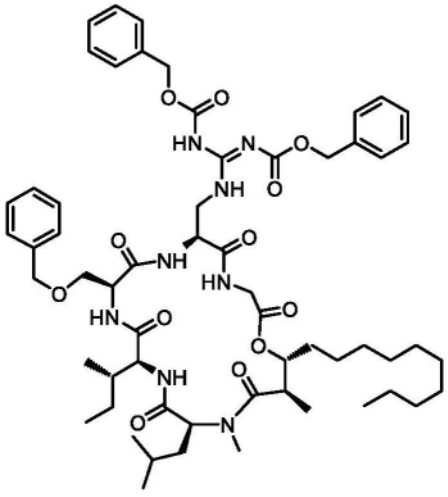
[0936] 向小瓶中加入N,N'-二环已基碳二亚胺(100mg,0.8mmol)、DMAP(3mg,0.03mmol)、(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)甘氨酸(300mg,0.8mmol)、DCM(1mL)和DMF(1mL)。溶液搅拌1分钟,然后加入来自步骤2的树脂(0.55g,估计载量0.50mmol/g)中。2小时后,从树脂排出反应溶液,树脂用DMA和DCM洗涤。制备试剂的新鲜溶液,加入树脂中。2小时后,将树脂排出液体,用DMA和DCM洗涤。树脂用乙酸酐(0.5mL)和DIPEA(0.5mL)在DMA(5mL)中的溶液处理,搅拌。30分钟后,将树脂排出液体,用DMA和DCM洗涤。

[0937] 步骤4:N-(N-((2R,3R)-3-(((Z)-N^2-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)-N^{ω},N^{ω}'-双((苄氧基)羰基)-D-精氨酰基甘氨酰基)氧基)-2-甲基十三烷酰基)-N-甲基-L-亮氨酰基-L-异亮氨酰基)-O-苄基-L-丝氨酸-(2-氯三苯甲基树脂)

[0938] 

[0939] 将哌啶在DMF中的20％溶液加入来自步骤3的树脂中,搅拌30分钟。将树脂排出液体,用DMA和DCM洗涤。分别地,向小瓶中加入2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓六氟磷酸盐(300mg,0.8mmol)、DIPEA(0.3mL,2mmol)、DMA(8mL)和(Z)-N^2-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)-N^{ω},N^{ω}'-双((苄氧基)羰基)-L-精氨酸(500mg,0.8mmol)。将该溶液搅拌30分钟,然后加入树脂中。反应物在旋转器上放置1小时,然后排出液体,用DMA和DCM洗涤。树脂用8mL哌啶在DMF中的20％溶液处理,将小瓶在旋转器上放置。3小时后,将树脂过滤,用DMA和DCM冲洗,得到预期的结合树脂的缩肽。

[0940] 步骤5:(NE)-N-[苄氧基羰基氨基-[[(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(苄氧基甲基)-19-癸基-15-异丁基-16,18-二甲基-12-[(1S)-1-甲基丙基]-2,5,8,11,14,17-六氧代-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-6-基]甲基氨基]亚甲基]氨甲酸苄基酯

[0941] 

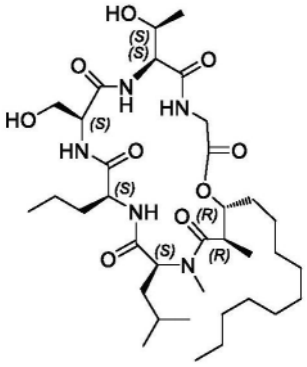
[0942] 将来自步骤4的结合树脂的缩肽用8mL 7:2:1 DCM:AcOH:TFE处理。混合物在旋转器上于室温放置3小时,然后过滤,用DCM冲洗。合并的滤液真空蒸发,用甲苯和二乙醚共沸。所得残余物(0.24g,0.24mmol)溶于DCM(250mL)中,缓慢(经加料漏斗)加入含有N,N'-二丙基碳二亚胺(0.12g,0.95mmol)、HOBt(0.036mg,0.26mmol)和DCM(250mL)的烧瓶中。搅拌8小时后,将反应物浓缩。所得残余物用水处理,用乙酸乙酯萃取三次。合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸镁干燥,过滤,浓缩,得到标题化合物(0.30g),为黄色油。LCMS(ESI):$[M+H]^+$=1143.5。

[0943] 步骤6:1-(3-((6S,9S,12S,15S,18R,19R)-12-((S)-仲丁基)-19-癸基-9-(羟基甲

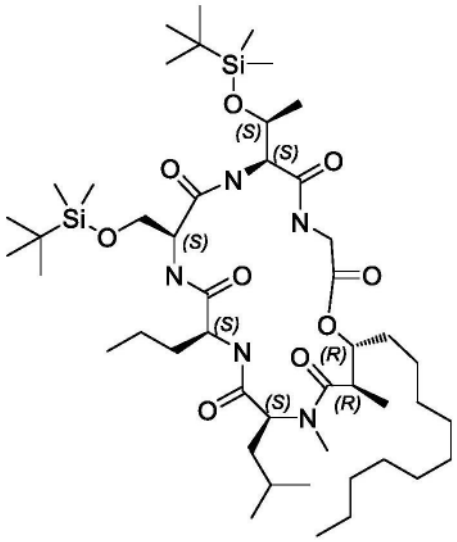
基)-15-异丁基-16,18-二甲基-2,5,8,11,14,17-六氧代-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-6-基)丙基)胍

[0944] 采用来自步骤5的产物,按照与对实施例1,步骤6所述那些类似的方法,制得标题化合物。LCMS(ESI):R_T(min)=5.271,$[M+H]^+$=767.5,方法=A;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ 8.50-8.00(m,2H),7.42(t,J=5.8Hz,4H),6.52(s,1H),5.35-4.79(m,1H),4.36-3.95(m,3H),3.95-3.47(m,3H),3.19-2.94(m,5H),2.68(d,J=5.7Hz,1H),2.19-1.34(m,10H),1.23(d,J=3.6Hz,18H),1.09-0.66(m,21H)。

[0945] 实施例40:(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-19-癸基-6-((S)-1-羟基乙基)-9-(羟基甲基)-15-异丁基-16,18-二甲基-12-丙基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮

[0946] 

[0947] 步骤1:(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-6-((S)-1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-9-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-19-癸基-15-异丁基-16,18-二甲基-12-丙基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮

[0948] 

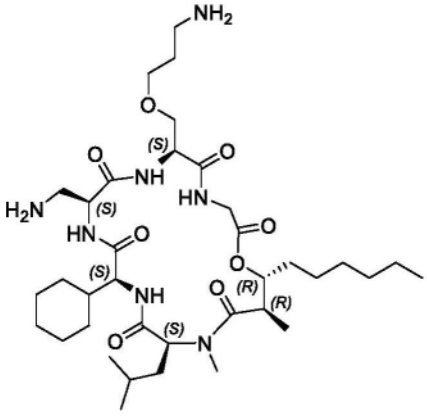
[0949] 按照与对实施例53,步骤1-2和4所述那些类似的操作,采用适当保护的氨基酸,合成了标题化合物。

[0950] 步骤2:(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-19-癸基-6-((S)-1-羟基乙基)-9-(羟基甲基)-15-异丁基-16,18-二甲基-12-丙基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮

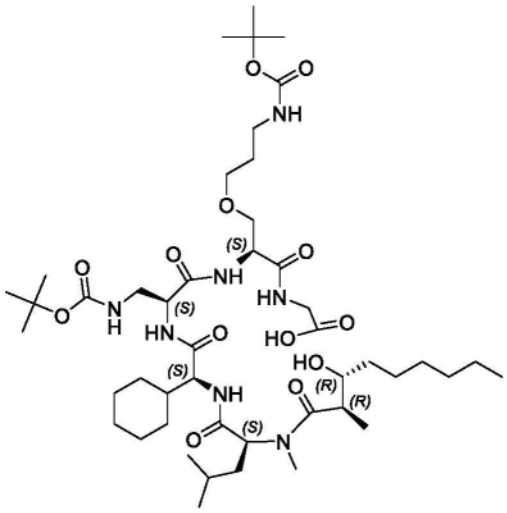
[0951] 按照与对用于全面甲硅烷基基团脱保护的实施例9,步骤6所述那些类似的操作,

合成了标题化合物。LCMS(ESI):R_T(min)＝6.52,[M+H]+＝698.47,方法＝E。

[0952] 实施例51:(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-6-((3-氨基丙氧基)甲基)-12-环己基-19-己基-15-异丁基-16,18-二甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮

[0953] 

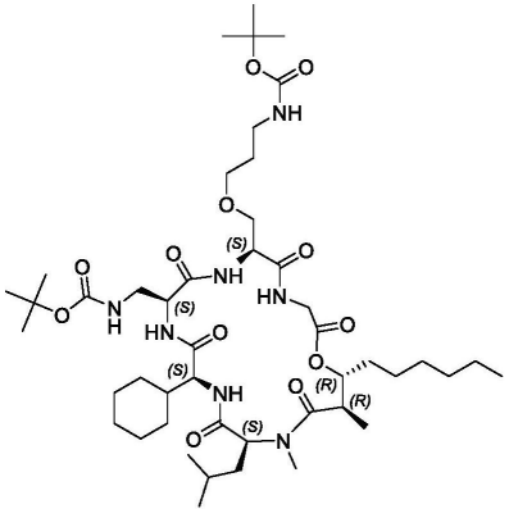
[0954] 步骤1:N-((S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-((S)-2-环己基-2-((S)-2-((2R,3R)-3-羟基-N,2-二甲基壬酰氨基)-4-甲基戊酰氨基)乙酰氨基)丙酰基)-O-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-L-丝氨酰甘氨酸

[0955] 

[0956] 将2-氯三苯甲基氯树脂(载量0.956mmol/g,1g)用DMF:DCM的混合物(1:1,20mL)溶胀40分钟。将树脂排出液体,然后加入{[(9H-芴-9-基甲氧基)羰基]氨基}乙酸(580.3mg,1.95mmol)、DMF(10mL)和DIPEA(495.6mg,3.84mmol)的溶液。树脂在充氮下搅拌4小时,排出液体,依次用10mL DCM/MeOH/DIPEA(10/10/1＝V/V/V)、10mL DMF、10mL DCM、10mL DMF冲洗。树脂用25mL哌啶在DMF中的20％溶液处理,在充氮下搅拌1.5小时。将树脂排出液体,依次用DMF(3x 25mL)和DCM(3x 25mL)冲洗。树脂用N-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)-O-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-L-丝氨酸(中间体5,920.6mg,1.9mmol)溶液、预先制备的HOBt/HATU(1:1)在DMF中的储备溶液(0.4mmol/mL,5mL)和DIPEA(491mg,3.81mmol)处理。树脂在充氮下搅拌2.5小时,排出液体,依次用10mL DMF、10mL DCM、10mL DMF冲洗。树脂用25mL哌啶在DMF中的20％溶液处理,在充氮下搅拌1.5小时。将树脂排出液体,依次用DMF(3x 25mL)和DCM(3x 25mL)冲洗。树脂用(S)-2-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酸(810.4mg,1.9mmol)溶液、预先制备的HOBt/HATU(1:1)在DMF

(0.4mmol/mL,5mL)中的储备溶液和DIPEA(498mg,3.87mmol)处理。树脂在充氮下搅拌2.5小时,排出液体,依次用10mL DMF、10mL DCM、10mL DMF冲洗。树脂用25mL哌啶在DMF中的20%溶液处理,在充氮下搅拌1.5小时。将树脂排出液体,依次用DMF(3x 25mL)和DCM(3x 25mL)冲洗。树脂用(S)-2-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-2-环己基乙酸(360.5mg,0.95mmol)溶液、预先制备的HOBt/HATU(1:1)在DMF(0.4mmol/mL,5mL)中的储备溶液和DIPEA(495mg,3.84mmol)处理。树脂在充氮下搅拌2.5小时,排出液体,依次用10mL DMF、10mL DCM、10mL DMF冲洗。树脂用25mL哌啶在DMF中的20%溶液处理,在充氮下搅拌1.5小时。将树脂排出液体,依次用DMF(3x 25mL)和DCM(3x 25mL)冲洗。树脂用(2S)-2-{[(9H-芴-9-基甲氧基)羰基](甲基)氨基}-4-甲基戊酸(701.8mg,1.91mmol)溶液、预先制备的HOBt/HATU(1:1)在DMF(0.4mmol/mL,5mL)中的储备溶液和DIPEA(496mg,3.84mmol)处理。树脂在充氮下搅拌2.5小时,排出液体,依次用10mL DMF、10mL DCM、10mL DMF冲洗。树脂用25mL哌啶在DMF中的20%溶液处理,在充氮下搅拌1.5小时。将树脂排出液体,依次用DMF(3x 25mL)和DCM(3x 25mL)冲洗。树脂用(2R,3R)-3-羟基-2-甲基-壬酸(579.9mg,3.08mmol)溶液、预先制备的HOBt/HATU(1:1)在DMF(0.4mmol/mL,8mL)中的储备溶液和DIPEA(796mg,6.16mmol)处理。树脂在氮气充气下搅拌过夜,排出液体,依次用10mL DMF、10mL DCM、10mL DMF冲洗。所得结合树脂的缩肽用10mL 7:2:1DCM:AcOH:2,2,2-三氟乙烷-1-醇处理。混合物在充氮下搅拌2小时,然后过滤,用8mL DCM冲洗。重复裂解过程两次。合并的滤液真空蒸发。残余物经C18快速色谱法用CH_3CN/H_2O(40%CH_3CN)纯化,得到标题化合物(654.1mg,0.69mmol,45%产率),为油。LCMS(ESI):$[M+H]^+$=942.6。

[0957] 步骤2:(3-(((6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)-12-环己基-19-己基-15-异丁基-16,18-二甲基-2,5,8,11,14,17-六氧代-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-6-基)甲氧基)丙基)氨甲酸叔丁基酯

[0958] 

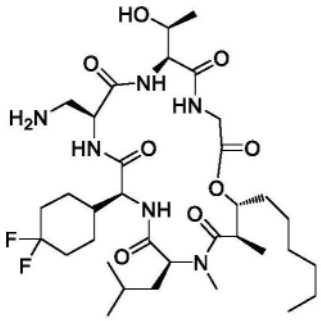
[0959] 将DMAP(468.6mg,3.84mmol)和2-甲基-6-硝基苯甲酸酐(660.3mg,1.92mmol)在DCM(50mL)中的溶液于40℃合并。然后于40℃滴加N-((S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-((S)-2-环己基-2-((S)-2-((2R,3R)-3-羟基-N,2-二甲基壬酰氨基)-4-甲基戊酰氨基)乙酰氨基)丙酰基)-O-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-L-丝氨酰甘氨酸(602.3mg,0.64mmol)在THF(200mL)中的溶液。反应混合物于40℃搅拌另外4小时,然后将反应混合物真空浓缩。残余物经C18快速色谱法用CH_3CN/水(96%CH_3CN)洗脱纯化,得到标题化合物

(202.3mg),为固体。LCMS(ESI):$[M+H]^+$=924.6。

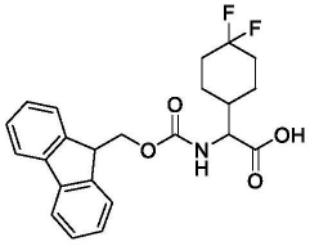
[0960] 步骤3:(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-6-((3-氨基丙氧基)甲基)-12-环己基-19-己基-15-异丁基-16,18-二甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮

[0961] 将(3-(((6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)-12-环己基-19-己基-15-异丁基-16,18-二甲基-2,5,8,11,14,17-六氧代-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-6-基)甲氧基)丙基)氨甲酸叔丁基酯(202mg,0.22mmol)于0℃溶于净TFA(15.0mL)中。混合物于0℃搅拌1小时。混合物用甲苯(20mL)稀释,所得混合物于室温真空蒸发。残余物经低pH制备型-LCMS纯化和冷冻干燥,得到标题化合物(13.6mg,20%产率),为TFA盐。LCMS(ESI):R_T(min)=1.54,$[M+H]^+$=724.5,方法=C;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ 9.08-8.68(m,1H),8.50-7.47(m,9H),4.95-4.01(m,5H),4.00-3.38(m,5H),3.25-2.70(m,7H),2.06-1.32(m,13H),1.28-0.79(m,25H)。

[0962] 实施例52:(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-(4,4-二氟环己基)-19-己基-6-((S)-1-羟基乙基)-15-异丁基-16,18-二甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮

[0963] 

[0964] 步骤1:2-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-2-(4,4-二氟环己基)乙酸

[0965] 

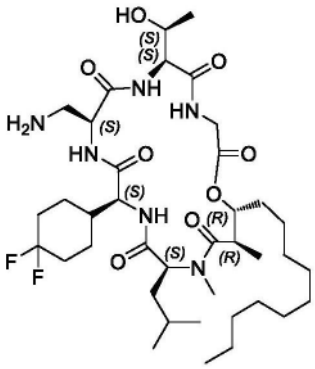
[0966] 采用2-(叔丁氧基羰基氨基)-2-(4,4-二氟环己基)乙酸和按照与对实施例1,步骤2所述那些类似的操作,合成了标题化合物,两个步骤产率为98%。LCMS(ESI)$[M+H]^+$=416.0。

[0967] 步骤2:(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-(4,4-二氟环己基)-19-己基-6-((S)-1-羟基乙基)-15-异丁基-16,18-二甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮

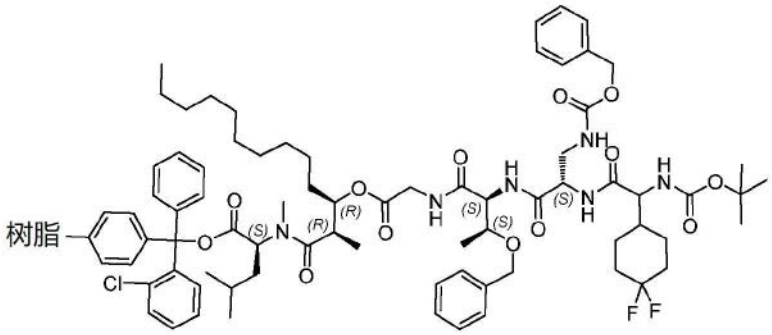
[0968] 采用2-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-2-(4,4-二氟环己基)乙酸和按照与对实施例1,步骤3-6所述那些类似的操作,制备了标题化合物,为两种非对映异构体的混合物。经由非手性HPLC分离两种立体异构体,第二个洗脱峰指定为标题化合物。LCMS(ESI):R_T(min)=4.61,$[M+H]^+$=717.5,方法=A。

[0969] 实施例53:(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-19-癸基-12-(4,4-二氟环

己基)-6-((S)-1-羟基乙基)-15-异丁基-16,18-二甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮

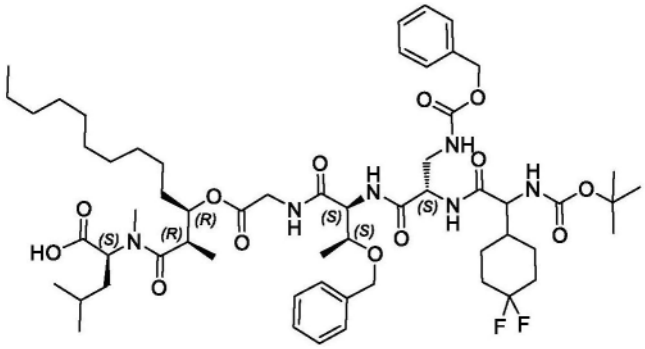
[0970] 

[0971] 步骤1:N-((2R,3R)-3-((O-苄基-N-((2S)-3-(((苄氧基)羰基)氨基)-2-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-(4,4-二氟环己基)乙酰氨基)丙酰基)-L-别苏氨酰基甘氨酰基)氧基)-2-甲基十三烷酰基)-N-甲基-L-亮氨酸-(2-氯三苯甲基树脂)

[0972] 

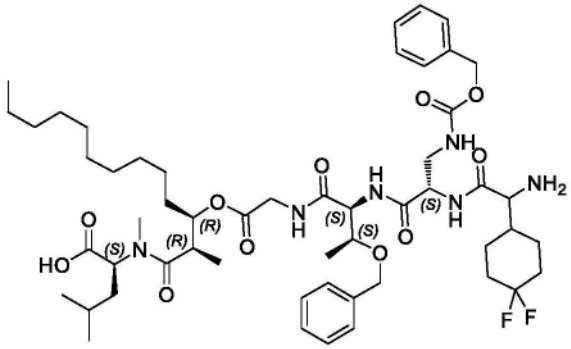
[0973] 按照与对实施例28,步骤1-4所述那些类似的操作,采用适当保护的氨基酸,合成了标题化合物。

[0974] 步骤2:N-((2R,3R)-3-((O-苄基-N-((2S)-3-(((苄氧基)羰基)氨基)-2-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-(4,4-二氟环己基)乙酰氨基)丙酰基)-L-别苏氨酰基甘氨酰基)氧基)-2-甲基十三烷酰基)-N-甲基-L-亮氨酸

[0975] 

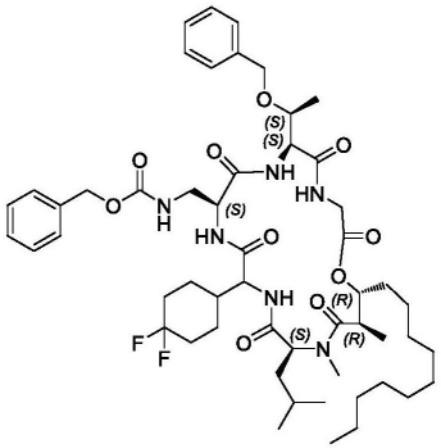
[0976] 将来自上述步骤1的结合树脂的缩肽用8mL 7:2:1DCM:AcOH:TFE处理。混合物在旋转器上于室温放置3小时,然后过滤,用DCM冲洗。合并的滤液真空蒸发,与甲苯和二乙醚共沸,得到标题化合物,将其未经纯化直接用于步骤3。LCMS(ESI)$[M+H]^+$=1115。

[0977] 步骤3:N-((2R,3R)-3-((N-((2S)-2-(2-氨基-2-(4,4-二氟环己基)乙酰氨基)-3-(((苄氧基)羰基)氨基)丙酰基)-O-苄基-L-别苏氨酰基甘氨酰基)氧基)-2-甲基十三烷酰基)-N-甲基-L-亮氨酸

[0978] 

[0979] 将来自上述步骤2的粗残余物溶于DCM中,然后用HCl(4N在二噁烷中的溶液,0.42mL)处理3小时。反应混合物浓缩至干,得到粗缩肽。将该粗物质溶于DCM中,将MP-碳酸酯(3eq,0.30g)加入游离碱物质中。将反应物在定轨振荡器上搅拌3小时,然后过滤和浓缩,得到标题化合物(0.32g,0.32mmol,95%粗产率),为油。LCMS(ESI)$[M+H]^+$=1015。

[0980] 步骤4:(((6S,9S,15S,18R,19R)-6-((S)-1-(苄氧基)乙基)-19-癸基-12-(4,4-二氟环己基)-15-异丁基-16,18-二甲基-2,5,8,11,14,17-六氧代-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-9-基)甲基)氨甲酸苄基酯

[0981] 

[0982] 将来自步骤3的粗物质溶于DMF(40mL)中,缓慢(经由滴液漏斗)加入含有N,N'-二异丙基碳二亚胺(4eq,159mg,1.26mmol)、HOBt(1.2eq,52mg,0.38mmol)、和DMF(185mL)的烧瓶中。添加完成后,将反应物于45℃搅拌18小时,然后将反应物浓缩。所得残余物用饱和碳酸氢盐水溶液处理,用DCM萃取。有机层用盐水洗涤,经硫酸镁干燥,过滤,浓缩,得到标题化合物(245mg,78%粗产率),为油。LCMS(ESI)$[M+H]^+$=997。

[0983] 步骤5:(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-19-癸基-12-(4,4-二氟环己基)-6-((S)-1-羟基乙基)-15-异丁基-16,18-二甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮

[0984] 将来自步骤4的物质进行与实施例1,步骤6中所述类似的条件,然后进行反相HPLC和随后的SFC纯化(第二个峰是活性非对映异构体),得到13.3mg(20%)标题化合物。

[0985] SFC纯化条件:

[0986] 波长:220nm

[0987] 溶剂A:0.05%三氟乙酸

[0988] 溶剂B:乙腈

[0989] 初始B%:5

[0990] 最终B%:0

[0991] 柱:Luns C8 5um

[0992] 柱尺寸:100x 30mm,5um

[0993] 流速:60

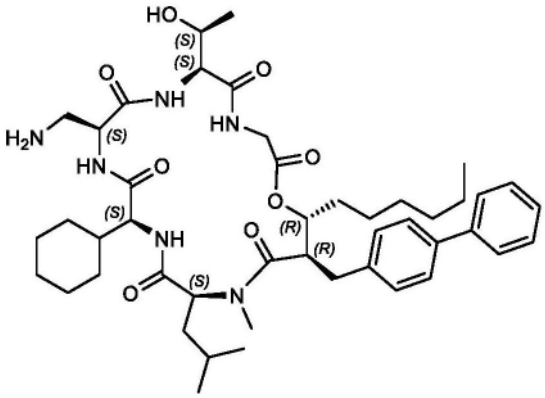
[0994] 运行时间:15min

[0995] 周期时间:15min

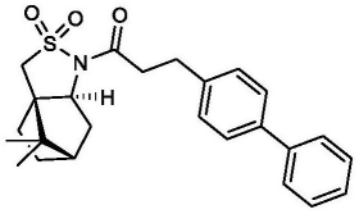
[0996] 柱温:25℃

[0997] LCMS(ESI):R_T(min)＝5.56,$[M+H]^+$＝773.5,方法＝A;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ 9.10-7.17(m,8H),5.46-5.22(m,1H),5.13-4.58(m,2H),4.39-3.36(m,5H),3.05-2.63(m,5H),2.11-1.14(m,29H),1.14-0.75(m,18H).

[0998] 实施例54:(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-18-([1,1'-联苯基]-4-基甲基)-9-(氨基甲基)-12-环己基-19-己基-6-((S)-1-羟基乙基)-15-异丁基-16-甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮

[0999] 

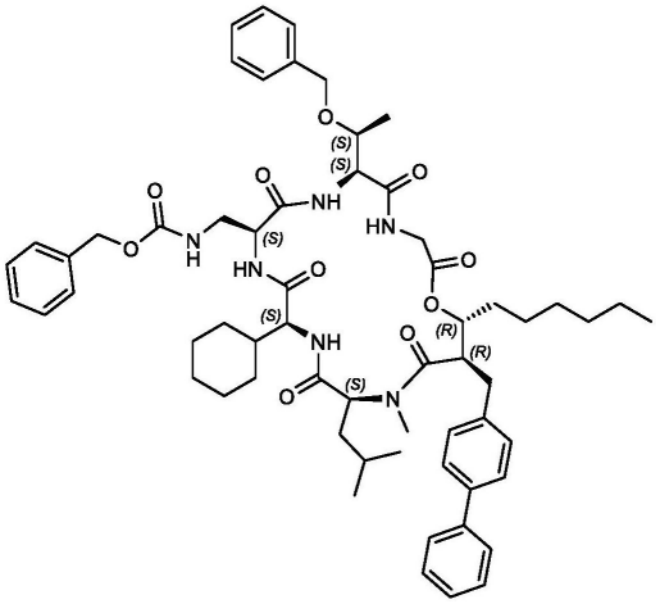
[1000] 步骤1:3-([1,1'-联苯基]-4-基)-1-((3aR,6S,7aS)-8,8-二甲基-2,2-二氧化四氢-3H-3a,6-甲桥苯并[c]异噻唑-1(4H)-基)丙烷-1-酮

[1001] 

[1002] 于0℃向3-(4-联苯基)丙酸(2.5g,11mmol)在含3滴DMF的DCM(20mL)中的溶液中加入草酰氯(2.0mol/L在DCM中,6.5mL,13mmol)。反应混合物于室温搅拌1小时,然后真空蒸发,得到相应的酰氯。该物质溶于THF(10mL)中,加入(3aR,6S,7aS)-8,8-二甲基六氢-3H-3a,6-甲桥苯并[c]异噻唑2,2-二氧化物(2.000g,9.289mmol)、DMAP(93mg,0.723mmol)和三乙胺(2.5mL,18mmol)在THF(20mL)中的0℃混合物中。反应混合物温热至室温,搅拌17小时。反应混合物真空蒸发。所得残余物在水(100mL)和乙酸乙酯(250mL)之间分配。有机层用饱和碳酸氢钠水溶液、盐水洗涤,经硫酸镁干燥,过滤和真空蒸发。粗产物经硅胶快速色谱法纯化(120g硅胶,溶剂梯度:乙酸乙酯在庚烷中的0-30%溶液),得到3.5965g(91%)标题化合物,为浅黄色胶状物。LCMS(ESI):$[M+H]^+$＝424.1。

[1003] 步骤2:(((6S,9S,12S,15S,18R,19R)-18-([1,1'-联苯基]-4-基甲基)-6-((S)-1-

(苄氧基)乙基)-12-环己基-19-己基-15-异丁基-16-甲基-2,5,8,11,14,17-六氧代-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-9-基)甲基)氨甲酸苄基酯

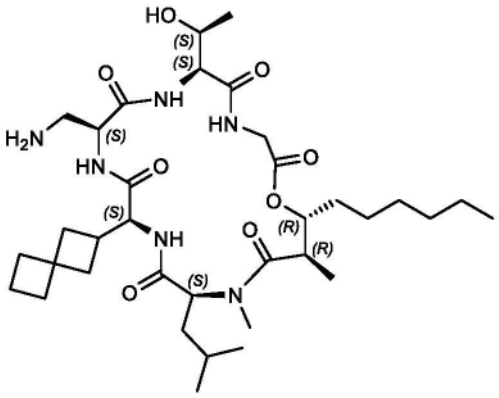
[1004] 

[1005] 采用来自步骤1的产物和按照与对实施例9,步骤2和4和实施例1,步骤1-5所述那些类似的操作,替代以适当保护的氨基酸,制得标题化合物。LCMS(ESI)$[M+H]^+$=1057.5。

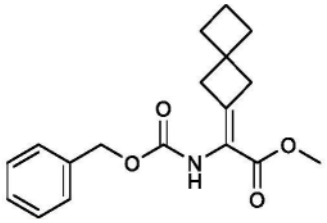
[1006] 步骤3.(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-18-([1,1'-联苯基]-4-基甲基)-9-(氨基甲基)-12-环己基-19-己基-6-((S)-1-羟基乙基)-15-异丁基-16-甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮

[1007] 向烧瓶中加入(((6S,9S,12S,15S,18R,19R)-18-([1,1'-联苯基]-4-基甲基)-6-((S)-1-(苄氧基)乙基)-12-环己基-19-己基-15-异丁基-16-甲基-2,5,8,11,14,17-六氧代-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-9-基)甲基)氨甲酸苄基酯(39.8mg,0.0376mmol)和乙酸乙酯(5.0mL),烧瓶充入氮气。添加TFA(25μL,0.323mmol)和钯(10wt.%,在炭上)(47mg,0.04417mmol)后,将反应混合物抽真空和回充氢,然后在氢气囊下于室温搅拌24小时。反应混合物经硅藻土过滤,用100mL AcOH在甲醇中的5%溶液冲洗,滤液真空蒸发,用甲苯共沸(3x1mL)。粗产物经反相HPLC纯化,冷冻干燥,得到11.95mg(38%产率)标题化合物。LCMS(ESI):R_T(min)=5.711,$[M+H]^+$=833.5,方法=A;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.77-8.34(m,1H),8.21-8.09(m,1H),7.95-7.74(m,3H),7.70-7.39(m,7H),7.39-7.31(m,2H),7.24-7.17(m,1H),5.28-4.49(m,2H),4.42-4.05(m,3H),4.03-3.55(m,2H),3.21-3.05(m,3H),3.00(s,2H),2.89-2.61(m,3H),2.06-0.61(m,32H),0.60-0.44(m,6H)。

[1008] 实施例55:(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-19-己基-6-((S)-1-羟基乙基)-15-异丁基-16,18-二甲基-12-(螺[3.3]庚烷-2-基)-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮

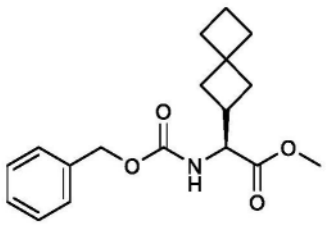
[1009] 

[1010] 步骤1:2-(((苄氧基)羰基)氨基)-2-(螺[3.3]庚烷-2-亚基)乙酸甲基酯

[1011] 

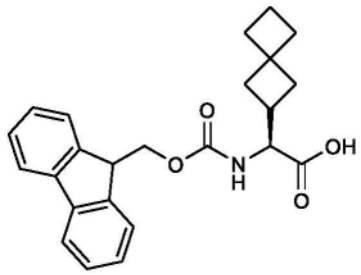
[1012] 向2-(苄氧基羰基氨基)-2-二甲氧基磷酰基-乙酸甲基酯(1.739g,5.249mmol)在乙酸乙酯(15mL)中的溶液中加入1,1,3,3-四甲基胍(0.85mL,6.8mmol)。所得混合物于室温搅拌30分钟,然后添加螺[3.3]庚烷-2-酮(826mg,7.4989mmol)在乙酸乙酯(5mL)中的溶液。反应混合物于室温搅拌3天。反应混合物通过添加5mL 10%柠檬酸水溶液进行淬灭,用乙酸乙酯(25mL)萃取。有机部分用饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤,经硫酸镁干燥,过滤,真空蒸发。粗产物经硅胶快速色谱法纯化(80g硅胶,溶剂梯度:乙酸乙酯在庚烷中的0-50%溶液),得到1.0857g(66%)标题化合物,为澄清无色油。LCMS(ESI)$[M+H]^+$=316.05;^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.43-7.29(m,5H),6.11(s,1H),5.12(s,2H),3.73(s,3H),3.10(tt,J=2.0,1.0Hz,2H),2.83(s,2H),2.10-1.99(m,5H),1.90-1.76(m,2H),包括残余的乙酸乙酯。

[1013] 步骤2:(S)-2-(((苄氧基)羰基)氨基)-2-(螺[3.3]庚烷-2-基)乙酸甲基酯

[1014] 

[1015] 将2-(苄氧基羰基氨基)-2-螺[3.3]庚烷-2-亚基-乙酸甲基酯(0.980g,3.11mmol)和(-)-1,2-双((2S,5S)-2,5-二甲基phospholano)乙烷(1,5-环辛二烯)铑(I)四氟硼酸盐(42mg,0.0739996mmol)在乙醇(8mL)中的混合物充入氮气10分钟。反应混合物于25℃、在70psi H_2下搅拌18小时。反应混合物真空蒸发,所得残余物加入乙酸乙酯(10mL)中,经硅藻土过滤。滤液真空蒸发,得到0.956g(97%)标题化合物。LCMS(ESI)$[M+H]^+$=318.1。

[1016] 步骤3:(S)-2-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-2-(螺[3.3]庚烷-2-基)乙酸

[1017] 

[1018] 向(2S)-2-(苄氧基羰基氨基)-2-螺[3.3]庚烷-2-基-乙酸甲基酯(1.136g,3.579mmol)在THF(12mL)中的溶液中加入氢氧化锂(1.0M,在水中,7mL,7.0mmol)。反应混合物于室温搅拌16小时。反应混合物倒入10%柠檬酸水溶液中,用DCM(3x100mL)萃取。合并的DCM萃取物经硫酸镁干燥,过滤,真空蒸发。

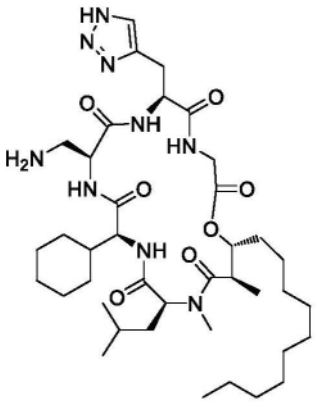
[1019] 将所得物质溶于含0.75mL TFA的乙酸乙酯(15mL)中,反应容器充入氮气。加入钯(10wt.%,在炭上)(378mg,0.3553mmol),反应容器再次充入氮气,然后充入氢,在氢气囊下于室温搅拌17小时。反应混合物经硅藻土过滤,用甲醇冲洗,真空蒸发。

[1020] 所得物质溶于水(10mL)和1,4-二噁烷(10mL)中,然后添加碳酸氢钠(1.06g,12.6mmol)和N-(9-芴基甲氧基羰基氧基)琥珀酰亚胺(1.519g,4.503mmol)。所得混合物于室温搅拌19小时。反应混合物倒入10%柠檬酸水溶液中,用DCM(3x100mL)萃取。合并的有机萃取物经硫酸镁干燥,过滤,真空蒸发。粗产物经硅胶快速色谱法纯化(80g硅胶,溶剂梯度:乙酸乙酯在DCM中的0-100%溶液),得到0.9786g标题化合物,为白色固体(70%产率)。LCMS(ESI)$[M+H]^+$=392.15。

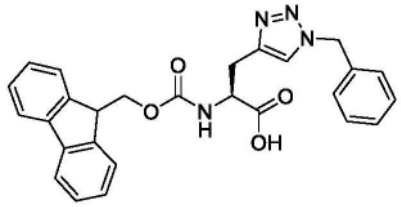
[1021] 步骤4:(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-19-己基-6-((S)-1-羟基乙基)-15-异丁基-16,18-二甲基-12-(螺[3.3]庚烷-2-基)-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮

[1022] 采用(S)-2-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-2-(螺[3.3]庚烷-2-基)乙酸和按照与对实施例1所述那些类似的操作,制得标题化合物。LCMS(ESI):R_T(min)=4.846,$[M+H]^+$=693.3,方法=A;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.45-7.37(m,7H),6.51(s,1H),5.10-4.72(m,2H),4.57-3.77(m,6H),3.26-3.01(m,3H),2.79-2.55(m,3H),2.24-1.36(m,15H),1.35-0.76(m,24H)。

[1023] 实施例56:(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-6-((1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-9-(氨基甲基)-12-环己基-19-癸基-15-异丁基-16,18-二甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮

[1024] 

[1025] 步骤1:(S)-2-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-3-(1-苄基-1H-1,2,3-三唑-4-基)丙酸

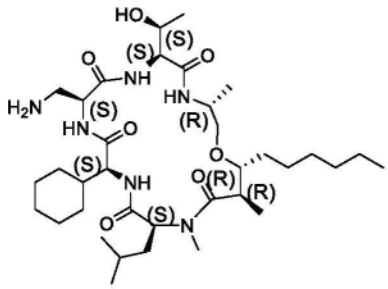
[1026] 

[1027] 按照Heterocycles,86,2012,735-743的操作,由(2S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)戊-4-炔酸合成了(S)-3-(1-苄基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酸,产率为56%。(S)-3-(1-苄基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酸然后进行与实施例1,步骤2中所述类似的操作,形成(2S)-3-(1-苄基三唑-4-基)-2-(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)丙酸,两步产率为36%。LCMS(ESI)$[M+H]^+$=469.0。

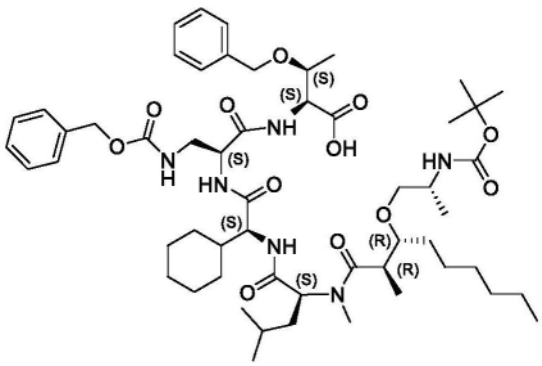
[1028] 步骤2:(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-6-((1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-9-(氨基甲基)-12-环己基-19-癸基-15-异丁基-16,18-二甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮

[1029] 采用(S)-2-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-3-(1-苄基-1H-1,2,3-三唑-4-基)丙酸和按照与对实施例28所述那些类似的操作,制得标题化合物。LCMS(ESI):R_T(min)=5.35,$[M+H]^+$=774.4,方法=A。

[1030] 实施例57:(3R,6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-环己基-19-己基-6-((S)-1-羟基乙基)-15-异丁基-3,16,18-三甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-5,8,11,14,17-五酮

[1031] 

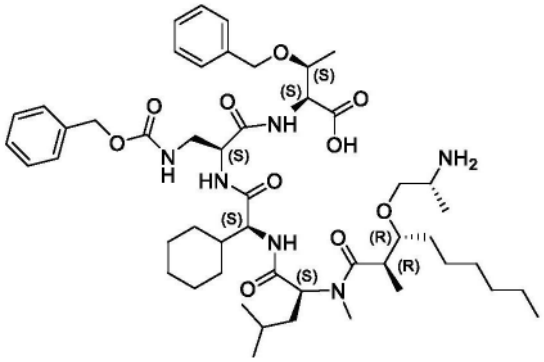
[1032] 步骤1:O-苄基-N-((S)-3-(((苄氧基)羰基)氨基)-2-((S)-2-环己基-2-((6R,9R,10R,13S)-9-己基-13-异丁基-2,2,6,10,12-五甲基-4,11-二氧代-3,8-二氧杂-5,12-二氮杂十四烷-14-酰氨基)乙酰氨基)丙酰基)-L-别苏氨酸

[1033] 

[1034] 将中间体8(树脂载量0.44mmol/g,2.0g)用10mL DMF溶胀2小时。将树脂排出液体,

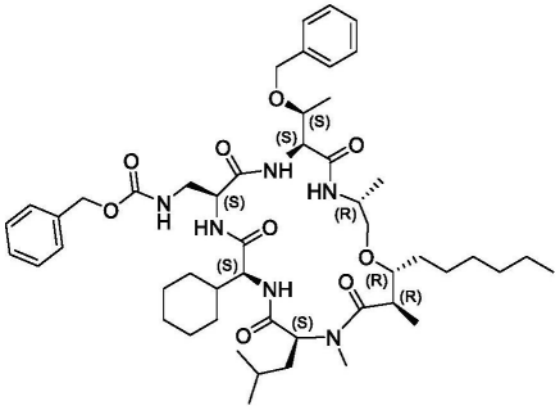
用(2R,3R)-3-((R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙氧基)-2-甲基壬酸(中间体3,3.267g,7.571mmol)、HATU/HOBt(1:1)(4.4mL,0.4M在DMF中,1.76mmol)、DIPEA(454mg,3.52mmol)和DMF(10mL)的溶液(于室温预混合15分钟)处理。树脂在振荡器上搅拌39小时,然后排出液体,用DMF冲洗。树脂用10mL 4/1DCM/1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-醇处理。混合物在振荡器上于室温搅拌3小时,然后过滤,用8mL DCM冲洗。合并的滤液在减压下浓缩,残余物经C18柱反相色谱法纯化(乙腈-水40-70/0.05%DIPEA的水溶液),得到标题化合物,为DIPEA盐(500mg),为黄色固体。LCMS(ESI):$[M+H]^+$=1022.6。

[1035] 步骤2.N-((S)-2-((S)-2-((S)-2-((2R,3R)-3-((R)-2-氨基丙氧基)-N,2-二甲基壬酰氨基)-4-甲基戊酰氨基)-2-环己基乙酰氨基)-3-(((苄氧基)羰基)氨基)丙酰基)-O-苄基-L-别苏氨酸

[1036] 

[1037] 于0℃向HCl(4M二噁烷溶液,5mL)和DCM(5mL)的混合物中加入O-苄基-N-((S)-3-(((苄氧基)羰基)氨基)-2-((S)-2-环己基-2-((6R,9R,10R,13S)-9-己基-13-异丁基-2,2,6,10,12-五甲基-4,11-二氧代-3,8-二氧杂-5,12-二氮杂十四烷-14-酰氨基)乙酰氨基)丙酰基)-L-别苏氨酸DIPEA盐(500mg)。反应混合物于0℃搅拌1小时,在减压下浓缩,得到410mg标题化合物,为HCl盐。LCMS(ESI):$[M+H]^+$=923。

[1038] 步骤3.(((3R,6S,9S,12S,15S,18R,19R)-6-((S)-1-(苄氧基)乙基)-12-环己基-19-己基-15-异丁基-3,16,18-三甲基-5,8,11,14,17-五氧代-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-9-基)甲基)氨甲酸苄基酯

[1039] 

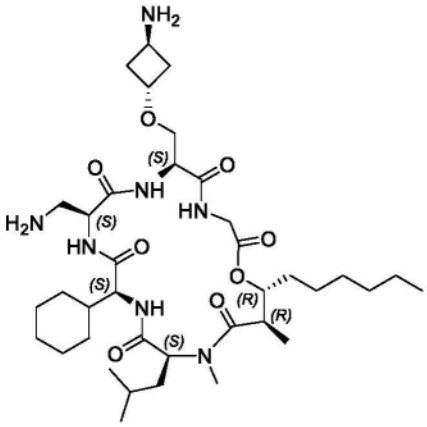
[1040] 将前述步骤的粗产物(410mg)溶于DMF(2mL)中,于0℃和在氮气下加入DIPEA(189mg,1.47mmol)在THF(100mL)中的溶液中。然后滴加HATU(337.7mg,0.89mmol)在DMF(2mL)中的溶液。反应混合物于0℃搅拌1小时,在减压下浓缩,得到残余的DMF溶液,然后在剧烈搅拌下将其滴加至200mL水中。收集所得沉淀,用水洗涤(3x10mL)和干燥,得到标题化

合物(330mg),为黄色固体。LCMS(ESI):$[M+H]^+$=905。

[1041] 步骤4.(3R,6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-环己基-19-己基-6-((S)-1-羟基乙基)-15-异丁基-3,16,18-三甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-5,8,11,14,17-五酮

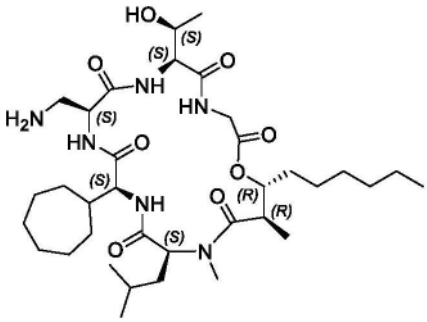
[1042] 将来自前述步骤的粗产物(330mg)溶于含0.5%体积TFA的乙酸乙酯(10mL)中。在氮气下加入钯(10wt.%,在炭上)(150mg)。所得混合物抽真空和回充氢,然后于25℃在氢气囊下搅拌2小时。过滤出催化剂,用乙酸乙酯冲洗。滤液在减压下浓缩。残余物经反相色谱法纯化(乙腈-水35-45/0.1%TFA的水溶液),得到标题化合物(31.4mg,10%产率),为TFA盐。LCMS(ESI):R_T=1.79分钟,$[M+H]^+$=681,方法=C;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.82-8.35(m,1H),8.19-7.28(m,6H),4.66-3.40(m,11H),3.25-2.70(m,5H),2.22-1.42(m,9H),1.35-0.73(m,32H)。

[1043] 实施例58:(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-6-(((1r,3S)-3-氨基环丁氧基)甲基)-9-(氨基甲基)-12-环己基-19-己基-15-异丁基-16,18-二甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮

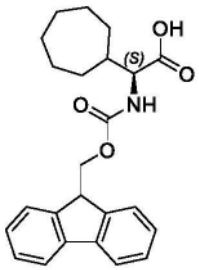
[1044] 

[1045] 采用中间体6和按照与对实施例51所述那些类似的操作,制得标题化合物。LCMS(ESI):R_T(min)=1.53,$[M+H]^+$=736.5,方法=C;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.41-9.09(m,1H),9.08-8.61(m,1H),8.25-7.81(m,6H),7.68-7.37(m,1H),5.11-4.45(m,1H),4.38-4.06(m,3H),3.97-3.58(m,4H),3.29-3.01(m,8H),2.77-2.68(m,1H),2.36-2.14(m,3H),2.13-1.81(m,2H),1.80-1.38(m,7H),1.37-1.14(m,16H),1.13-0.99(m,4H),0.98-0.77(m,8H)。

[1046] 实施例59:(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-环庚基-19-己基-6-((S)-1-羟基乙基)-15-异丁基-16,18-二甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮

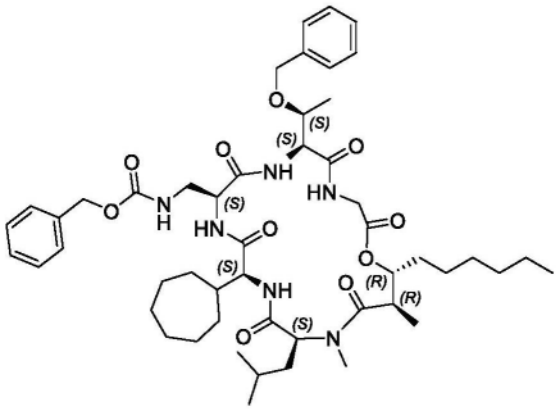
[1047] 

[1048] 步骤1:(S)-2-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-2-环庚基乙酸

[1049] 

[1050] 向(2S)-2-氨基-2-环庚基-乙酸(1.0g,5.84mmol)在DMF(25mL)和水(25mL)中的溶液中加入$NaHCO_3$(982.0mg,11.69mmol)。于0℃滴加氯甲酸9-芴甲基酯(1.8g,6.98mmol)在THF(5mL)中的溶液。使反应混合物温热至室温,于25℃搅拌24小时。小心添加HCl水溶液(1mol/L)直至pH～6。所得溶液用乙酸乙酯萃取(3x100mL)。合并有机层,用水(5x)洗涤,经硫酸钠干燥,在减压下浓缩。残余物经硅胶快速色谱法用DCM/MeOH(10/1)洗脱纯化,得到标题化合物(1.77g,77%产率),为白色固体。LCMS(ESI):$[M+H]^+$=394.2.^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)12.58(s,1H),7.89(d,J=7.6Hz,2H),7.76(d,J=7.6Hz,2H),7.59(d,J=8.8Hz,1H),7.44-7.40(m,2H),7.35-7.30(m,2H),4.31-3.93(m,4H),1.95-1.33(m,13H)。

[1051] 步骤2:(((6S,9S,12S,15S,18R,19R)-6-((S)-1-(苄氧基)乙基)-12-环庚基-19-己基-15-异丁基-16,18-二甲基-2,5,8,11,14,17-六氧代-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-9-基)甲基)氨甲酸苄基酯

[1052] 

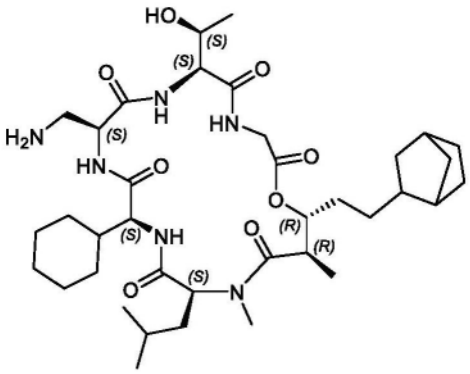
[1053] 采用(S)-2-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-2-环庚基乙酸和按照与对实施例1所述那些类似的操作,制得标题化合物。LCMS(ESI):$[M+H]^+$=919.6。

[1054] 步骤3:(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-环庚基-19-己基-6-((S)-1-羟基乙基)-15-异丁基-16,18-二甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮

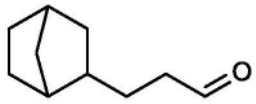
[1055] 在氮气下,将钯(10wt.%,在炭上)(150mg)加入(((6S,9S,12S,15S,18R,19R)-6-((S)-1-(苄氧基)乙基)-12-环庚基-19-己基-15-异丁基-16,18-二甲基-2,5,8,11,14,17-六氧代-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-9-基)甲基)氨甲酸苄基酯(330mg,0.36mmol)在含0.5%体积TFA的乙酸乙酯(10mL)中的溶液中。混合物抽真空和回充氢,在氢气囊下于25℃搅拌2小时。过滤出催化剂,滤液在减压下浓缩。所得残余物经制备型-LCMS纯化,得到标题化合物(31.4mg,10%产率),为TFA盐。LCMS(ESI):R_T(min)=1.83,$[M+1]^+$=695.4,方法=C;^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.74-8.38(m,1H),8.22-7.88(m,3H),7.86-7.68(m,1H),7.67-7.56(m,1H),7.54-6.97(m,1H),5.25-4.45(m,3H),4.36-3.98(m,4H),3.97-

3.71(m,2H),3.32-3.06(m,4H),2.94-2.69(m,2H),2.39-2.06(m,1H),2.05-1.36(m,15H),1.35-0.96(m,16H),0.95-0.78(m,9H)。

[1056] 实施例60:(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-19-(2-(双环[2.2.1]庚烷-2-基)乙基)-12-环己基-6-((S)-1-羟基乙基)-15-异丁基-16,18-二甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮

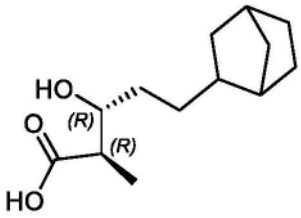
[1057] 

[1058] 步骤1:3-(双环[2.2.1]庚烷-2-基)丙醛

[1059] 

[1060] 向购自ENAMINE的3-降冰片烷-2-基丙烷-1-醇(目录号#EN300-131519)(4.06g,26.32mmol)在DCM(100mL)中的溶液中加入氯铬酸吡啶鎓(8.49g,39.48mmol)。反应混合物于环境温度搅拌2小时,经硅藻土过滤,用DCM冲洗。滤液在减压下浓缩。粗产物未经纯化用于下一步骤。

[1061] 步骤2:(2R,3R)-5-(双环[2.2.1]庚烷-2-基)-3-羟基-2-甲基戊酸

[1062] 

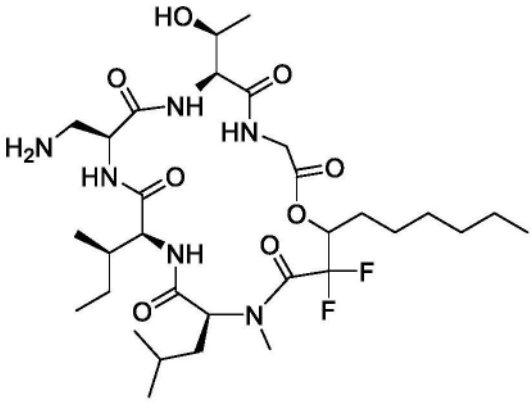
[1063] 采用3-(双环[2.2.1]庚烷-2-基)丙醛和按照与对中间体1所述那些类似的操作,制得标题化合物。LCMS(ESI):$[M+H]^+$=227.2。

[1064] 步骤3:(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-19-(2-(双环[2.2.1]庚烷-2-基)乙基)-12-环己基-6-((S)-1-羟基乙基)-15-异丁基-16,18-二甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮

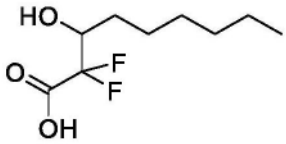
[1065] 采用(2R,3R)-5-(双环[2.2.1]庚烷-2-基)-3-羟基-2-甲基戊酸和按照与对实施例59所述那些类似的操作,制得标题化合物。LCMS(ESI):R_T(min)=1.91,$[M+H]^+$=719.4,方法=C;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)8.74-8.66(m,1H),8.22-7.83(m,3H),7.78-7.49(m,2H),7.28-6.98(m,1H),5.12-4.38(m,2H),4.29-4.09(m,3H),4.08-3.62(m,2H),3.47-3.46(m,1H),3.31-3.02(m,7H),2.78-2.69(m,1H),2.21-1.89(m,4H),1.87-1.55(m,8H),1.54-1.36(m,5H),1.35-1.17(m,6H),1.16-0.98(m,9H),0.77(m,7H),0.61-0.57(m,1H)。

[1066] 实施例61:(6S,9S,12S,15S)-9-(氨基甲基)-12-((R)-仲丁基)-18,18-二氟-19-

己基-6-((S)-1-羟基乙基)-15-异丁基-16-甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮

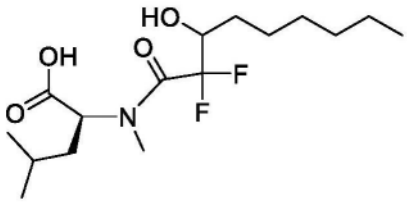
[1067] 

[1068] 步骤1:2,2-二氟-3-羟基壬酸

[1069] 

[1070] 向庚醛(5.0g,43.79mmol)和Zn粉(4.26g,65.68mmol)在THF(200mL)中的混合物中加入溴二氟乙酸乙基酯(13.33g,65.68mmol)。反应混合物于室温搅拌16小时。混合物用1N HCl淬灭直至pH～6。所得溶液用乙酸乙酯(3x100mL)萃取,合并有机层。有机层经无水硫酸钠干燥,过滤和真空蒸发。残余物经硅胶快速色谱法用乙酸乙酯/石油醚(5/95)洗脱纯化,得到2,2-二氟-3-羟基-壬酸乙基酯(5g,47％产率),为无色油。于0℃向该物质在THF(48mL)和水(16mL)中的溶液中加入氢氧化锂(1.01g,41.96mmol)。混合物于室温搅拌5小时。在真空下蒸馏出THF。所得混合物用盐酸水溶液(1mol/L)酸化至pH＝6。所得溶液用DCM(100mL x 3)萃取,合并有机层。有机层经无水硫酸钠干燥,过滤,真空浓缩。残余物经硅胶快速色谱法用乙酸乙酯/石油醚(1/5)洗脱纯化,得到标题化合物(820mg,18％产率),为黄色油。LCMS(ESI):$[M-H]^-$＝209.1。

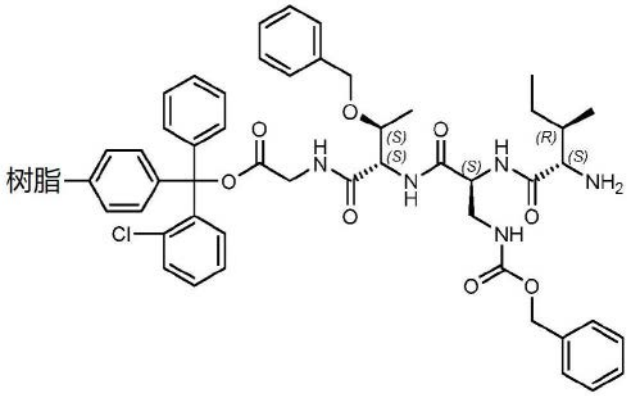
[1071] 步骤2:N-(2,2-二氟-3-羟基壬酰基)-N-甲基-L-亮氨酸

[1072] 

[1073] 于0℃向(2S)-4-甲基-2-(甲基氨基)戊酸甲基酯盐酸盐(819.2mg,4.19mmol)、DIPEA(1.96g,15.22mmol)和2,2-二氟-3-羟基壬酸(800.0mg,3.81mmol)在DMF(10mL)中的溶液中滴加1-羟基苯并三唑(1.03g,7.61mmol)和HATU(2.89g,7.61mmol)在DMF(10mL)中的溶液。所得混合物于0℃搅拌3小时。然后将反应混合物用100mL水淬灭。所得溶液用3x200mL乙酸乙酯萃取,合并有机层。有机层经无水硫酸钠干燥,过滤,滤液真空浓缩。所得残余物经反相快速色谱法用CH_3CN在水(0.05％NH_4HCO_3)中的30％溶液纯化,得到N-(2,2-二氟-3-羟基壬酰基)-N-甲基-L-亮氨酸甲基酯(800mg,59％产率),为浅黄色油。该残余物溶于THF(20mL)和水(20mL)中,于0℃用LiOH(163.9mg,6.83mmol)处理。所得混合物于0℃搅拌3小

时。反应混合物用HCl(1mol/L在中水)调节至pH＝4,用3x200mL乙酸乙酯萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤,真空浓缩。残余物在硅胶柱上用乙酸乙酯在石油醚中的30％溶液洗脱纯化,得到标题化合物(750mg,97％产率),为浅黄色油。LCMS(ESI):$[M+H]^+$＝338.2。

[1074] 步骤3.别异亮氨酸-Dap(Cbz)-别苏氨酸(Bzl)-甘氨酸-(2-氯三苯甲基树脂)

[1075] 

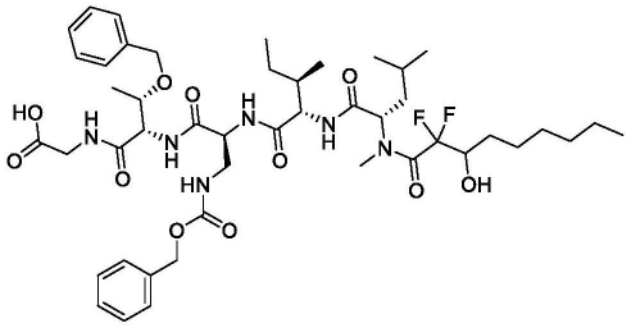
[1076] 将2-氯三苯甲基氯树脂(载量0.956mmol/g,1g)用DMF:DCM混合物(1:1,20mL)溶胀40分钟。将树脂排出液体,然后加入Fmoc-甘氨酸(580.3mg,1.95mmol)、DMF(10mL)和DIPEA(495.6mg,3.84mmol)的溶液。树脂在充氮下搅拌4小时,排出液体,依次用10mL DCM/MeOH/DIPEA(10/10/1＝V/V/V)、10mL DMF、10mL DCM、10mL DMF冲洗。树脂用25mL哌啶在DMF中的20％溶液处理,在充氮下搅拌1.5小时。将树脂排出液体,依次用DMF(3x 25mL)和DCM(3x 25mL)冲洗。

[1077] 将树脂用Fmoc-别苏氨酸(Bzl)-OH(实施例1,步骤2)(0.86g,1.99mmol)溶液、预先制备的HOBt/HATU(1:1)在DMF(0.4mmol/mL,5mL)中的储备溶液和DIPEA(491mg,3.81mmol)处理。树脂在充氮下搅拌2.5小时,排出液体,依次用10mL DMF、10mL DCM、10mL DMF冲洗。树脂用25mL哌啶在DMF中的20％溶液处理,在充氮下搅拌1.5小时。将树脂排出液体,依次用DMF(3x 25mL)和DCM(3x 25mL)冲洗。

[1078] 将树脂用(S)-2-(Fmoc-氨基)-3-(((苄氧基)羰基)氨基)丙酸(0.92g,1.97mmol)溶液、预先制备的HOBt/HATU(1:1)在DMF(0.4mmol/mL,5mL)中的储备溶液和DIPEA(498mg,3.87mmol)处理。树脂在充氮下搅拌2.5小时,排出液体,依次用10mL DMF、10mL DCM、10mL DMF冲洗。树脂用25mL哌啶在DMF中的20％溶液处理,在充氮下搅拌1.5小时。将树脂排出液体,依次用DMF(3x 25mL)和DCM(3x 25mL)冲洗。

[1079] 将树脂用Fmoc-L-别异亮氨酸(0.71g,2.01mmol)溶液、预先制备的HOBt/HATU(1:1)在DMF(0.4mmol/mL,5mL)中的储备溶液和DIPEA(495mg,3.84mmol)处理。树脂在充氮下搅拌2.5小时,排出液体,依次用10mL DMF、10mL DCM、10mL DMF冲洗。树脂用25mL哌啶在DMF中的20％溶液处理,在充氮下搅拌1.5小时。将树脂排出液体,依次用DMF(3x 25mL)和DCM(3x25mL)冲洗,获得结合树脂的肽标题化合物。

[1080] 步骤4:O-苄基-N-((2S)-3-(((苄氧基)羰基)氨基)-2-((2S,3R)-2-((2S)-2-(2,2-二氟-3-羟基-N-甲基壬酰氨基)-4-甲基戊酰氨基)-3-甲基戊酰氨基)丙酰基)-L-别苏氨酰基甘氨酸

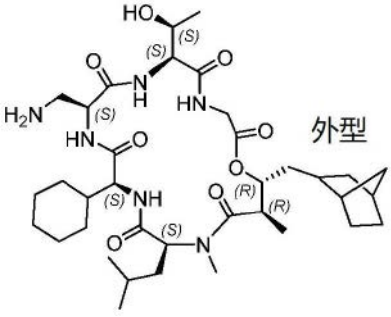
[1081] 

[1082] 将来自前述步骤的结合树脂的肽用N-(2,2-二氟-3-羟基壬酰基)-N-甲基-L-亮氨酸(750mg,2.22mmol)溶液、预先制备的HOBt/HATU(1:1)在DMF(0.4mmol/mL,8mL)中的储备溶液和DIPEA(796mg,6.16mmol)处理。树脂在充氮气下搅拌过夜,排出液体,依次用10mL DMF、10mL DCM、10mL DMF冲洗。所得结合树脂的缩肽用10mL 7:2:1DCM:AcOH:2,2,2-三氟乙烷-1-醇处理。混合物在充氮下搅拌2小时,然后过滤,用8mL DCM冲洗。重复裂解过程两次。合并的滤液真空蒸发。残余物经C18快速色谱法用CH_3CN/H_2O(40%CH_3CN)纯化,得到标题化合物(354.1mg)。LCMS(ESI):$[M+H]^+$=919.5。

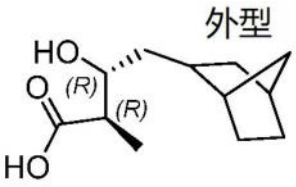
[1083] 步骤5:(6S,9S,12S,15S)-9-(氨基甲基)-12-((R)-仲丁基)-18,18-二氟-19-已基-6-((S)-1-羟基乙基)-15-异丁基-16-甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮

[1084] 采用来自步骤4的缩肽,按照与对实施例1(步骤5-6)所述那些类似的操作,制得标题化合物。LCMS(ESI):R_T(min)=1.84,$[M+H]^+$=677.4,方法=C;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ 8.81-8.05(m,4H),7.67-6.68(m,3H),5.57-5.45(m,1H),4.95-4.58(m,3H),4.25-4.06(m,3H),3.42-3.39(m,2H),3.32-3.10(m,2H),3.05-2.93(m,3H),2.35-2.28(m,1H),1.91-1.65(m,4H),1.43-1.21(m,11H),1.15-0.73(m,18H)。

[1085] 实施例62:(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-19-(((外型)-双环[2.2.1]庚烷-2-基)甲基)-12-环已基-6-((S)-1-羟基乙基)-15-异丁基-16,18-二甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮

[1086] 

[1087] 步骤1:(2R,3R)-4-(外型-双环[2.2.1]庚烷-2-基)-3-羟基-2-甲基丁酸

[1088] 

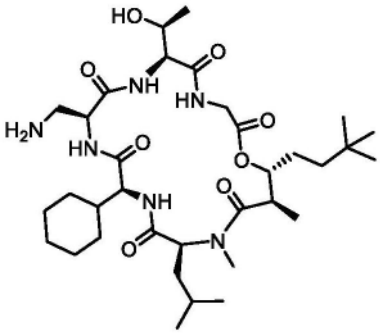
[1089] 由购自ENAMINE的外型-2-(双环[2.2.1]庚烷-2-基)乙醇(目录号#EN300-117138,CAS:70289-06-4)按照与对实施例60,步骤1-2所述那些类似的操作,制得标题化合物。LCMS

(ESI):$[M+H]^+$=213.1。

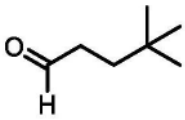
[1090] 步骤2:(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-19-(((外型)-双环[2.2.1]庚烷-2-基)甲基)-12-环已基-6-((S)-1-羟基乙基)-15-异丁基-16,18-二甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮

[1091] 按照与对实施例59所述那些类似的操作,制得标题化合物。LCMS(ESI):R_T(min)=1.77,$[M+H]^+$=705.5,方法=C;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)8.68-8.46(m,1H),8.16-7.84(m,4H),7.83-7.51(m,2H),5.22-4.68(m,2H),4.65-4.34(m,1H),4.30-4.02(m,3H),3.99-3.75(m,2H),3.23-3.01(m,4H),2.86-2.58(m,1H),2.21-1.92(m,4H),1.81-1.71(m,2H),1.70-1.56(m,4H),1.55-1.44(m,4H),1.43-1.21(m,6H),1.20-0.97(m,12H),0.96-0.77(m,8H)。

[1092] 实施例63:(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-环已基-19-(3,3-二甲基丁基)-6-((S)-1-羟基乙基)-15-异丁基-16,18-二甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮

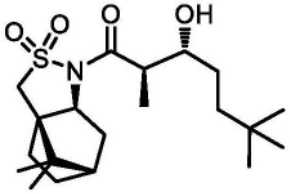
[1093] 

[1094] 步骤1:4,4-二甲基戊醛

[1095] 

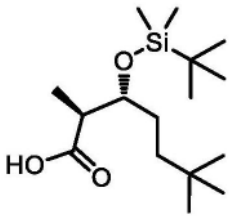
[1096] 向圆底烧瓶中加入4,4-二甲基戊酸乙基酯(3.80g,24.0mmol)和DCM(1.0M),然后冷却至-78℃。历经10分钟缓慢加入二异丁基氢化铝(1mol/L在庚烷中,26.0mL,26.0mmol)。于-78℃搅拌6小时后,将反应物用10%Rochelle盐水溶液(200mL)淬灭,于0℃搅拌30分钟。将双相混合物用乙酸乙酯萃取三次,合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸镁干燥,过滤,浓缩。这提供了1.4g预期化合物(51%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.69(t,J=1.7Hz,1H),2.44-2.35(m,2H),1.49-1.38(m,2H),0.86(s,9H)。

[1097] 步骤2:(2R,3R)-1-((3aR,6S,7aS)-8,8-二甲基-2,2-二氧化四氢-3H-3a,6-甲桥苯并[c]异噻唑-1(4H)-基)-3-羟基-2,6,6-三甲基庚烷-1-酮

[1098] 

[1099] 采用(3aR,6S,7aS)-8,8-二甲基六氢-3H-3a,6-甲桥苯并[c]异噻唑2,2-二氧化物和来自步骤1的产物,按照与对实施例9,步骤2所述那些类似的操作,制得上述化合物。LCMS(ESI):$[M+H]^+$=386.2。

[1100] 步骤3:(2R,3R)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2,6,6-三甲基庚酸

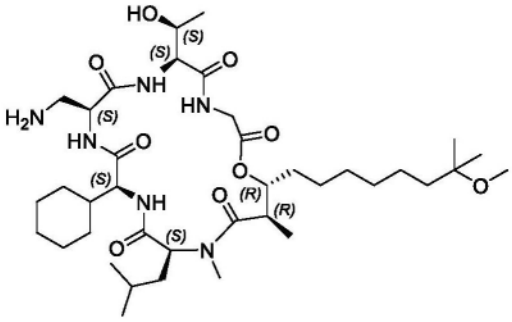
[1101] 

[1102] 向小瓶中加入(2R,3R)-1-((3aR,6S,7aS)-8,8-二甲基-2,2-二氧化四氢-3H-3a,6-甲桥苯并[c]异噻唑-1(4H)-基)-3-羟基-2,6,6-三甲基庚烷-1-酮(0.80g,2.1mmol)和DMF(0.5M),然后加入咪唑(226mg,3.3mmol)。5分钟后,加入叔丁基二甲基氯硅烷(451mg,2.9mmol)。将反应物盖上盖子,加热至70℃达5.5小时,然后用水淬灭,用DCM萃取三次。合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸镁干燥,过滤,浓缩。粗残余物然后用THF(0.2M)、水(0.4M)和氢氧化锂(366mg,8.72mmol)处理。反应加热至80℃达8小时,然后于室温放置过夜。加入另外1当量的氢氧化锂,反应物加热至60℃。6小时后,反应物用1M盐酸水溶液淬灭,得到pH~3,然后用乙酸异丙酯萃取三次。合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸镁干燥,过滤,浓缩。粗产物经硅胶快速色谱法纯化(溶剂梯度:乙酸乙酯在含1%甲酸修饰剂的庚烷中的0-100%溶液),得到0.254g(39%)标题化合物。LCMS(ESI):$[M+H]^+$=303.2;^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ 12.06(s,1H),3.85(dt,J=7.0,4.8Hz,1H),2.41(q,J=7.0Hz,1H),1.34(dt,J=12.1,4.9Hz,2H),1.24-1.09(m,2H),0.93(d,J=7.1Hz,3H),0.80(d,J=1.6Hz,18H)、-0.01(d,J=8.3Hz,6H)。

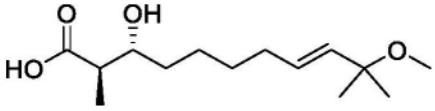
[1103] 步骤4:(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-环己基-19-(3,3-二甲基丁基)-6-((S)-1-羟基乙基)-15-异丁基-16,18-二甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮

[1104] 按照与对实施例1,步骤3-6所述那些类似的方法,替代以适当保护的氨基酸和采用(2R,3R)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2,6,6-三甲基庚酸,制得标题化合物。LCMS(ESI):R_T(min)=4.643,$[M+H]^+$=681.4,方法=A。

[1105] 实施例64:(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-环己基-6-((S)-1-羟基乙基)-15-异丁基-19-(7-甲氧基-7-甲基辛基)-16,18-二甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮

[1106] 

[1107] 步骤1:(2R,3R,E)-3-羟基-10-甲氧基-2,10-二甲基十一碳-8-烯酸

[1108] 

[1109] 于0℃向2-甲基-3-丁烯-2-醇(10.62g,123.3mmol)在DMF(30mL)中的溶液中分批加入NaH(5.91g,195.7mmol,60％在矿物油中)。NaH添加完成后,将反应混合物于0℃搅拌10分钟,然后加入碘甲烷(34.96g,246.3mmol)。反应混合物于室温搅拌2小时。加入水(200mL)。所得溶液用DCM(3x 50mL)萃取。合并的有机层经硫酸钠干燥。通过分馏获得3-甲氧基-3-甲基-丁-1-烯(8.91g,72％产率)。

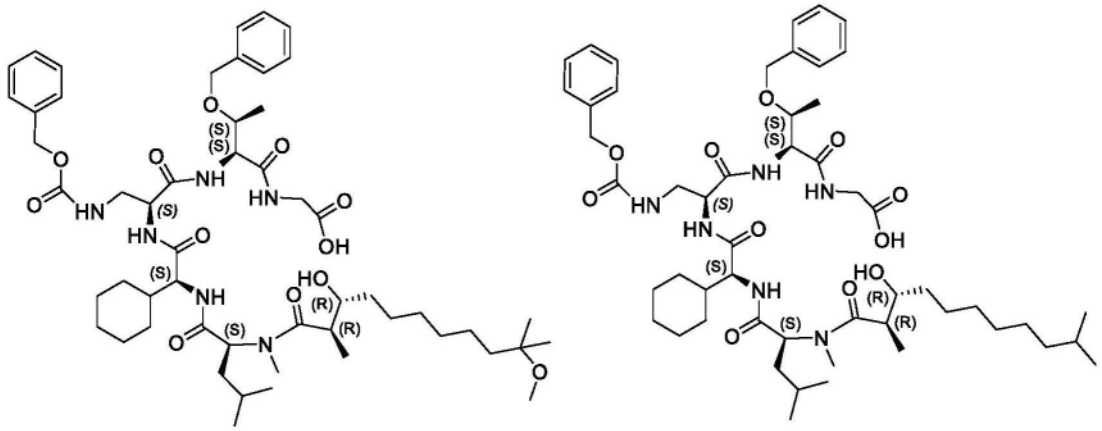
[1110] 将(2R,3R)-3-羟基-2-甲基-壬-8-烯酸(500.3mg,2.69mmol)、3-甲氧基-3-甲基-丁-1-烯(538.1mg,5.37mmol)和苄亚基-双(三环己基膦)二氯钌(1803.6mg,2.15mmol)在DCM(2mL)中的溶液于40℃在氮气下搅拌2小时,然后真空蒸发。残余物经硅胶快速色谱法用MeOH/DCM(10％MeOH)洗脱纯化,得到标题化合物(110.6mg,15％产率),为油。LCMS(ESI):$[M-H]^-$=257.2。

[1111] 步骤2:(2R,3R)-3-羟基-10-甲氧基-2,10-二甲基十一碳酸&(2R,3R)-3-羟基-2,10-二甲基十一碳酸

[1112] 

[1113] 将(2R,3R)-3-羟基-2-甲基-壬-8-烯酸(1.3g,5.03mmol)和钯(35mg,10％载在炭上)在乙酸乙酯(20mL)中的混合物于室温在氢气囊下搅拌5小时。过滤除去固体,滤液真空蒸发,得到(2R,3R)-3-羟基-10-甲氧基-2,10-二甲基十一碳酸&(2R,3R)-3-羟基-2,10-二甲基十一碳酸的混合物(850mg)。LCMS(ESI):$[M-H]^-$=259.2&LCMS(ESI):$[M-H]^-$=229.2混合物未经分离用于下一步骤。

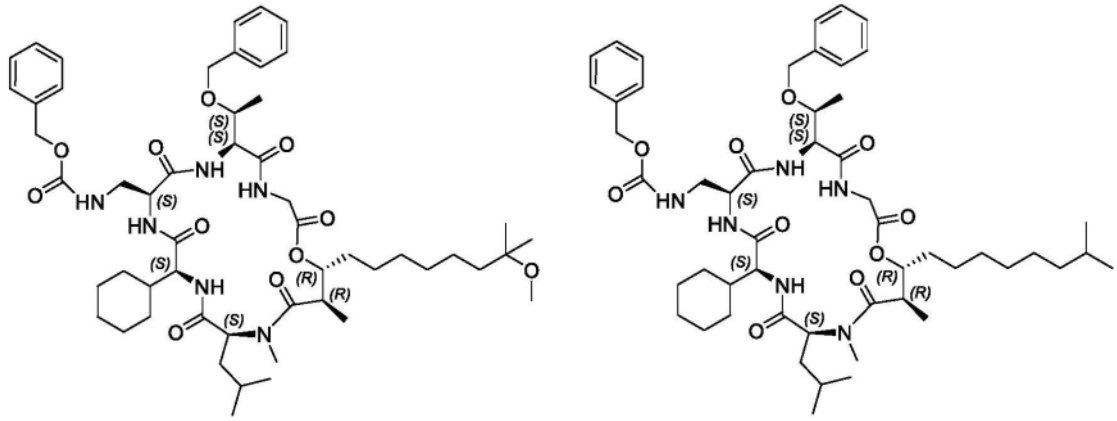
[1114] 步骤3:O-苄基-N-((S)-3-(((苄氧基)羰基)氨基)-2-((S)-2-环己基-2-((S)-2-((2R,3R)-3-羟基-10-甲氧基-N,2,10-三甲基十一烷酰氨基)-4-甲基戊酰氨基)乙酰氨基)丙酰基)-L-别苏氨酰基甘氨酸&O-苄基-N-((S)-3-(((苄氧基)羰基)氨基)-2-((S)-2-环己基-2-((S)-2-((2R,3R)-3-羟基-N,2,10-三甲基十一烷酰氨基)-4-甲基戊酰氨基)乙酰氨基)丙酰基)-L-别苏氨酰基甘氨酸

[1115] 

[1116] 按照与对实施例1所述那些类似的操作,制得标题化合物的混合物。LCMS(ESI):$[M+H]^+$=995.6&LCMS(ESI):$[M+H]^+$=965.6。

[1117] 步骤4:(((6S,9S,12S,15S,18R,19R)-6-((S)-1-(苄基氧基)乙基)-12-环己基-15-异丁基-19-(7-甲氧基-7-甲基辛基)-16,18-二甲基-2,5,8,11,14,17-六氧代-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-9-基)甲基)氨甲酸苄基酯&(((6S,9S,12S,15S,18R,19R)-

6-((S)-1-(苄氧基)乙基)-12-环己基-15-异丁基-16,18-二甲基-19-(7-甲基辛基)-2,5,8,11,14,17-六氧代-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-9-基)甲基)氨甲酸苄基酯

[1118] 

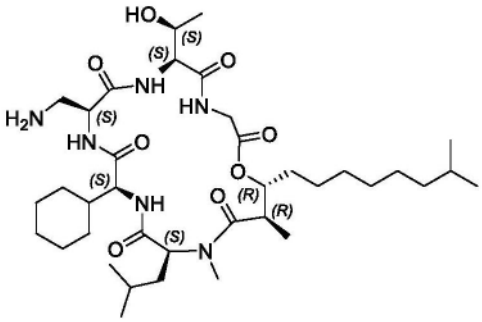
[1119] 将2-甲基-6-硝基苯甲酸酐(390.0mg,1.13mmol)和4-二甲基氨基吡啶(843.4mg,2.44mmol)在DCM(220mL)中的溶液于0℃搅拌10分钟。然后于0℃滴加O-苄基-N-((S)-3-(((苄氧基)羰基)氨基)-2-((S)-2-环己基-2-((S)-2-((2R,3R)-3-羟基-10-甲氧基-N,2,10-三甲基十一烷酰氨基)-4-甲基戊酰氨基)乙酰氨基)丙酰基)-L-别苏氨酰基甘氨酸&O-苄基-N-((S)-3-(((苄氧基)羰基)氨基)-2-((S)-2-环己基-2-((S)-2-((2R,3R)-3-羟基-N,2,10-三甲基十一烷酰氨基)-4-甲基戊酰氨基)乙酰氨基)丙酰基)-L-别苏氨酰基甘氨酸(混合物,450.0mg,0.45mmol)在THF(50mL)中的溶液。所得混合物于40℃搅拌5小时,然后真空蒸发。所得残余物溶于乙酸乙酯(150mL)中,用2x 50mL 10%柠檬酸水溶液和2x 50mL 2M Na_2CO_3水溶液顺序洗涤。有机层经硫酸镁干燥,过滤,真空蒸发。残余物经C18柱快速色谱法纯化(乙腈-水30-60/0.05%DIPEA的水溶液),得到(((6S,9S,12S,15S,18R,19R)-6-((S)-1-(苄氧基)乙基)-12-环己基-15-异丁基-19-(7-甲氧基-7-甲基辛基)-16,18-二甲基-2,5,8,11,14,17-六氧代-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-9-基)甲基)氨甲酸苄基酯(100.0mg,23%产率),LCMS(ESI):$[M+H]^+$=977.6,和(((6S,9S,12S,15S,18R,19R)-6-((S)-1-(苄氧基)乙基)-12-环己基-15-异丁基-16,18-二甲基-19-(7-甲基辛基)-2,5,8,11,14,17-六氧代-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-9-基)甲基)氨甲酸苄基酯(180.0mg,40%产率),为黄色固体。LCMS(ESI):$[M+H]^+$=947.6。

[1120] 步骤5:(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-环己基-6-((S)-1-羟基乙基)-15-异丁基-19-(7-甲氧基-7-甲基辛基)-16,18-二甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮

[1121] 将(((6S,9S,12S,15S,18R,19R)-6-((S)-1-(苄基氧基)乙基)-12-环己基-15-异丁基-19-(7-甲氧基-7-甲基辛基)-16,18-二甲基-2,5,8,11,14,17-六氧代-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-9-基)甲基)氨甲酸苄基酯(100.0mg,0.09mmol)和钯(125mg,10%载在炭上)在含0.5%TFA的乙酸乙酯(20mL)中的混合物在氢气囊下于室温搅拌4小时。过滤出固体。滤液真空蒸发,用甲苯(5mL)共沸。粗产物经制备型-LCMS纯化,得到标题化合物(48.0mg)。LCMS(ESI):R_T(min)=1.78,$[M+H]^+$=753.5,方法=C;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.71-8.52(m,1H),8.18-7.88(m,3H),7.82-7.55(m,2H),5.11-4.81(m,2H),4.68-4.45(m,1H),4.33-4.02(m,4H),3.97-3.78(m,2H),3.21-3.17(m,1H),3.15-3.07(m,2H),3.05-3.01(m,3H),2.79-2.69(m,1H),2.29-1.88(m,2H),1.82-1.32(m,12H),1.31-1.12(m,11H),

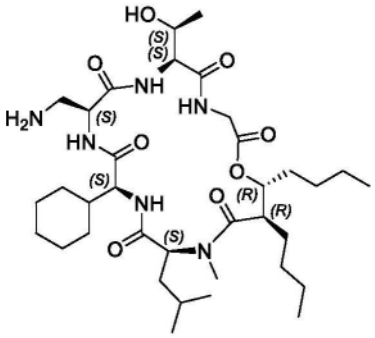
1.11-0.98(m,13H),0.95-0.78(m,8H)。

[1122] 实施例65:(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-环己基-6-((S)-1-羟基乙基)-15-异丁基-16,18-二甲基-19-(7-甲基辛基)-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮

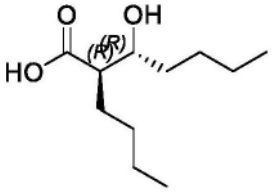
[1123] 

[1124] 按照与实施例64,步骤5中所述那些类似的操作,由实施例64,步骤4中所述的(((6S,9S,12S,15S,18R,19R)-6-((S)-1-(苄氧基)乙基)-12-环己基-15-异丁基-16,18-二甲基-19-(7-甲基辛基)-2,5,8,11,14,17-六氧代-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-9-基)甲基)氨甲酸苄基酯(180.0mg,0.19mmol)获得标题化合物(81mg)。LCMS(ESI):R_T(min)=2.01,$[M+H]^+$=723.5,方法=C;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.69-8.51(m,1H),8.16-7.82(m,3H),7.80-7.55(m,2H),5.19-4.71(m,2H),4.62-4.48(m,1H),4.35-3.99(m,4H),3.97-3.68(m,2H),3.25-3.14(m,2H),3.12-3.01(m,3H),2.91-2.72(m,2H),2.15-1.85(m,2H),1.82-1.35(m,10H),1.31-1.11(m,12H),1.10-0.98(m,7H),0.96-0.78(m,13H)。

[1125] 实施例66:(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-18,19-二丁基-12-环己基-6-((S)-1-羟基乙基)-15-异丁基-16-甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮

[1126] 

[1127] 步骤1:(2R,3R)-2-丁基-3-羟基庚酸

[1128] 

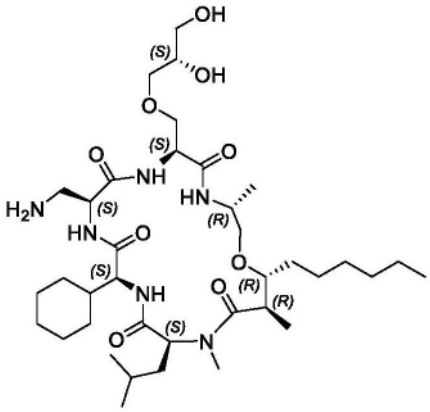
[1129] 按照与对中间体1所述那些类似的操作,采用戊醛代替庚醛和采用己酰氯代替丙酰氯,制得标题化合物。LCMS(ESI):$[M-H]^-$=201。

[1130] 步骤2:(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-18,19-二丁基-12-环己基-6-((S)-1-羟基乙基)-15-异丁基-16-甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,

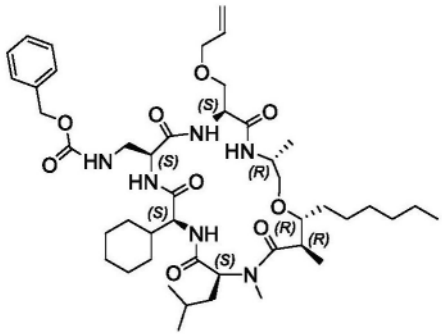
11,14,17-六酮

[1131] 按照与对实施例59所述那些类似的操作,制得标题化合物。LCMS(ESI):R_T(min)＝1.82,[M+H]+＝695.5,方法＝C;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)8.71-7.19(m,7H),5.04-4.82(m,1H),4.75-4.55(m,1H),4.54-4.08(m,4H),3.95-3.63(m,2H),3.58-3.53(m,1H),3.22-3.01(m,4H),2.87-2.78(m,1H),2.12-1.81(m,2H),1.79-1.41(m,10H),1.40-1.02(m,16H),0.98-0.74(m,14H)。

[1132] 实施例67:(3R,6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-环己基-6-(((S)-2,3-二羟基丙氧基)甲基)-19-己基-15-异丁基-3,16,18-三甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-5,8,11,14,17-五酮

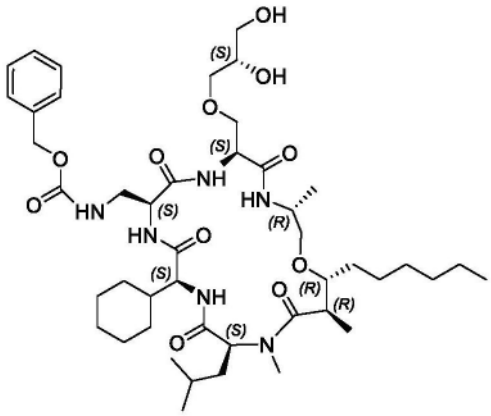
[1133] 

[1134] 步骤1:(((3R,6S,9S,12S,15S,18R,19R)-6-((烯丙基氧基)甲基)-12-环己基-19-己基-15-异丁基-3,16,18-三甲基-5,8,11,14,17-五氧代-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-9-基)甲基)氨甲酸苄基酯

[1135] 

[1136] 按照与对实施例81,步骤2-4所述那些类似的操作,制得标题化合物。LCMS(ESI):$[M+H]^+$＝841.5。

[1137] 步骤2:(((3R,6S,9S,12S,15S,18R,19R)-12-环己基-6-(((S)-2,3-二羟基丙氧基)甲基)-19-己基-15-异丁基-3,16,18-三甲基-5,8,11,14,17-五氧代-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-9-基)甲基)氨甲酸苄基酯

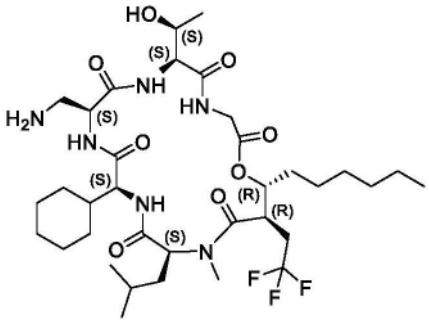
[1138] 

[1139] 于0℃向(((3R,6S,9S,12S,15S,18R,19R)-6-((烯丙基氧基)甲基)-12-环己基-19-己基-15-异丁基-3,16,18-三甲基-5,8,11,14,17-五氧代-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-9-基)甲基)氨甲酸苄基酯(150mg,0.17mmol)在t-BuOH(5mL)和H_2O(5mL)中的溶液中加入AD-mix-β(1400mg)(CAS:148618-32-0),然后加入0℃的甲烷磺酰胺(70mg,0.73mmol)。反应混合物于室温搅拌3小时,用乙酸乙酯(10mL x 3)萃取。合并有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤和真空蒸发,得到标题化合物(130mg,83%产率),为黄色固体。LCMS(ESI):$[M+H]^+$=875.5。

[1140] 步骤3:(3R,6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-环己基-6-(((S)-2,3-二羟基丙氧基)甲基)-19-己基-15-异丁基-3,16,18-三甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-5,8,11,14,17-五酮

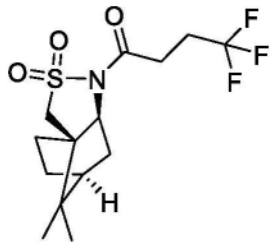
[1141] 将(((3R,6S,9S,12S,15S,18R,19R)-12-环己基-6-(((S)-2,3-二羟基丙氧基)甲基)-19-己基-15-异丁基-3,16,18-三甲基-5,8,11,14,17-五氧代-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-9-基)甲基)氨甲酸苄基酯(130mg,0.17mmol)和钯(50mg,10%载在炭上)在含0.5%TFA的乙酸乙酯(20mL)中的混合物在氢气囊下于室温搅拌2小时。过滤除去固体,滤液在减压下蒸发。残余物经制备型-LCMS纯化,得到标题化合物(9.2mg,6%产率),为白色固体。LCMS(ESI):R_T(min)=1.75,$[M+H]^+$=741.5,方法=C;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ 8.89-7.74(m,5H),7.62-6.97(m,1H),4.71-4.03(m,4H),3.99-3.68(m,3H),3.59-3.45(m,9H),3.28-2.96(m,8H),2.91-2.73(m,2H),2.18-1.96(m,1H),1.93-1.50(m,5H),1.49-1.20(m,15H),1.17-0.88(m,15H)。

[1142] 实施例68:(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-环己基-19-己基-6-((S)-1-羟基乙基)-15-异丁基-16-甲基-18-(2,2,2-三氟乙基)-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮

[1143] 

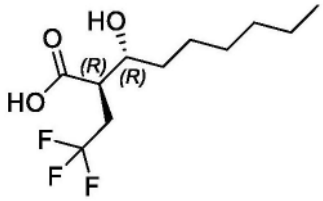
[1144] 步骤1:1-((3aR,6S,7aS)-8,8-二甲基-2,2-二氧化四氢-3H-3a,6-甲桥苯并[c]异

噻唑-1(4H)-基)-4,4,4-三氟丁烷-1-酮

[1145] 

[1146] 于0℃在氮气下向4,4,4-三氟丁酸(25.0g,175.96mmol)在DCM(150mL)中的溶液中加入草酰二氯(11.91mL,140.77mmol)。使反应混合物温热至室温,于该温度搅拌1.5小时。所得混合物真空蒸发,得到4,4,4-三氟丁酰氯(23.2g)。在氮气下于0℃向(3aR,6S,7aS)-8,8-二甲基六氢-3H-3a,6-甲桥苯并[c]异噻唑2,2-二氧化物(31.2g,144.53mmol)、DMAP(3.53g)和三乙胺(131.63g)在DCM(200mL)中的溶液中滴加粗4,4,4-三氟丁酰氯(23.2g,144.53mmol)。使反应混合物温热至室温,于室温搅拌3小时。反应混合物用冰冷的%NH_4Cl水溶液(2x 200mL)和盐水(200mL)洗涤。有机相经Mg_2SO_4干燥,真空蒸发。残余物经硅胶快速色谱法用乙酸乙酯/石油醚(6:94)洗脱纯化,得到标题化合物(23.9g,产率48.7%),为浅黄色固体。LCMS(ESI):$[M+H]^+$=340.1。

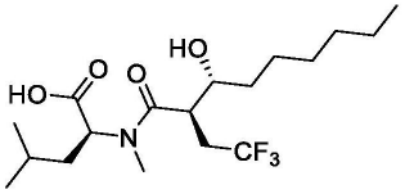
[1147] 步骤2:(2R,3R)-3-羟基-2-(2,2,2-三氟乙基)壬酸

[1148] 

[1149] 于-10℃将三氟甲磺酸(22.15g,147.7mmol)滴加至三乙基硼烷(147.5mL,147.5mmol,1mol/L在DCM中)在100mL DCM中的溶液中。反应混合物于室温搅拌30分钟,然后冷却至0℃。于0℃滴加1-((3aR,6S,7aS)-8,8-二甲基-2,2-二氧化四氢-3H-3a,6-甲桥苯并[c]异噻唑-1(4H)-基)-4,4,4-三氟丁烷-1-酮(20.14g,59.35mmol)在60mL DCM和DIPEA(26.74mL,153.5mmol)中的溶液。反应混合物于0℃搅拌30分钟,然后冷却至-78℃。于-78℃向该混合物中滴加四氯化钛(177.9mL,177.9mmol,1mol/L在DCM中)。于-78℃滴加庚醛(20.19g,176.8mmol)在40mL DCM中的溶液。所得混合物于-50℃搅拌4小时,然后倒入饱和NH_4Cl水溶液(200mL)中。分离各相,水相用DCM(200mL x 3)萃取。合并的有机相经Na_2SO_4干燥,减压蒸发。残余物经硅胶快速色谱法用石油醚/乙酸乙酯(5/1)洗脱纯化,得到(2R,3R)-1-((3aR,6S,7aS)-8,8-二甲基-2,2-二氧化四氢-3H-3a,6-甲桥苯并[c]异噻唑-1(4H)-基)-3-羟基-2-(2,2,2-三氟乙基)壬烷-1-酮(30g,55%产率),为黄色油。

[1150] 于0℃向(2R,3R)-1-((3aR,6S,7aS)-8,8-二甲基-2,2-二氧化四氢-3H-3a,6-甲桥苯并[c]异噻唑-1(4H)-基)-3-羟基-2-(2,2,2-三氟乙基)壬烷-1-酮(80.21g,176.9mmol)在乙腈(600mL)和水(200mL)中的溶液中加入LiOH(16.97g,707.1mmol)。反应混合物于25℃搅拌16小时,用1M HCl酸化至pH~6,用乙酸乙酯(200mL x 3)萃取。合并的有机相减压蒸发。残余物经硅胶快速色谱法用石油醚/乙酸乙酯(5/1)洗脱纯化,得到标题化合物(10.59g,23%产率),为黄色油。LCMS(ESI):$[M-H]^-$=255.1。

[1151] 步骤3:N-((2R,3R)-3-羟基-2-(2,2,2-三氟乙基)壬酰基)-N-甲基-L-亮氨酸

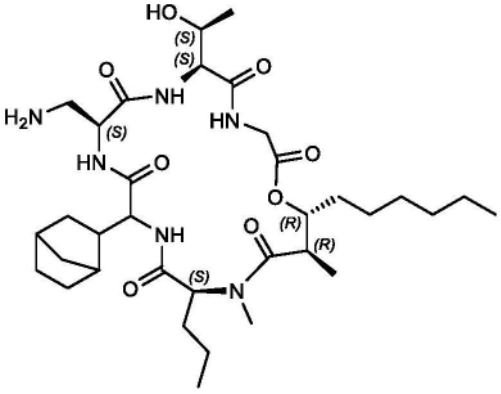
[1152] 

[1153] 将(2R,3R)-3-羟基-2-(2,2,2-三氟乙基)壬酸(2.02g,7.82mmol)和(2S)-4-甲基-2-(甲基氨基)戊酸甲基酯(2.20g,13.84mmol)在DMF(10mL)中的溶液于0℃搅拌。然后于0℃加入DIPEA(4.04g,31.26mmol)和溶于DMF(2mL)中的HATU(5.94g,15.63mmol)和4-羟基苯并三唑(2.11g,15.63mmol)的溶液,搅拌3小时。反应混合物真空蒸发。残余物经C18柱快速色谱法用CH_3CN/H_2O(88%CH_3CN)洗脱纯化,得到(2S)-2-[[(2R,3R)-3-羟基-2-(2,2,2-三氟乙基)壬酰基]-甲基-氨基]-4-甲基-戊酸甲基酯(712.9mg,22%产率),为油。该残余物溶于THF(12mL)和水(3mL)中,用H_2O_2(0.1mL,1.89mmol)于0℃处理5分钟。然后加入LiOH(181.3mg,7.55mmol)。反应混合物于25℃搅拌24小时,真空蒸发。残余物经C18柱快速色谱法用CH_3CN/H_2O(65%CH_3CN)洗脱纯化,得到标题化合物(700.3mg,96%产率)。LCMS(ESI):$[M+H]^+$=384.2。

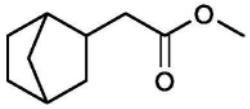
[1154] 步骤4:(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-环己基-19-己基-6-((S)-1-羟基乙基)-15-异丁基-16-甲基-18-(2,2,2-三氟乙基)-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮

[1155] 按照与对实施例61所述那些类似的操作,制得标题化合物。LCMS(ESI):R_T(min)=1.82,$[M+H]^+$=749.4,方法=C;^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.45-7.89(m,5H),7.47-6.92(m,2H),5.28-5.09(m,2H),4.56-3.95(m,5H),3.67-3.37(m,4H),3.30-3.15(m,2H),3.06-2.95(m,1H),2.93-2.68(m,3H),2.18-2.03(m,1H),1.84-1.47(m,9H),1.36-1.17(m,11H),1.13-0.94(m,6H),0.91-0.72(m,9H)。

[1156] 实施例69:(6S,9S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-(外型-双环[2.2.1]庚烷-2-基)-19-己基-6-((S)-1-羟基乙基)-16,18-二甲基-15-丙基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮

[1157] 

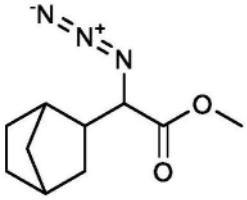
[1158] 步骤1:2-(双环[2.2.1]庚烷-2-基)乙酸甲基酯(外型)

[1159] 

[1160] 向2-(双环[2.2.1]庚烷-2-基)乙酸(外型)(1.400mL)、DCM(10mL)和甲醇(10mL)的

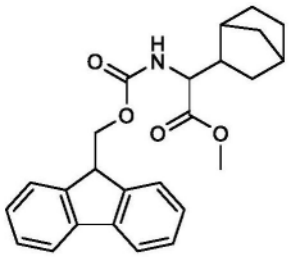
混合物中滴加(三甲基甲硅烷基)重氮甲烷(2.0mol/L在己烷中,6mL,12mmol)。反应混合物于室温搅拌1小时,然后真空蒸发,得到1.22g标题化合物。

[1161] 步骤2:2-叠氮基-2-(双环[2.2.1]庚烷-2-基)乙酸甲基酯(外型)

[1162] 

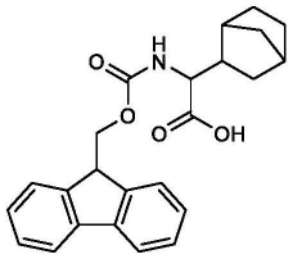
[1163] 将2-(双环[2.2.1]庚烷-2-基)乙酸甲基酯(外型)(1.22g,7.25mmol)在THF(15mL)中的溶液冷却至-78℃。缓慢加入双(三甲基甲硅烷基)氨基锂(1.0mol/L在甲苯中,10.0mL,10mmol),反应混合物于-78℃搅拌30分钟,然后滴加2,4,6-三异丙基苯磺酰叠氮化物(3.646g,11.31mmol)在THF(10mL)中的溶液。反应混合物于-78℃搅拌1小时,然后用10mL饱和氯化铵水溶液淬灭,温热至室温。反应混合物用乙酸乙酯稀释,用饱和水溶液碳酸氢钠和盐水洗涤,经硫酸镁干燥,过滤,真空蒸发。粗产物经硅胶快速色谱法纯化(80g硅胶,溶剂梯度:乙酸乙酯在庚烷中的0-40%溶液),得到0.6587g(43%)标题化合物,其未经纯化进行下一步骤。

[1164] 步骤3:2-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-2-(双环[2.2.1]庚烷-2-基)乙酸甲基酯(外型)

[1165] 

[1166] 将2-叠氮基-2-(双环[2.2.1]庚烷-2-基)乙酸甲基酯(外型)(2.942g,14.06mmol)在乙醇(30mL)中的溶液充入氮气,然后加入钯(10wt.%,在炭上)(324mg,0.3045mmol)。反应容器充入氢气,然后在氢气囊下于室温搅拌16小时。反应混合物经硅藻土过滤,用甲醇冲洗,真空蒸发。将所得残余物和N-(9-芴基甲氧基羰基氧基)琥珀酰亚胺(7.18g,21.3mmol)和碳酸氢钠(3.59g,42.6mmol)一起溶于1,4-二噁烷(18mL)和水(10mL)中。所得混合物于室温搅拌3小时。反应混合物用乙酸乙酯稀释,用水和盐水洗涤,经硫酸镁干燥,过滤,真空蒸发。粗产物经硅胶快速色谱法纯化(220g硅胶,溶剂梯度:乙酸乙酯在庚烷中的0-100%溶液),得到1.9682g标题化合物。LCMS(ESI)$[M+H]^+$=406.1。

[1167] 步骤4:2-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-2-(双环[2.2.1]庚烷-2-基)乙酸(外型)

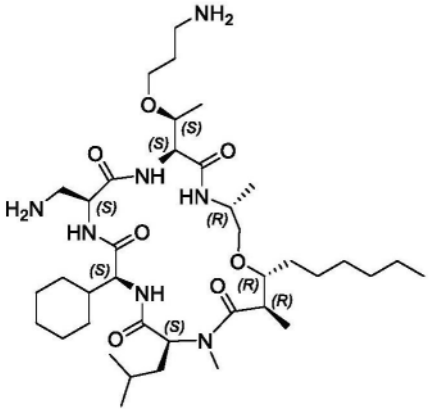
[1168] 

[1169] 向2-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-2-(双环[2.2.1]庚烷-2-基)乙酸甲基酯(外型)(1.9682g,4.854mmol)在1,2-二氯乙烷(12mL)中的溶液中加入三甲基氢氧化锡(1.807g,9.793mmol)。所得混合物于80℃加热5小时。向反应物中加入三甲基氢氧化锡(0.892g),于80℃继续加热2.5小时。反应混合物用乙酸乙酯(150mL)稀释,用1M HCl水溶液洗涤,经硫酸镁干燥,过滤,真空蒸发。粗产物经硅胶快速色谱法纯化(40g硅胶,溶剂梯度:乙酸乙酯在二氯甲烷中的0-100%溶液),得到1.401g(74%)标题化合物,为白色泡沫。LCMS(ESI)$[M+H]^+$=392.1。

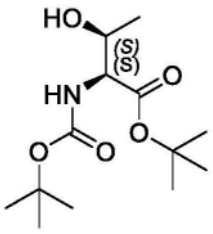
[1170] 步骤5:(6S,9S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-(外型-双环[2.2.1]庚烷-2-基)-19-己基-6-((S)-1-羟基乙基)-16,18-二甲基-15-丙基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮

[1171] 采用来自步骤4的物质和按照与对实施例1所述那些类似的操作,制得标题化合物。采用非手性HPLC分离出两种产物,在主链碳处指定为R或S,两个峰作为外型非对映异构体的混合物。峰2:LCMS(ESI):R_T(min)=4.508,$[M+H]^+$=679.5,方法=A;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.68(dd,J=44.0,6.8Hz,0H),8.27-7.69(m,6H),4.95-4.83(m,1H),4.62-4.38(m,1H),4.25-3.61(m,6H),3.16-2.61(m,5H),2.27-0.78(m,39H)。

[1172] 实施例70:(3R,6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-6-((S)-1-(3-氨基丙氧基)乙基)-12-环己基-19-己基-15-异丁基-3,16,18-三甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-5,8,11,14,17-五酮

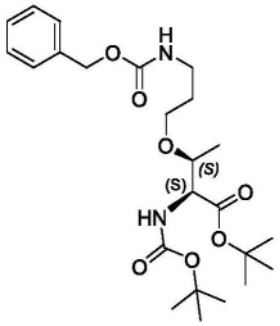
[1173] 

[1174] 步骤1:(叔丁氧基羰基)-L-别苏氨酸叔丁基酯

[1175] 

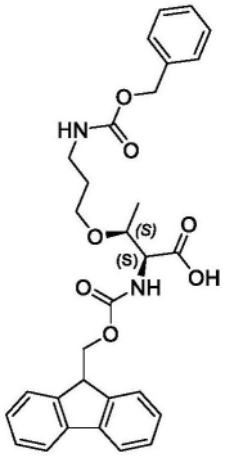
[1176] 于25℃向(叔丁氧基羰基)-L-别苏氨酸(10.0g,45.61mmol)在DCM(450mL)中的溶液中加入(E)-(叔丁氧基)-N',N-双(丙烷-2-基)甲脒(27.41g,136.83mmol)。所得溶液于25℃搅拌16小时。反应混合物真空浓缩。残余物经硅胶快速色谱法用乙酸乙酯/石油醚(1:2)洗脱纯化,得到标题化合物(6.42g,51%产率),为无色油。LCMS(ESI):$[M+H]^+$=276.2。

[1177] 步骤2:O-(3-(((苄氧基)羰基)氨基)丙基)-N-(叔丁氧基羰基)-L-别苏氨酸叔丁基酯

[1178] 

[1179] 向(叔丁氧基羰基)-L-别苏氨酸叔丁基酯(6.41g,23.29mmol)在THF(200mL)中的溶液中加入N-(3-溴丙基)氨甲酸苄基酯(9.53g,35.03mmol)和四丁基氟化铵(35mL,1mol/L在THF中)。所得混合物冷却至0℃,于0℃在氮气下加入NaH(3.75g,93.75mmol,60%,在矿物油中)。反应混合物于0℃搅拌1小时,用HCl(0.5M水溶液)淬灭至pH～6。所得溶液用乙酸乙酯(200mL x 3)萃取。合并有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤,真空蒸发。残余物经硅胶快速色谱法用乙酸乙酯/石油醚(1:4)洗脱纯化,得到标题化合物(2.50g,23%产率),为无色油。LCMS(ESI):$[M+H]^+$=467.2。

[1180] 步骤3:N-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)-O-(3-(((苄氧基)羰基)氨基)丙基)-L-别苏氨酸

[1181] 

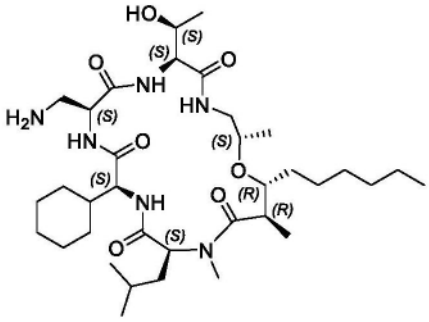
[1182] 于25℃向O-(3-(((苄氧基)羰基)氨基)丙基)-N-(叔丁氧基羰基)-L-别苏氨酸叔丁基酯(2.78g,5.96mmol)在DCM(25mL)中的溶液中加入HCl(25mL,4mol/L在二噁烷中)。反应物于25℃搅拌1小时。所得溶液真空蒸发,得到O-(3-(((苄氧基)羰基)氨基)丙基)-L-别苏氨酸HCl盐(1.38g),为黄色固体。该残余物溶于1,4-二噁烷(9mL)中,于室温用在水(11mL)中的碳酸钠(1.14g,4.47mmol)处理。然后滴加在1,4-二噁烷(11mL)中的氯甲酸9-芴甲基酯(1.39g,5.36mmol),所得混合物于0℃搅拌1小时。反应物用HCl(1M水溶液)淬灭至pH～6。所得溶液用乙酸乙酯(100mL x 3)萃取,合并有机层。有机层经无水硫酸钠干燥,过滤,真空蒸发。残余物经硅胶快速色谱法用MeOH/DCM(1:20)洗脱纯化,得到标题化合物(1.10g,46%产率),为无色油。LCMS(ESI):$[M+H]^+$=533.2。

[1183] 步骤4:((3R,6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-6-((S)-1-(3-氨基丙氧基)乙基)-12-环己基-19-己基-15-异丁基-3,16,18-三甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-5,8,11,14,17-五酮

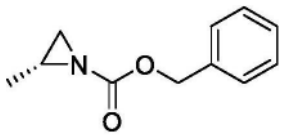
[1184] 采用N-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)-O-(3-(((苄氧基)羰基)氨基)丙基)-L-别

苏氨酸和按照与对实施例57所述那些类似的操作,制得标题化合物。LCMS(ESI):R_T(min)＝1.54,[M+H]$^+$＝738.5,方法＝L;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.51-7.22(m,10H),5.16-4.32(m,4H),3.89-3.36(m,7H),3.31-2.79(m,8H),1.79-1.54(m,10H),1.52-1.18(m,13H),1.11-1.02(m,6H),0.98-0.89(m,15H)。

[1185] 实施例71:(2S,6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-环己基-19-己基-6-((S)-1-羟基乙基)-15-异丁基-2,16,18-三甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-5,8,11,14,17-五酮

[1186] 

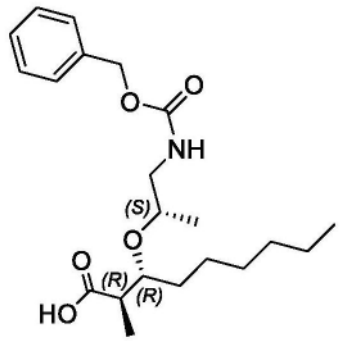
[1187] 步骤1:(R)-2-甲基氮杂环丙烷-1-甲酸苄基酯

[1188] 

[1189] 于0℃在氮气下向(1R)-2-羟基-1-甲基乙基氨甲酸苄基酯(5.0g,23.9mmol)和三乙胺(9.99mL,71.7mmol)在DCM(40mL)中的溶液中以小批加入对甲苯磺酰氯(5.01g,26.29mmol)。所得溶液于室温搅拌16小时。反应物用水淬灭。所得溶液用乙酸乙酯(200mL x 2)萃取,合并有机层。有机层经无水硫酸钠干燥,真空浓缩。残余物经硅胶快速色谱法用EA/PE(1/2)洗脱纯化,得到4-甲基苯磺酸[(2R)-2-(苄氧基羰基氨基)丙基]酯(6.7g),为无色油。

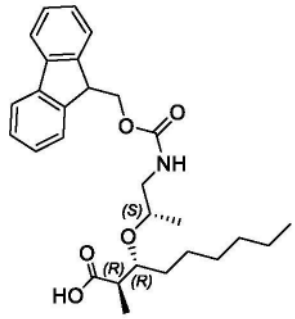
[1190] 于60℃向NaH(530.9mg,13.25mmol,60%,在矿物油中)和THF(150mL)的混合物中滴加4-甲基苯磺酸[(2R)-2-(苄氧基羰基氨基)丙基]酯(6.7g,18.44mmol)在THF(60mL)中的溶液。所得溶液于60℃搅拌4小时,然后冷却至室温,用30mL水淬灭。所得溶液用乙酸乙酯(200mL x 2)萃取,合并有机层。有机层经无水硫酸钠干燥和真空蒸发。残余物经硅胶快速色谱法用乙酸乙酯/石油醚(1/9)洗脱纯化,得到标题化合物(1.12g)。LCMS(ESI):[M+H]$^+$＝192.1。

[1191] 步骤2:(2R,3R)-3-(((S)-1-(((苄基氧基)羰基)氨基)丙烷-2-基)氧基)-2-甲基壬酸

[1192] 

[1193] 于0℃向(R)-2-甲基氮杂环丙烷-1-甲酸苄基酯(1.12g,5.86mmol)和(2R,3R)-1-((3aR,6S,7aS)-8,8-二甲基-2,2-二氧化四氢-3H-3a,6-甲桥苯并[c]异噻唑-1(4H)-基)-3-羟基-2-甲基壬烷-1-酮(2.26g,5.86mmol)在氯仿(15mL)中的溶液中加入三氟化硼二乙基醚合物(0.72mL,5.71mmol)。所得溶液于室温搅拌16小时。混合物真空蒸发。残余物经硅胶快速色谱法用乙酸乙酯/石油醚(5/95)洗脱纯化,得到((S)-2-(((2R,3R)-1-((3aR,6S,7aS)-8,8-二甲基-2,2-二氧化四氢-3H-3a,6-甲桥苯并[c]异噻唑-1(4H)-基)-2-甲基-1-氧代壬烷-3-基)氧基)丙基)氨甲酸苄基酯(2.6g)。该物质溶于THF(30mL)和水(10mL)中,用0℃的过氧化氢(0.4mL,30%水溶液)和氢氧化锂(432.7mg,18.03mmol)处理。混合物于0℃搅拌4小时,于0℃加入饱和亚硫酸钠水溶液。然后,反应混合物用HCl(2mol/L在中水)淬灭至pH~4。所得溶液用乙酸乙酯(3x200mL)萃取,合并有机层。有机层经无水硫酸钠干燥和真空蒸发。残余物经硅胶快速色谱法用石油醚/乙酸乙酯(1/5)洗脱纯化,得到标题化合物(1g,58%产率),为固体。LCMS(ESI):$[M+H]^+$=380.2。

[1194] 步骤3:(2R,3R)-3-(((S)-1-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)丙烷-2-基)氧基)-2-甲基壬酸

[1195] 

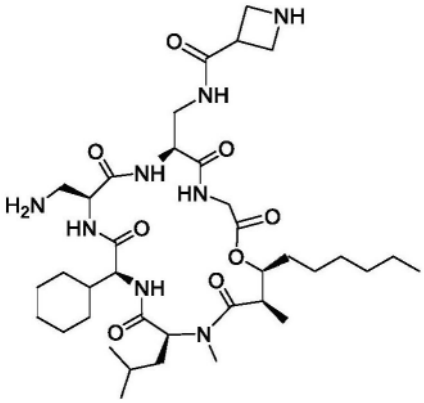
[1196] 向(2R,3R)-3-(((S)-1-(((苄基氧基)羰基)氨基)丙烷-2-基)氧基)-2-甲基壬酸(205.2mg,0.54mmol)在乙酸乙酯(10mL)中的溶液中加入钯(104mg,10%载在炭上)。混合物在氢气囊下于室温搅拌1小时,然后过滤除去固体,滤液真空蒸发,得到(2R,3R)-3-[(1S)-2-氨基-1-甲基-乙氧基]-2-甲基-壬酸(120.4mg,90%产率)。该残余物溶于1,4-二噁烷(2mL)中,于室温用在水(2mL)中的Na_2CO_3(80.3mg,0.76mmol)处理。然后于0℃加入在1,4-二噁烷(2mL)中的氯甲酸9-芴甲基酯(161.5mg,0.62mmol)。混合物于0℃搅拌1小时。然后反应物用HCl(1M水溶液)淬灭至pH~6,用乙酸乙酯(3x100mL)萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥和真空蒸发。残余物经硅胶快速色谱法用乙酸乙酯/石油醚(1/5)洗脱纯化,得到标题化合物(100.4mg,43%产率),为无色油。LCMS(ESI):$[M+H]^+$=468.2。

[1197] 步骤4:(2S,6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-环己基-19-己基-6-

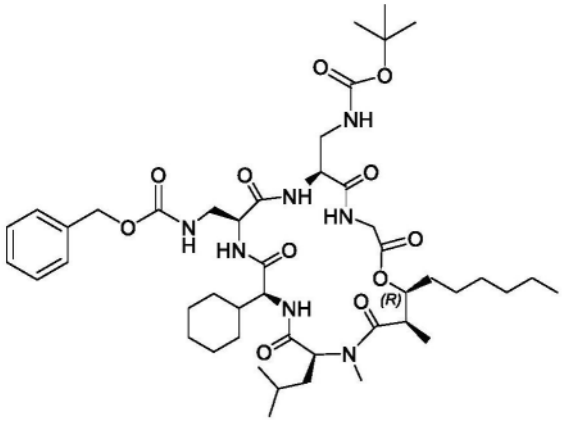
((S)-1-羟基乙基)-15-异丁基-2,16,18-三甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-5,8,11,14,17-五酮

[1198] 采用(2R,3R)-3-(((S)-1-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)丙烷-2-基)氧基)-2-甲基壬酸和按照与对实施例57所述那些类似的操作,制得标题化合物。LCMS(ESI):R_T(min)=1.70,$[M+H]^+$=681.5,方法=L;^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.81-7.76(m,5H),7.52-6.80(m,1H),5.35-4.41(m,2H),4.38-3.41(m,10H),3.28-3.20(m,4H),2.95-2.61(m,6H),2.38-1.62(m,6H),1.45-1.12(m,13H),1.09-0.68(m,17H)。

[1199] 实施例72:N-(((6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-环己基-19-己基-15-异丁基-16,18-二甲基-2,5,8,11,14,17-六氧代-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-6-基)甲基)氮杂环丁烷-3-甲酰胺

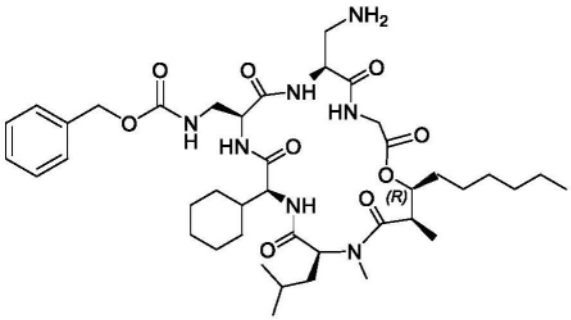
[1200] 

[1201] 步骤1:(((6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-((((苄氧基)羰基)氨基)甲基)-12-环己基-19-己基-15-异丁基-16,18-二甲基-2,5,8,11,14,17-六氧代-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-6-基)甲基)氨甲酸叔丁基酯

[1202] 

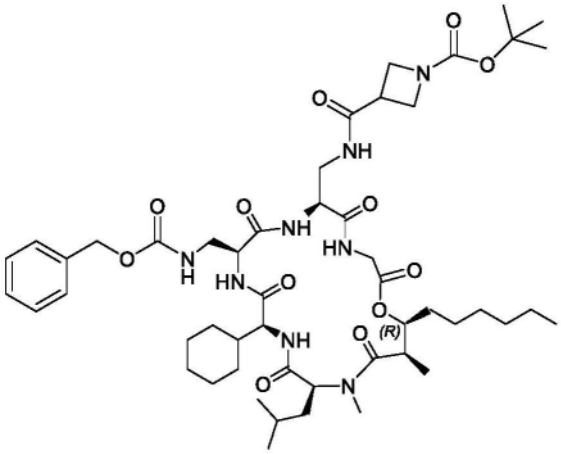
[1203] 采用对实施例1,步骤1-5所述那些类似的操作,制得标题化合物。LCMS(ESI)$[M+H]^+$=900.5。

[1204] 步骤2:(((6S,9S,12S,15S,18R,19R)-6-(氨基甲基)-12-环己基-19-己基-15-异丁基-16,18-二甲基-2,5,8,11,14,17-六氧代-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-9-基)甲基)氨甲酸苄基酯

[1205] 

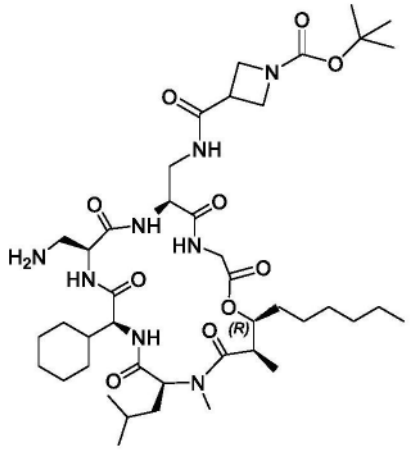
[1206] 将(((6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-((((苄氧基)羰基)氨基)甲基)-12-环己基-19-己基-15-异丁基-16,18-二甲基-2,5,8,11,14,17-六氧代-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-6-基)甲基)氨甲酸叔丁基酯(90mg,0.1mmol)溶于1mL DCM中,加入150uL TFA。然后将混合物于室温振摇3小时。冷却至0℃后,加入300uL三乙胺,混合物用乙酸乙酯稀释。然后,有机相用水洗涤,经硫酸镁干燥,真空浓缩,得到标题化合物(80mg,100%产率)。LCMS(ESI)$[M+H]^+$=800.5。

[1207] 步骤3:3-((((6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-((((苄氧基)羰基)氨基)甲基)-12-环己基-19-己基-15-异丁基-16,18-二甲基-2,5,8,11,14,17-六氧代-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-6-基)甲基)氨甲酰基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁基酯

[1208] 

[1209] 将1-(叔丁氧基羰基)氮杂环丁烷-3-甲酸(80mg,0.4mmol)溶于1mL二甲基乙酰胺中,加入HATU(152mg,0.4mmol)和DIPEA(174uL,1mmol)。然后将混合物于室温搅拌5分钟。然后,将混合物加入(((6S,9S,12S,15S,18R,19R)-6-(氨基甲基)-12-环己基-19-己基-15-异丁基-16,18-二甲基-2,5,8,11,14,17-六氧代-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-9-基)甲基)氨甲酸苄基酯(80mg)中。于室温振摇30分钟,混合物用乙酸乙酯稀释。然后将有机物用水洗涤两次,经硫酸镁干燥,真空浓缩,得到标题化合物,其未经纯化进行使用(105mg)。LCMS(ESI)$[M+H]^+$=983.5。

[1210] 步骤4:3-((((6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-环己基-19-己基-15-异丁基-16,18-二甲基-2,5,8,11,14,17-六氧代-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-6-基)甲基)氨甲酰基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁基酯

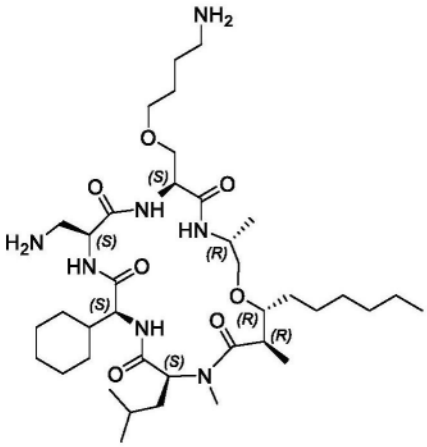
[1211] 

[1212] 将3-((((6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-((((苄氧基)羰基)氨基)甲基)-12-环己基-19-己基-15-异丁基-16,18-二甲基-2,5,8,11,14,17-六氧代-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-6-基)甲基)氨甲酰基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁基酯(105mg,0.11mmol)溶于10mL 7:2:1-乙酸乙酯:甲醇:乙酸中,在氢气下采用Hcube氢化仪器穿过固定化10%Pd/C(50psi,37℃)。然后将洗脱物真空浓缩,得到标题化合物(84mg,90%产率)。LCMS(ESI)[M+H]$^+$=849.5。

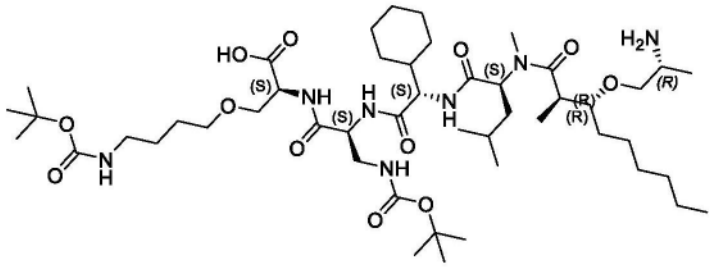
[1213] 步骤5:N-(((6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-环己基-19-己基-15-异丁基-16,18-二甲基-2,5,8,11,14,17-六氧代-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-6-基)甲基)氮杂环丁烷-3-甲酰胺

[1214] 将3-((((6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-环己基-19-己基-15-异丁基-16,18-二甲基-2,5,8,11,14,17-六氧代-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-6-基)甲基)氨甲酰基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁基酯(84mg,0.1mmol)溶于1mL DCM中,加入200uL三异丙基甲硅烷和150uL TFA。然后将混合物于室温搅拌1小时。然后将混合物用二噁烷稀释,真空浓缩。然后残余物经反相HPLC纯化(乙腈在TFA的0.05%水溶液中的5-50%溶液,250x 30mm 10um Luna C18),得到标题化合物,为TFA盐(12mg,0.016mmol,16%产率)。LCMS(ESI):R_T(min)=4.20,[M+H]$^+$=749.5,方法=A;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.91-8.55(m,3H),8.19-7.79(m,5H),7.69-7.52(m,1H),5.03-4.85(m,1H),4.51-4.31(m,1H),4.23-3.90(m,7H),3.90-3.51(m,6H),3.23-2.90(m,5H),2.71(s,1H),2.05-1.33(m,10H),1.34-0.75(m,25H)。

[1215] 实施例73:(3R,6S,9S,12S,15S,18R,19R)-6-((4-氨基丁氧基)甲基)-9-(氨基甲基)-12-环己基-19-己基-15-异丁基-3,16,18-三甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-5,8,11,14,17-五酮

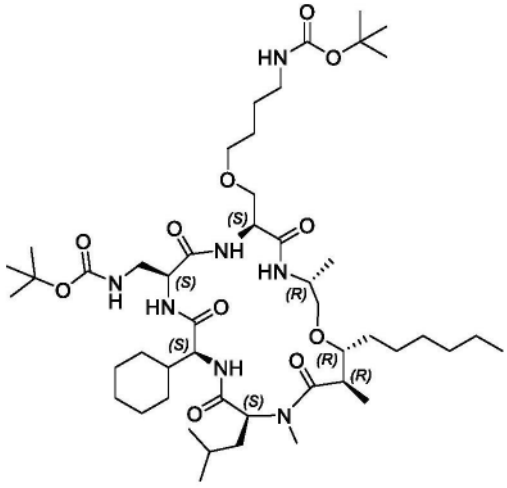
[1216] 

[1217] 步骤1:N-((S)-2-((S)-2-((S)-2-((2R,3R)-3-((R)-2-氨基丙氧基)-N,2-二甲基壬酰氨基)-4-甲基戊酰氨基)-2-环己基乙酰氨基)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酰基)-O-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)丁基)-L-丝氨酸

[1218] 

[1219] 由N-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)-O-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)丁基)-L-丝氨酸(中间体P2C),按照与对实施例57,步骤1和2所述那些类似的操作,制得标题化合物。LCMS(ESI):$[M+H]^+$=956.7。

[1220] 步骤2:(4-(((3R,6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)-12-环己基-19-己基-15-异丁基-3,16,18-三甲基-5,8,11,14,17-五氧代-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-6-基)甲氧基)丁基)氨甲酸叔丁基酯

[1221] 

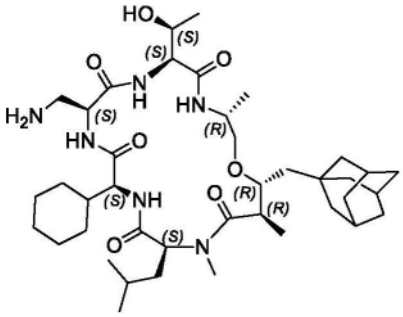
[1222] 将HATU/HOBt的溶液(0.4M,在DMF中,0.65mL)用DMF(2mL)和THF(20mL)稀释。于0℃将所得溶液滴加至DIPEA(165.5mg,1.28mmol)和N-((S)-2-((S)-2-((S)-2-((2R,3R)-3-((R)-2-氨基丙氧基)-N,2-二甲基壬酰氨基)-4-甲基戊酰氨基)-2-环己基乙酰氨基)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酰基)-O-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)丁基)-L-丝氨酸(245.5mg,

0.26mmol)在THF(180mL)中的溶液中。反应混合物于0℃搅拌1小时,在减压下浓缩。残余溶液用DMF(2mL)稀释,所得溶液在剧烈搅拌下滴加至水(200mL)中。过滤收集沉淀,用水(10mL)洗涤,干燥,得到标题化合物(230mg,95%产率)。LCMS(ESI):$[M+H]^+$=938.7。

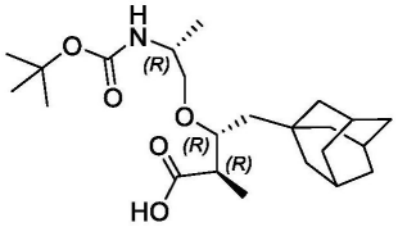
[1223] 步骤3:(3R,6S,9S,12S,15S,18R,19R)-6-((4-氨基丁氧基)甲基)-9-(氨基甲基)-12-环己基-19-己基-15-异丁基-3,16,18-三甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-5,8,11,14,17-五酮

[1224] 将来自前述步骤的产物(216.3mg,0.23mmol)在TFA(20mL)中的溶液于0℃搅拌1小时。将甲苯(5mL)加入混合物中,所得混合物在减压下浓缩至干。粗产物经反相HPLC纯化,得到标题化合物(108mg),为TFA盐。LCMS(ESI):R_T(min)=1.62,$[M+H]^+$=738.5,方法=C;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)8.75-8.17(m,2H),8.16-7.85(m,4H),7.84-7.49(m,3H),4.78-4.61(m,1H),4.49-4.32(m,1H),4.25-4.01(m,1H),3.99-3.85(m,1H),3.80-3.65(m,2H),3.38-2.89(m,9H),2.85-2.69(m,4H),2.11-1.94(m,1H),1.92-1.43(m,13H),1.42-1.16(m,12H),1.15-0.75(m,18H)。

[1225] 实施例74:(3R,6S,9S,12S,15S,18R,19R)-19-(((1r,3R,5S)-金刚烷-1-基)甲基)-9-(氨基甲基)-12-环己基-6-((S)-1-羟基乙基)-15-异丁基-3,16,18-三甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-5,8,11,14,17-五酮

[1226] 

[1227] 步骤1.(2R,3R)-4-((1r,3R,5S)-金刚烷-1-基)-3-((R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙氧基)-2-甲基丁酸

[1228] 

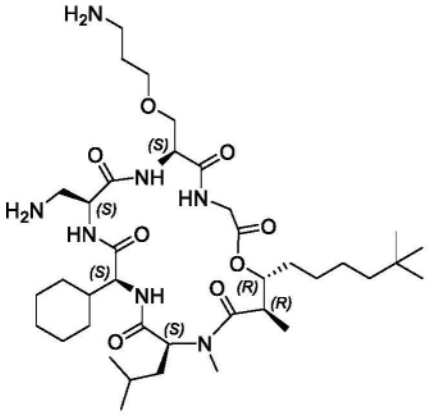
[1229] 按照与对中间体3所述那些类似的操作,由中间体T8制得标题化合物。LCMS(ESI):$[M+H]^+$=410.3。

[1230] 步骤2.(3R,6S,9S,12S,15S,18R,19R)-19-(((1r,3R,5S)-金刚烷-1-基)甲基)-9-(氨基甲基)-12-环己基-6-((S)-1-羟基乙基)-15-异丁基-3,16,18-三甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-5,8,11,14,17-五酮

[1231] 按照与对实施例57所述那些类似的操作,制得标题化合物。LCMS(ESI):R_T(min)=2.02,[M+H]+=745.5,方法=C;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)8.91-7.72(m,5H),7.63-7.35(m,1H),7.34-7.02(m,1H),5.27-4.40(m,2H),4.39-4.18(m,1H),4.16-3.68(m,7H),3.67-3.51(m,1H),3.50-3.41(m,1H),3.32-3.14(m,2H),3.13-3.07(m,1H),3.06-2.97(m,2H),2.78-

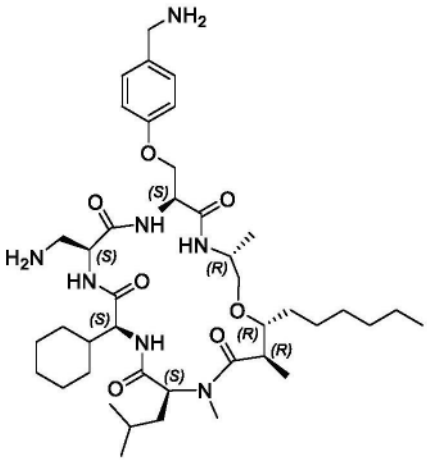
2.75(m,1H),2.22-2.03(m,1H),1.96-1.82(m,4H),1.78-1.55(m,10H),1.54-1.34(m,8H),1.33-0.65(m,21H)。

[1232] 实施例75:(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-6-((3-氨基丙氧基)甲基)-12-环己基-19-(5,5-二甲基己基)-15-异丁基-16,18-二甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮

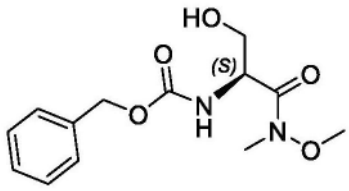
[1233] 

[1234] 采用中间体T5和中间体5,按照与对实施例3所述那些类似的操作,制得标题化合物。LCMS(ESI):R_T(min)=1.59,$[M+H]^+$=752.6,方法=C;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)9.17-8.65(m,1H),8.32-7.89(m,5H),7.88-7.42(m,4H),5.16-4.89(m,1H),4.77-4.25(m,4H),4.21-3.87(m,2H),3.86-3.78(m,1H),3.77-3.55(m,2H),3.54-3.31(m,3H),3.30-2.97(m,4H),2.94-2.76(m,2H),2.75-2.68(m,1H),2.09-1.34(m,13H),1.32-1.08(m,8H),1.07-0.75(m,20H)。

[1235] 实施例76:(3R,6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-6-((4-(氨基甲基)苯氧基)甲基)-12-环己基-19-己基-15-异丁基-3,16,18-三甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-5,8,11,14,17-五酮

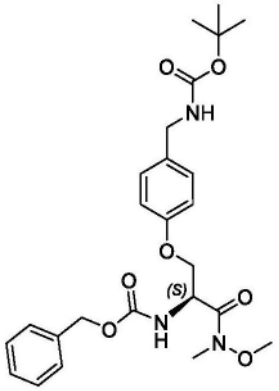
[1236] 

[1237] 步骤1:(S)-(3-羟基-1-(甲氧基(甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨甲酸苄基酯

[1238] 

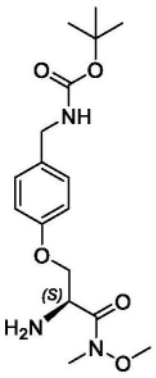
[1239] 向(2S)-2-(苄氧基羰基氨基)-3-羟基-丙酸(2.0g,8.36mmol)在DMF(40mL)中的溶液中加入HATU(4.77g,12.55mmol)、DIPEA(2.16g,16.7mmol)和N,O-二甲基羟胺盐酸盐(1.22g,12.51mmol)。反应物于室温搅拌3小时。所得溶液用乙酸乙酯(200mL)稀释,用0.5M NaOH水溶液(50mL x 2)和盐水(50mL x 2)洗涤。有机层在减压下浓缩。残余物经硅胶快速色谱法用石油醚/乙酸乙酯(2/3)洗脱纯化,得到标题化合物(960mg,40%产率),为黄色油。LCMS(ESI):$[M+H]^+$=283.1。

[1240] 步骤2:(S)-(4-(2-(((苄氧基)羰基)氨基)-3-(甲氧基(甲基)氨基)-3-氧代丙氧基)苄基)氨甲酸叔丁基酯

[1241] 

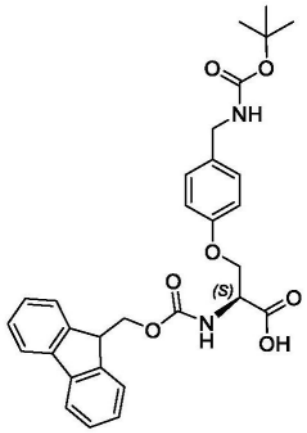
[1242] 在氮气下向N-[(4-溴苯基)甲基]氨甲酸叔丁基酯(1.0g,3.50mmol)和(S)-(3-羟基-1-(甲氧基(甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨甲酸苄基酯(990.0mg,3.51mmol)在甲苯(14mL)中的溶液中加入t-BuBrettphos(169.3mg,0.35mmol),然后加入$[Pd(烯丙基)Cl]_2$(64.0mg,0.18mmol)和Cs_2CO_3(2.29g,7.02mmol)。反应混合物于60℃搅拌3小时。平行重复相同规模的一式两份反应。将合并的反应混合物冷却至环境温度,在减压下浓缩。残余物经硅胶快速色谱法用石油醚/乙酸乙酯(2/3)洗脱纯化,得到标题化合物(906mg,27%产率),为黄色固体。LCMS(ESI):$[M+H]^+$=488.2。

[1243] 步骤3:(S)-(4-(2-氨基-3-(甲氧基(甲基)氨基)-3-氧代丙氧基)苄基)氨甲酸叔丁基酯

[1244] 

[1245] 在氮气下向(S)-(4-(2-(((苄氧基)羰基)氨基)-3-(甲氧基(甲基)氨基)-3-氧代丙氧基)苄基)氨甲酸叔丁基酯(735.0mg,1.51mmol)在乙酸乙酯(30mL)中的溶液中加入钯(10wt.%,在炭上)(500mg)。反应混合物抽真空和回充氢,在氢气囊下于环境温度搅拌45分钟。过滤出催化剂,用乙酸乙酯冲洗。滤液在减压下浓缩,得到标题化合物(500mg,93%产率),为黄色油。LCMS(ESI):$[M+H]^+$=354.2。

[1246] 步骤4:N-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)-O-(4-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)苯基)-L-丝氨酸

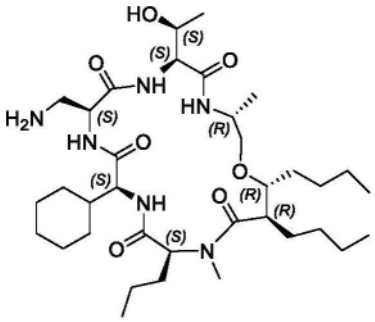
[1247] 

[1248] 向(S)-(4-(2-氨基-3-(甲氧基(甲基)氨基)-3-氧代丙氧基)苄基)氨甲酸叔丁基酯(376mg,1.05mmol)在水(4mL)和THF(12mL)中的溶液中加入LiOH(51mg,2.1mmol)。反应混合物于25℃搅拌过夜。然后加入氯甲酸9-芴甲基酯(329mg,1.05mmol)。反应混合物于25℃搅拌1小时,在减压下浓缩。残余物用水(10mL)稀释。小心加入HCl水溶液(1mol/L)直至pH~6。所得溶液用乙酸乙酯(100mL×5)萃取,合并有机层。合并的有机层经无水硫酸钠干燥,在减压下浓缩。残余物经硅胶快速色谱法用石油醚/乙醚(2/1)、然后DCM/甲醇(10/1)洗脱纯化,得到标题化合物(360mg,68%产率),为白色固体。LCMS(ESI):$[M+H]^+$=533.2。

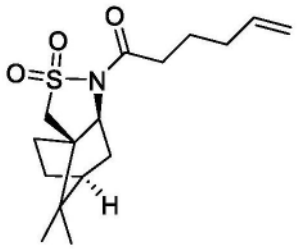
[1249] 步骤5:(3R,6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-6-((4-(氨基甲基)苯氧基)甲基)-12-环己基-19-己基-15-异丁基-3,16,18-三甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-5,8,11,14,17-五酮

[1250] 按照与对实施例73所述那些类似的操作,制得标题化合物。LCMS(ESI):Rt(min)=1.64,$[M+H]^+$=772.5,方法=C;^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)9.02-7.95(m,8H),7.67-7.29(m,2H),7.05-6.91(m,2H),4.78-4.48(m,1H),4.47-4.16(m,3H),4.15-3.71(m,5H),3.69-3.45(m,3H),3.31-3.15(m,3H),3.14-3.09(m,1H),3.08-2.89(m,1H),2.85-2.65(m,2H),1.14-1.84(m,2H),1.83-1.43(m,8H),1.83-1.43(m,11H),1.42-0.76(m,17H)。

[1251] 实施例77:(3R,6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-18,19-二丁基-12-环己基-6-((S)-1-羟基乙基)-3,16-二甲基-15-丙基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-5,8,11,14,17-五酮

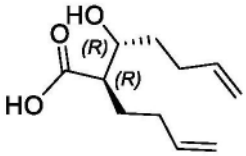
[1252] 

[1253] 步骤1:1-((3aR,6S,7aS)-8,8-二甲基-2,2-二氧化四氢-3H-3a,6-甲桥苯并[c]异噻唑-1(4H)-基)己-5-烯-1-酮

[1254] 

[1255] 于0℃向5-己烯酸(10.0g,87.61mmol)在DCM(200mL)中的溶液中加入草酰二氯(16.6g,130.78mmol)。反应混合物于室温搅拌3小时,在减压下浓缩。粗产物(己-5-烯酰氯,9.67g)未经纯化进行使用。于0℃向(2r)-冰片烷-10,2-磺内酰胺(15.7g,72.92mmol)、三乙胺(44.0g,435.64mmol)和DMAP(1.78g,14.59mmol)在DCM(200mL)中的溶液中滴加己-5-烯酰氯(9.67g)在10mL DCM中的溶液。反应混合物于室温搅拌过夜。加入水(50mL),分离各相。水相用DCM萃取。合并的有机相用HCl(1mol/L在水中,30mL)、盐水洗涤,经硫酸钠干燥,减压蒸发。残余物经硅胶快速色谱法用石油醚/乙酸乙酯(5/1)洗脱纯化,得到标题化合物(8.01g,35%产率),为黄色油。LCMS(ESI):$[M+H]^+$=312.2。

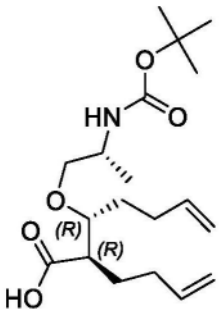
[1256] 步骤2:(2R,3R)-2-(丁-3-烯-1-基)-3-羟基庚-6-烯酸

[1257] 

[1258] 于室温向1-((3aR,6S,7aS)-8,8-二甲基-2,2-二氧化四氢-3H-3a,6-甲桥苯并[c]异噻唑-1(4H)-基)己-5-烯-1-酮(2.01g,6.45mmol)在DCM(30mL)中的溶液中加入氢化钙(100mg),然后加入三乙胺(783.1mg,7.74mmol)和叔丁基二甲基甲硅烷基三氟甲磺酸酯(1.87g,7.09mmol)。反应混合物于30℃搅拌在氮气下过夜,减压蒸发。残余物溶于DCM(100mL)中。于-78℃在氮气下将溶液滴加至戊-4-醛(702.8mg,8.35mmol)和四氯化钛(8.3mL,8.3mmol)在无水DCM(20mL)中的溶液中。反应物于-78℃搅拌30分钟,然后加入饱和氯化铵水溶液(50mL),分离各相。水相用DCM(2x 100mL)萃取。合并的有机相经硫酸钠干燥,过滤,真空蒸发。残余物经硅胶快速色谱法用EA/PE(1:10)洗脱纯化,得到(2R,3R)-2-(丁-3-烯-1-基)-1-((3aR,6S,7aS)-8,8-二甲基-2,2-二氧化四氢-3H-3a,6-甲桥苯并[c]异噻唑-1(4H)-基)-3-羟基庚-6-烯-1-酮(1.2g,47%产率),为浅黄色油。

[1259] 将氢氧化锂(193mg,8.39mmol)加入(2R,3R)-2-(丁-3-烯-1-基)-1-((3aR,6S,7aS)-8,8-二甲基-2,2-二氧化四氢-3H-3a,6-甲桥苯并[c]异噻唑-1(4H)-基)-3-羟基庚-6-烯-1-酮(0.81g,2.05mmol)在乙腈(10mL)和水(10mL)中的溶液中。反应混合物于0℃搅拌3小时,用HCl(1mol/L在水中)酸化至pH～4。所得溶液用乙酸乙酯(3x50mL)萃取。有机层经无水硫酸钠干燥,真空蒸发。残余物在硅胶上用乙酸乙酯在石油醚中的30%溶液洗脱纯化,得到标题化合物(331mg,81%产率),为油。LCMS(ESI):$[M-H]^-$=197.1。

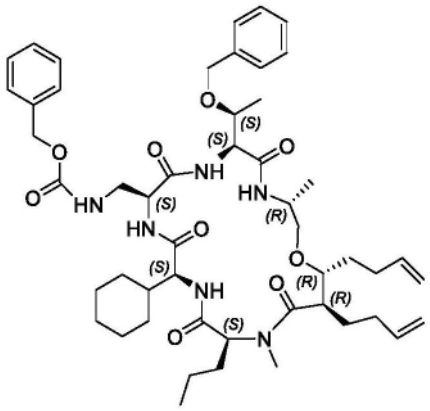
[1260] 步骤3:(2R,3R)-2-(丁-3-烯-1-基)-3-((R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙氧基)庚-6-烯酸

[1261] 

[1262] 于0℃向(2R,3R)-2-丁-3-烯基-3-羟基-庚-6-烯酸(3.12g,15.74mmol)、(4R)-4-甲基-2,2-二氧代-噁噻唑烷-3-甲酸叔丁基酯(10.89g,45.9mmol)和四丁基氟化铵(23.2mL,1M在THF中)在THF(100mL)中的溶液中分批加入NaH(2.52g,63.0mmol,60%,在矿物油中)。反应混合物于室温搅拌3小时,用10mL水淬灭,用盐酸(0.5mol/L在水中)稀释至pH～6。所得溶液用乙酸乙酯(3x)萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥,真空蒸发。残余物在硅胶上用乙酸乙酯在石油醚中的30%溶液洗脱纯化,得到(2R,3R)-2-丁-3-烯基-3-[(2R)-2-(叔丁氧基羰基氨基)丙氧基]庚-6-烯酸[(2R)-2-(叔丁氧基羰基氨基)丙基]酯(4.21g),为白色固体。

[1263] 向(2R,3R)-2-丁-3-烯基-3-[(2R)-2-(叔丁氧基羰基氨基)丙氧基]庚-6-烯酸[(2R)-2-(叔丁氧基羰基氨基)丙基]酯(3.03g,5.91mmol)在MeOH(30mL)和水(30mL)中的溶液中加入LiOH(1.64g,71.3mmol)。反应混合物于室温搅拌2天,用稀盐酸(1mol/L)酸化至pH～4。所得溶液用乙酸乙酯(3x)萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥,真空浓缩。残余物经硅胶色谱法用乙酸乙酯在石油醚中的35%溶液洗脱纯化,得到标题化合物(1.83g,87%产率),为白色固体。LCMS(ESI):$[M-H]^-$=354.2。

[1264] 步骤4:(((3R,6S,9S,12S,15S,18R,19R)-6-((S)-1-(苄氧基)乙基)-18,19-二(丁-3-烯-1-基)-12-环己基-3,16-二甲基-5,8,11,14,17-五氧代-15-丙基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-9-基)甲基)氨甲酸苄基酯

[1265] 

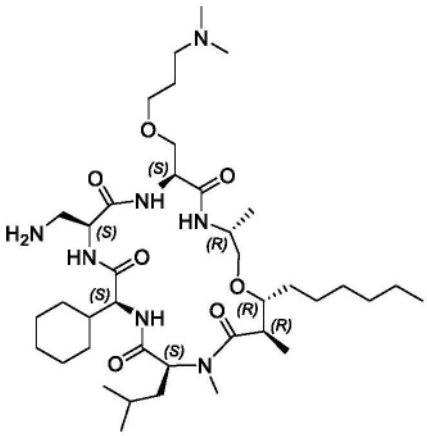
[1266] 按照与对实施例57所述那些类似的操作,制得标题化合物。LCMS(ESI):$[M+H]^+$=901.5。

[1267] 步骤5:(3R,6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-18,19-二丁基-12-环己基-6-((S)-1-羟基乙基)-3,16-二甲基-15-丙基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-5,8,11,14,17-五酮

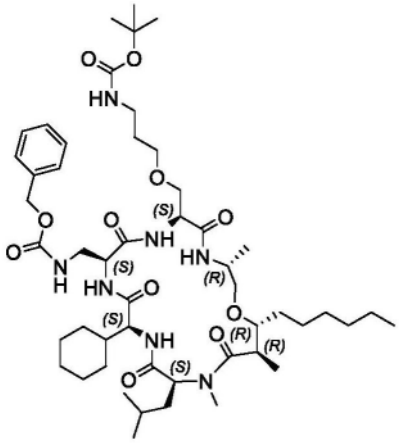
[1268] 将(((3R,6S,9S,12S,15S,18R,19R)-6-((S)-1-(苄氧基)乙基)-18,19-二(丁-3-

烯-1-基)-12-环己基-3,16-二甲基-5,8,11,14,17-五氧代-15-丙基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-9-基)甲基)氨甲酸苄基酯(201.5mg,0.22mmol)和钯(150mg,10%载在炭上)在含0.5%TFA(20mL)的乙酸乙酯中的混合物在氢气囊下于室温搅拌3小时。过滤出固体,滤液减压蒸发。所得残余物经Prep-HPLC纯化,得到标题化合物(9.1mg,5%产率),为白色固体。LCMS(ESI):R_T(min)=1.71,$[M+H]^+$=681.5,方法=L;^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ 8.86-8.12(m,2H),8.05-6.88(m,5H),4.81-3.95(m,5H),3.91-3.62(m,3H),3.32-3.08(m,6H),3.01-2.60(m,4H),2.07-1.88(m,1H),1.85-1.52(m,7H),1.49-1.07(m,18H),1.03-0.92(m,7H),0.90-0.83(m,7H)。

[1269] 实施例78:(3R,6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-环己基-6-((3-(二甲基氨基)丙氧基)甲基)-19-己基-15-异丁基-3,16,18-三甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-5,8,11,14,17-五酮

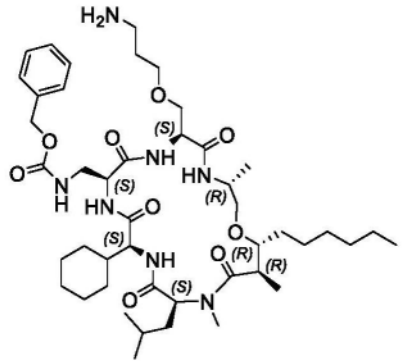
[1270] 

[1271] 步骤1:(3-(((3R,6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-((((苄氧基)羰基)氨基)甲基)-12-环己基-19-己基-15-异丁基-3,16,18-三甲基-5,8,11,14,17-五氧代-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-6-基)甲氧基)丙基)氨甲酸叔丁基酯

[1272] 

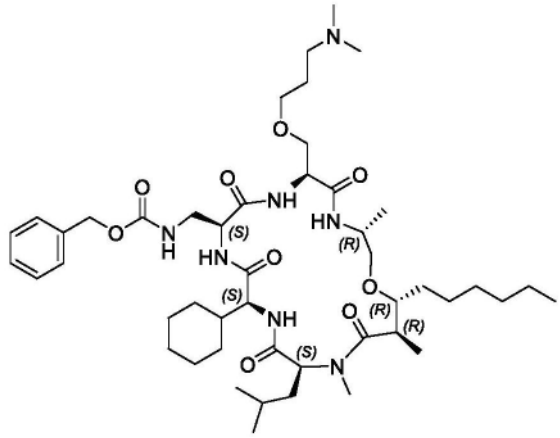
[1273] 按照与对实施例81(步骤2-4)所述那些类似的操作,制得标题化合物。LCMS(ESI):$[M+H]^+$=958.6。

[1274] 步骤2:(((3R,6S,9S,12S,15S,18R,19R)-6-((3-氨基丙氧基)甲基)-12-环己基-19-己基-15-异丁基-3,16,18-三甲基-5,8,11,14,17-五氧代-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-9-基)甲基)氨甲酸苄基酯

[1275] 

[1276] 将(3-(((3R,6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-((((苄氧基)羰基)氨基)甲基)-12-环己基-19-己基-15-异丁基-3,16,18-三甲基-5,8,11,14,17-五氧代-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-6-基)甲氧基)丙基)氨甲酸叔丁基酯(481.0mg,0.50mmol)在TFA(5mL)中的溶液于0℃搅拌30分钟。加入甲苯(10mL),所得混合物减压蒸发,得到标题化合物(409.3mg),为TFA盐。LCMS(ESI):$[M+H]^+$=858.6。

[1277] 步骤3:(((3R,6S,9S,12S,15S,18R,19R)-12-环己基-6-((3-(二甲基氨基)丙氧基)甲基)-19-己基-15-异丁基-3,16,18-三甲基-5,8,11,14,17-五氧代-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-9-基)甲基)氨甲酸苄基酯

[1278] 

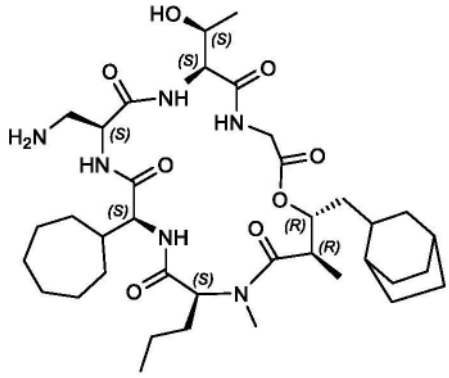
[1279] 于0℃向(((3R,6S,9S,12S,15S,18R,19R)-6-((3-氨基丙氧基)甲基)-12-环己基-19-己基-15-异丁基-3,16,18-三甲基-5,8,11,14,17-五氧代-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-9-基)甲基)氨甲酸苄基酯(180.6mg,0.18mmol)在DCM(10mL)中的溶液中加入$(HCHO)_n$(80.9mg)和DIPEA(0.13mL,0.75mmol)。反应混合物于室温搅拌2小时。然后加入$NaBH(OAc)_3$(92.6mg,0.44mmol),反应混合物于室温搅拌另外2小时。反应混合物在DCM(100mL)和水(50mL)之间分配。有机层经无水硫酸钠干燥,减压蒸发,得到标题化合物(180.3mg),为黄色固体。LCMS(ESI):$[M+H]^+$=886.6。

[1280] 步骤4:(3R,6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-环己基-6-((3-(二甲基氨基)丙氧基)甲基)-19-己基-15-异丁基-3,16,18-三甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-5,8,11,14,17-五酮

[1281] 将(((3R,6S,9S,12S,15S,18R,19R)-12-环己基-6-((3-(二甲基氨基)丙氧基)甲基)-19-己基-15-异丁基-3,16,18-三甲基-5,8,11,14,17-五氧代-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-9-基)甲基)氨甲酸苄基酯(180.6mg,0.20mmol)和钯(205.3mg,10%载在

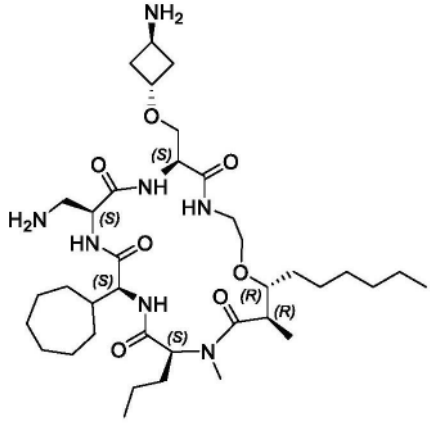
炭上)在含0.5％TFA的乙酸乙酯(20mL)中的混合物在氢气囊下于室温搅拌3小时。反应混合物用乙酸乙酯(50mL)稀释。过滤出固体,滤液减压蒸发。残余物经制备型-LCMS纯化,得到标题化合物(54.2mg,30％产率)。LCMS(ESI):R_T(min)＝1.61,$[M+H]^+$＝752.6,方法＝L;^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.68-8.57(m,2H),8.34-7.82(m,5H),7.68-6.67(m,1H),4.66-3.89(m,5H),3.78-3.62(m,3H),3.59-3.35(m,9H),3.15-2.94(m,4H),2.88-2.72(m,8H),2.13-1.45(m,12H),1.40-1.23(m,11H),1.19-1.06(m,4H),1.01-0.94(m,5H),0.90-0.82(m,6H)。

[1282] 实施例79:(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-19-(双环[2.2.2]辛烷-2-基甲基)-12-环庚基-6-((S)-1-羟基乙基)-16,18-二甲基-15-丙基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮

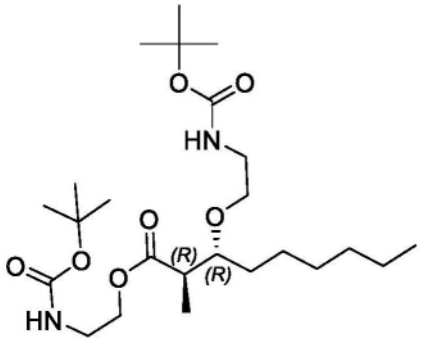
[1283] 

[1284] 采用中间体T9,按照与对实施例59所述那些类似的操作,制得标题化合物。LCMS(ESI):R_T(min)＝1.77,$[M+H]^+$＝719.4,方法＝C;^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)8.74-7.01(m,7H),5.12-4.79(m,1H),4.51-4.20(m,2H),4.19-4.01(m,2H),3.99-3.79(m,3H),3.58-3.41(m,2H),3.39-3.24(m,2H),2.23-3.03(m,3H),3.01-2.66(m,2H),2.32-2.19(m,1H),2.05-1.75(m,2H),1.74-1.14(m,27H),1.13-0.98(m,6H),0.97-0.83(m,3H)。

[1285] 实施例80:(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-6-(((1r,3S)-3-氨基环丁氧基)甲基)-9-(氨基甲基)-12-环庚基-19-己基-16,18-二甲基-15-丙基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-5,8,11,14,17-五酮

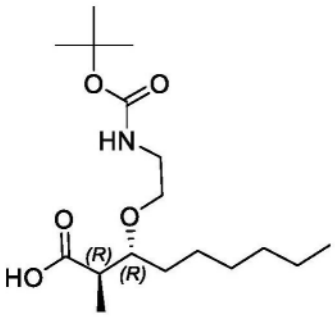
[1286] 

[1287] 步骤1:(2R,3R)-3-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙氧基)-2-甲基壬酸2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基酯

[1288] 

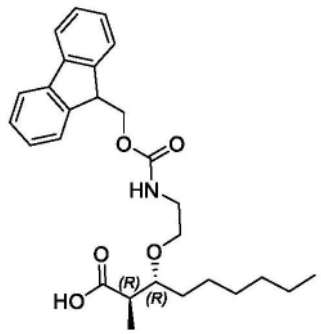
[1289] 于室温在氮气下向(2R,3R)-3-羟基-2-甲基-壬酸(3.0g,15.96mmol)和2,2-二氧代噁噻唑烷-3-甲酸叔丁基酯(10.7g,47.87mmol)在THF(100mL)中的溶液中加入四丁基氟化铵(24mL,1M,在THF中,Aldrich)。然后于0℃以小批加入氢化钠(60％在油中,2.55g,63.84mmol)。反应混合物于室温搅拌4小时。反应物用HCl水溶液(1M水溶液)淬灭。所得溶液用乙酸乙酯(3x200mL)萃取,合并有机层。合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤,在减压下浓缩。残余物经硅胶快速色谱法用乙酸乙酯/石油醚(1/9)洗脱纯化,得到标题化合物(5.4g,71％产率),为无色油。LCMS(ESI):$[M+H]^+$=475.3。

[1290] 步骤2:(2R,3R)-3-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙氧基)-2-甲基壬酸

[1291] 

[1292] 向(2R,3R)-3-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙氧基)-2-甲基壬酸2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基酯(5.40g,11.37mmol)在THF(60mL)和水(20mL)中的溶液中加入H_2O_2(7mL,30％在水中)和氢氧化锂(2.73g,113.7mmol)。反应混合物于室温搅拌3天.然后加入饱和亚硫酸钠溶液(10mL)。搅拌10分钟后,加入HCl水溶液(1mol/L)直至pH～6。混合物用EtOAc(200mL)稀释,分离各相。水相用乙酸乙酯(2x)萃取。合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,在减压下浓缩。残余物经硅胶快速色谱法用乙酸乙酯/石油醚(1/4)洗脱纯化,得到标题化合物(3.4g,90％产率),为无色油。LCMS(ESI):$[M+H]^+$=332.2。

[1293] 步骤3.(2R,3R)-3-(2-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)乙氧基)-2-甲基壬酸

[1294] 

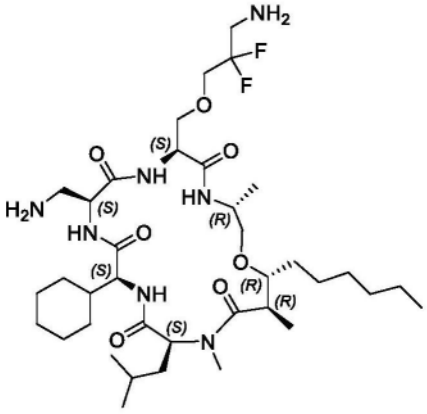
[1295] 于室温向HCl在二噁烷中的溶液(40mL,4mol/L)中加入(2R,3R)-3-(2-((叔丁氧基

羰基)氨基)乙氧基)-2-甲基壬酸(2.92g,8.79mmol)。反应混合物于室温搅拌3小时,在减压下浓缩,得到(2R,3R)-3-(2-氨基乙氧基)-2-甲基-壬酸(2.0g,粗),为白色固体。将Na_2CO_3(2.30g,21.78mmol)在二噁烷(20mL)和水(10mL)中的溶液加入粗(2R,3R)-3-(2-氨基乙氧基)-2-甲基-壬酸(2.0g)中。所得混合物于0℃搅拌5分钟。然后在该温度下加入氯甲酸9-芴甲基酯(3.37g,13.05mmol)。反应混合物于室温搅拌2小时,用水(20mL)稀释,用1N HCl酸化至pH 6。所得溶液用乙酸乙酯(3x100mL)萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤,在减压下浓缩。残余物经硅胶快速色谱法用乙酸乙酯/石油醚(1/4)洗脱纯化,得到(2R,3R)-3-[2-(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)乙氧基]-2-甲基-壬酸(3.52g,89%产率for 2steps),为无色油。LCMS(ESI):$[M+H]^+$=454.3。

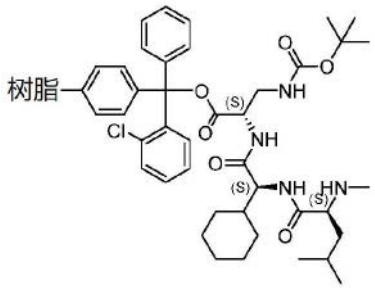
[1296] 步骤4:(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-6-(((1r,3S)-3-氨基环丁氧基)甲基)-9-(氨基甲基)-12-环庚基-19-己基-16,18-二甲基-15-丙基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-5,8,11,14,17-五酮

[1297] 按照与对实施例73所述那些类似的操作,制得标题化合物。LCMS(ESI):R_T(min)=1.56,$[M+H]^+$=722.5,方法=C;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)9.03-7.16(m,10H),4.73-3.82(m,5H),4.75-3.56(m,3H),3.53-3.43(m,2H),3.25-3.22(m,1H),3.21-3.19(m,1H),3.08-2.94(m,2H),2.93-2.86(m,1H),2.71-2.66(m,2H),2.32-2.17(m,4H),2.16-1.94(m,2H),1.83-1.47(m,9H),1.46-1.38(m,6H),1.37-1.08(m,12H),1.02-0.76(m,9H)。

[1298] 实施例81:(3R,6S,9S,12S,15S,18R,19R)-6-((3-氨基-2,2-二氟丙氧基)甲基)-9-(氨基甲基)-12-环己基-19-己基-15-异丁基-3,16,18-三甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-5,8,11,14,17-五酮

[1299] 

[1300] 步骤1:N-Me-亮氨酸-环己基甘氨酸-(S)-2-氨基-3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酸)-(2-氯三苯甲基树脂)

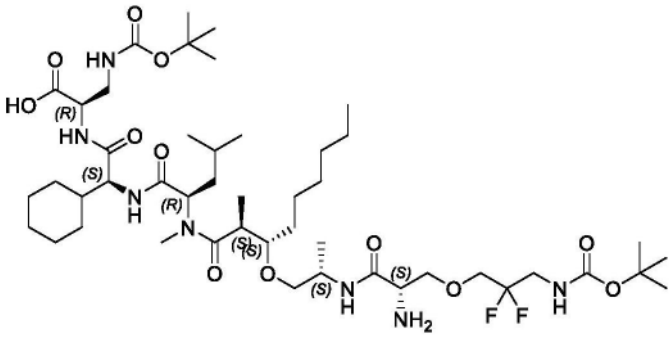
[1301] 

[1302] 将2-氯三苯甲基氯树脂(装载0.956mmol/g,1.5g)用DMF:DCM的混合物(1:1,20mL)

溶胀40分钟。将树脂排出液体,然后加入(S)-2-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酸(1.62g,3.82mmol)、DMF(10mL)和DIPEA(491mg,3.82mmol)的溶液。树脂在充氮下搅拌4小时,排出液体,依次用10mLDCM/MeOH/DIPEA(10/10/1=V/V/V)、10mL DMF、10mL DCM、10mL DMF冲洗。树脂用25mL哌啶在DMF中的20%溶液处理,在充氮下搅拌1.5小时。将树脂排出液体,依次用DMF(3x 25mL)和DCM(3x 25mL)冲洗。树脂用(S)-2-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-2-环己基乙酸(1.81g,4.76mmol)、HOBt/HATU(1:1)在DMF(0.4mmol/mL,10mL)中的预混溶液和DIPEA(1.22g,9.46mmol)处理。树脂在充氮下搅拌2.5小时,排出液体,依次用10mL DMF、10mL DCM、10mL DMF冲洗。树脂用25mL哌啶在DMF中的20%溶液处理,在充氮下搅拌1.5小时。将树脂排出液体,依次用DMF(3x 25mL)和DCM(3x25mL)冲洗。树脂用(2S)-2-{[(9H-芴-9-基甲氧基)羰基](甲基)氨基}-4-甲基戊酸(1.74g,4.75mmol)、在DMF中的HOBt/HATU(1:1)(0.4mmol/mL,10mL)和DIPEA(1.23g,9.47mmol)处理。树脂在充氮下搅拌2.5小时,排出液体,依次用10mL DMF、10mL DCM、10mL DMF冲洗。树脂用25mL哌啶在DMF中的20%溶液处理,在充氮下搅拌1.5小时。将树脂排出液体,依次用DMF(3x 25mL)和DCM(3x 25mL)冲洗。

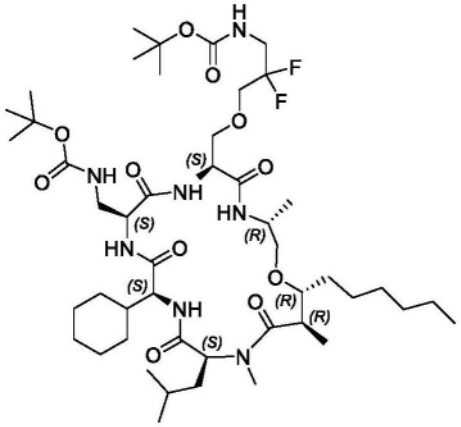
[1303] 步骤2:(11S,14S,17S,18S,21R,24S,27R)-11-氨基-27-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)-24-环己基-7,7-二氟-17-己基-21-异丁基-2,2,14,18,20-五甲基-4,12,19,22,25-五氧代-3,9,16-三氧杂-5,13,20,23,26-五氮杂二十八碳-28-烷酸

[1304]



[1305] 向来自步骤1的结合树脂的肽(2.05g,~0.57mmol/g载量)中加入中间体4(1.35g,2.89mmol)、HATU(1.09g,2.87mmol)、4-羟基苯并三唑(389.4mg,2.88mmol)和DIPEA(1mL,5.75mmol)在DMF(20mL)中的预混液。树脂在充氮下搅拌2小时,排出液体,依次用20mL DMF、20mL DCM和20mL DMF冲洗。树脂用20mL哌啶在DMF中的20%溶液处理,在充氮下搅拌60分钟。将树脂排出液体,用DMF(3x 20mL)和DCM(3x 20mL)冲洗。树脂用N-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)-O-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-2,2-二氟丙基)-L-丝氨酸(中间体P2D)(905.1mg,1.74mmol)、HATU(1.33g,3.49mmol)、4-羟基苯并三唑(470.2mg,3.48mmol)和DIPEA(1.21mL,6.95mmol)在DMF(20mL)中的溶液(于室温预混合15分钟)处理。树脂在充氮下搅拌2小时,然后排出液体,依次用DMF(2x 20mL)和DCM(3x 20mL)冲洗。树脂用20mL哌啶在DMF中的20%溶液处理,在充氮下搅拌60分钟。将树脂排出液体,用DMF(3x 20mL)和DCM(3x 20mL)冲洗。树脂用1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-醇/DCM的溶液(1/4,20mL)处理,在充氮下搅拌1小时。过滤收集反应溶液。重复用20mL 1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-醇/DCM(1/4)处理树脂,过滤收集溶液。树脂用DCM(2x)冲洗。有机溶液合并,在减压下浓缩。残余物经C18快速色谱法用CH_3CN/H_2O(40%)洗脱纯化,得到标题化合物(547.2mg,48%产率),为黄色固体。LCMS(ESI):$[M+H]^+$=978.6。

[1306] 步骤4:(3-(((3R,6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)-12-环己基-19-己基-15-异丁基-3,16,18-三甲基-5,8,11,14,17-五氧代-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-6-基)甲氧基)-2,2-二氟丙基)氨甲酸叔丁基酯

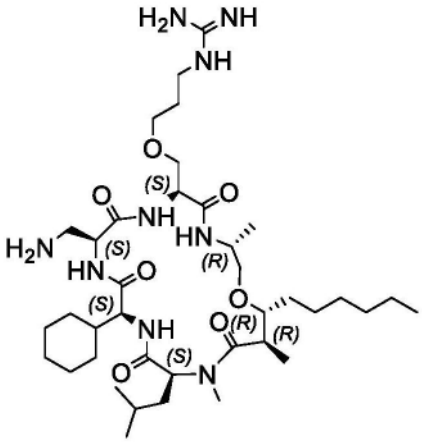
[1307] 

[1308] 于0℃将HATU(307.4mg,0.81mmol)和4-羟基苯并三唑(109.2mg,0.81mmol)在DCM(50mL)中的溶液滴加至(11S,14S,17S,18S,21R,24S,27R)-11-氨基-27-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)-24-环己基-7,7-二氟-17-己基-21-异丁基-2,2,14,18,20-五甲基-4,12,19,22,25-五氧代-3,9,16-三氧杂-5,13,20,23,26-五氮杂二十八碳-28-烷酸(527.5mg,0.54mmol)和DIPEA(0.28mL,1.62mmol)在DCM(50mL)中的溶液中。反应混合物于0℃搅拌1小时。加入水(100mL),分离各相。有机相用水、盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,在减压下浓缩,得到标题化合物(423mg,粗),为黄色固体,其未经纯化继续进行。LCMS(ESI):$[M+H]^+$=960.6。

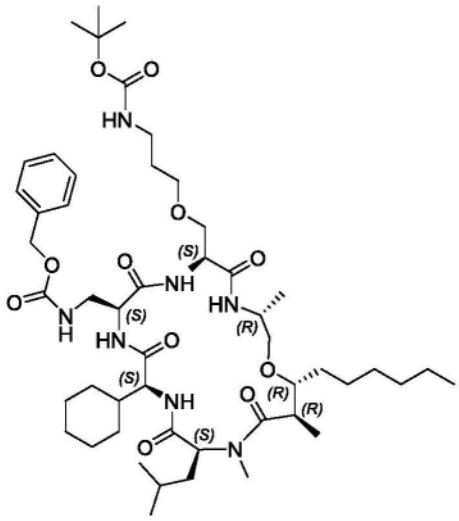
[1309] 步骤5:(3R,6S,9S,12S,15S,18R,19R)-6-((3-氨基-2,2-二氟丙氧基)甲基)-9-(氨基甲基)-12-环己基-19-己基-15-异丁基-3,16,18-三甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-5,8,11,14,17-五酮

[1310] 于0℃将来自前述步骤的粗产物(410mg,0.43mmol)用TFA(4mL)溶解。反应混合物于该温度搅拌30分钟,用甲苯(10mL)稀释,在减压下浓缩。残余物经制备型-LCMS纯化,得到标题化合物(83.8mg),为TFA盐。LCMS(ESI):R_T(min)=1.73,$[M+H]^+$=760.5,方法=C;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)8.91-6.98(m,8H),5.33-4.73(m,2H),4.68-4.63(m,1H),4.51-4.38(m,1H),4.22-4.09(m,1H),4.05-3.77(m,4H),3.74-3.68(m,1H),3.63-3.19(m,6H),3.18-3.03(m,2H),3.02-2.92(m,1H),2.82-2.65(m,2H),2.54-2.48(m,6H),2.18-1.99(m,1H),1.98-1.46(m,7H),1.45-1.15(m,10H),1.14-0.75(m,16H)。

[1311] 实施例82:1-(3-(((3R,6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-环己基-19-己基-15-异丁基-3,16,18-三甲基-5,8,11,14,17-五氧代-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-6-基)甲氧基)丙基)胍

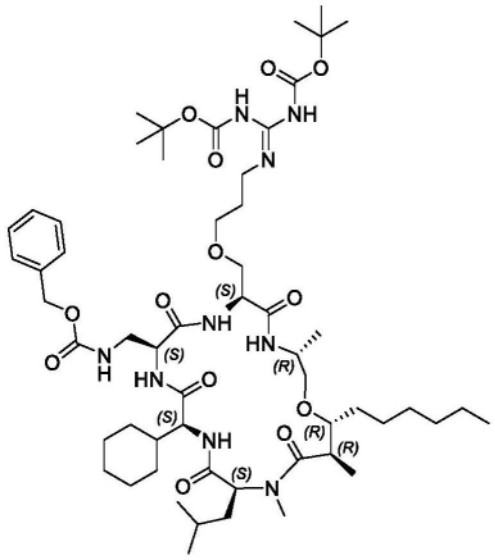
[1312] 

[1313] 步骤1:(3-(((3R,6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-((((苄氧基)羰基)氨基)甲基)-12-环己基-19-己基-15-异丁基-3,16,18-三甲基-5,8,11,14,17-五氧代-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-6-基)甲氧基)丙基)氨甲酸叔丁基酯

[1314] 

[1315] 按照与对实施例57,步骤1-3所述那些类似的操作,制得标题化合物。LCMS(ESI):$[M+H]^+$=958.6。

[1316] 步骤2:N-[N'-[3-[[(3R,6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(苄氧基羰基氨基甲基)-12-环己基-19-己基-15-异丁基-3,16,18-三甲基-5,8,11,14,17-五氧代-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-6-基]甲氧基]丙基]-N-叔丁氧基羰基-甲脒基]氨甲酸叔丁基酯

[1317] 

[1318] 于0℃向(3-(((3R,6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-((((苄氧基)羰基)氨基)甲基)-12-环己基-19-己基-15-异丁基-3,16,18-三甲基-5,8,11,14,17-五氧代-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-6-基)甲氧基)丙基)氨甲酸叔丁基酯(200mg,0.21mmol)在DCM(10mL)中的溶液中加入TFA(10mL)。所得混合物于室温搅拌2小时,真空浓缩。所得残余物与DIPEA(144.2mg,1.12mmol)一起溶于乙醇(5mL)中,用(((叔丁氧基羰基)氨基)(1H-吡唑-1-基)亚甲基)氨甲酸叔丁基酯(105.6mg,0.3400mmol)处理。反应混合物于室温搅拌4小时,真空蒸发。残余物在DCM(100mL)和水(50mL)之间分配。有机层经无水硫酸钠干燥,过滤,真空浓缩,得到标题化合物(180.7mg),为黄色固体。LCMS(ESI):$[M+H]^+$=1100.7。

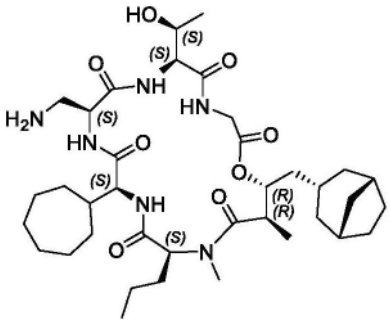
[1319] 步骤3:1-(3-(((3R,6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-环己基-19-己基-15-异丁基-3,16,18-三甲基-5,8,11,14,17-五氧代-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-6-基)甲氧基)丙基)胍

[1320] 向N-[N'-[3-[[(3R,6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(苄氧基羰基氨基甲基)-12-环己基-19-己基-15-异丁基-3,16,18-三甲基-5,8,11,14,17-五氧代-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-6-基]甲氧基]丙基]-N-叔丁氧基羰基-甲脒基]氨甲酸叔丁基酯(180.7mg)在含0.5%TFA的乙酸乙酯(20mL)中的溶液中加入钯(200mg,10%载在炭上)。混合物在氢气囊下于室温搅拌3小时,用乙酸乙酯(50mL)稀释。过滤除去固体,滤液减压蒸发。残余物经C18柱快速色谱法纯化,得到N-[N'-[3-[[(3R,6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-环己基-19-己基-15-异丁基-3,16,18-三甲基-5,8,11,14,17-五氧代-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-6-基]甲氧基]丙基]-N-叔丁氧基羰基-甲脒基]氨甲酸叔丁基酯(102.3mg,64%产率),为黄色固体。

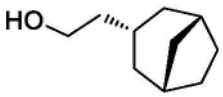
[1321] 于0℃将该物质(91.1mg,0.09mmol)加入TFA(3mL)中。混合物于0℃搅拌30分钟,用甲苯(10mL)稀释。混合物真空浓缩。残余物经制备型-HPLC纯化,得到标题化合物(13.5mg,16%产率),为白色固体。LCMS(ESI):R_T(min)=1.75,$[M+H]^+$=766.5,方法=H;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.89-7.78(m,5H),7.67-6.81(m,6H),4.68-4.06(m,3H),3.97-3.41(m,7H),3.28-3.06(m,9H),2.82-2.75(m,2H),2.12-1.98(m,1H),1.85-1.47(m,10H),1.40-1.32(m,11H),1.18-0.85(m,18H)。

[1322] 实施例83:(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-19-(((1R,3s,5S)-双环

[3.2.1]辛烷-3-基)甲基)-12-环庚基-6-((S)-1-羟基乙基)-16,18-二甲基-15-丙基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮

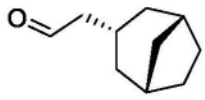
[1323] 

[1324] 步骤1:2-((1R,3s,5S)-双环[3.2.1]辛烷-3-基)乙烷-1-醇

[1325] 

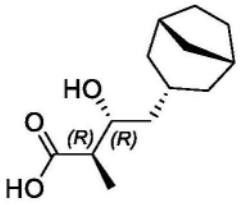
[1326] 于0℃向NaH(1.93g,48.3mmol,60％,在矿物油中)在1,2-二甲氧基乙烷(30mL)中的混悬物中加入膦酰乙酸三乙基酯(11.7g,52.3mmol)。所得混合物于0℃搅拌15分钟。然后加入双环[3.2.1]辛烷-3-酮(4.06g,32.7mmol)在1,2-二甲氧基乙烷(20mL)中的溶液。所得溶液于0℃搅拌15分钟,于室温搅拌3天,倒入冰冷的HCl溶液(1mol/L在水中,100mL)中。所得溶液用乙酸乙酯(100ml x 4)萃取,合并有机层。有机层经无水硫酸钠干燥,真空浓缩。残余物经硅胶快速色谱法用EA/PE(1/4)洗脱纯化,得到2-(3-双环[3.2.1]辛亚基)乙酸乙基酯(2.51g)。将该物质溶于乙酸乙酯(100mL)中。加入一滴TFA,然后将烧瓶抽真空,充入氮气3次。加入钯(1.3g,10％载在炭上)。将系统抽真空,充入氢气。将混合物在氢气囊下于室温搅拌过夜。过滤出固体,滤液真空浓缩,得到粗的2-(3-双环[3.2.1]辛基)乙酸乙基酯(6.53g)。将该物质溶于THF(120mL)中,于0℃在氮气下用氢化铝锂(2.31g,60.7mmol)分小批处理。使反应混合物温热至室温,于该温度搅拌2小时,冰浴冷却,依次小心添加2.3mL水、2.3mL氢氧化钠水溶液(25％)和2.3mL水进行淬灭。过滤除去沉淀,滤液真空蒸发。残余物经硅胶快速色谱法用乙酸乙酯/石油醚(11-15％乙酸乙酯)洗脱纯化,得到标题化合物(2.66g,84％产率),为无色油.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ4.24(t,J＝5.2Hz,1H),3.39-3.34(m,2H),2.13-2.12(m,2H),1.75-1.56(m,3H),1.48-1.32(m,5H),1.29-1.24(m,3H),1.01-0.94(m,2H).1H NMR提示内型和外型异构体的比例为～6:1。

[1327] 步骤2:2-((1R,3s,5S)-双环[3.2.1]辛烷-3-基)乙醛

[1328] 

[1329] 向2-(3-双环[3.2.1]辛基)乙醇(4.21g,27.29mmol)在DCM(150mL)中的溶液中加入氯铬酸吡啶鎓(8.86g,41.21mmol)。反应混合物于室温搅拌3小时。过滤除去固体,滤液减压蒸发。粗产物未经纯化直接用于下一步骤。TLC R_f＝0.5,PE/EA＝4/1。

[1330] 步骤3:(2R,3R)-4-((1R,3s,5S)-双环[3.2.1]辛烷-3-基)-3-羟基-2-甲基丁酸

[1331] 

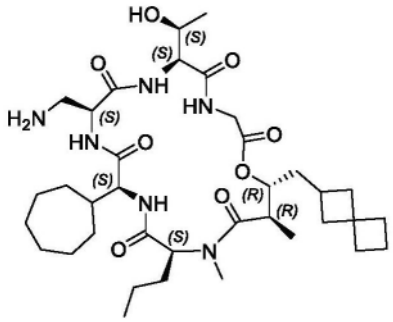
[1332] 于-10℃将三氟甲磺酸(3.66g,24.4mmol)滴加至三乙基硼烷(24.9mL,24.9mmol,1M在THF中)在DCM(30mL)中的溶液中,反应混合物于室温搅拌30分钟。然后于0℃加入1-((3aR,6S,7aS)-8,8-二甲基-2,2-二氧化四氢-3H-3a,6-甲桥苯并[c]异噻唑-1(4H)-基)丙烷-1-酮(5.95g,21.92mmol)和DIPEA(3.63g,28.14mmol)在DCM(30mL)中的溶液。反应混合物于0℃搅拌30分钟。然后反应混合物于-78℃搅拌。加入四氯化钛(28.4mL,1M在DCM中)。然后加入2-(3-双环[3.2.1]辛基)乙醛(3.96g,26.01mmol)在DCM(40mL)中的溶液。反应混合物于-78℃搅拌2小时。反应混合物倒入饱和氯化铵水溶液(100mL)中,用DCM(150ml x 3)萃取。合并的有机相经Na_2SO_4干燥,减压蒸发。残余物经硅胶快速色谱法用石油醚/乙酸乙酯(5/1)洗脱纯化,得到(2R,3R)-4-((1R,5S)-双环[3.2.1]辛烷-3-基)-1-((3aR,6S,7aS)-8,8-二甲基-2,2-二氧化四氢-3H-3a,6-甲桥苯并[c]异噻唑-1(4H)-基)-3-羟基-2-甲基丁烷-1-酮(7.45g,17.6mmol,80.2%产率),为黄色油。

[1333] 于0℃将LiOH(1.67g,69.52mmol)在H_2O(40mL)中的溶液加入(2R,3R)-4-((1R,5S)-双环[3.2.1]辛烷-3-基)-1-((3aR,6S,7aS)-8,8-二甲基-2,2-二氧化四氢-3H-3a,6-甲桥苯并[c]异噻唑-1(4H)-基)-3-羟基-2-甲基丁烷-1-酮(7.37g,17.39mmol)在乙腈(120mL)中的溶液中。反应混合物于室温搅拌16小时,然后通过添加HCl(1mol/L在水中)酸化至pH~6,用乙酸乙酯(100mL x 3)萃取。合并的有机相经Na_2SO_4干燥,减压蒸发。残余物经硅胶快速色谱法用石油醚/乙酸乙酯(5/1)洗脱纯化,得到标题化合物(2.96g,75%产率,内型/外型=6/1),为浅红色固体。于60℃将混合物(2.96g)溶于石油醚/乙酸乙酯(5/1,100mL)中,冷却至0℃。过滤收集所得结晶固体,得到标题化合物,为纯的内型异构体(1.05g)。LCMS(ESI):$[M-H]^-$=225.2。

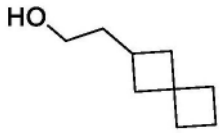
[1334] 步骤4:(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-19-(((1R,3s,5S)-双环[3.2.1]辛烷-3-基)甲基)-12-环庚基-6-((S)-1-羟基乙基)-16,18-二甲基-15-丙基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮

[1335] 采用(2R,3R)-4-((1R,3s,5S)-双环[3.2.1]辛烷-3-基)-3-羟基-2-甲基丁酸和按照与对实施例1所述那些类似的操作,制得标题化合物。LCMS(ESI):R_T(min)=1.77,$[M+H]^+$=719.4,方法=L;^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.72-7.37(m,6H),4.95-4.72(m,1H),4.46-4.03(m,4H),3.95-3.45(m,7H),3.28-2.91(m,4H),2.66-2.56(m,2H),2.21-2.02(m,3H),1.96-1.74(m,1H),1.69-1.23(m,19H),1.22-1.08(m,5H),1.06-0.93(m,6H),0.87-0.73(m,4H)。

[1336] 实施例84:(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-环庚基-6-((S)-1-羟基乙基)-16,18-二甲基-15-丙基-19-(螺[3.3]庚烷-2-基甲基)-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮

[1337] 

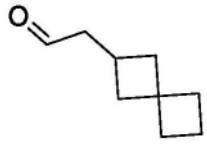
[1338] 步骤1:2-(螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-醇

[1339] 

[1340] 于0℃向膦酰乙酸三乙基酯(11.47g,51.18mmol)在THF(150mL)中的溶液中加入NaH(2.23g,55.84mmol,60%,在矿物油中)。反应混合物于室温搅拌1小时,冷却至0℃。于0℃滴加螺[3.3]庚烷-2-酮(5.13g,46.53mmol)。反应混合物于室温搅拌2小时,然后通过添加HCl(100mL,1mol/L在水中)进行淬灭。混合物用乙酸乙酯(100mL x 3)萃取,合并的有机相经硫酸钠干燥,减压蒸发。残余物经硅胶快速色谱法用石油醚/乙酸乙酯(5/1)洗脱纯化,得到2-螺[3.3]庚烷-2-亚基乙酸乙基酯(8.02g,95%产率),为黄色油。

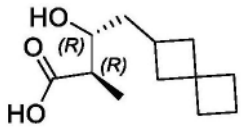
[1341] 于0℃向2-螺[3.3]庚烷-2-亚基乙酸乙基酯(8.02g,44.47mmol)在乙酸乙酯(150mL)中的溶液中加入钯(0.8g,10%载在炭上)。混合物抽真空,再充入氢,于室温在氢气囊下搅拌5小时。混合物过滤,滤液减压蒸发。将所得残余物溶于THF(150mL)中,然后于0℃加入$LiAlH_4$(2.48g,65.19mmol)。反应混合物于室温搅拌3小时,通过小心加入水(50mL)进行淬灭。过滤除去固体,将滤液用DCM(100mL x 3)萃取。合并的有机相经硫酸钠干燥,在减压下浓缩。残余物经硅胶快速色谱法用石油醚/乙酸乙酯(2/1)洗脱纯化,得到标题化合物(5.52g,90%产率),为无色油。TLC R_f=0.4,PE/EA=2/1。

[1342] 步骤2:2-(螺[3.3]庚烷-2-基)乙醛

[1343] 

[1344] 向2-螺[3.3]庚烷-2-基乙醇(5.52g,39.37mmol)在DCM(300mL)中的溶液中加入氯铬酸吡啶鎓(12.63g,58.74mmol)。反应混合物于室温搅拌3小时。过滤除去固体。滤液减压蒸发,粗产物直接用于下一步骤。TLC R_f=0.5,PE/EA=4/1。

[1345] 步骤3:(2R,3R)-3-羟基-2-甲基-4-(螺[3.3]庚烷-2-基)丁酸

[1346] 

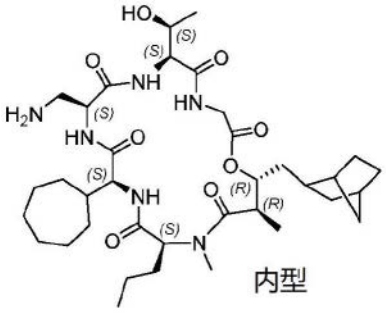
[1347] 采用2-(螺[3.3]庚烷-2-基)乙醛代替庚醛,按照与对中间体1所述那些类似的操作,制得标题化合物。LCMS(ESI):$[M-H]^-$=211.1。

[1348] 步骤4:(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-环庚基-6-((S)-1-羟基乙

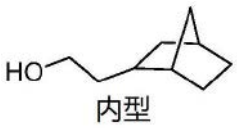
基)-16,18-二甲基-15-丙基-19-(螺[3.3]庚烷-2-基甲基)-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮

[1349] 采用(2R,3R)-3-羟基-2-甲基-4-(螺[3.3]庚烷-2-基)丁酸,按照与对实施例1所述那些类似的操作,制得标题化合物。LCMS(ESI):R_T(min)=1.76,$[M+H]^+$=705.4,方法=L;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.79-7.13(m,7H),4.95-4.53(m,3H),4.42-4.08(m,3H),3.98-3.45(m,3H),3.30-2.97(m,4H),2.68(s,2H),2.40-1.88(m,6H),1.87-1.36(m,20H),1.35-1.12(m,5H),1.08-0.97(m,5H),0.93-0.77(m,3H)。

[1350] 实施例85:(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-19-(((2R)-双环[2.2.1]庚烷-2-基)甲基)-12-环庚基-6-((S)-1-羟基乙基)-16,18-二甲基-15-丙基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮(内型)

[1351] 

[1352] 步骤1:(内型)2-降冰片烷-2-基乙醇

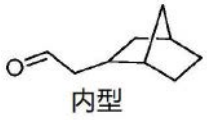
[1353] 

[1354] 于0℃向膦酰乙酸三乙基酯(23.81g,106.2mmol)在THF(220mL)中的溶液中分批加入NaH(4.37g,96.5mmol,60%,在矿物油中)。所得溶液于室温搅拌1小时。然后于0℃滴加降樟脑(10.63g,96.5mmol)在THF(90mL)中的溶液。反应混合物于室温搅拌1.5小时,通过添加HCl(1mol/L在水中,100mL)进行淬灭。所得溶液用乙酸乙酯(200mL x 3)萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥,真空浓缩。残余物经硅胶快速色谱法用乙酸乙酯/石油醚(1/10)洗脱纯化,得到(2E)-2-降冰片烷-2-亚基乙酸乙基酯(12.32g,70%产率),为无色油。

[1355] 于25℃向(2E)-2-降冰片烷-2-亚基乙酸乙基酯(12.32g,68.35mmol)在乙酸乙酯(400mL)中的溶液中加入钯(1.54g,10%载在炭上)。所得溶液在氢气囊下于25℃搅拌16小时。过滤除去固体,滤液减压蒸发。残余物经硅胶快速色谱法用乙酸乙酯/石油醚(1:10)洗脱纯化,得到2-降冰片烷-2-基乙酸乙基酯(11.52g,92%产率),为无色油。

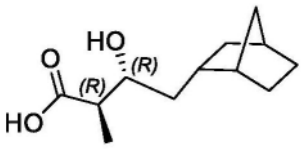
[1356] 于0℃向2-降冰片烷-2-基乙酸乙基酯(12.55g,68.86mmol)在THF(150mL)中的溶液中分批加入$LiAlH_4$(2.61g,68.79mmol)。反应混合物于25℃搅拌16小时,通过依次添加水(2.6mL)、NaOH(10%在水中)(2.6mL)和水(2.6mL)进行淬灭。过滤除去沉淀,滤液减压蒸发。残余物经硅胶快速色谱法用乙酸乙酯/石油醚(1:1)洗脱纯化,得到2-降冰片烷-2-基乙醇(内型)(7.3g,75%产率),为无色油。TLC R_f=0.4,PE/EA=2/1。

[1357] 步骤2:2-降冰片烷-2-基乙醛(内型)

[1358] 

[1359] 于25℃向2-降冰片烷-2-基乙醇(内型)(8.42g,60.06mmol)在DCM(200mL)中的溶液中加入氯铬酸吡啶鎓(19.33g,90.08mmol)。反应混合物于25℃搅拌2小时。过滤除去固体。滤液在减压下浓缩。残余物经硅胶快速色谱法用DCM洗脱纯化,得到2-降冰片烷-2-基乙醛(内型)(5.64g,68%产率),为无色油。TLC R_f=0.5,PE/EA=4/1。

[1360] 步骤3:(2R,3R)-4-((1S,2S,4R)-双环[2.2.1]庚烷-2-基)-3-羟基-2-甲基丁酸(内型)

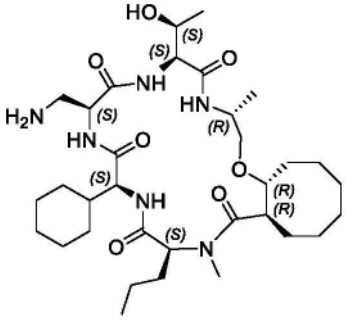
[1361] 

[1362] 采用2-降冰片烷-2-基乙醛代替庚醛和按照与对中间体1所述那些类似的操作,制得标题化合物。LCMS(ESI):$[M-H]^-$=211.1。

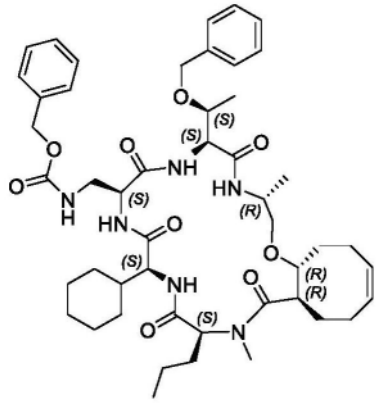
[1363] 步骤4:(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-19-(((2R)-双环[2.2.1]庚烷-2-基)甲基)-12-环庚基-6-((S)-1-羟基乙基)-16,18-二甲基-15-丙基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮(内型)

[1364] 按照与对实施例1所述那些类似的操作,制得标题化合物。LCMS(ESI):R_T(min)=1.71,$[M+H]^+$=705.4,方法=L;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.76-7.47(m,6H),5.11-4.82(m,1H),4.55-4.02(m,4H),3.99-3.36(m,8H),3.30-2.98(m,4H),2.81-2.69(m,2H),2.35-2.11(m,2H),2.03-1.91(m,1H),1.88-1.63(m,8H),1.58-1.16(m,13H),1.11-0.98(m,8H),0.96-0.83(m,3H)。

[1365] 实施例86:(3R,6S,9S,12S,15S,17aR,23aR)-9-(氨基甲基)-12-环己基-6-((S)-1-羟基乙基)-3,16-二甲基-15-丙基十八氢环辛四烯并[r][1]氧杂[4,7,10,13,16]五氮杂环十九碳炔-5,8,11,14,17(2H)-五酮

[1366] 

[1367] 步骤1:(((3R,6S,9S,12S,15S,17aR,23aR,Z)-6-((S)-1-(苄氧基)乙基)-12-环己基-3,16-二甲基-5,8,11,14,17-五氧代-15-丙基-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,17a,18,19,22,23,23a-二十二氢环辛四烯并[r][1]氧杂[4,7,10,13,16]五氮杂环十九碳炔-9-基)甲基)氨甲酸苄基酯

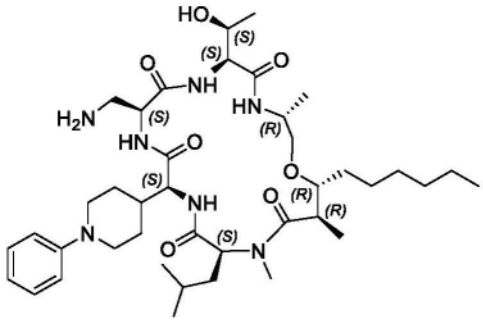
[1368] 

[1369] 于0℃在氮气下向(((3R,6S,9S,12S,15S,18R,19R)-6-((S)-1-(苄氧基)乙基)-18,19-二(丁-3-烯-1-基)-12-环己基-3,16-二甲基-5,8,11,14,17-五氧代-15-丙基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-9-基)甲基)氨甲酸苄基酯(实施例77,步骤4中所述)(280.3mg,0.31mmol)在1,2-二氯乙烷(300mL)中的溶液中滴加二氯-[(2-异丙氧基苯基)亚甲基]-(三环己基-λˆ{5}-膦基)钌(203.5mg,0.34mmol)(CAS:203714-71-0)在1,2-二氯乙烷(2mL)中的溶液。反应混合物于60℃搅拌5小时,然后减压蒸发。将残余物溶于1,2-二氯乙烷(4mL)中,所得溶液在搅拌下滴加至己烷(70mL)中。收集固体,用己烷(10ml x 3)洗涤,得到标题化合物(220mg,81%产率),为棕色固体,其未经纯化继续进行。LCMS(ESI):$[M+H]^+$=873.5。

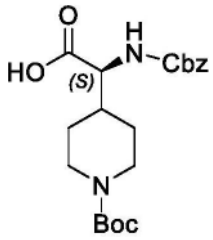
[1370] 步骤2:(3R,6S,9S,12S,15S,17aR,23aR)-9-(氨基甲基)-12-环己基-6-((S)-1-羟基乙基)-3,16-二甲基-15-丙基十八氢环辛四烯并[r][1]氧杂[4,7,10,13,16]五氮杂环十九碳炔-5,8,11,14,17(2H)-五酮

[1371] 将(((3R,6S,9S,12S,15S,17aR,23aR,Z)-6-((S)-1-(苄氧基)乙基)-12-环己基-3,16-二甲基-5,8,11,14,17-五氧代-15-丙基-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,17a,18,19,22,23,23a-二十二氢环辛四烯并[r][1]氧杂[4,7,10,13,16]五氮杂环十九碳炔-9-基)甲基)氨甲酸苄基酯(200.2mg,0.23mmol)和钯(150mg,10%载在炭上)在含0.5%TFA的乙酸乙酯(10mL)中的溶液在氢气囊下于室温搅拌2小时。过滤除去固体,滤液减压蒸发。粗产物经制备型-LCMS纯化,得到标题化合物(4.6mg,3%产率),为白色固体。LCMS(ESI):R_T(min)=2.55,$[M+H]^+$=651.5,方法=L;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.51-7.72(m,5H),7.39-6.95(m,2H),4.84-4.07(m,4H),4.02-3.40(m,5H),3.30-3.12(m,3H),3.03-2.61(m,3H),2.23-2.07(m,1H),1.85-1.74(m,5H),1.72-1.64(m,7H),1.63-1.36(m,8H),1.31-1.10(m,7H),1.07-0.92(m,9H)。

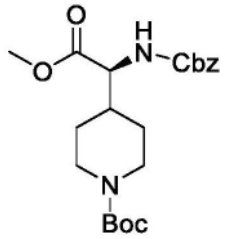
[1372] 实施例148:(3R,6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-19-己基-6-((S)-1-羟基乙基)-15-异丁基-3,16,18-三甲基-12-(1-苯基哌啶-4-基)-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-5,8,11,14,17-五酮

[1373] 

[1374] 步骤1:(2S)-2-(苄基氧基羰基氨基)-2-(1-叔丁氧基羰基-4-哌啶基)乙酸

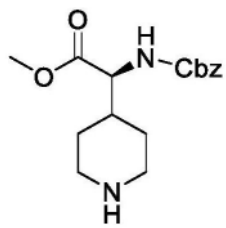
[1375] 

[1376] 于0℃向(2S)-2-氨基-2-(1-叔丁氧基羰基-4-哌啶基)乙酸(1.63g,6.31mmol)和Na_2CO_3(1.31g,12.2mmol)在THF(30mL)和水(13mL)中的溶液中滴加氯甲酸苄基酯(1.62g,9.51mmol)。反应混合物于室温搅拌2小时。LC-MS显示起始物质被消耗。小心加入盐酸水溶液(1mol/L)直至溶液达到pH～6。将所得溶液在减压下浓缩以除去THF,用乙酸乙酯(3x)萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥,真空蒸发。残余物经硅胶快速色谱法用石油醚:乙酸乙酯(梯度2:1至1:1)洗脱纯化,得到标题化合物(1.90g,76.7%产率),为灰白色固体。LCMS(ESI):$[M+H]^+$=393.1。步骤2:4-[(1S)-1-(苄氧基羰基氨基)-2-甲氧基-2-氧代-乙基]哌啶-1-甲酸叔丁基酯

[1377] 

[1378] 于0℃在N_2下向(2S)-2-(苄氧基羰基氨基)-2-(1-叔丁氧基羰基-4-哌啶基)乙酸(1.7g,4.33mmol)在DCM(30mL)和MeOH(15mL)中的溶液中滴加三甲基甲硅烷基重氮甲烷(4.8mL,9.6mmol,2M在己烷中的溶液)。所得溶液于室温搅拌2小时,减压蒸发。残余物经硅胶快速色谱法用石油醚/乙酸乙酯(3/1)洗脱纯化,得到标题化合物(1.45g,82.5%产率),为无色油。LCMS(ESI):$[M+H]^+$=407.2。

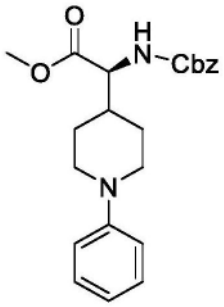
[1379] 步骤3:(2S)-2-(苄氧基羰基氨基)-2-(4-哌啶基)乙酸甲基酯

[1380] 

[1381] 将4-[(1S)-1-(苄氧基羰基氨基)-2-甲氧基-2-氧代-乙基]哌啶-1-甲酸叔丁基酯

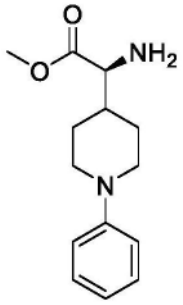
(1.452g,3.57mmol)和HCl/二噁烷溶液(4.0M,30mL,120mmol)的混合物于室温搅拌2小时。反应混合物真空蒸发,得到(2S)-2-(苄氧基羰基氨基)-2-(4-哌啶基)乙酸甲基酯,为其HCl盐(1.02g),为白色固体。LCMS(ESI):$[M+H]^+$=307.1。粗产物未经进一步纯化用于下一步骤。

[1382] 步骤4:(2S)-2-(苄氧基羰基氨基)-2-(1-苯基-4-哌啶基)乙酸甲基酯

[1383] 

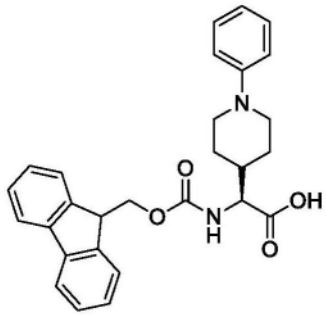
[1384] 向粗(2S)-2-(苄氧基羰基氨基)-2-(4-哌啶基)乙酸甲基酯HCl盐(811mg)在1,2-二氯乙烷(50mL)中的混合物中加入三乙胺(1.34g,13.2mmol)、吡啶(2.09mg,26.4mmol)、苯基硼酸(647mg,5.30mmol)和$Cu(OAc)_2$(960mg,5.22mmol)。所得溶液于室温搅拌24小时,真空蒸发。向残余物中加入乙酸乙酯(200mL)。所得混合物用盐水洗涤(3x 50mL)。有机层经无水硫酸钠干燥,真空蒸发。残余物经硅胶快速色谱法用石油醚:乙酸乙酯(4:1)洗脱纯化,得到标题化合物(542mg,53.5%产率),为无色油。LCMS(ESI):$[M+H]^+$=383.2。

[1385] 步骤5:(2S)-2-氨基-2-(1-苯基-4-哌啶基)乙酸甲基酯

[1386] 

[1387] 将(2S)-2-(苄氧基羰基氨基)-2-(1-苯基-4-哌啶基)乙酸甲基酯(271mg,0.770mmoL)和Pd(1.5g,10%载在炭上)在乙酸乙酯(54mL)中的混合物于25℃在H_2(3atm)下搅拌30分钟。过滤除去固体,滤液真空蒸发,得到标题化合物(255mg,72.5%产率),为黄色油。LCMS(ESI):$[M+H]^+$=249.2。

[1388] 步骤6:(2S)-2-(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)-2-(1-苯基-4-哌啶基)乙酸

[1389] 

[1390] 于0℃向(2S)-2-氨基-2-(1-苯基-4-哌啶基)乙酸甲基酯(255mg,1.03mmol)在THF

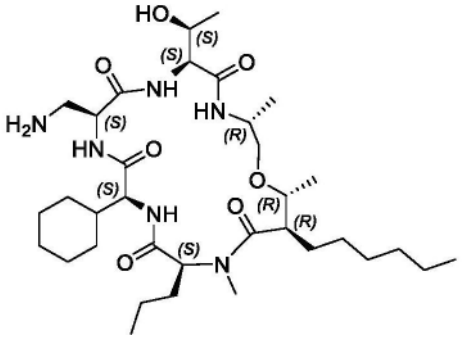
(15mL)和水(5mL)中的溶液中加入LiOH(49.0mg,2.04mmol)在水(5.0mL)中的溶液。混合物于25℃搅拌1小时,于0℃加入9-芴基甲氧基羰基氯(318mg,1.23mmol)在THF中的溶液。反应混合物于25℃搅拌1小时。将THF减压蒸发,残余的水溶液用水(3mL)稀释,用1N HCl酸化直至pH～6。所得溶液真空蒸发。残余物经硅胶快速色谱法用DCM/MeOH(10/1)洗脱纯化,得到标题化合物(418mg,89.1%产率),为白色固体。LCMS(ESI):$[M+H]^+$=457.2。

[1391] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.67(s,1H),7.89(d,J=8.4Hz,2H),7.75(m,J=8.4Hz,2H),7.70-7.60(m,1H),7.44-7.39(m,2H),7.36-7.27(m,2H),7.21-7.17(m,2H),6.93(d,J=8.4Hz,2H),6.76-6.73(m,1H),4.32-4.20(m,3H),3.95-3.92(m,1H),3.73-3.65(m,2H),2.63-2.57(m,2H),1.90-1.85(m,1H),1.66-1.52(m,2H),1.44-1.36(m,2H)。

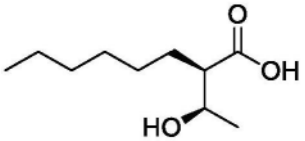
[1392] 步骤7:(3R,6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-19-己基-6-((S)-1-羟基乙基)-15-异丁基-3,16,18-三甲基-12-(1-苯基哌啶-4-基)-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-5,8,11,14,17-五酮

[1393] 按照与对化合物73所述那些类似的操作,制得标题化合物。LCMS(ESI):R_T(min)=2.60,$[M+H]^+$=758.5,方法=H;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.79-8.52(m,1H),8.32-8.15(m,1H),8.02-7.22(m,7H),7.01-6.81(m,3H),4.72-4.59(m,1H),4.33-4.25(m,1H),4.13-4.01(m,7H),3.46-3.09(m,6H),3.01-2.85(m,2H),2.76-2.65(m,4H),2.25-1.82(m,3H),1.79-1.40(m,6H),1.39-1.21(m,9H),1.07-0.84(m,17H)。

[1394] 实施例150:(3R,6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-环已基-18-已基-6-((S)-1-羟基乙基)-3,16,19-三甲基-15-丙基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-5,8,11,14,17-五酮

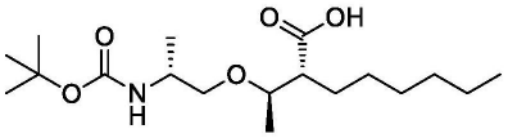
[1395] 

[1396] 步骤1:(2R)-2-[(1R)-1-羟基乙基]辛酸

[1397] 

[1398] 按照与对中间体1所述那些类似的操作,采用乙醛代替庚醛和采用辛酰氯代替丙酰氯,制得标题化合物。LCMS(ESI):$[M-H]^-$=187.2;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.91(s,1H),4.64(br,1H),3.75-3.66(m,1H),2.18-2.09(m,1H),1.42-1.39(m,2H),1.33-1.14(m,8H),1.02(d,J=6.3Hz,3H),0.84(t,J=6.6Hz,3H)。

[1399] 步骤2:(2R)-2-[(1R)-1-[(2R)-2-(叔丁氧基羰基氨基)丙氧基]乙基]辛酸

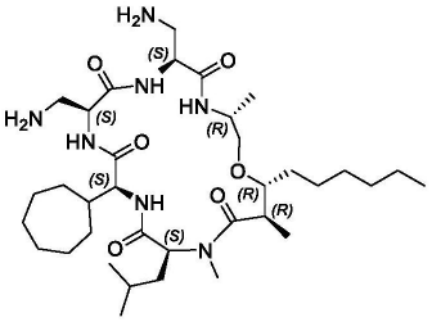
[1400] 

[1401] 按照与对中间体3所述那些类似的操作,采用(2R)-2-[(1R)-1-羟基乙基]辛酸代替(2R,3R)-3-羟基-2-甲基-壬酸,制得标题化合物。LCMS(ESI):$[M+H]^+$=346.3;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.04(s,1H),6.54(d,J=8.4Hz,1H),3.49-3.36(m,3H),3.00-2.95(m,1H),2.29-2.24(m,1H),1.36(s,9H),1.22-1.10(m,8H),1.03(d,J=6.3Hz,3H),0.96(d,J=6.6Hz,3H),0.84-0.80(m,5H)。

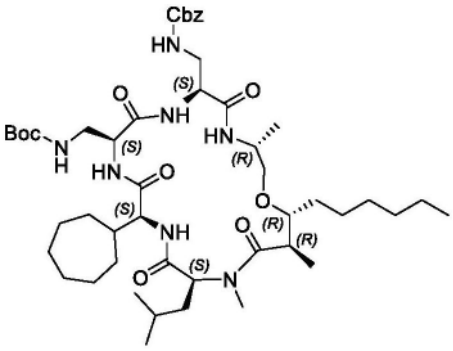
[1402] 步骤3:(3R,6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-环己基-18-己基-6-((S)-1-羟基乙基)-3,16,19-三甲基-15-丙基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-5,8,11,14,17-五酮

[1403] 按照与对化合物57所述那些类似的操作,制得标题化合物。LCMS(ESI):R_T(min)=2.92,$[M+H]^+$=667.5,方法=H;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.82-8.35(m,1H),8.19-7.28(m,6H),4.66-3.40(m,11H),3.25-2.70(m,5H),2.22-1.42(m,9H),1.35-0.73(m,32H)。

[1404] 实施例151:(3R,6S,9S,12S,15S,18R,19R)-6,9-双(氨基甲基)-12-环庚基-19-己基-15-异丁基-3,16,18-三甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-5,8,11,14,17-五酮

[1405] 

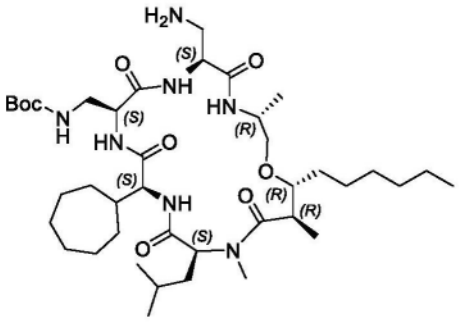
[1406] 步骤1:N-[[(3R,6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(苄氧基羰基氨基甲基)-12-环庚基-19-己基-15-异丁基-3,16,18-三甲基-5,8,11,14,17-五氧代-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-6-基]甲基]氨甲酸叔丁基酯

[1407] 

[1408] 按照与对中间体8(替代以相关的Fmoc-保护的氨基酸)和化合物57,步骤1-3所述那些类似的操作,制得标题化合物。LCMS(ESI):$[M+H]^+$=914.6。

[1409] 步骤2:N-[[(3R,6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-环庚基-19-己基-15-异丁基-3,16,18-三甲基-5,8,11,14,17-五氧代-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九

烷-6-基]甲基]氨甲酸叔丁基酯

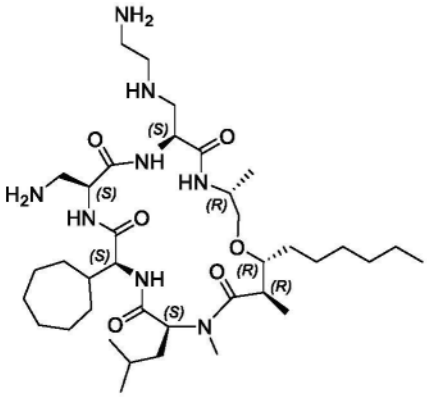
[1410] 

[1411] 在氮气下向N-[[(3R,6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(苄氧基羰基氨基甲基)-12-环庚基-19-己基-15-异丁基-3,16,18-三甲基-5,8,11,14,17-五氧代-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-6-基]甲基]氨甲酸叔丁基酯(150mg,0.160mmol)在含0.5%TFA的乙酸乙酯(20mL)中的溶液中加入钯(10%载在炭上,25mg)。将烧瓶抽真空和回充氢,然后于25℃在氢气囊下(3atm)搅拌4小时。反应混合物经硅藻土过滤,用乙酸乙酯冲洗。滤液真空蒸发,得到标题化合物,将其未经进一步纯化用于下一步骤。LCMS(ESI):$[M+H]^+$=780.5。

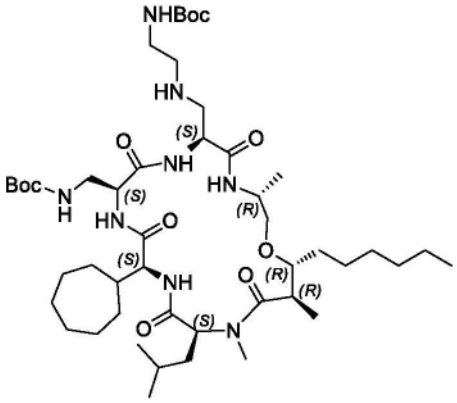
[1412] 步骤3:(3R,6S,9S,12S,15S,18R,19R)-6,9-双(氨基甲基)-12-环庚基-19-己基-15-异丁基-3,16,18-三甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-5,8,11,14,17-五酮

[1413] 将N-[[(3R,6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-环庚基-19-己基-15-异丁基-3,16,18-三甲基-5,8,11,14,17-五氧代-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-6-基]甲基]氨甲酸叔丁基酯(98.0mg)和TFA(20mL)的混合物于0℃搅拌1小时。反应混合物真空蒸发。粗产物经反相HPLC纯化,得到标题化合物,为其TFA盐(20.8mg,20.9%产率),为白色固体。LCMS(ESI):R_T=2.73分钟,$[M+H]^+$=680.5,方法=H;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ 8.82-8.35(m,1H),8.19-7.28(m,6H),4.66-3.40(m,11H),3.25-2.70(m,5H),2.22-1.42(m,9H),1.35-0.73(m,32H)。

[1414] 实施例161:(3R,6S,9S,12S,15S,18R,19R)-6-[(2-氨基乙基氨基)甲基]-9-(氨基甲基)-12-环庚基-19-己基-15-异丁基-3,16,18-三甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-5,8,11,14,17-五酮

[1415] 

[1416] 步骤1:N-[[(3R,6S,9S,12S,15S,18R,19R)-6-[[2-(叔丁氧基羰基氨基)乙基氨基]甲基]-12-环庚基-19-己基-15-异丁基-3,16,18-三甲基-5,8,11,14,17-五氧代-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-9-基]甲基]氨甲酸叔丁基酯

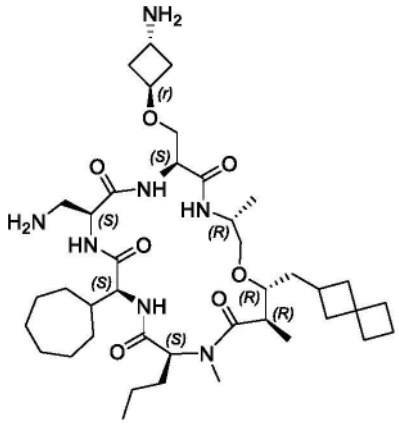
[1417] 

[1418] 向N-[[(3R,6S,9S,12S,15S,18R,19R)-6-(氨基甲基)-12-环庚基-19-己基-15-异丁基-3,16,18-三甲基-5,8,11,14,17-五氧代-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-9-基]甲基]氨甲酸叔丁基酯(在化合物151,步骤2的合成中记载)(220mg,0.282mmol)在DCM(200mL)中的溶液中加入N-(2-氧代乙基)氨甲酸叔丁基酯(46.5mg,0.292mmol)。混合物于室温搅拌2小时。然后加入$NaBH(OAc)_3$(122mg,0.575mmol)。反应物于室温搅拌2小时,用10%NH_4Cl水溶液(200mL)淬灭。分离各相,水相用DCM(200mL)萃取。有机层经无水硫酸钠干燥,真空蒸发。残余物经反相快速色谱法纯化,得到标题化合物(170mg,65.4%产率),为白色固体。LCMS(ESI):$[M+H]^+$=923.6。

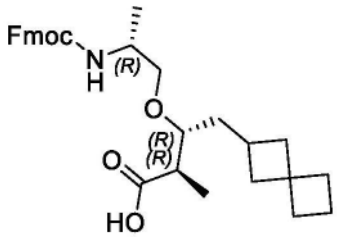
[1419] 步骤2:(3R,6S,9S,12S,15S,18R,19R)-6-[(2-氨基乙基氨基)甲基]-9-(氨基甲基)-12-环庚基-19-己基-15-异丁基-3,16,18-三甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-5,8,11,14,17-五酮

[1420] 将N-[[(3R,6S,9S,12S,15S,18R,19R)-6-[[2-(叔丁氧基羰基氨基)乙基氨基]甲基]-12-环庚基-19-己基-15-异丁基-3,16,18-三甲基-5,8,11,14,17-五氧代-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-9-基]甲基]氨甲酸叔丁基酯(165mg,0.179mmol)在2,2,2-三氟乙酸(4.0mL)中的混合物于0℃搅拌30分钟。反应混合物用甲苯(10mL)稀释,真空蒸发。残余物经反相HPLC纯化,得到标题化合物,为其TFA盐(14.4mg,9.6%产率),为白色固体。LCMS(ESI):R_T(min)=1.65,$[M+H]^+$=723.6,方法=M;^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.22-7.58(m,9H),4.72-4.58(m,1H),4.11-4.05(m,1H),3.92-3.85(m,1H),3.15-2.77(m,13H),2.19-1.27(m,30H),1.05-0.85(m,15H)。

[1421] 实施例164:(3R,6S,9S,12S,15S,18R,19R)-6-(((1r,3S)-3-氨基环丁氧基)甲基)-9-(氨基甲基)-12-环庚基-3,16,18-三甲基-15-丙基-19-(螺[3.3]庚烷-2-基甲基)-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-5,8,11,14,17-五酮

[1422] 

[1423] 步骤1:(2R,3R)-3-((R)-2-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)丙氧基)-2-甲基-4-(螺[3.3]庚烷-2-基)丁酸

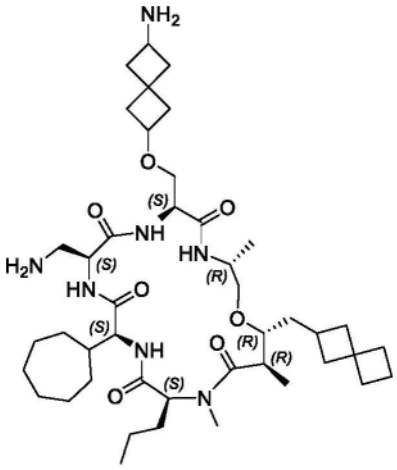
[1424] 

[1425] 按照与对中间体3和4所述那些类似的操作,采用(2R,3R)-3-羟基-2-甲基-4-(螺[3.3]庚烷-2-基)丁酸(实施例84,步骤3)代替(2R,3R)-3-羟基-2-甲基-壬酸,制得标题化合物。LCMS(ESI):$[M+H]^+$=492.3。

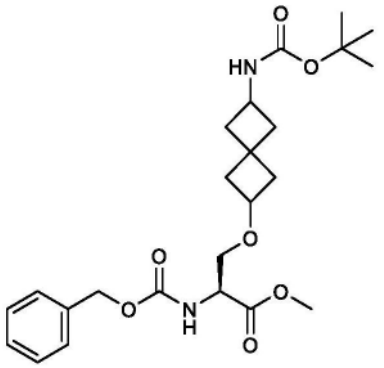
[1426] 步骤2:(3R,6S,9S,12S,15S,18R,19R)-6-(((1r,3S)-3-氨基环丁氧基)甲基)-9-(氨基甲基)-12-环庚基-3,16,18-三甲基-15-丙基-19-(螺[3.3]庚烷-2-基甲基)-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-5,8,11,14,17-五酮

[1427] 采用(2R,3R)-3-((R)-2-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)丙氧基)-2-甲基-4-(螺[3.3]庚烷-2-基)丁酸,按照与对化合物73所述那些类似的操作,制得标题化合物。LCMS(ESI):R_T(min)=2.75,$[M+H]^+$=760.5,方法=H;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.53-8.24(m,1H),8.21-8.01(m,1H),7.93(d,J=21.9Hz,6H),7.48-7.29(m,1H),4.61-4.25(m,1H),4.26-3.99(m,2H),3.96-3.40(m,6H),3.27-2.89(m,6H),2.73(s,2H),2.30-2.14(m,5H),2.14-1.87(m,5H),1.87-1.16(m,26H),1.07-0.84(m,8H)。

[1428] 实施例166:(3R,6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-6-(((6-氨基螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)甲基)-12-环庚基-3,16,18-三甲基-15-丙基-19-(螺[3.3]庚烷-2-基甲基)-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-5,8,11,14,17-五酮(单独未知立体异构体1)

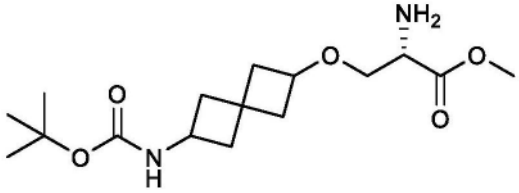
[1429] 

[1430] 步骤1:(2S)-2-(苄氧基羰基氨基)-3-[6-(叔丁氧基羰基氨基)螺[3.3]庚烷-2-基]氧基-丙酸甲基酯

[1431] 

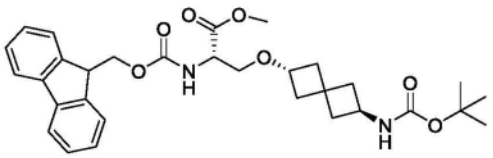
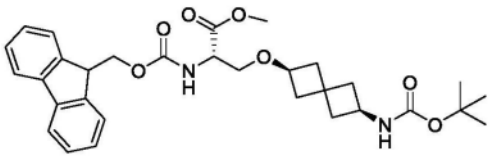
[1432] 向N-(2-羟基螺[3.3]庚烷-6-基)氨甲酸叔丁基酯(2.13g,9.37mmol)在$CHCl_3$(30mL)中的溶液中加入$BF_3.Et_20$(270mg,1.87mmol).然后于25℃滴加(S)-氮杂环丙烷-1,2-二甲酸1-苄基酯2-甲基酯(2.20g,9.35mmol)在氯仿(5.0mL)中的溶液。反应混合物于25℃搅拌8小时,然后真空蒸发。残余物经硅胶快速色谱法用石油醚/乙基酯(2/1)洗脱纯化,得到标题化合物(811mg,18.7%产率)。LCMS(ESI):$[M+H]^+$=463.2。

[1433] 步骤2:(2S)-2-氨基-3-[6-(叔丁氧基羰基氨基)螺[3.3]庚烷-2-基]氧基-丙酸甲基酯

[1434] 

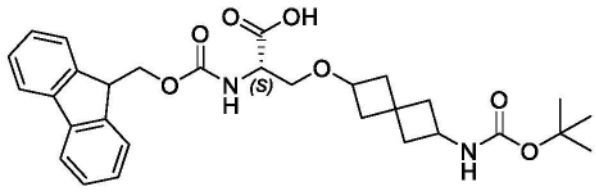
[1435] 将(2S)-2-(苄氧基羰基氨基)-3-[6-(叔丁氧基羰基氨基)螺[3.3]庚烷-2-基]氧基-丙酸甲基酯(811mg,1.75mmol)和钯(200mg,10%载在炭上)在乙酸乙酯(30mL)中的混合物在H_2(3atm)下于25℃搅拌1小时。混合物经硅藻土过滤,滤液真空蒸发,得到标题化合物(557mg,96.7%产率),为黄色油。LCMS(ESI):$[M+H]^+$=329.2。

[1436] 步骤3:(2S)-3-[6-(叔丁氧基羰基氨基)螺[3.3]庚烷-2-基]氧基-2-(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)丙酸甲基酯

[1437]  AND 

[1438] 于0℃向(2S)-2-氨基-3-[6-(叔丁氧基羰基氨基)螺[3.3]庚烷-2-基]氧基-丙酸甲基酯(557mg,1.70mmol)在DMF(28mL)和水(28mL)中的溶液中加入$NaHCO_3$(285mg,3.39mmol)在水(10mL)中的溶液.然后于0℃加入9-芴基甲氧基羰基氯(525mg,2.04mmol)在DMF(5.0mL)中的溶液。反应混合物于25℃搅拌1小时,然后用1N HCl溶液酸化至pH～6,用乙酸乙酯(3x150mL)萃取。合并的有机层用水(50mL×5)洗涤,真空蒸发。残余物经硅胶快速色谱法用PE/EA(2/1)洗脱纯化,得到标题化合物(930mg),为白色固体,为两种非对映异构体的混合物。LCMS(ESI):$[M+H]^+$=551.2。通过如下条件分离混合物,得到两个单独未知立体异构体:柱:CHIRALPAK AD-H SFC,5*25cm,5um;流动相A:CO2:60,流动相B:IPA(2mM NH3-MEOH):40;流速:150mL/min;220nm:第一个峰:R_T 6.7分钟,270mg.第二个峰:R_T 7.9分钟,304mg。

[1439] 步骤4:(2S)-3-[6-(叔丁氧基羰基氨基)螺[3.3]庚烷-2-基]氧基-2-(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)丙酸(单独未知立体异构体1)

[1440] 

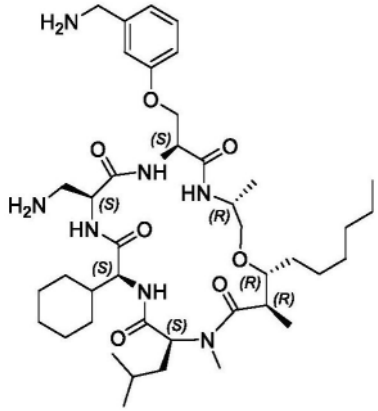
[1441] 于0℃向(2S)-3-[6-(叔丁氧基羰基氨基)螺[3.3]庚烷-2-基]氧基-2-(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)丙酸甲酯(来自步骤3的峰1)(250mg,0.450mmol)在THF(30mL)和水(10mL)中的溶液中加入在水(2.0mL)中的LiOH(21.8mg,0.910mmol)。反应混合物于25℃搅拌1小时,然后真空蒸发以除去THF。残余的溶液用水(3.0mL)稀释,用1N HCl溶液酸化至pH～6。所得溶液真空蒸发至干。残余物经硅胶快速色谱法用DCM/MeOH(10/1)洗脱纯化,得到标题化合物(237mg,97.3%产率),为白色固体。LCMS(ESI):$[M+H]^+$=537.3.^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.90(d,J=8.4Hz,2H),7.75(d,J=8.7Hz,2H),7.53(d,J=8.7Hz,1H),7.45-7.40(m,2H),7.36-7.30(m,2H),7.07(d,J=8.1Hz,1H),4.30-4.22(m,3H),4.15-4.10(m,1H),3.87-3.80(m,2H),3.51(d,J=6.9Hz,2H),2.31-2.08(m,3H),1.91-1.77(m,5H),1.36(s,9H)。

[1442] 步骤5:(3R,6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-6-(((6-氨基螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)甲基)-12-环庚基-3,16,18-三甲基-15-丙基-19-(螺[3.3]庚烷-2-基甲基)-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-5,8,11,14,17-五酮(单独未知立体异构体1)

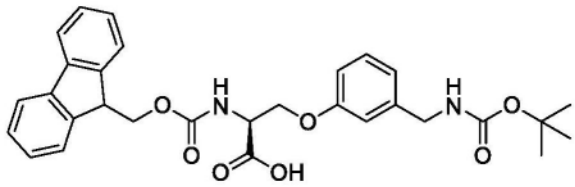
[1443] 按照与对化合物73所述那些类似的操作,制得标题化合物。LCMS(ESI):R_T(min)=2.11,$[M+H]^+$=800.6,方法=M;^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.54-8.18(m,1H),8.05-7.63(m,6H),7.35-7.29(m,1H),4.56-4.19(m,2H),4.09-4.01(m,1H),3.83-3.72(m,2H),3.57-3.50(m,2H),3.38-3.06(m,7H),2.92-2.86(m,1H),2.80-2.73(m,2H),2.33-1.95(m,13H),1.87-1.24(m,26H),1.01-0.87(m,9H)。

[1444] 实施例167:(3R,6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-6-((3-(氨基甲基)苯

氧基)甲基)-12-环己基-19-己基-15-异丁基-3,16,18-三甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-5,8,11,14,17-五酮

[1445] 

[1446] 步骤1:(2S)-3-[3-[(叔丁氧基羰基氨基)甲基]苯氧基]-2-(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)丙酸

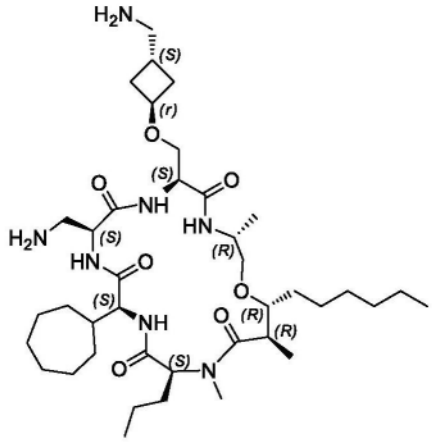
[1447] 

[1448] 按照与对化合物76,步骤1-4的合成所述那些类似的操作,采用N-[(3-溴苯基)甲基]氨甲酸叔丁基酯代替N-[(4-溴苯基)甲基]氨甲酸叔丁基酯,制得标题化合物。LCMS(ESI):$[M+H]^+$=533.4;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.89(d,J=8.4Hz,2H),7.75-7.66(m,3H),7.45-7.37(m,3H),7.33-7.28(m,2H),7.24-7.20(m,1H),6.83-6.75(m,3H),4.38-4.34(m,1H),4.31-4.29(m,2H),4.25-4.21(m,3H),4.10(d,J=4.8Hz,2H),1.39(s,9H)。

[1449] 步骤2:(3R,6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-6-((3-(氨基甲基)苯氧基)甲基)-12-环己基-19-己基-15-异丁基-3,16,18-三甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-5,8,11,14,17-五酮

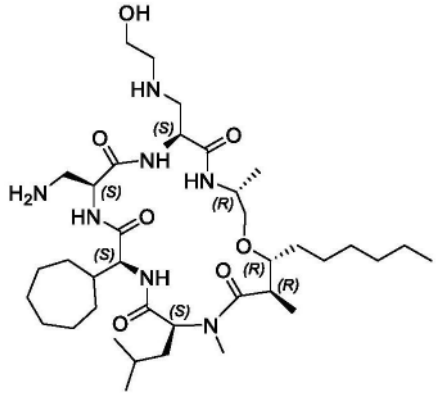
[1450] 按照与对化合物73所述那些类似的操作,制得标题化合物。LCMS(ESI):R_T(min)=2.15,$[M+H]^+$=772.5,方法=M;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.72-8.13(m,9H),7.63-7.57(m,1H),7.34-7.30(m,1H),7.06-7.02(m,2H),6.96-6.90(m,1H),4.64-4.58(m,1H),4.40-4.12(m,3H),4.00-3.60(m,8H),3.32-3.15(m,5H),3.10-2.92(m,2H),2.80-2.71(m,2H),2.02-1.53(m,9H),1.49-0.85(m,27H)。

[1451] 实施例168:(3R,6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-6-(((1r,3S)-3-(氨基甲基)环丁氧基)甲基)-12-环庚基-19-己基-3,16,18-三甲基-15-丙基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-5,8,11,14,17-五酮

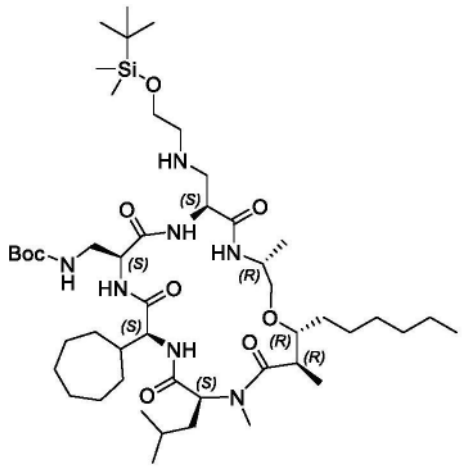
[1452] 

[1453] 按照与对化合物73所述那些类似的操作,采用中间体P2L,制得标题化合物。LCMS(ESI):R_T(min)=1.95,$[M+1]^+$=750.6,方法=M;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.66-8.39(m,1H),8.36-8.09(m,1H),8.02-7.82(m,4H),7.75-7.57(m,3H),7.36(d,J=8.5Hz,1H),4.69-4.13(m,2H),4.14-3.58(m,5H),3.30-2.83(m,9H),2.75(s,2H),2.43-2.14(m,2H),2.12-1.84(m,6H),1.85-1.16(m,25H),1.06-0.74(m,12H)。

[1454] 实施例169:(3R,6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-环庚基-19-己基-6-(((2-羟基乙基)氨基)甲基)-15-异丁基-3,16,18-三甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-5,8,11,14,17-五酮

[1455] 

[1456] 步骤1:N-[[(3R,6S,9S,12S,15S,18R,19R)-6-[[2-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基乙基氨基]甲基]-12-环庚基-19-己基-15-异丁基-3,16,18-三甲基-5,8,11,14,17-五氧代-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-9-基]甲基]氨甲酸叔丁基酯

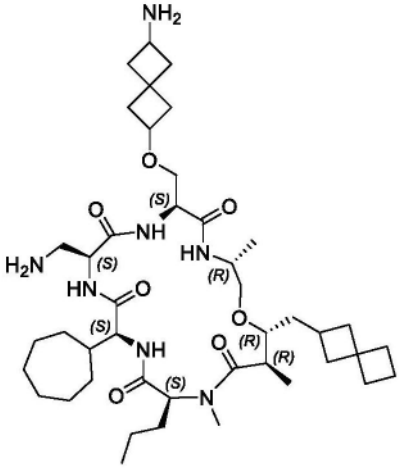
[1457] 

[1458] 将N-[[(3R,6S,9S,12S,15S,18R,19R)-6-(氨基甲基)-12-环庚基-19-己基-15-异丁基-3,16,18-三甲基-5,8,11,14,17-五氧代-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-9-基]甲基]氨甲酸叔丁基酯(206mg,0.264mmol)(化合物151,步骤2的合成)和2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙醛(48.6mg,0.279mmol)在DCM(200mL)中的溶液于室温搅拌2小时。然后加入$NaBH(OAc)_3$(109mg,0.517mmol)。反应混合物于室温搅拌另外2小时,然后真空蒸发。残余物经反相快速色谱法用乙腈/水(90/10)洗脱纯化,得到标题化合物(103.4mg,41.6%产率),为白色固体。LCMS(ESI):$[M+H]^+$=938.6。

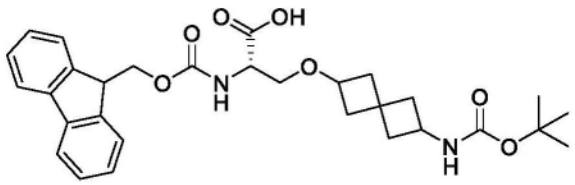
[1459] 步骤2:(3R,6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-环庚基-19-己基-6-(((2-羟基乙基)氨基)甲基)-15-异丁基-3,16,18-三甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-5,8,11,14,17-五酮

[1460] 将冰冷的TFA(10mL)加入N-[[(3R,6S,9S,12S,15S,18R,19R)-6-[[2-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基乙基氨基]甲基]-12-环庚基-19-己基-15-异丁基-3,16,18-三甲基-5,8,11,14,17-五氧代-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-9-基]甲基]氨甲酸叔丁基酯(93.2mg,0.100mmol)中。所得混合物于0℃搅拌4小时,然后真空蒸发。残余物经反相HPLC纯化,得到标题化合物(23.8mg,25.2%产率),为白色固体。LCMS(ESI):R_T(min)=2.11,$[M+H]^+$=724.5,方法=M;^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.75-8.61(m,2H),8.59-8.31(m,2H),8.19-7.87(m,4H),7.52-7.39(m,1H),4.69-4.51(m,2H),4.29-4.19(m,1H),4.11-4.05(m,1H),3.90-3.83(m,2H),3.71-3.55(m,4H),3.30-3.21(m,9H),3.14-3.06(m,7H),2.95-2.75(m,3H),2.14-1.97(m,1H),1.78-1.18(m,20H),1.08-0.81(m,12H)。

[1461] 实施例170:(3R,6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-6-(((6-氨基螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)甲基)-12-环庚基-3,16,18-三甲基-15-丙基-19-(螺[3.3]庚烷-2-基甲基)-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-5,8,11,14,17-五酮(单独未知立体异构体2)

[1462] 

[1463] 步骤1.(2S)-3-[6-(叔丁氧基羰基氨基)螺[3.3]庚烷-2-基]氧基-2-(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)丙酸(单独未知立体异构体2)

[1464] 

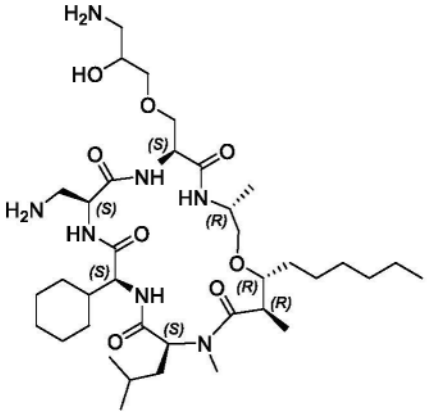
[1465] 将(2S)-3-[6-(叔丁氧基羰基氨基)螺[3.3]庚烷-2-基]氧基-2-(9H-芴-9-基甲氧

基羰基氨基)丙酸甲酯(来自化合物166,步骤3的峰2)(285mg,0.520mmol)按照在化合物166,步骤4的合成中所述相同的方法进行氢化,得到标题化合物(206mg,74.2%产率),为白色固体。LCMS(ESI):$[M+H]^+$=537.3;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.90(d,J=8.4Hz,2H),7.73(d,J=8.7Hz,2H),7.45-7.40(m,2H),7.36-7.30(m,2H),7.20(br,1H),7.07(d,J=8.1Hz,1H),4.35-4.22(m,3H),4.07-4.00(m,1H),3.85-3.77(m,2H),3.51(d,J=6.9Hz,2H),2.31-2.08(m,3H),1.91-1.77(m,5H),1.35(s,9H)。

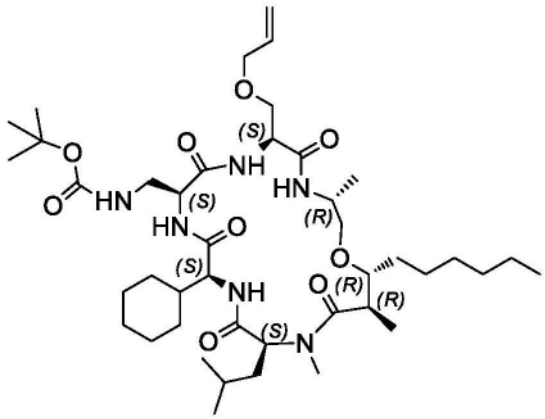
[1466] 步骤2:(3R,6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-6-(((6-氨基螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)甲基)-12-环庚基-3,16,18-三甲基-15-丙基-19-(螺[3.3]庚烷-2-基甲基)-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-5,8,11,14,17-五酮(单独未知立体异构体2)

[1467] 按照与对化合物73所述那些类似的操作,制得标题化合物。LCMS(ESI):R_T(min)=2.10,$[M+H]^+$=800.5,方法=M;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.54-8.18(m,1H),8.08-7.65(m,7H),7.35-7.30(m,1H),4.56-4.22(m,2H),4.12-4.05(m,1H),3.87-3.80(m,2H),3.57-3.53(m,1H),3.38-3.14(m,7H),2.94-2.92(m,1H),2.86-2.73(m,2H),2.33-1.96(m,13H),1.89-1.24(m,26H),1.01-0.87(m,9H)。

[1468] 实施例173:(3R,6S,9S,12S,15S,18R,19R)-6-((3-氨基-2-羟基丙氧基)甲基)-9-(氨基甲基)-12-环己基-19-己基-15-异丁基-3,16,18-三甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-5,8,11,14,17-五酮

[1469] 

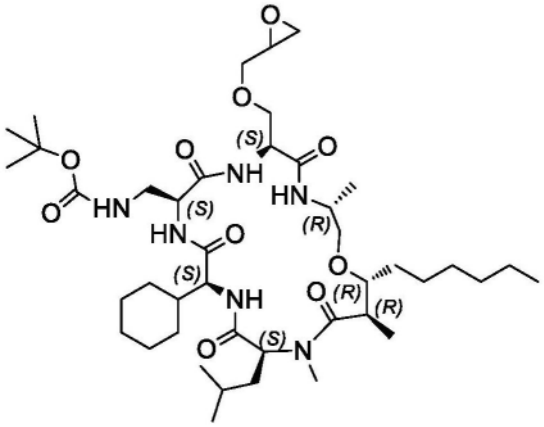
[1470] 步骤1:(((3R,6S,9S,12S,15S,18R,19R)-6-((烯丙基氧基)甲基)-12-环己基-19-己基-15-异丁基-3,16,18-三甲基-5,8,11,14,17-五氧代-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-9-基)甲基)氨甲酸叔丁基酯

[1471] 

[1472] 按照与对实施例81,步骤2-4所述那些类似的操作,用市售Fmoc-L-Ser(O-烯丙

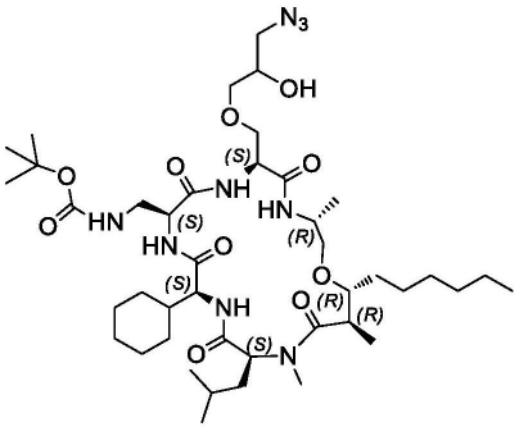
基)-OH代替中间体P2D,制得标题化合物。LCMS(ESI):[M+H]$^+$=807.4。

[1473] 步骤2:N-[[(3R,6S,9S,12S,15S,18R,19R)-12-环己基-19-己基-15-异丁基-3,16,18-三甲基-6-(环氧乙烷-2-基甲氧基甲基)-5,8,11,14,17-五氧代-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-9-基]甲基]氨甲酸叔丁基酯

[1474] 

[1475] 于0℃向(((3R,6S,9S,12S,15S,18R,19R)-6-((烯丙基氧基)甲基)-12-环己基-19-己基-15-异丁基-3,16,18-三甲基-5,8,11,14,17-五氧代-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-9-基)甲基)氨甲酸叔丁基酯(200mg,0.250mmol)在1,2-二氯乙烷(15mL)中的溶液中加入3-氯过苯甲酸(427.8mg,2.48mmol)在1,2-二氯乙烷(1.0mL)中的溶液。反应混合物于25℃搅拌过夜。加入另外量的3-氯过苯甲酸(428mg,2.48mmol),反应混合物于25℃搅拌另外6小时。于0℃加入饱和Na_2CO_3水溶液(10mL)。所得溶液用DCM(30mLx3)萃取。合并有机层,经无水硫酸钠干燥,真空蒸发,得到标题化合物(165mg),其未经纯化进行下一步骤。LCMS(ESI):[M+H]$^+$=823.5。

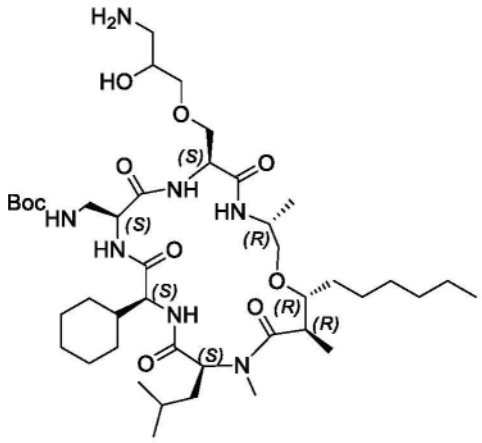
[1476] 步骤3:N-[[(3R,6S,9S,12S,15S,18R,19R)-6-[(3-叠氮基-2-羟基-丙氧基)甲基]-12-环己基-19-己基-15-异丁基-3,16,18-三甲基-5,8,11,14,17-五氧代-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-9-基]甲基]氨甲酸叔丁基酯

[1477] 

[1478] 向N-[[(3R,6S,9S,12S,15S,18R,19R)-12-环己基-19-己基-15-异丁基-3,16,18-三甲基-6-(环氧乙烷-2-基甲氧基甲基)-5,8,11,14,17-五氧代-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-9-基]甲基]氨甲酸叔丁基酯(165mg)在DMF(10mL)中的溶液中加入NaN_3(67.6mg,1.04mmol)。反应混合物于70℃搅拌20小时。反应混合物冷却至0℃,将水(60mL)滴加至反应混合物中。所得溶液用DCM(30mLx3)萃取,合并有机层,经硫酸钠干燥,减压蒸发,

得到标题化合物(130mg),为黄色油,其未经纯化进行下一步骤。LCMS(ESI):[M+H]$^+$=866.5。

[1479] 步骤4:N-[[(3R,6S,9S,12S,15S,18R,19R)-6-[(3-氨基-2-羟基-丙氧基)甲基]-12-环己基-19-己基-15-异丁基-3,16,18-三甲基-5,8,11,14,17-五氧代-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-9-基]甲基]氨甲酸叔丁基酯

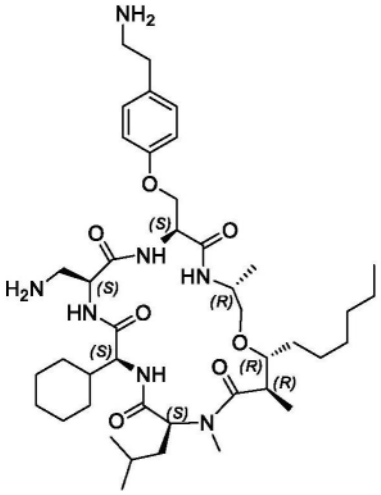
[1480] 

[1481] 在氮气下向N-[[(3R,6S,9S,12S,15S,18R,19R)-6-[(3-叠氮基-2-羟基-丙氧基)甲基]-12-环己基-19-己基-15-异丁基-3,16,18-三甲基-5,8,11,14,17-五氧代-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-9-基]甲基]氨甲酸叔丁基酯(120mg,0.138mmol)在乙醇(20mL)中的溶液中加入钯(136mg,10%载在炭上)。然后将混合物在H_2(3atm)下于室温搅拌2小时。反应混合物用EtOH(20mL)稀释,过滤。滤液减压蒸发,得到标题化合物(36.2mg),为棕色固体。LCMS(ESI):[M+H]$^+$=840.5。

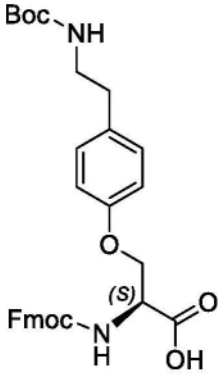
[1482] 步骤5:(3R,6S,9S,12S,15S,18R,19R)-6-((3-氨基-2-羟基丙氧基)甲基)-9-(氨基甲基)-12-环己基-19-己基-15-异丁基-3,16,18-三甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-5,8,11,14,17-五酮

[1483] 将N-[[(3R,6S,9S,12S,15S,18R,19R)-6-[(3-氨基-2-羟基-丙氧基)甲基]-12-环己基-19-己基-15-异丁基-3,16,18-三甲基-5,8,11,14,17-五氧代-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-9-基]甲基]氨甲酸叔丁基酯(31.2mg,0.0371mmol)和2,2,2-三氟乙酸(2mL)的混合物于0℃搅拌30分钟。所得混合物真空浓缩。残余物经反相HPLC纯化,得到标题化合物,为TFA盐(3.7mg,10.3%产率),为白色固体。LCMS(ESI):R_T=2.70分钟,[M+H]$^+$=740.6,方法=H;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.82-8.74(m,1H),8.32-8.25(m,1H),8.09-7.95(m,4H),7.79-7.70(m,3H),5.60-5.52(m,1H),4.49-4.38(m,1H),4.16-3.96(m,4H),3.94-3.62(m,5H),3.32-3.20(m,6H),3.09-2.67(m,8H),2.13-2.01(m,2H),1.95-1.51(m,7H),1.33-1.07(m,12H),0.98-0.86(m,17H)。

[1484] 实施例174:(3R,6S,9S,12S,15S,18R,19R)-6-((4-(2-氨基乙基)苯氧基)甲基)-9-(氨基甲基)-12-环己基-19-己基-15-异丁基-3,16,18-三甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-5,8,11,14,17-五酮

[1485] 

[1486] 步骤1:(S)-2-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-3-(4-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基)苯氧基)丙酸

[1487] 

[1488] 按照与对化合物76,步骤1-4的合成所述那些类似的操作,采用4-溴苯乙基氨甲酸叔丁基酯代替N-[(4-溴苯基)甲基]氨甲酸叔丁基酯,制得标题化合物。LCMS(ESI):$[M+H]^+$=547.2;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.88(d,J=8.4Hz,2H),7.72(d,J=8.4Hz,2H),7.42-7.38(m,3H),7.34-7.26(m,2H),7.08(d,J=8.4Hz,2H),6.86-6.82(m,3H),4.31-4.17(m,6H),3.10-3.05(m,2H),2.61(t,J=6.9Hz,2H),1.36(s,9H)。

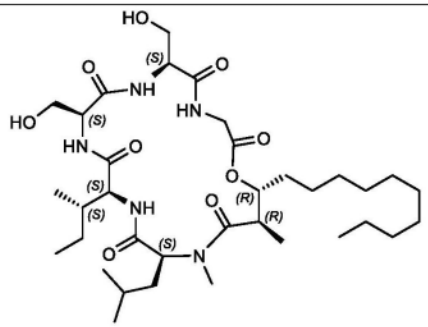
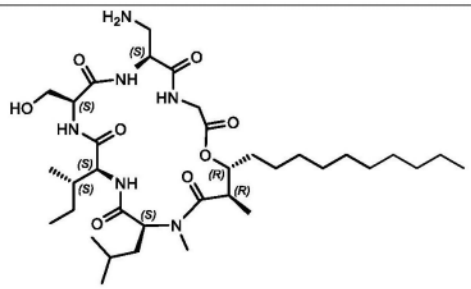
[1489] 步骤2:(3R,6S,9S,12S,15S,18R,19R)-6-((4-(2-氨基乙基)苯氧基)甲基)-9-(氨基甲基)-12-环己基-19-己基-15-异丁基-3,16,18-三甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-5,8,11,14,17-五酮

[1490] 按照与对化合物73所述那些类似的操作,制得标题化合物。LCMS(ESI):R_T(min)=2.12,$[M+H]^+$=786.5,方法=M;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.30-7.56(m,8H),7.16(d,J=8.4Hz,2H),6.91-6.88(m,2H),4.74-4.62(m,1H),4.39-4.12(m,3H),4.08-3.72(m,3H),3.16-2.72(m,10H),2.18-1.53(m,11H),1.48-1.25(m,12H),1.08-0.85(m,19H)。

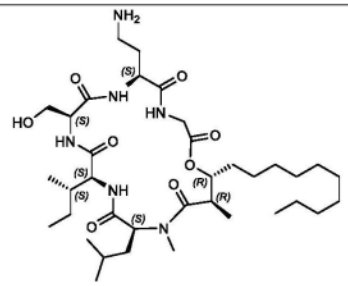
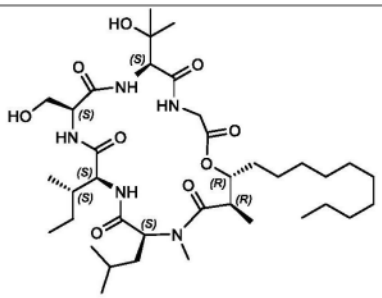
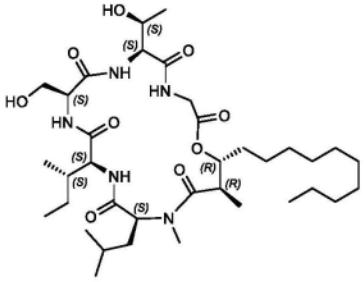
[1491] 按照与上述实施例中所述类似的操作,替代以适当的Fmoc-保护的氨基酸、中间体1-8中的一个或多个和/或指示的中间体#,制备了表5中列出的实施例。

[1492] 表5

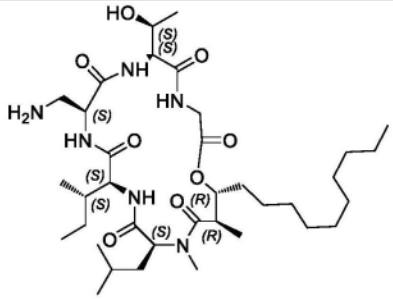
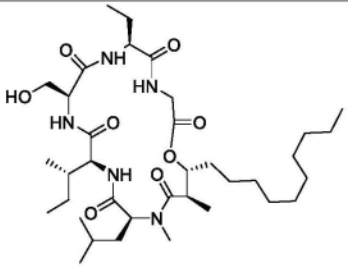
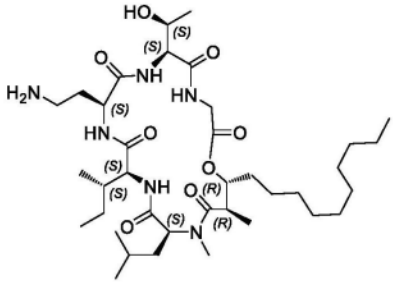
[1493]

实施例	结构/名称	LCMS $[M+H]^+$	LCMS R_T (min), 方法	合成方法/实施例# (中间体#)
18	 (6S,9S,12S,15S,18R,19R)-12-((S)-仲丁基)-19-癸基-6,9-双(羟基甲基)-15-异丁基-16,18-二甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮	698.4	6.747, A	1
19	 (6S,9S,12S,15S,18R,19R)-6-(氨基甲基)-12-((S)-仲丁基)-19-癸基-9-(羟基甲基)-15-异丁基-16,18-二甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮	697.4	14.28, F	8

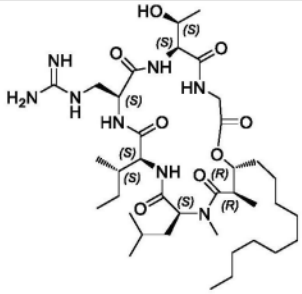
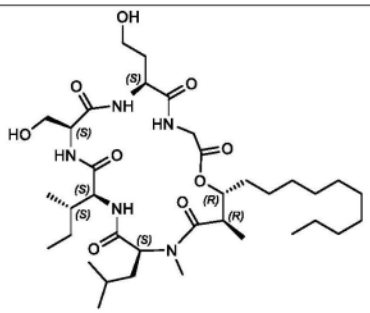
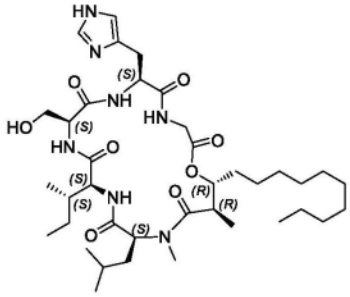
[1494]

20	 (6S,9S,12S,15S,18R,19R)-6-(2-氨基乙基)-12-((S)-仲丁基)-19-癸基-9-(羟基甲基)-15-异丁基-16,18-二甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮	711.5	14.34, F	8
21	 (6S,9S,12S,15S,18R,19R)-12-((S)-仲丁基)-19-癸基-9-(羟基甲基)-6-(2-羟基丙烷-2-基)-15-异丁基-16,18-二甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮	726.5	7.161, A	1
22	 (6S,9S,12S,15S,18R,19R)-12-((S)-仲丁基)-19-癸基-6-((S)-1-羟基乙基)-9-(羟基甲基)-15-异丁基-16,18-二甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮	712.4	6.923, A	8

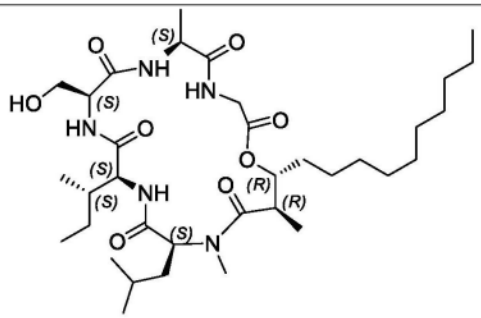
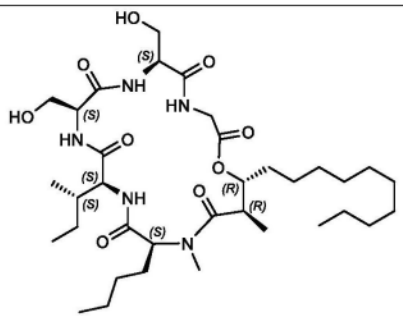
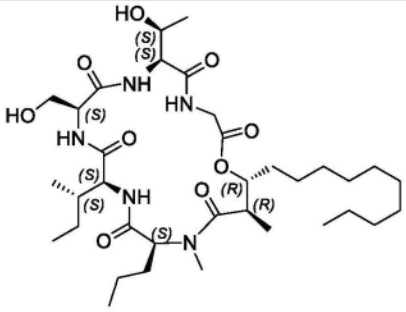
[1495]

23	 (6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-((S)-仲丁基)-19-癸基-6-((S)-1-羟基乙基)-15-异丁基-16,18-二甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮	711.4	5.37, A	28 (步骤 1-5) & 3 (步骤 3)
24	 (6S,9S,12S,15S,18R,19R)-12-((S)-仲丁基)-19-癸基-6-乙基-9-(羟基甲基)-15-异丁基-16,18-二甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮	696.4	19.32, F	28
25	 (6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(2-氨基乙基)-12-((S)-仲丁基)-19-癸基-6-((S)-1-羟基乙基)-15-异丁基-16,18-二甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮	725.5	5.43, A	26

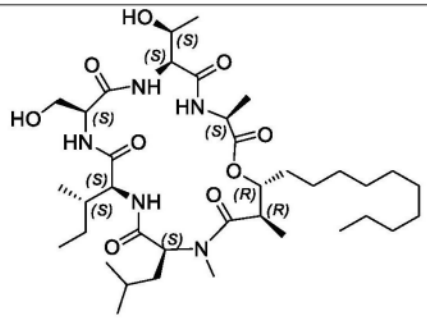
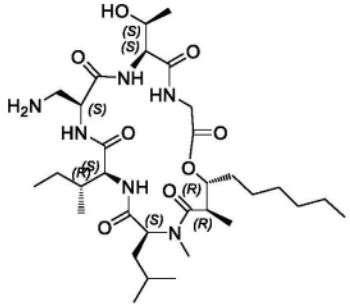
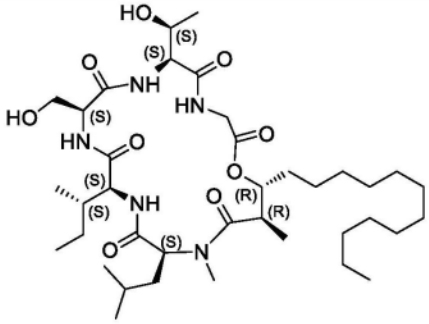
[1496]

26	 1-(((6S,9S,12S,15S,18R,19R)-12-((S)-仲丁基)-19-癸基-6-((S)-1-羟基乙基)-15-异丁基-16,18-二甲基-2,5,8,11,14,17-六氧代-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-9-基)甲基)胍	7753.5	55.46, A	28 (步骤 1-5) & 3 (步骤 3)
27	 (6S,9S,12S,15S,18R,19R)-12-((S)-仲丁基)-19-癸基-6-(2-羟基乙基)-9-(羟基甲基)-15-异丁基-16,18-二甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮	712.4	6.747, A	1
29	 (6S,9S,12S,15S,18R,19R)-6-((1H-咪唑-4-基)甲基)-12-((S)-仲丁基)-19-癸基-9-(羟基甲基)-15-异丁基-16,18-二甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮	748.5	1.94, C	1

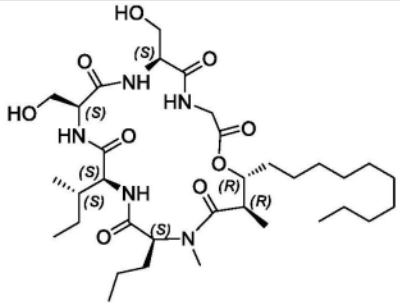
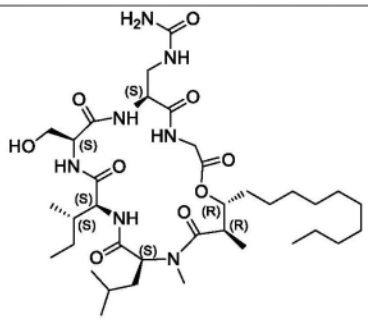
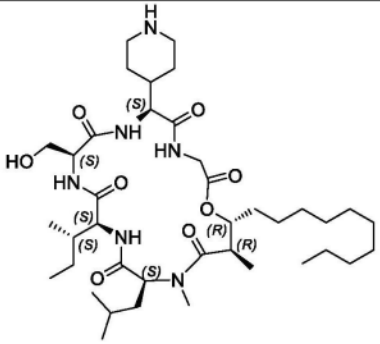
[1497]

30	 (6S,9S,12S,15S,18R,19R)-12-((S)-仲丁基)-19-癸基-9-(羟基甲基)-15-异丁基-6,16,18-三甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮	682.6	2.18, G	1
31	 (6S,9S,12S,15S,18R,19R)-12-((S)-仲丁基)-15-丁基-19-癸基-6,9-双(羟基甲基)-16,18-二甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮	698.5	6.726, A	1
32	 (6S,9S,12S,15S,18R,19R)-12-((S)-仲丁基)-19-癸基-6-((S)-1-羟基乙基)-9-(羟基甲基)-16,18-二甲基-15-丙基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮	698.5	2.28, C	1

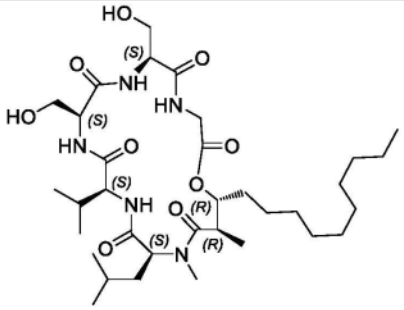
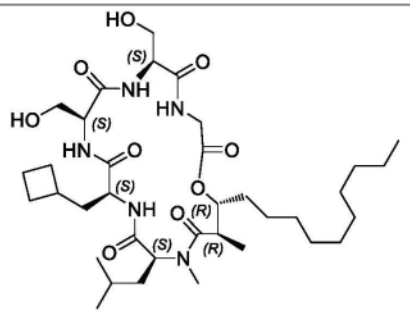
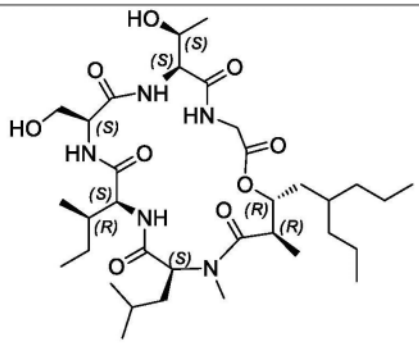
[1498]

33	 (6S,9S,12S,15S,18R,19R)-12-((S)-仲丁基)-19-十二烷基-6-((S)-1-羟基乙基)-9-(羟基甲基)-15-异丁基-16,18-二甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮	726.5	2.38, C	1
34	 (6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-((R)-仲丁基)-19-己基-6-((S)-1-羟基乙基)-15-异丁基-16,18-二甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮	655.5	4.53, A	26
35	 (6S,9S,12S,15S,18R,19R)-12-((S)-仲丁基)-19-十二烷基-6-((S)-1-羟基乙基)-9-(羟基甲基)-15-异丁基-16,18-二甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮	740.5	3.05, I	1 (T3)

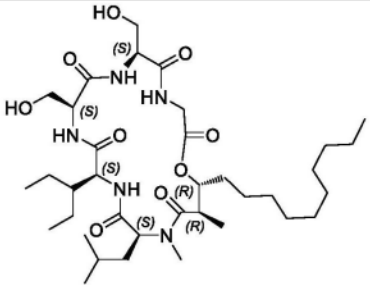
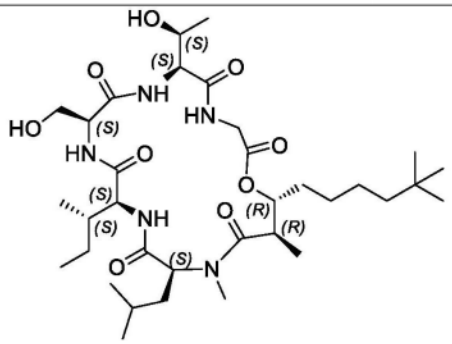
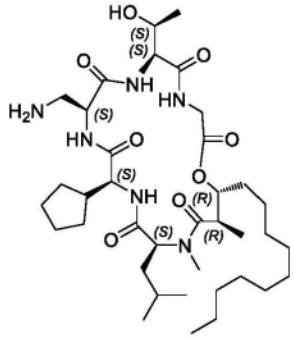
[1499]

36	 (6S,9S,12S,15S,18R,19R)-12-((S)-仲丁基)-19-癸基-6,9-双(羟基甲基)-16,18-二甲基-15-丙基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮	684.5	2.23, C	1
37	 1-(((6S,9S,12S,15S,18R,19R)-12-((S)-仲丁基)-19-癸基-9-(羟基甲基)-15-异丁基-16,18-二甲基-2,5,8,11,14,17-六氧代-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-6-基)甲基)脲基(*脲基即 urethyl*)乙酸酯	740.5	2.27 C	3
38	 (6S,9S,12S,15S,18R,19R)-12-((S)-仲丁基)-19-癸基-9-(羟基甲基)-15-异丁基-16,18-二甲基-6-(哌啶-4-基)-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮	751.6	1.97, C	1

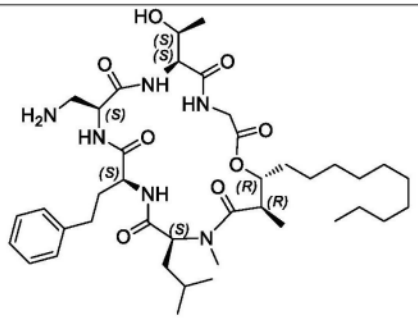
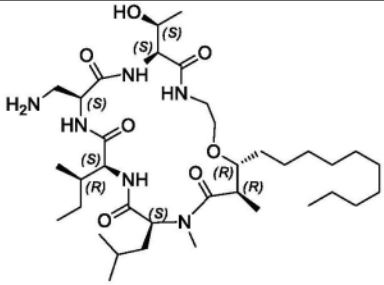
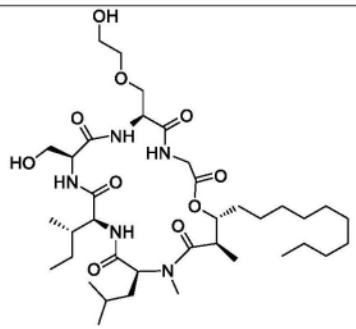
[1500]

39	 (6S,9S,12S,15S,18R,19R)-19-癸基-6,9-双(羟基甲基)-15-异丁基-12-异丙基-16,18-二甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮	684.5	6.53, A	1
41	 (6S,9S,12S,15S,18R,19R)-12-(环丁基甲基)-19-癸基-6,9-双(羟基甲基)-15-异丁基-16,18-二甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮	7710.47	6.63, E	11
42	 (6S,9S,12S,15S,18R,19R)-12-((R)-仲丁基)-6-((S)-1-羟基乙基)-9-(羟基甲基)-15-异丁基-16,18-二甲基-19-(2-丙基戊基)-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮	684.5	2.09, J	1 (T7)

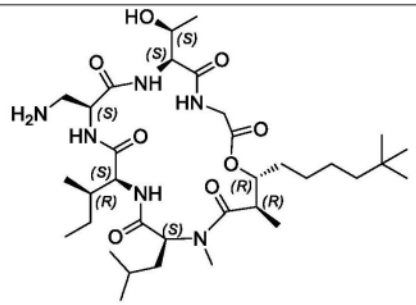
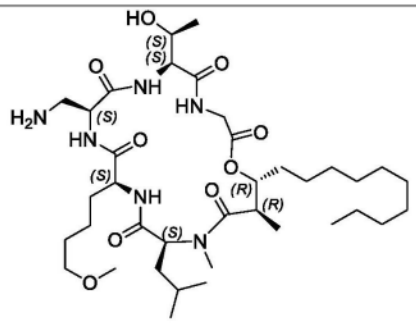
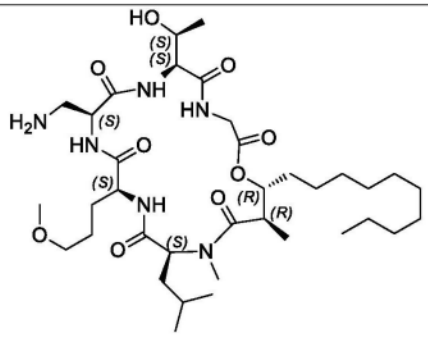
[1501]

43	 (6S,9S,12S,15S,18R,19R)-19-癸基-6,9-双(羟基甲基)-15-异丁基-16,18-二甲基-12-(戊烷-3-基)-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮	712.48	6.78, E	1
44	 (6S,9S,12S,15S,18R,19R)-12-((S)-仲丁基)-19-(5,5-二甲基己基)-6-((S)-1-羟基乙基)-9-(羟基甲基)-15-异丁基-16,18-二甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮	684.5	2.11, C	1 (T5)
45	 (6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-环戊基-19-癸基-6-((S)-1-羟基乙基)-15-异丁基-16,18-二甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮	7723.5	5.43, E	53

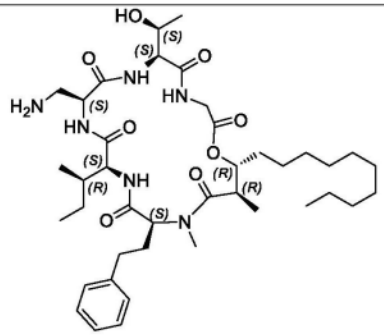
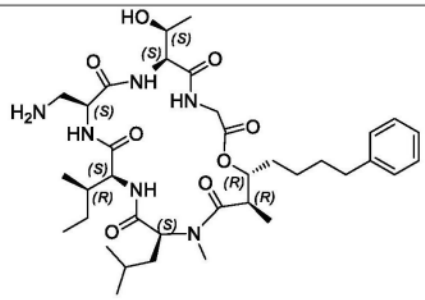
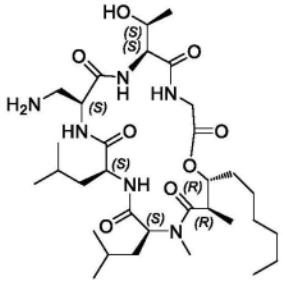
[1502]

46	 (6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-19-癸基-6-((S)-1-羟基乙基)-15-异丁基-16,18-二甲基-12-苯乙基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮	759.5	2.09, C	1
47	 (6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-((R)-仲丁基)-19-癸基-6-((S)-1-羟基乙基)-15-异丁基-16,18-二甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-5,8,11,14,17-五酮	697.6	2.06, C	57
48	 (6S,9S,12S,15S,18R,19R)-12-((S)-仲丁基)-19-癸基-6-((2-羟基乙氧基)甲基)-9-(羟基甲基)-15-异丁基-16,18-二甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮	742.5	2.26, C	1 (P2A)

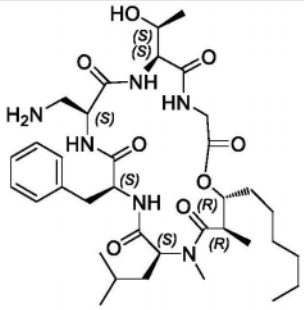
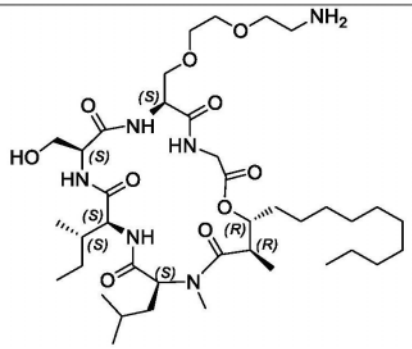
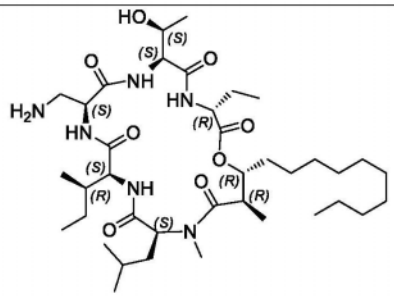
[1503]

49	 (6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-((R)-仲丁基)-19-(5,5-二甲基己基)-6-((S)-1-羟基乙基)-15-异丁基-16,18-二甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮	683.6	1.86, C	1 (T5)
50	 (6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-19-癸基-6-((S)-1-羟基乙基)-15-异丁基-12-(4-甲氧基丁基)-16,18-二甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮	741.6	1.99, C	1
87	 (6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-19-癸基-6-((S)-1-羟基乙基)-15-异丁基-12-(3-甲氧基丙基)-16,18-二甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮	727.5	1.96, C	1

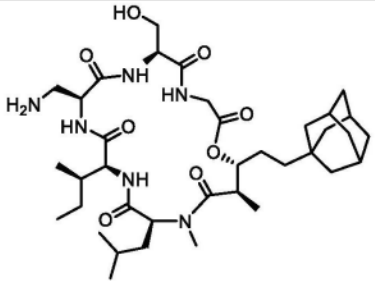
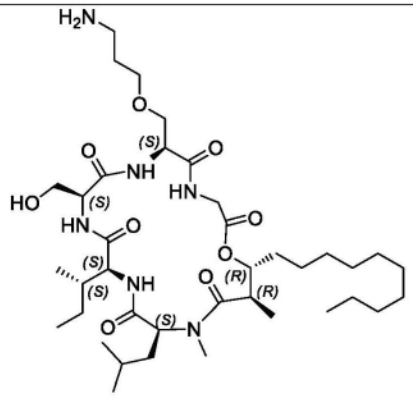
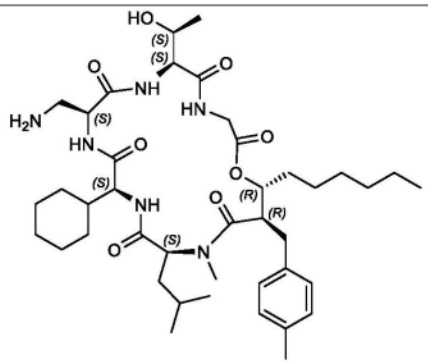
[1504]

88	 (6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-((R)-仲丁基)-19-癸基-6-((S)-1-羟基乙基)-16,18-二甲基-15-苯乙基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮	759.5	2.12, C	1
89	 (6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-((R)-仲丁基)-6-((S)-1-羟基乙基)-15-异丁基-16,18-二甲基-19-(4-苯基丁基)-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮	703.4	1.75, C	1
90	 (6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-19-己基-6-((S)-1-羟基乙基)-12,15-二异丁基-16,18-二甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮	655.5	4.57 A	1

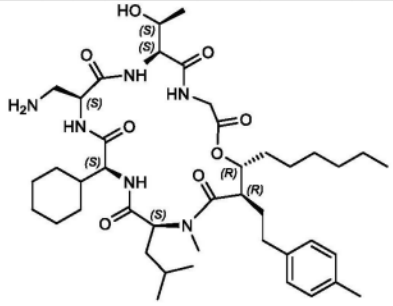
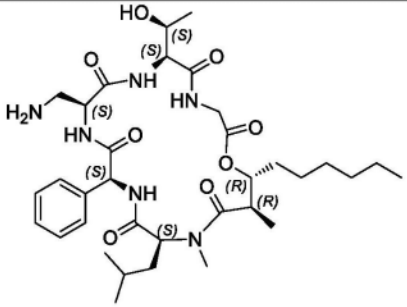
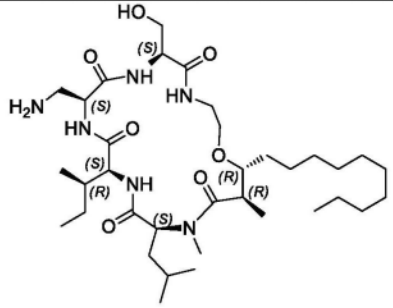
[1505]

91	 (6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-苄基-19-己基-6-((S)-1-羟基乙基)-15-异丁基-16,18-二甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮	689.5	4.56 A	1
92	 (6S,9S,12S,15S,18R,19R)-6-((2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)甲基)-12-((S)-仲丁基)-19-癸基-9-(羟基甲基)-15-异丁基-16,18-二甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮	785.5	1.98, C	3 (P2G)
93	 (3R,6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-((R)-仲丁基)-19-癸基-3-乙基-6-((S)-1-羟基乙基)-15-异丁基-16,18-二甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮	739.6	2.13 C	1

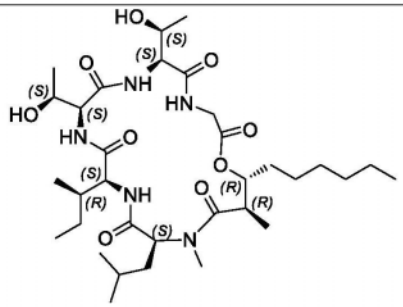
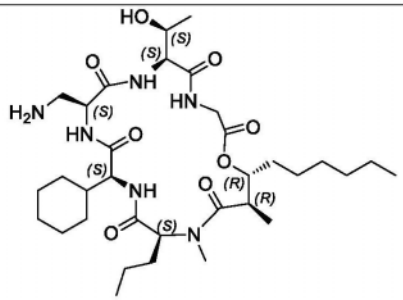
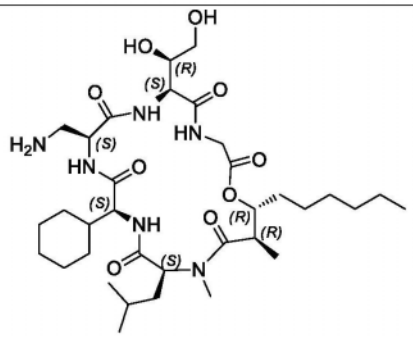
[1506]

94	 (6*S*,9*S*,12*S*,15*S*,18*R*,19*R*)-19-(2-((1r,3*S*)-金刚烷-1-基)乙基)-9-(氨基甲基)-12-((*R*)-仲丁基)-6-(羟基甲基)-15-异丁基-16,18-二甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮	719.5	5.059, A	63
95	 (6S,9S,12S,15S,18R,19R)-6-((3-氨基丙氧基)甲基)-12-((S)-仲丁基)-19-癸基-9-(羟基甲基)-15-异丁基-16,18-二甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮	755.5	2.00, C	3
96	 (6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-环己基-19-己基-6-((S)-1-羟基乙基)-15-异丁基-16-甲基-18-(4-甲基苄基)-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮	771.4	5.384, A	54

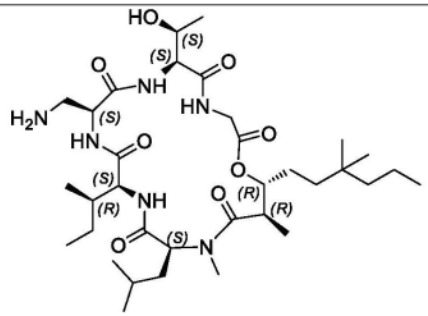
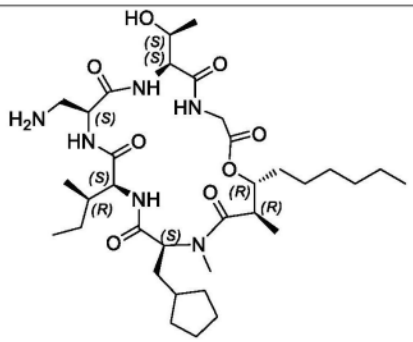
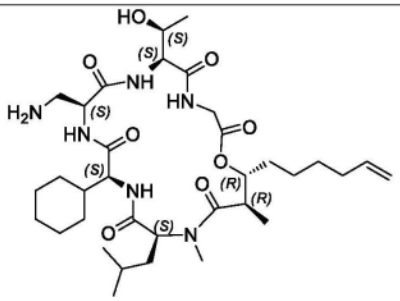
[1507]

97	 (6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-环己基-19-己基-6-((S)-1-羟基乙基)-15-异丁基-16-甲基-18-(4-甲基苯乙基)-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮	785.4	5.56, A	54
98	 (6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-19-己基-6-((S)-1-羟基乙基)-15-异丁基-16,18-二甲基-12-苯基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮	675.4	1.77 C	1
99	 (6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-((R)-仲丁基)-19-癸基-6-(羟基甲基)-15-异丁基-16,18-二甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-5,8,11,14,17-五酮	683.6	2.10, C	57

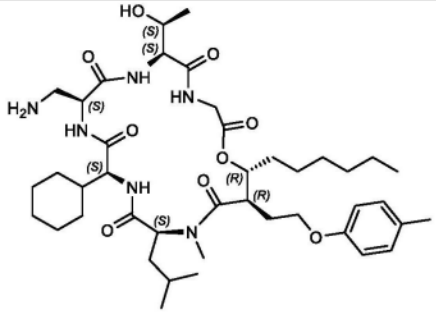
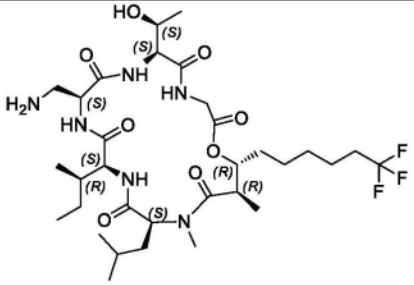
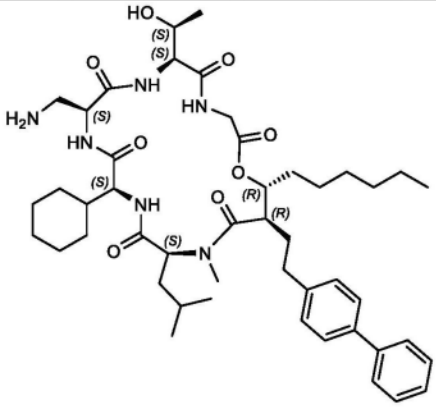
[1508]

100	 (6S,9S,12S,15S,18R,19R)-12-((R)-仲丁基)-19-己基-6,9-双((S)-1-羟基乙基)-15-异丁基-16,18-二甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮	670.4	1.98, C	1
101	 (6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-环己基-19-己基-6-((S)-1-羟基乙基)-16,18-二甲基-15-丙基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮	667.5	1.72, C	1
102	 (6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-环己基-6-((R)-1,2-二羟基乙基)-19-己基-15-异丁基-16,18-二甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮	697.4	1.72, C	3 (P2J)

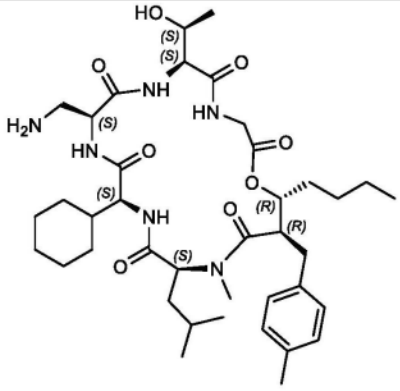
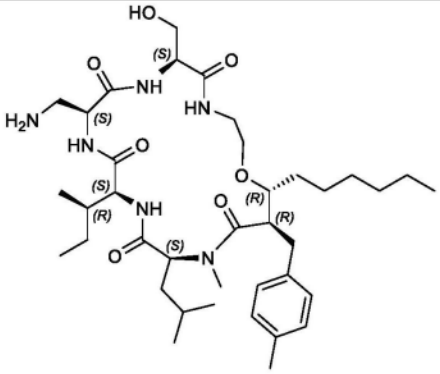
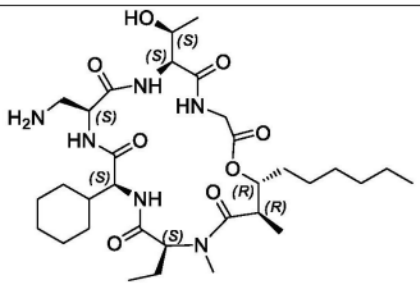
[1509]

103	 (6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-((R)-仲丁基)-19-(3,3-二甲基己基)-6-((S)-1-羟基乙基)-15-异丁基-16,18-二甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮	683.5	1.85, C	1 (T6)
104	 (6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-((R)-仲丁基)-15-(环戊基甲基)-19-己基-6-((S)-1-羟基乙基)-16,18-二甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮	681.4	1.83, C	1
105	 (6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-环己基-19-(己-5-烯-1-基)-6-((S)-1-羟基乙基)-15-异丁基-16,18-二甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮	679.4	1.73, C	3

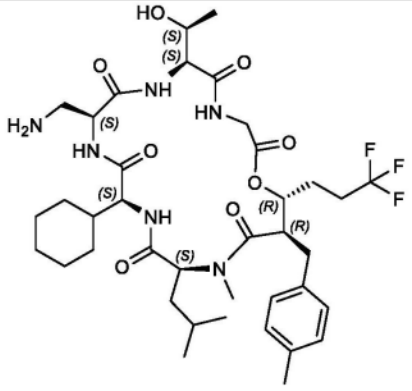
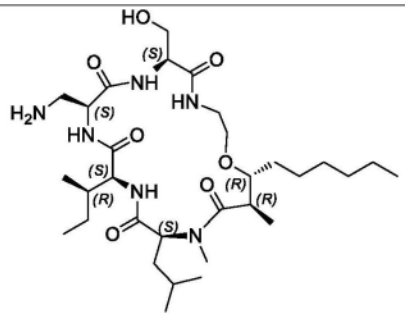
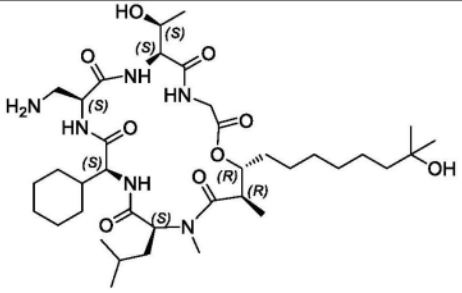
[1510]

106	 (6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-环己基-19-己基-6-((S)-1-羟基乙基)-15-异丁基-16-甲基-18-(2-(对甲苯基氧基)乙基)-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮	801.4	5.545, A	54
107	 (6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-((R)-仲丁基)-6-((S)-1-羟基乙基)-15-异丁基-16,18-二甲基-19-(6,6,6-三氟己基)-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮	709.4	1.69, C	1 (T4)
108	 (6S,9S,12S,15S,18R,19R)-18-(2-([1,1'-联苯基]-4-基)乙基)-9-(氨基甲基)-12-环己基-19-己基-6-((S)-1-羟基乙基)-15-异丁基-16-甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮	847.4	5.846, A	54

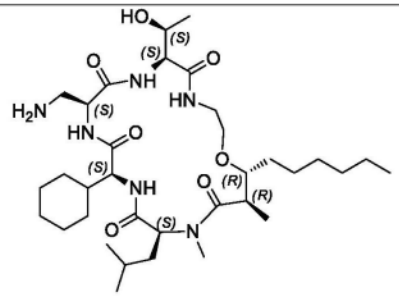
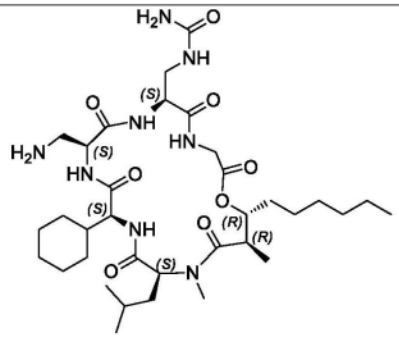
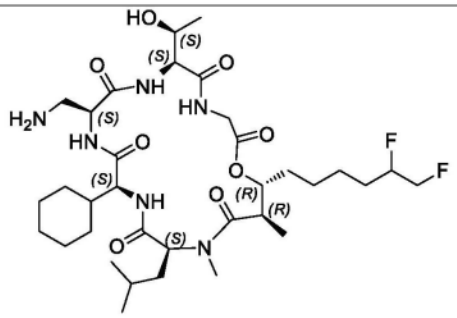
[1511]

109	 (6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-19-丁基-12-环己基-6-((S)-1-羟基乙基)-15-异丁基-16-甲基-18-(4-甲基苄基)-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮	743.3	4.961, A	54
110	 (6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-((R)-仲丁基)-19-己基-6-(羟基甲基)-15-异丁基-16-甲基-18-(4-甲基苄基)-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-5,8,11,14,17-五酮	717.4	5.266, A	57 和 54
111	 (6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-环己基-15-乙基-19-己基-6-((S)-1-羟基乙基)-16,18-二甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮	653.4	1.64, C	1

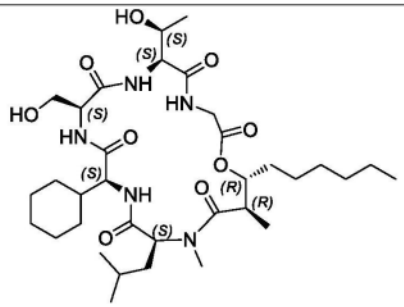
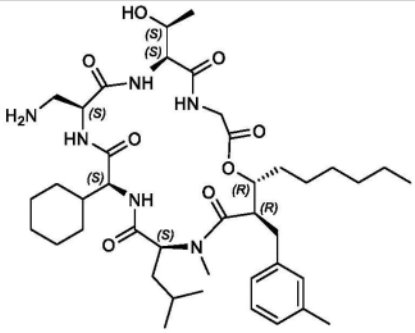
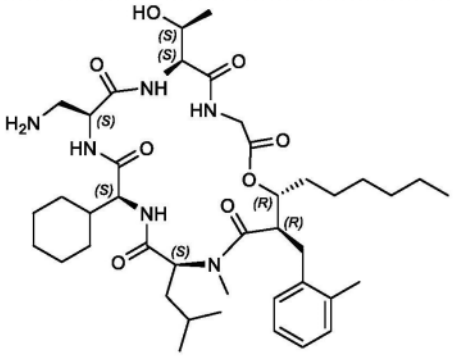
[1512]

112	 (6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-环己基-6-((S)-1-羟基乙基)-15-异丁基-16-甲基-18-(4-甲基苄基)-19-(3,3,3-三氟丙基)-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮	783.3	4.832, A	54
113	 (6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-((R)-仲丁基)-19-己基-6-(羟基甲基)-15-异丁基-16,18-二甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-5,8,11,14,17-五酮	627.4	1.69, C	57
114	 (6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-环己基-19-(7-羟基-7-甲基辛基)-6-((S)-1-羟基乙基)-15-异丁基-16,18-二甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮	739.5	1.61, C	1

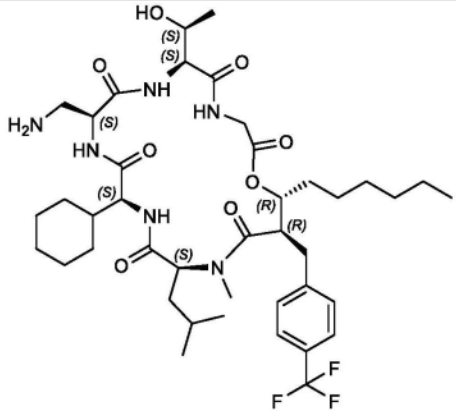
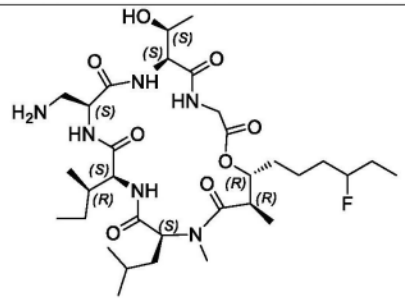
[1513]

115	 (6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-环己基-19-己基-6-((S)-1-羟基乙基)-15-异丁基-16,18-二甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-5,8,11,14,17-五酮	667.5	1.84, K	57
116	 1-(((6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-环己基-19-己基-15-异丁基-16,18-二甲基-2,5,8,11,14,17-六氧代-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-6-基)甲基)脲	709.4	1.72, C	1
117	 (6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-环己基-19-(5,6-二氟己基)-6-((S)-1-羟基乙基)-15-异丁基-16,18-二甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮	717.4	2.62, H	1 (T10)

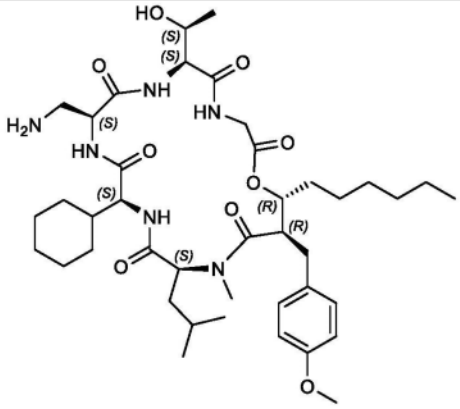
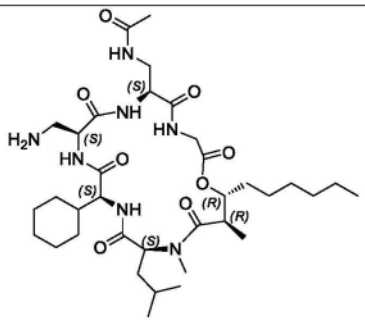
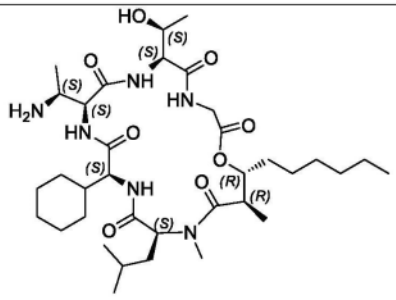
[1514]

118	 (6S,9S,12S,15S,18R,19R)-12-环己基-19-己基-6-((S)-1-羟基乙基)-9-(羟基甲基)-15-异丁基-16,18-二甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮	682.4	2.04, C	1
119	 (6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-环己基-19-己基-6-((S)-1-羟基乙基)-15-异丁基-16-甲基-18-(3-甲基苄基)-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮	771.4	5.35, A	54
120	 (6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-环己基-19-己基-6-((S)-1-羟基乙基)-15-异丁基-16-甲基-18-(2-甲基苄基)-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮	771.4	5.34, A	54

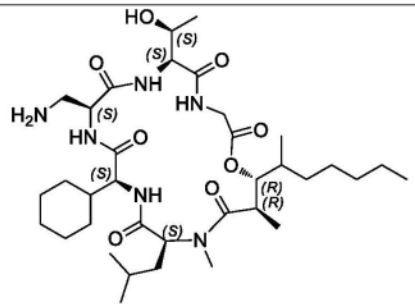
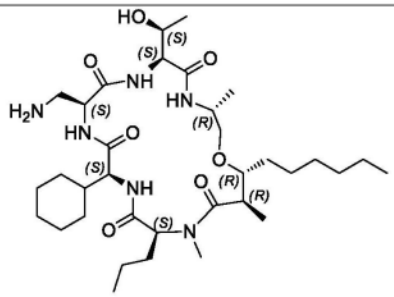
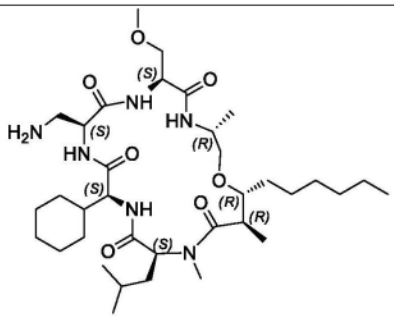
[1515]

121	 (6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-环己基-19-己基-6-((S)-1-羟基乙基)-15-异丁基-16-甲基-18-(4-(三氟甲基)苄基)-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮	825.3	5.39, A	54
122	 (6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-((R)-仲丁基)-19-(4-氟己基)-6-((S)-1-羟基乙基)-15-异丁基-16,18-二甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮	673.4	1.60, C	1 (T12)

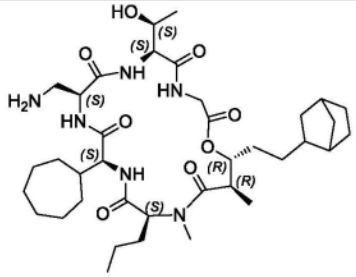
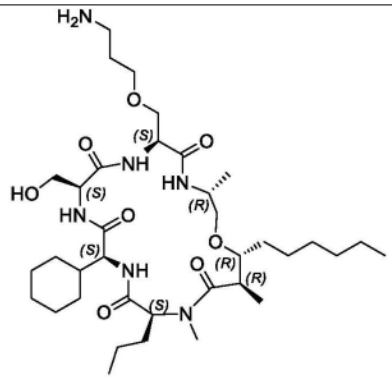
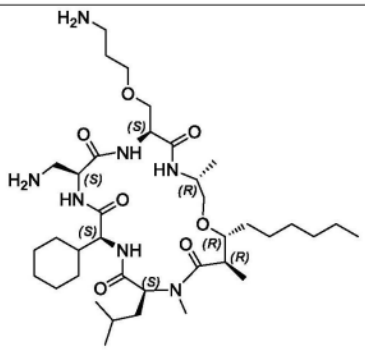
[1516]

123	 (6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-环己基-19-己基-6-((S)-1-羟基乙基)-15-异丁基-18-(4-甲氧基苄基)-16-甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮	787.4	5.11, A	54
124	 N-(((6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-环己基-19-己基-15-异丁基-16,18-二甲基-2,5,8,11,14,17-六氧代-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-6-基)甲基)乙酰胺	708.4	1.75, C	1 (P2K)
125	 (6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-((S)-1-氨基乙基)-12-环己基-19-己基-6-((S)-1-羟基乙基)-15-异丁基-16,18-二甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮	695.4	1.79, C	1

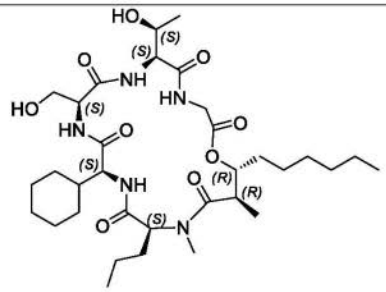
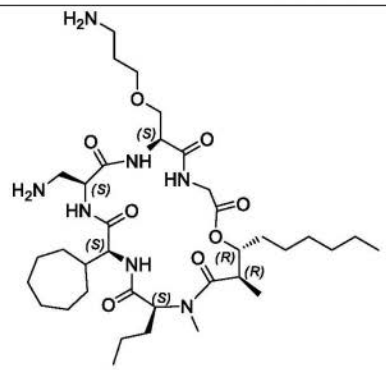
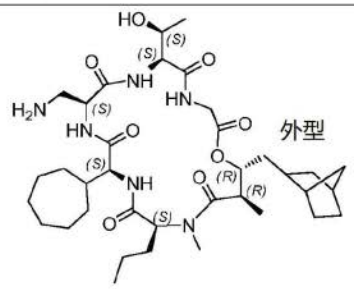
[1517]

126	 (6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-环己基-19-(庚烷-2-基)-6-((S)-1-羟基乙基)-15-异丁基-16,18-二甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮(单独未知立体异构体)	695.4	1.85, C	1 (T13)
127	 (3R,6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-环己基-19-己基-6-((S)-1-羟基乙基)-3,16,18-三甲基-15-丙基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-5,8,11,14,17-五酮	667.5	1.75, C	57
128	 (3R,6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-环己基-19-己基-15-异丁基-6-(甲氧基甲基)-3,16,18-三甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-5,8,11,14,17-五酮	681.5	1.89, C	57

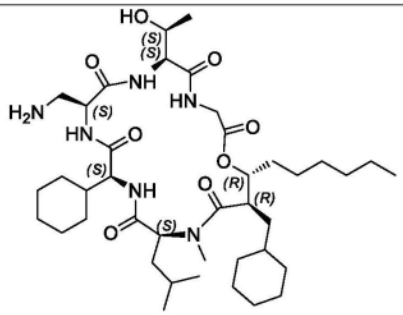
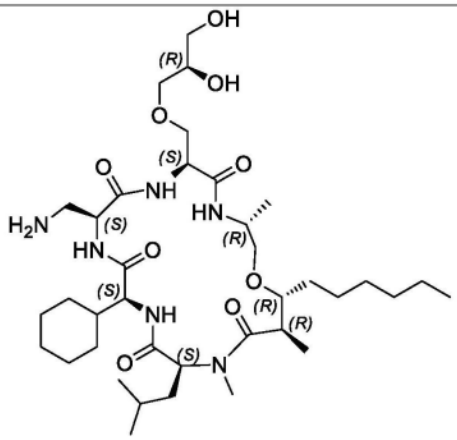
[1518]

129	 (6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-19-(2-(双环[2.2.1]庚烷-2-基)乙基)-12-环庚基-6-((S)-1-羟基乙基)-16,18-二甲基-15-丙基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮	719.4	1.78 C	60
130	 (3R,6S,9S,12S,15S,18R,19R)-6-((3-氨基丙氧基)甲基)-12-环己基-19-己基-9-(羟基甲基)-3,16,18-三甲基-15-丙基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-5,8,11,14,17-五酮	711.5	1.72, C	81
131	 (3R,6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-6-((3-氨基丙氧基)甲基)-12-环己基-19-己基-15-异丁基-3,16,18-三甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-5,8,11,14,17-五酮	724.5	1.60 C	81

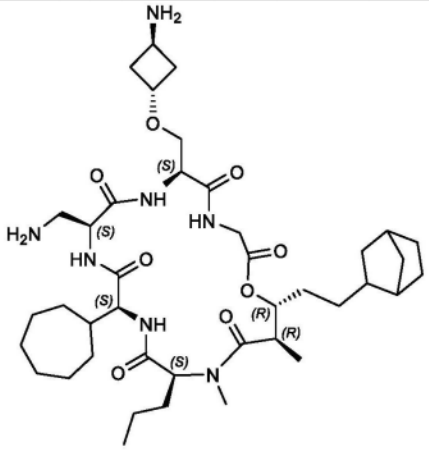
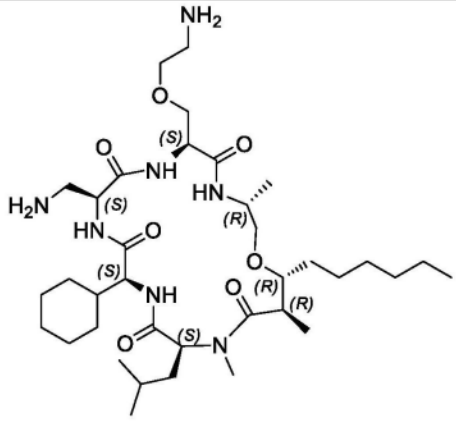
[1519]

132	 (6S,9S,12S,15S,18R,19R)-12-环己基-19-己基-6-((S)-1-羟基乙基)-9-(羟基甲基)-16,18-二甲基-15-丙基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮	668.4	1.94, C	1
133	 (6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-6-((3-氨基丙氧基)甲基)-12-环庚基-19-己基-16,18-二甲基-15-丙基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮	724.5	1.56, C	51
134	 (6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-19-(外型-双环[2.2.1]庚烷-2-基甲基)-12-环庚基-6-((S)-1-羟基乙基)-16,18-二甲基-15-丙基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮	705.4	1.76, C	62

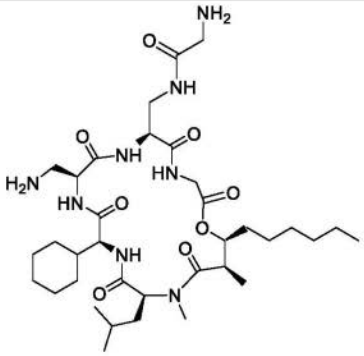
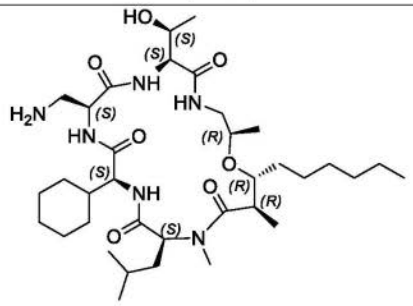
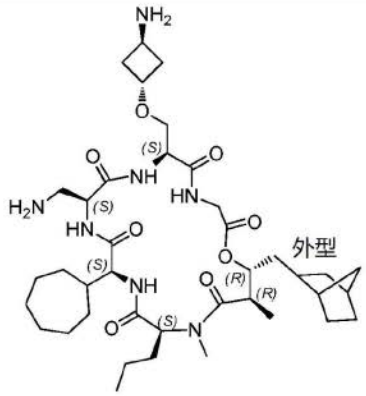
[1520]

135	 (6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-环己基-18-(环己基甲基)-19-己基-6-((S)-1-羟基乙基)-15-异丁基-16-甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮	763.5	2.16, C	1
136	 (3R,6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-环己基-6-(((R)-2,3-二羟基丙氧基)甲基)-19-己基-15-异丁基-3,16,18-三甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-5,8,11,14,17-五酮	741.5	1.75, C	67

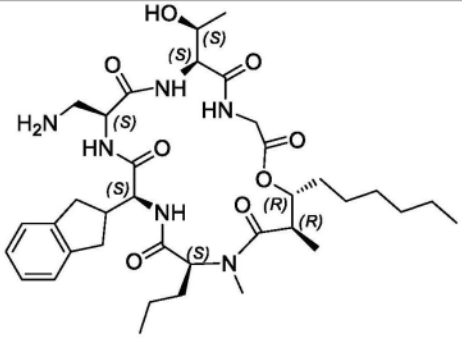
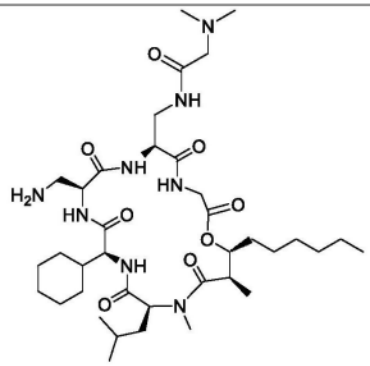
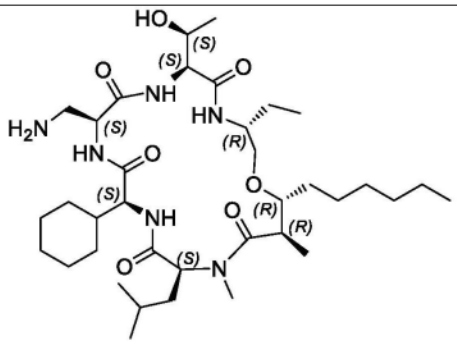
[1521]

137	 (6S,9S,12S,15S,18R,19R)-6-(((1r,3S)-3-氨基环丁氧基)甲基)-9-(氨基甲基)-19-(2-(双环[2.2.1]庚烷-2-基)乙基)-12-环庚基-16,18-二甲基-15-丙基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮	774.5	1.60 C	58 & 60
138	 (3R,6S,9S,12S,15S,18R,19R)-6-((2-氨基乙氧基)甲基)-9-(氨基甲基)-12-环己基-19-己基-15-异丁基-3,16,18-三甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-5,8,11,14,17-五酮	710.5	1.60, C	81 (P2B)

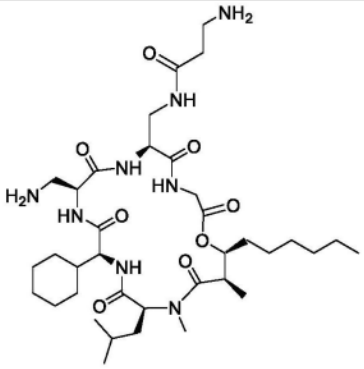
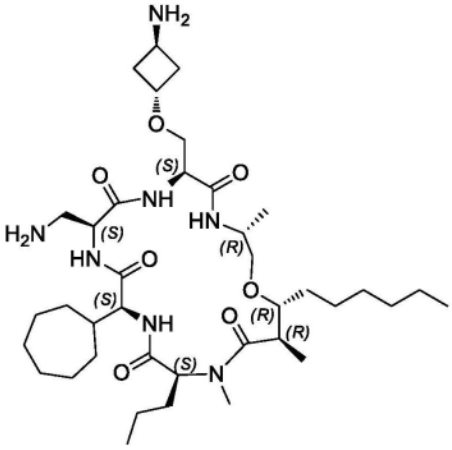
[1522]

139	 2-氨基-N-(((6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-环己基-19-己基-15-异丁基-16,18-二甲基-2,5,8,11,14,17-六氧代-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-6-基)甲基)乙酰胺	723.4	4.00, A	72
140	 (2R,6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-环己基-19-己基-6-((S)-1-羟基乙基)-15-异丁基-2,16,18-三甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-5,8,11,14,17-五酮	681.5	1.72, L	71
141	 (6S,9S,12S,15S,18R,19R)-6-(((1r,3S)-3-氨基环丁氧基)甲基)-9-(氨基甲基)-19-(外型-双环[2.2.1]庚烷-2-基甲基)-12-环庚基-16,18-二甲基-15-丙基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮	760.5	1.53 C	58 & 62

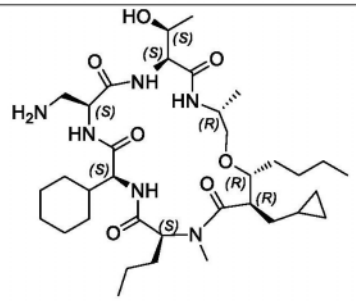
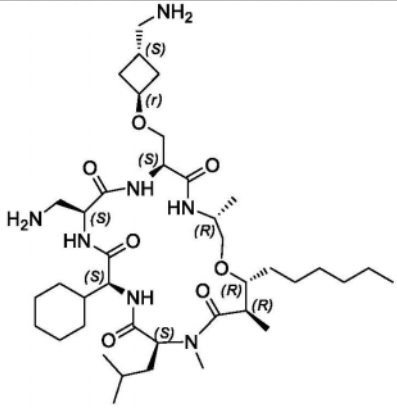
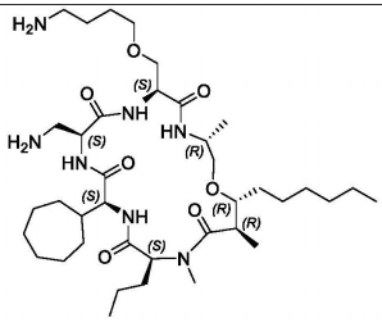
[1523]

142	 (6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-(2,3-二氢-1H-茚-2-基)-19-己基-6-((S)-1-羟基乙基)-16,18-二甲基-15-丙基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮	701.4	1.65, L	1
143	 N-(((6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-环己基-19-己基-15-异丁基-16,18-二甲基-2,5,8,11,14,17-六氧代-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-6-基)甲基)-2-(二甲基氨基)乙酰胺	751.5	4.17, A	72
144	 (3R,6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-环己基-3-乙基-19-己基-6-((S)-1-羟基乙基)-15-异丁基-16,18-二甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-5,8,11,14,17-五酮	695.5	1.80, L	57

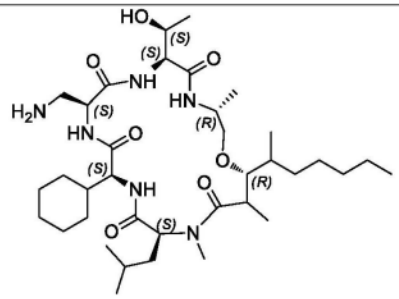
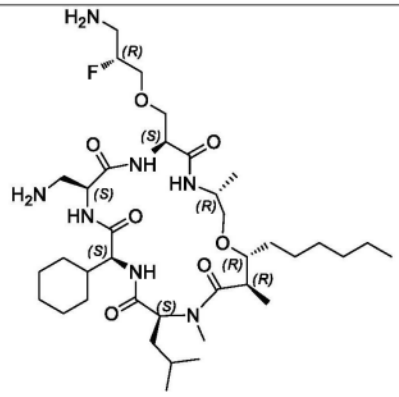
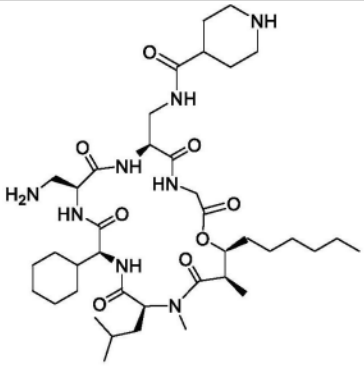
[1524]

145	 3-氨基-N-(((6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(氨基甲基)-12-环己基-19-己基-15-异丁基-16,18-二甲基-2,5,8,11,14,17-六氧代-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-6-基)甲基)丙酰胺	737.5	4.00, A	72
146	 (3R,6S,9S,12S,15S,18R,19R)-6-(((1r,3S)-3-氨基环丁氧基)甲基)-9-(氨基甲基)-12-环庚基-19-己基-3,16,18-三甲基-15-丙基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-5,8,11,14,17-五酮	736.6	1.52 C	73

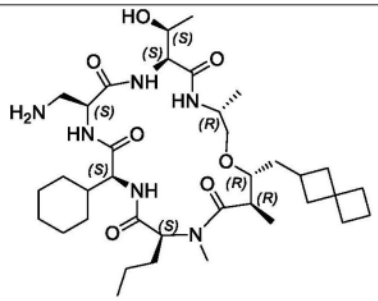
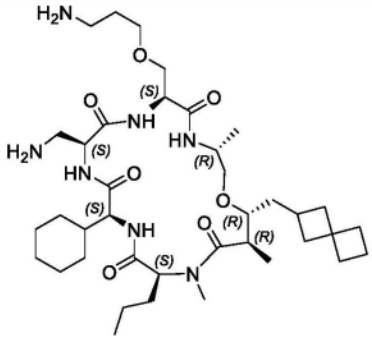
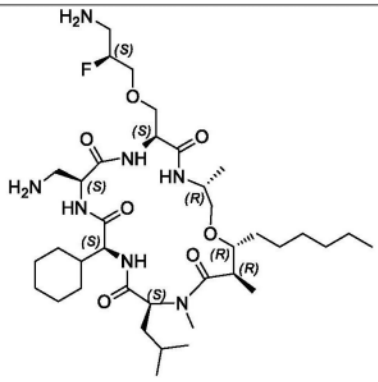
[1525]

147	 (3*R*,6*S*,9*S*,12*S*,15*S*,18*R*,19*R*)-9-(氨基甲基)-19-丁基-12-环己基-18-(环丙基甲基)-6-((S)-1-羟基乙基)-3,16-二甲基-15-丙基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-5,8,11,14,17-五酮	679.5	2.82, H	57
149	 (3*R*,6*S*,9*S*,12*S*,15*S*,18*R*,19*R*)-9-(氨基甲基)-6-(((1*r*,3*S*)-3-(氨基甲基)环丁氧基)甲基)-12-环己基-19-己基-15-异丁基-3,16,18-三甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-5,8,11,14,17-五酮	750.6	2.69, H	73 (P2L)
152	 (3*R*,6*S*,9*S*,12*S*,15*S*,18*R*,19*R*)-6-((4-氨基丁氧基)甲基)-9-(氨基甲基)-12-环庚基-19-己基-3,16,18-三甲基-15-丙基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-5,8,11,14,17-五酮	738.5	2.68, H	73

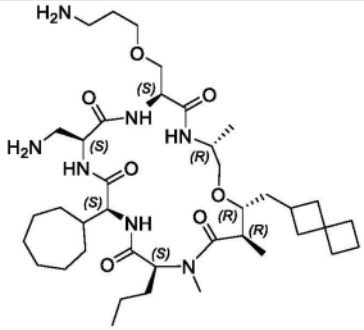
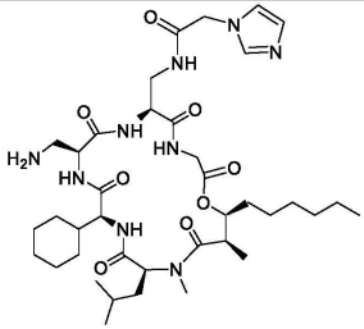
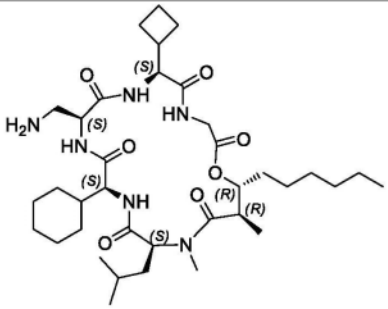
[1526]

153	 (3*R*,6*S*,9*S*,12*S*,15*S*,19*R*)-9-(氨基甲基)-12-环己基-19-(庚烷-2-基)-6-((*S*)-1-羟基乙基)-15-异丁基-3,16,18-三甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-5,8,11,14,17-五酮(非对映异构体的混合物)	695.5	3.28, H	57
154	 (3*R*,6*S*,9*S*,12*S*,15*S*,18*R*,19*R*)-6-(((*R*)-3-氨基-2-氟丙氧基)甲基)-9-(氨基甲基)-12-环己基-19-己基-15-异丁基-3,16,18-三甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-5,8,11,14,17-五酮	742.5	2.7, H	73
155	 *N*-[[(6*S*,9*S*,12*S*,15*S*,18*R*,19*R*)-9-(氨基甲基)-12-环己基-19-己基-15-异丁基-16,18-二甲基-2,5,8,11,14,17-六氧代-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-6-基]甲基]哌啶-4-甲酰胺	777.5	10.2, F	72

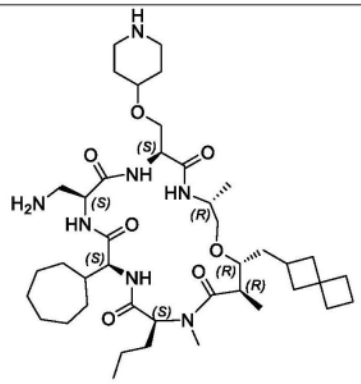
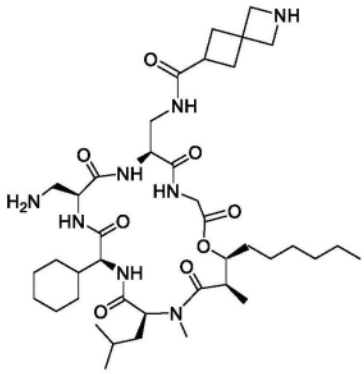
[1527]

156	 (3*R*,6*S*,9*S*,12*S*,15*S*,18*R*,19*R*)-9-(氨基甲基)-12-环己基-6-((*S*)-1-羟基乙基)-3,16,18-三甲基-15-丙基-19-(螺[3.3]庚烷-2-基甲基)-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-5,8,11,14,17-五酮	691.5	3.0, H	57
157	 (3*R*,6*S*,9*S*,12*S*,15*S*,18*R*,19*R*)-9-(氨基甲基)-6-((3-氨基丙氧基)甲基)-12-环己基-3,16,18-三甲基-15-丙基-19-(螺[3.3]庚烷-2-基甲基)-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-5,8,11,14,17-五酮	734.5	2.65, H	73
158	 (3*R*,6*S*,9*S*,12*S*,15*S*,18*R*,19*R*)-6-(((*S*)-3-氨基-2-氟丙氧基)甲基)-9-(氨基甲基)-12-环己基-19-己基-15-异丁基-3,16,18-三甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-5,8,11,14,17-五酮	742.5	2.7, H	73

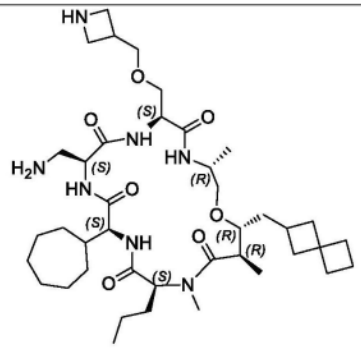
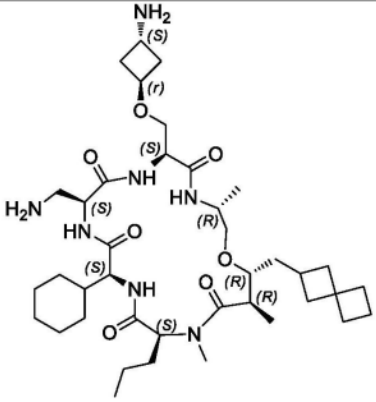
[1528]

159	 (3*R*,6*S*,9*S*,12*S*,15*S*,18*R*,19*R*)-9-(氨基甲基)-6-((3-氨基丙氧基)甲基)-12-环庚基-3,16,18-三甲基-15-丙基-19-(螺[3.3]庚烷-2-基甲基)-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-5,8,11,14,17-五酮	748.5	2.73, H	164
160	 *N*-[[(6*S*,9*S*,12*S*,15*S*,18*R*,19*R*)-9-(氨基甲基)-12-环己基-19-己基-15-异丁基-16,18-二甲基-2,5,8,11,14,17-六氧代-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-6-基]甲基]-2-咪唑-1-基-乙酰胺	774.5	10.8, F	72
162	 (6*S*,9*S*,12*S*,15*S*,18*R*,19*R*)-9-(氨基甲基)-6-环丁基-12-环己基-19-己基-15-异丁基-16,18-二甲基-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-2,5,8,11,14,17-六酮	691.5	1.91, N	1

[1529]

163	 (3*R*,6*S*,9*S*,12*S*,15*S*,18*R*,19*R*)-9-(氨基甲基)-12-环庚基-3,16,18-三甲基-6-((哌啶-4-基氧基)甲基)-15-丙基-19-(螺[3.3]庚烷-2-基甲基)-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-5,8,11,14,17-五酮	774.6	2.78, H	164 (P2I)
165	 *N*-[[(6*S*,9*S*,12*S*,15*S*,18*R*,19*R*)-9-(氨基甲基)-12-环己基-19-己基-15-异丁基-16,18-二甲基-2,5,8,11,14,17-六氧代-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-6-基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-甲酰胺	789.5	9.9, F	72

[1530]

171	 (3*R*,6*S*,9*S*,12*S*,15*S*,18*R*,19*R*)-9-(氨基甲基)-6-((氮杂环丁烷-3-基甲氧基)甲基)-12-环庚基-3,16,18-三甲基-15-丙基-19-(螺[3.3]庚烷-2-基甲基)-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-5,8,11,14,17-五酮	760.6	2.14, M	164(P2H)
172	 (3*R*,6*S*,9*S*,12*S*,15*S*,18*R*,19*R*)-6-(((1*r*,3*S*)-3-氨基环丁氧基)甲基)-9-(氨基甲基)-12-环己基-3,16,18-三甲基-15-丙基-19-(螺[3.3]庚烷-2-基甲基)-1-氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂环十九烷-5,8,11,14,17-五酮	746.5	1.65, H	164

[1531] 生物学实验

[1532] 实施例B1:最小抑制浓度的确定

[1533] 通过采用临床和实验室标准协会(Clinical and Laboratory Standards Institute,CLSI)批准的肉汤微稀释技术(Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically;Approved Standard-第8版.CLSI document M07-A8.Wayne,PA:Clinical and Laboratroy Standards;2009)测定最小抑制剂浓度(MICs),确定了各化合物的体外抗微生物活性。测定了对抗大肠埃希氏菌(E.coli)菌株CFT073 ATCC 700928的抗细菌活性,所述菌株为临床相关的革兰氏阴性菌株。将细胞接种在Mueller Hinton琼脂板上,于37℃生长16-18小时。通过将细胞刮入1mL测试介质(Mueller Hinton II阳离子调节肉汤,补充有0.002%v/v吐温-80)中并稀释至0.01的最终OD_{600nm}制备了接种混悬物。

[1534] 将测试化合物在DMSO中制备成100uM的浓度。将化合物在数种不同稀释模式下进行测试,数据报告在表6、7和8中。在方案1中,将化合物储备液以64μg/ml浓度稀释于测试介质中,在96-孔U形底微量皿中在相同介质中进行系列2-倍稀释,总共10个化合物浓度。在方案2中,将化合物储备液以4μg/mL浓度稀释于测试介质中,在96-孔U形底微量皿中在相同介

质中进行系列2-倍稀释,总共10个化合物浓度。在方案3中,将化合物储备液以0.5μg/mL浓度稀释于测试介质中,如上所述进行系列2-倍稀释。在方案4中,将化合物储备液以0.13μg/mL浓度稀释于测试介质中,如上所述进行系列2-倍稀释。将接种混悬液加入测试化合物的2-倍系列稀释物中至最终OD密度为0.0005的OD_{600nm},于35℃孵育22小时。在孵育后,对板进行目测检查,完全阻止细菌生长的最低测试化合物浓度记录为MIC。结果列在表6中。

[1535] 表6

[1536]

	MIC (μM)		MIC (μM)
1	3.1	**88**	50
2	3.1	**89**	12
3	3.1	**90**	21
4	13	**91**	50
5	4.7	**92**	19
5	3.1	**93**	10
7	3.1	**94**	4.4
8	25	**95**	14
9	6.3	**96**	5.3
10	6.3	**97**	3.7
11	25	**98**	71
12	4.7	**99**	17
13	50	**100**	35
14	3.1	**101**	4.1
15	6.3	**102**	3.1
16	6.3	**103**	3.1
17	25	**104**	6.3

[1537]

18	19	**105**	5.2
19	25	**106**	6.3
20	50	**107**	25
21	50	**108**	35
22	13	**109**	25
23	3.1	**110**	25
24	13	**111**	8.8
25	25	**112**	71
26	50	**113**	50
27	13	**114**	15
28	25	**115**	8.7
29	13	**116**	50
30	13	**117**	25
31	13	**118**	4.4
32	9.4	**119**	3.1
33	13	**120**	3.1
34	9.4	**121**	6.3
35	6.3	**122**	25
36	25	**123**	12
37	25	**124**	18
38	50	**125**	3.2
39	25	**126**	3.1
40	50	**127**	4.4
41	25	**128**	3.1
42	50	**129**	0.66
43	13	**130**	44
44	25	**131**	11
45	25	**132**	6.1
46	25	**133**	3.1
47	3.1	**134**	0.78
48	50	**135**	3.7
49	3.1	**136**	8.8
50	25	**137**	0.78
51	8.7	**138**	12

[1538]

52	12	**139**	18
53	25	**140**	35
54	8.7	**141**	2.2
55	18	**142**	8.8
56	4.4	**143**	25
57	2.9	**144**	2.2
58	6.3	**145**	12
59	1.1	**146**	6.3
60	0.73	**147**	12
61	6.3	**148**	8.8
62	1.6	**149**	8.8
63	4.4	**150**	25
64	2.2	**151**	6.3
65	0.78	**152**	6.3
66	1.3	**153**	1.6
67	8.8	**154**	12
68	3.1	**155**	18
69	8.8	**156**	2.2
70	15	**157**	12
71	12	**158**	12
72	12	**159**	3.1
73	6.3	**160**	71
74	1.6	**161**	6.3
75	3.1	**162**	3.1
76	6.3	**163**	4.4
77	4.4	**164**	2.2
78	25	**165**	4.4
79	0.78	**166**	1.1
80	12	**167**	1.6
81	12	**168**	3.1
82	4.4	**169**	6.3
83	0.39	**170**	0.78
84	0.78	**171**	6.3
85	0.78	**172**	4.4

[1539]

86	50	**173**	12
87	50	**174**	1.6

[1540] 药物组合物

[1541] 实施例C1:胃肠外组合物

[1542] 为了制备适于注射施用的胃肠外药物组合物,将100mg式(I)、(Ia)-(Ic)、(II)、(IIa)-(IIc)、(III)、(IIIa)-(IIIc)、(IV)、(IVa)-(IVc)、(V)或(Va)-(Vc)化合物溶于DMSO中,然后与10mL 0.9%无菌盐水混合。将混合物制成适于注射施用的剂量单位形式。

[1543] 在另一实施方案中,将如下成分混合,形成可注射制剂:

[1544]

成分	**量**
式(I)、(Ia)-(Ic)、(II)、(IIa)-(IIc)、(III)、(IIIa)-(IIIc)、(IV)、(IVa)-(IVc)、(V)或(Va)-(Vc)化合物	1.2 g
乙酸钠缓冲溶液(0.4M)	2.0 mL
HCl (1N)或 NaOH (1M)	适量至适宜的 pH
水(蒸馏, 无菌)	适量至 20 mL

[1545] 将除水以外的所有上述成分合并,搅拌,需要时略微加热。然后加入足量的水。

[1546] 实施例C2:口服组合物

[1547] 为了制备用于口服递送的药物组合物,将100mg式(I)、(Ia)-(Ic)、(II)、(IIa)-(IIc)、(III)、(IIIa)-(IIIc)、(IV)、(IVa)-(IVc)、(V)或(Va)-(Vc)化合物与750mg淀粉混合。将混合物制成适于口服施用的口服剂量单位,例如硬明胶胶囊。

[1548] 在另一实施方案中,将如下成分密切混合,压制成单个刻痕片剂。

[1549]

成分	量/片,mg
式(I)、(Ia)-(Ic)、(II)、(IIa)-(IIc)、(III)、(IIIa)-(IIIc)、(IV)、(IVa)-(IVc)、(V)或(Va)-(Vc)化合物	200
玉米淀粉	50
交联纤维素钠	25
乳糖	120

[1550]

硬脂酸镁	5

[1551] 在另一实施方案中,将如下成分密切混合,装入硬壳明胶胶囊中。

成分	量/片,mg
式(I)、(Ia)-(Ic)、(II)、(IIa)-(IIc)、(III)、(IIIa)-(IIIc)、(IV)、(IVa)-(IVc)、(V)或(Va)-(Vc)化合物	200
喷雾干燥乳糖	148
硬脂酸镁	2

[1552]

[1553] 在另一实施方案中,将如下成分混合,形成用于口服施用的溶液/混悬液。

成分	量
式(I)、(Ia)-(Ic)、(II)、(IIa)-(IIc)、(III)、(IIIa)-(IIIc)、(IV)、(IVa)-(IVc)、(V)或(Va)-(Vc)化合物	1 g
无水碳酸钠	0.1 g
乙醇(200 proof), USP	10 mL
纯化水, USP	90 mL
阿斯巴甜	0.003g

[1554]

[1555] 实施例C3:局部用凝胶组合物

[1556] 为了制备药用局部用凝胶组合物,将100mg式(I)、(Ia)-(Ic)、(II)、(IIa)-(IIc)、(III)、(IIIa)-(IIIc)、(IV)、(IVa)-(IVc)、(V)或(Va)-(Vc)化合物与1.75g羟丙基纤维素、10mL丙二醇、10mL肉豆蔻酸异丙基酯和100mL纯化乙醇USP混合。然后将所得凝胶引入适于局部施用的容器如管中。

[1557] 虽然本文已经显示和描述了本公开内容的优选实施方案,但是对本领域技术人员显而易见的是,这些实施方案仅仅是作为实例给出。本领域技术人员可以想到各种变通、变化和替代而不背离本公开内容。应当理解,在实施本发明时可以采用对本文所述的实施方案的各种供选手段。意欲的是,以下的权利要求限定公开内容的范围,这些权利要求范围内的方法和结构及其等同物被权利要求所覆盖。