



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106998685 A

(43)申请公布日 2017.08.01

(21)申请号 201580066344.5

(22)申请日 2015.10.08

(30)优先权数据

62/061,571 2014.10.08 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2017.06.06

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2015/054700 2015.10.08

(87)PCT国际申请的公布数据

W02016/057798 EN 2016.04.14

(71)申请人 哈佛大学的校长及成员们

地址 美国马萨诸塞州

(72)发明人 A.G.迈尔斯 I.B.赛普勒 Z.张

(74)专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

代理人 曹立莉 牟科

(51)Int.Cl.

A01N 43/02(2006.01)

A61K 31/335(2006.01)

A61K 31/365(2006.01)

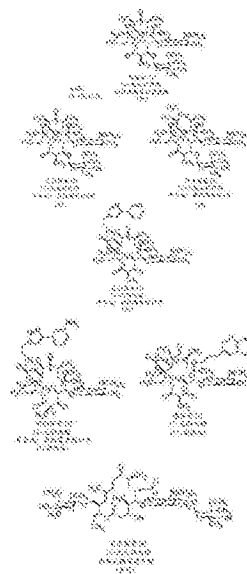
权利要求书34页 说明书205页 附图2页

(54)发明名称

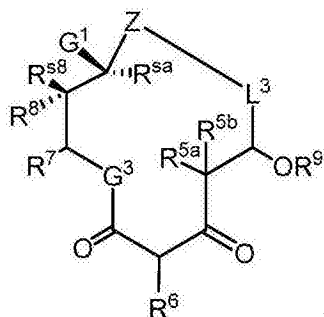
14-元酮内酯及其制备和使用方法

(57)摘要

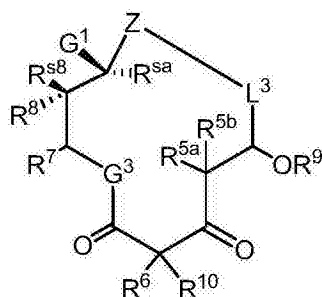
本申请提供的是通过以下方式制备新的14-元酮内酯的方法：使东半部与西半部偶联，然后大环化，并任选的官能化。本申请还提供在合成这些酮内酯中的中间体，包括东半部和西半部。本申请还提供药物组合物和使用这些酮内酯治疗感染性疾病和炎症性病症的方法。



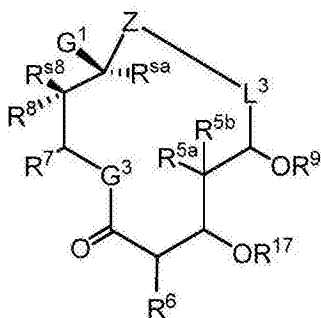
1. 下式化合物:



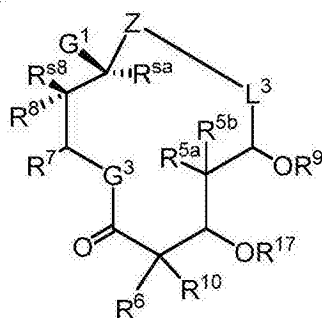
(N-2),



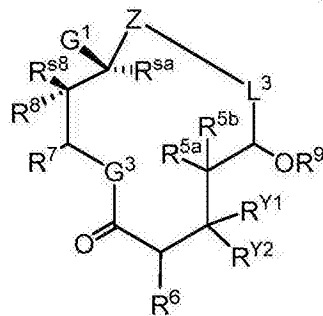
(N-3),



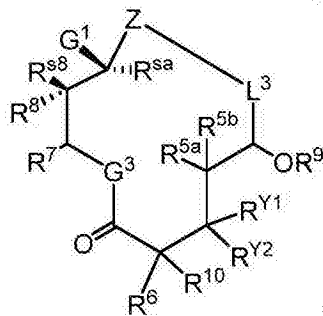
(N-4),



(N-5),



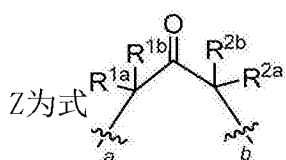
(N-6),



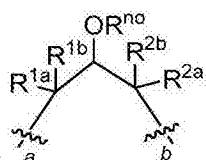
(N-7)

或其盐;

其中:

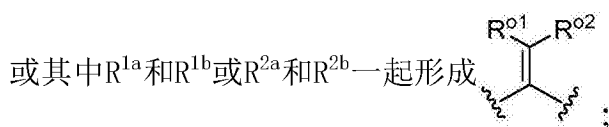


(Z-i)或



(Z-ii);

R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{2a} 和 R^{2b} 在每种情况下独立地为氢、卤素、羰基、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基,



a表示与被 G^1 取代的碳的连接点;

b表示与 L^3 的连接点;

各自 R^{01} 和 R^{02} 独立地为氢、卤素、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;

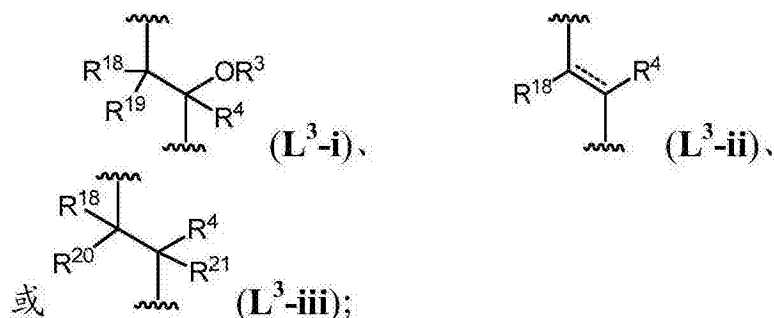
R^{n0} 为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基或氧保护基；

R^{sa} 为氢、氢、卤素、羰基、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基；

或 R^{sa} 和 R^{1a} 或 R^{sa} 和 R^{1b} 一起形成键；

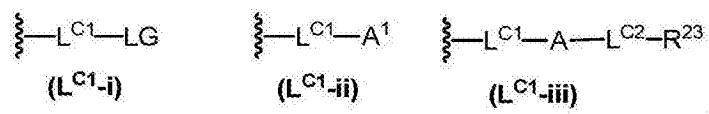
R^{s8} 为氢或 OR^{11} ；

L^3 为下式的基团：



-----代表单键或双键；

R^3 为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、 $-C(=O)R^{Z8}$ 、 $-C(=O)OR^{Z8}$ 、 $-C(=O)N(R^{Z8})_2$ 、氧保护基或下式基团：



R^4 为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基；

R^{18} 和 R^{19} 在每种情况下独立地为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

R^{20} 和 R^{21} 在每种情况下独立地为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、羟基、取代的羟基、硫醇、取代的硫醇、氨基、取代的氨基、卤素、羰基，或 R^{20} 和 R^{21} 一起形成任选取代的环丙基或氧杂环丙烷基环；

R^{5a} 和 R^{5b} 在每种情况下独立地为氢、卤素、甲硅烷基、任选取代的烷基、任选取代的碳环基或任选取代的杂环基；

R^{Y1} 为 $-OR^{17}$ 和 R^{Y2} 为氢，或 R^{Y1} 为卤素和 R^{Y2} 为氢，或 R^{Y1} 为卤素和 R^{Y2} 为卤素，或 R^{Y1} 和 R^{Y2} 一起形成氧代(=O)基团；

R^6 为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂芳烷基、羟基、取代的羟基、硫醇、取代的硫醇、氨基、取代的氨基、羰基、甲硅烷基或卤素；

R^7 和 R^8 各自独立地为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

R^9 和 R^{17} 各自独立地为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取

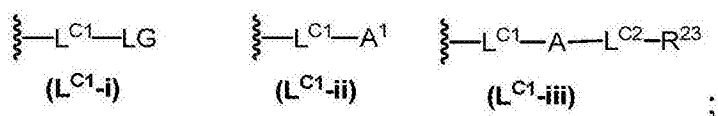
代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、-C(=O)R^{Z8}、-C(=O)OR^{Z8}、-C(=O)N(R^{Z8})₂、氧保护基或碳水化合物；

R¹⁰为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、羟基、取代的羟基、硫醇、取代的硫醇、氨基、取代的氨基、羰基、甲硅烷基和卤素；

G³为-O-、-S-或-N(R^{G1})-,其中R^{G1}为氢、任选取代的烷基或氮保护基;

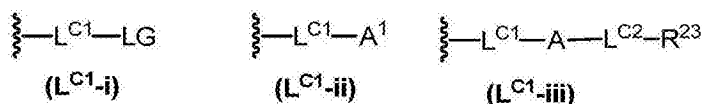
G^1 为氢、 $-OR^{12}$ 或 $-NR^{13}R^{14}$;

前提是当 G^1 为 $-OR^{11}$ 时,那么 R^{11} 和 R^{12} 结合成为式-C(=O)-的基团以提供环状碳酸酯,或 R^{11} 和 R^{12} 不连接,且 R^{11} 为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基或氧保护基和 R^{12} 为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、氧保护基或下式基团:



或前提是当 G^1 为 $-NR^{13}R^{14}$ 时,那么 R^{11} 和 R^{13} 结合成为式-C(=O)-的基团,以提供环状碳酸酯,或 R^{11} 和 R^{13} 不连接, R^{11} 为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基或氧保护基, R^{13} 为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基或氮保护基;

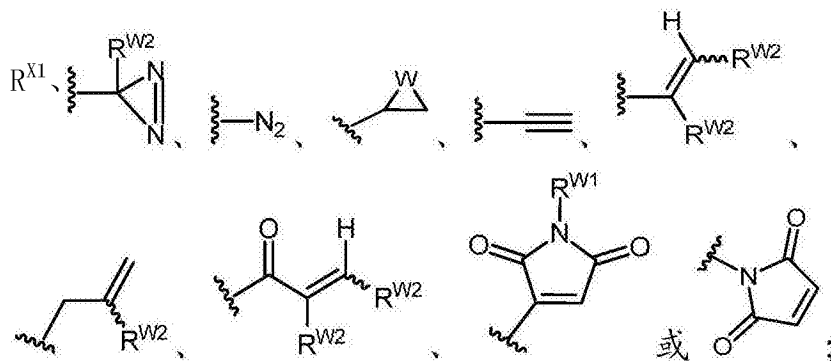
R^{14} 为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、氮保护基、 $-C(=O)R^{Z8}$ 或 $-C(=O)OR^{Z8}$ 或下式基团：

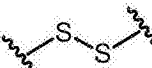


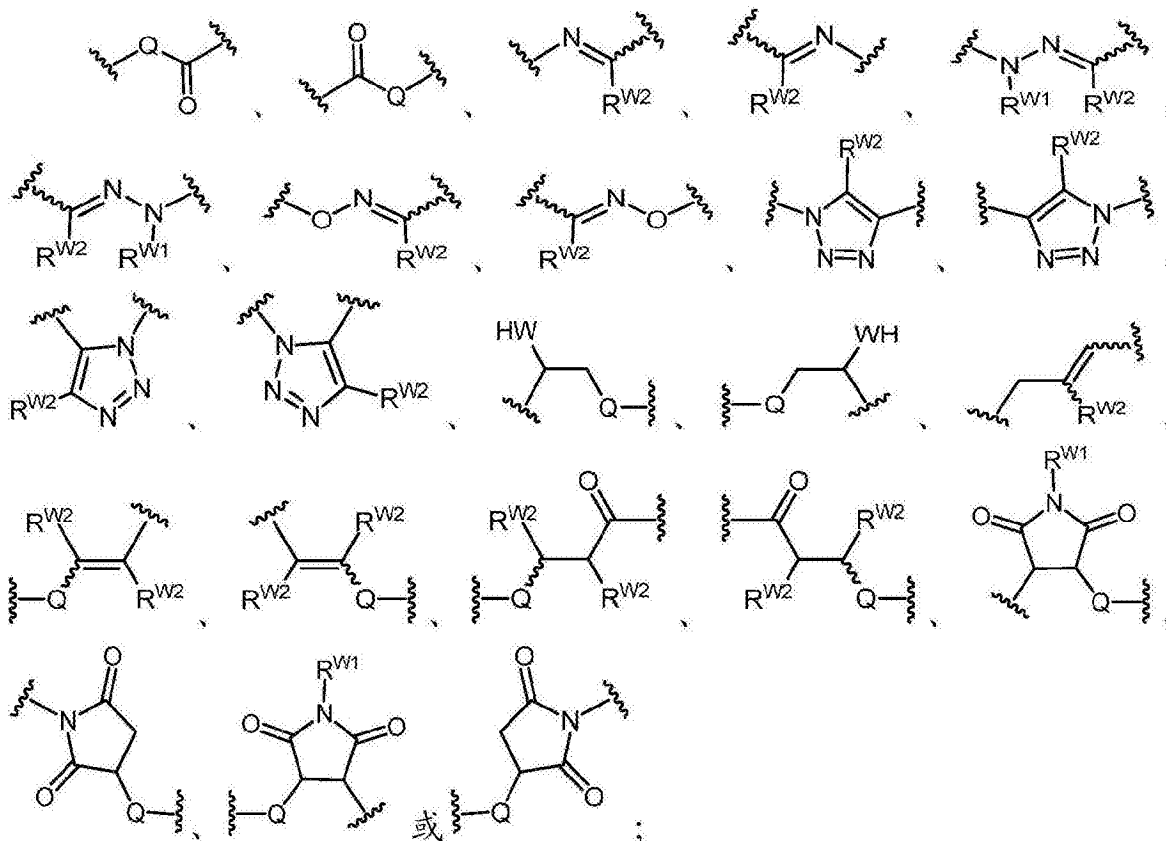
或R¹³和R¹⁴一起形成任选取代的杂环基或任选取代的杂芳基;

L^{C1}和L^{C2}在每种情况下独立地为键或选自以下的连接基：任选取代的亚烷基、任选取代的亚烯基、任选取代的亚炔基；任选取代的亚杂烷基、任选取代的亚杂烯基、任选取代的亚杂炔基、任选取代的亚碳环基、任选取代的亚杂环基及其组合；

A¹在每种情况下独立地为离去基团(LG)、-SH、-OH、-NH₂、-NH-NH₂、-N₃、-O-NH₂、-C(=O)



A为-NH-、-NH-NH-、-NH-O-、-O-NH-、-S-、-O-、、



Q为-NH-、-NH-NH-、-O-NH-、-NH-O-、-S-、-O-；

W为O、S或NR^{W1}；

R^{W1}为氢、取代或未取代的烷基；取代或未取代的烯基；取代或未取代的炔基；取代或未取代的碳环基；取代或未取代的杂环基；取代或未取代的芳基；取代或未取代的杂芳基；或氮保护基；

R^{W2}为氢、任选取代的烷基；任选取代的烯基；任选取代的炔基；任选取代的碳环基；任选取代的杂环基；任选取代的芳基；任选取代的杂芳基，或，两个R^{W2}基团一起形成任选取代的环部分；

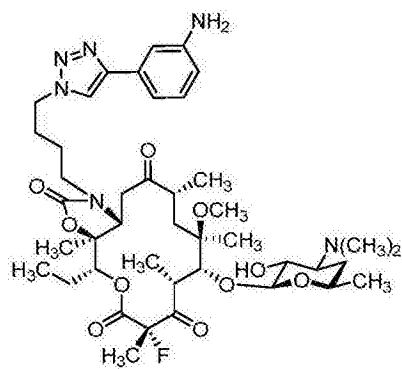
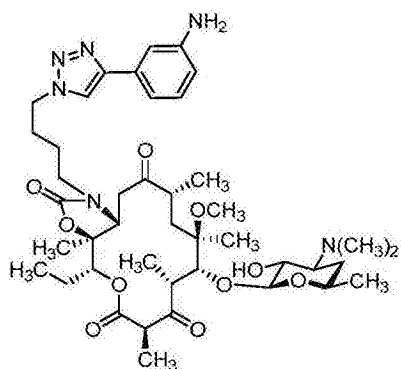
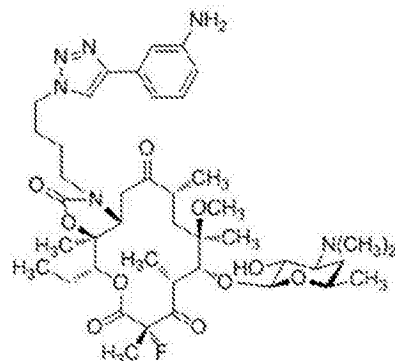
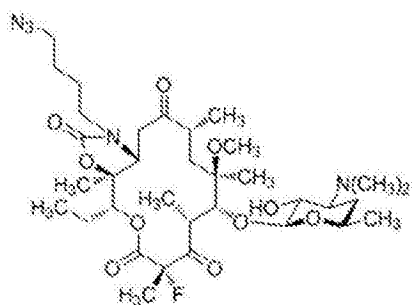
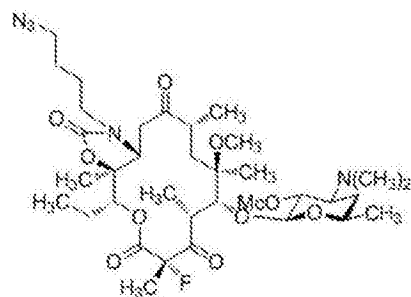
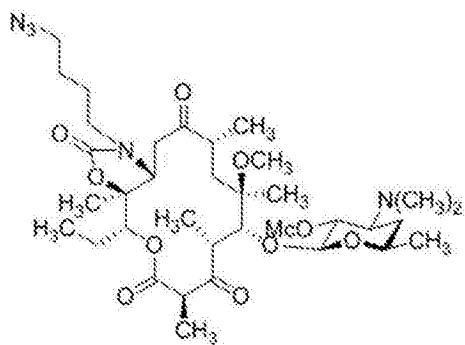
R^{X1}为氢、卤素或-OR^{X2}，其中R^{X2}为氢；任选取代的烷基；任选取代的烯基；任选取代的炔基；任选取代的碳环基；任选取代的杂环基；任选取代的芳基；任选取代的杂芳基；或氧保护基；

R²³为任选取代的烷基；任选取代的烯基；任选取代的炔基；任选取代的碳环基；任选取代的杂环基；任选取代的芳基；或任选取代的杂芳基；和

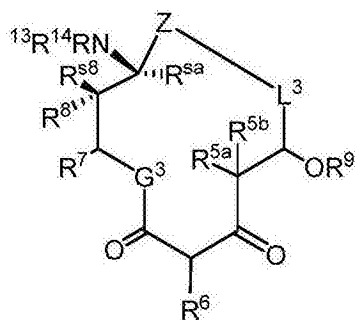
R²⁸在每种情况下独立地为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基，或两个R²⁸基团一起形成任选取代的杂环基或任选取代的杂芳基环；

或A为选自以下的环部分：任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；

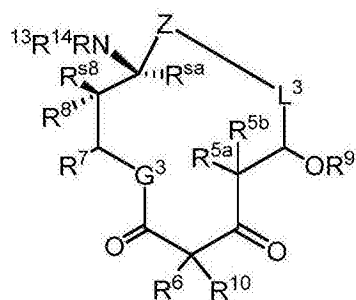
前提是所述化合物不是以下中的任一个：

**FSM-21535****FSM-21598**

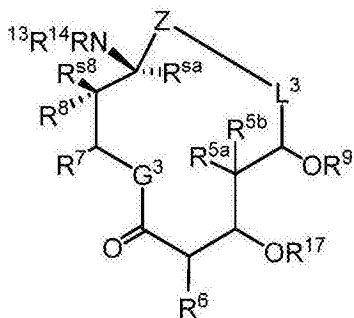
2. 根据权利要求1的化合物,其中所述化合物为下式:



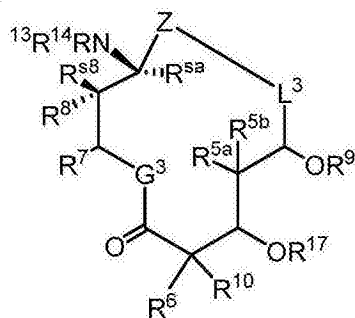
(N-2-A),



(N-3-A),



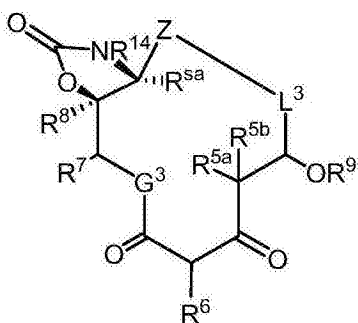
(N-4-A),



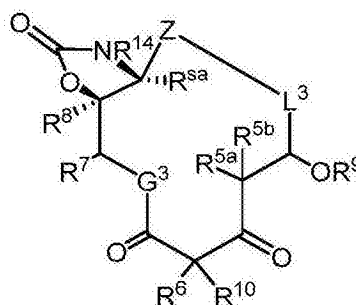
(N-5-A),

或其盐。

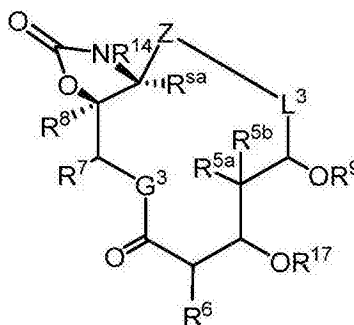
3. 根据权利要求1的化合物, 其中所述化合物为下式:



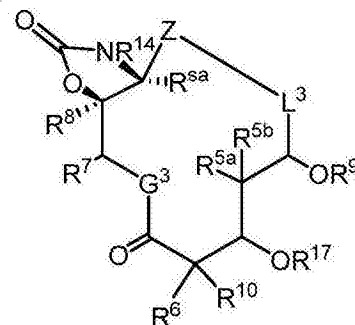
(N-2-B),



(N-3-B),



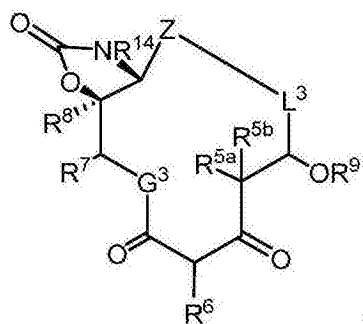
(N-4-B),



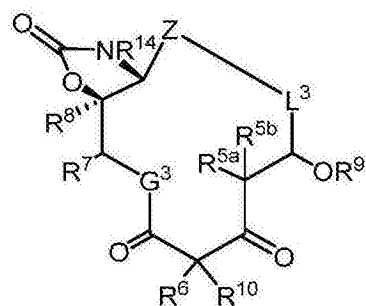
(N-5-B),

或其盐。

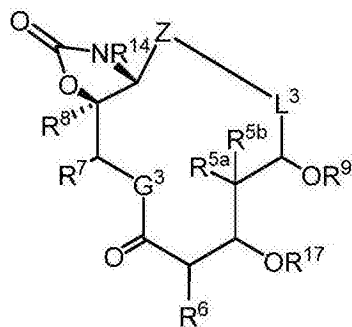
4. 根据权利要求1的化合物, 其中所述化合物为下式:



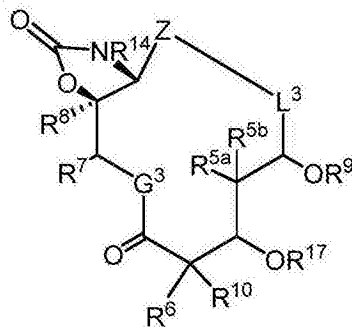
(N-2-B1),



(N-3-B1),



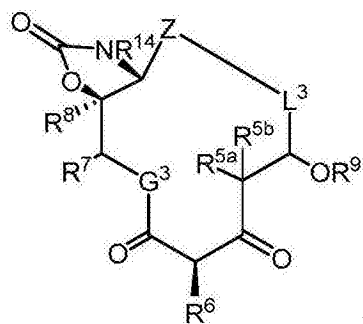
(N-4-B1),



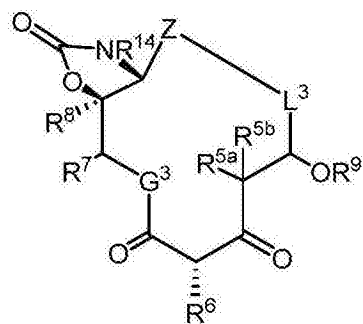
(N-5-B1),

或其盐。

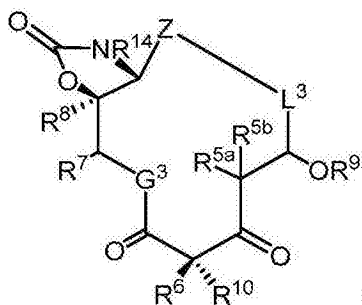
5. 根据权利要求1的化合物, 其中所述化合物为下式:



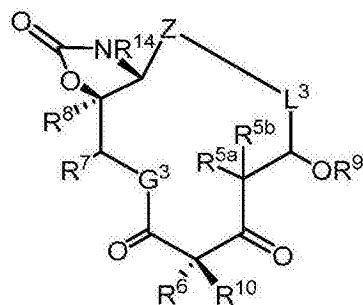
(N-2-B1-i)



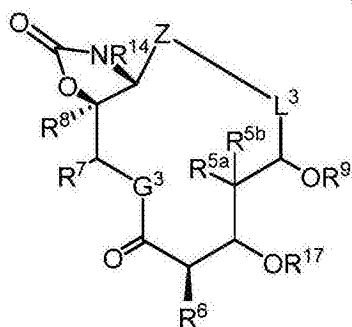
(N-2-B1-ii)



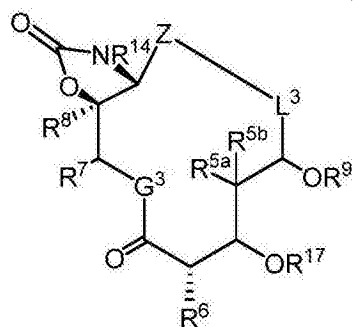
(N-3-B1-i),



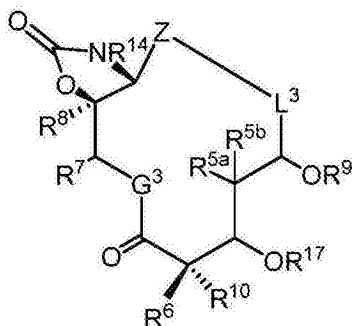
(N-3-B1-ii),



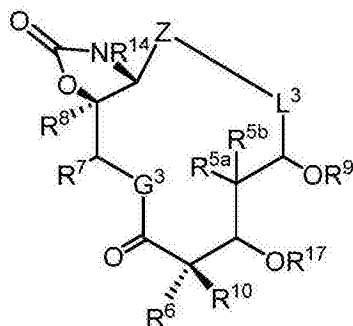
(N-4-B1-i)



(N-4-B1-ii)



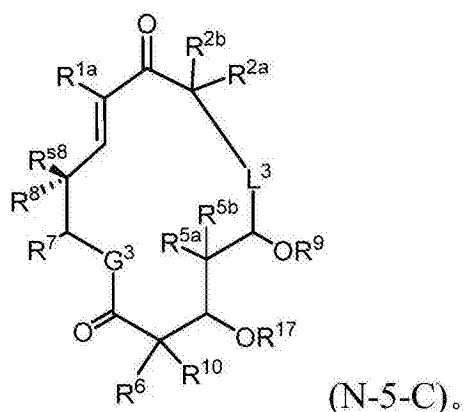
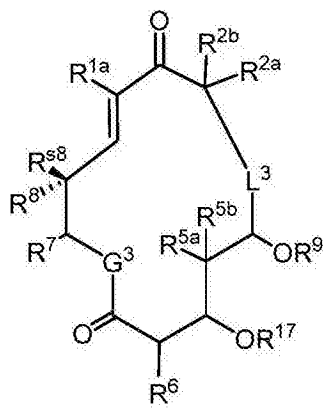
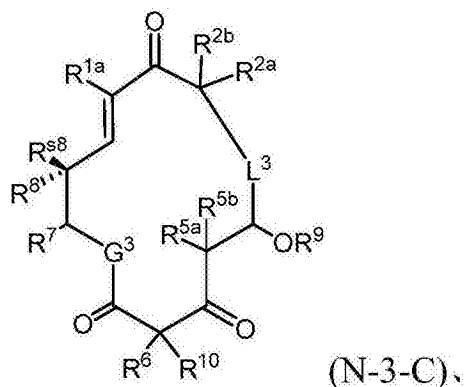
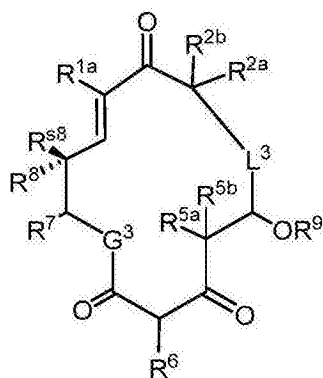
(N-5-B1-i)



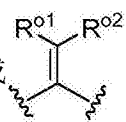
(N-5-B1-ii)

或其盐。

6. 根据前述权利要求中任一项的化合物, 其中R^{sa}和R^{1b}一起形成键, 和所述化合物为下式:

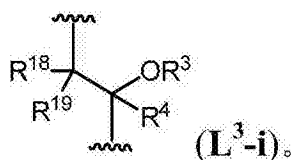


7. 根据权利要求1-6中任一项的化合物, 其中 R^{1a} 和 R^{1b} 一起形成

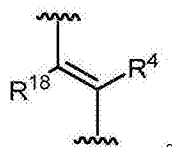


8. 根据权利要求7的化合物, 其中 R^{01} 和 R^{02} 为氢。

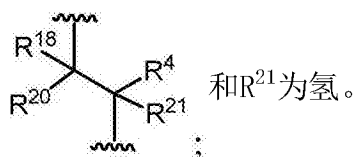
9. 根据权利要求1-8中任一项的化合物, 其中 L^3 为下式的基团:



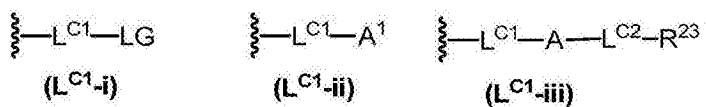
10. 根据权利要求1-8中任一项的化合物, 其中 L^3 为下式的基团:



11. 根据权利要求1-8中任一项的化合物, 其中 L^3 为下式的基团:



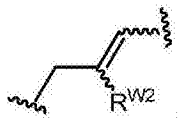
12. 根据权利要求1的化合物, 其中 R^3 为下式的基团:



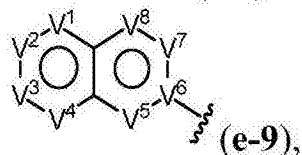
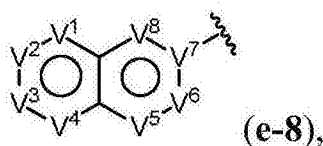
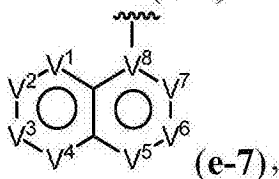
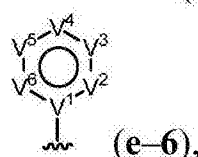
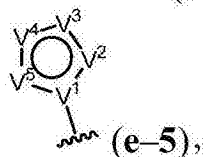
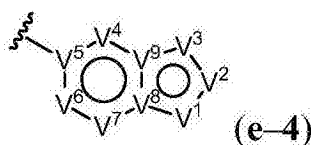
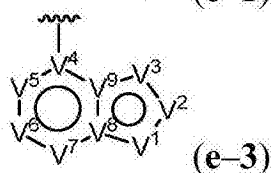
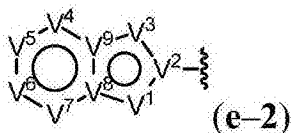
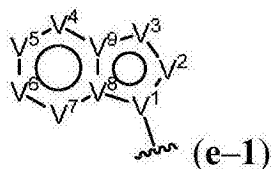
13. 根据权利要求12的化合物, 其中 A^1 为:



14. 根据权利要求12的化合物, 其中A为:



15. 根据权利要求12的化合物, 其中 R^{23} 为



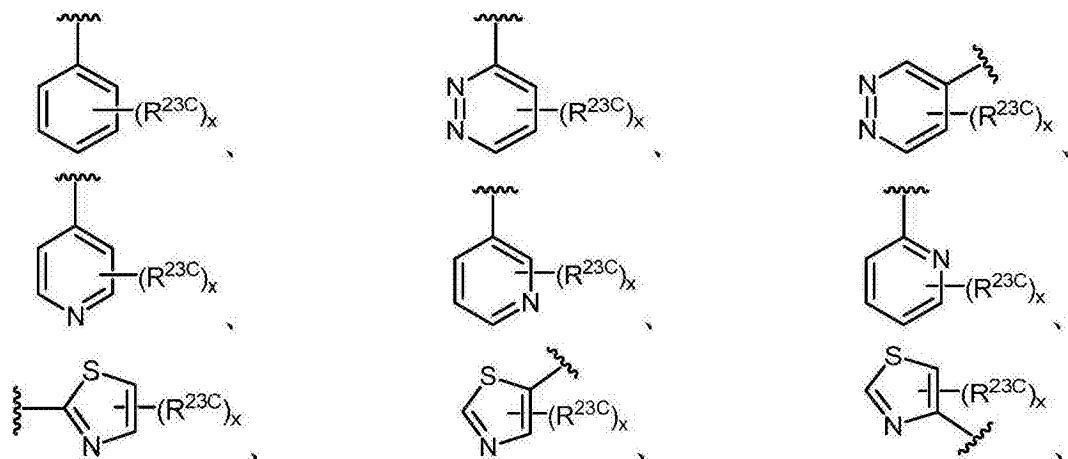
其中:

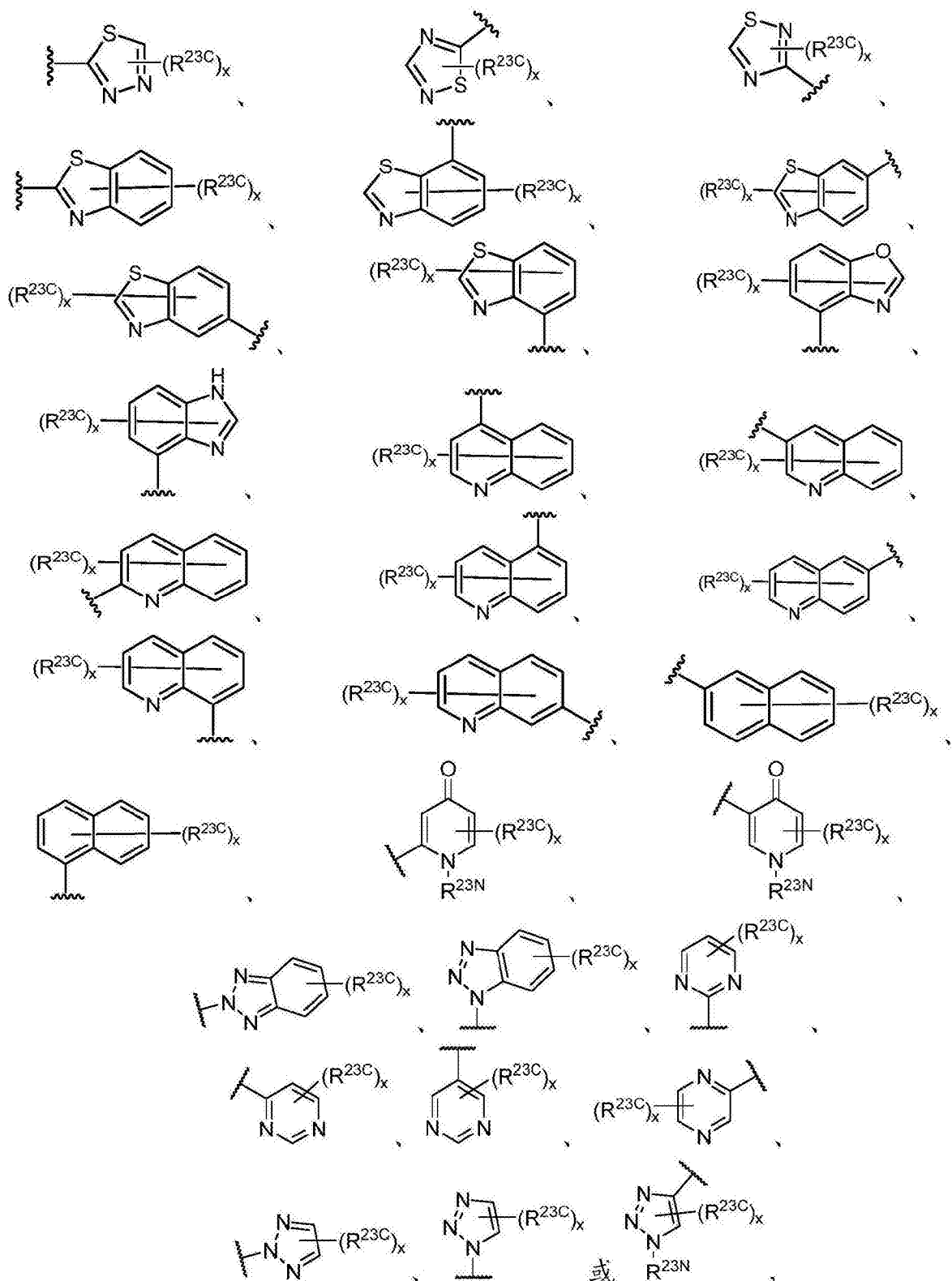
$V^1, V^2, V^3, V^4, V^5, V^6, V^7, V^8$ 和 V^9 在每种情况下可独立地为O、S、N、 NR^{23N} 、C或 CR^{23C} , 只要化合价允许;

R^{23N} 独立地为氢、任选取代的烷基、任选取代的芳基或氮保护基; 和

R^{23C} 为氢、卤素、-CN、-NO₂、-N₃、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基、羟基、取代的羟基、氨基、取代的氨基、硫醇、取代的硫醇或羰基。

16. 根据权利要求15的化合物, 其中 R^{23} 为式:





其中 x 为0、1或2。

17. 根据权利要求1-16中任一项的化合物, 其中 R^4 为氢、任选取代的 C_{1-6} 烷基或任选取代的 C_{2-6} 烯基。

18. 根据权利要求1-16中任一项的化合物, 其中 R^4 为 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2C(H)=O$ 、 $-CH_2CH_2N(R^{22})_2$ 或 $-CH_2CH_2NHR^{22}$, 其中 R^{22} 在每种情况下独立地为氢或任选取代的烷基。

19. 根据权利要求1-16中任一项的化合物,其中 R^4 为任选取代的烯丙基或未取代的烯丙基。

20. 根据权利要求1-16中任一项的化合物,其中 R^4 为氢、任选取代的 C_{1-6} 烷基或任选取代的 C_{2-6} 烯基;和 R^{21} 为氢。

21. 根据权利要求1-16中任一项的化合物,其中 R^4 为 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2C(H)=O$ 、 $-CH_2CH_2N(R^{22})_2$ 或 $-CH_2CH_2NHR^{22}$,其中 R^{22} 在每种情况下独立地为氢或任选取代的烷基;和 R^{21} 为氢。

22. 根据权利要求1-16中任一项的化合物,其中 R^4 为任选取代的烯丙基或未取代的烯丙基;和 R^{21} 为氢。

23. 根据权利要求1-16中任一项的化合物,其中 R^{5a} 和 R^{5b} 在每种情况下独立地为氢、任选取代的烷基或卤素。

24. 根据权利要求1-16中任一项的化合物,其中 R^{5a} 和 R^{5b} 均为氢。

25. 根据权利要求1-16中任一项的化合物,其中 R^{5a} 为 $-CH_3$;和 R^{5b} 为氢。

26. 根据权利要求1-16中任一项的化合物,其中 R^6 为任选取代的烷基、任选取代的烯基,任选取代的芳烷基或任选取代的杂芳烷基。

27. 根据权利要求1-16中任一项的化合物,其中 R^6 为任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的芳烷基或任选取代的杂芳烷基;和 R^{10} 为氟。

28. 根据权利要求1-16中任一项的化合物,其中 R^6 为任选取代的吡唑基烷基、咪唑基烷基、噻唑基烷基、噁唑基烷基、吡啶基烷基、嘧啶基烷基或吡嗪基烷基。

29. 根据权利要求1-16中任一项的化合物,其中 R^6 为任选取代的吡唑基烷基、咪唑基烷基、噻唑基烷基、噁唑基烷基、吡啶基烷基、嘧啶基烷基或吡嗪基烷基;和 R^{10} 为氟。

30. 根据权利要求1-16中任一项的化合物,其中 R^6 为任选取代的烯丙基、任选取代的烯丙基或任选取代的苄基。

31. 根据权利要求1-16中任一项的化合物,其中 R^6 为任选取代的烯丙基、任选取代的烯丙基或任选取代的苄基;和 R^{10} 为氟。

32. 根据权利要求1-16中任一项的化合物,其中 R^6 为 $-CH_2CN$ 或 $-CH_2C(=O)OR^{32}$,其中 R^{32} 为氢或任选取代的烷基。

33. 根据权利要求1-16中任一项的化合物,其中 R^7 为任选取代的烷基。

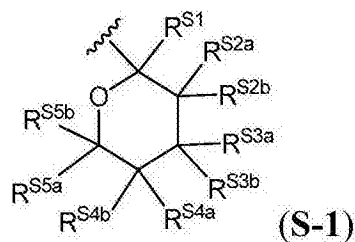
34. 根据权利要求1-16中任一项的化合物,其中 R^7 为 $-CH_2CH_3$ 。

35. 根据权利要求1-16中任一项的化合物,其中 R^8 为任选取代的烷基。

36. 根据权利要求1-16中任一项的化合物,其中 R^8 为 $-CH_3$ 。

37. 根据权利要求1-16中任一项的化合物,其中 R^{18} 和 R^{19} 为氢。

38. 根据权利要求1-16中任一项的化合物,其中 R^9 为下式的基团:



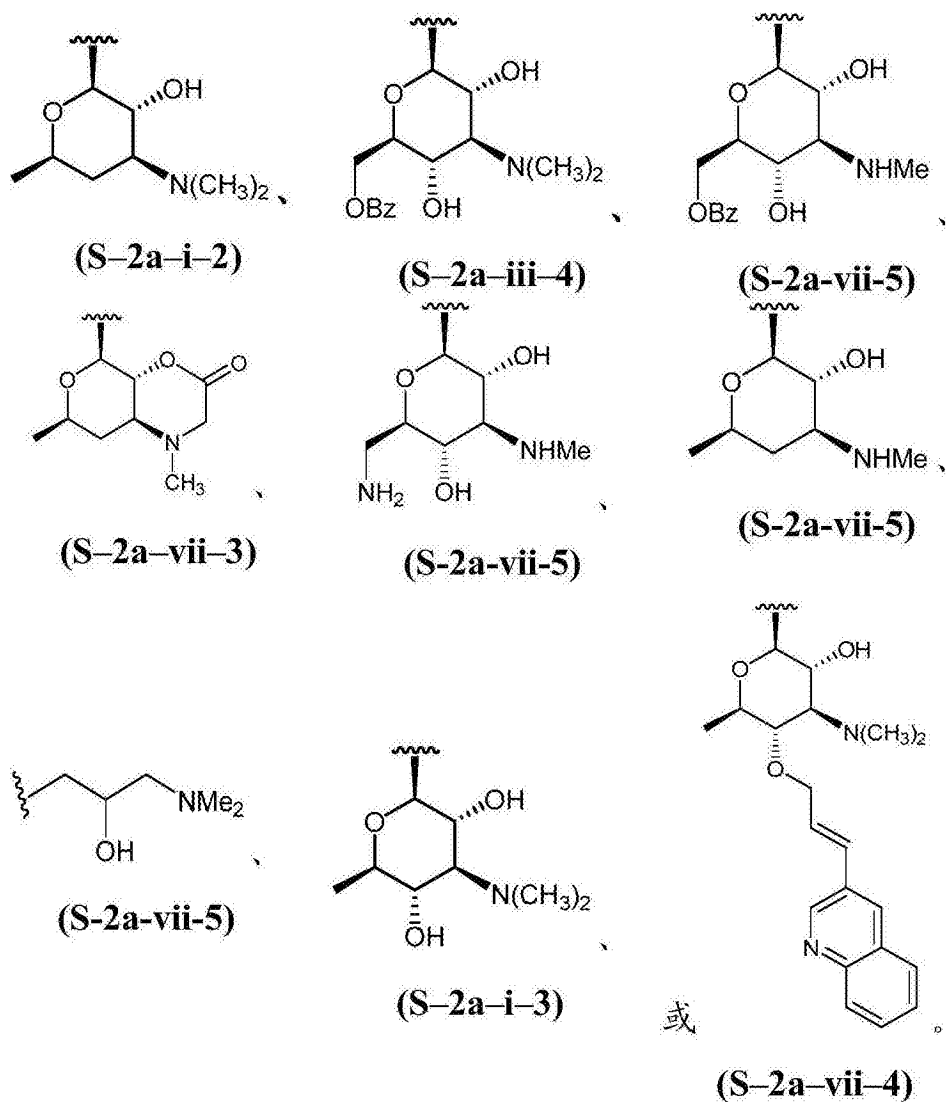
其中:

R^{S1} 、 R^{S2a} 、 R^{S2b} 、 R^{S3a} 、 R^{S3b} 、 R^{S4a} 、 R^{S4b} 、 R^{S5a} 和 R^{S5b} 各自独立地为氢、任选取代的烷基、 $-OR^{S0}$ 、 $-N(R^{SN})_2$ ，或其中 R^{S2a} 或 R^{S2b} 可与 R^{S3a} 或 R^{S3b} 一起形成任选取代的稠合杂环；

R^{S0} 在每种情况下独立地为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的杂环基或氧保护基；和

R^{SN} 在每种情况下独立地为氢、任选取代的烷基或氮保护基；或任选地两个 R^{SN} 与连接原子一起形成杂环。

39. 根据权利要求1-16中任一项的化合物，其中 R^9 为下式的基团：



40. 根据权利要求1-16中任一项的化合物，其中 R^{14} 为氢。

41. 根据权利要求1-16中任一项的化合物，其中 R^{1a} 或 R^{1b} 为任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的卤代烷基、任选取代的芳烷基、任选取代的 C_{2-6} 烯基或任选取代的 C_{3-6} 碳环基。

42. 根据权利要求1-16中任一项的化合物，其中 R^{1a} 或 R^{1b} 为 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2C(H)=O$ 、 $-CH_2CH_2N(R^{22})_2$ 或 $-CH_2CH_2NHR^{22}$ 。

43. 根据权利要求1-16中任一项的化合物，其中 R^{1a} 或 R^{1b} 为任选取代的乙烯基或任选取代的烯丙基。

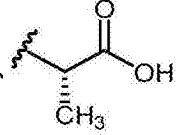
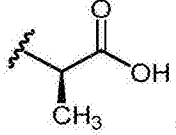
44. 根据权利要求1-16中任一项的化合物，其中 R^{1a} 或 R^{1b} 为未取代的乙烯基或未取代的烯丙基。

45. 根据权利要求1-16中任一项的化合物, 其中 R^{1a} 或 R^{1b} 为任选取代的苄基或未取代的苄基。

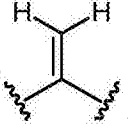
46. 根据权利要求1-16中任一项的化合物, 其中 R^{1a} 或 R^{1b} 为单取代的苄基。

47. 根据权利要求1-16中任一项的化合物, 其中 R^{1a} 或 R^{1b} 为被一个卤素取代的苄基。

48. 根据权利要求1-16中任一项的化合物, 其中 R^{1a} 或 R^{1b} 为任选取代的环丙基或未取代的环丙基。

49. 根据权利要求1-16中任一项的化合物, 其中 R^{1a} 或 R^{1b} 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^{22})_2$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHR}^{22}$; 和 R^{22} 在每种情况下独立地为氢、 $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、、、

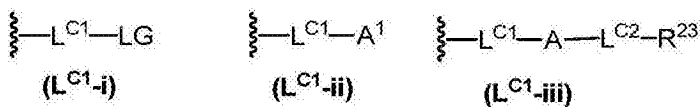
CH_3 。

50. 根据权利要求1-16中任一项的化合物, 其中 R^{1a} 和 R^{1b} 一起形成。

51. 根据权利要求1-16中任一项的化合物, 其中 R^{2a} 为任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的卤代烷基或卤素。

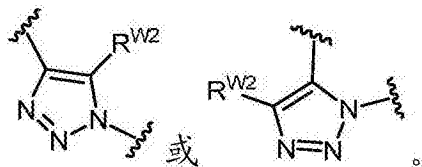
52. 根据权利要求1-16中任一项的化合物, 其中 R^{2a} 为 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 或 $-\text{F}$ 。

53. 根据权利要求1-16中任一项的化合物, 其中 R^{14} 为下式的基团:

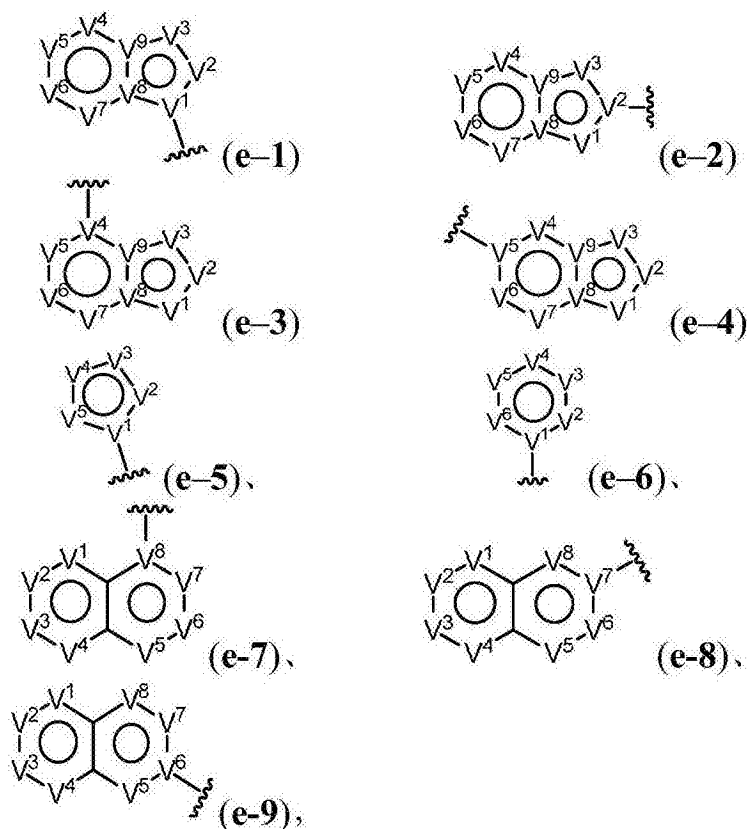


54. 根据权利要求53的化合物, 其中 A^1 为 $-\text{N}_3$ 。

55. 根据权利要求53的化合物, 其中A为:



56. 根据权利要求53的化合物, 其中 R^{23} 为式:



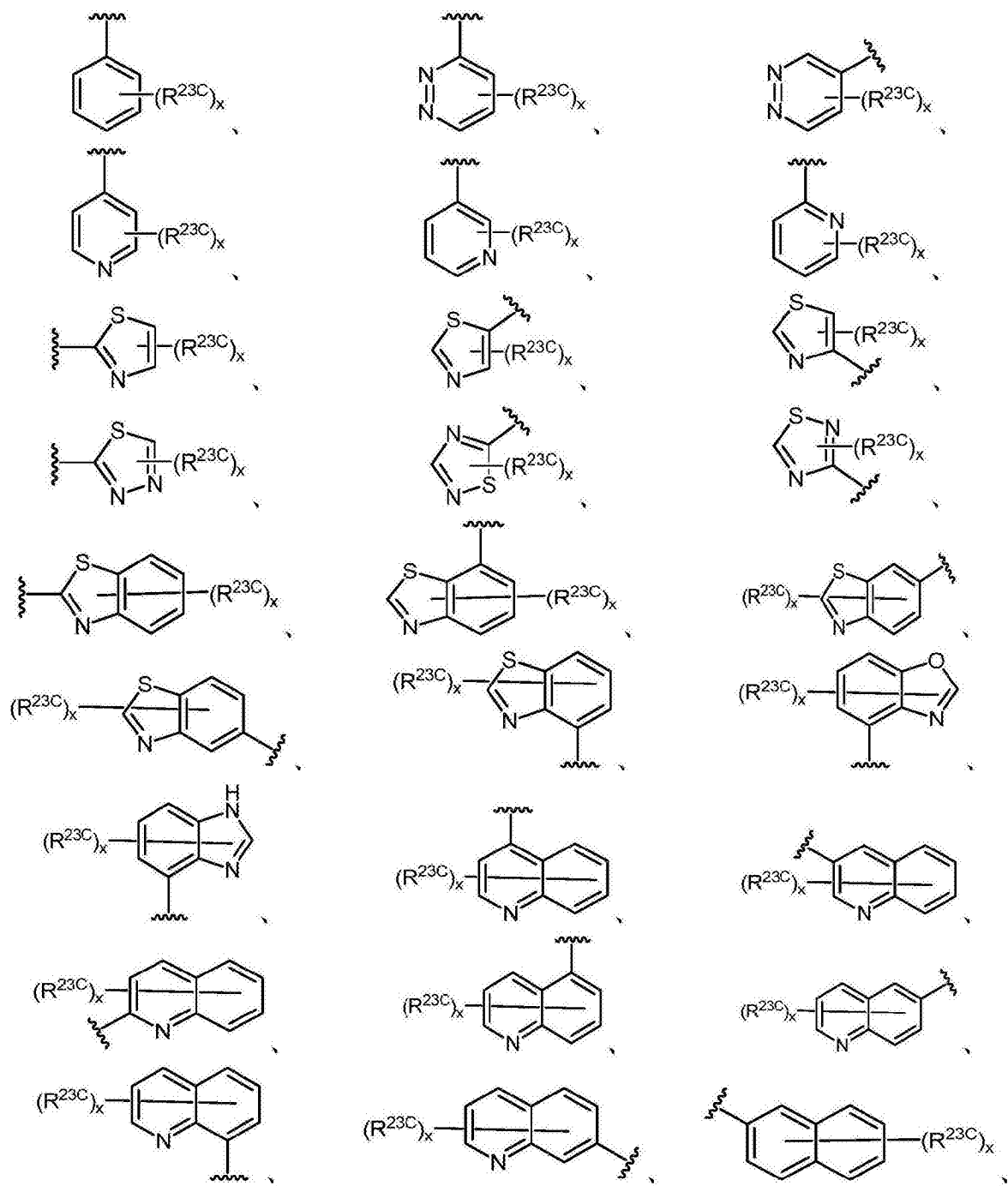
其中:

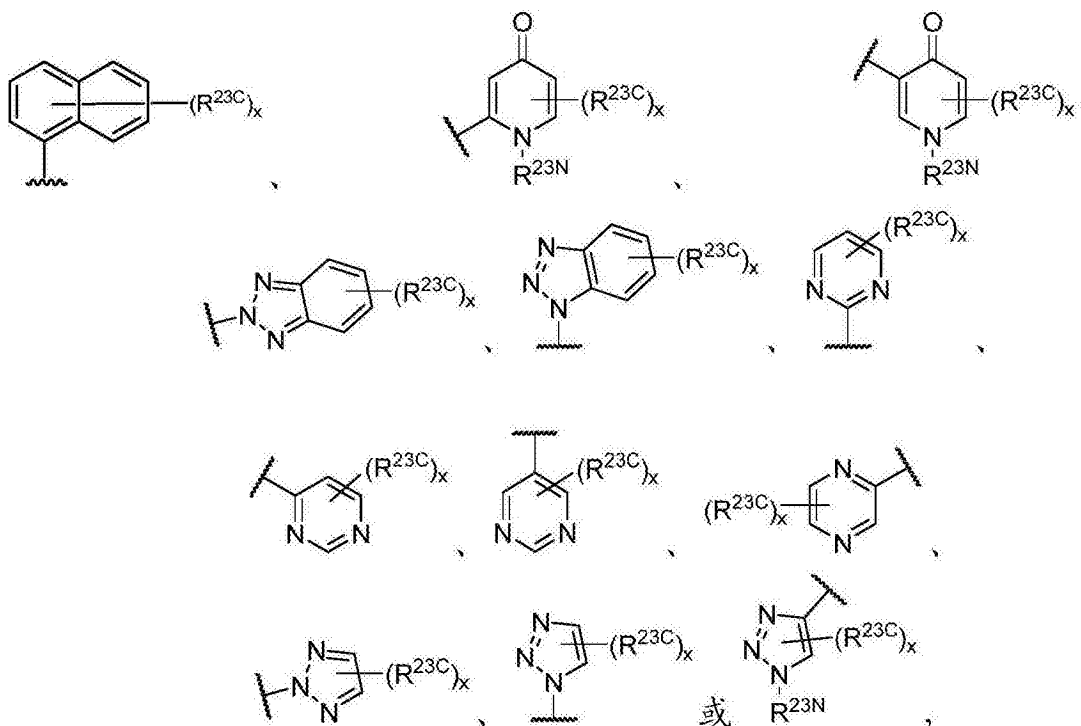
$V^1, V^2, V^3, V^4, V^5, V^6, V^7, V^8$ 和 V^9 在每种情况下可独立地为 O、S、N、 NR^{23N} 、C 或 CR^{23C} , 只要化合价允许;

R^{23N} 独立地为氢、任选取代的烷基、任选取代的芳基或氮保护基; 和

R^{23C} 为氢、卤素、-CN、-NO₂、-N₃、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基、羟基、取代的羟基、氨基、取代的氨基、硫醇、取代的硫醇或羰基。

57. 根据权利要求 56 的化合物, 其中 R^{23} 为式:





其中x为0、1或2。

58. 根据权利要求1的化合物, 其中所述化合物选自表1所列的化合物中的任一个或其盐。

59. 药物组合物, 其包含前述权利要求中任一个大环内脂或其药学上可接受的盐和药学上可接受的赋形剂。

60. 治疗感染性疾病的方法, 其包括向有此需要的受试者给药有效量的前述权利要求中任一项的大环内脂或其药学上可接受的盐。

61. 根据权利要求60的方法, 其中所述感染性疾病为细菌感染。

62. 根据权利要求60的方法, 其中所述细菌感染为由革兰氏阳性细菌引起的感染。

63. 根据权利要求60的方法, 其中所述细菌感染为由革兰氏阴性细菌引起的感染。

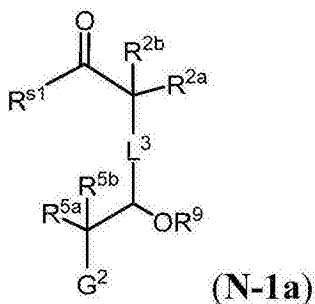
64. 根据权利要求60的方法, 其中所述细菌感染为葡萄球菌感染、芽孢杆菌感染、链球菌感染、埃希氏菌感染或嗜血菌感染。

65. 根据权利要求60的方法, 其中所述感染性疾病为寄生虫感染。

66. 治疗炎症性病症的方法, 其包括向有此需要的受试者给药有效量的前述权利要求中任一项的大环内脂或其药学上可接受的盐。

67. 根据权利要求66的方法, 其中所述炎症性病症为慢性肺部炎症综合征。

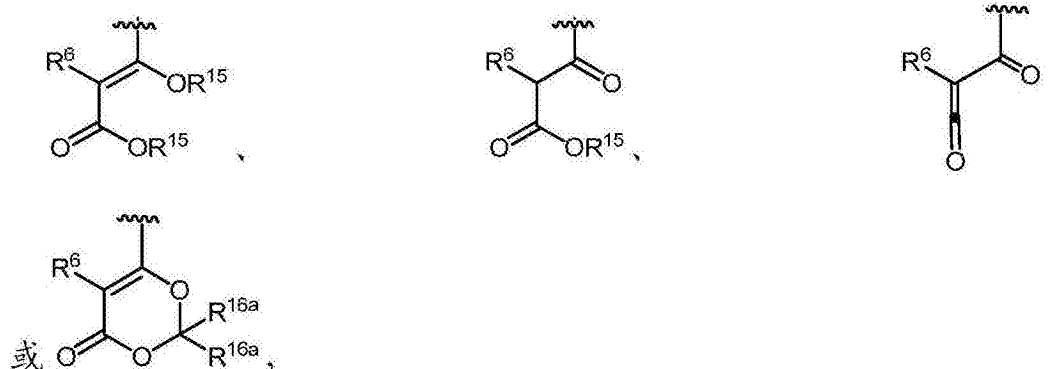
68. 式 (N-1a) 化合物:



或其盐;其中 R^{2a} 、 R^{2b} 、 L^3 、 R^9 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^9 和 L^3 如权利要求1所定义;

R^{s1} 为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;

G^2 为下式的基团:



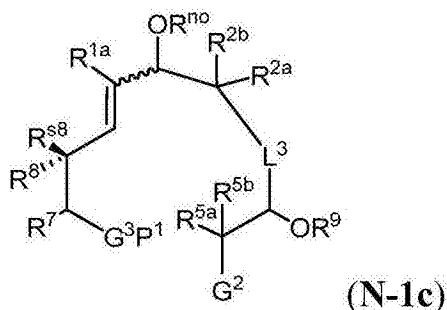
其中:

R^6 为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂芳烷基、羟基、取代的羟基、硫醇、取代的硫醇、氨基、取代的氨基、羰基、甲硅烷基或卤素;

R^{15} 在每种情况下独立地为甲硅烷基、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;和

R^{16a} 在每种情况下独立地为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基。

69. 式 (N-1b) 化合物:

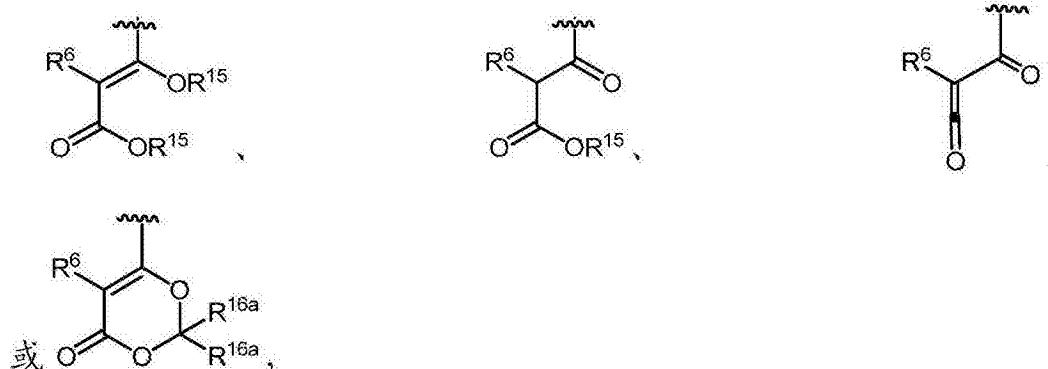


或其盐;其中 G^3 、 R^7 、 R^{s8} 、 R^8 、 R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^9 和 L^3 如权利要求1所定义;

R^{n0} 为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、氧保护基;

P^1 为氢、甲硅烷基、任选取代的烷基或任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基或氧、氮或硫醇保护基;和

G^2 为下式的基团:



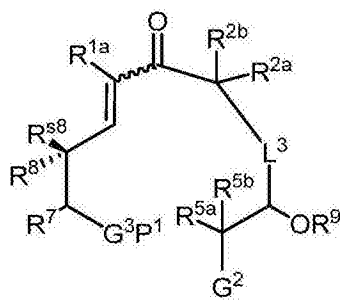
其中：

R⁶为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂芳烷基、羟基、取代的羟基、硫醇、取代的硫醇、氨基、取代的氨基、羰基、甲硅烷基或卤素；

R¹⁵在每种情况下独立地为甲硅烷基、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；和

R^{16a}在每种情况下独立地为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基。

70. 式 (N-1d) 化合物：

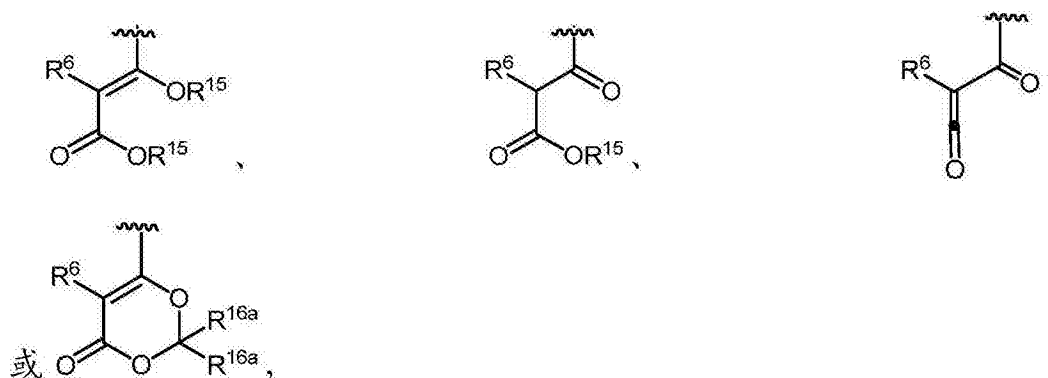


(N-1d)

或其盐；其中G³、R^{s8}、R^{1a}、R^{2a}、R^{2b}、R⁸、R⁷、R^{5a}、R^{5b}、R⁹和L³如权利要求1所定义；

P¹为氢、甲硅烷基、任选取代的烷基或任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基或氧、氮或硫醇保护基；和

G²为下式的基团：

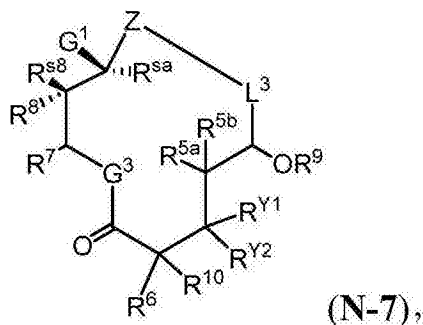


其中：

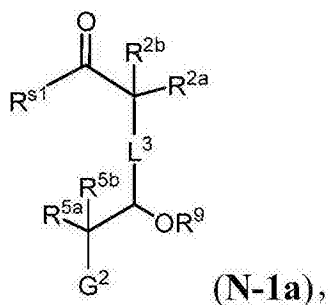
R¹⁵在每种情况下独立地为甲硅烷基、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；和

R^{16a} 在每种情况下独立地为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基。

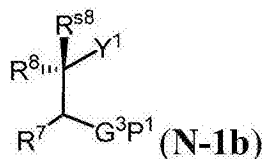
71. 制备式 (N-7) 化合物或其盐的方法：



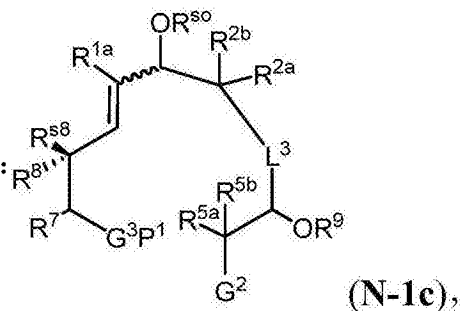
所述方法包括将式 (N-1a) 化合物或其盐：



与式 (N-1b) 化合物或其盐偶联



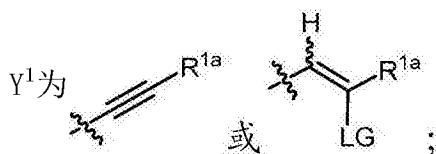
得到式 (N-1c) 化合物：



其中：

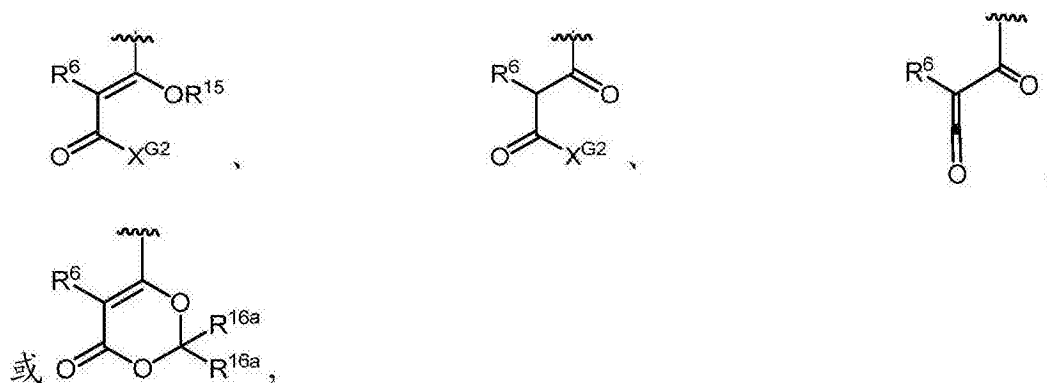
$Z, G^1, G^3, R^{1a}, R^{2a}, R^{2b}, R^{so}, R^{sa}, R^{s8}, R^{10}, R^9, R^8, R^7, R^6, R^{5a}, R^{5b}, R^9, R^{Y1}, R^{Y2}$ 和 L^3 如权利要求1所定义；

R^{s1} 为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；



LG为能够被亲核基团替代的离去基团；

P¹为氢、甲硅烷基、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基或氧、氮或硫醇保护基；和
G²为下式的基团：



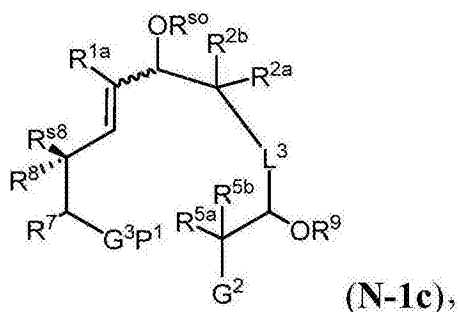
其中：

X^{G2}在每种情况下为-OR¹⁵、-SR¹⁵或-N(R¹⁵)₂；

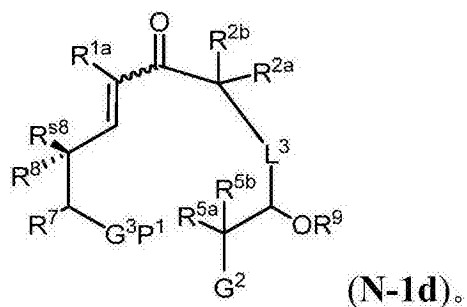
R¹⁵在每种情况下独立地为甲硅烷基、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基，或两个R¹⁵基团一起形成任选取代的杂芳基或杂环；和

R^{16a}在每种情况下独立地为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基。

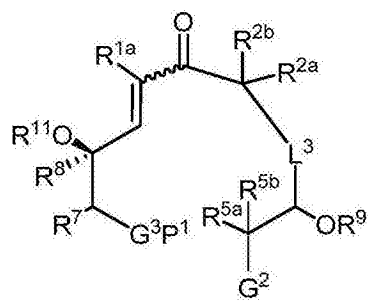
72. 根据权利要求71的方法，其还包括氧化和任选保护式(N-1c)化合物或其盐：



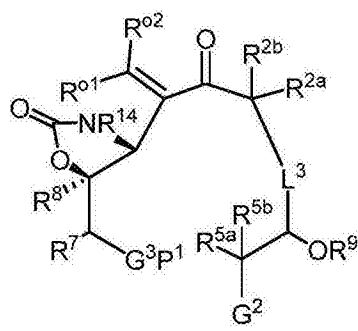
以提供式(N-1d)化合物：



73. 根据权利要求72的方法，其还包括保护式(N-1d-a)化合物：

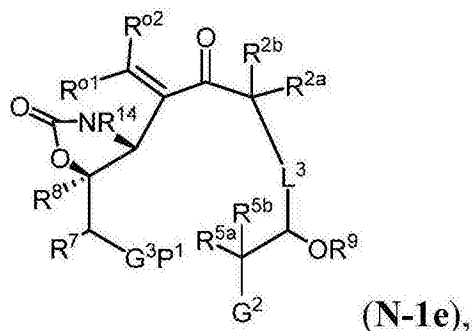


然后进行分子内亲核加成,得到式 (N-1e) 化合物或其盐:

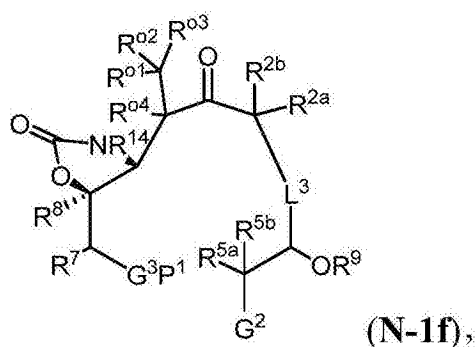


其中 R^{11} 、 R^{14} 、 R^{01} 和 R^{02} 如权利要求1所定义。

74. 根据权利要求73的方法,其还包括将式 (N-1e) 化合物与亲核基团反应,



得到式 (N-1f) 化合物:



其中

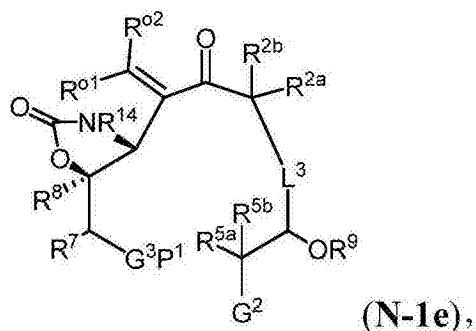
R^{03} 独立地为氢、卤素、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基、 $-OR^{n1}$ 、 $-SR^{n1}$ 或 $-N(R^{n1})_2$;

R^{04} 独立地为氢、卤素、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;和

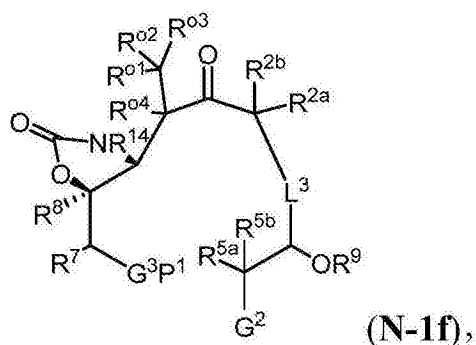
R^{n1} 在每种情况下独立地为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任

选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基或当与氧连接时的氧保护基;或当与硫连接时的硫保护基;或当与氮连接时的氮保护基。

75. 根据权利要求73的方法,其还包括还原和任选保护式(N-1e)化合物:



以提供式 (N-1f) 化合物:

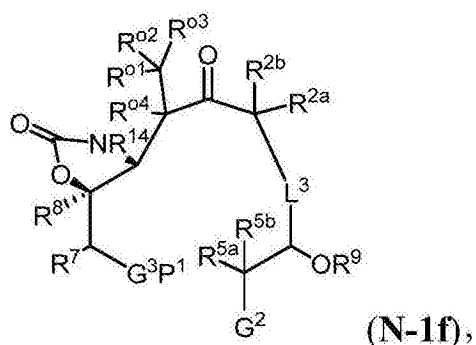


其中

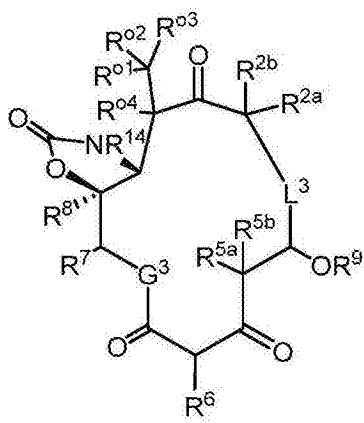
各自R⁰³和R⁰⁴独立地为氢、卤素、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基、-ORⁿ¹、-SRⁿ¹或-N(Rⁿ¹)₂;和

R^{n1} 在每种情况下独立地为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基或当与氧连接时的氧保护基;或当与硫连接时的硫保护基;或当与氮连接时的氮保护基。

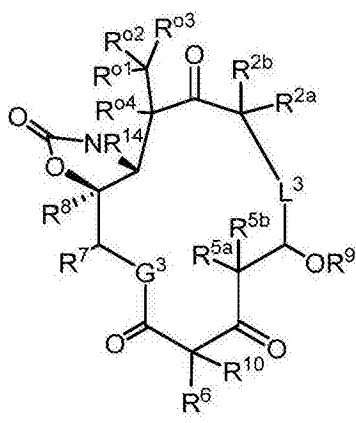
76. 根据权利要求74或75的方法,其还包括环化式 (N-1f) 化合物或其盐:



以提供式 (N-1g) 化合物:



77. 根据权利要求76的方法,其还包括将式 (N-1g) 化合物与烷化剂、 R^{10} -LG或卤化剂反应,得到式 (N-1h) 化合物或其盐:



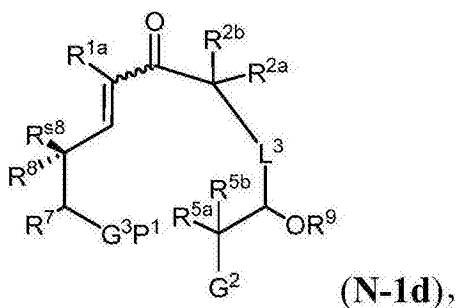
其中 R^{10} 为卤素、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基或任选取代的杂环基;

LG为离去基团;

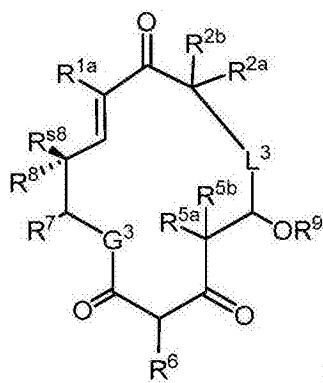
R^{03} 和 R^{04} 各自独立地为氢、卤素、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基、 $-OR^{n1}$ 、 $-SR^{n1}$ 或 $-N(R^{n1})_2$;和

R^{n1} 在每种情况下独立地为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基或当与氧连接时的氧保护基;或当与硫连接时的硫保护基;或当与氮连接时的氮保护基。

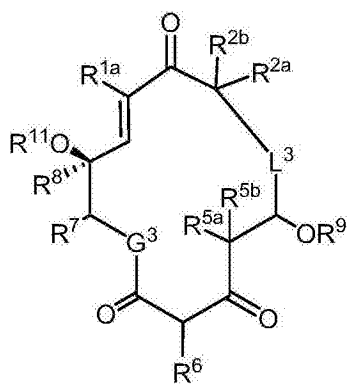
78. 根据权利要求72的方法,其还包括环化式 (N-1d) 化合物或其盐:



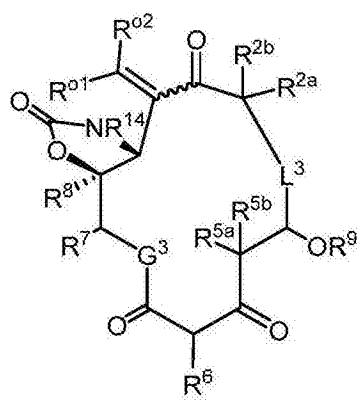
以提供式 (N-2-B) 化合物或其盐:



79. 根据权利要求78的方法,其还包括保护式(N-1i)化合物或其盐:

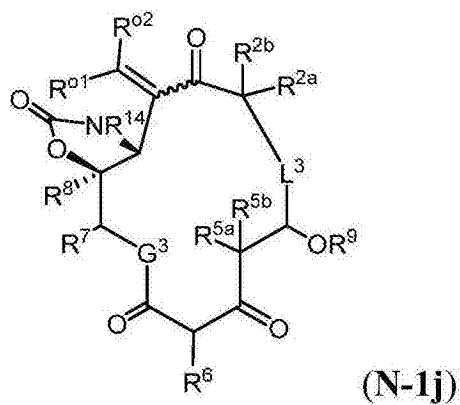


然后进行分子内亲核加成,得到式(N-1j)化合物或其盐:

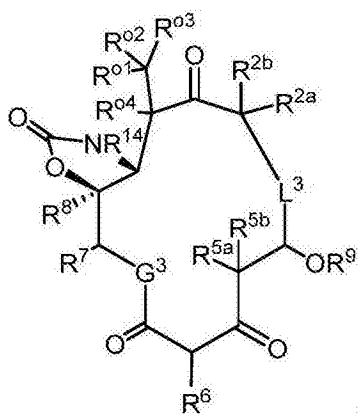


其中R⁰¹、R⁰²和R¹⁴如权利要求1所定义。

80. 根据权利要求79的方法,其还包括将式(N-1j)化合物或其盐与亲核基团反应:



得到式(N-1k)化合物:

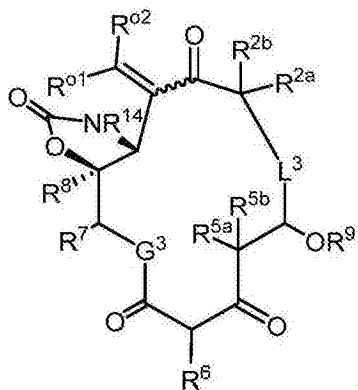


(N-1k);

R⁰³和R⁰⁴各自独立地为氢、卤素、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基、-ORⁿ¹、-SRⁿ¹或-N(Rⁿ¹)₂;和

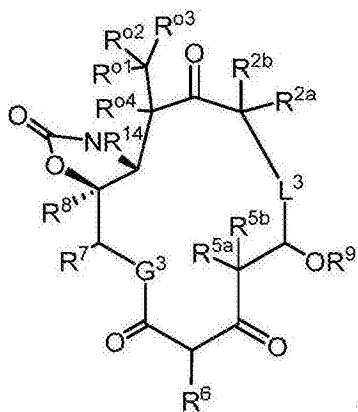
Rⁿ¹在每种情况下独立地为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基或当与氧连接时的氧保护基;或当与硫连接时的硫保护基;或当与氮连接时的氮保护基。

81. 根据权利要求79的方法,其还包括还原式(N-1j)化合物或其盐:



(N-1j)

得到式(N-1k)化合物:



(N-1k),

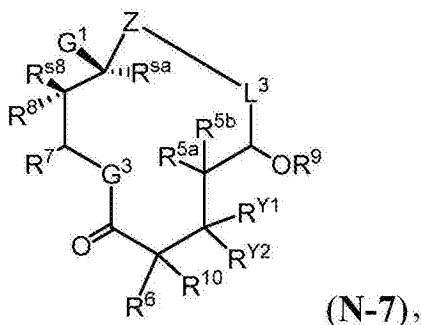
其中

各自R⁰³和R⁰⁴独立地为氢、卤素、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基、-ORⁿ¹、-SRⁿ¹或-N(Rⁿ¹)₂;和

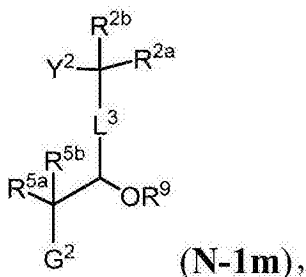
Rⁿ¹在每种情况下独立地为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基或当与氧连接时

的氧保护基;或当与硫连接时的硫保护基;或当与氮连接时的氮保护基。

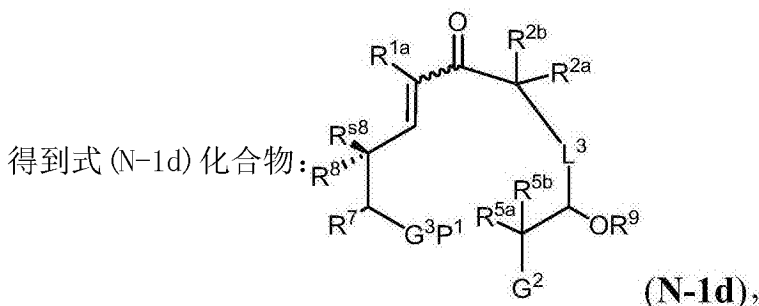
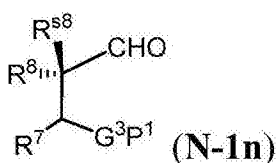
82. 制备式 (N-7) 化合物或其盐的方法:



所述方法包括将式 (N-1m) 化合物或其盐:



与式 (N-1n) 化合物或其盐偶联



其中:

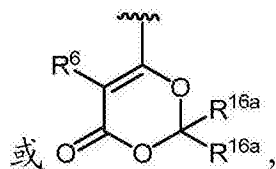
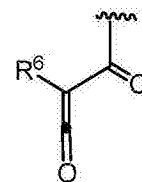
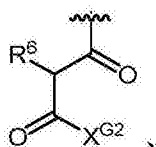
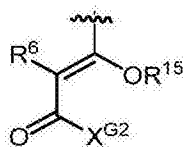
Z、G¹、G³、R^{1a}、R^{2a}、R^{2b}、R^{sa}、R^{s8}、R¹⁰、R⁹、R⁸、R⁷、R⁶、R^{5a}、R^{5b}、R⁹、R^{Y1}、R^{Y2}和L³如权利要求1所定义;

Y²为-C(=O)-CH=P(R^{P1})(R^{P2})(R^{P3})或-C(=O)-CH₂-P(O)(OR^{P2})(OR^{P3}),

R^{P1}、R^{P2}和R^{P3}各自独立地为任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;

P¹为氢、甲硅烷基、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基或氧、氮或硫醇保护基;和

G²为下式的基团:



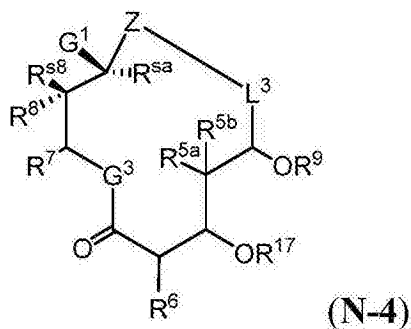
其中:

X^{G2} 在每种情况下为 $-OR^{15}$ 、 $-SR^{15}$ 或 $-N(R^{15})_2$;

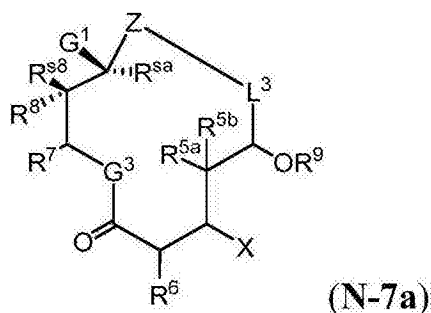
R^{15} 在每种情况下独立地为甲硅烷基、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基,或两个 R^{15} 基团一起形成任选取代的杂芳基或杂环;和

R^{16a} 在每种情况下独立地为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基。

83. 根据权利要求71-82中任一项的方法,其还包括卤化式(N-4)化合物或其盐:

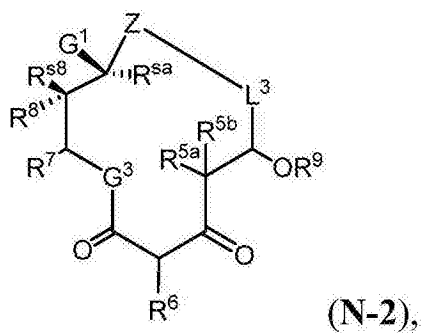


得到式(N-7a)化合物或其盐:

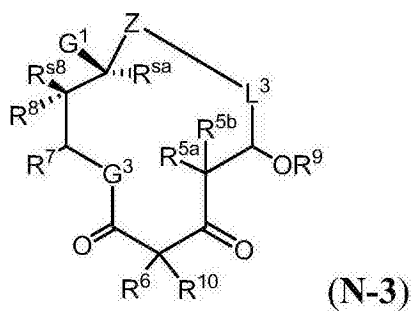


其中X为卤素。

84. 根据权利要求71-82中任一项的方法,其还包括用烷化剂、 $R^{10}-LG$ 或卤化剂处理式(N-2)化合物或其盐:

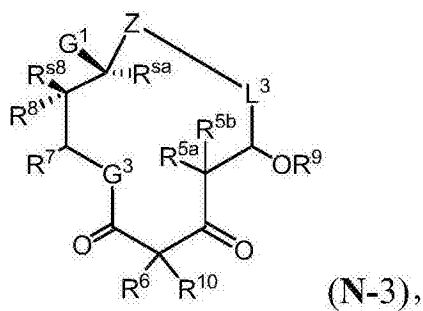


得到式 (N-3) 化合物或其盐:

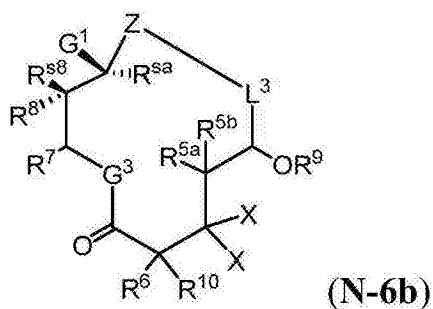


其中 R^{10} 为卤素、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基或任选取代的杂环基。

85. 根据权利要求71-82中任一项的方法, 其还包括卤代式 (N-3) 化合物或其盐:

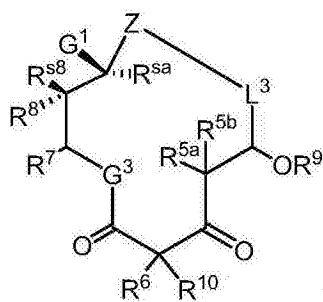


得到式 (N-6b) 化合物或其盐:



其中 R^{10} 如权利要求M7中定义且X在每种情况下独立地为卤素。

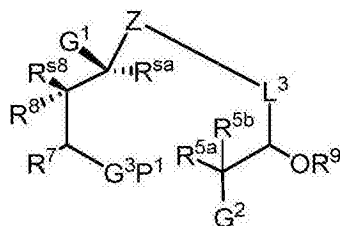
86. 制备式 (N-3) 化合物或其盐的方法:



(N-3)

其中Z、G¹、G³、R⁸、R⁷、R⁶、R¹⁰、R^{5a}、R^{5b}、R⁹和L³如权利要求1所定义；

所述方法包括环化式(N-1o)化合物或其盐：

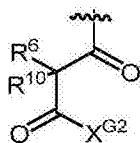


(N-1o)

其中：

P¹为氢、甲硅烷基、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基或氧、氮或硫醇保护基；和

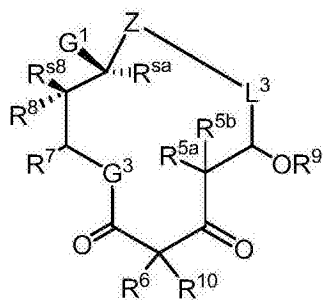
G²为下式的基团：



X^{G2}在每种情况下为-OR¹⁵、-SR¹⁵或-N(R¹⁵)₂；和

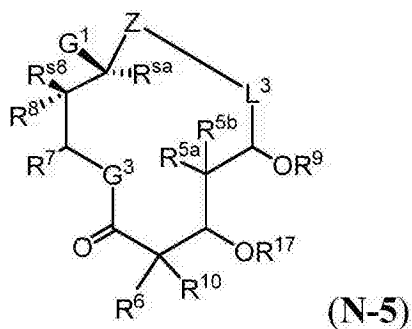
R¹⁵在每种情况下独立地为甲硅烷基、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基，或两个R¹⁵基团一起形成任选取代的杂芳基或杂环。

87. 根据权利要求86的方法，其还包括还原和任选保护，式(N-3)化合物或其盐：



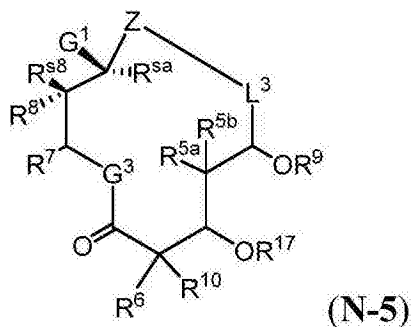
(N-3),

得到式(N-5)化合物或其盐：

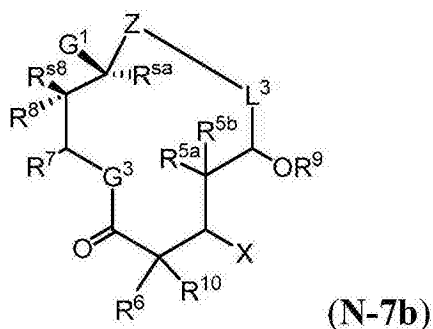


其中 R^{17} 如权利要求1所定义。

88. 根据权利要求80的方法, 其还包括卤代式 (N-5) 化合物或其盐:

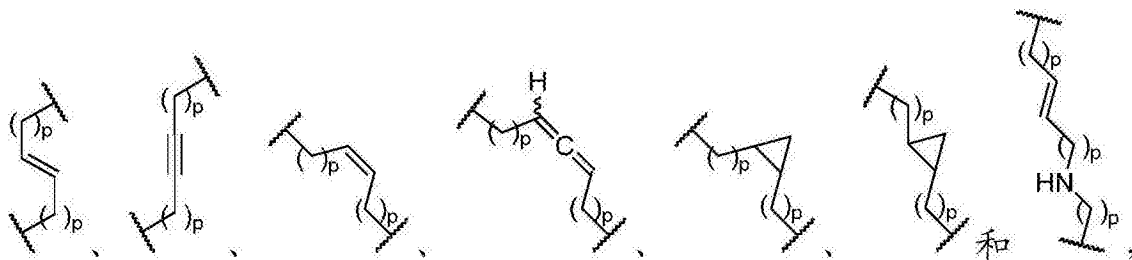


得到式 (N-7b) 化合物或其盐:



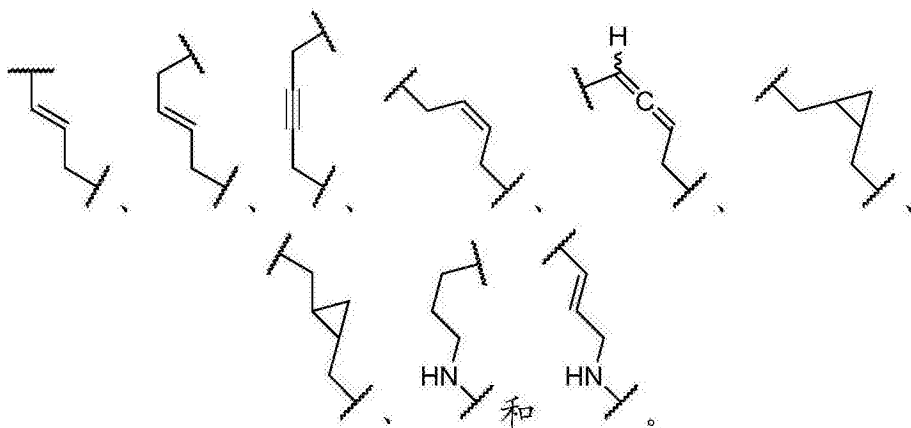
其中X为卤素。

89. 根据权利要求1-58中任一项的化合物, 其中 L^{C1} 和 L^{C2} 各自独立地为下式中的一个:



其中p在每种情况下为0、1或2。

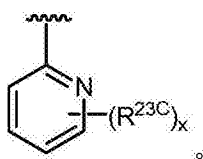
90. 根据权利要求1-58中任一项的化合物, 其中各自 L^{C1} 和 L^{C2} 独立地为下式中的一个:



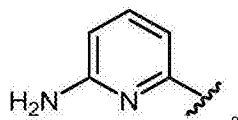
91. 根据权利要求1-58或89-90中任一项的化合物,其中 R^{1a} 为任选取代的 C_{1-6} 烷基。

92. 根据权利要求91的化合物,其中 R^{1a} 为甲基。

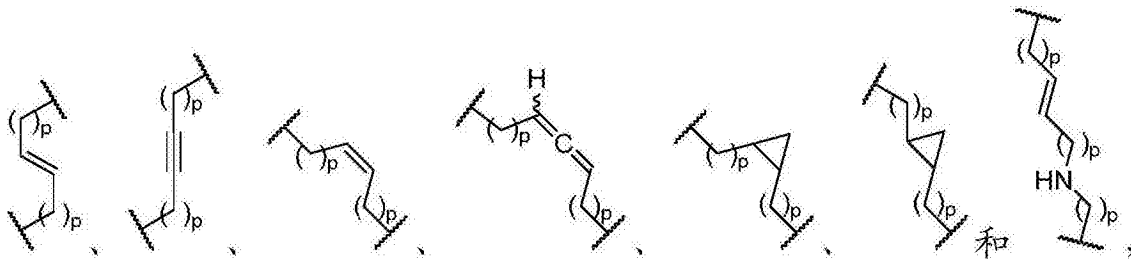
93. 根据权利要求1-58或89-91中任一项的化合物,其中 R^{23} 为下式:



94. 根据权利要求93的化合物,其中 R^{23} 为下式:

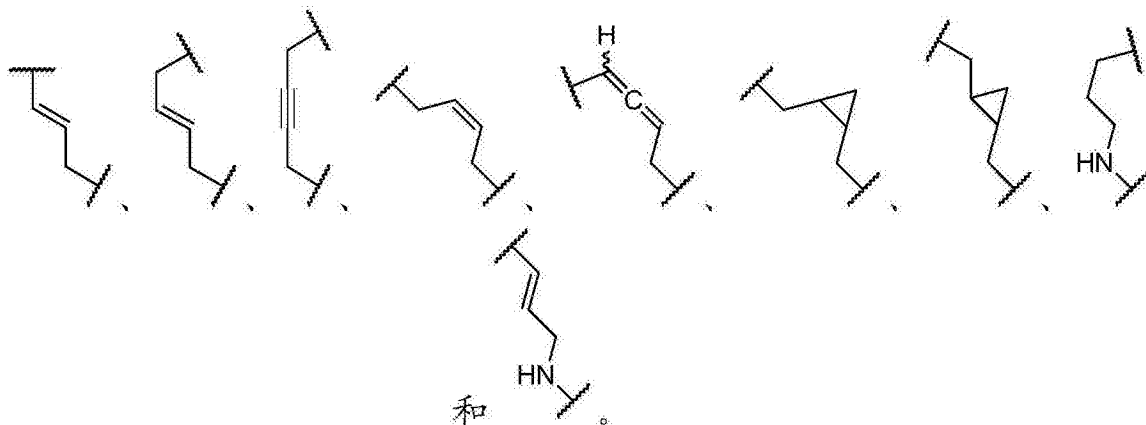


95. 根据权利要求71-88中任一项的方法,其中 L^{C1} 和 L^{C2} 各自独立地为下式中的一个:



其中 p 在每种情况下为0、1或2。

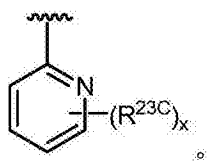
96. 根据权利要求71-88中任一项的方法,其中 L^{C1} 和 L^{C2} 各自独立地为下式中的一个:



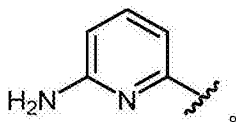
97. 根据权利要求71-88中任一项的方法,其中 R^{1a} 为任选取代的 C_{1-6} 烷基。

98. 根据权利要求97的化合物, 其中 R^{1a} 为甲基。

99. 根据权利要求71-88或95-98中任一项的方法, 其中 R^{23} 为下式:



100. 根据权利要求99的方法, 其中 R^{23} 为下式:



14-元酮内酯及其制备和使用方法

[0001] 相关申请

[0002] 本申请根据35U.S.C. §119 (e) 要求2014年10月8日提交的美国临时专利申请U.S.S.N.62/061,571的优先权,将其并入本申请作为参考。

背景技术

[0003] 对现有抗生素不断出现的耐药性正在迅速发展成全球危机,尤其是对于金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*)、化脓性链球菌 (*Streptococcus pyogenes*) 和肺炎链球菌 (*Staphylococcus pneumonia*) 感染。致病菌既可垂直(向它们的子代)又可水平(向邻近的不同谱系的细菌)传递编码抗生素耐药性的基因,并由此使抗生素耐药可快速进化,特别是在医院(hospital)环境下。参见,例如Wright, *Chem. Commun.* (2011) 47:4055-4061。今年,美国将有>99,000的人死于护理相关感染,多于交通事故、HIV和乳腺癌加起来导致的全部死亡人数,估计给美国的护理成本制造了高达450亿美元的负担。参见,例如Klevens等人, *Public Health Rep* (2007) 122:160-166。大多数重要的医药公司基本上已放弃了开发新抗生素的研究,该事实加剧了目前的危机。参见,例如Projan *Curr. Opin. Microbiol.* (2003) 6:427-430。目前,引入新型抗生素的速度无法充分解决不断增长的耐药性问题,并且由于国际旅行的简便和人口密度的不断增加,对该领域创新的需求从未如此迫切。

[0004] 大环内酯为在临床上具有重要性的几种主要抗生素之一,获得其的唯一实用方法是通过半合成或化学加工结构复杂的发酵产物,该路线长达16步之多。参见,例如Paterson, *Tetrahedron* (1985) 41:3569-3624; Omura, Ed., *Macrolide Antibiotics: Chemistry, Biology, and Practice*, Second Edition; Academic Press, 2002。自60多年前发现红霉素以来,所述大环内酯类抗生素已被证明在对抗致病菌的斗争中是安全且有效的。参见,例如Wu等人, *Curr. Med. Chem.* (2001) 8, 1727-1758。红霉素表现出抗革兰氏阳性菌的抗菌活性谱,这与青霉素的抗菌活性谱相似但诱导过敏性相互作用的倾向更小,并且常规处方是将其用于上和下呼吸道感染和泌尿生殖器感染。参见,例如Washington等人, *Mayo. Clin. Proc.* (1985) 60:189-203; Washington等人, *Mayo. Clin. Proc.* (1985) 60:271-278。然而,已知红霉素在肠道中经历酸促的内缩酮化(C6和C12的羟基环合到C9酮上),这导致不利的胃肠事件。参见,例如Kurath等人, *Experientia* (1971) 27:362。第二代大环内酯抗生素克拉霉素和阿奇霉素解决了酸不稳定性问题并且是从红霉素开始以4-6步半合成制备的,所述红霉素可容易地通过大规模发酵获得。参见,例如Ma等人, *Curr. Med. Chem.* (2011) 18:1993-2015; Wu等人, *Curr. Pharm. Des.* (2000) 6:181-223; Ma等人, *Mini-Rev. Med. Chem.* (2010) 10:272-286; Asaka等人, *Curr. Top. Med. Chem. (Sharjah, United Arab Emirates)* (2003) 3:961-989; Morimoto等人, *J. Antibiot.* (1990) 43:286-294; Morimoto等人, *J. Antibiot.* (1984) 37:187-189; Watanabe等人, *J. Antibiot.* (1993) 46:1163-1167; Watanabe等人, *J. Antibiot.* (1993) 46:647-660; Bright等人, *J. Antibiot.* (1988) 41:1029-1047; Djokic等人, *J. Antibiot.* (1987) 40:1006-1015; Mutak等人, *J. Antibiot.* (2007) 60:85-122; 和Retsema等人, *Antimicro. Agents Chemother.* (1987) 31:1939-1947。已证明,与

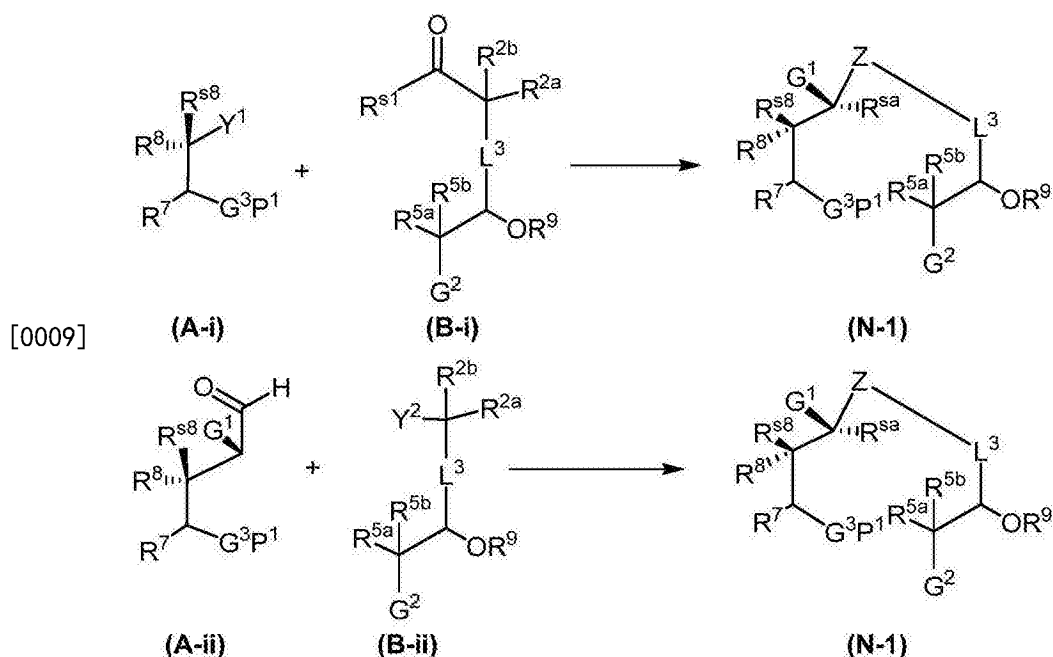
其他大环内酯抗生素相比,阿奇霉素具有显著增强的抗革兰氏阴性生物的效力,并且具有更长的半衰期和更高的组织分布,人们认为这与其含有叔胺的15-元环有关。参见,例如Ferwerda等人, *J. Antimicrob. Chemother.* (2001) 47:441-446; Girard等人, *Antimicrob. Agents Chemother.* (1987) 31:1948-1954。用在兽药中的天然产物泰乐菌素为16-元大环内酯,已通过X-射线结晶学证明其与红霉素和阿奇霉素占据相同的结合口袋,从而表明对大环的环大小和组成的变化具有高的容忍度。

[0005] 细菌生物耐受大环内酯的三个主要原因是由erm基因编码的核糖体甲基化、核糖体RNA或肽中的突变和由mef和msr基因介导的细胞外排。参见,例如Leclercq等人, *Antimicrob. Agents Chemother.* (1991) 35:1273-1276; Leclercq等人, *Antimicrob. Agents Chemother.* (1991) 35:1267-1272; Weisblum, *Antimicrob. Agents Chemother.* (1995) 39:577-585; Vester等人, *Antimicrob. Agents Chemother.* (2001) 45:1-12; Prunier等人, *Antimicrob. Agents Chemother.* (2002) 46:3054-3056; Li等人, *J. Antimicrob. Chemother.* (2011) 66:1983-1986; Sutcliffe等人, *Antimicrob. Agents Chemother.* (1996) 40:1817-1824; Wondrack等人, *Antimicrob. Agents Chemother.* (1996) 40:992-998。酮内酯例如泰利霉素和索利霉素(solithromycin)通过用羰基替换C3克拉定糖(因此称为“酮内酯”)来抵御耐药的外排机制,并且被认为通过新芳基-烷基侧链与核糖体之间的有利相互作用而表现出大大增加的结合。参见,例如Ma等人, *Curr. Med. Chem.* (2011) 18:1993-2015; Ma等人, *Mini-Rev. Med. Chem.* (2010) 10:272-286。尽管与核糖体结合得到大大的增强,但酮内酯例如泰利霉素和索利霉素还未解决已在医院环境中进化出来的数种最新型大环内酯耐药形式,特别是核糖体甲基化和RNA点突变。

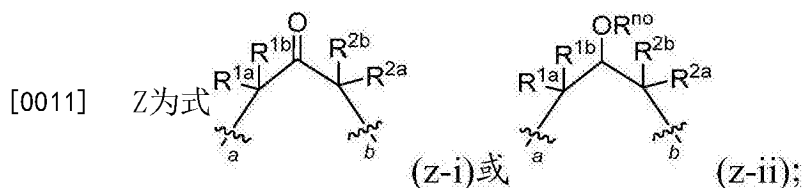
[0006] 发明概述

[0007] 本文描述的是制备酮内酯的方法和中间体。大环内酯(特别是14-元酮内酯)的合成方法包括两个组分(西半部(A-i)或(A-ii)与东半部(B-i)或(B-ii))的偶联,如反应式1所示,以提供式(N-1)化合物或其盐:

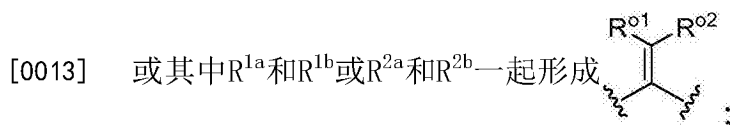
[0008] 反应式1.



[0010] 其中:



[0012] R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{2a} 和 R^{2b} 在每种情况下独立地为氢、卤素、羰基、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基,



[0014] a表示与被 G^1 取代的碳的连接点;

[0015] b表示与 L^3 的连接点;

[0016] R^{01} 和 R^{02} 各自独立地为氢、卤素、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;

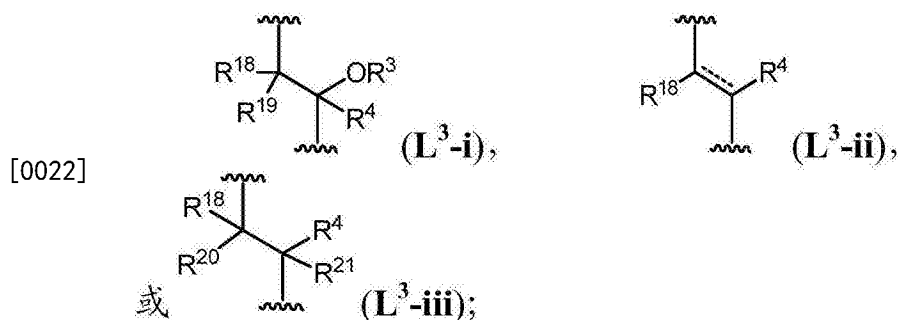
[0017] R^{no} 为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基或氧保护基;

[0018] R^{sa} 为氢、氢、卤素、羰基、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基;

[0019] 或 R^{sa} 和 R^{1a} 或 R^{sa} 和 R^{1b} 一起形成键;

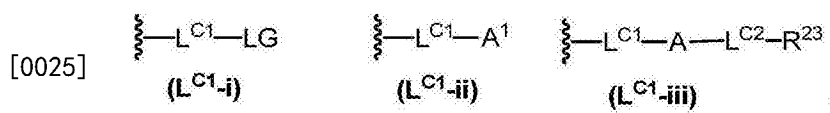
[0020] R^{s8} 为氢或 OR^{11} ;

[0021] L^3 为下式的基团:



[0023] =====代表单键或双键;

[0024] R^3 为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、 $-C(=O)R^{Z8}$ 、 $-C(=O)OR^{Z8}$ 、 $-C(=O)N(R^{Z8})_2$ 、氧保护基或下式基团:



[0026] R^4 为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基;

[0027] R^{18} 和 R^{19} 在每种情况下独立地为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代

的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

[0028] R^{20} 和 R^{21} 在每种情况下独立地为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、羟基、取代的羟基、硫醇、取代的硫醇、氨基、取代的氨基、卤素、羰基，或 R^{20} 和 R^{21} 一起形成任选取代的环丙基或氧杂环丙烷基环；

[0029] R^{5a} 和 R^{5b} 在每种情况下独立地为氢、卤素、甲硅烷基、任选取代的烷基、任选取代的碳环基或任选取代的杂环基；

[0030] R^{Y1} 为 $-OR^{17}$ 和 R^{Y2} 为氢，或 R^{Y1} 为卤素和 R^{Y2} 为氢，或 R^{Y1} 为卤素和 R^{Y2} 为卤素，或 R^{Y1} 和 R^{Y2} 一起形成氧代(=O)基团；

[0031] R^6 为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂芳烷基、羟基、取代的羟基、硫醇、取代的硫醇、氨基、取代的氨基、羰基、甲硅烷基或卤素；

[0032] R^7 和 R^8 各自独立地为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

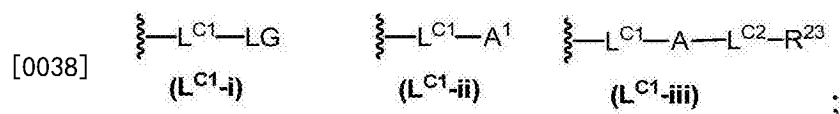
[0033] R^9 和 R^{17} 各自独立地为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、 $-C(=O)R^{Z8}$ 、 $-C(=O)OR^{Z8}$ 、 $-C(=O)N(R^{Z8})_2$ 、氧保护基或碳水化合物(carbohydrate)；

[0034] R^{10} 为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、羟基、取代的羟基、硫醇、取代的硫醇、氨基、取代的氨基、羰基、甲硅烷基和卤素；

[0035] G^3 为 $-O-$ 、 $-S-$ 或 $-N(R^{G1})-$ ，其中 R^{G1} 为氢、任选取代的烷基或氮保护基；

[0036] G^1 为氢、 $-OR^{12}$ 或 $-NR^{13}R^{14}$ ；

[0037] 前提是当 G^1 为 $-OR^{12}$ 时，那么 R^{11} 和 R^{12} 结合成为式 $-C(=O)-$ 的基团以提供环状碳酸酯，或 R^{11} 和 R^{12} 不连接，且 R^{11} 为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基或氧保护基，和 R^{12} 为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、氧保护基或下式基团：



[0039] 或前提是当 G^1 为 $-NR^{13}R^{14}$ 时，那么 R^{11} 和 R^{13} 结合成为式 $-C(=O)-$ 的基团，以提供环状碳酸酯，或 R^{11} 和 R^{13} 不连接， R^{11} 为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基或氧保护基， R^{13} 为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基或氮保护基；

[0040] R^{14} 为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、氮保护基、 $-C(=O)R^{Z8}$ 或 $-C(=O)OR^{Z8}$ 或下式基团：

[0049] R^{W1} 为氢、取代或未取代的烷基；取代或未取代的烯基；取代或未取代的炔基；取代或未取代的碳环基；取代或未取代的杂环基；取代或未取代的芳基；取代或未取代的杂芳基；或氮保护基；

[0050] R^{W2} 为氢、任选取代的烷基；任选取代的烯基；任选取代的炔基；任选取代的碳环基；任选取代的杂环基；任选取代的芳基；任选取代的杂芳基，或两个 R^{W2} 基团一起形成任选取代的环部分；

[0051] R^{X1} 为氢、卤素或 $-OR^{X2}$ ，其中 R^{X2} 为氢；任选取代的烷基；任选取代的烯基；任选取代的炔基；任选取代的碳环基；任选取代的杂环基；任选取代的芳基；任选取代的杂芳基；或氧保护基；

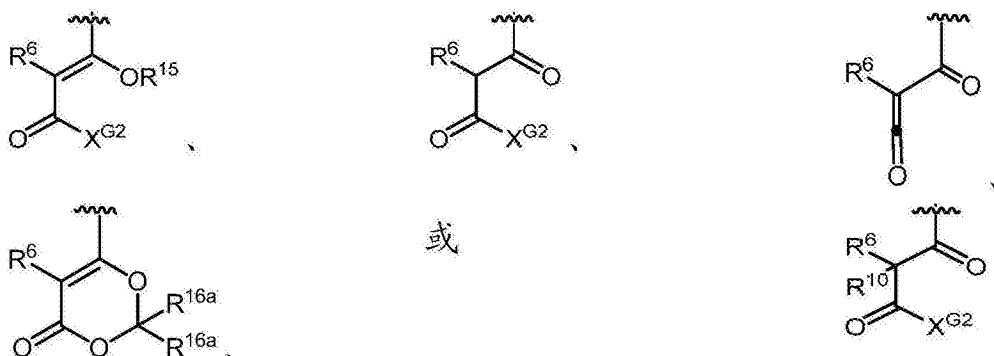
[0052] R^{Z3} 为任选取代的烷基；任选取代的烯基；任选取代的炔基；任选取代的碳环基；任选取代的杂环基；任选取代的芳基；或任选取代的杂芳基；和

[0053] R^{Z8} 在每种情况下独立地为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基，或两个 R^{Z8} 基团一起形成任选取代的杂环基或任选取代的杂芳基环；

[0054] 或A为选自以下的环部分：任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；

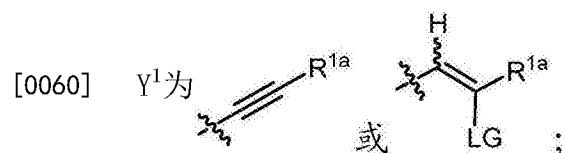
[0055] R^{S1} 为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

[0056] G^2 为下式的基团：



[0058] 其中 R^6 、 R^{10} 、 R^{15} 、 R^{16a} 和 X^{G2} 如本文所定义；

[0059] P^1 为氢、甲硅烷基、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基或氧、氮或硫醇保护基；



[0061] LG为离去基团；

[0062] Y^2 为 $-C(=O)-CH=P(R^{P1})(R^{P2})(R^{P3})$ 或 $-C(=O)-CH_2-P(O)(OR^{P2})(OR^{P3})$ ；

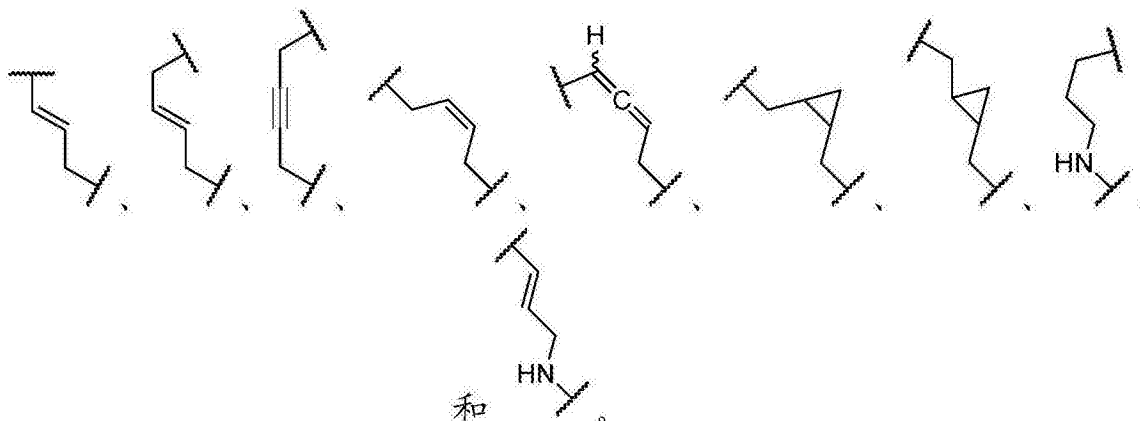
[0063] 其中所述离去基团(LG)、 R^{P1} 、 R^{P2} 和 R^{P3} 如本文所定义，以提供如本文所定义的式Z的各种连接。

[0064] 如本文所证明，将刚性基序(例如，不饱和或环状基序)并入 L^{C1} 或 L^{C2} 连接基的大环内酯显示出相比于索利霉素改善的效力(参见例如表B1-B13)。因此，在具体实施方案中， L^{C1}

和 L^{C2} 中的一个或二者是选自以下的连接基:任选取代的亚烷基、任选取代的亚烯基、任选取代的亚炔基、任选取代的亚杂烷基、任选取代的亚杂烯基、任选取代的亚杂炔基、任选取代的亚碳环基、任选取代的亚杂环基及其组合,前提是所述连接基包括任选取代的亚烯基、任选取代的亚炔基或任选取代的亚碳环基,从而刚化所述连接部分。在具体实施方案中, L^{C1} 是如本文所述的刚性连接基且 L^{C2} 为键。

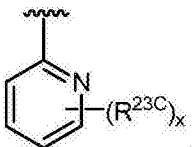
[0065] 在具体实施方案中, L^{C1} 和 L^{C2} 中的一个或二者独立地选自下式之一:

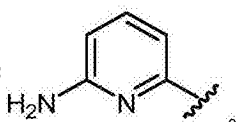
[0066]

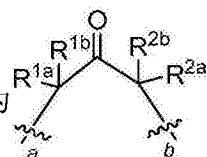


[0067] 此外,发现包含非氢 R^{1a} 和/或 R^{1b} 基团(例如 $-CH_3$ 基团)的大环内酯比没有这种取代的类似物更有效。因此,将刚性连接基与非氢 R^{1a} 和/或 R^{1b} 基团组合预期提供更有效的类似物。

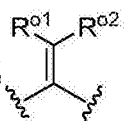
[0068] 此外,如本文所述,已经发现包含杂芳基 R^{23} 基团的酮内酯比索利霉素及其类似物更有效。因此,刚性 L^{C1} 和/或 L^{C2} 连接基、非氢 R^{1a} 和/或 R^{1b} 基团以及杂芳基 R^{23} 基团的组合预期

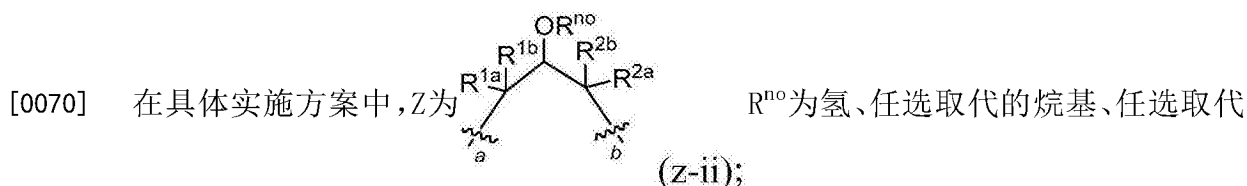
提供更有效的类似物。因此,在具体实施方案中, R^{23} 为式:  在具体实施方案

中, R^{23} 为式: 

[0069] 在具体实施方案中, Z 为  和 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{2a} 和 R^{2b} 如本文所定义。在 (Z-i);

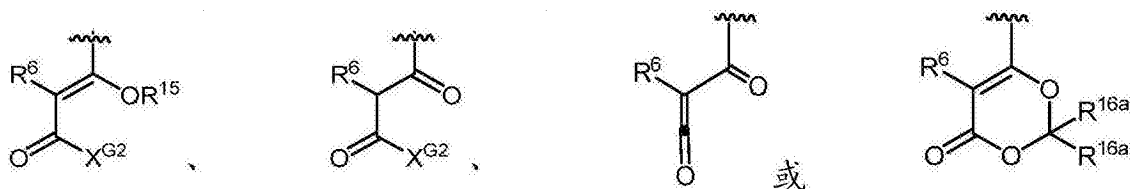
具体实施方案中, R^{1a} 和 R^{1b} 为氢;和 R^{2a} 和 R^{2b} 各自独立地为氢或任选取代的烷基。在具体实施方案中, R^{1a} 为氢; R^{1b} 为任选取代的烷基;和 R^{2a} 和 R^{2b} 各自独立地为氢或任选取代的烷基。在具

体实施方案中, R^{1a} 和 R^{1b} 或 R^{2a} 和 R^{2b} 一起形成  其中 R^{o1} 和 R^{o2} 如本文所定义。在具体实施方案中, L^{C1} 是如本文所述的刚性连接基,和 L^{C2} 为键。



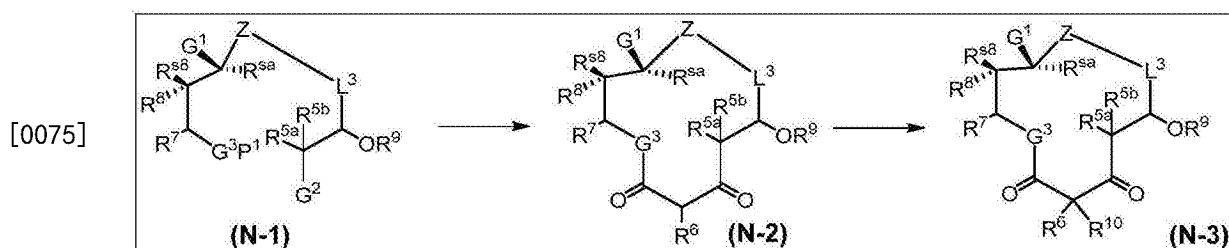
[0071] 此外, 可从式 (N-i) 的偶联产物通过大环化 (例如经由热诱导的大环化) 得到各种大环内酯 (取决于基团 G^2 的性质)。如方案2中所示, 当 G^2 为下式基团:

[0072]

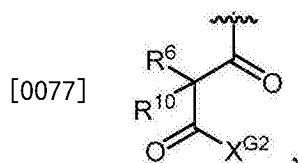


[0073] P^1 为氢和 R^6 为氢或非氢基团时, 式 (N-1) 化合物的大环化得到式 (N-2) 的大环内酯。在碱的存在下使式 (N-2) 的大环内酯烯醇化, 然后加成非氢基团 R^{10} , 得到式 (N-3) 的大环内酯。

[0074] 反应式2.

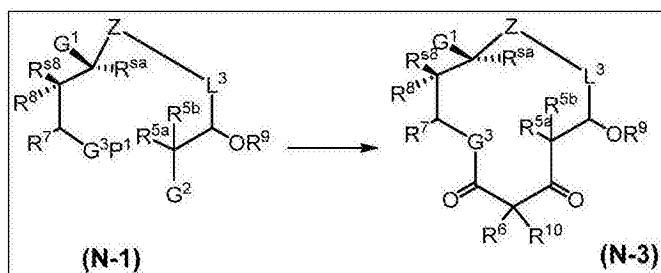


[0076] 或者, 如反应式3中所示, 当 G^2 为下式基团:



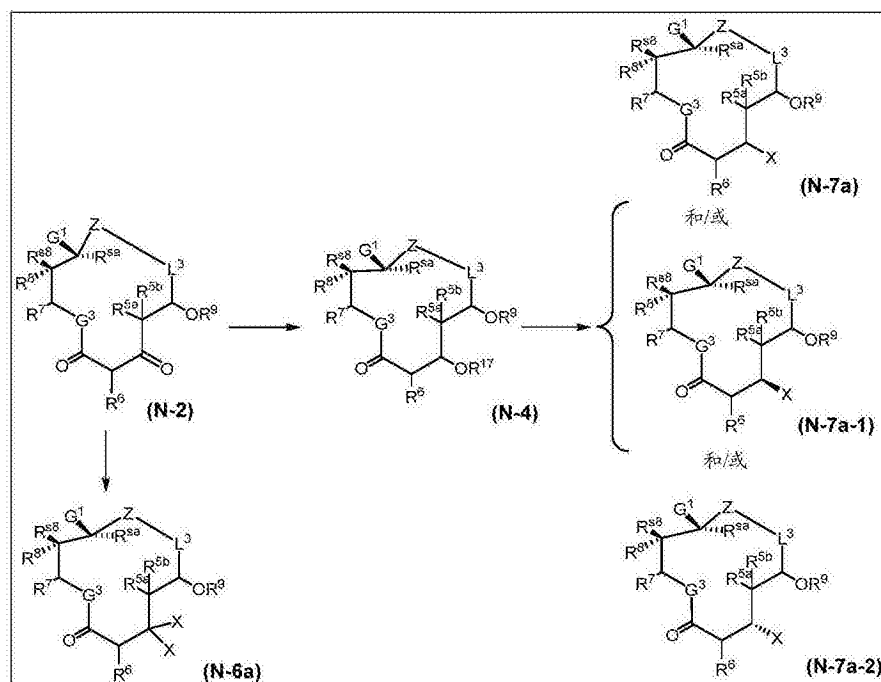
[0078] 其中 P^1 为氢, 和 R^6 和 R^{10} 各自独立地为氢或非氢基团时, 式 (N-1) 化合物的大环化得到式 (N-3) 的大环内酯。

[0079] 反应式3.



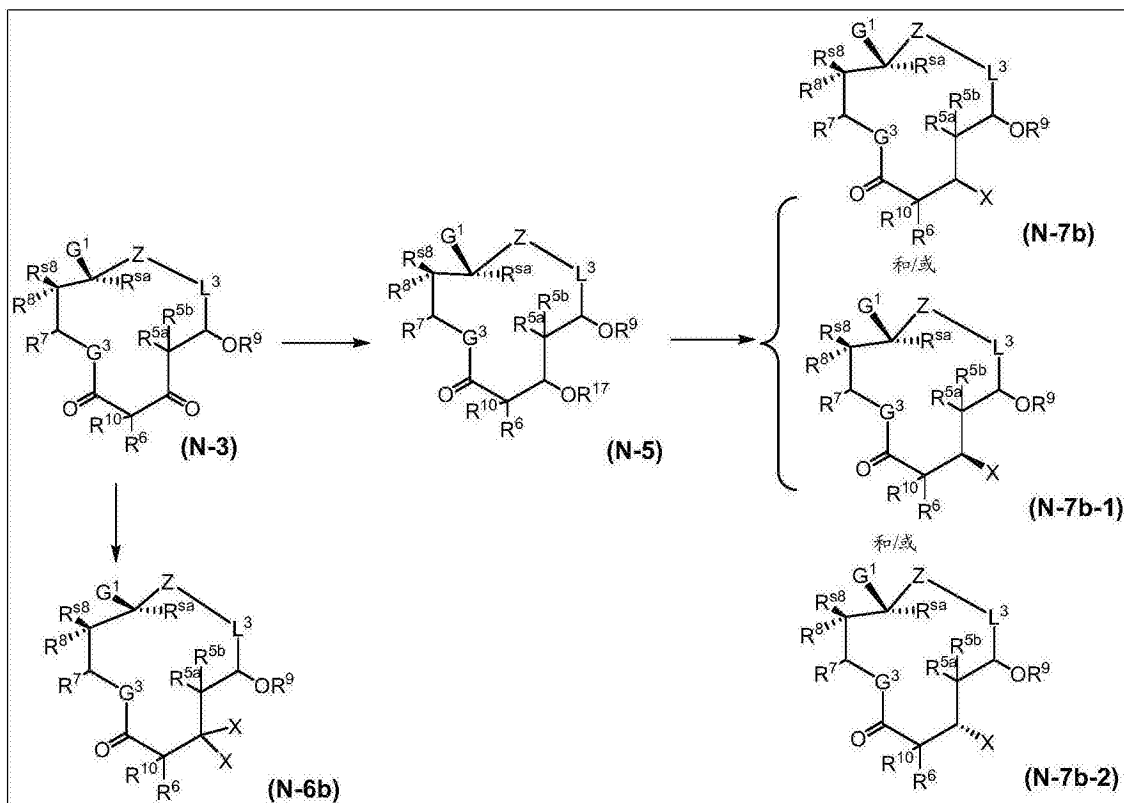
[0081] 本申请还涉及对大环内酯的其他官能化。例如,如反应式4和5中所示,将大环内酯(N-2)和(N-3)的C3酮还原成羟基,任选地然后保护或其他修饰,分别得到大环内酯(N-4)和(N-5),其中R¹⁷如本申请所定义。本申请还涉及二卤化大环内酯(N-2)和(N-3)的C3酮或单卤化大环内酯(N-4)和(N-5),得到产物(N6a/b)和(N7a/b),其中X为卤素,例如氟。

[0082] 反应式4.

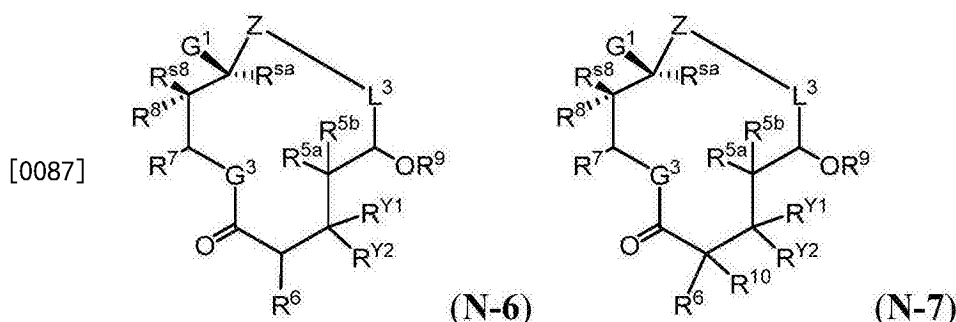


[0084] 反应式5.

[0085]



[0086] 本申请描述的式 (N-6) 及其子集意在涵盖式 (N-2)、(N-4)、(N-6a) 和 (N-7a) 化合物及其子集, 其中 R^{Y1} 为 $-OR^{17}$ 和 R^{Y2} 为氢; 或 R^{Y1} 为卤素和 R^{Y2} 为氢; 或 R^{Y1} 为卤素和 R^{Y2} 为卤素。同样地, 式 (N-7) 及其子集意在涵盖式 (N-3)、(N-5)、(N-6b) 和 (N-7b) 化合物, 其中 R^{Y1} 为 $-OR^{17}$ 和 R^{Y2} 为氢; 或 R^{Y1} 为卤素和 R^{Y2} 为氢, 或 R^{Y1} 为卤素和 R^{Y2} 为卤素, 或 R^{Y1} 和 R^{Y2} 一起形成氧代 ($=O$) 基团。



[0088] 本申请还描述了偶联产物 (N-1) 和大环内酯 (N-2)、(N-3)、(N-4)、(N-5)、(N-6) 和 (N-7) 的其他官能化, 例如, 通过加成或合成性加工所述分子的东或西部分上所连的部分, 和通过构建东半部和西半部。

[0089] 通常认为, 本申请所述的合成方法既用于合成已知的大环内酯 (例如在图1中描述的那些), 也用于合成和开发本文所述的新的的大环内酯 (例如, 14-元酮内酯)。使用创新方法合成的新大环内酯及其药物组合物可用于治疗各种病症例如, 用于治疗和/或预防感染性疾病 (例如细菌和寄生虫感染) 并用于治疗 and/或预防炎症性病症。

[0090] 如下所述, 对本发明的具体实施方案的详细描述陈述在“具体实施方案的详细描述”中。通过“定义”、“实施例”、“附图”和“权利要求”使本发明的其他特征、目的和优点更清

楚。

附图说明

[0091] 图1描绘了美国使用的示例性14-、15-和16-元大环内酯抗生素。

[0092] 定义

[0093] 化学定义

[0094] 下面更详细地描述了具体官能团和化学术语的定义。化学元素经确认符合元素周期表(CAS版本,Handbook of Chemistry and Physics,第75版,内封面)并且具体官能团大体上如其中所述来定义。此外,有机化学的一般原理以及具体官能部分和反应活性如Organic Chemistry,Thomas Sorrell,University Science Books,Sausalito,1999;Smith and March March's Advanced Organic Chemistry,第5版,John Wiley&Sons, Inc.,New York,2001;Larock,Comprehensive Organic Transformations,VCH Publishers,Inc.,New York,1989;和Carruthers,Some Modern Methods of Organic Synthesis,第3版,Cambridge University Press,Cambridge,1987中所述。

[0095] 本申请描述的化合物和大环内酯可含有一个或多个不对称中心,并因此可按立体异构形式例如对映异构体和/或非对映异构体存在。例如,本申请所述的化合物和大环内酯可按单独的对映异构体、非对映异构体或几何异构体形式存在,或可为立体异构体的混合物形式,包括外消旋混合物和富含一种或多种立体异构体的混合物。可通过本领域技术人员已知的方法从混合物中分离异构体,包括手性高压液相色谱(HPLC)和形成并结晶手性盐;或优选的异构体可通过不对称合成来制备。参见,例如,Jacques等人,对映异构体,Racemates and Resolutions(Wiley Interscience,New York,1981);Wilen等人,Tetrahedron 33:2725(1977);Eliel,E.L.Stereochemistry of Carbon Compounds(McGraw-Hill,NY,1962);和Wilens,H.Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p.268(E.L.Eliel,Ed.,Univ.of Notre Dame Press,Notre Dame,IN 1972)。本发明还涵盖作为基本不含其他异构体的单独异构体的化合物和大环内酯,并且或者,作为各种异构体的混合物的化合物和大环内酯。

[0096] 当列出数值范围时,其意在涵盖每个值和该范围内的子范围。例如,“C₁₋₆烷基”意在涵盖C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₁₋₆、C₁₋₅、C₁₋₄、C₁₋₃、C₁₋₂、C₂₋₆、C₂₋₅、C₂₋₄、C₂₋₃、C₃₋₆、C₃₋₅、C₃₋₄、C₄₋₆、C₄₋₅和C₅₋₆烷基。

[0097] 本申请使用的“烷基”是指具有1至10个碳原子的直链或支链饱和烃基团(“C₁₋₁₀烷基”)。在具体实施方案中,烷基基团具有1至9个碳原子(“C₁₋₉烷基”)。在具体实施方案中,烷基基团具有1至8个碳原子(“C₁₋₈烷基”)。在具体实施方案中,烷基基团具有1至7个碳原子(“C₁₋₇烷基”)。在具体实施方案中,烷基基团具有1至6个碳原子(“C₁₋₆烷基”)。在具体实施方案中,烷基基团具有1至5个碳原子(“C₁₋₅烷基”)。在具体实施方案中,烷基基团具有1至4个碳原子(“C₁₋₄烷基”)。在具体实施方案中,烷基基团具有1至3个碳原子(“C₁₋₃烷基”)。在具体实施方案中,烷基基团具有1至2个碳原子(“C₁₋₂烷基”)。在具体实施方案中,烷基基团具有1个碳原子(“C₁烷基”)。在具体实施方案中,烷基基团具有2至6个碳原子(“C₂₋₆烷基”)。C₁₋₆烷基基团的实例包括甲基(C₁)、乙基(C₂)、正丙基(C₃)、异丙基(C₃)、正丁基(C₄)、叔丁基(C₄)、仲丁基(C₄)、异丁基(C₄)、正戊基(C₅)、3-戊烷基(C₅)、戊基(C₅)、新戊基(C₅)、3-甲基-2-丁烷

基(C₅)、叔戊基(C₅)和正己基(C₆)。烷基基团的其他实例包括正庚基(C₇)、正辛基(C₈)等。除非另有说明,每种情况下的烷基基团独立地为未取代的(“未取代的烷基”)或被一个或多个取代基取代(“取代的烷基”)。在具体实施方案中,所述烷基基团为未取代的C₁₋₁₀烷基(例如,-CH₃)。在具体实施方案中,所述烷基为取代的C₁₋₁₀烷基。

[0098] 本申请使用的“卤代烷基”为本申请定义的取代烷基,其中一个或多个氢原子独立地被卤素例如,氟,溴,氯或碘替代。“全卤代烷基”为卤代烷基的子集,并且是指其中全部氢原子独立地被卤素例如,氟、溴、氯或碘替换的烷基。在具体实施方案中,所述卤代烷基部分具有1至8个碳原子(“C₁₋₈卤代烷基”)。在具体实施方案中,所述卤代烷基部分具有1至6个碳原子(“C₁₋₆卤代烷基”)。在具体实施方案中,所述卤代烷基部分具有1至4个碳原子(“C₁₋₄卤代烷基”)。在具体实施方案中,所述卤代烷基部分具有1至3个碳原子(“C₁₋₃卤代烷基”)。在具体实施方案中,所述卤代烷基部分具有1至2个碳原子(“C₁₋₂卤代烷基”)。在具体实施方案中,卤代烷基的所有氢原子都被氟替换得到全氟烷基基团。在具体实施方案中,卤代烷基的所有氢原子都被氯替换得到“全氯烷基”基团。卤代烷基的实例包括-CF₃, -CF₂CF₃, -CF₂CF₂CF₃, -CCl₃, -CFC1₂, -CF₂Cl等。

[0099] 本申请使用的“杂烷基”是指进一步包括至少一个选自氧、氮或硫的杂原子(例如,1,2,3或4个杂原子)的本申请定义的烷基,该杂原子在母链内(即,插在相邻碳原子之间)和/或置于母链的一个或多个末端位置。在具体实施方案中,杂烷基是指在母链内具有1至10个碳原子和1或多个杂原子的饱和基团(“杂C₁₋₁₀烷基”)。在具体实施方案中,杂烷基为在母链内具有1至9个碳原子和1或多个杂原子的饱和基团(“杂C₁₋₉烷基”)。在具体实施方案中,杂烷基为在母链内具有1至8个碳原子和1或多个杂原子的饱和基团(“杂C₁₋₈烷基”)。在具体实施方案中,杂烷基为在母链内具有1至7个碳原子和1或多个杂原子的饱和基团(“杂C₁₋₇烷基”)。在具体实施方案中,杂烷基为在母链内具有1至6个碳原子和1或多个杂原子的饱和基团(“杂C₁₋₆烷基”)。在具体实施方案中,杂烷基为在母链内具有1至5个碳原子和1或2个杂原子的饱和基团(“杂C₁₋₅烷基”)。在具体实施方案中,杂烷基为在母链内具有1至4个碳原子和1或2个杂原子的饱和基团(“杂C₁₋₄烷基”)。在具体实施方案中,杂烷基为在母链内具有1至3个碳原子和1个杂原子的饱和基团(“杂C₁₋₃烷基”)。在具体实施方案中,杂烷基为在母链内具有1至2个碳原子和1个杂原子的饱和基团(“杂C₁₋₂烷基”)。在具体实施方案中,杂烷基为具有1个碳原子和1个杂原子的饱和基团(“杂C₁烷基”)。在具体实施方案中,杂烷基为在母链内具有2至6个碳原子和1或2个杂原子的饱和基团(“杂C₂₋₆烷基”)。除非另有说明,每种情况下的杂烷基独立地为未取代的(未取代的杂烷基”)或被一个或多个取代基取代的(“取代的杂烷基”)。在具体实施方案中,所述杂烷基为未取代的杂C₁₋₁₀烷基。在具体实施方案中,所述杂烷基为取代的杂C₁₋₁₀烷基。

[0100] 本申请使用的“烯基”是指具有2至10个碳原子和一个或多个碳-碳双键(例如,1,2,3或4个双键)的直链或支链烃基。在具体实施方案中,烯基具有2至9个碳原子(“C₂₋₉烯基”)。在具体实施方案中,烯基具有2至8个碳原子(“C₂₋₈烯基”)。在具体实施方案中,烯基具有2至7个碳原子(“C₂₋₇烯基”)。在具体实施方案中,烯基具有2至6个碳原子(“C₂₋₆烯基”)。在具体实施方案中,烯基具有2至5个碳原子(“C₂₋₅烯基”)。在具体实施方案中,烯基具有2至4个碳原子(“C₂₋₄烯基”)。在具体实施方案中,烯基具有2至3个碳原子(“C₂₋₃烯基”)。在具体实施方案中,烯基具有2个碳原子(“C₂烯基”)。所述一个或多个碳-碳双键可在内部(例如在2-

丁烯中)或在末端(例如在1-丁烯中)。C₂₋₄烯基的实例包括乙烯基(C₂)、1-丙烯基(C₃)、2-丙烯基(C₃)、1-丁烯基(C₄)、2-丁烯基(C₄)、丁二烯基(C₄)等。C₂₋₆烯基的实例包括前述C₂₋₄烯基以及戊烯基(C₅)、戊二烯基(C₅)、己烯基(C₆)等。烯基的其他实例包括庚烯基(C₇)、辛烯基(C₈)、辛三烯基(C₈)等。除非另有说明,每种情况下的烯基独立地为未取代的(“未取代的烯基”)或被一个或多个取代基取代的(“取代的烯基”)。在具体实施方案中,所述烯基为未取代的C₂₋₁₀烯基。在具体实施方案中,所述烯基为取代的C₂₋₁₀烯基。

[0101] 本申请使用的“杂烯基”是指进一步包括至少一个选自氧、氮或硫的杂原子(例如,1,2,3或4个杂原子)的本申请所定义的烯基,该杂原子在母链内(即,插在相邻碳原子之间)和/或置于母链的一个或多个末端位置。在具体实施方案中,杂烯基是指在母链内具有2至10个碳原子、至少一个双键和1个或多个杂原子的基团(“杂C₂₋₁₀烯基”)。在具体实施方案中,杂烯基在母链内具有2至9个碳原子、至少一个双键和1个或多个杂原子(“杂C₂₋₉烯基”)。在具体实施方案中,杂烯基在母链内具有2至8个碳原子、至少一个双键和1个或多个杂原子(“杂C₂₋₈烯基”)。在具体实施方案中,杂烯基在母链内具有2至7个碳原子、至少一个双键和1个或多个杂原子(“杂C₂₋₇烯基”)。在具体实施方案中,杂烯基在母链内具有2至6个碳原子、至少一个双键和1个或多个杂原子(“杂C₂₋₆烯基”)。在具体实施方案中,杂烯基在母链内具有2至5个碳原子、至少一个双键和1或2个杂原子(“杂C₂₋₅烯基”)。在具体实施方案中,杂烯基在母链内具有2至4个碳原子、至少一个双键和1或2个杂原子(“杂C₂₋₄烯基”)。在具体实施方案中,杂烯基在母链内具有2至3个碳原子、至少一个双键和1个杂原子(“杂C₂₋₃烯基”)。在具体实施方案中,杂烯基在母链内具有2至6个碳原子、至少一个双键和1或2个杂原子(“杂C₂₋₆烯基”)。除非另有说明,每种情况下的杂烯基独立地为未取代的(“未取代的杂烯基”)或被一个或多个取代基取代的(“取代的杂烯基”)。在具体实施方案中,所述杂烯基为未取代的杂C₂₋₁₀烯基。在具体实施方案中,所述杂烯基为取代的杂C₂₋₁₀烯基。

[0102] 本申请使用的“炔基”是指具有2至10个碳原子和一个或多个碳-碳叁键(例如,1,2,3或4个叁键)的直链或支链烃基(“C₂₋₁₀炔基”)。在具体实施方案中,炔基具有2至9个碳原子(“C₂₋₉炔基”)。在具体实施方案中,炔基具有2至8个碳原子(“C₂₋₈炔基”)。在具体实施方案中,炔基具有2至7个碳原子(“C₂₋₇炔基”)。在具体实施方案中,炔基具有2至6个碳原子(“C₂₋₆炔基”)。在具体实施方案中,炔基具有2至5个碳原子(“C₂₋₅炔基”)。在具体实施方案中,炔基具有2至4个碳原子(“C₂₋₄炔基”)。在具体实施方案中,炔基具有2至3个碳原子(“C₂₋₃炔基”)。在具体实施方案中,炔基具有2个碳原子(“C₂炔基”)。所述一个或多个碳-碳叁键可在内部(例如在2-丁炔基)或在末端(例如在1-丁炔基中)。C₂₋₄炔基的实例包括但不限于乙炔基(C₂)、1-丙炔基(C₃)、2-丙炔基(C₃)、1-丁炔基(C₄)、2-丁炔基(C₄)等。C₂₋₆炔基的实例包括前述C₂₋₄炔基以及戊炔基(C₅)、己炔基(C₆)等。炔基的其他实例包括庚炔基(C₇)、辛炔基(C₈)等。除非另有说明,每种情况下的炔基独立地为未取代的(“未取代的炔基”)或被一个或多个取代基取代的(“取代的炔基”)。在具体实施方案中,所述炔基为未取代的C₂₋₁₀炔基。在具体实施方案中,所述炔基为取代的C₂₋₁₀炔基。

[0103] 本申请使用的“杂炔基”是指进一步包括至少一个选自氧、氮或硫的杂原子(例如,1,2,3或4杂原子)的本申请定义的炔基,该杂原子在母链内(即,插在相邻碳原子之间)和/或置于母链的一个或多个末端位置。在具体实施方案中,杂炔基是指在母链内具有2至10个碳原子、至少一个叁键和1个或多个杂原子的基团(“杂C₂₋₁₀炔基”)。在具体实施方案中,杂炔

基在母链内具有2至9个碳原子、至少一个叁键和1或多个杂原子(“杂C₂₋₉炔基”)。在具体实施方案中,杂炔基在母链内具有2至8个碳原子、至少一个叁键和1或多个杂原子(“杂C₂₋₈炔基”)。在具体实施方案中,杂炔基在母链内具有2至7个碳原子、至少一个叁键和1或多个杂原子(“杂C₂₋₇炔基”)。在具体实施方案中,杂炔基在母链内具有2至6个碳原子、至少一个叁键和1或多个杂原子(“杂C₂₋₆炔基”)。在具体实施方案中,杂炔基在母链内具有2至5个碳原子、至少一个叁键和1或2个杂原子(“杂C₂₋₅炔基”)。在具体实施方案中,杂炔基在母链内具有2至4个碳原子、至少一个叁键和1或2个杂原子(“杂C₂₋₄炔基”)。在具体实施方案中,杂炔基在母链内具有2至3个碳原子、至少一个叁键和1个杂原子(“杂C₂₋₃炔基”)。在具体实施方案中,杂炔基在母链内具有2至6个碳原子、至少一个叁键和1或2个杂原子(“杂C₂₋₆炔基”)。除非另有说明,每种情况下的杂炔基独立地为未取代的(“未取代的杂炔基”)或被一个或多个取代基取代的(“取代的杂炔基”)。在具体实施方案中,所述杂炔基为未取代的杂C₂₋₁₀炔基。在具体实施方案中,所述杂炔基为取代的杂C₂₋₁₀炔基。

[0104] 本申请使用的“碳环基”或“碳环的”是指在非芳族环系中具有3至14个环碳原子(“C₃₋₁₄碳环基”)和0个杂原子的非芳族环状烃基。在具体实施方案中,碳环基具有3至10个环碳原子(“C₃₋₁₀碳环基”)。在具体实施方案中,碳环基具有3至9个环碳原子(“C₃₋₉碳环基”)。在具体实施方案中,碳环基具有3至8个环碳原子(“C₃₋₈碳环基”)。在具体实施方案中,碳环基具有3至7个环碳原子(“C₃₋₇碳环基”)。在具体实施方案中,碳环基具有3至6个环碳原子(“C₃₋₆碳环基”)。在具体实施方案中,碳环基具有4至6个环碳原子(“C₄₋₆碳环基”)。在具体实施方案中,碳环基具有5至6个环碳原子(“C₅₋₆碳环基”)。在具体实施方案中,碳环基具有5至10个环碳原子(“C₅₋₁₀碳环基”)。示例性的C₃₋₆碳环基包括但不限于环丙基(C₃)、环丙烯基(C₃)、环丁基(C₄)、环丁烯基(C₄)、环戊基(C₅)、环戊烯基(C₅)、环己基(C₆)、环己烯基(C₆)、环己二烯基(C₆)等。示例性C₃₋₈碳环基包括但不限于前述C₃₋₆碳环基以及环庚基(C₇)、环庚烯基(C₇)、环庚二烯基(C₇)、环庚三烯基(C₇)、环辛基(C₈)、环辛烯基(C₈)、二环[2.2.1]庚烷基(C₇)、二环[2.2.2]辛烷基(C₈)等。示例性C₃₋₁₀碳环基包括但不限于前述C₃₋₈碳环基以及环壬基(C₉)、环壬烯基(C₉)、环癸基(C₁₀)、环癸烯基(C₁₀)、八氢-1H-茛基(C₉)、十氢萘基(C₁₀)、螺[4.5]癸基(C₁₀)等。如前面的实例所阐明,在具体实施方案中,所述碳环基为单环的(“单环碳环基”)或多环的(例如,含有稠合的、桥接的或螺环系例如二环系(“二环碳环基”)或三环系(“三环碳环基”))并且可为饱和的或可含有一个或多个碳-碳双键或叁键。“碳环基”也包括其中如上所定义的环系与一个或多个芳基或杂芳基稠合,其中连接点在所述碳环基环上,并且在该情况下,碳数仍指的是碳环环系中的碳数。除非另有说明,每种情况下的碳环基独立地为未取代的(“未取代的碳环基”)或被一个或多个取代基取代的(“取代的碳环基”)。在具体实施方案中,所述碳环基为未取代的C₃₋₁₄碳环基。在具体实施方案中,所述碳环基为取代的C₃₋₁₄碳环基。

[0105] 在具体实施方案中,“碳环基”为具有3至14个环碳原子的单环的、饱和碳环基(“C₃₋₁₄环烷基”)。在具体实施方案中,环烷基具有3至10个环碳原子(“C₃₋₁₀环烷基”)。在具体实施方案中,环烷基具有3至9个环碳原子(“C₃₋₉环烷基”)。在具体实施方案中,环烷基具有3至8个环碳原子(“C₃₋₈环烷基”)。在具体实施方案中,环烷基具有3至7个环碳原子(“C₃₋₇环烷基”)。在具体实施方案中,环烷基具有3至6个环碳原子(“C₃₋₆环烷基”)。在具体实施方案中,环烷基具有4至6个环碳原子(“C₄₋₆环烷基”)。在具体实施方案中,环烷基具有5至6个环碳原子(“C₅₋₆环烷基”)。

在具体实施方案中,环烷基具有5至10环碳原子(“C₅₋₁₀环烷基”)。C₅₋₆环烷基的实例包括环戊基(C₅)和环己基(C₆)。C₃₋₆环烷基的实例包括前述C₅₋₆环烷基以及环丙基(C₃)和环丁基(C₄)。C₃₋₈环烷基的实例包括前述C₃₋₆环烷基以及环庚基(C₇)和环辛基(C₈)。除非另有说明,每种情况下的环烷基独立地为未取代的(“未取代的环烷基”)或被一个或多个取代基取代的(“取代的环烷基”)。在具体实施方案中,所述环烷基为未取代的C₃₋₁₄环烷基。在具体实施方案中,所述环烷基为取代的C₃₋₁₄环烷基。

[0106] 本申请使用的“杂环基”或“杂环的”是指具有环碳原子和1至4个环杂原子的3-至14-元非芳族环系,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“3-14元杂环基”)。在含有一个或多个氮原子的杂环基中,只要化合价允许,连接点可为碳原子或氮原子。杂环基可为单环的(“单环杂环基”)或多环的(例如,稠合的、桥接的或螺环系例如二环系(“二环杂环基”)或三环系(“三环杂环基”)),并且可为饱和的或可含有一个或多个碳-碳双键或叁键。杂环多环环系可在一个或两个环中包括一个或多个杂原子。“杂环基”也包括其中如上定义的杂环基环与一个或多个碳环基稠合的环系,其中连接点在碳环基环上或在杂环基环上,或者包括其中如上定义的杂环基环与一个或多个芳基或杂芳基稠合的环系,其中连接点在杂环基环上,并且在这样的情况下,环成员的数目继续指的是所述杂环基环系中的环成员的数目。除非另有说明,每种情况下的杂环基独立地为未取代的(“未取代的杂环基”)或被一个或多个取代基取代的(“取代的杂环基”)。在具体实施方案中,杂环基为未取代的3-14元杂环基。在具体实施方案中,杂环基为取代的3-14元杂环基。

[0107] 在具体实施方案中,杂环基为具有环碳原子和1-4个环杂原子的5-10元非芳族环系,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-10元杂环基”)。在具体实施方案中,杂环基为具有环碳原子和1-4个环杂原子的5-8元非芳族环系,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-8元杂环基”)。在具体实施方案中,杂环基为具有环碳原子和1-4个环杂原子的5-6元非芳族环系,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-6元杂环基”)。在具体实施方案中,所述5-6元杂环基具有1-3个选自氮、氧和硫的环杂原子。在具体实施方案中,所述5-6元杂环基具有1-2个选自氮、氧和硫的环杂原子。在具体实施方案中,所述5-6元杂环基具有1个选自氮、氧和硫的环杂原子。

[0108] 含1个杂原子的3-元杂环基的示例基团包括但不限于氮杂环丙烷基、氧杂环丙烷基和硫杂环丙烷基。含有1个杂原子的4-元杂环基的示例基团包括但不限于氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基和硫杂环丁烷基。含有1个杂原子的5-元杂环基包括但不限于四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢噻吩基、二氢噻吩基、吡咯烷基、二氢吡咯基和吡咯-2,5-二酮基。含有2个杂原子的5-元杂环基包括但不限于二氧杂环戊烷基、氧杂硫杂环戊烷基和二硫杂环戊烷基。含有3个杂原子的示例性5-元杂环基包括但不限于三唑啉基、噁二唑啉基和噻二唑啉基。含有1个杂原子的6-元杂环基的示例性基团包括但不限于哌啶基、四氢吡喃基、二氢吡啶基和硫杂环己烷基。含有2个杂原子的6-元杂环基的示例性基团包括但不限于哌嗪基、吗啉基、二硫杂环己烷基、二氧杂环己烷基。含有3个杂原子的示例性6-元杂环基包括但不限于三氮杂环己烷基。含有1个杂原子的7-元杂环基的示例性基团包括但不限于氮杂环庚烷基、氧杂环庚烷基和硫杂环庚烷基。含有1个杂原子的8-元杂环基的示例性基团包括但不限于氮杂环辛烷基(azocanyl)、氧杂环辛烷基(oxecanyl)和硫杂环辛烷基(thiocanyl)。示例性二环杂环基包括但不限于二氢吲哚基、异二氢吲哚基、二氢苯并呋喃基、二氢苯并噻吩基、四氢-

苯并噻吩基、四氢苯并呋喃基、四氢吡咯基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、十氢喹啉基、十氢异喹啉基、八氢色烯基、八氢异色烯基、十氢二氮杂萘基、十氢-1,8-二氮杂萘基、八氢吡咯并[3,2-b]吡咯、二氢吡咯基、邻苯二甲酰亚胺基、萘二甲酰亚胺基、色满基、色烯基、1H-苯并[e][1,4]二氮杂萘基、1,4,5,7-四氢吡喃并[3,4-b]吡咯基、5,6-二氢-4H-呋喃并[3,2-b]吡咯基、6,7-二氢-5H-呋喃并[3,2-b]吡喃基、5,7-二氢-4H-噻吩并[2,3-c]吡喃基、2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基、2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶基、4,5,6,7-四氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基、4,5,6,7-四氢呋喃并[3,2-c]吡啶基、4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-b]吡啶基、1,2,3,4-四氢-1,6-二氮杂萘基等。

[0109] 如本文所用的,“芳基”是指在芳族环系统中具有6-14个环碳原子和零个杂原子的单环或多环(例如,双环或三环) $4n+2$ 芳族环系统(例如,在环状阵列中具有6、10或14个共享 π 电子)的基团(“ C_{6-14} 芳基”)。在一些实施方式中,芳基基团具有6个环碳原子(“ C_6 芳基”;例如,苯基)。在一些实施方式中,芳基基团具有10个环碳原子(“ C_{10} 芳基”;例如,萘基例如1-萘基和2-萘基)。在一些实施方式中,芳基基团具有14个环碳原子(“ C_{14} 芳基”;例如,蒽基)。“芳基”还包括环系统,其中如上定义的所述芳基环与一个或多个碳环或杂环基基团稠合,其中连接基或连接点在芳基环上,并且在该情形下,碳原子的数目仍指的是芳基环系统中碳原子的数目。除非另外指出,每个芳基基团独立地未被取代(“未取代的芳基”)或被一个或多个取代基取代(“取代的芳基”)。在一些实施方式中,所述芳基基团为未取代的 C_{6-14} 芳基。在一些实施方式中,所述芳基基团为取代的 C_{6-14} 芳基。

[0110] “芳烷基”是“烷基”的子集并且是指被本文定义的芳基基团取代的本文定义的烷基基团,其中连接点在烷基部分上。示例性芳烷基为 $-CH_2-$ 苯基(苄基, Bz), 其中所述苯基部分可为取代的或未取代的。

[0111] 如本文所用的,“杂芳基”是指在芳族环系统中具有环碳原子和1-4个环杂原子的5-14元单环或多环(例如,双环、三环) $4n+2$ 芳族环系统(例如,在环状阵列中具有6、10或14个共享 π 电子)的基团,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-14元杂芳基”)。在含有一个或多个氮原子的杂芳基基团中,只要化合价允许,连接点可以为碳或氮原子。杂芳基多环系统可以在一个环或两个环中包括一个或多个杂原子。“杂芳基”包括环系统,其中如上定义的所述杂芳基环与一个或多个碳环或杂环基基团稠合,其中连接点在杂芳基环上,并且在该情形下,环成员的数目继续指的是杂芳基环系统中环成员的数目。“杂芳基”还包括环系统,其中如上定义的所述杂芳基环与一个或多个芳基基团稠合,其中连接点在芳基或杂芳基环上,并且在该情形下,环成员的数目继续指的是稠合多环(芳基/杂芳基)环系统中环成员的数目。其中一个环不含有杂原子的多环杂芳基基团(例如,吡咯基、喹啉基、咪唑基等),连接点可以在任一环上,即,在携带杂原子的环上(例如,2-咪唑基)或在不含有杂原子的环上(例如,5-咪唑基)。

[0112] 在具体实施方案中,杂芳基为在芳族环系中具有环碳原子和1-4个环杂原子的5-10元芳族环系,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-10元杂芳基”)。在具体实施方案中,杂芳基为在芳族环系中具有环碳原子和1-4个环杂原子的5-8元芳族环系,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-8元杂芳基”)。在具体实施方案中,杂芳基为在芳族环系中具有环碳原子和1-4个环杂原子的5-6元芳族环系,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-6元杂芳基”)。在具体实施方案中,所述5-6元杂芳基具有1-3个选自氮、氧和硫的环杂

原子。在具体实施方案中,所述5-6元杂芳基具有1-2个选自氮、氧和硫的环杂原子。在具体实施方案中,所述5-6元杂芳基具有1个选自氮、氧和硫的环杂原子。除非另有说明,每种情况下的杂芳基独立地为未取代的(“未取代的杂芳基”)或被一个或多个取代基取代的(“取代的杂芳基”)。在具体实施方案中,所述杂芳基为未取代的5-14元杂芳基。在具体实施方案中,所述杂芳基为取代的5-14元杂芳基。

[0113] 含有1个杂原子的示例性5-元杂芳基基团包括但不限于,吡咯基、呋喃基和噻吩基。含有2个杂原子的示例性5-元杂芳基基团包括但不限于,咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基和异噻唑基。含有3个杂原子的示例性5-元杂芳基基团包括但不限于,三唑基、噁二唑基和噻二唑基。含有4个杂原子的示例性5-元杂芳基基团包括但不限于,四唑基。含有1个杂原子的示例性6-元杂芳基基团包括但不限于,吡啶基。含有2个杂原子的示例性6-元杂芳基基团包括但不限于,哒嗪基、嘧啶基和吡嗪基。含有3或4个杂原子的示例性6-元杂芳基基团分别包括但不限于,三嗪基和四嗪基。含有1个杂原子的示例性7-元杂芳基基团包括但不限于,氮杂萘基、氧杂萘基和硫杂萘基。示例性5,6-双环杂芳基基团包括但不限于,吲哚基、异吲哚基、吲唑基、苯并三唑基、苯并噻吩基、异苯并噻吩基、苯并呋喃基、苯并异呋喃基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噁二唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并噻二唑基、吲嗪基和嘌呤基。示例性6,6-双环杂芳基基团包括但不限于,二氮杂萘基、蝶啶基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、喹喔啉基、酞嗪基和喹唑啉基。示例性三环杂芳基基团包括但不限于,菲啶基(phenanthridinyl),二苯并呋喃基、咔唑基、吡啶基(acridinyl)、吩噻嗪基(phenothiazinyl)、吩噁嗪基(phenoxazinyl)和吩嗪基(phenazinyl)。

[0114] “杂芳烷基”是“烷基”的子集并且是指被本文定义的杂芳基基团取代的本文定义的烷基基团,其中连接点在烷基部分上。

[0115] 如本文所用的,术语“部分不饱和的”是指环部分,其包括至少一个双键或叁键。术语“部分不饱和的”意在包括具有多个不饱和位置的环,但不包括如本文所定义的芳香族基团(例如,芳基或杂芳基部分)。

[0116] 如本文所用的,术语“饱和的”是指环部分,其不含有双键或叁键,即,该环含有的全是单键。

[0117] 添加前缀/后缀“-ene(亚)”至基团上指示该基团是二价基团,例如,亚烷基是烷基的二价基团,亚烯基是烯基的二价基团,亚炔基是炔基的二价基团,亚杂烷基是杂烷基的二价基团,亚杂烯基是杂烯基的二价基团,亚杂炔基是杂炔基的二价基团,亚碳环基是碳环基的二价基团,亚杂环基是杂环基的二价基团,亚芳基是芳基的二价基团,以及亚杂芳基是杂芳基的二价基团。

[0118] 从如上所述可知,本文定义的烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基基团,在一些实施方式中是任选被取代的。任选取代是指基团可以被取代或不被取代(例如,“取代的”或“未取代的”烷基,“取代的”或“未取代的”烯基,“取代的”或“未取代的”炔基,“取代的”或“未取代的”杂烷基,“取代的”或“未取代的”杂烯基,“取代的”或“未取代的”杂炔基,“取代的”或“未取代的”碳环基,“取代的”或“未取代的”杂环基,“取代的”或“未取代的”芳基或“取代的”或“未取代的”杂芳基)。通常,术语“取代的”表示基团上的至少一个氢被可允许的取代基代替,例如,所述取代基为取代后产生稳定化化合物的取代基,例如,不自发发生转化(例如重排、环化、消除或其它反应)的化合物。除非另外

指明,“取代的”基团在基团的一个或多个可取代的位置具有取代基,并且当在所给结构的多于一个位置被取代时,在每个位置的所述取代基可以相同或不同。术语“取代的”意在包括用有机化合物所有可允许的取代基进行取代,并且包括本文所述的形成稳定的化合物的任一取代基。本发明意在包括得到稳定化合物的任一和所有所述组合。出于本发明的目的,杂原子(例如氮)可以具有氢取代基和/或任一合适的本文所述的取代基,只要满足该杂原子的价键并形成稳定的部分。

[0119] 示例性碳原子取代基包括但不限于卤素、-CN、-NO₂、-N₃、-SO₂H、-SO₃H、-OH、-OR^{aa}、-ON(R^{bb})₂、-N(R^{bb})₂、-N(R^{bb})₃⁺X⁻、-N(OR^{cc})R^{bb}、-SH、-SR^{aa}、-SSR^{cc}、-C(=O)R^{aa}、-CO₂H、-CHO、-C(OR^{cc})₂、-CO₂R^{aa}、-OC(=O)R^{aa}、-OCO₂R^{aa}、-C(=O)N(R^{bb})₂、-OC(=O)N(R^{bb})₂、-NR^{bb}C(=O)R^{aa}、-NR^{bb}CO₂R^{aa}、-NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})₂、-C(=NR^{bb})R^{aa}、-C(=NR^{bb})OR^{aa}、-OC(=NR^{bb})R^{aa}、-OC(=NR^{bb})OR^{aa}、-C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂、-OC(=NR^{bb})N(R^{bb})₂、-NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂、-C(=O)NR^{bb}SO₂R^{aa}、-NR^{bb}SO₂R^{aa}、-SO₂N(R^{bb})₂、-SO₂R^{aa}、-SO₂OR^{aa}、-OSO₂R^{aa}、-S(=O)R^{aa}、-OS(=O)R^{aa}、-Si(R^{aa})₃、-OSi(R^{aa})₃-C(=S)N(R^{bb})₂、-C(=O)SR^{aa}、-C(=S)SR^{aa}、-SC(=S)SR^{aa}、-SC(=O)SR^{aa}、-OC(=O)SR^{aa}、-SC(=O)OR^{aa}、-SC(=O)R^{aa}、-P(=O)₂R^{aa}、-OP(=O)₂R^{aa}、-P(=O)(R^{aa})₂、-OP(=O)(R^{aa})₂、-OP(=O)(OR^{cc})₂、-P(=O)(R^{aa})₂、-OP(=O)(R^{aa})₂、-OP(=O)(OR^{cc})₂、-NR^{bb}P(=O)(OR^{cc})₂、-P(R^{cc})₂、-OP(R^{cc})₂、-B(R^{aa})₂、-B(OR^{cc})₂、-BR^{aa}(OR^{cc})、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀全卤代烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、杂C₁₋₁₀烷基、杂C₂₋₁₀烯基、杂C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₄碳环基、3-14元杂环基、C₆₋₁₄芳基和5-14元杂芳基,其中每个烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{dd}基团取代;

[0120] 或碳原子上两个孪位的氢被以下基团替代: =O、=S、=NN(R^{bb})₂、=NNR^{bb}C(=O)R^{aa}、=NNR^{bb}C(=O)OR^{aa}、=NNR^{bb}S(=O)₂R^{aa}、=NR^{bb}或=NOR^{cc};

[0121] R^{aa}在每种情况下独立地选自C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀全卤代烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、杂C₁₋₁₀烷基、杂C₂₋₁₀烯基、杂C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀碳环基、3-14元杂环基、C₆₋₁₄芳基和5-14元杂芳基,或两个R^{aa}基团结合形成3-14元杂环基或5-14元杂芳基环,其中每个烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{dd}基团取代;

[0122] R^{bb}在每种情况下独立地选自氢、-OH、-OR^{aa}、-N(R^{cc})₂、-CN、-C(=O)R^{aa}、-C(=O)N(R^{cc})₂、-CO₂R^{aa}、-SO₂R^{aa}、-C(=NR^{cc})OR^{aa}、-C(=NR^{cc})N(R^{cc})₂、-SO₂N(R^{cc})₂、-SO₂R^{cc}、-SO₂OR^{cc}、-SOR^{aa}、-C(=S)N(R^{cc})₂、-C(=O)SR^{cc}、-C(=S)SR^{cc}、-P(=O)₂R^{aa}、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀全卤代烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、杂C₁₋₁₀烷基、杂C₂₋₁₀烯基、杂C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀碳环基、3-14元杂环基、C₆₋₁₄芳基和5-14元杂芳基,或两个R^{bb}基团结合形成3-14元杂环基或5-14元杂芳基环,其中每个烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{dd}基团取代;

[0123] R^{cc}在每种情况下独立地选自氢、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀全卤代烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、杂C₁₋₁₀烷基、杂C₂₋₁₀烯基、杂C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀碳环基、3-14元杂环基、C₆₋₁₄芳基和5-14元杂芳基,或者两个R^{cc}基团结合形成3-14元杂环基或5-14元杂芳基环,其中每个烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{dd}基团取代;

[0124] R^{dd}在每种情况下独立地选自卤素、-CN、-NO₂、-N₃、-SO₂H、-SO₃H、-OH、-OR^{ee}、-ON(R^{ff})₂、-N(R^{ff})₂、-N(R^{ff})₃⁺X⁻、-N(OR^{ee})R^{ff}、-SH、-SR^{ee}、-SSR^{ee}、-C(=O)R^{ee}、-CO₂H、-CO₂R^{ee}、-OC

(=O) R^{ee}、-OCO₂R^{ee}、-C(=O)N(R^{ff})₂、-OC(=O)N(R^{ff})₂、-NR^{ff}C(=O)R^{ee}、-NR^{ff}CO₂R^{ee}、-NR^{ff}C(=O)N(R^{ff})₂、-C(=NR^{ff})OR^{ee}、-OC(=NR^{ff})R^{ee}、-OC(=NR^{ff})OR^{ee}、-C(=NR^{ff})N(R^{ff})₂、-OC(=NR^{ff})N(R^{ff})₂、-NR^{ff}C(=NR^{ff})N(R^{ff})₂、-NR^{ff}SO₂R^{ee}、-SO₂N(R^{ff})₂、-SO₂R^{ee}、-SO₂OR^{ee}、-OSO₂R^{ee}、-S(=O)R^{ee}、-Si(R^{ee})₃、-OSi(R^{ee})₃、-C(=S)N(R^{ff})₂、-C(=O)SR^{ee}、-C(=S)SR^{ee}、-SC(=S)SR^{ee}、-P(=O)(R^{ee})₂、-OP(=O)(R^{ee})₂、-OP(=O)(OR^{ee})₂、C₁₋₆烷基、C₁₋₆全卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、杂C₁₋₆烷基、杂C₂₋₆烯基、杂C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀碳环基、3-10元杂环基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基,其中每个烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{gg}基团取代,或者两个邻位的R^{dd}取代基可结合形成=O或=S;

[0125] R^{ee}在每种情况下独立地选自C₁₋₆烷基、C₁₋₆全卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、杂C₁₋₆烷基、杂C₂₋₆烯基、杂C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀碳环基、C₆₋₁₀芳基、3-10元杂环基和3-10元杂芳基,其中每个烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{gg}基团取代;

[0126] R^{ff}在每种情况下独立地选自氢、C₁₋₆烷基、C₁₋₆全卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、杂C₁₋₆烷基、杂C₂₋₆烯基、杂C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀碳环基、3-10元杂环基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基,或两个R^{ff}基团结合形成3-14元杂环基或5-14元杂芳基环,其中每个烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{gg}基团取代;和

[0127] R^{gg}在每种情况下独立地为卤素、-CN、-NO₂、-N₃、-SO₂H、-SO₃H、-OH、-OC₁₋₆烷基、-ON(C₁₋₆烷基)₂、-N(C₁₋₆烷基)₂、-N(C₁₋₆烷基)₃⁺X⁻、-NH(C₁₋₆烷基)₂⁺X⁻、-NH₂(C₁₋₆烷基)⁺X⁻、-NH₃⁺X⁻、-N(OC₁₋₆烷基)(C₁₋₆烷基)、-N(OH)(C₁₋₆烷基)、-NH(OH)、-SH、-SC₁₋₆烷基、-SS(C₁₋₆烷基)、-C(=O)(C₁₋₆烷基)、-CO₂H、-CO₂(C₁₋₆烷基)、-OC(=O)(C₁₋₆烷基)、-OCO₂(C₁₋₆烷基)、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(C₁₋₆烷基)₂、-OC(=O)NH(C₁₋₆烷基)、-NHC(=O)(C₁₋₆烷基)、-N(C₁₋₆烷基)C(=O)(C₁₋₆烷基)、-NHCOC₂(C₁₋₆烷基)、-NHC(=O)N(C₁₋₆烷基)₂、-NHC(=O)NH(C₁₋₆烷基)、-NHC(=O)NH₂、-C(=NH)O(C₁₋₆烷基)、-OC(=NH)(C₁₋₆烷基)、-OC(=NH)OC₁₋₆烷基、-C(=NH)N(C₁₋₆烷基)₂、-C(=NH)NH(C₁₋₆烷基)、-C(=NH)NH₂、-OC(=NH)N(C₁₋₆烷基)₂、-OC(NH)NH(C₁₋₆烷基)、-OC(NH)NH₂、-NHC(NH)N(C₁₋₆烷基)₂、-NHC(=NH)NH₂、-NHSO₂(C₁₋₆烷基)、-SO₂N(C₁₋₆烷基)₂、-SO₂NH(C₁₋₆烷基)、-SO₂NH₂、-SO₂C₁₋₆烷基、-SO₂OC₁₋₆烷基、-OSO₂C₁₋₆烷基、-SOC₁₋₆烷基、-Si(C₁₋₆烷基)₃、-OSi(C₁₋₆烷基)₃、-C(=S)N(C₁₋₆烷基)₂、-C(=S)NH(C₁₋₆烷基)、-C(=S)NH₂、-C(=O)S(C₁₋₆烷基)、-C(=S)SC₁₋₆烷基、-SC(=S)SC₁₋₆烷基、-P(=O)₂(C₁₋₆烷基)、-P(=O)(C₁₋₆烷基)₂、-OP(=O)(C₁₋₆烷基)₂、-OP(=O)(OC₁₋₆烷基)₂、C₁₋₆烷基、C₁₋₆全卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、杂C₁₋₆烷基、杂C₂₋₆烯基、杂C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀碳环基、C₆₋₁₀芳基、3-10元杂环基、5-10元杂芳基;或两个邻位的R^{gg}取代基可结合形成=O或=S;其中X⁻为抗衡离子。

[0128] 在具体实施方案中,所述碳取代基选自卤素、-CN、-NO₂、-N₃、-SO₂H、-SO₃H、-OH、-OR^{aa}、-N(R^{bb})₂-SH、-SR^{aa}、-SSR^{cc}、-C(=O)R^{aa}、-CO₂H、-CHO、-C(OR^{cc})₂、-CO₂R^{aa}、-OC(=O)R^{aa}、-OCO₂R^{aa}、-C(=O)N(R^{bb})₂、-OC(=O)N(R^{bb})₂、-NR^{bb}C(=O)R^{aa}、-NR^{bb}CO₂R^{aa}、-NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})₂、-C(=NR^{bb})R^{aa}、-C(=NR^{bb})OR^{aa}、-OC(=NR^{bb})R^{aa}、-OC(=NR^{bb})OR^{aa}、NR^{bb}SO₂R^{aa}、-SO₂N(R^{bb})₂、-SO₂R^{aa}、-SO₂OR^{aa}、-OSO₂R^{aa}、-S(=O)R^{aa}、-OS(=O)R^{aa}、C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、杂C₁₋₁₀烷基、杂C₂₋₁₀烯基、杂C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₄碳环基、3-14元杂环基、C₆₋₁₄芳基和5-14元杂芳基;或碳原子上的两个邻位氢被基团=O、=S或=NR^{bb}替代。

[0129] 在具体实施方案中,所述碳取代基选自卤素、-CN、-NO₂、-OH、-OR^{aa}、-N(R^{bb})₂、-SH、-

SR^{aa} 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 全卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 碳环基、3-6元杂环基、 C_6 芳基和5-6元杂芳基,其中各烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个 R^{dd} 基团取代。

[0130] 本文所用术语“卤代”或“卤素”是指氟(氟代, $-\text{F}$)、氯(氯代, $-\text{Cl}$)、溴(溴代, $-\text{Br}$)或碘(碘代, $-\text{I}$)。

[0131] 本申请使用的“抗衡离子”是与带正电荷的季铵缔合的带负电荷的基团,以保持电中性。示例性抗衡离子包括卤化物离子(例如, F^- 、 Cl^- 、 Br^- 、 I^-)、 NO_3^- 、 ClO_4^- 、 OH^- 、 H_2PO_4^- 、 HSO_4^- 、磺酸根离子(例如,甲磺酸根、三氟甲磺酸根、对-甲苯磺酸根、苯磺酸根、10-樟脑磺酸根、萘-2-磺酸根、萘-1-磺酸-5-磺酸根、乙烷-1-磺酸-2-磺酸根等),以及羧酸根离子(例如,乙酸根(乙酸酯)、乙酸根(ethanoate)、丙酸根(propanoate)、苯甲酸根、甘油酸根、乳酸根、酒石酸根、羟乙酸根等)。

[0132] 本文所用术语“羟基”是指基团 $-\text{OH}$ 。扩展到术语“取代的羟基”是指其中与母分子直接连接的氧原子被非氢基团取代的羟基且包括选自以下的基团: $-\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{ON}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{SR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OCO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{OS}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OSO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OSi}(\text{R}^{\text{aa}})_3$ 、 $-\text{OP}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{R}^{\text{aa}})_2$ 和 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{cc}})_2$,其中 R^{aa} 、 R^{bb} 和 R^{cc} 如本文所定义。

[0133] 本文所用术语“巯基”或“硫基”是指基团 $-\text{SH}$ 。扩展的术语“取代的巯基”或“取代的硫基”是指中与母分子直接连接的硫原子被非氢基团取代的巯基,并且包括选自以下的基团: $-\text{SR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{S}=\text{SR}^{\text{cc}}$ 、 $-\text{SC}(=\text{S})\text{SR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{SR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{OR}^{\text{aa}}$ 和 $-\text{SC}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$,其中 R^{aa} 和 R^{cc} 如本文所定义。

[0134] 本文所用术语“氨基”是指基团 $-\text{NH}_2$ 。扩展的术语“取代的氨基”是指本文定义的单取代的氨基、二取代的氨基或三取代的氨基。在一些实施方式中,所述“取代的氨基”是单取代的氨基或二取代的氨基基团。

[0135] 本文所用术语“单取代的氨基”是指其中与母分子直接连接的氮原子被一个氢和一个非氢基团取代的氨基基团,并且包括选自以下的基团: $-\text{NH}(\text{R}^{\text{bb}})$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{NHCO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{NHC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 和 $-\text{NHP}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{cc}})_2$,其中 R^{aa} 、 R^{bb} 和 R^{cc} 如本文所定义且其中基团 $-\text{NH}(\text{R}^{\text{bb}})$ 的 R^{bb} 不是氢。

[0136] 本文所用术语“二取代的氨基”是指其中与母分子直接连接的氮原子被两个非氢基团取代的氨基基团,并且包括选自以下的基团: $-\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 和 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{cc}})_2$,其中 R^{aa} 、 R^{bb} 和 R^{cc} 如本文所定义,前提是所述与母分子直接连接的氮原子不被氢取代。

[0137] 本文所用术语“三取代的氨基”是指其中与母分子直接连接的氮原子被三个基团取代的氨基基团,并且包括选自以下的基团: $-\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_3$ 和 $-\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_3^+\text{X}^-$,其中 R^{bb} 和 X^- 如本文所定义。

[0138] 本文所用术语“烷氧基烷基”是指被式 $-\text{OR}^{\text{aa}}$ 基团取代的本申请定义的烷基,其中 R^{aa} 如本申请所定义,其中连接点在烷基上。

[0139] 本文所用术语“氨基烷基”是指被氨基或取代的氨基取代的本申请定义的烷基,其中连接点在烷基上。

[0140] 本文所用术语“磺酰基”是指选自以下的基团： $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 和 $-\text{SO}_2\text{OR}^{\text{aa}}$ ，其中 R^{aa} 和 R^{bb} 如本文所定义。

[0141] 本文所用术语“亚磺酰基”是指基团 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ ，其中 R^{aa} 如本文所定义。

[0142] 本文所用术语“羰基”是指其中与母分子直接连接的碳为 sp^2 杂化的基团，并且被氧、氮或硫原子取代，例如，该基团选自：酮($-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$)、羧酸($-\text{CO}_2\text{H}$)、醛($-\text{CHO}$)、酯($-\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{SR}^{\text{aa}}$)、酰胺($-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{bb}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$)和亚胺($-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$)，其中 R^{aa} 和 R^{bb} 如本文所定义。

[0143] 本文所用术语“甲硅烷基”是指基团 $-\text{Si}(\text{R}^{\text{aa}})_3$ ，其中 R^{aa} 如本文所定义。

[0144] 本文所用术语“氧代”是指基团 $=\text{O}$ ，和术语“硫代”是指基团 $=\text{S}$ 。

[0145] 只要化合价允许，氮原子可以被取代或未被取代，并且包括伯氮原子、仲氮原子、叔氮原子和季氮原子。示例性的氮原子取代基包括但不限于，氢、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{cc}})\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{cc}})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{cc}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{OR}^{\text{cc}}$ 、 $-\text{SOR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{cc}}$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{SR}^{\text{cc}}$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^{\text{aa}})_2$ 、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 全卤代烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、杂 C_{1-10} 烷基、杂 C_{2-10} 烯基、杂 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 碳环基、3-14元杂环基、 C_{6-14} 芳基和5-14元杂芳基，或与N原子连接的两个 R^{cc} 基团结合形成3-14元杂环基或5-14元杂芳基环，其中每个烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个 R^{dd} 基团取代，和其中 R^{aa} 、 R^{bb} 、 R^{cc} 和 R^{dd} 如上面所定义。

[0146] 在具体实施方案中，氮取代基选自氢、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 碳环基、3-14元杂环基、 C_{6-14} 芳基和5-14元杂芳基，其中各烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个 R^{dd} 基团取代且其中 R^{aa} 、 R^{bb} 、 R^{cc} 和 R^{dd} 如上文所定义。

[0147] 在具体实施方案中，氮原子上存在的取代基为氮保护基(本文也称为“氨基保护基”)。氮保护基包括但不限于， $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{cc}})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{cc}})\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{cc}})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{cc}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{OR}^{\text{cc}}$ 、 $-\text{SOR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{cc}}$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{SR}^{\text{cc}}$ 、 C_{1-10} 烷基(例如，芳烷基、杂芳烷基)、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、杂 C_{1-10} 烷基、杂 C_{2-10} 烯基、杂 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 碳环基、3-14元杂环基、 C_{6-14} 芳基和5-14元杂芳基，其中每个烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、碳环基、杂环基、芳烷基、芳基和杂芳基独立地被取代0、1、2、3、4或5个 R^{dd} 基团取代，和其中 R^{aa} 、 R^{bb} 、 R^{cc} 和 R^{dd} 如本文所定义。氮保护基为本领域熟知，并且包括在Protecting Groups in Organic Synthesis, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999中详细公开的那些，将该文献并入本文作为参考。

[0148] 例如，氮保护基例如酰胺基团(例如， $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$)包括但不限于，甲酰胺、乙酰胺、氯乙酰胺、三氯乙酰胺、三氟乙酰胺、苯基乙酰胺、3-苯基丙酰胺、吡啶-2-甲酰胺、吡啶-3-甲酰胺、N-苯甲酰基苯丙氨酰基衍生物、苯甲酰胺、对-苯基苯甲酰胺、邻-硝基苯基乙酰胺、邻-硝基苯氧基乙酰胺、乙酰乙酰胺、(N'-二硫代苄基氧基酰基氨基)乙酰胺、3-(对-羟基苯基)丙酰胺、3-(邻-硝基苯基)丙酰胺、2-甲基-2-(邻-硝基苯氧基)丙酰胺、2-甲基-2-(邻-苯基偶氮苯氧基)丙酰胺、4-氯丁酰胺、3-甲基-3-硝基丁酰胺、邻-硝基肉桂酰胺、N-乙酰基

蛋氨酸衍生物、邻-硝基苯甲酰胺和邻-(苯甲酰基氧基甲基)苯甲酰胺。

[0149] 氮保护基例如氨基甲酸酯基团(例如, $-C(=O)OR^{aa}$)包括但不限于, 甲基氨基甲酸酯、乙基氨基甲酸酯、9-苄基甲基氨基甲酸酯(Fmoc)、9-(2-磺基)苄基甲基氨基甲酸酯、9-(2,7-二溴)苄基甲基氨基甲酸酯、2,7-二-叔丁基-[9-(10,10-二氧化-10,10,10,10-四氢噻吨基)]甲基氨基甲酸酯(DBD-Tmoc)、4-甲氧基苯酰基氨基甲酸酯(Phenoc)、2,2,2-三氯乙基氨基甲酸酯(Troc)、2-三甲基硅烷基乙基氨基甲酸酯(Teoc)、2-苯基乙基氨基甲酸酯(hZ)、1-(1-金刚烷基)-1-甲基乙基氨基甲酸酯(Adpoc)、1,1-二甲基-2-卤代乙基氨基甲酸酯、1,1-二甲基-2,2-二溴乙基氨基甲酸酯(DB-t-BOC)、1,1-二甲基-2,2,2-三氯乙基氨基甲酸酯(TCBOC)、1-甲基-1-(4-联苯基)乙基氨基甲酸酯(Bpoc)、1-(3,5-二-叔丁基苯基)-1-甲基乙基氨基甲酸酯(t-Bumeoc)、2-(2'-和4'-吡啶基)乙基氨基甲酸酯(Pyoc)、2-(N,N-二环己基甲酰胺基)乙基氨基甲酸酯、叔丁基氨基甲酸酯(BOC)、1-金刚烷基氨基甲酸酯(Adoc)、乙烯基氨基甲酸酯(Voc)、烯丙基氨基甲酸酯(Alloc)、1-异丙基烯丙基氨基甲酸酯(Ipaoc)、肉桂酰基氨基甲酸酯(Coc)、4-硝基肉桂酰基氨基甲酸酯(Noc)、8-喹啉基氨基甲酸酯、N-羟基哌啶基氨基甲酸酯、烷基二硫基氨基甲酸酯、苄基氨基甲酸酯(Cbz)、对-甲氧基苄基氨基甲酸酯(Moz)、对-硝基苄基氨基甲酸酯、对-溴苄基氨基甲酸酯、对-氯苄基氨基甲酸酯、2,4-二氯苄基氨基甲酸酯、4-甲基亚磺酰基苄基氨基甲酸酯(Msz)、9-蒽基甲基氨基甲酸酯、二苯基甲基氨基甲酸酯、2-甲硫基乙基氨基甲酸酯、2-甲基磺酰基乙基氨基甲酸酯、2-(对-甲苯磺酰基)乙基氨基甲酸酯、[2-(1,3-二噻烷基)]甲基氨基甲酸酯(Dmoc)、4-甲硫基苯基氨基甲酸酯(Mtpc)、2,4-二甲硫基苯基氨基甲酸酯(Bmpc)、2-磷鎢基乙基氨基甲酸酯(Peoc)、2-三苯基磷鎢基异丙基氨基甲酸酯(Ppoc)、1,1-二甲基-2-氰基乙基氨基甲酸酯、间-氯-对-酰基氧基苄基氨基甲酸酯、对-(二羟基硼基)苄基氨基甲酸酯、5-苯并异噁唑基甲基氨基甲酸酯、2-(三氟甲基)-6-色酮基甲基氨基甲酸酯(Troc)、间-硝基苯基氨基甲酸酯、3,5-二甲氧基苄基氨基甲酸酯、邻-硝基苄基氨基甲酸酯、3,4-二甲氧基-6-硝基苄基氨基甲酸酯、苯基(邻-硝基苯基)甲基氨基甲酸酯、叔戊基氨基甲酸酯、S-苄基硫代氨基甲酸酯、对-氰基苄基氨基甲酸酯、环丁基氨基甲酸酯、环己基氨基甲酸酯、环戊基氨基甲酸酯、环丙基甲基氨基甲酸酯、对-癸基氧基苄基氨基甲酸酯、2,2-二甲氧基酰基乙烯基氨基甲酸酯、邻-(N,N-二甲基甲酰胺基)苄基氨基甲酸酯、1,1-二甲基-3-(N,N-二甲基甲酰胺基)丙基氨基甲酸酯、1,1-二甲基丙炔基氨基甲酸酯、二(2-吡啶基)甲基氨基甲酸酯、2-呋喃基甲基氨基甲酸酯、2-碘乙基氨基甲酸酯、异冰片基氨基甲酸酯、异丁基氨基甲酸酯、异烟酰基氨基甲酸酯、对-(对'-甲氧基苯偶氮基)苄基氨基甲酸酯、1-甲基环丁基氨基甲酸酯、1-甲基环己基氨基甲酸酯、1-甲基-1-环丙基甲基氨基甲酸酯、1-甲基-1-(3,5-二甲氧基苯基)乙基氨基甲酸酯、1-甲基-1-(对-苯偶氮基苯基)乙基氨基甲酸酯、1-甲基-1-苯基乙基氨基甲酸酯、1-甲基-1-(4-吡啶基)乙基氨基甲酸酯、苯基氨基甲酸酯、对-(苯偶氮基)苄基氨基甲酸酯、2,4,6-三-叔丁基苯基氨基甲酸酯、4-(三甲基铵基)苄基氨基甲酸酯和2,4,6-三甲基苄基氨基甲酸酯。

[0150] 氮保护基例如磺酰胺基团(例如, $-S(=O)_2R^{aa}$)包括但不限于, 对-甲苯磺酰胺(Ts)、苯磺酰胺、2,3,6-三甲基-4-甲氧基苯磺酰胺(Mtr)、2,4,6-三甲氧基苯磺酰胺(Mtb)、2,6-二甲基-4-甲氧基苯磺酰胺(Pme)、2,3,5,6-四甲基-4-甲氧基苯磺酰胺(Mte)、4-甲氧基苯磺酰胺(Mbs)、2,4,6-三甲基苯磺酰胺(Mts)、2,6-二甲氧基-4-甲基苯磺酰胺(iMds)、

2,2,5,7,8-五甲基色满-6-磺酰胺 (Pmc)、甲磺酰胺 (Ms)、 β -三甲基硅烷基乙磺酰胺 (SES)、9-蒎磺酰胺、4-(4',8'-二甲氧基萘基甲基) 苯磺酰胺 (DNMBS)、苄基磺酰胺、三氟甲基磺酰胺和苯酰基磺酰胺。

[0151] 其它氮保护基包括但不限于,吩噻嗪基-(10)-酰基衍生物、N'-对-甲苯磺酰基氨基酰基衍生物、N'-苄基氨基硫代酰基衍生物、N-苯甲酰基苯丙氨酰基衍生物、N-乙酰基蛋氨酸衍生物、4,5-二苯基-3-噁唑啉-2-酮、N-邻苯二甲酰亚胺、N-二硫代琥珀酰亚胺 (Dts)、N-2,3-二苯基马来酰亚胺、N-2,5-二甲基吡咯、N-1,1,4,4-四甲基二硅烷基氮杂环戊烷加合物 (STABASE)、5-取代的1,3-二甲基-1,3,5-三氮杂环己-2-酮、5-取代的1,3-二苄基-1,3,5-三氮杂环己-2-酮、1-取代的3,5-二硝基-4-吡啶酮、N-甲胺、N-烯丙基胺、N-[2-(三甲基硅烷基)乙氧基]甲胺 (SEM)、N-3-乙酰氧基丙基胺、N-(1-异丙基-4-硝基-2-氧代-3-吡咯啉-3-基)胺、季铵盐、N-苄基胺、N-二(4-甲氧基苯基)甲胺、N-5-二苯并环庚基胺、N-三苯基甲胺 (Tr)、N-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲基]胺 (MMTr)、N-9-苯基苄基胺 (PhF)、N-2,7-二氯-9-苄基亚甲基胺、N-二茂铁基甲基氨基 (Fcm)、N-吡啶-2-甲基氨基N'-氧化物、N-1,1-二甲硫基亚甲基胺、N-亚苄基胺、N-对-甲氧基亚苄基胺、N-二苯基亚甲基胺、N-[(2-吡啶基)均三甲苯基]亚甲基胺、N-(N',N'-二甲基氨基亚甲基)胺、N,N'-亚异丙基二胺、N-对-硝基亚苄基胺、N-亚水杨酸基胺、N-5-氯亚水杨酸基胺、N-(5-氯-2-羟基苯基)苯基亚甲基胺、N-亚环己基胺、N-(5,5-二甲基-3-氧代-1-环己烯基)胺、N-硼烷衍生物、N-二苯基硼酸衍生物、N-[苯基(五酰基铬-或钨)酰基]胺、N-铜螯合物、N-锌螯合物、N-硝基胺、N-亚硝胺、胺N-氧化物、二苯基磷酰胺 (Dpp)、二甲硫基磷酰胺 (Mpt)、二苯基硫基磷酰胺 (Ppt)、二烷基氨基磷酸酯、二苄基氨基磷酸酯、二苯基氨基磷酸酯、苯亚磺酰胺、邻-硝基苯亚磺酰胺 (Nps)、2,4-二硝基苯亚磺酰胺、五氯苯亚磺酰胺、2-硝基-4-甲氧基苯亚磺酰胺、三苯基甲基亚磺酰胺和3-硝基吡啶亚磺酰胺 (Npys)。

[0152] 在具体实施方案中,氧原子上存在的取代基为氧保护基(本文也称为“羟基保护基”)。氧保护基包括但不限于- R^{aa} 、-N(R^{bb})₂、-C(=O)SR^{aa}、-C(=O)R^{aa}、-CO₂R^{aa}、-C(=O)N(R^{bb})₂、-C(=NR^{bb})R^{aa}、-C(=NR^{bb})OR^{aa}、-C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂、-S(=O)R^{aa}、-SO₂R^{aa}、-Si(R^{aa})₃和-P(=O)(R^{aa})₂,其中 R^{aa} 、 R^{bb} 和 R^{cc} 如本文所定义。氧保护基是本领域熟知的且包括在 Protecting Groups in Organic Synthesis, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, 3rd edition, John Wiley&Sons, 1999中详细公开的那些,将该文献并入本文作为参考。

[0153] 示例性氧保护基包括但不限于,甲基、甲氧基甲基 (MOM)、甲硫基甲基 (MTM)、叔丁基硫基甲基、(苯基二甲基甲硅烷基)甲氧基甲基 (SMOM)、苄基氧基甲基 (BOM)、对-甲氧基苄基氧基甲基 (PMBM)、(4-甲氧基苯氧基)甲基 (p-AOM)、甲基愈创木酚 (GUM)、叔丁氧基甲基、4-戊烯基氧基甲基 (POM)、甲硅烷氧基甲基、2-甲氧基乙氧基甲基 (MEM)、2,2,2-三氯乙氧基甲基、二(2-氯乙氧基)甲基、2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基 (SEMOR)、四氢吡喃基 (THP)、3-溴四氢吡喃基、四氢噻喃基、1-甲氧基环己基、4-甲氧基四氢吡喃基 (MTHP)、4-甲氧基四氢噻喃基、4-甲氧基四氢噻喃基S,S-二氧化物、1-[(2-氯-4-甲基)苯基]-4-甲氧基哌啶-4-基 (CTMP)、1,4-二噁烷-2-基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、2,3,3a,4,5,6,7,7a-八氢-7,8,8-三甲基-4,7-亚甲基苯并呋喃-2-基、1-乙氧基乙基、1-(2-氯乙氧基)乙基、1-甲基-1-甲氧基乙基、1-甲基-1-苄基氧基乙基、1-甲基-1-苄基氧基-2-氟乙基、2,2,2-三氯乙基、2-三甲基甲硅烷基乙基、2-(苄基氧基)乙基、叔丁基、烯丙基、对-氯苯基、对-甲氧基苯基、2,4-

二硝基苄基、苄基 (Bn)、对-甲氧基苄基、3,4-二甲氧基苄基、邻-硝基苄基、对-硝基苄基、对-卤代苄基、2,6-二氯苄基、对-氰基苄基、对-苯基苄基、2-甲基吡啶基、4-甲基吡啶基、3-甲基-2-甲基吡啶基N-氧化物、二苯基甲基、对,对'-二硝基二苯甲基、5-二苯并环庚基、三苯基甲基、 α -萘基二苯基甲基、对-甲氧基苯基二苯基甲基、二(对-甲氧基苯基)苯基甲基、三(对-甲氧基苯基)甲基、4-(4'-溴苯酰基氧基苯基)二苯基甲基、4,4',4''-三(4,5-二氯邻苯二甲酰亚氨基苯基)甲基、4,4',4''-三(乙酰丙酰基(levulinoyl)氧基苯基)甲基、4,4',4''-三(苯甲酰基氧基苯基)甲基、3-(咪唑-1-基)二(4',4''-二甲氧基苯基)甲基、1,1-二(4-甲氧基苯基)-1'-萘基甲基、9-蒎基、9-(9-苯基)咕吨基、9-(9-苯基-10-氧代)蒎基、1,3-苯并二硫杂环戊烷-2-基、苯并异噻唑基S,S-二氧化物、三甲基甲硅烷基(TMS)、三乙基甲硅烷基(TES)、三异丙基甲硅烷基(TIPS)、二甲基异丙基硅烷基(IPDMS)、二乙基异丙基甲硅烷基(DEIPS)、二甲基叔己基甲硅烷基、叔丁基二甲基硅烷基(TBDMS)、叔丁基二苯基甲硅烷基(TBDPS)、三苄基甲硅烷基、三-对-二甲苯基甲硅烷基、三苯基硅烷基、二苯基甲基硅烷基(DPMS)、叔丁基甲氧基苯基甲硅烷基(TBMPS)、甲酸酯、苯甲酰基甲酸酯、乙酸酯、氯乙酸酯、二氯乙酸酯、三氯乙酸酯、三氟乙酸酯、甲氧基乙酸酯、三苯基甲氧基乙酸酯、苯氧基乙酸酯、对-氯苯氧基乙酸酯、3-苯基丙酸酯、4-氧代戊酸酯(乙酰丙酸酯)、4,4-(亚乙基二硫基)戊酸酯(乙酰丙酰基二硫基缩醛)、特戊酸酯(pivaloate)、金刚酸酯(adamantoate)、巴豆酸酯、4-甲氧基巴豆酸酯、苯甲酸酯、对-苯基苯甲酸酯、2,4,6-三甲基苯甲酸酯(均三甲基苯甲酸酯)、甲基碳酸酯、9-苄基甲基碳酸酯(Fmoc)、乙基碳酸酯、2,2,2-三氯乙基碳酸酯(Troc)、2-(三甲基甲硅烷基)乙基碳酸酯(TMSEC)、2-(苯基磺酰基)乙基碳酸酯(Psec)、2-(三苯基磷鎓基)乙基碳酸酯(Peoc)、异丁基碳酸酯、乙烯基碳酸酯、烯丙基碳酸酯、t-丁基碳酸酯(BOC)、对-硝基苯基碳酸酯、苄基碳酸酯、对-甲氧基苄基碳酸酯、3,4-二甲氧基苄基碳酸酯、邻-硝基苄基碳酸酯、对-硝基苄基碳酸酯、S-苄基硫代碳酸酯、4-乙氧基-1-萘基碳酸酯、甲基二硫代碳酸酯、2-碘苯甲酸酯、4-叠氮基丁酸酯、4-硝基-4-甲基戊酸酯、邻-(二溴甲基)苯甲酸酯、2-甲酰基苯磺酸酯、2-(甲硫基甲氧基)乙基、4-(甲硫基甲氧基)丁酸酯、2-(甲硫基甲氧基甲基)苯甲酸酯、2,6-二氯-4-甲基苯氧基乙酸酯、2,6-二氯-4-(1,1,3,3-四甲基丁基)苯氧基乙酸酯、2,4-二(1,1-二甲基丙基)苯氧基乙酸酯、氯二苯基乙酸酯、异丁酸酯、单琥珀酸酯、(E)-2-甲基-2-丁烯酸酯、邻-(甲氧基酰基)苯甲酸酯、 α -萘酸酯、硝酸酯、烷基N,N,N',N'-四甲基二氨基磷酸酯、烷基N-苯基氨基甲酸酯、硼酸酯、二甲基膦基亚硫酰基、烷基2,4-二硝基苯基次磺酸酯、硫酸酯、甲磺酸酯(甲磺酸酯)、苄基磺酸酯和甲苯磺酸酯(Ts)。

[0154] 在一些实施方式中,硫原子上存在的取代基为硫保护基(也称为“巯基保护基”)。硫保护基包括但不限于, $-R^{aa}$ 、 $-N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=O)SR^{aa}$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-S(=O)R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-Si(R^{aa})_3$ 、 $-P(R^{cc})_2$ 、 $-P(R^{cc})_3$ 、 $-P(=O)_2R^{aa}$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)(OR^{cc})_2$ 、 $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$ 和 $-P(=O)(NR^{bb})_2$,其中 R^{aa} 、 R^{bb} 和 R^{cc} 如本文所定义。硫保护基是本领域熟知的,并且包括在Protecting Groups in Organic Synthesis,T.W.Greene and P.G.M.Wuts,3rd edition,John Wiley&Sons,1999中详细公开的那些,将该文献并入本文作为参考。

[0155] 本申请使用的“离去基团”(LG)是本领域术语,是指在键异裂中带着一对电子离去的分子片段,其中该分子片段是阴离子或中性分子。如本文所用,离去基团可为能够被亲核

基团替代的原子或基团。参见,例如,Smith, March Advanced Organic Chemistry 6th ed. (501-502)。示例性离去基团包括但不限于,卤素离子(例如,氯离子、溴离子、碘离子)、 $-OR^{aa}$ (当所述O原子与羰基相连时,其中 R^{aa} 如本申请所定义)、 $-O(C=O)R^{LG}$ 或 $-O(SO)_2R^{LG}$ (例如,甲磺酰基、甲磺酰基、苯磺酰基),其中 R^{LG} 为任选取代的烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基。在一些情况下,所述离去基团为卤素。在具体实施方案中,所述离去基团为I。

[0156] 本申请使用的短语“至少一种情形”是指1、2、3、4或多种情形,而且包括范围,例如,从1至4、从1至3、从1至2、从2至4、从2至3或从3至4种情形。

[0157] “非氢基团”是指针对具体变量定义的不是氢的任意基团。

[0158] “碳水化合物基团”或“碳水化合物”是指单糖或多糖(例如,二糖或寡糖)。示例性单糖包括但不限于天然糖例如阿洛糖、阿卓糖、葡萄糖、甘露糖、古洛糖、艾杜糖、半乳糖、塔罗糖、核糖、阿拉伯糖、木糖和来苏糖。二糖是两个结合在一起的单糖。示例性二糖包括但不限于蔗糖、麦芽糖、纤维二糖和乳糖。常见地,寡糖包括3至10单糖单元(例如,棉子糖、水苏糖)。碳水化合物基团可为天然糖或改性糖。示例性改性糖包括但不限于羟基被氨基和/或烷基替换的糖(例如,去氧糖胺糖)、羟基被除去的2'-脱氧核糖、羟基被氟替换的2'-氟核糖,或N-乙酰基葡萄糖胺或含氮形式的糖(例如,2'-氟核糖、脱氧核糖和己糖)等。下面以及本申请还进一步描述了各种碳水化合物。碳水化合物可以多种不同的形式存在,例如,构象异构体、环形式、非环形式、立体异构体、互变异构体、端基异构体和异构体。

[0159] 如本文所用,亲核基团是指向亲电体贡献电子对以形成与反应相关的化学键的化学物质。具有自由电子对或至少一个 π 键的所有的分子或离子可以作为亲核基团。所述亲核基团可为化合物或原子。在具体实施方案中,亲核基团具有式 $X^{n1}-R^{23}$ 、 $M-R^{23}$ 或 $M_s(X^{n2})_t$,其中M为金属(例如,Li、Na或K)或金属络合物(例如金属卤化物,例如 CuX^n 或 MgX^{n2}); X^{n1} 为 $-OR^{xn}$ 、 $-SR^{xn}$ 或 $-N(R^{xn})_2$; X^{n2} 为卤素、CN、 N_3 、 $-OR^{xn}$ 、 $-SR^{xn}$ 、 $-N(R^{xn})_2$; R^{23} 在每种情况下独立地为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基; R^{23} 独立地为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;s为1、2、3或4;和t为1、2、3或4。如本文所用,金属络合物是指与配体螯合的金属,所述配体例如有机化合物、阴离子例如卤化物、氢氧化物或羧化物。在具体实施方案中,所述亲核基团是 $X^{n1}-R^{23}$ (例如 $R^{23}-OH$; $R^{23}-SH$ 、 $R^{23}-NH_2$ (例如, NH_3))。在具体实施方案中,亲核基团是 $M-R^{23}$ (例如,Li-烷基)。在具体实施方案中,亲核基团是 $M_s(X^{n2})_t$ (例如 $NaCN$ 、 NaN_3 、 $NaNH_2$ 、 $LiOR^{xn}$ 、 $NaOR^{xn}$)。

[0160] 在“发明详述”、“实施例”和“权利要求”部分更详细地描述了这些和其他示例性取代基。本发明并不任何方式限于上面示例性列举的取代基。

[0161] 其他定义

[0162] 本申请使用的术语“盐”是指任意或所有盐,并且涵盖药学上可接受的盐。

[0163] 如本文所用的,术语“药学上可接受的盐”是指在合理的医学判断内,适合用于与人和低等动物的组织接触,并不具有过度毒性、刺激性、过敏反应等,与合理的利益/风险比相称。药学上可接受的盐是本领域熟知的。例如,Berge等人在J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19 (其并入本文作为参考)中详细描述了药学上可接受的盐。本发明大环内酯的药学上可接受的盐包括衍生自合适的无机酸和有机酸以及无机碱和有机碱的

那些盐。药学上可接受的无毒酸加成盐的实例为氨基基团与无机酸或有机酸形成的盐,所述无机酸为例如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和高氯酸,所述有机酸为例如乙酸、草酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸或丙二酸,或为通过使用本领域已知的其它方法(例如离子交换)形成的盐。其它药学上可接受的盐包括己二酸盐、藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、葡萄糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢碘酸盐、2-羟基-乙磺酸盐、乳糖醛酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、十二烷基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸酯、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、扑酸盐、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、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对-甲苯磺酸盐、十一酸盐、戊酸盐等。衍生自合适的碱的药学上可接受的盐包括碱金属盐、碱土金属盐、铵盐和 N^+ (C_{1-4} 烷基)₄盐。代表性碱金属或碱土金属盐包括钠盐、锂盐、钾盐、钙盐、镁盐等。合适时,其它药学上可接受的盐包括使用抗衡离子(例如卤化物离子、氢氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、低级烷基磺酸根和芳基磺酸根)与无毒铵、季铵和胺阳离子形成的盐。

[0164] 术语“溶剂合物”是指通常通过溶剂分解反应与溶剂结合的化合物的形式。该物理结合可包括氢键。常规溶剂包括水、甲醇、乙醇、乙酸、DMSO、THF、乙醚等。本文所述化合物可以以例如结晶形式制备且可被溶剂化(solvated)。合适的溶剂合物包括药学上可接受的溶剂合物且还包括化学计量的溶剂合物和非化学计量的溶剂合物。在一些情况下,所述溶剂合物将能够解离,例如,当一或多个溶剂分子掺入结晶固体的晶格中。“溶剂合物”包括溶液相和可分离的溶剂合物。代表性的溶剂合物包括水合物、乙醇合物(ethanolate)和甲醇合物(methanolate)。

[0165] 术语“水合物”是指与水结合的化合物。通常,在化合物的水合物中所含的水分子的数目与该水合物中化合物分子的数目成正比。因此,化合物的水合物可通过例如通式 $R \cdot x H_2O$ 表示,其中R是化合物和x为大于0的数。给定的化合物可形成一种以上的水合物类型,包括,例如,一水合物(x为1),低水合物(x为大于0且小于1的数,例如,半水合物($R \cdot 0.5H_2O$))和多水合物(x为大于1的数,例如,二水合物($R \cdot 2H_2O$)和六水合物($R \cdot 6H_2O$))。

[0166] 本文所用术语“互变异构体”包括由氢原子的至少一种形式迁移和至少一种价态变化(例如,单键到双键,叁键到双键,反之亦然)形成的两种或多种相互转化形式。所述互变异构体的确切比例取决于多个因素,包括温度、溶剂和pH。互变异构体化(即,该反应提供互变异构对)可被酸或碱催化。示例性的互变异构体化包括酮-与-烯醇;酰胺-与-酰亚胺;内酰胺-与-内酰亚胺;烯胺-与-亚胺;和烯胺-与-(不同的)烯胺互变异构体化。

[0167] 还应当理解,具有相同分子式但是它们原子的性质或键级或它们的原子在空间上的排布不同的化合物被称为“异构体”。它们的原子在空间上的排布不同的异构体被称为“立体异构体”。

[0168] 不是彼此镜像的立体异构体被称为“非对映异构体”,并且那些彼此不重叠的镜像被称为“对映异构体”。当化合物具有不对称中心时,例如,其键合至四个不同的基团,可能有一对对映异构体。对映异构体可通过其不对称中心的绝对构型来表征,并且通过Cahn和Prelog的R-和S-顺序规则或通过分子旋转偏振光平面并指定为右旋或左旋(即,分别为(+)或(-)-异构体)的方式进行描述。手性化合物可作为单独的对映异构体或作为其混合物存

在。含有等比例对映异构体的混合物被称为“外消旋混合物”。

[0169] 术语“多晶型物”是指以特定晶体堆积排列的化合物(或其盐、水合物或溶剂合物)的结晶形式。所有多晶型物具有相同的元素组成。不同的结晶形式通常具有不同的X射线衍射图、红外光谱、熔点、密度、硬度、晶体形状、光电性质、稳定性和/或溶解性。重结晶溶剂、结晶速率、储存温度和其他因素可导致一种晶型占主要。化合物的各种多晶型物可在不同条件下通过结晶制备。

[0170] 术语“前药”是指化合物,包括式(I)化合物的衍生物,其具有可裂解基团且通过溶剂分解或在生理条件下变成在体内有药学活性的本文所述的化合物。这些实例包括但不限于胆碱酯衍生物等、N-烷基吗啉酯等。本发明化合物的其他衍生物以其酸和酸衍生物的形式都具有活性,但以酸敏感形式通常在哺乳动物生物体中提供溶解度、组织相容性或延迟释放的优点(参见,Bundgard, Design of Prodrugs, 第7-9, 21-24页, Elsevier, Amsterdam 1985)。前药包括本领域技术人员熟知的酸衍生物,例如,例如,通过将母体酸与合适的醇反应制备的酯,或通过母体酸化合物与取代或未取代的胺反应制备的酰胺,或酸酐或混合酸酐。衍生自本发明化合物上的酸性基团的简单的脂族或芳香酯、酰胺和酸酐是具体的前药。在一些情况下,需要制备双酯型前药,例如(酰氧基)烷基酯或((烷氧基羰基)氧基)烷基酯。本文所述化合物的C₁-C₈烷基、C₂-C₈烯基、C₂-C₈炔基、芳基、C₇-C₁₂取代的芳基和C₇-C₁₂芳基烷基酯在一些情况下可能是优选的。

[0171] 术语“同位素”是指具体化学元素的变体,使得尽管给定元素的所有同位素在该元素的所有原子上具有相同的质子数,但是那些同位素在中子数上不同。

[0172] 向其给药的“受试者”包括但不限于,人(即,任何年龄组的男性或女性,例如,儿科受试者(例如,婴儿、儿童、青少年)或成人受试者(例如,年轻人、中年人或老年人))和/或其它非人动物,例如,哺乳动物(例如,灵长类(例如,食蟹猴、罗猴);市售的哺乳动物例如牛、猪、马、绵羊、山羊、猫和/或狗)和鸟类(例如,市售的鸟类,例如鸡、鸭、鹅和/或火鸡)、爬行动物、两栖动物和鱼。在一些实施方式中,所述非人动物为哺乳动物。所述非人动物可为任意发育阶段的雄性或雌性。非人动物可为转基因动物。

[0173] “疾病”、“障碍”和“病症”可互换使用。

[0174] 除非另有说明,本申请使用的术语“治疗”涉及在受试者遭受特定传染性疾病或炎症性病症时发生的行为,这降低了所述传染性疾病或炎症性病症的严重性,或阻滞或减慢了所述传染性疾病或炎症性病症的进展(“治疗性治疗”),还涉及在受试者开始遭受所述特定的传染性疾病或炎症性病症之前发生的行为(“预防性治疗”)。

[0175] 大体上,“有效量”的化合物是指足以引出所需生物响应的量。本领域技术人员将理解,本发明化合物的有效量可以依据如下因素而发生变化:所需生物终点、化合物的药代动力学、待治疗的病症、给药方式,以及受试者的年龄、健康和状况。有效量包括治疗性治疗和预防性治疗。

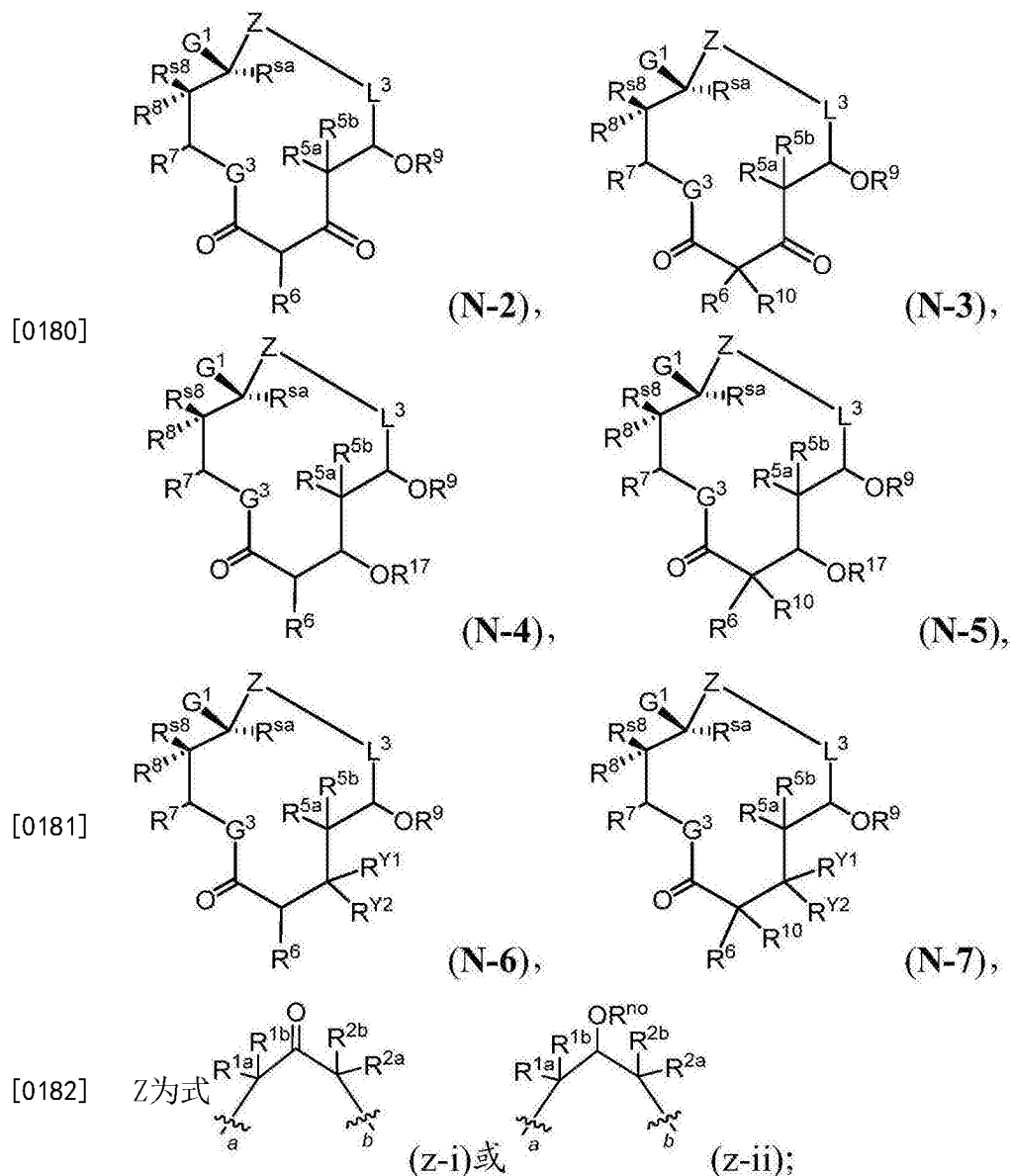
[0176] 除非另有说明,本申请使用的化合物的“治疗有效量”为所述化合物足以在治疗传染性疾病或炎症性病症中提供治疗益处,或足以延迟或使一个或多个与传染性疾病或炎症性病症有关的症状最小化中的量。化合物的治疗有效量表示单独或与其它治疗剂组合的治疗剂的量,其在治疗传染性疾病或炎症性病症中提供治疗益处。术语“治疗有效量”可以包括提高总体治疗、降低或避免传染性疾病或炎症性病症的症状或病因,或增强另一种治疗

剂的治疗效力的量。

[0177] 本申请使用的并且除非另有说明,化合物的“预防有效量”是足以防止传染性疾病或炎症性病症,或一个或多个与传染性疾病或炎症性病症有关的症状或防止其复发的量。化合物的预防有效量表示单独或与其它治疗剂组合的治疗剂的量,其在预防传染性疾病或炎症性病症中提供预防益处。术语“预防有效量”可以包括提高总体预防或增强另一种预防剂的预防效力的量。

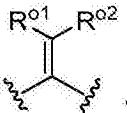
[0178] 本发明的具体实施方案的详细描述

[0179] 从本申请公开内容可以总体了解的是,本发明部分涉及下式的酮内酯或其盐,其是通过东半部和西半部偶联,然后大环化,接着任选地进一步合成加工构建成的:



[0183] R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{2a} 和 R^{2b} 在每种情况下独立地为氢、卤素、羰基、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基,

[0184] 或其中 R^{1a} 和 R^{1b} 或 R^{2a} 和 R^{2b} 一起形成



[0185] a表示与被G1取代的碳的连接点；

[0186] b表示与 L^3 的连接点；

[0187] 各自 R^{o1} 和 R^{o2} 独立地为氢、卤素、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

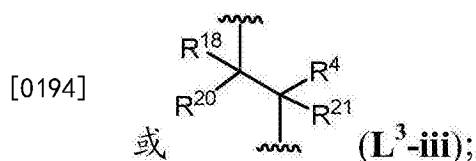
[0188] R^{no} 为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基或氧保护基；

[0189] R^{sa} 为氢、氢、卤素、羰基、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基；

[0190] 或 R^{sa} 和 R^{1a} 或 R^{sa} 和 R^{1b} 一起形成键；

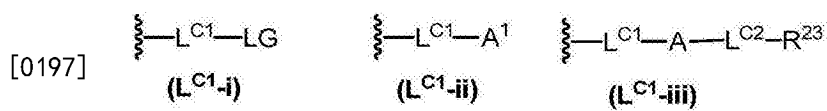
[0191] R^{s8} 为氢或 OR^{11} ；

[0192] L^3 为下式的基团：



[0195] =====代表单键或双键；

[0196] R^3 为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、 $-C(=O)R^{Z8}$ 、 $-C(=O)OR^{Z8}$ 、 $-C(=O)N(R^{Z8})_2$ 、氧保护基或下式基团：



[0198] R^4 为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基；

[0199] R^{18} 和 R^{19} 在每种情况下独立地为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

[0200] R^{20} 和 R^{21} 在每种情况下独立地为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、羟基、取代的羟基、硫醇、取代的硫醇、氨基、取代的氨基、卤素、羰基，或 R^{20} 和 R^{21} 一起形成任选取代的环丙基或氧杂环丙烷基环；

[0201] R^{5a} 和 R^{5b} 在每种情况下独立地为氢、卤素、甲硅烷基、任选取代的烷基、任选取代的碳环基或任选取代的杂环基；

[0202] R^{Y1} 为 $-OR^{17}$ 和 R^{Y2} 为氢，或 R^{Y1} 为卤素和 R^{Y2} 为氢，或 R^{Y1} 为卤素和 R^{Y2} 为卤素，或 R^{Y1} 和 R^{Y2}

一起形成氧代(=O)基团；

[0203] R^6 为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂芳烷基、羟基、取代的羟基、硫醇、取代的硫醇、氨基、取代的氨基、羰基、甲硅烷基或卤素；

[0204] R^7 和 R^8 各自独立地为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

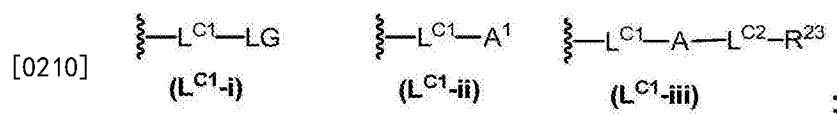
[0205] R^9 和 R^{17} 各自独立地为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、 $-C(=O)R^{Z8}$ 、 $-C(=O)OR^{Z8}$ 、 $-C(=O)N(R^{Z8})_2$ 、氧保护基或碳水化合物；

[0206] R^{10} 为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、羟基、取代的羟基、硫醇、取代的硫醇、氨基、取代的氨基、羰基、甲硅烷基和卤素；

[0207] G^3 为 $-O-$ 、 $-S-$ 或 $-N(R^{G1})-$ ，其中 R^{G1} 为氢、任选取代的烷基或氮保护基；

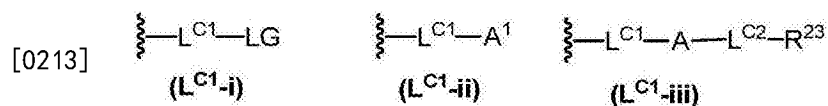
[0208] G^1 为氢、 $-OR^{12}$ 或 $-NR^{13}R^{14}$ ；

[0209] 前提是当 G^1 为 $-OR^{12}$ 时，那么 R^{11} 和 R^{12} 结合成为式 $-C(=O)-$ 的基团以提供环状碳酸酯，或 R^{11} 和 R^{12} 不连接，且 R^{11} 为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基或氧保护基和 R^{12} 为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、氧保护基或下式基团：



[0211] 或前提是当 G^1 为 $-NR^{13}R^{14}$ 时，那么 R^{11} 和 R^{13} 结合成为式 $-C(=O)-$ 的基团，以提供环状碳酸酯，或 R^{11} 和 R^{13} 不连接， R^{11} 为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基或氧保护基， R^{13} 为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基或氮保护基；

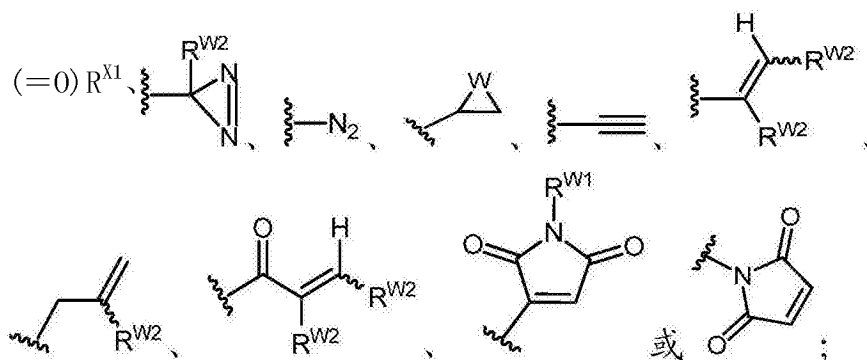
[0212] R^{14} 为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、氮保护基、 $-C(=O)R^{Z8}$ 或 $-C(=O)OR^{Z8}$ 或下式基团：



[0214] 或 R^{13} 和 R^{14} 一起形成任选取代的杂环基或任选取代的杂芳基；

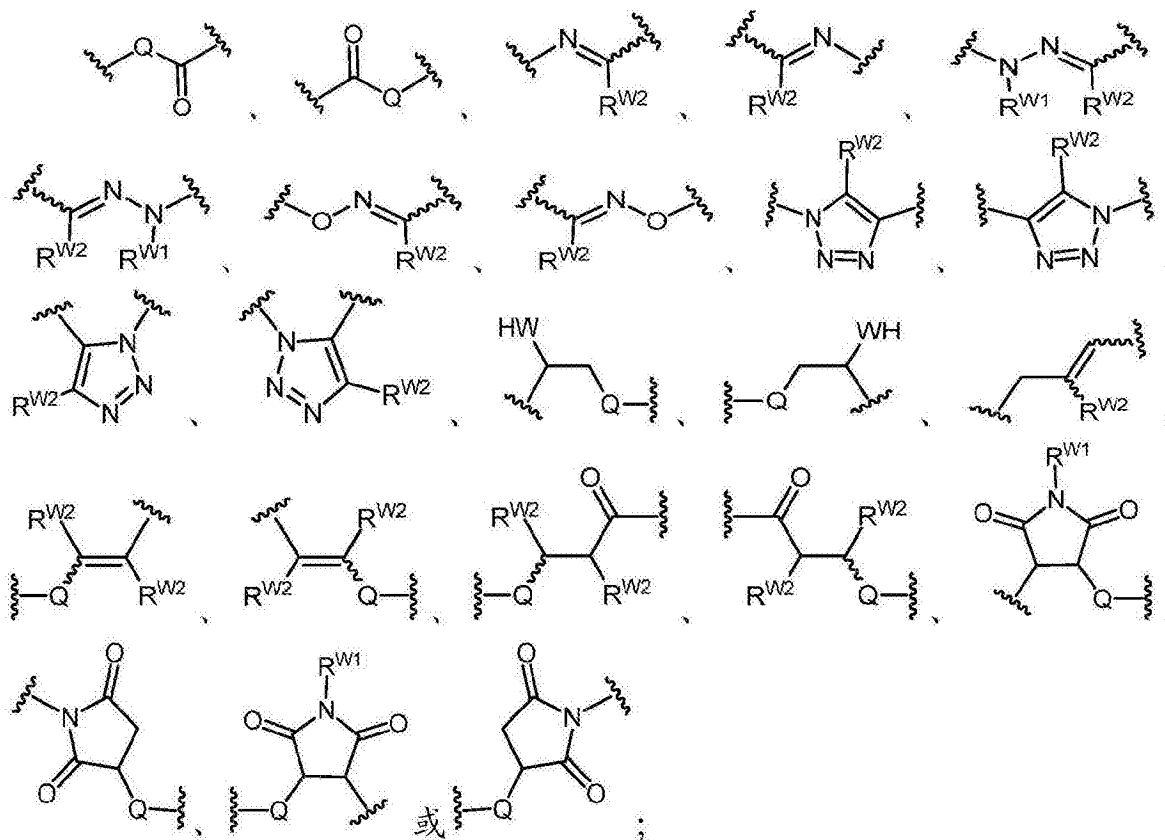
[0215] L^{C1} 和 L^{C2} 在每种情况下独立地为键或选自以下的连接基：任选取代的亚烷基、任选取代的亚烯基、任选取代的亚炔基；任选取代的亚杂烷基、任选取代的亚杂烯基、任选取代的亚杂炔基、任选取代的亚碳环基、任选取代的亚杂环基及其组合；

[0216] A^1 在每种情况下独立地为离去基团(LG)、 $-SH$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-NH_2$ 、 $-N_3$ 、 $-O-NH_2$ 、 $-C$



[0217] A为-NH-、-NH-NH-、-NH-O-、-O-NH-、-S-、-O-、

[0218]



[0219] Q为-NH-、-NH-NH-、-O-NH-、-NH-O-、-S-、-O-;

[0220] W为0、S或NR^{w1};

[0221] R^{W1} 为氢、取代或未取代的烷基；取代或未取代的烯基；取代或未取代的炔基；取代或未取代的碳环基；取代或未取代的杂环基；取代或未取代的芳基；取代或未取代的杂芳基；或氮保护基；

[0222] R^{w2} 为氢,任选取代的烷基;任选取代的烯基;任选取代的炔基;任选取代的碳环基;任选取代的杂环基;任选取代的芳基;任选取代的杂芳基,或两个 R^{w2} 基团一起形成任选取代的环部分;

[0223] R^{X1} 为氢、卤素或 $-OR^{X2}$,其中 R^{X2} 为氢;任选取代的烷基;任选取代的烷基;任选取代的烯基;任选取代的炔基;任选取代的碳环基;任选取代的杂环基;任选取代的芳基;任选取

代的杂芳基；或氧保护基；

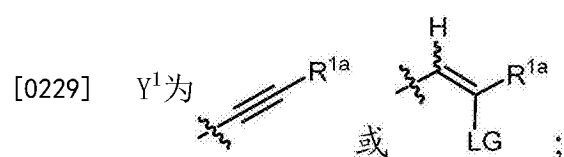
[0224] R^{23} 为任选取代的烷基；任选取代的烯基；任选取代的炔基；任选取代的碳环基；任选取代的杂环基；任选取代的芳基；或任选取代的杂芳基；和

[0225] R^{28} 在每种情况下独立地为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基，或两个 R^{28} 基团一起形成任选取代的杂环基或任选取代的杂芳基环；

[0226] 或A为选自以下的环部分：任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；

[0227] R^{s1} 为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

[0228] R^{s1} 为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

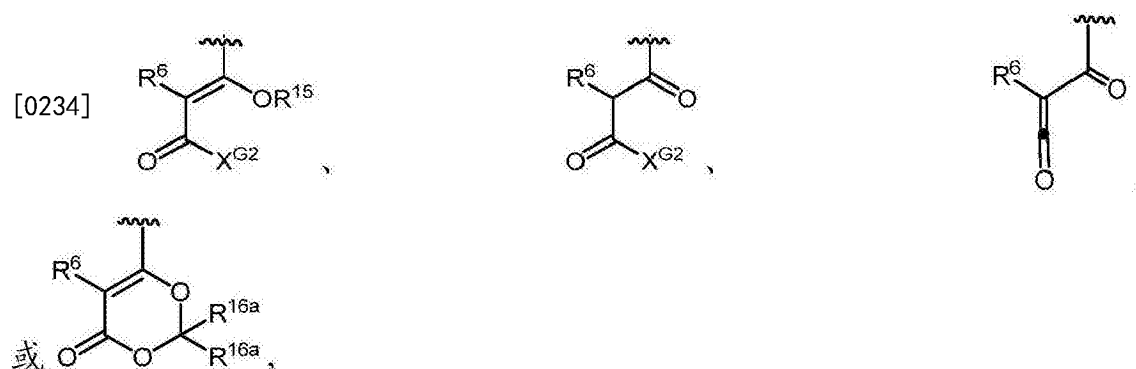


[0230] Y^2 为 $-C(=O)-CH=P(R^{P1})(R^{P2})(R^{P3})$ 或 $-C(=O)-CH_2-P(O)(OR^{P2})(OR^{P3})$;

[0231] 各自 R^{P1} 、 R^{P2} 和 R^{P3} 独立地为任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

[0232] P^1 为氢、甲硅烷基、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基或氧、氮或硫醇保护基；和

[0233] G^2 为下式的基团：



[0235] 其中：

[0236] X^{G2} 在每种情况下为 $-OR^{15}$ 、 $-SR^{15}$ 或 $-N(R^{15})_2$ ；

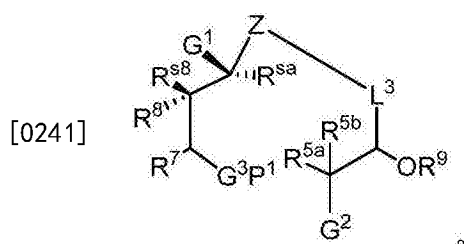
[0237] R^{15} 在每种情况下独立地为甲硅烷基、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基，或两个 R^{15} 基团一起形成任选取代的杂芳基或杂环；和

[0238] R^{16a} 在每种情况下独立地为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基。

[0239] 除非另外提及，本文描述的任何式还表示包括其盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物及其前药。在具体实施方案中，所

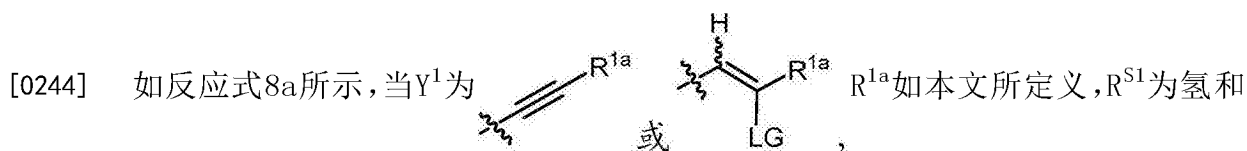
提供的大环内脂是本文所述的任意式的盐。在具体实施方案中,所提供的化合物是本文所述任意式的药学上可接受的盐。在具体实施方案中,所提供的化合物是本文所述任意式的溶剂合物。在具体实施方案中,所提供的化合物是本文所述任意式的水合物。在具体实施方案中,所提供的化合物是本文所述任意式的多晶型物。在具体实施方案中,所提供的化合物是本文所述任意式的共结晶物。在具体实施方案中,所提供的化合物是本文所述任意式的互变异构体。在具体实施方案中,所提供的化合物是本文所述任意式的立体异构体。在具体实施方案中,所提供的化合物是本文所述任意式的同位素标记形式。例如,具有本发明的结构但用氘或氚替代氢、用 ^{18}F 替代 ^{19}F 或用 ^{13}C -或 ^{14}C -富集的碳替代碳的化合物在本发明的范围内。在具体实施方案中,所提供的化合物是本文所述任意式的氘代标记形式。在具体实施方案中,所提供的化合物是本文所述任意式的前药。

[0240] 在具体实施方案中,所述大环内脂是由下式偶联前体的大环化(例如,热诱导的大环化),任选地接着进一步合成操作制备的,如本文所述:



[0242] 偶联和大环化

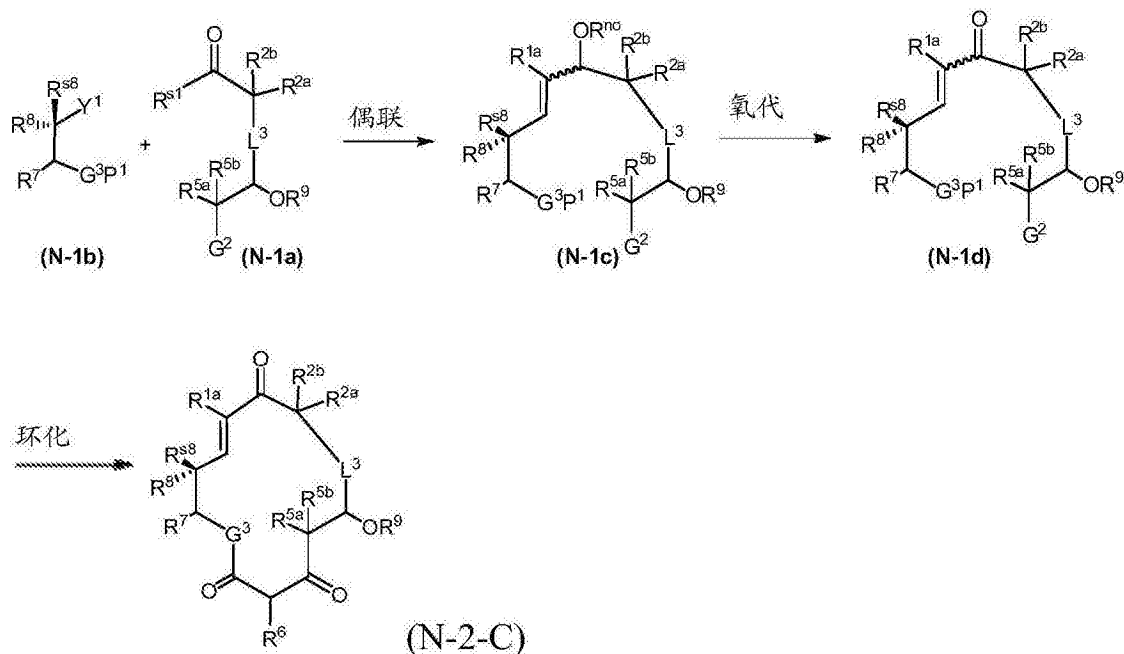
[0243] 如本文通常所述,本发明的大环内酯是由西半部(A-i)或(A-ii)与东半部(B-i)或(B-ii)偶联制备的,以提供式(N-1)化合物,如反应式1所描绘。反应式8a和8b描绘了这个偶联和大环化步骤的一些具体实施方案,以提供落入式(N-1)范围内的化合物。



LG为离去基团时;通过镁氢化(hydromagnesiation)将式(N-1b)化合物和式(N-1a)化合物偶联,得到式(N-1c)化合物。

[0245] 反应式8a.

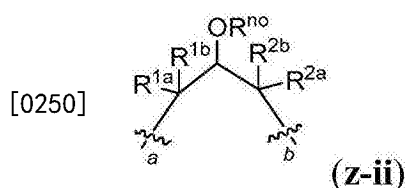
[0246]



[0247] 在具体实施方案中,所述镁氢化反应在有机碱的存在下进行,例如格氏试剂。在具体实施方案中,存在一种以上的格氏试剂。在具体实施方案中,所述格氏试剂为式 $R^{gr}-Mg-X^{gr}$,其中 X^{gr} 为卤素;和 R^{gr} 为任选取代的烷基、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基。在具体实施方案中, R^{gr} 为任选取代的烷基或任选取代的碳环基。在具体实施方案中, R^{gr} 为任选取代的烷基。在具体实施方案中, R^{gr} 为支链烷基(例如,异丙基、异丁基或叔丁基)。在具体实施方案中, R^{gr} 为任选取代的碳环基(例如,环戊基)。在具体实施方案中,所述格氏试剂为异丁基-MgCl。

[0248] 在具体实施方案中,所述镁氢化反应在催化剂的存在下进行。在具体实施方案中,所述催化剂为Ti催化剂。在具体实施方案中,所述Ti催化剂为 Cp_2TiCl_2 。

[0249] 在具体实施方案中,所述镁氢化得到式(N-1)化合物,其中Z为下式:

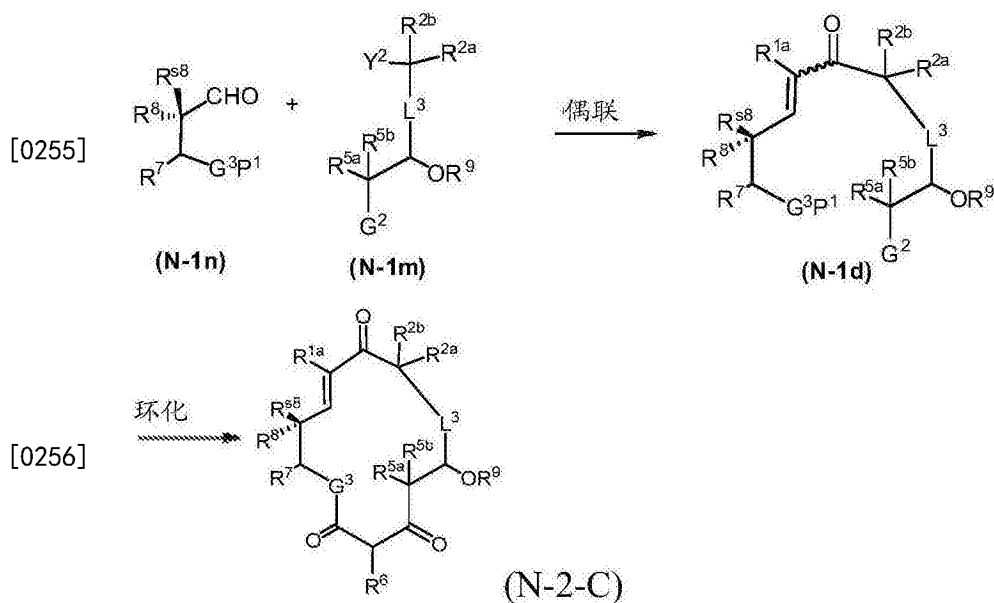


[0251] 其中 R^{sa} 和 R^{1a} 或 R^{sa} 和 R^{1b} 一起形成键;和 R^{no} 、 R^{2b} 和 R^{2a} 如本文所定义。

[0252] 如本文通常所定义,LG为能够被本文所定义的亲核基团替代的离去基团。在具体实施方案中,所述LG为卤化物。在具体实施方案中,所述LG为I。在具体实施方案中,所述LG为Br。

[0253] 如反应式8b所示,当 Y^2 为 $-C(=O)-CH=P(R^{P1})(R^{P2})(R^{P3})$ 或 $-C(=O)-CH_2-P(O)(OR^{P2})(OR^{P3})$ 时,通过Wittig或Horner-Emmons反应将式(N-1n)和式(N-1m)偶联,形成所述部分 $-CH=CH-C(=O)-$ 并提供式(N-1d)化合物。

[0254] 反应式8b.



[0257] 如本文通常所定义, R^{P1} 独立地为任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基。在具体实施方案中, R^{P1} 为任选取代的烷基。在具体实施方案中, R^{P1} 为未取代的烷基。

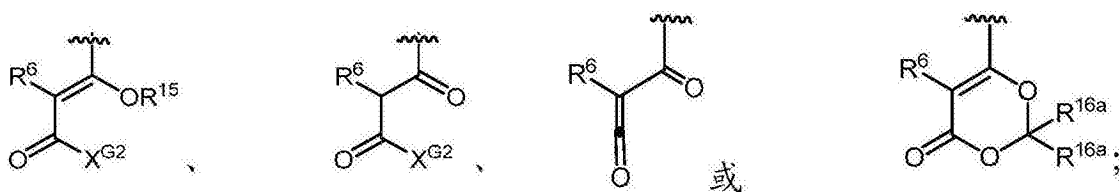
[0258] 如本文通常所定义, R^{P2} 独立地为任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基。在具体实施方案中, R^{P2} 为任选取代的烷基。在具体实施方案中, R^{P2} 为未取代的烷基。

[0259] 如本文通常所定义, R^{P3} 独立地为任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基。在具体实施方案中, R^{P3} 为任选取代的烷基。在具体实施方案中, R^{P3} 为未取代的烷基。

[0260] 在具体实施方案中, 上述式 (例如式 (N-1-b)) 的双键处于顺式构型。在具体实施方案中, 上述式 (例如式 (N-1-b)) 的双键处于反式构型。

[0261] 一旦大环化, 基于基团 G^2 的性质, 可从式 (N-1) 的这些偶联产物中评估各种大环内酯。例如, 如反应式9所描绘, 当 G^2 为下式的基团:

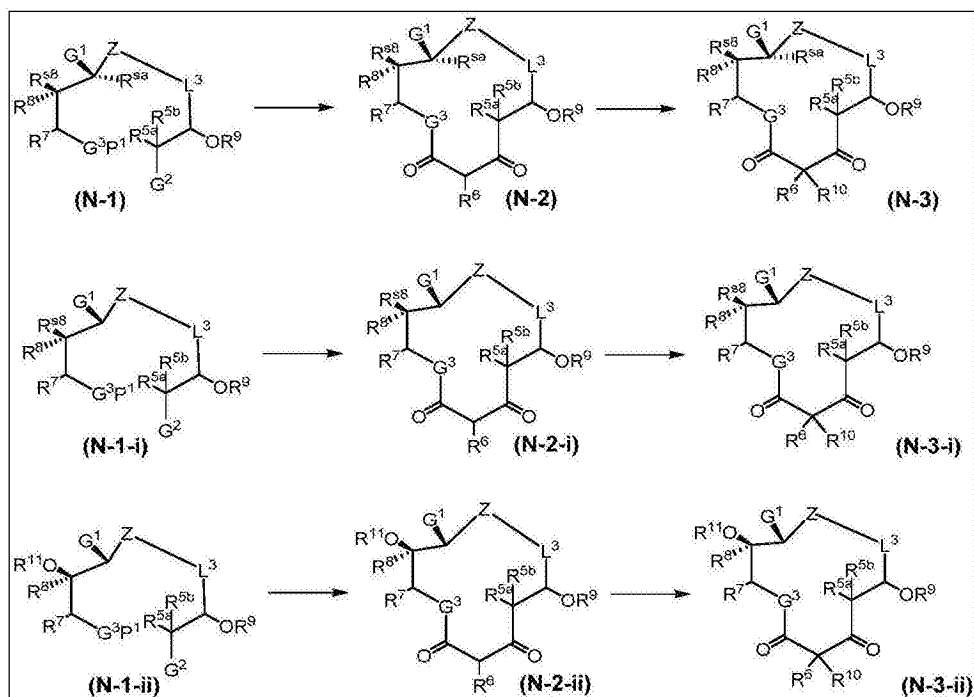
[0262]



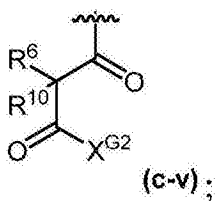
[0263] 且 R^6 为氢或非氢基团时, 大环化所述式 (N-1) 化合物 (例如, 其中 P^1 为氢), 提供式 (N-2) 的大环内脂。烯醇化式 (N-2) 的大环内脂, 然后加入非氢基团 R^{10} (例如, 用碱和 R^{10} 烷化剂, 例如, R^{10} -LG, 或用卤化剂, 如果 R^{10} 为卤素), 得到式 (N-3) 的大环内脂。

[0264] 反应式9.

[0265]

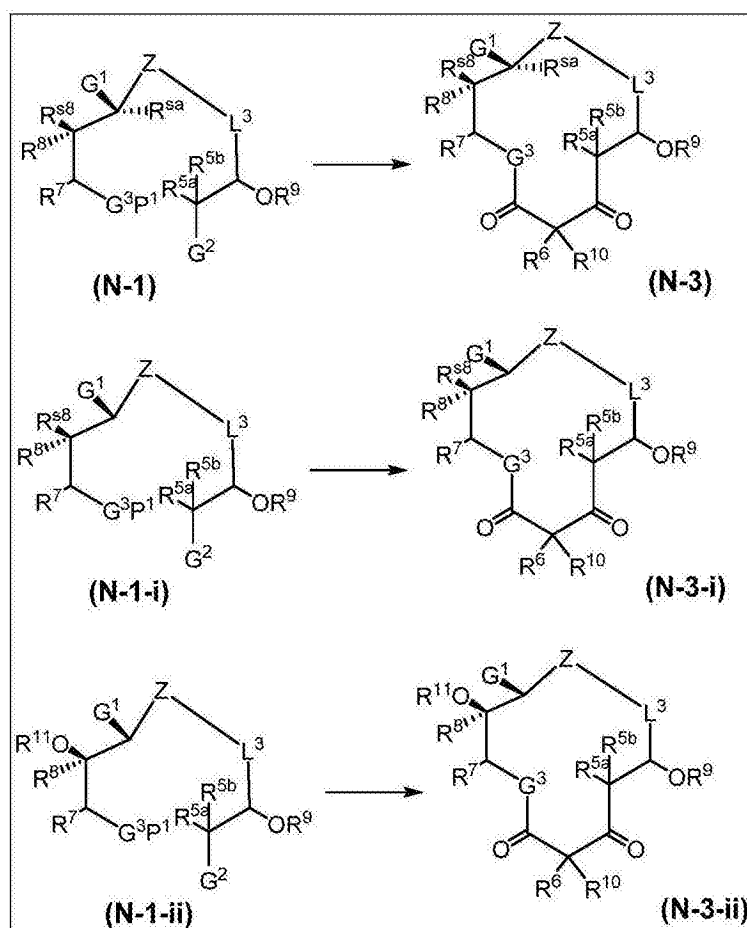
[0266] 或者,如反应式10所绘,当 G^2 为下式的基团:

[0267]

[0268] 其中各自 R^6 和 R^{10} 为氢或非氢基团时,则大环化所述式(N-1)化合物(例如,其中 P^1 为氢),得到式(N-3)的大环内脂。

[0269] 反应式10.

[0270]

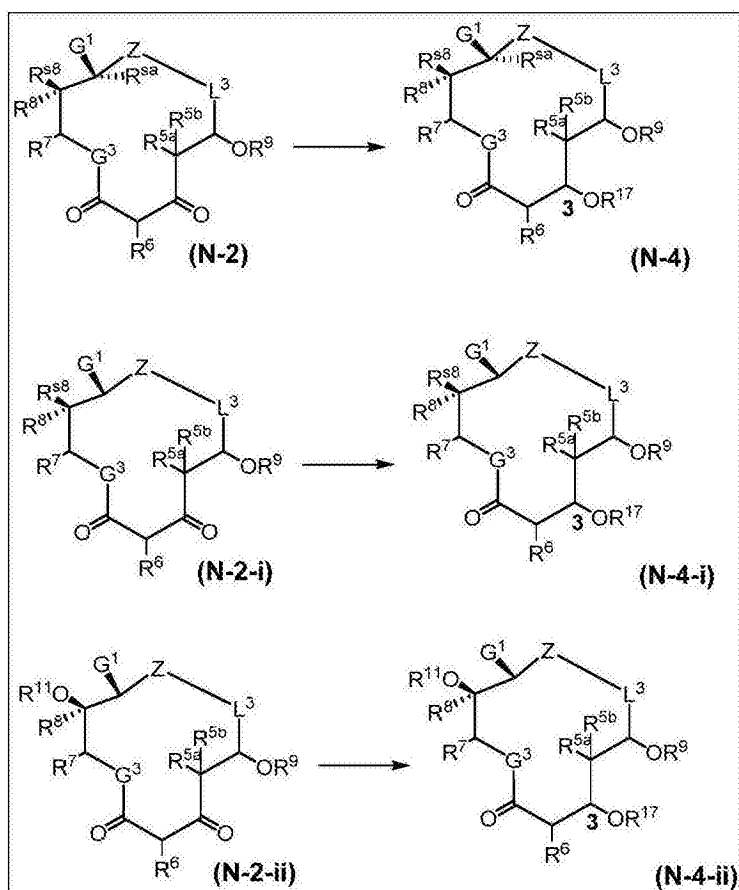


[0271] 所述大环内脂的其他官能化也包括在本文中。例如，如反应式11和12中描绘的，将大环内酯 (N-2) 和 (N-3) 的C3酮还原为羟基，任选地接着保护，分别得到大环内酯 (N-4) 和 (N-5)。或者，在C3的羟基可通过反应式13A-13B中描绘的O-烷基化或酰化进行修饰，其中LG为本文所定义的离去基团。在具体实施方案中，R¹⁷为-C(=O)R²⁸，其中R²⁸为任选取代的烷基（例如，任选取代的芳烷基或任选取代的杂芳烷基）。

[0272] 能够容易地改变在C3上氧取代基的氧化态使得将该位置保护成羰基而其他游离羟基被修饰（例如，通过O-烷基化）。因此，沿具体合成顺序在不同时刻该位置的氧化或还原均包括在本文中。

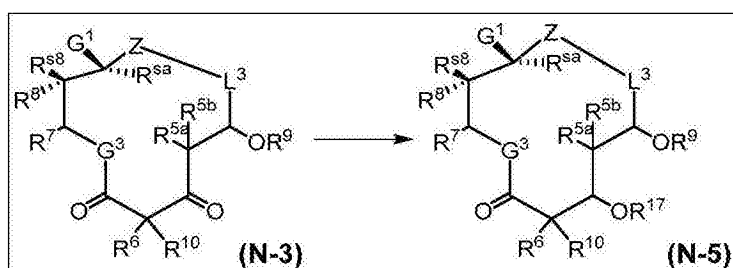
[0273] 反应式11.

[0274]



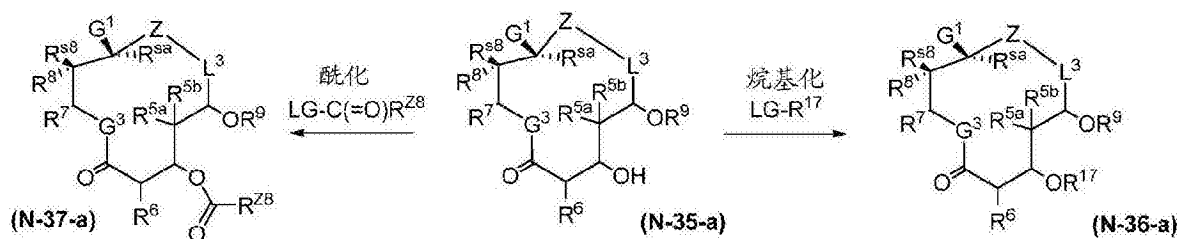
[0275] 反应式12.

[0276]



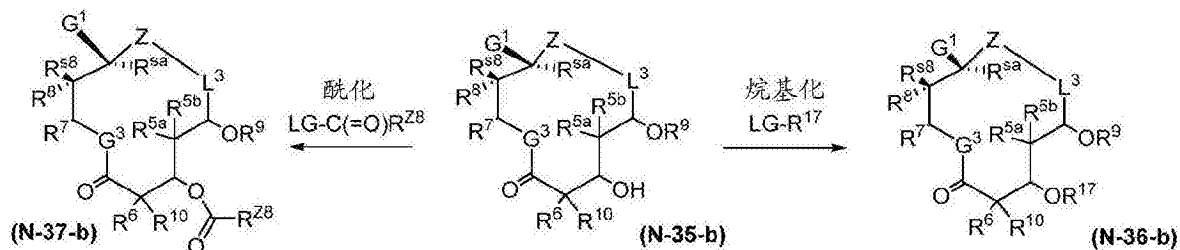
[0277] 反应式13A.

[0278]



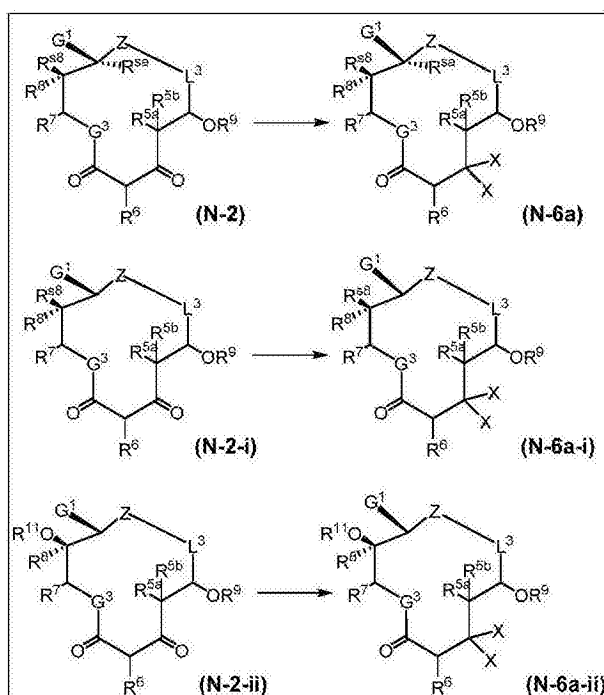
[0279] 反应式13B.

[0280]



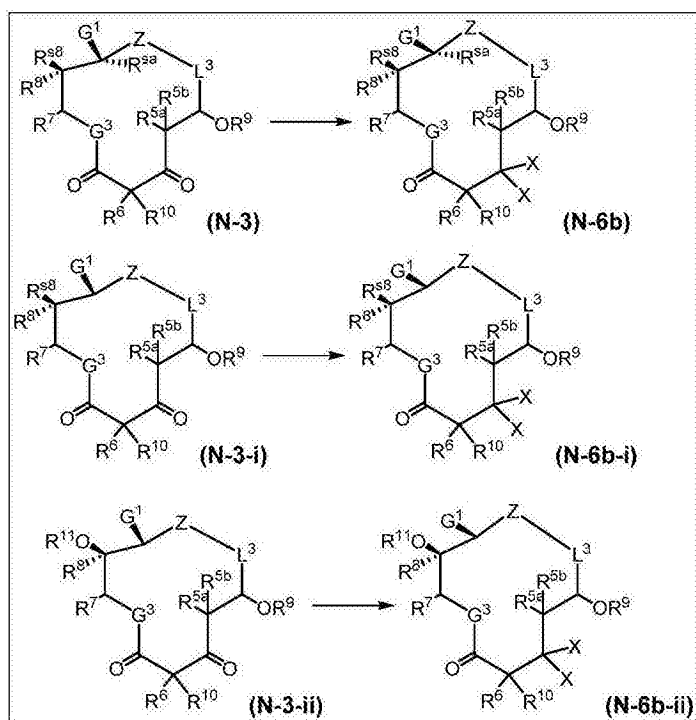
[0281] 酮或还原的大环内脂的其他修饰也包括在本文中。例如,如反应式14A-14B和15A-15B中所绘,式(N-2)或(N-3)或(N-4)或(N-5)的C3酮(例如,在C3的羟基,其中R¹⁷为氢),可用亲电卤化剂(例如,Deoxo-Fluor)进行卤代,分别得到孪位二卤化物(例如式(N-6))或一卤化物(例如式(N-7)),其中X在每种情况下独立地为卤素(例如,氟、溴、碘)。

[0282] 反应式14A.



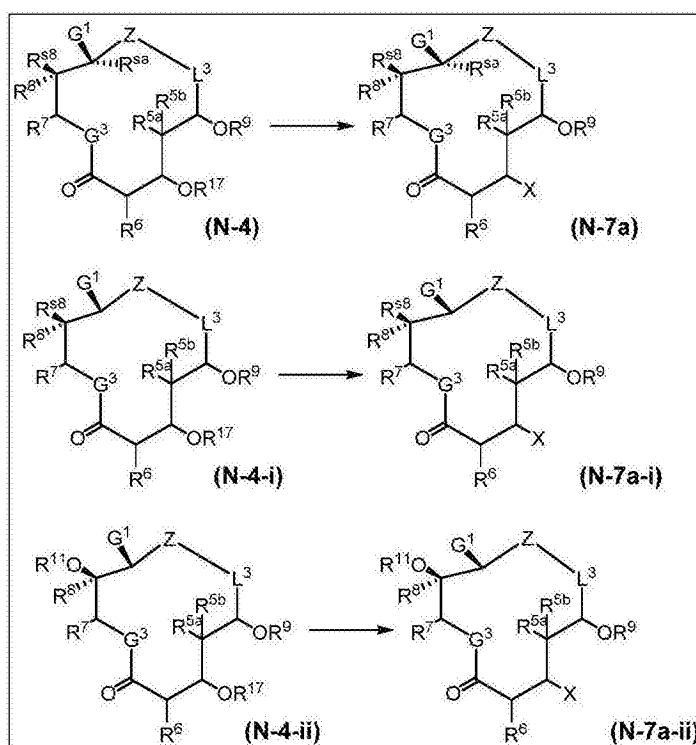
[0284] 反应式14B.

[0285]



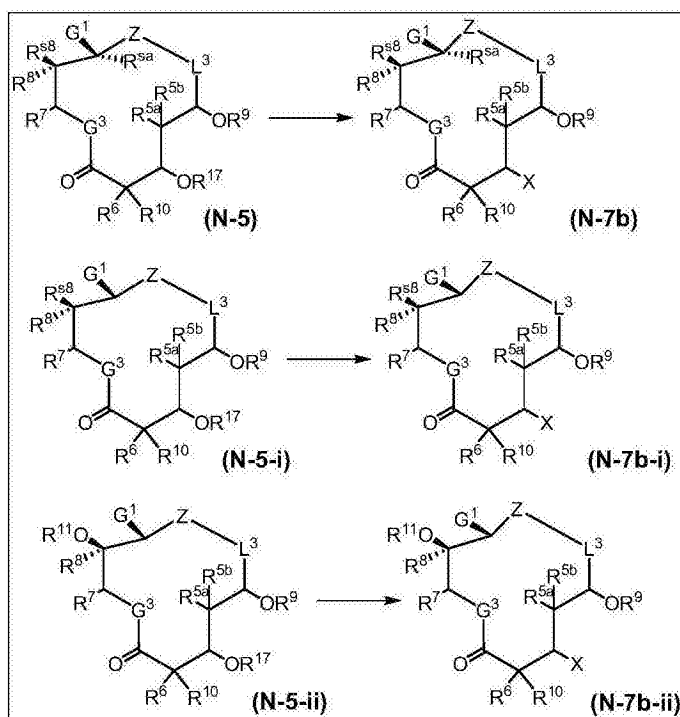
[0286] 反应式15A.

[0287]

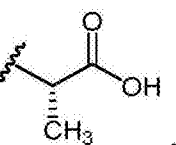


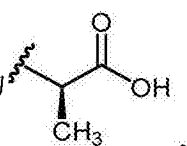
[0288] 反应式15B.

[0289]



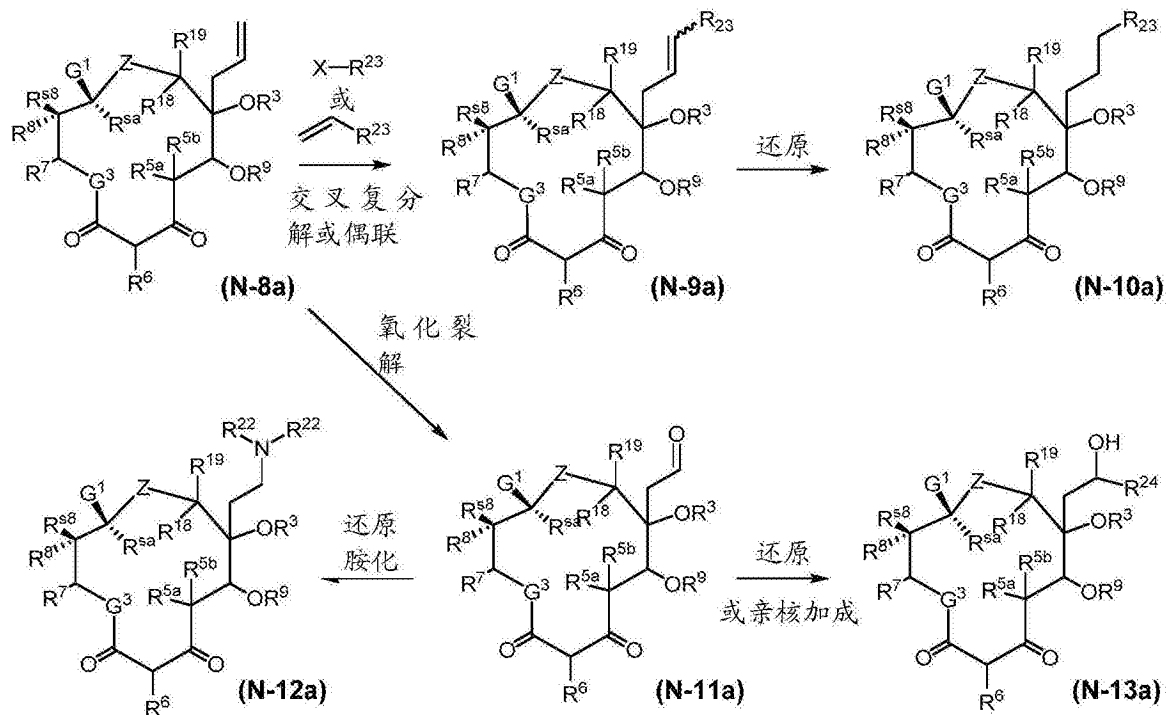
[0290] 其中 R^3 或 R^4 为烯丙基的实例能够衍生生成反应式16A-16B和17A-17B中证明的新的大环内酯。不同的基团(例如杂芳基或芳基部分)可通过过渡金属催化的交叉偶联(例如, Heck反应)或通过烯烃复分解反应(例如, 使用Grubbs或Schrock金属卡宾催化剂的交叉复分解)被引入, 得到衍生物, 例如式(N-9)或(N-15)的衍生物。所述烯烃的后续操作(例如氢化)可用于评估其他结构变化(例如N-10a-b、N-16a-b)。或者, 所述烯烃官能团可通过氧化裂解以生成羰基官能团(N-11a-b或N-17a-b), 其可通过转化例如还原、亲核加成(N-13a-b或N-19a-b)或还原胺化(N-12a-b或N-18a-b)被进一步修饰, 其中 R^{23} 如本文所定义; R^{22} 在每种情况下独立地为氢或任选取代的烷基和 R^{24} 为氢、任选取代的烷基或任选取代的芳基。在具体

实施方案中, R^{22} 为 $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 。在具体实施方案中, R^{22} 为 。在具体实施方案

中, R^{22} 为 。

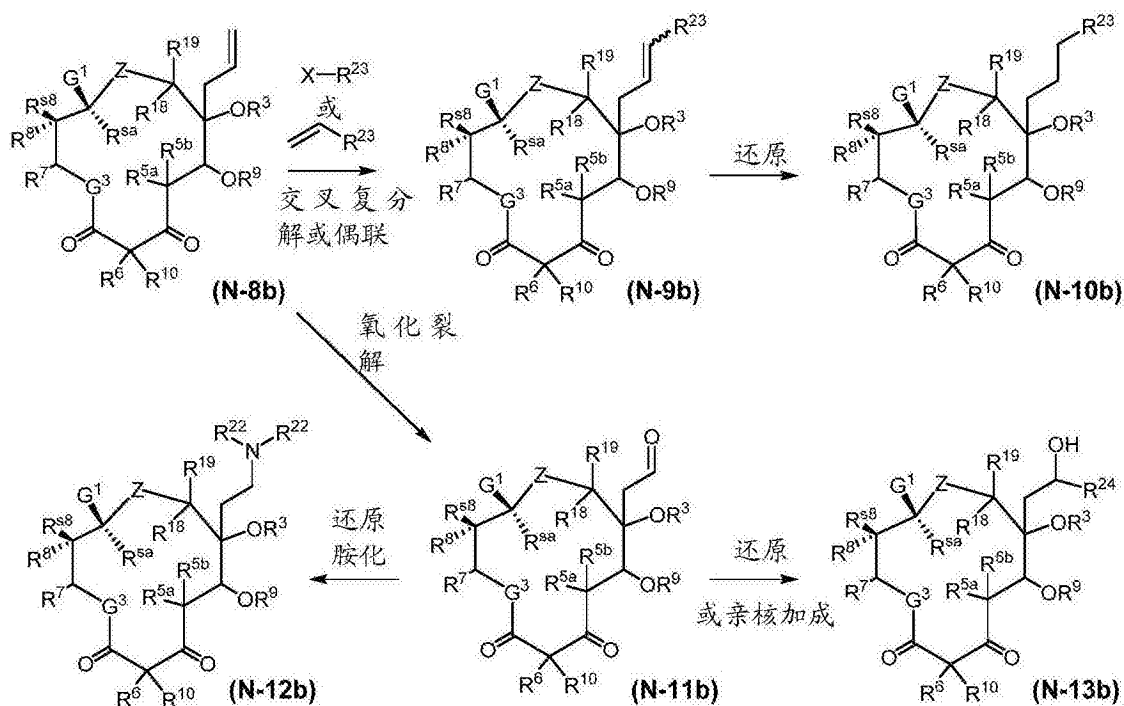
[0291] 反应式16A.

[0292]



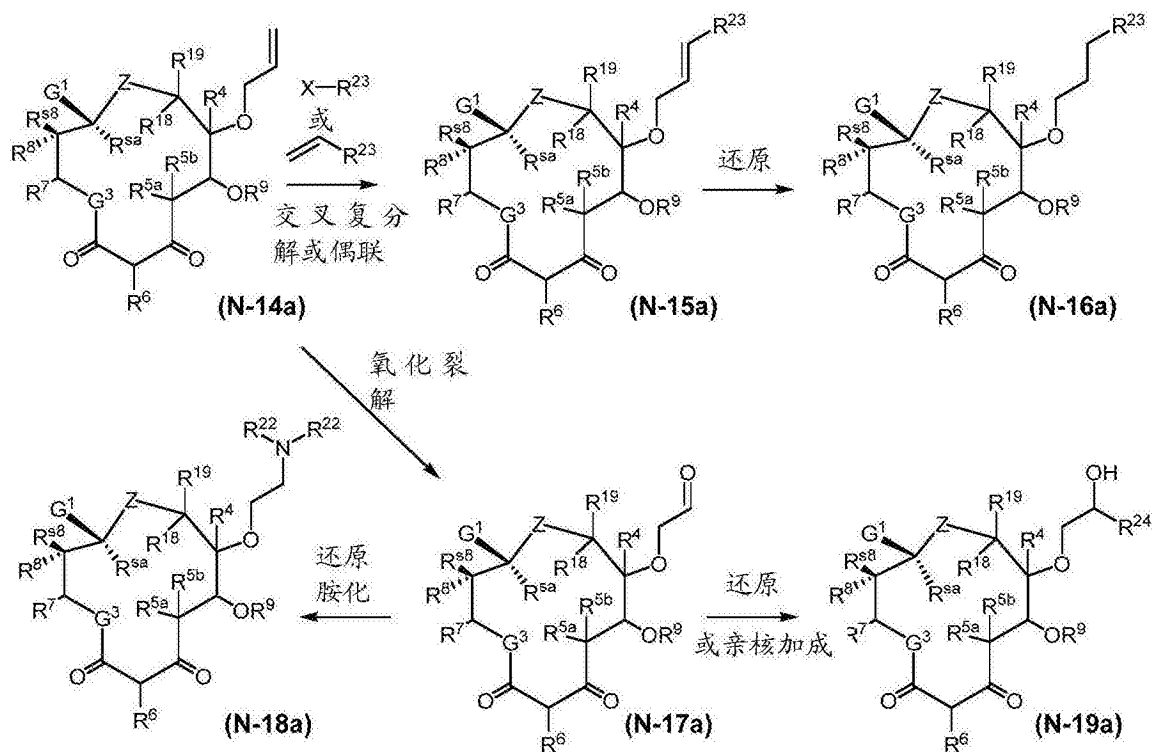
[0293] 反应式16B.

[0294]



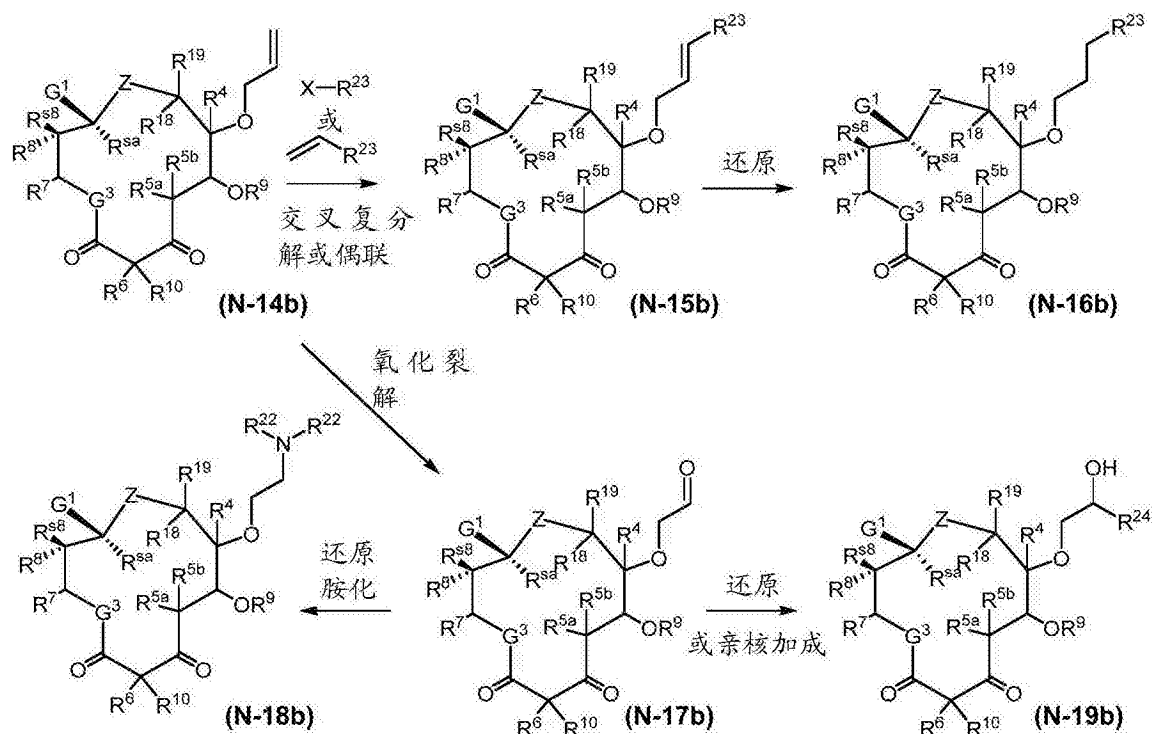
[0295] 反应式17A.

[0296]



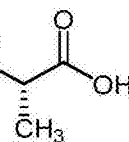
[0297] 反应式17B.

[0298]

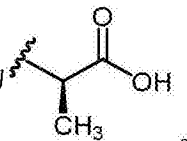


[0299] 其中 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{2a} 或 R^{2b} 中任一个为烯丙基的其他衍生化可在大环化之前或之后,使用本文所述的转化进行。尽管只描述了反应式18A-B中式(N-20a)–(N-20b)的大环,但是该修饰旨在针对任意大环,其中 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{2a} 或 R^{2b} 中至少一个为烯丙基。其中该链中的 $-CH_2-$ 部分已被除去的衍生物可使用其中 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{2a} 或 R^{2b} 的任意为乙烯基(反应式19A-19B)的前体

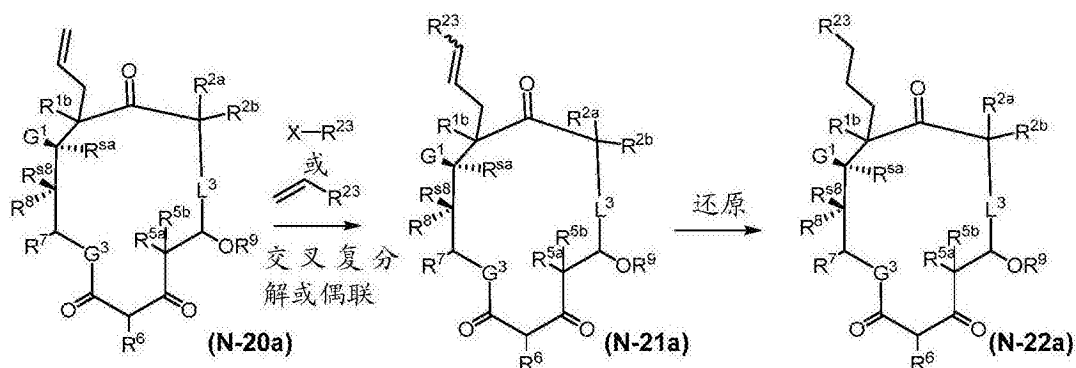
进行制备。在具体实施方案中, R^{22} 为 $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 。在具体实施方案中, R^{22} 为



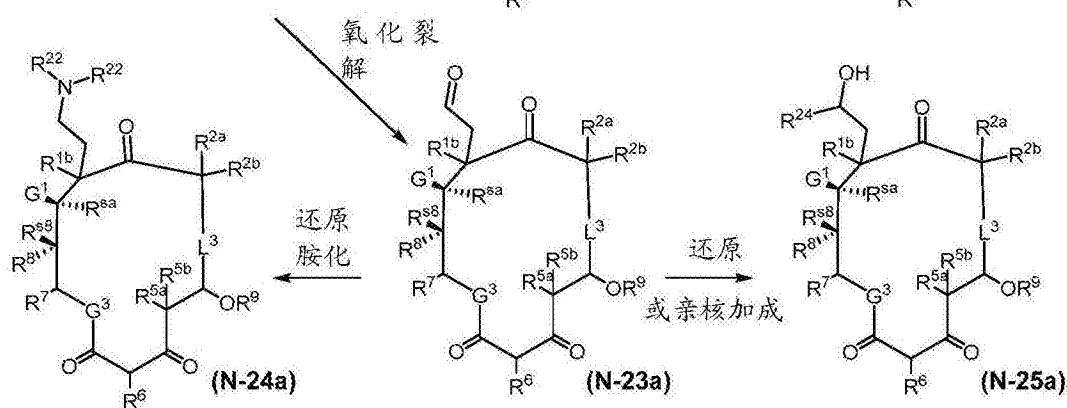
在具体实施方案中, R^{22} 为



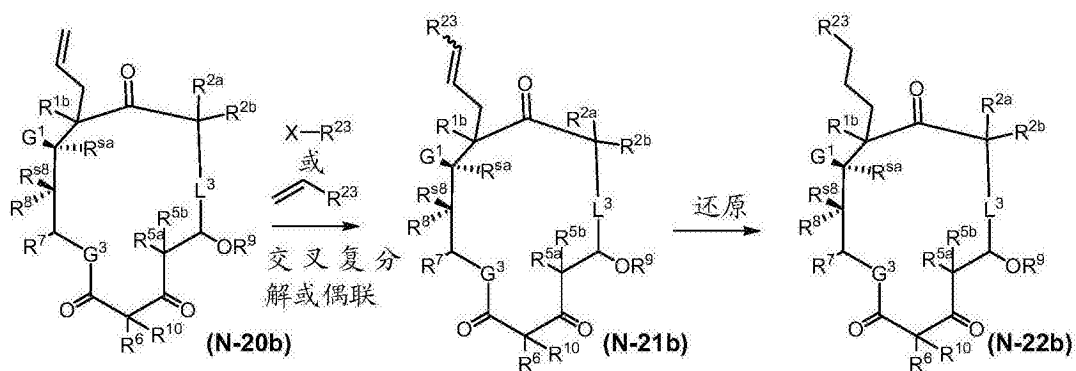
[0300] 反应式18A.



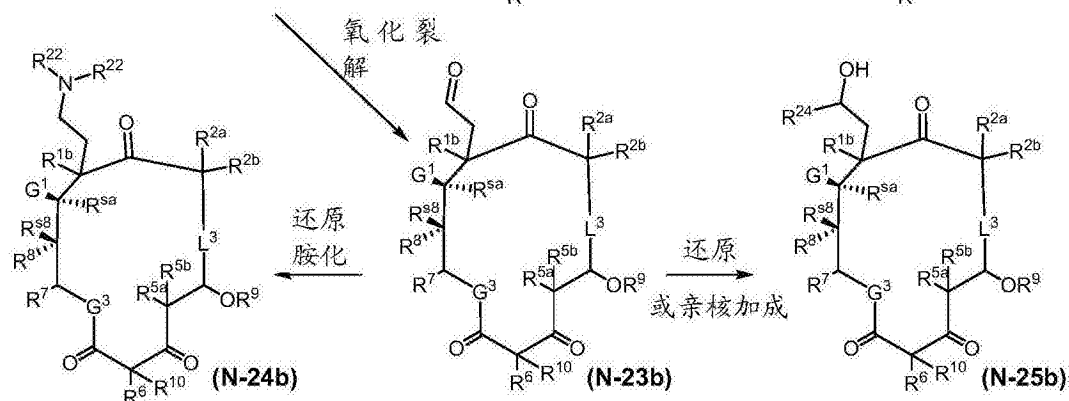
[0301]



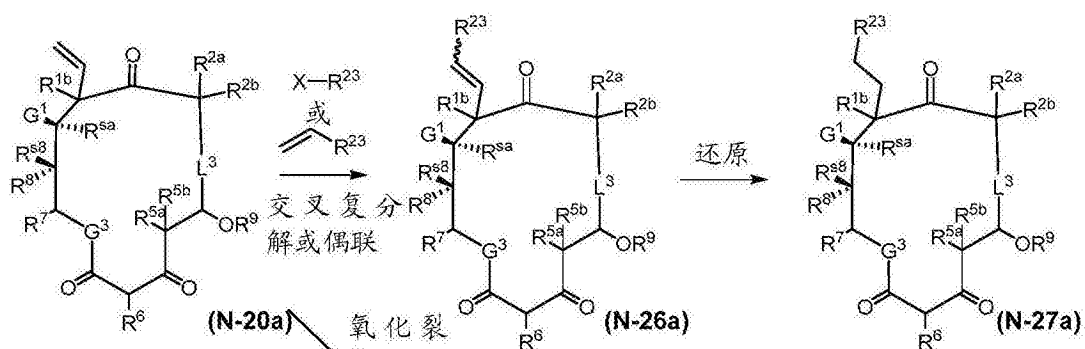
[0302] 反应式18B.



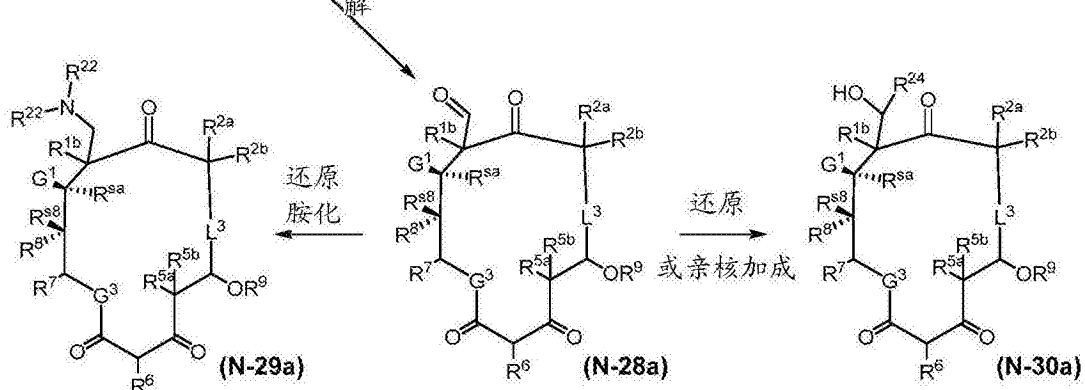
[0303]



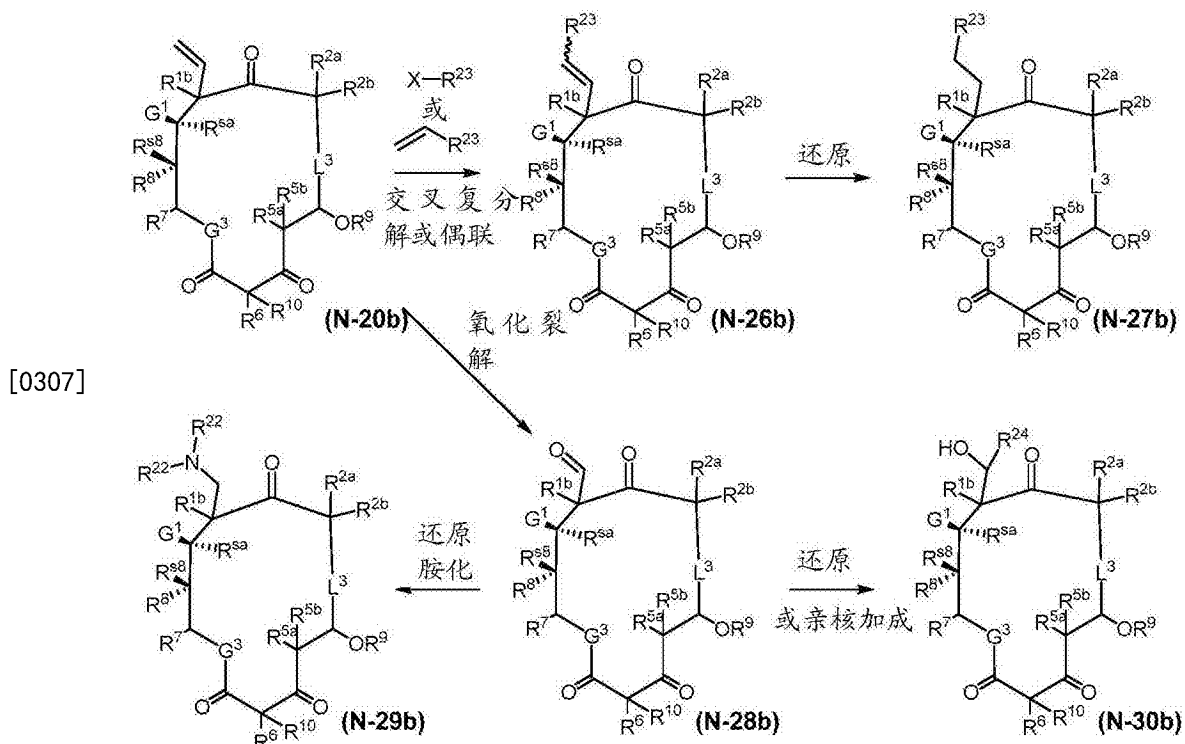
[0304] 反应式19A.

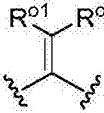


[0305]



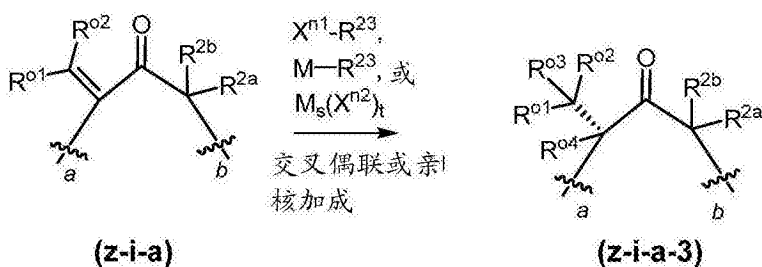
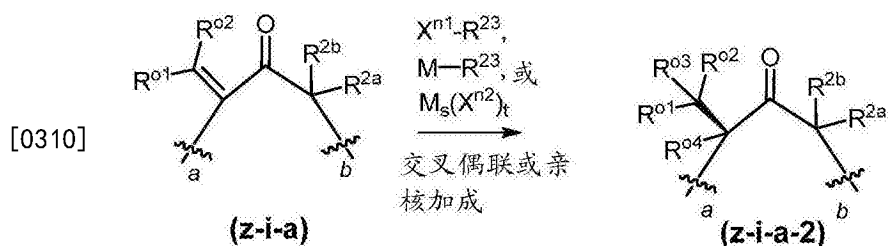
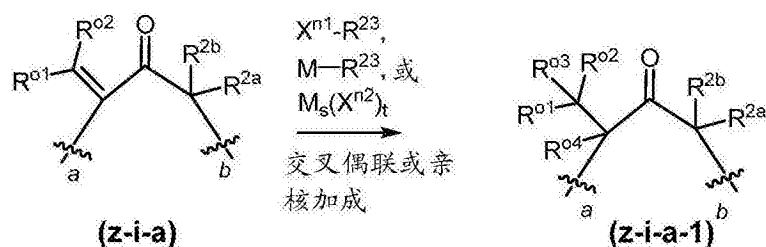
[0306] 反应式19B.



[0308] 当 R^{1a} 和 R^{1b} 或 R^{2a} 和 R^{2b} 一起形成氧代(=O)部分的 α 位的  时,则可以在大环

化之前或之后使用本文所述的转化进行进一步的衍生化,其中 R^{01} 和 R^{02} 如本文所定义和Z为式(z-i-a)。式(z-i-a)的示例性转化包括但不限于交叉偶联或亲核加成(例如共轭加成)。

[0309] 反应式20A.

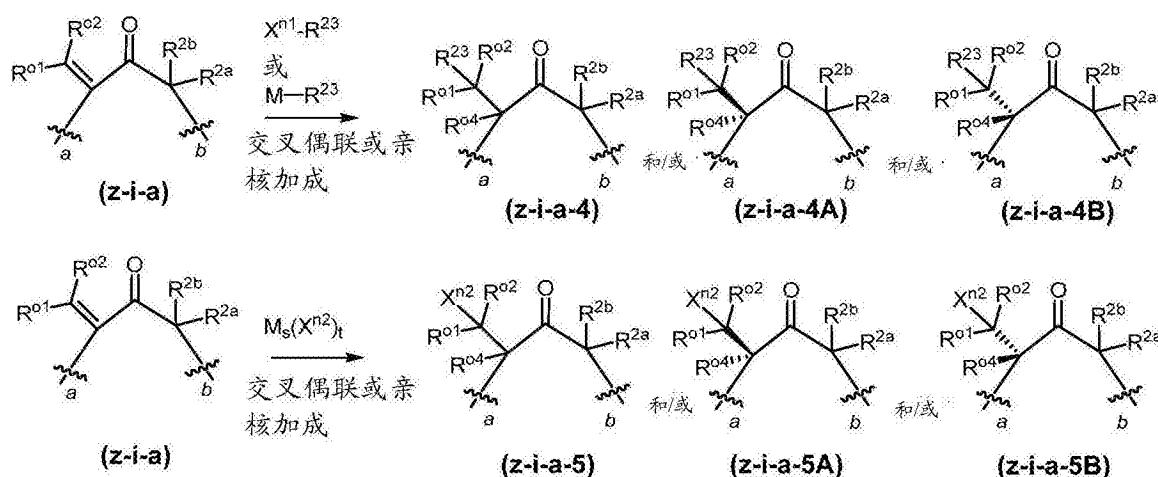


[0311] 使用亲核基团(例如 R^{23} 基团)的共轭加成反应提供了式(N-42a)或(N-42b)化合物。如本文所用,亲核的 R^{23} 基团包括但不限于 $X^{n1}-R^{23}$ 、 $M-R^{23}$ 或 $M_s(X^{n2})_t$,其中M在每种情况下独立地为金属(例如,Li、Na、K)或金属络合物(例如 CuX^{n2} 或 MgX^{n2}); X^{n1} 为 $-OR^{xn}$ 、 $-SR^{xn}$ 或 $-N(R^{xn})_2$; X^{n2} 各自独立地为卤素、CN、 N_3 、 $-OR^{xn}$ 、 $-SR^{xn}$ 、 $-N(R^{xn})_2$; R^{xn} 在每种情况下独立地为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基; R^{23} 独立地为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;s为1、2、3或4;和t为1、2、3或4。如本文所用,金属络合物是指具有中心金属原子的金属配位络合物,所述金属原子具有一个或多个结合配体(例如离子,例如卤化物;或分子(官能团)例如羧基)以形成配位络合物。金属和配体之间的键合通常涉及正式给予一或多个配体电子对。金属-配体键合的性质可以从共价键到离子键。此外,金属-配体键级可以为1至3。在具体实施方案中,所述亲核基团为 $X^{n1}-R^{23}$ (例如 $R^{23}-OH$; $R^{23}-SH$; $R^{23}-NH_2$ (例如 NH_3))。在具体实施方案中,所述亲核基团为 $M-R^{23}$ (例如Li-烷基)。在具体实施方案中,所述亲核基团为 $M_s(X^{n2})_t$ (例如 $NaCN$ 、 NaN_3 、 $NaNH_2$ 、 $LiOR^{xn}$ 、 $NaOR^{xn}$)。

[0312] 在具体实施方案中, R^{03} 为 R^{23} ,其中 R^{23} 如本文所定义。在具体实施方案中, R^{03} 为 X^{n2} ,其中 X^{n2} 如本文所定义。

[0313] 反应式20B.

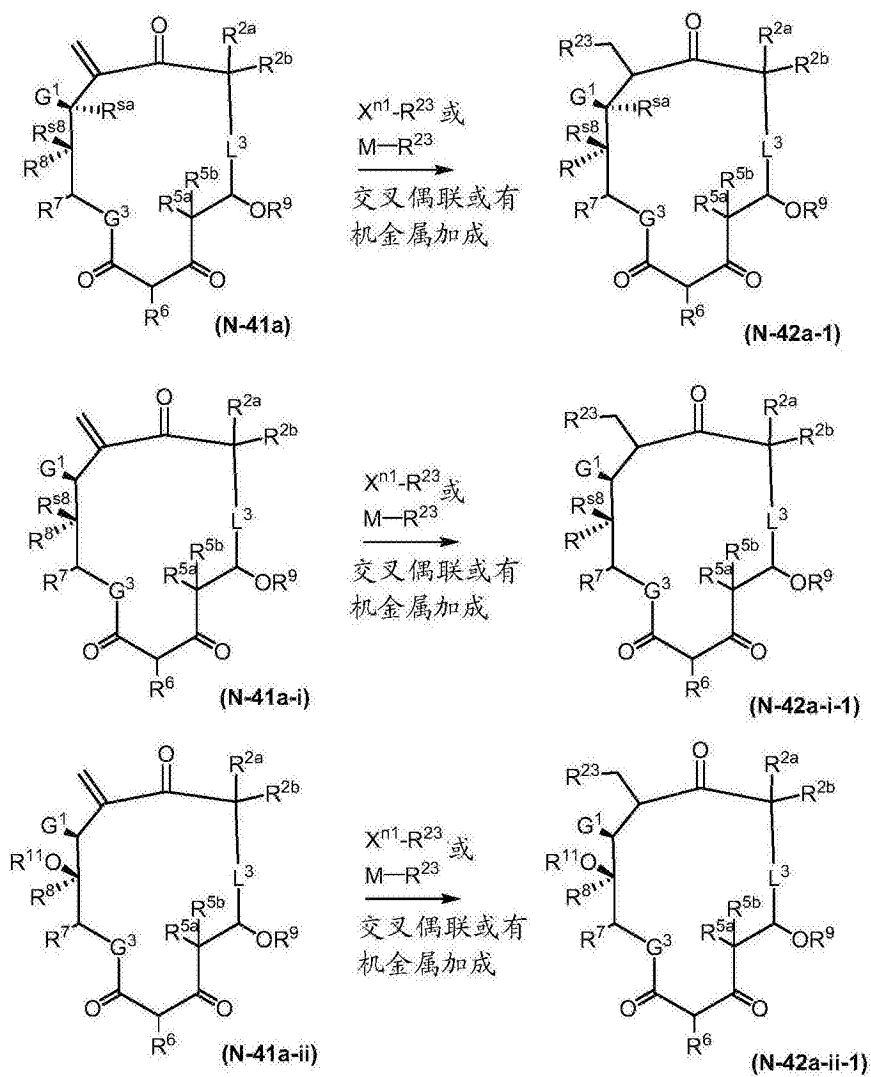
[0314]



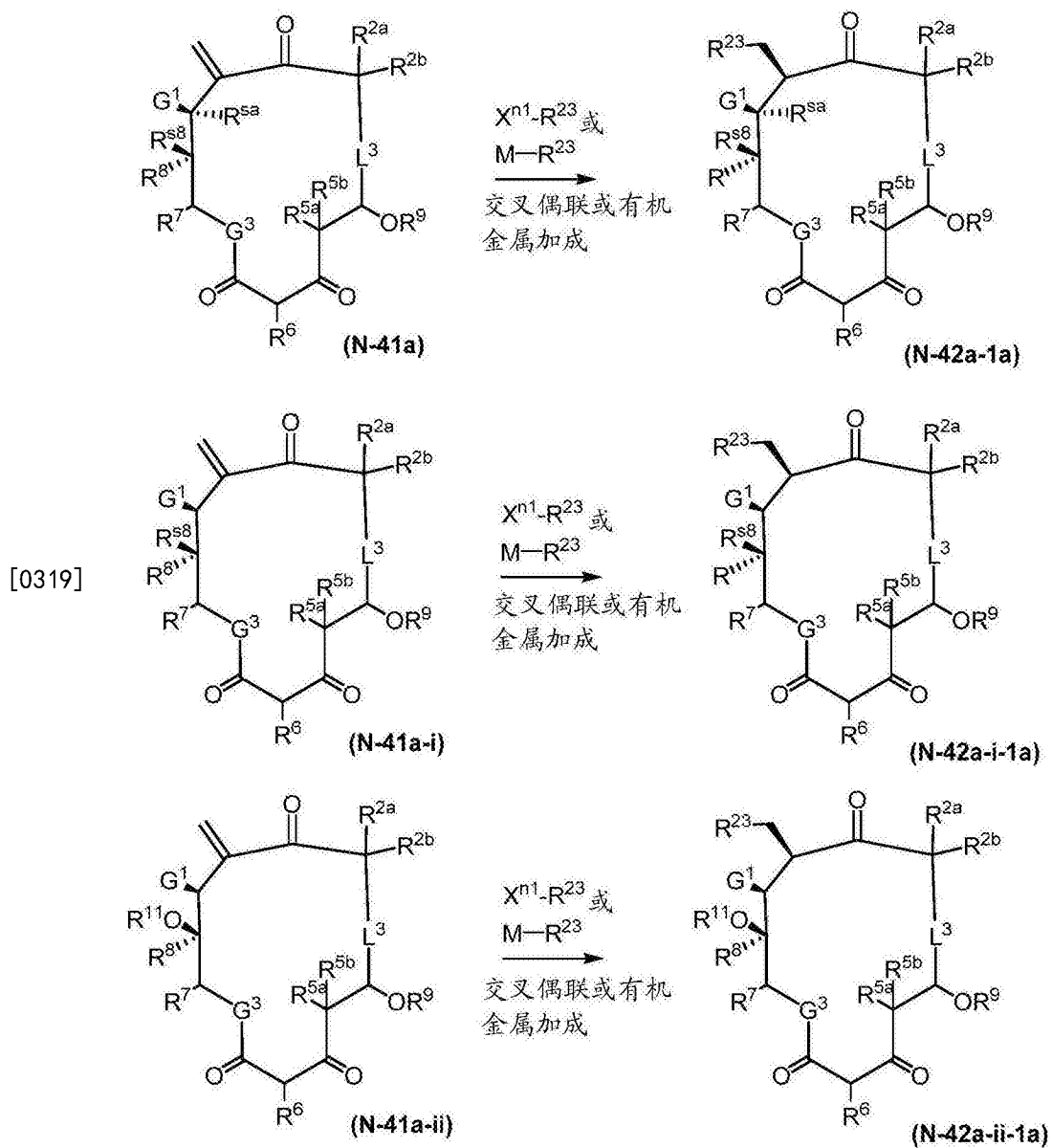
[0315] 在具体实施方案中,示例性的共轭加成在如反应式20C-N所述的式(N-41a)和(N-41b)中进行。

[0316] 反应式20C.

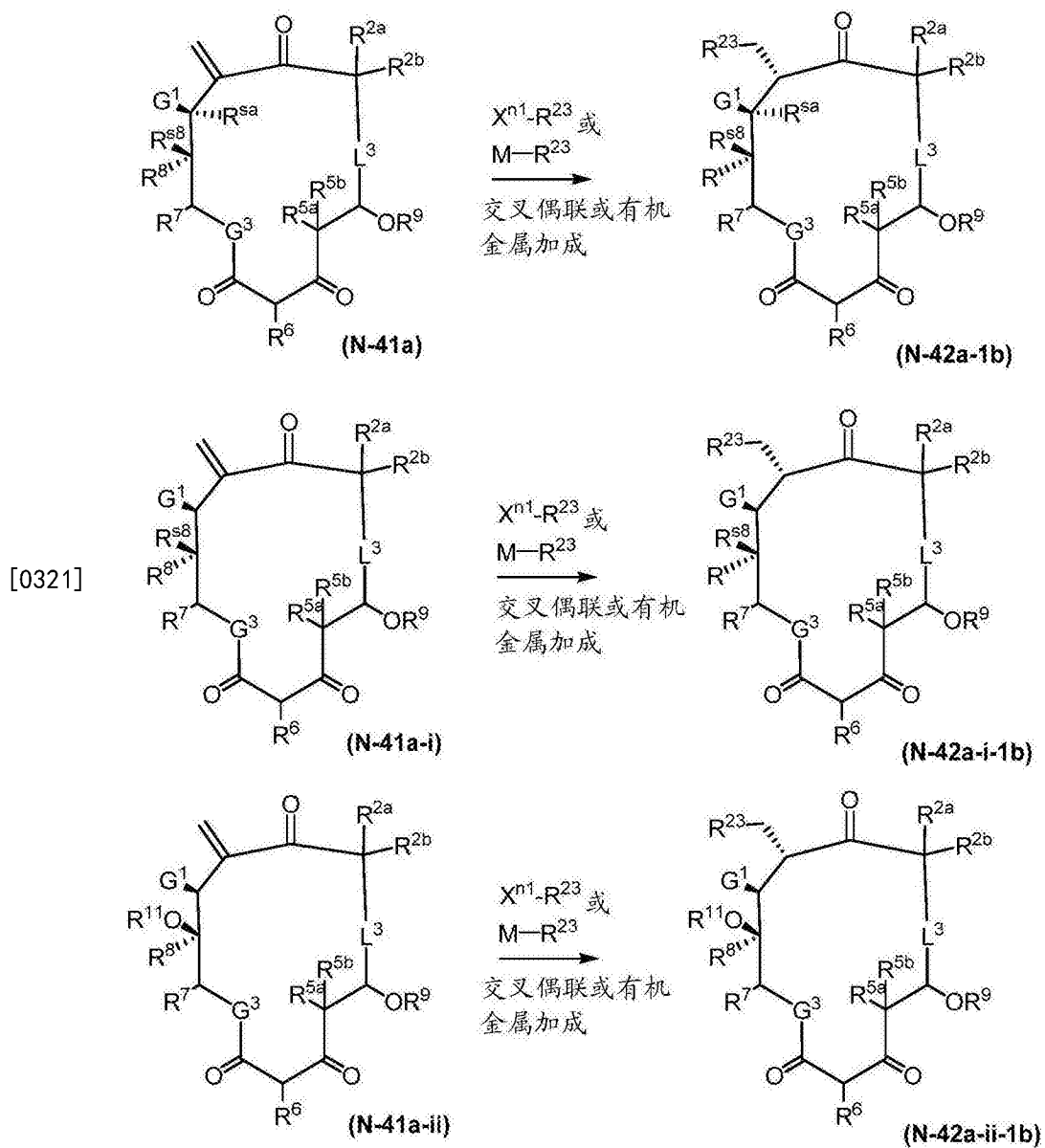
[0317]



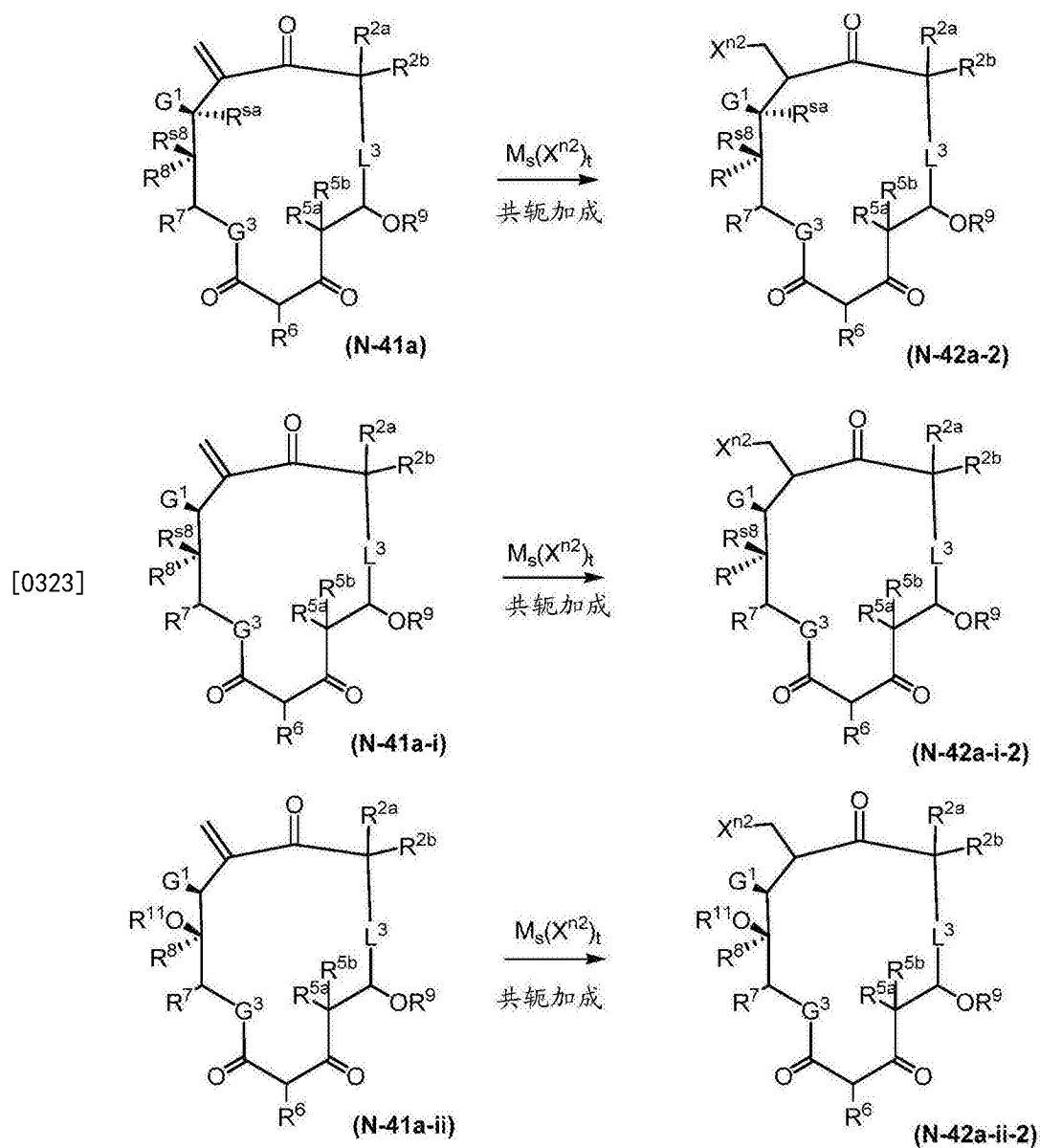
[0318] 反应式20D.



[0320] 反应式20E.

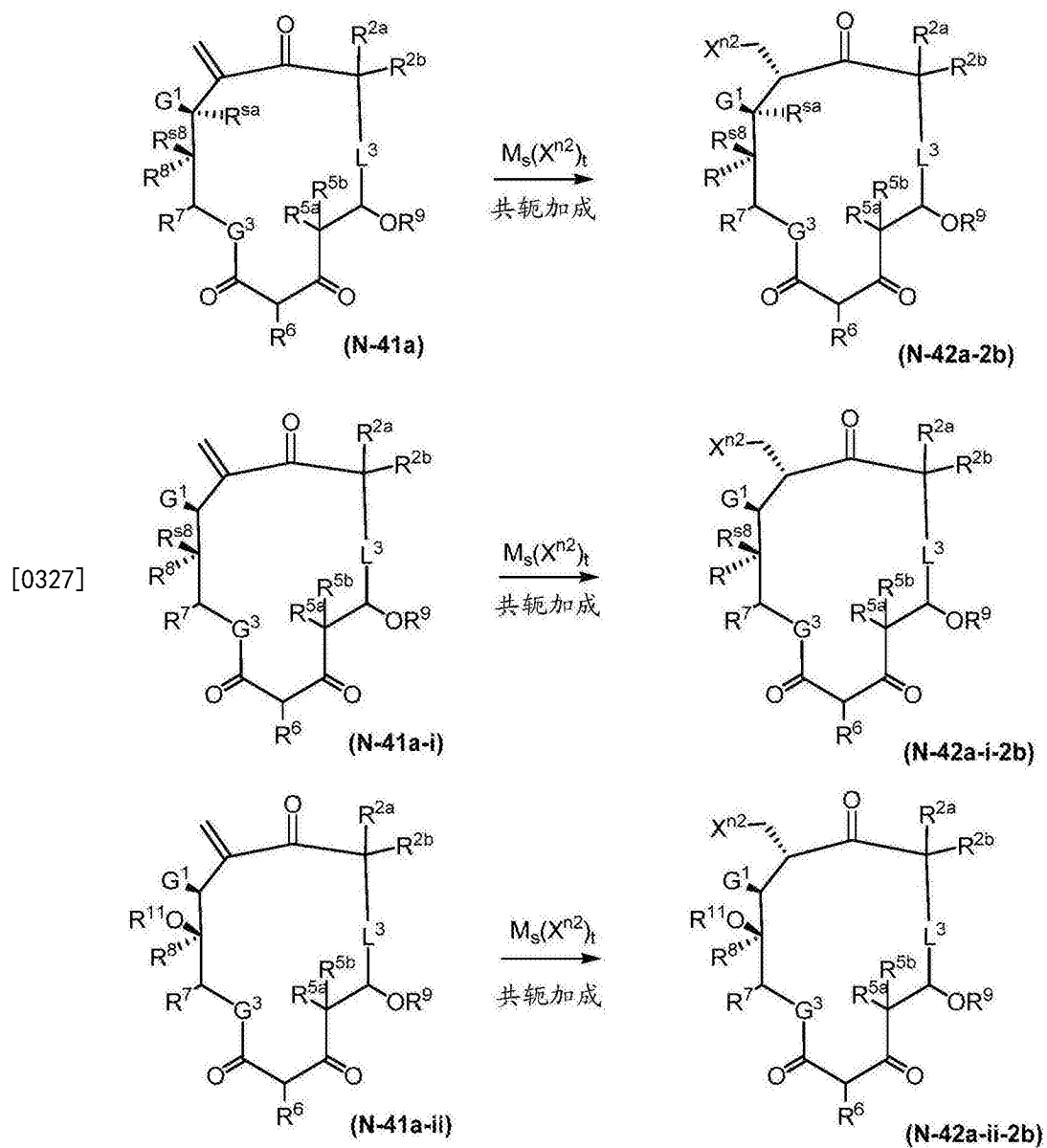


[0322] 反应式20F.

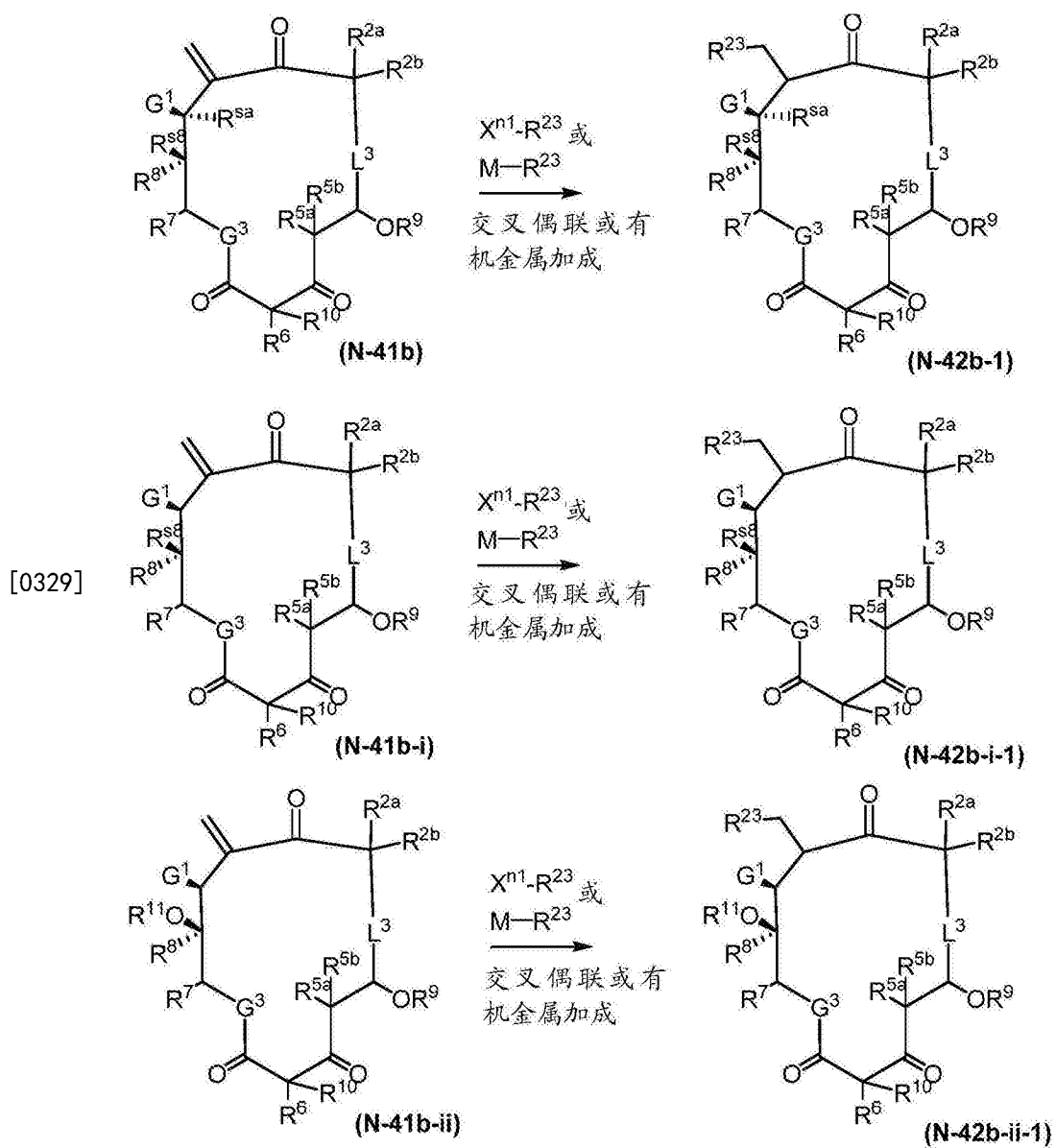


[0324] 反应式20G.

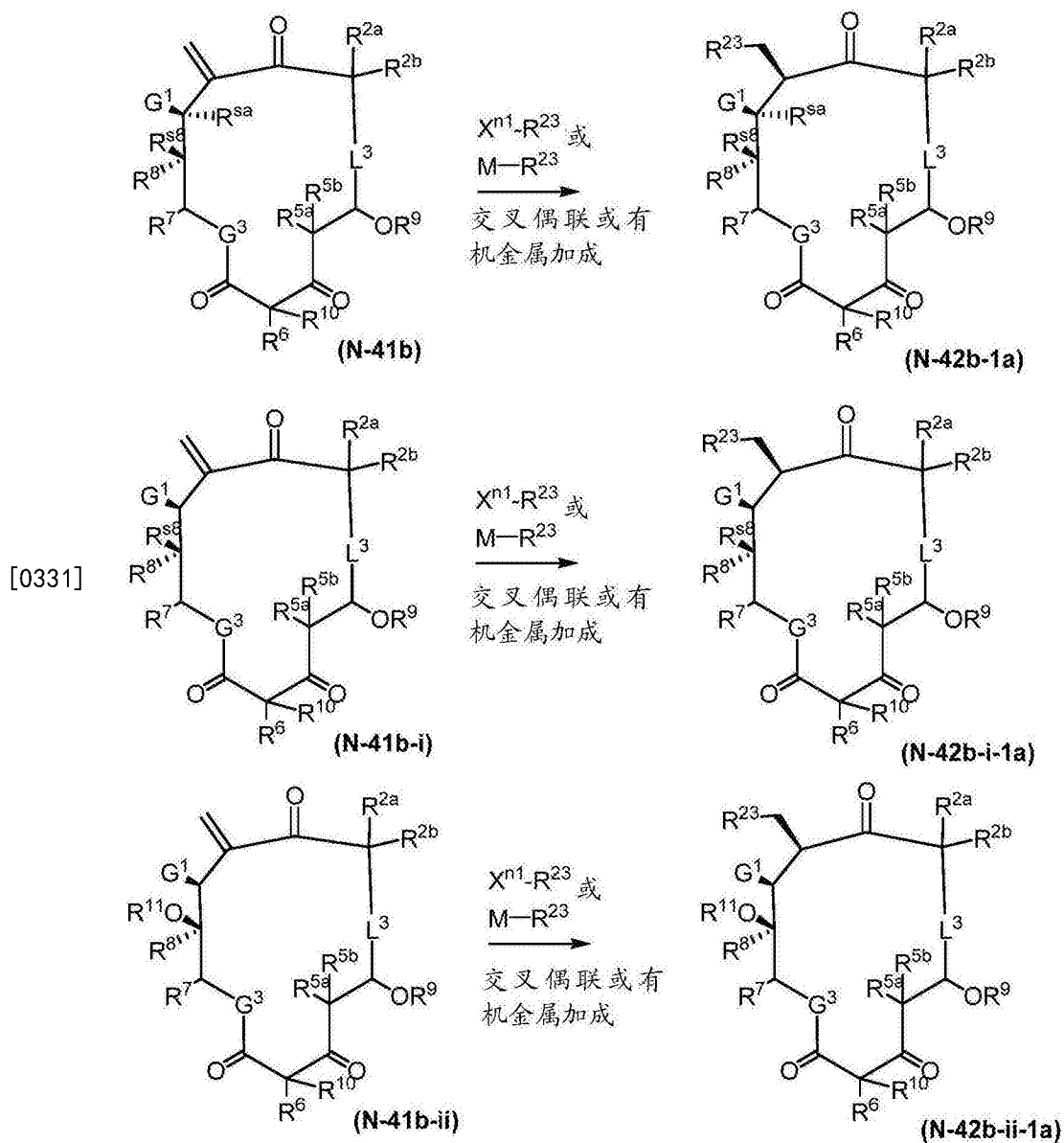




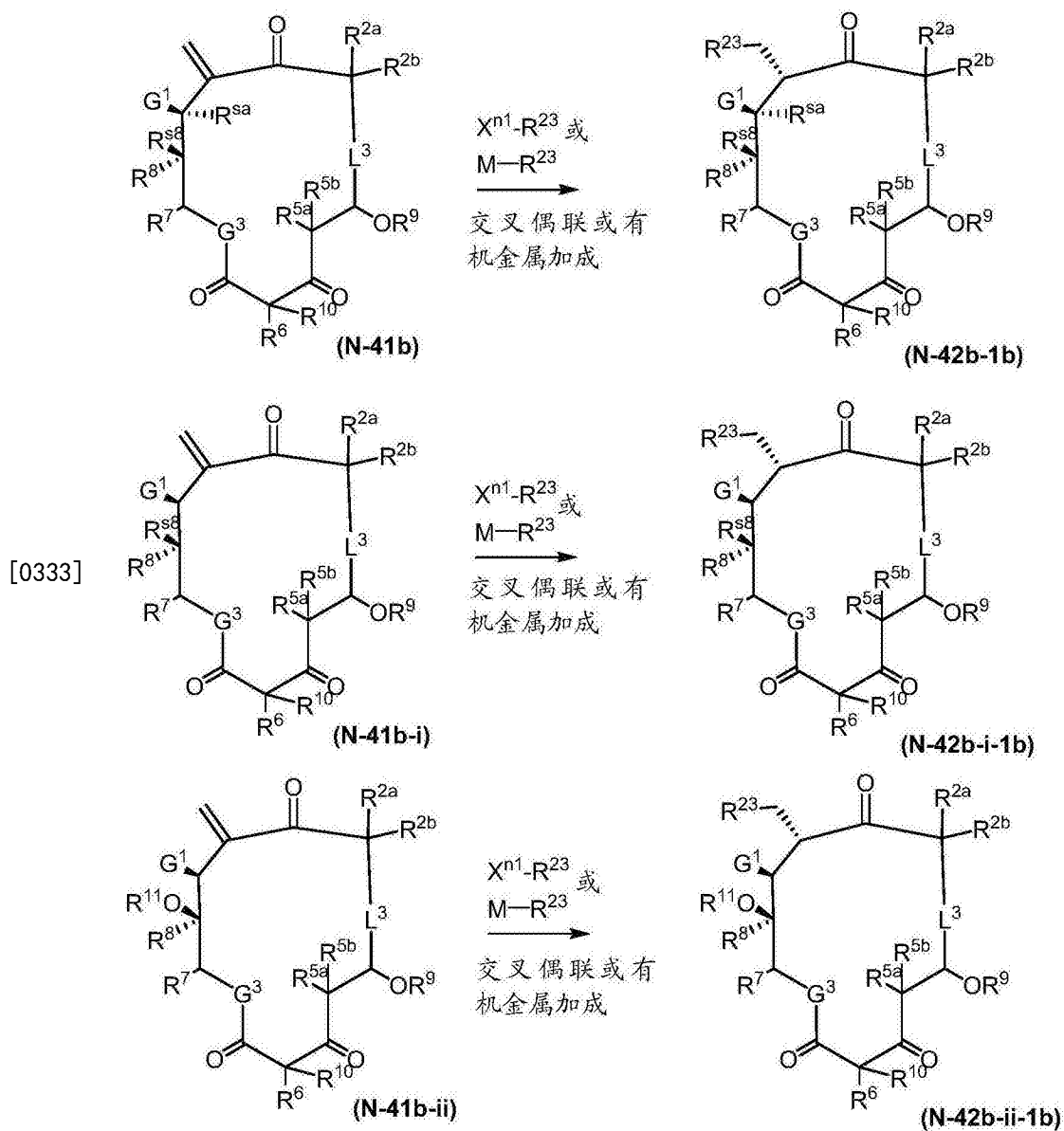
[0328] 反应式20I.



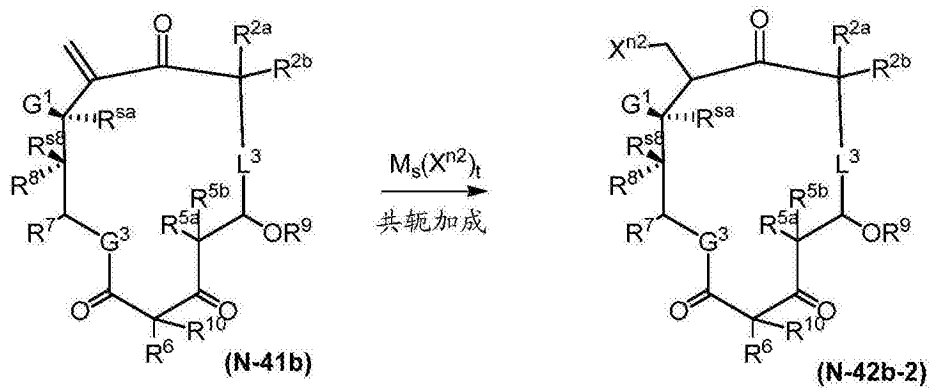
[0330] 反应式20J.



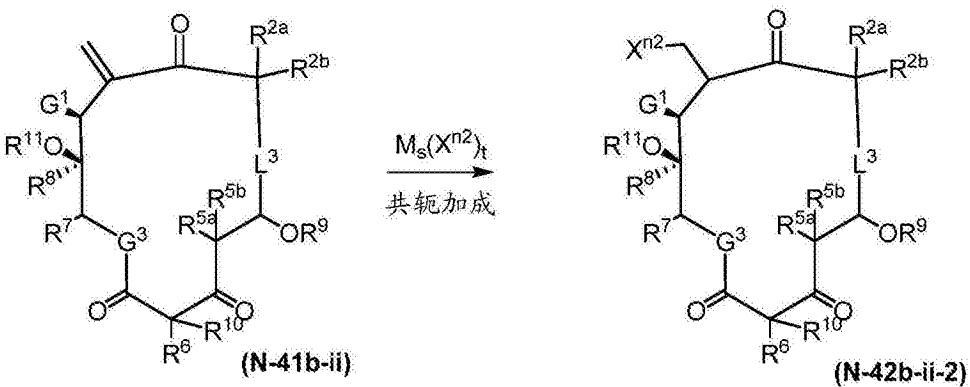
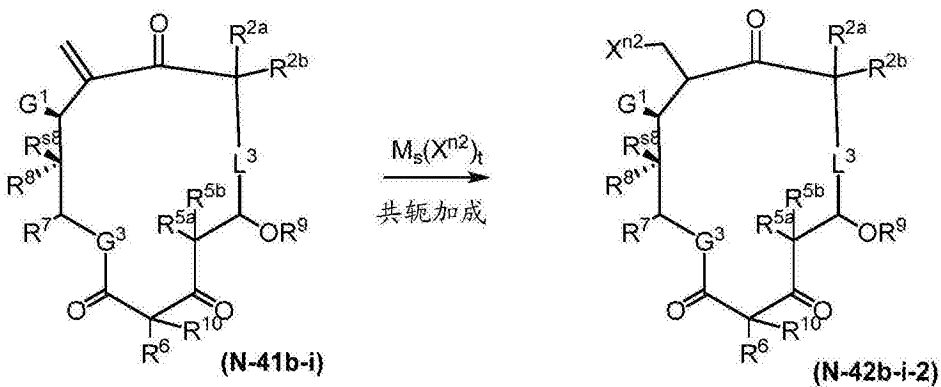
[0332] 反应式20K.



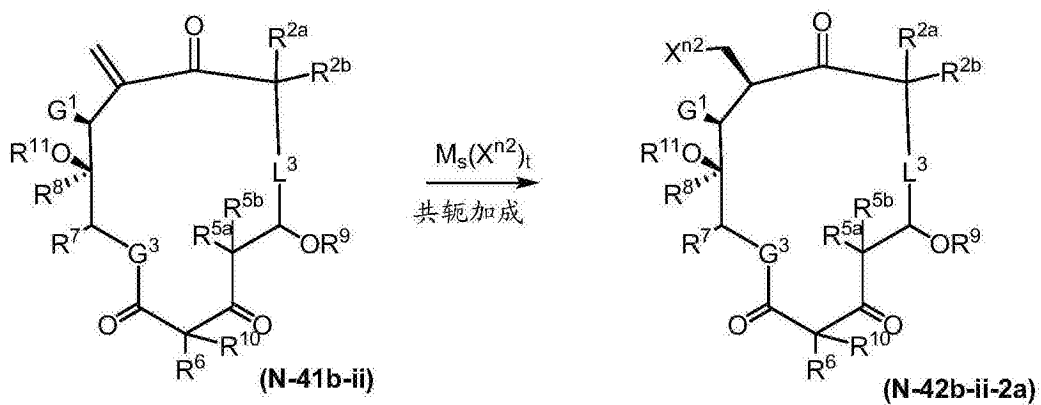
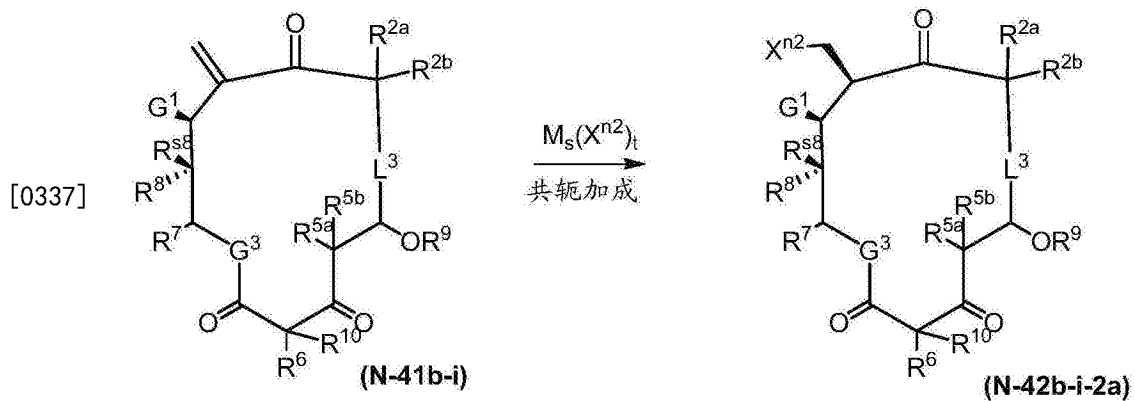
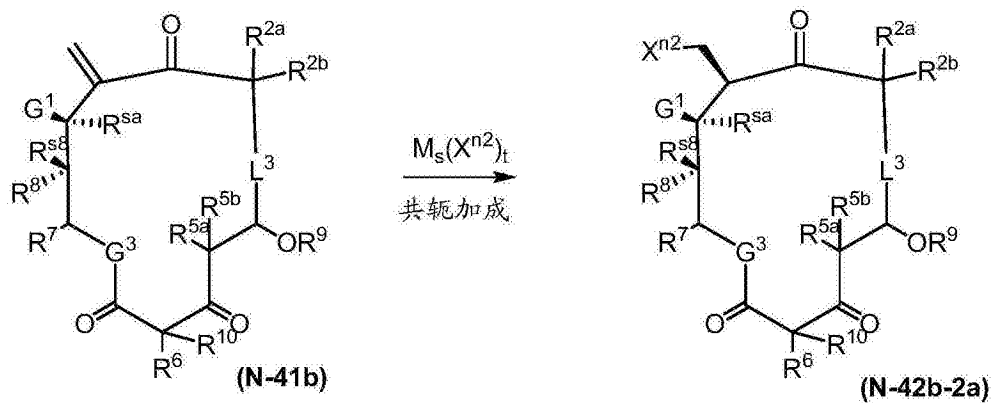
[0334] 反应式20L.



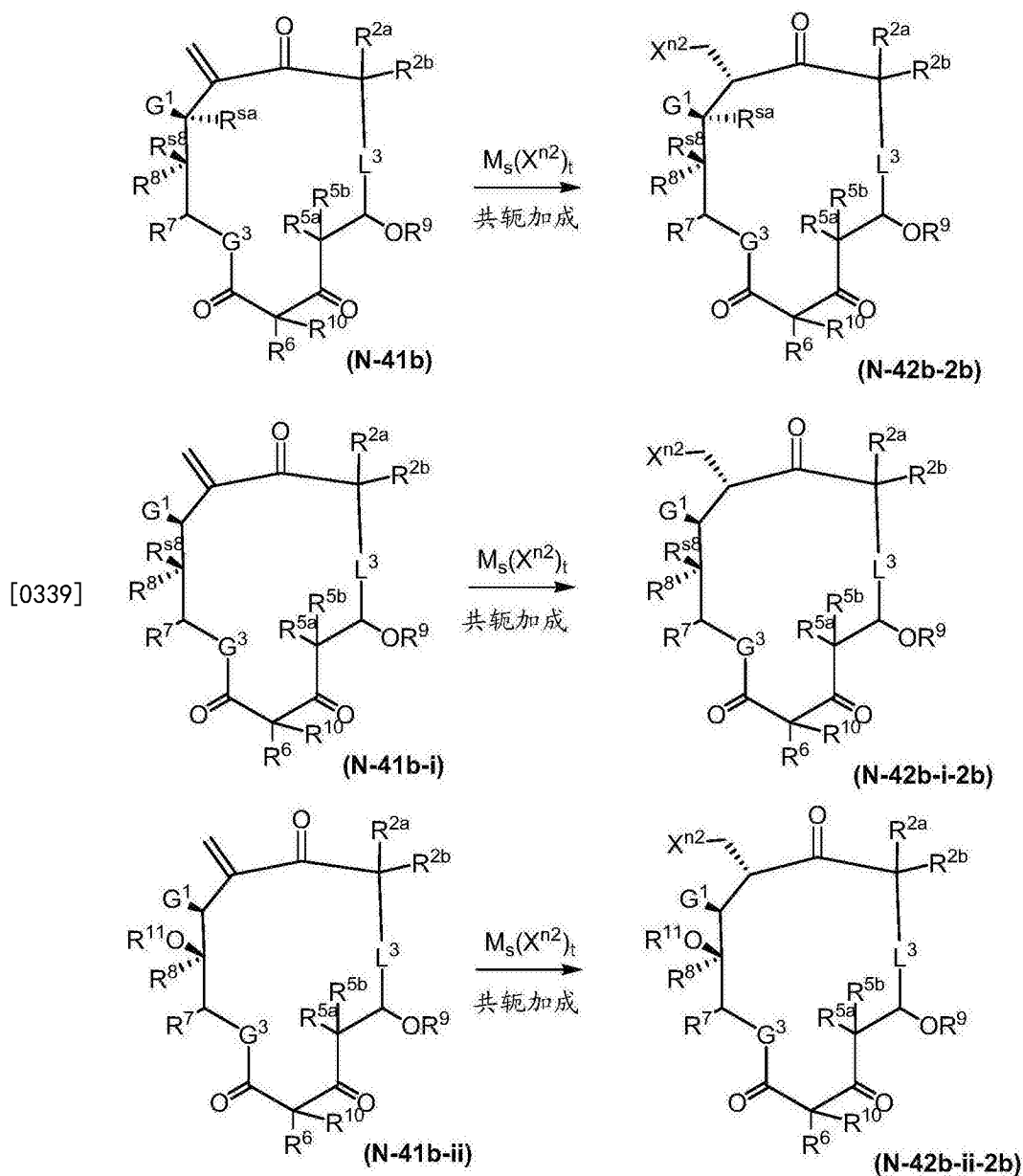
[0335]



[0336] 反应式20M.

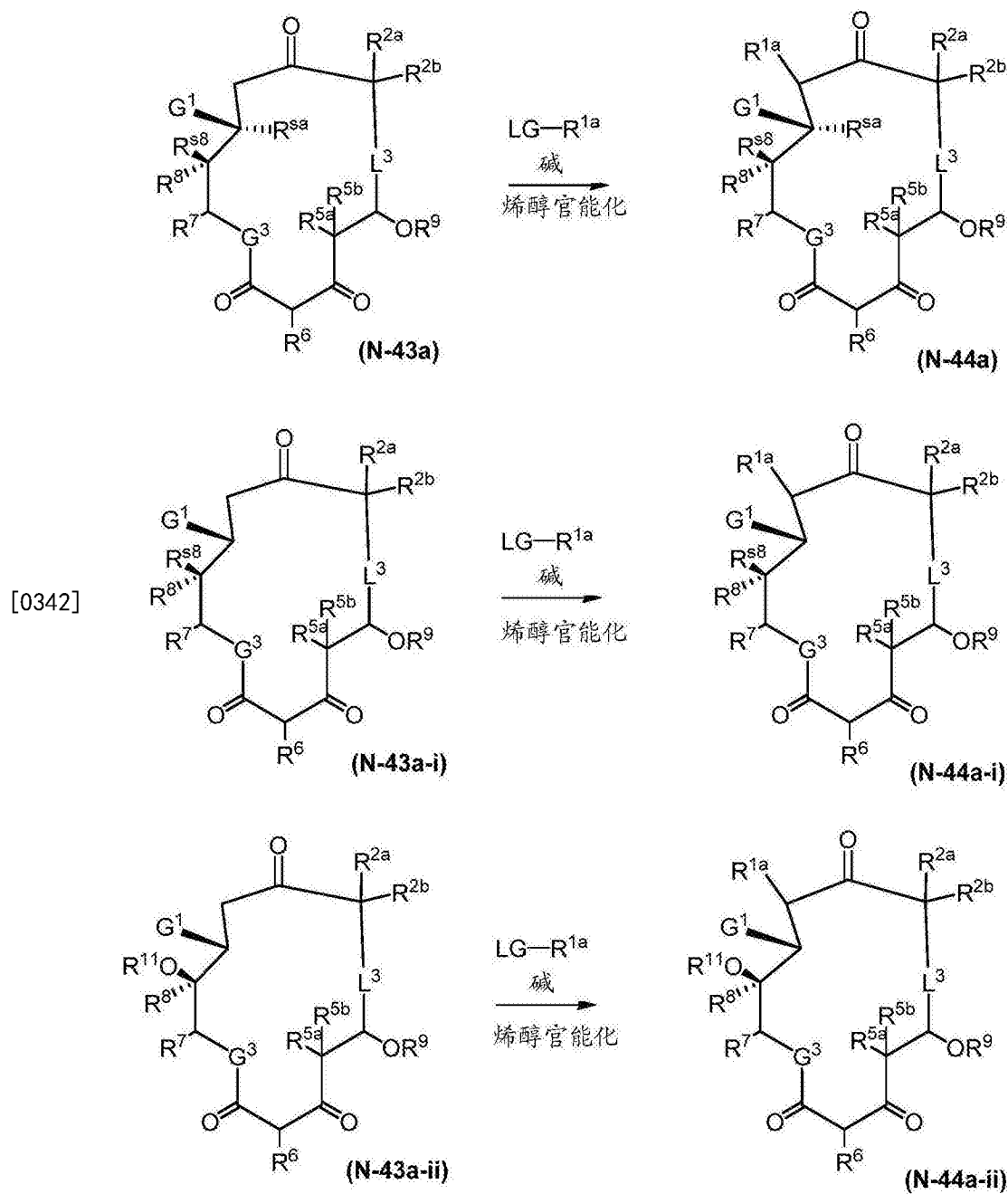


[0338] 反应式20N.

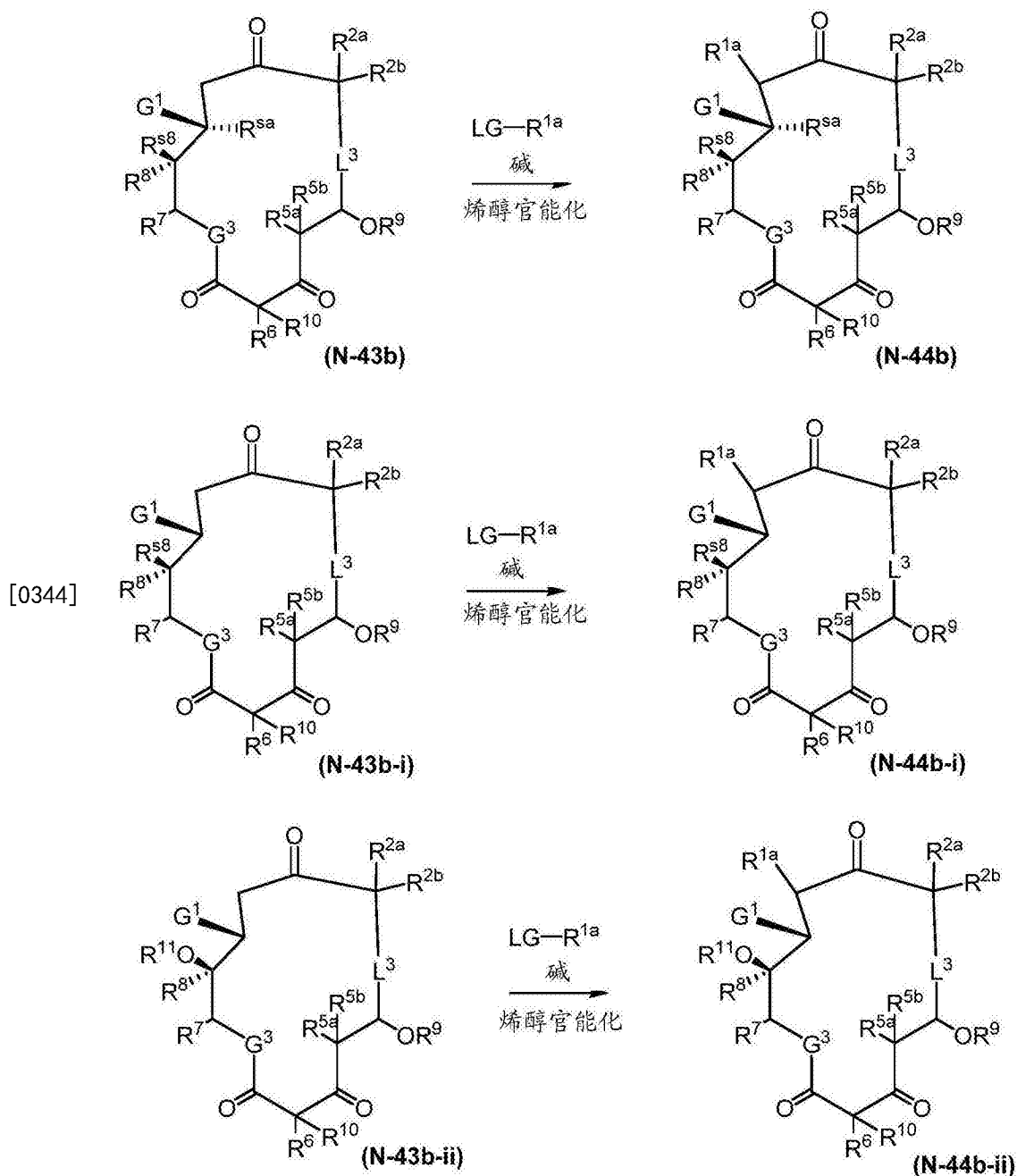


[0340] 当 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{2a} 和 R^{2b} 的任一个为与氧代(=O)部分的 α 位相连的氢时,其他衍生化可在大环化之前或之后使用本文所述的转化进行。碱介导的去质子化和烯醇化合物与离去基- R^{1a} 共轭物(其中LG为本文所定义的离去基团和 R^{1a} 为非氢基团)的亲核加成,得到式(N-44a)或式(44-b)的 α 官能化酮内酯。

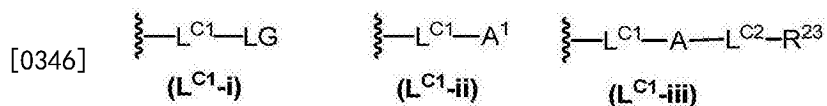
[0341] 反应式21A.



[0343] 反应式21B.

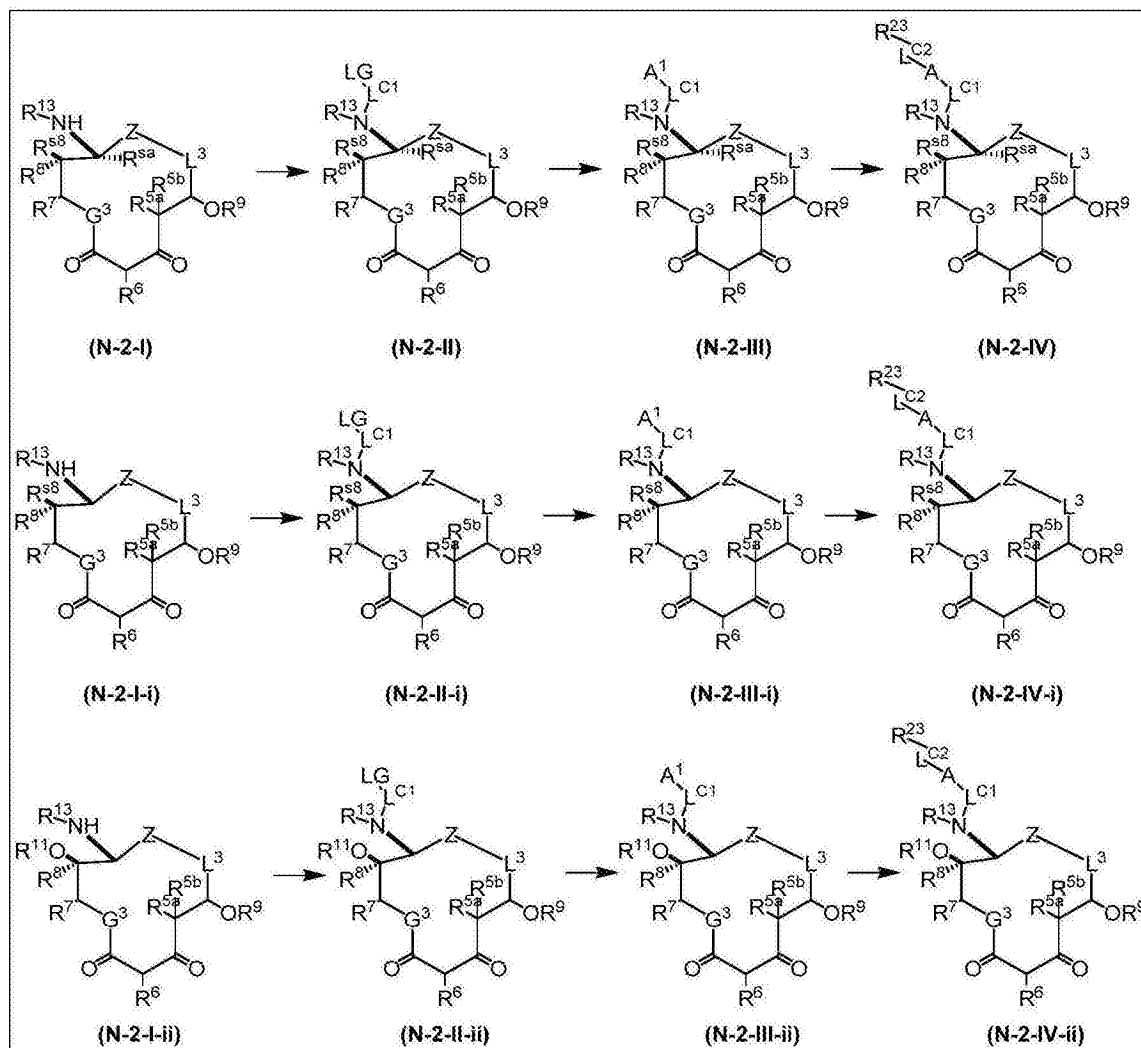


[0345] 此外,如反应式23-26所示,其中 G^1 为 -NHR^{13} ,通过醇与式 $\text{LG-L}^{C1}\text{-LG}$ 化合物的反应形成式 (L^{C1-i}) 的基团,随后用亲核基团 A^1 替代第二离去基团以提供式 (L^{C1-ii}) 基团,然后将基团 A^1 和式 $A^2\text{-L}^{C2}\text{-R}^{23}$ 化合物反应以得到式 (L^{C1-iii}) 基团包括在本文中。



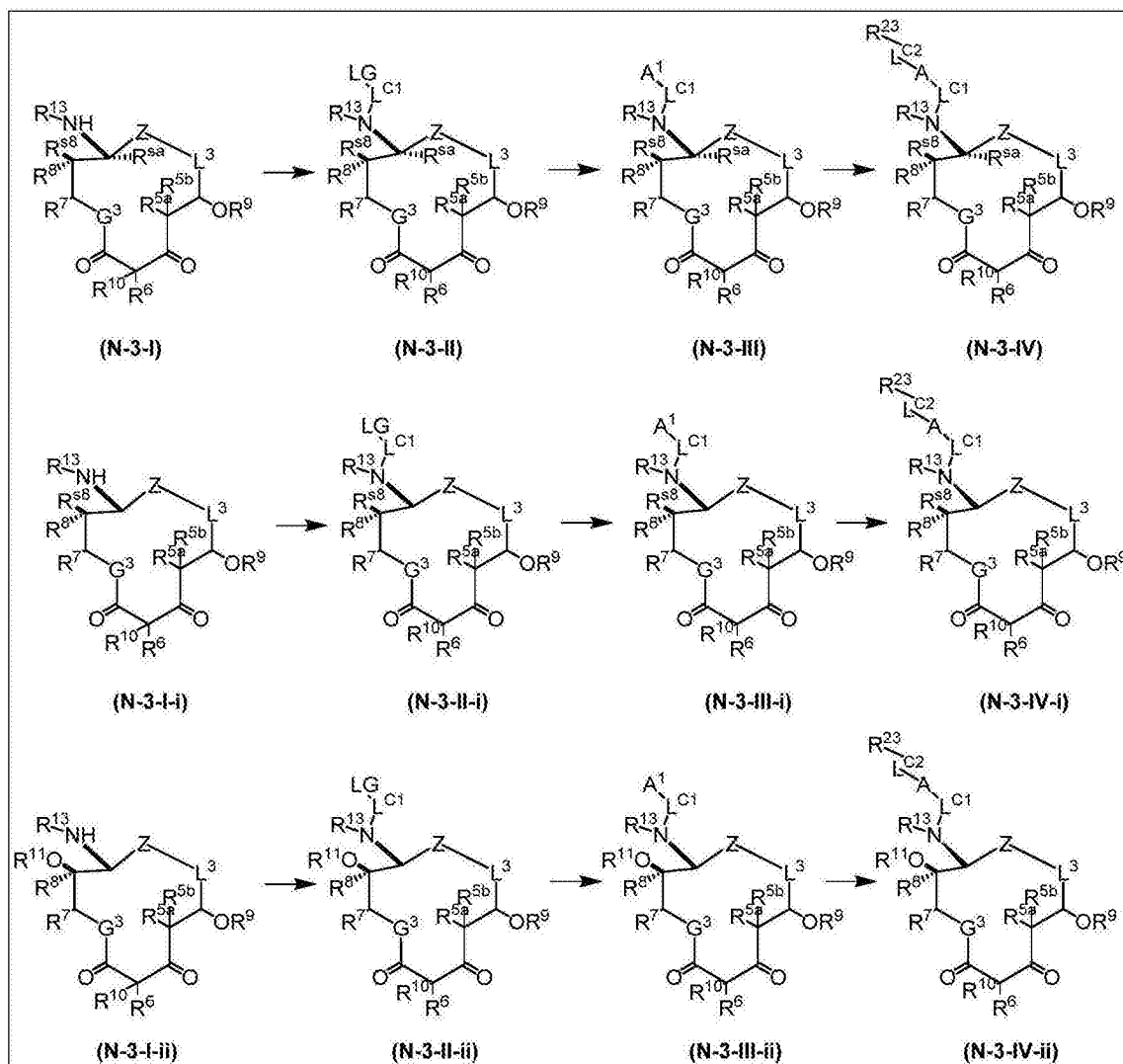
[0347] 反应式23.

[0348]



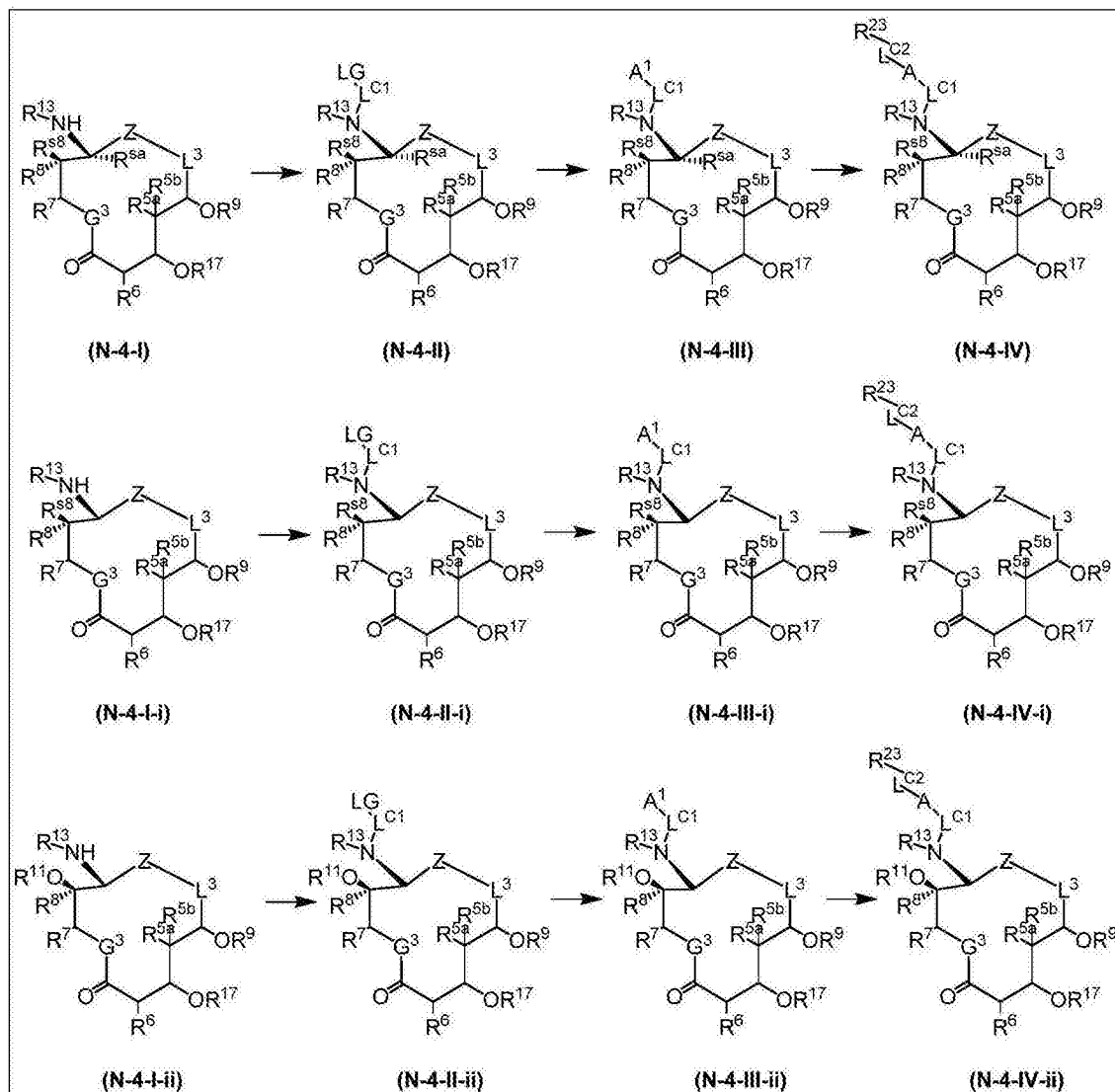
[0349] 反应式24.

[0350]



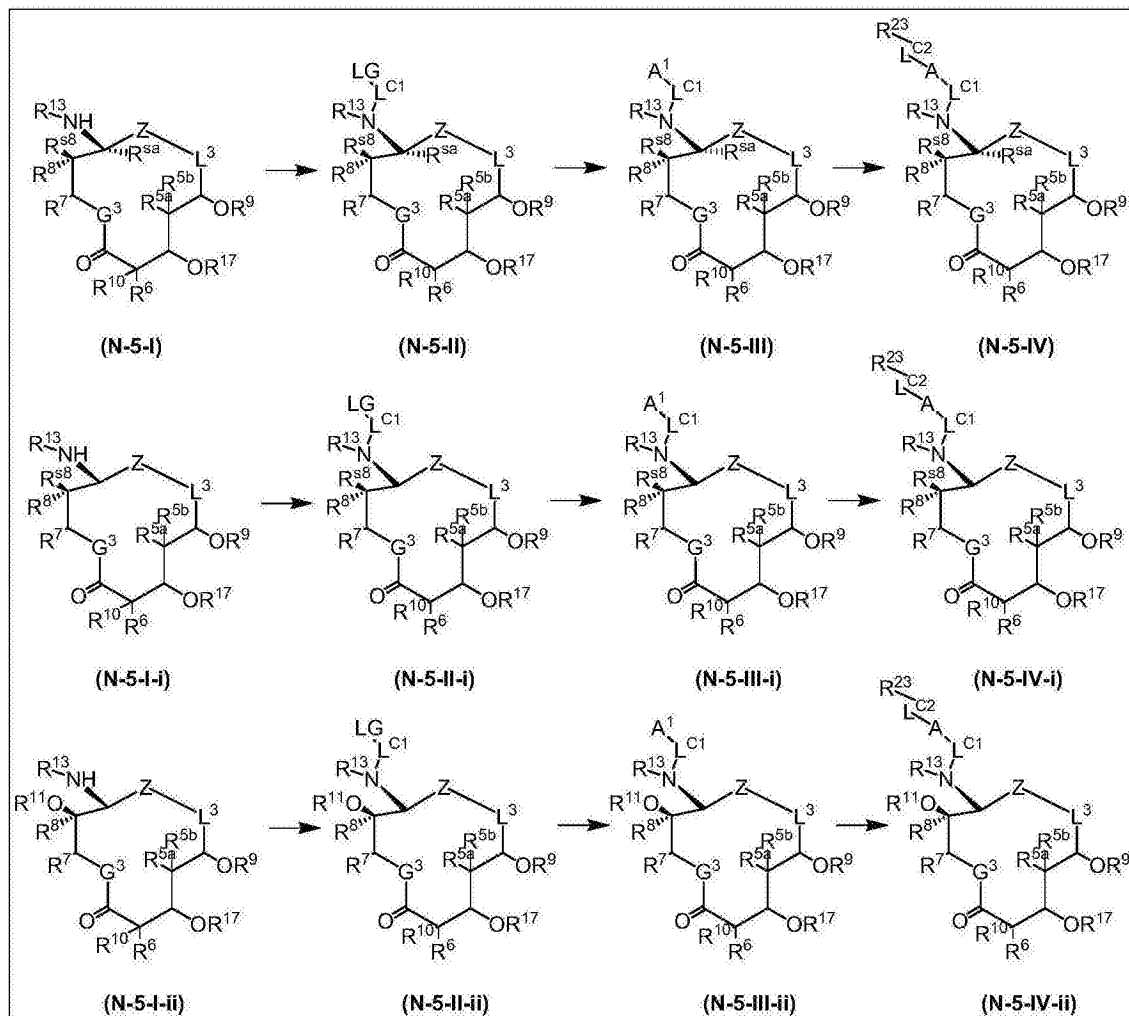
[0351] 反应式25.

[0352]



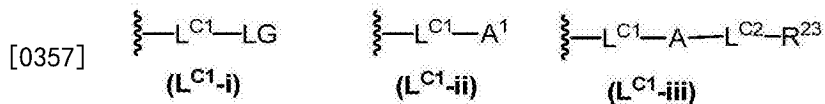
[0353] 反应式26.

[0354]



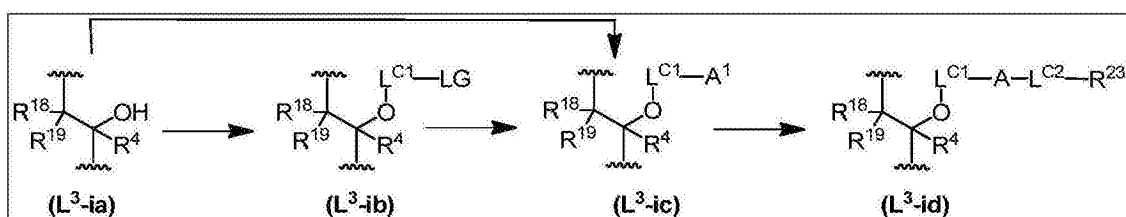
[0355] 或者,基团-L^{C1}-A¹可通过胺与式LG-L^{C1}-A¹化合物的反应直接获得。也可包括这样的反应,其中G¹为-OH。

[0356] 此外,如方案27中所述(其中L³为式(L³-i)基团,其中R³为氢(称作(L³-ia)),通过醇与式LG-L^{C1}-LG化合物反应来获得式(L^{C1}-i)基团,然后将第二离去基团转化(例如,通过亲核置换或其他合成加工)为基团A¹,得到式(L^{C1}-ii)基团,然后基团A¹与式A²-L^{C2}-R²³化合物反应,从而获得式(L^{C1}-iii)基团,这也是本发明涉及的内容。



[0358] 反应式27.

[0359]

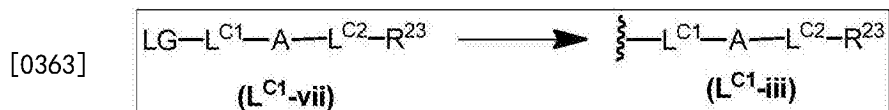


[0360] 或者,基团-L^{C1}-A¹可被直接被装配在(L³-ia)上,得到(L³-ic),所通过的是羟基与

式LG-L^{C1}-A¹化合物的反应。

[0361] 此外,有多种方式来添加式(L^{C1}-iii)基团,这些方式不涉及A¹与A²反应形成A,因此A可为任意基团,例如选自以下的环状部分:任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基。例如,可通过基团基团-OR¹²、-NR¹³R¹⁴和/或-OR³(其中R¹²、R¹⁴和/或R³为氢)与式(L^{C1}-vii)化合物反应例如,通过亲核置换来获得式(L^{C1}-iii)基团,得到其中R¹²、R¹⁴,和/或R³为式(L^{C1}-iii)的基团。参见,例如方案28。

[0362] 反应式28.



[0364] 此外,如方案28中所述,其中L³为式(L³-i)基团,消除基团-OR³得到烯基部分,该部分可被还原(例如,通过氢化)或用基团R²⁰和R²¹进一步官能化,如方案29中所述。将双键官能化得到基团R²⁰和R²¹是本领域已知的。参见,例如Organic Chemistry, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith and March March's Advanced Organic Chemistry, 5th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001; Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., New York, 1989; 和 Carruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, 3rd Edition, Cambridge University Press, Cambridge, 1987。双键官能化的非限制实例包括:

[0365] (i) 双键与环丙烷化试剂反应得到基团(L³-iii), 其中R²⁰和R²¹一起形成任选取代的环丙基环;

[0366] (ii) 双键与环氧化试剂反应得到基团(L³-iii), 其中R²⁰和R²¹一起形成氧杂环丙烷基环;

[0367] (iii) 双键与二羟基化试剂(例如, OsO₄)反应, 任选地然后保护所述羟基, 得到基团(L³-iii), 其中R²⁰和R²¹各自独立地为羟基或取代的羟基;

[0368] (iv) HX加成至双键, 其中X为卤素或羟基或取代的羟基, 得到基团(L³-iii), 其中R²⁰和R²¹之一为卤素或羟基或取代的羟基, 并且R²⁰和R²¹中的一个为氢;

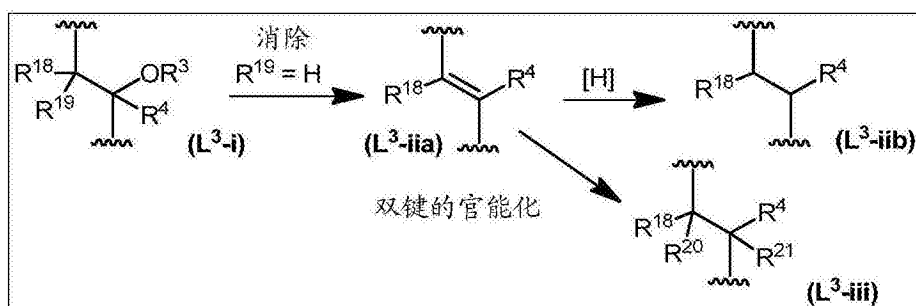
[0369] (v) X₂加成至双键, 其中X为卤素, 得到基团(L³-iii), 其中R²⁰和R²¹各自独立地为卤素;

[0370] (vi) X₂/H₂O或X₂/醇加成至双键, 其中X为卤素, 得到基团(L³-iii), 其中R²⁰和R²¹之一为羟基或取代的羟基, 和R²⁰和R²¹之一为卤素; 和

[0371] (viii) 氧化性硼氢化双键, 得到基团(L³-iii), 其中R²⁰和R²¹之一为羟基或取代的羟基, 和R²⁰和R²¹之一为氢。

[0372] 反应式29.

[0373]

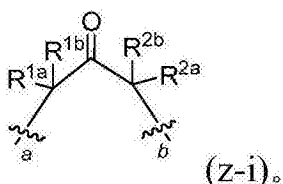


[0374] 对于与事先形成的大环有关的所有转化,本发明涉及在环形成之前在各步骤中进行的所述一般转化来引入这些基团。根据需要对步骤重新进行调整以适应具体的中间体或官能团是本领域技术人员所理解的。

[0375] 通过Wittig或Horner Emmons反应合成酮内酯

[0376] 如本申请一般描述的,本发明还涉及制备其中Z具有下式的酮(氧代)产物的可选择方法:

[0377]

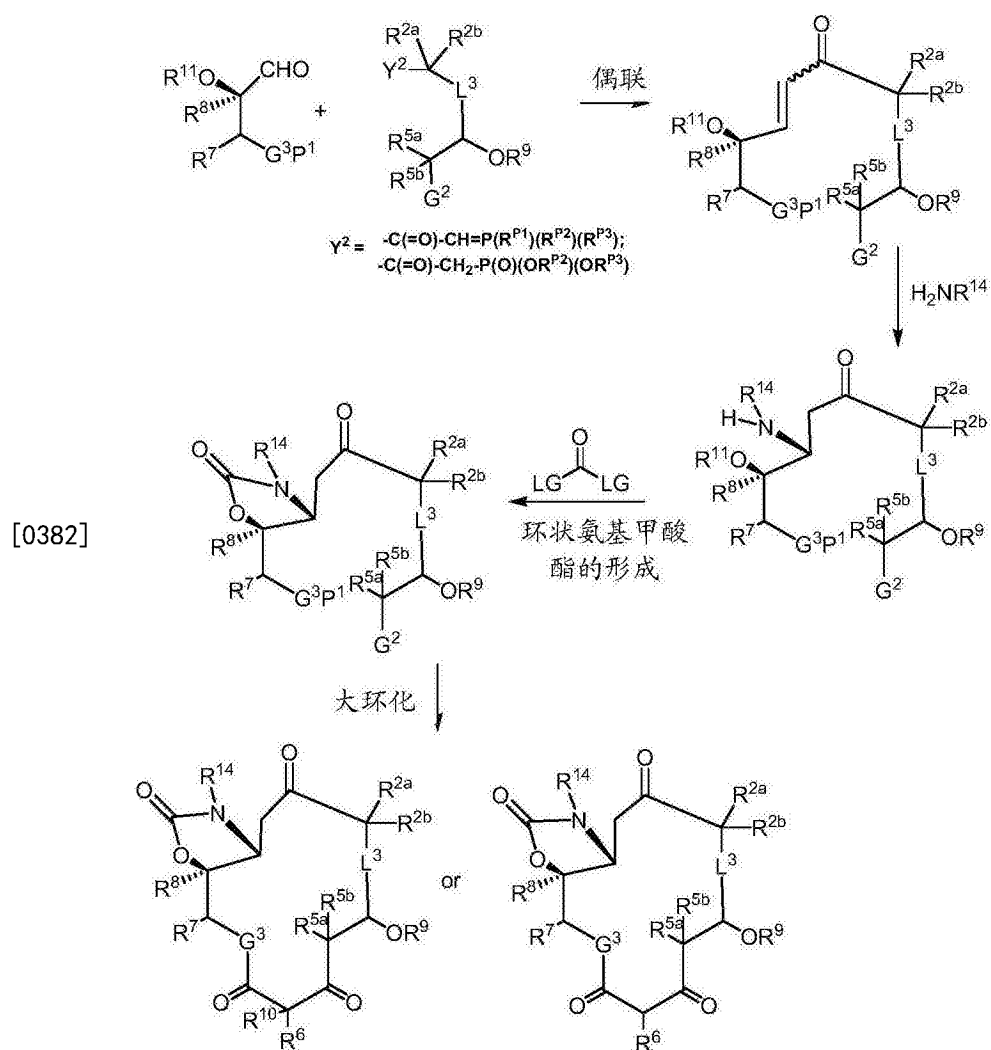


[0378] 例如,上文所述的Z连接基可通过醛和叶立德或膦酸酯之间的Wittig或Horner Emmons反应来形成,从而形成 α, β -不饱和酮连接的中间体。参见,例如反应式30和31。在反应式30和31的具体实施方案中,所述 α, β -不饱和酮是反式构型。在反应式30和31的具体实施方案中,所述 α, β -不饱和酮是顺式构型。

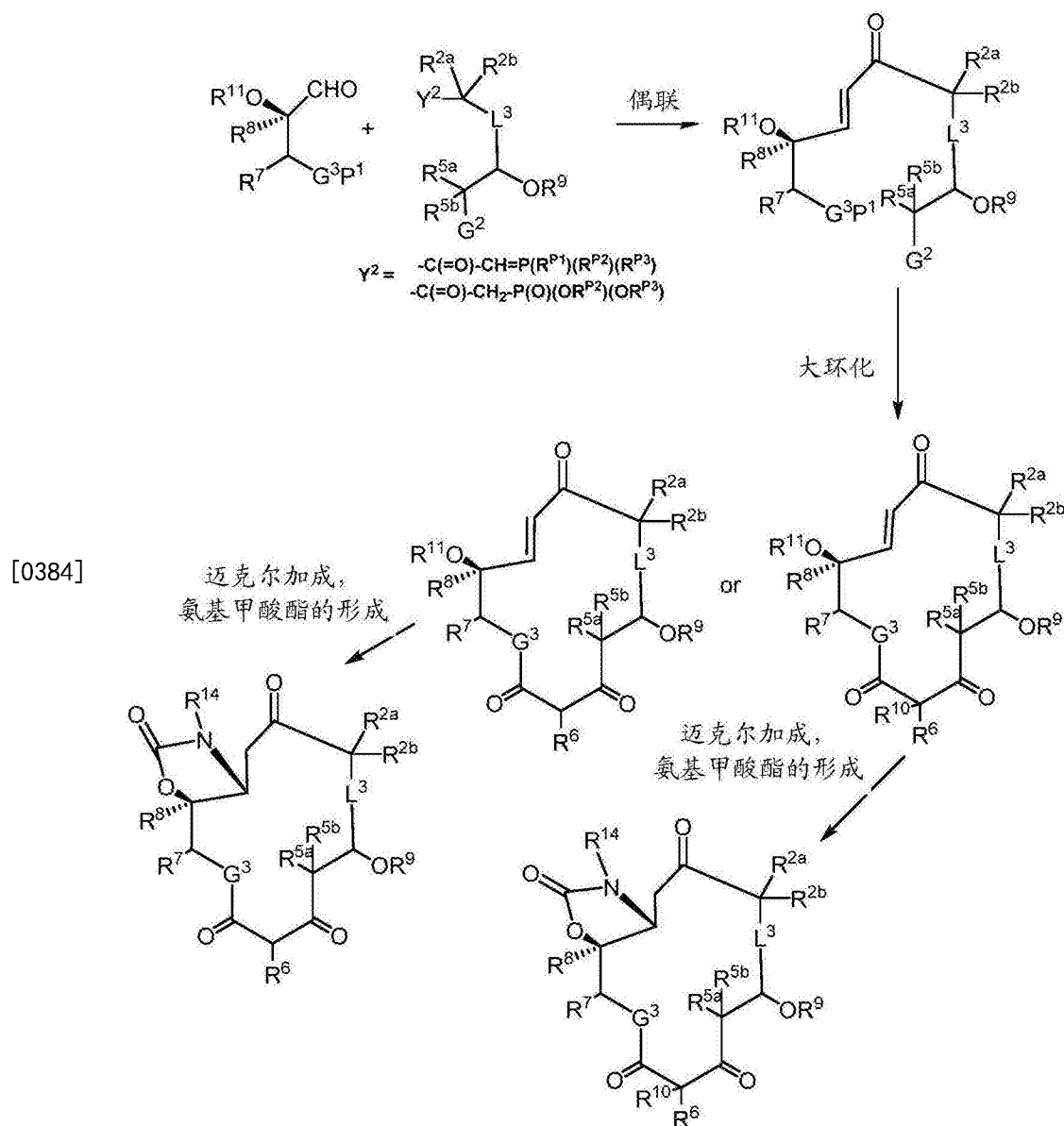
[0379] 在大环化之前(参见,例如方案30)或在大环化之后(参见,例如方案31)获得的环状氨基甲酸酯可通过胺 NH_2R^{14} 与 α, β -不饱和酮部分的迈克尔加成来形成,然后所连接的氨基- NHR^{14} 和邻位的羟基(即, R^{11} 为氢)与试剂 $LG-C(=O)-LG$ 反应,其中每个LG为如本申请定义的离去基团(例如,氯)、取代的羟基(例如,得到碳酸酯)、取代的巯基、取代的氨基(例如,咪唑基)。在具体实施方案中,游离的羟基首先用试剂 $LG-C(=O)-LG$ 处理,然后加入胺 NH_2R^{14} ,导致初始形成环状氨基甲酸酯,接着中间体- NHR^{14} 基团共轭加成至不饱和酮。

[0380] 或者,在大环化之前(参见,例如方案30)或在大环化之后(参见,例如方案31)获得的环状氨基甲酸酯可通过游离羟基(即, R^{11} 为氢)与异氰酸酯试剂 $O=C=N-R^{14}$ 的反应来形成,然后中间体- NHR^{14} 基团共轭加成至不饱和酮。在具体实施方案中,所述异氰酸酯与所述游离羟基和- NHR^{14} 在一个单一步骤中进行所述共轭加成反应。在具体实施方案中,所述中间体环状氨基甲酸酯是分离出来的。在具体实施方案中,将碱加至分离出的环状氨基甲酸酯中以促进所述共轭加成反应。

[0381] 反应式30.

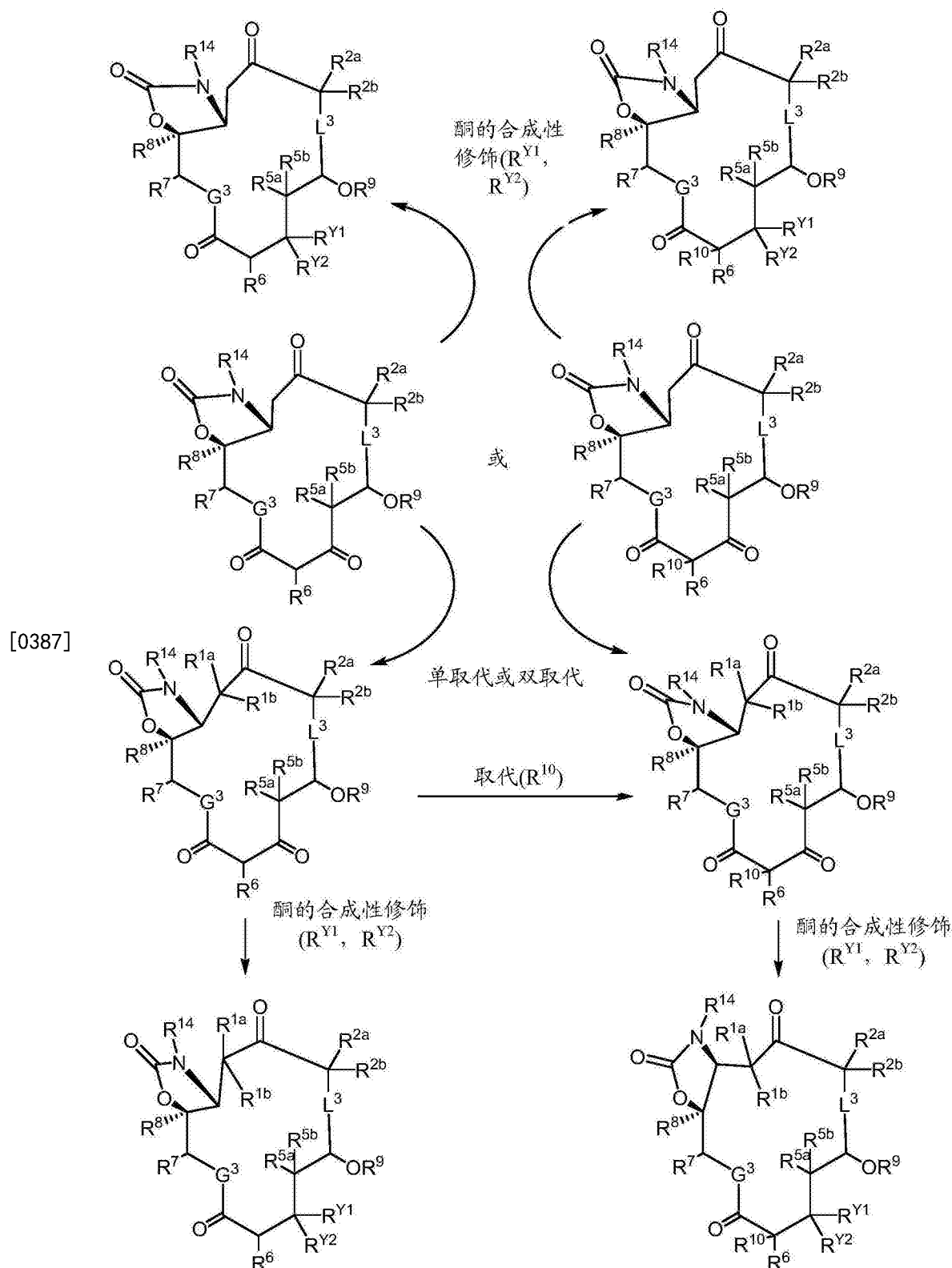


[0383] 反应式31.



[0385] 反应式32描述了在本申请别处涉及并且更详细描述的各种合成修饰。例如,在形成环状氨基甲酸酯后,已获得的酮部分的 α 位碳可为单取代的(例如,其中 R^{1a} 为氢和 R^{1b} 为非氢)或二-取代的(即,其中 R^{1a} 和 R^{1b} 都为非氢基团)。本发明还涉及通过二卤化(例如,其中 $\text{R}^{\text{Y}1}$ 和 $\text{R}^{\text{Y}2}$ 各自为卤素(例如,氟))或通过还原对C3酮进行的合成修饰,得到醇,其中 $\text{R}^{\text{Y}1}$ 为 $-\text{OR}^{17}$,和 $\text{R}^{\text{Y}2}$ 为氢,然后单卤化得到产物,其中 $\text{R}^{\text{Y}1}$ 为卤素(例如,氟)和 $\text{R}^{\text{Y}2}$ 为氢。

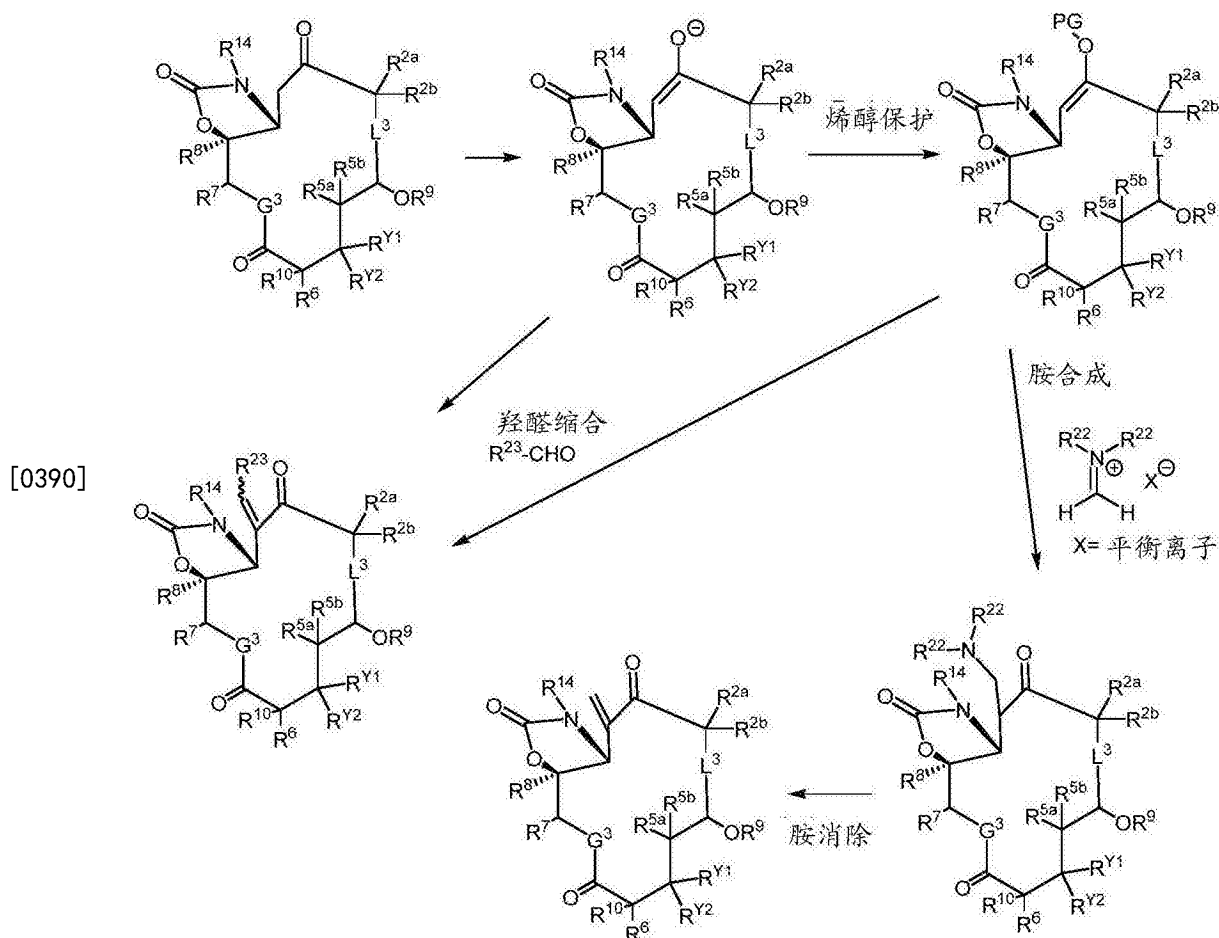
[0386] 反应式32.



[0388] 反应式33a描述了通过本申请描述的方法经由烯醇化物或捕获的烯醇化物制备的酮内酯的其他官能化,其中PG为本申请定义的氧保护基。在具体实施方案中,所述捕获的烯醇化物为按受保护的烯醇醚形式捕获的,使用的是式LG-PG试剂,其中LG为离去基团,和PG为本申请定义的保护基。在具体实施方案中,受保护的烯醇醚或所述烯醇化物可被用于与式 R^{23} -CHO的醛进行醛醇缩合反应。或者,所述受保护的烯醇醚可与亚铵(iminium)盐在适当

的条件下接触,得到氨基取代的产物。经由该方法产生的胺可被消除,得到环外烯烃。

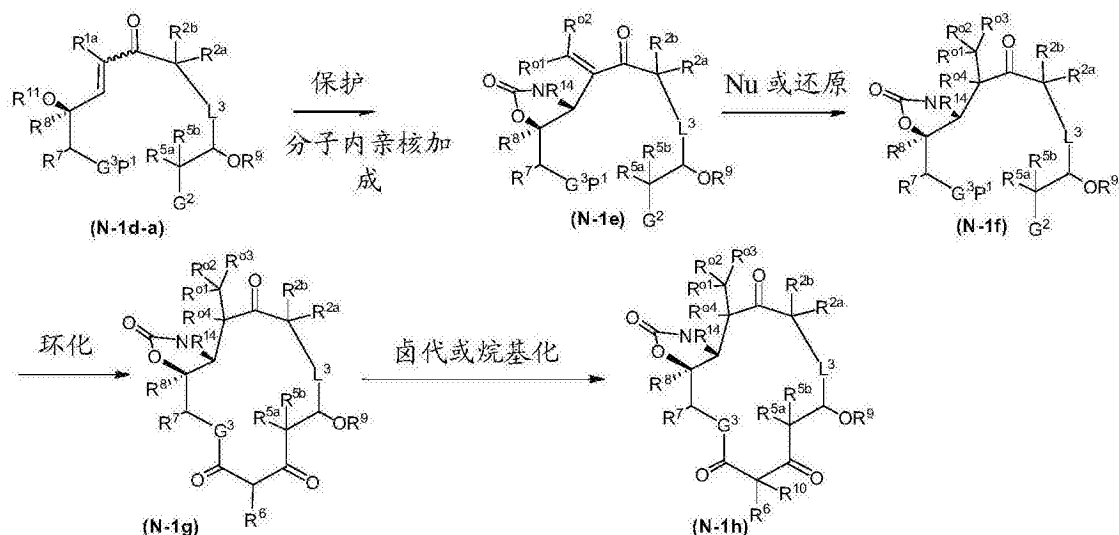
[0389] 反应式33a.



[0391] 反应式33b描述了合成式(N-1d)化合物的反应式。反应式33c描述了从式(N-1d)和(N-1d-a)的化合物合成大环内酯的反应式。如反应式33b所示,大环化可在形成(N-1e)的环状氨基甲酸酯并随后在C-10位精细加工(elaboration)后进行。或者,如反应式33c所示,形成环状氨基甲酸酯和在C-10位精细加工可在大环化之后进行(即,在已经形成大环之后)。

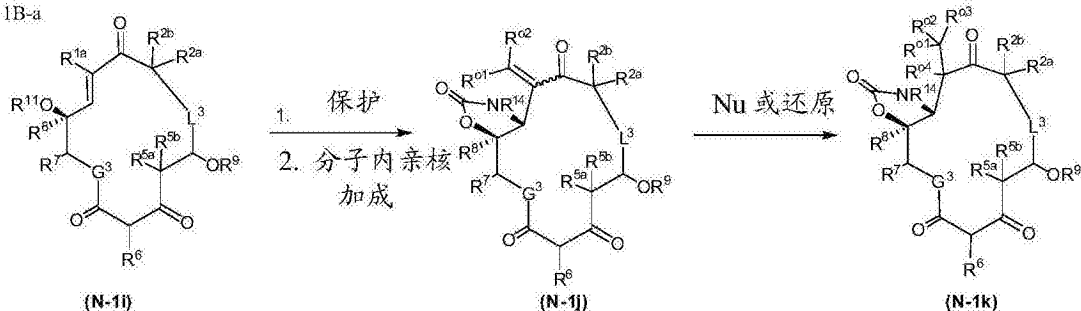
[0392] 反应式33b

[0393]

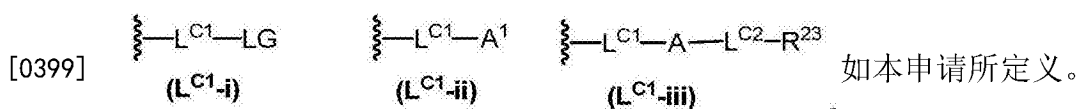


反应式33c

路线 1B-a

[0394] 基团 G^1 和 R^{11} [0395] 如本文通常所定义, G^1 为氢、 $-OR^{12}$ 或 $-NR^{13}R^{14}$ 。[0396] 在具体实施方案中, G^1 为氢。[0397] 在具体实施方案中, G^1 为 $-OR^{12}$,则 R^{11} 和 R^{12} 结合成为式 $-C(=O)-$ 基团,得到环状碳酸酯。

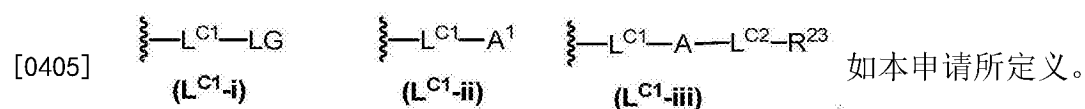
[0398] 在具体实施方案中, G^1 为 $-OR^{12}$,和 R^{11} 和 R^{12} 不结合形成环状碳酸酯。在该情况下,在具体实施方案中, R^{11} 为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基或氧保护基,和 R^{12} 为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、氧保护基或下式基团:

[0400] 在具体实施方案中,其中 R^{12} 不是氢, R^{12} 被如本申请定义的式 R^{23} 非氢基团任选取代。[0401] 在具体实施方案中, G^1 为 $-NR^{13}R^{14}$,和 R^{11} 和 R^{13} 组合形成式 $-C(=O)-$ 基团,得到环状氨基甲酸酯。

[0402] 在具体实施方案中, G^1 为 $-NR^{13}R^{14}$, 和 R^{11} 和 R^{13} 不结合形成环状氨基甲酸酯。在这种情况下, 在具体实施方案中, R^{11} 为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基或氧保护基、 R^{13} 为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基或氮保护基。

[0403] 在具体实施方案中, 其中 R^{13} 不是氢, R^{13} 被如本申请定义的式 R^{23} 非氢基团任选取代。

[0404] 在具体实施方案中, 其中 G^1 为 $-NR^{13}R^{14}$, R^{14} 为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、氮保护基、 $-C(=O)R^{28}$ 或 $-C(=O)OR^{28}$ 或下式基团:

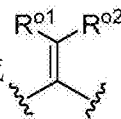


[0406] 在具体实施方案中, 其中 R^{14} 不是氢, R^{14} 被如本申请定义的式 R^{23} 非氢基团任选取代。

[0407] 在具体实施方案中, 其中 G^1 为 $-NR^{13}R^{14}$, R^{13} 和 R^{14} 一起形成任选取代的杂环基或任选取代的杂芳基。在具体实施方案中, 由 R^{13} 和 R^{14} 结合形成的所述杂环基或杂芳基环系被如本申请定义的式 R^{23} 非氢基团任选取代。

[0408] 基团 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{2a} 和 R^{2b}

[0409] 如本文通常所定义, R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{2a} 和 R^{2b} 在每种情况下独立地为氢、卤素、羰基、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基或其中 R^{1a} 和 R^{1b} 或 R^{2a} 和 R^{2b} 一起形成



其中 R^{o1} 和 R^{o2} 各自独立地为氢、卤素、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基。

[0410] 在具体实施方案中, R^{1a} 和 R^{1b} 所连接的碳为 (R)-构型的立体中心。在具体实施方案中, R^{1a} 和 R^{1b} 所连接的碳为 (S)-构型的立体中心。

[0411] 在具体实施方案中, R^{1a} 和 R^{1b} 中的至少一个为氢。在具体实施方案中, R^{1a} 和 R^{1b} 都为氢。

[0412] 在具体实施方案中, R^{1a} 和 R^{1b} 中的至少一个为卤素; 例如, $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 或 I 。在具体实施方案中, R^{1a} 和 R^{1b} 都为卤素; 例如, $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 或 I 。

[0413] 在具体实施方案中, R^{1a} 和 R^{1b} 中的至少一个为羰基。在具体实施方案中, R^{1a} 和 R^{1b} 中的至少一个为羧酸。在具体实施方案中, R^{1a} 和 R^{1b} 中的至少一个为酮。在具体实施方案中, R^{1a} 和 R^{1b} 中的至少一个为醛 ($-CHO$)。

[0414] 在具体实施方案中, R^{1a} 和 R^{1b} 的至少一个为任选取代的烷基、例如, 任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{1-2} 烷基、任选取代的 C_{2-3} 烷基、任选取代的 C_{3-4} 烷基、任选取代的 C_{4-5} 烷基或任选取代的 C_{5-6} 烷基。在具体实施方案中, R^{1a} 和 R^{1b} 的至少一个为 $-CH_3$ 。在具体实施方案中, R^{1a} 和 R^{1b} 都为 $-CH_3$ 。在具体实施方案中, R^{1a} 和 R^{1b} 的至少一个为被一个或多个卤素原子取代的

烷基、例如,任选取代的卤代烷基;例如, $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ 或 $-\text{CF}_2\text{H}$ 。在具体实施方案中, R^{1a} 和 R^{1b} 中的至少一个为 $-\text{CH}_2\text{CHO}$ 。

[0415] 在具体实施方案中, R^{1a} 和 R^{1b} 的至少一个为任选取代的烯基、例如,任选取代的 C_{2-6} 烯基、任选取代的 C_{2-3} 烯基、任选取代的 C_{3-4} 烯基、任选取代的 C_{4-5} 烯基或任选取代的 C_{5-6} 烯基。在具体实施方案中, R^{1a} 和 R^{1b} 的至少一个为乙烯基、烯丙基或异戊二烯基。

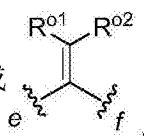
[0416] 在具体实施方案中, R^{1a} 和 R^{1b} 的至少一个为任选取代的炔基、例如,任选取代的 C_{2-6} 炔基、任选取代的 C_{2-3} 炔基、任选取代的 C_{3-4} 炔基、任选取代的 C_{4-5} 炔基或任选取代的 C_{5-6} 炔基。

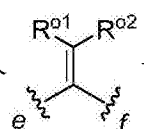
[0417] 在具体实施方案中, R^{1a} 和 R^{1b} 的至少一个为任选取代的碳环基、例如,任选取代的 C_{3-6} 碳环基、任选取代的 C_{3-4} 碳环基、任选取代的 C_{4-5} 碳环基或任选取代的 C_{5-6} 碳环基。在具体实施方案中, R^{1a} 和 R^{1b} 的至少一个为任选取代的环丙基。在具体实施方案中, R^{1a} 和 R^{1b} 的至少一个为未取代的环丙基。在具体实施方案中, R^{1a} 和 R^{1b} 的至少一个为任选取代的环丁基。在具体实施方案中, R^{1a} 和 R^{1b} 的至少一个为未取代的环丁基。在具体实施方案中, R^{1a} 和 R^{1b} 的至少一个为任选取代的环戊基。在具体实施方案中, R^{1a} 和 R^{1b} 的至少一个为未取代的环戊基。在具体实施方案中, R^{1a} 和 R^{1b} 的至少一个为任选取代的环己基。在具体实施方案中, R^{1a} 和 R^{1b} 的至少一个为未取代的环己基。

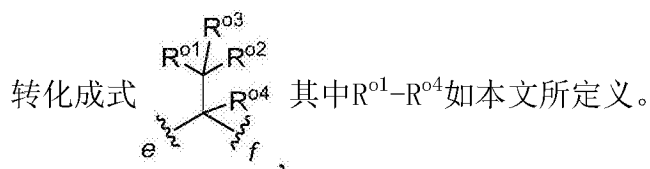
[0418] 在具体实施方案中, R^{1a} 和 R^{1b} 的至少一个为任选取代的杂环基,例如,例如,任选取代的3-6元杂环基、任选取代的3-4元杂环基、任选取代的4-5元杂环基或任选取代的5-6元杂环基。

[0419] 在具体实施方案中, R^{1a} 和 R^{1b} 的至少一个为任选取代的芳基,例如,任选取代的苯基。

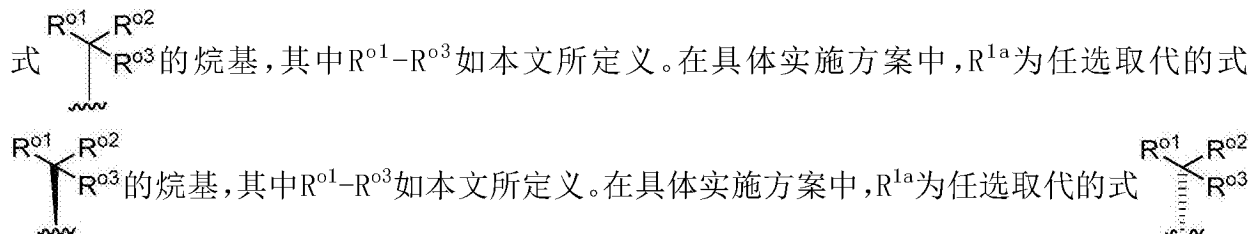
[0420] 在具体实施方案中, R^{1a} 和 R^{1b} 的至少一个为任选取代的杂芳基,例如,任选取代的5-至6-元杂芳基。

[0421] 在具体实施方案中, R^{1a} 和 R^{1b} 一起形成  其中e表示与连接至G1的碳的连接点和f表示与C=O或被 OR^{n0} 取代的碳的连接点; R^{01} 和 R^{02} 如本文所定义。在具体实施方案中, R^{01} 和 R^{02} 各自独立地为氢或任选取代的烷基。在具体实施方案中, R^{01} 和 R^{02} 为氢。在具体实施方案中, R^{01} 为氢和 R^{02} 为任选取代的烷基。在具体实施方案中, R^{01} 为氢和 R^{02} 为任选取代的 C_{1-6} 烷基。在具体实施方案中, R^{01} 为氢和 R^{02} 为未取代的 C_{1-6} 烷基(例如甲基或乙基)。在具体实施方案中, R^{01} 为氢和 R^{02} 为取代的 C_{1-6} 烷基(例如甲基或乙基)。在具体实施方案中, R^{02} 为氢和 R^{01} 为任选取代的烷基。在具体实施方案中, R^{02} 为氢和 R^{01} 为任选取代的 C_{1-6} 烷基。在具体实施方案中, R^{02} 为氢和 R^{01} 为未取代的 C_{1-6} 烷基(例如甲基或乙基)。在具体实施方案中, R^{02} 为氢和 R^{01} 为取代的 C_{1-6} 烷基。

[0422] 在具体实施方案中,由 R^{1a} 和 R^{1b} 形成的部分  可通过共轭加成或还原反应



[0423] 在具体实施方案中, R^{1a} 为任选取代的烷基。在具体实施方案中, R^{1a} 为任选取代的



的烷基,其中 R^{01} - R^{03} 如本文所定义。在具体实施方案中, R^{1b} 为 R^{04} ,其中 R^{04} 如本文所定义。

[0424] 如本文通常所定义, R^{01} 独立地为氢、卤素、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基。在具体实施方案中, R^{01} 为氢。在具体实施方案中, R^{01} 为卤素(例如Br或I)。在具体实施方案中, R^{01} 为任选取代的烷基。在具体实施方案中, R^{01} 为未取代的烷基(例如甲基、乙基或正丙基)。

[0425] 如本文通常所定义, R^{02} 独立地为氢、卤素、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基。在具体实施方案中, R^{02} 为氢。在具体实施方案中, R^{02} 为卤素(例如Br或I)。在具体实施方案中, R^{02} 为任选取代的烷基。在具体实施方案中, R^{02} 为未取代的烷基(例如甲基、乙基或正丙基)。

[0426] 如本文通常所定义, R^{03} 独立地为氢、卤素、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基、 $-OR^{n1}$ 、 $-SR^{n1}$ 或 $-N(R^{n1})_2$; R^{n1} 的每种实例独立地为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基或当与氧连接时的氧保护基;或当与硫连接时的硫保护基;或当与氮连接时的氮保护基。在具体实施方案中, R^{03} 为氢。在具体实施方案中, R^{03} 为卤素(例如Br或I)。在具体实施方案中, R^{03} 为任选取代的烷基。在具体实施方案中, R^{01} 为未取代的烷基(例如甲基、乙基或正丙基)。在具体实施方案中, R^{03} 为 $-OR^{n1}$,其中 R^{n1} 如本文所定义。在具体实施方案中, R^{03} 为 $-OR^{n1}$,其中 R^{n1} 为氢、任选取代的烷基或氧保护基。在具体实施方案中, R^{03} 为 $-SR^{n1}$,其中 R^{n1} 为氢、任选取代的烷基或硫保护基。在具体实施方案中, R^{03} 为 $-N(R^{n1})_2$,其中 R^{n1} 在每种情况下独立地为氢、任选取代的烷基或氮保护基。

[0427] 如本文通常所定义, R^{04} 独立地为氢、卤素、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基。在具体实施方案中, R^{04} 为氢。在具体实施方案中, R^{04} 为卤素(例如Br或I)。在具体实施方案中, R^{04} 为任选取代的烷基。在具体实施方案中, R^{04} 为未取代的烷基(例如甲基、乙基或正丙基)。

[0428] 在具体实施方案中, R^{03} 为氢、卤素或任选取代的烷基;和 R^{04} 为氢。在具体实施方案中, R^{03} 和 R^{04} 为氢。在具体实施方案中, R^{03} 为卤素或任选取代的烷基;和 R^{04} 为氢。在具体实施方案中, R^{03} 为任选取代的烷基;和 R^{04} 为氢。在具体实施方案中, R^{03} 为未取代的烷基(例如甲基或乙基);和 R^{04} 为氢。

[0429] 在具体实施方案中, R^{o3} 为氢、卤素或任选取代的烷基; 和 R^{o4} 为任选取代的烷基。在具体实施方案中, R^{o3} 为氢和 R^{o4} 为任选取代的烷基。在具体实施方案中, R^{o3} 为卤素或任选取代的烷基; 和 R^{o4} 为任选取代的烷基。在具体实施方案中, R^{o3} 为任选取代的烷基; 和 R^{o4} 为任选取代的烷基。在具体实施方案中, R^{o3} 为未取代的烷基 (例如甲基或乙基); 和 R^{o4} 为未取代的烷基。

[0430] 在具体实施方案中, R^{o1} 为氢或任选取代的烷基; R^{o2} 为氢或任选取代的烷基; R^{o3} 为氢、卤素或任选取代的烷基; 和 R^{o4} 为氢。在具体实施方案中, R^{o1} 、 R^{o2} 、 R^{o3} 和 R^{o4} 为氢。

[0431] 在具体实施方案中, R^{2a} 和 R^{2b} 所连接的碳为 (R)-构型的立体中心。在具体实施方案中, R^{2a} 和 R^{2b} 所连接的碳为 (S)-构型的立体中心。

[0432] 在具体实施方案中, R^{2a} 和 R^{2b} 的至少一个为氢。在具体实施方案中, R^{2a} 和 R^{2b} 都是氢。

[0433] 在具体实施方案中, R^{2a} 和 R^{2b} 的至少一个为卤素; 例如 -F、-Cl、-Br 或 I。在具体实施方案中, R^{2a} 和 R^{2b} 都是卤素; 例如 -F、-Cl、-Br 或 I。

[0434] 在具体实施方案中, R^{2a} 和 R^{2b} 的至少一个为羰基。在具体实施方案中, R^{2a} 和 R^{2b} 的至少一个为羧酸。在具体实施方案中, R^{2a} 和 R^{2b} 的至少一个为酮。在具体实施方案中, R^{2a} 和 R^{2b} 的至少一个为醛 (-CHO)。

[0435] 在具体实施方案中, R^{2a} 和 R^{2b} 的至少一个为任选取代的烷基, 例如, 任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{1-2} 烷基、任选取代的 C_{2-3} 烷基、任选取代的 C_{3-4} 烷基、任选取代的 C_{4-5} 烷基或任选取代的 C_{5-6} 烷基。在具体实施方案中, R^{2a} 和 R^{2b} 的至少一个为 -CH₃。在具体实施方案中, R^{2a} 和 R^{2b} 都是 -CH₃。在具体实施方案中, R^{2a} 和 R^{2b} 的至少一个为任选被一个或多个卤素原子取代的烷基, 例如, 任选取代的卤代烷基; 例如, -CF₃、-CF₂CF₃ 或 -CF₂H。在具体实施方案中, R^{2a} 和 R^{2b} 的至少一个为 -CH₂CHO。

[0436] 在具体实施方案中, R^{2a} 和 R^{2b} 的至少一个为任选取代的烯基, 例如, 任选取代的 C_{2-6} 烯基、任选取代的 C_{2-3} 烯基、任选取代的 C_{3-4} 烯基、任选取代的 C_{4-5} 烯基或任选取代的 C_{5-6} 烯基。在具体实施方案中, R^{2a} 和 R^{2b} 的至少一个为乙烯基、烯丙基或异戊二烯基。

[0437] 在具体实施方案中, R^{2a} 和 R^{2b} 的至少一个为任选取代的炔基, 例如, 任选取代的 C_{2-6} 炔基、任选取代的 C_{2-3} 炔基、任选取代的 C_{3-4} 炔基、任选取代的 C_{4-5} 炔基或任选取代的 C_{5-6} 炔基。

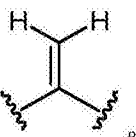
[0438] 在具体实施方案中, R^{2a} 和 R^{2b} 的至少一个为任选取代的碳环基, 例如, 任选取代的 C_{3-6} 碳环基、任选取代的 C_{3-4} 碳环基、任选取代的 C_{4-5} 碳环基或任选取代的 C_{5-6} 碳环基。

[0439] 在具体实施方案中, R^{2a} 和 R^{2b} 的至少一个为任选取代的杂环基, 例如, 任选取代的 3-6 元杂环基、任选取代的 3-4 元杂环基、任选取代的 4-5 元杂环基或任选取代的 5-6 元杂环基。

[0440] 在具体实施方案中, R^{2a} 和 R^{2b} 的至少一个为任选取代的芳基, 例如, 任选取代的苯基。

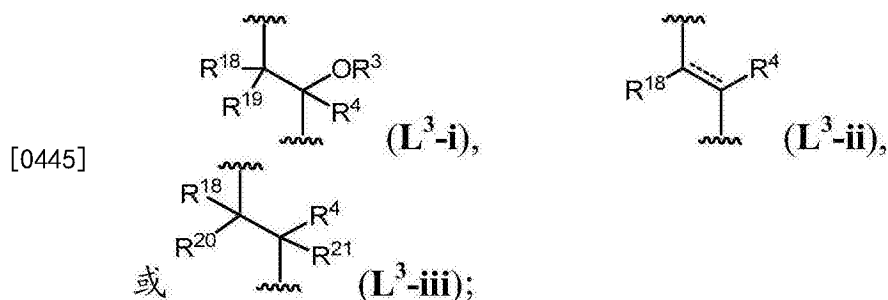
[0441] 在具体实施方案中, R^{2a} 和 R^{2b} 的至少一个为任选取代的杂芳基, 例如, 任选取代的 5-至6-元杂芳基。

[0442] 在具体实施方案中, R^{2a} 和 R^{2b} 一起形成



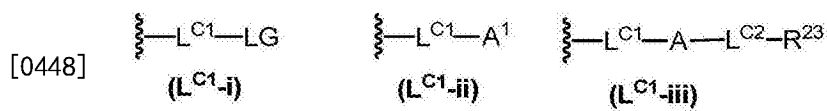
[0443] 基团 L^3 和基团 R^3 、 R^4 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 和 R^{21}

[0444] 如本文通常所定义, L^3 为下式基团:



[0446] =====代表单键或双键;

[0447] R^3 为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、 $-C(=O)R^{Z8}$ 、 $-C(=O)OR^{Z8}$ 、 $-C(=O)N(R^{Z8})_2$ 、氧保护基或下式基团:



[0449] R^4 为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基;

[0450] R^{18} 和 R^{19} 在每种情况下独立地为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;和

[0451] R^{20} 和 R^{21} 在每种情况下独立地为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、羟基、取代的羟基、硫醇、取代的硫醇、氨基、取代的氨基、卤素、羰基或 R^{20} 和 R^{21} 一起形成任选取代的环丙基或氧杂环丙烷基环。

[0452] 在具体实施方案中, R^3 所连接的碳为(R)-构型的立体中心。在具体实施方案中, R^3 所连接的碳为(S)-构型的立体中心。

[0453] 在具体实施方案中, R^3 为氢。

[0454] 在具体实施方案中, R^3 为任选取代的烷基;例如,任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{1-2} 烷基、任选取代的 C_{2-3} 烷基、任选取代的 C_{3-4} 烷基、任选取代的 C_{4-5} 烷基或任选取代的 C_{5-6} 烷基。在具体实施方案中, R^3 为 $-CH_3$ 。在具体实施方案中, R^3 为 $-CH_2CH_0$ 。在具体实施方案中, R^3 为 $-CH_2N(R^{22})_2$,其中 R^{22} 在每种情况下独立地为氢或任选取代的烷基。在具体实施方案中, R^3 为 $-CH_2NH(R^{22})$ 。在具体实施方案中, R^3 为 $-CH_2NH_2$ 。在具体实施方案中, R^3 为 $-CH_2CH(OH)R^{24}$,其中 R^{24} 为氢、任选取代的烷基或任选取代的芳基。在具体实施方案中, R^3 为 $-CH_2CH_2OH$ 。在具体实施方案中, R^3 为 $-CH_2CH_2R^{23}$,其中 R^{23} 如本文所定义。

[0455] 在具体实施方案中, R^3 为任选取代的烯基;例如,任选取代的 C_{2-6} 烯基、任选取代的 C_{2-3} 烯基、任选取代的 C_{3-4} 烯基、任选取代的 C_{4-5} 烯基或任选取代的 C_{5-6} 烯基。在具体实施方案中, R^3 为乙烯基、烯丙基或异戊二烯基。在具体实施方案中, R^3 为任选取代的烯丙基,例如,取代的烯丙基,例如,其中 R^{23} 如本文所定义或未取代的烯丙基。在具体实施方案中, R^3 为任选取代的乙烯基,例如,取代的乙烯基,例如,其中 R^{23}

如本文所定义或未取代的乙烯基 。

[0456] 在具体实施方案中, R^3 为任选取代的炔基, 例如, 任选取代的 C_{2-6} 炔基、任选取代的 C_{2-3} 炔基、任选取代的 C_{3-4} 炔基、任选取代的 C_{4-5} 炔基或任选取代的 C_{5-6} 炔基。

[0457] 在具体实施方案中, R^3 为任选取代的碳环基; 例如, 任选取代的 C_{3-6} 碳环基、任选取代的 C_{3-4} 碳环基、任选取代的 C_{4-5} 碳环基或任选取代的 C_{5-6} 碳环基。

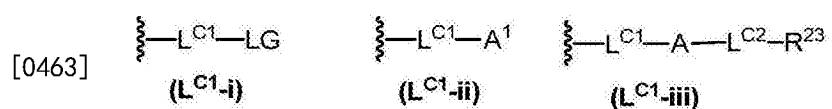
[0458] 在具体实施方案中, R^3 为任选取代的杂环基, 例如, 任选取代的 3-6 元杂环基、任选取代的 3-4 元杂环基、任选取代的 4-5 元杂环基或任选取代的 5-6 元杂环基。

[0459] 在具体实施方案中, R^3 为任选取代的芳基, 例如, 任选取代的苯基。

[0460] 在具体实施方案中, R^3 为任选取代的杂芳基, 例如, 任选取代的 5-至 6-元杂芳基。

[0461] 在具体实施方案中, R^3 为 $-C(=O)R^{Z8}$ 、 $-C(=O)OR^{Z8}$ 、 $-C(=O)N(R^{Z8})_2$ 或氧保护基。

[0462] 在具体实施方案中, R^3 为下式基团:

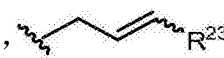


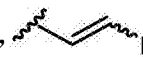
[0464] 其中 L^{C1} 、 LG 、 A^1 、 A 、 L^{C2} 和 R^{23} 如本文所定义。

[0465] 在具体实施方案中, R^4 所连接的碳为 (R)-构型的立体中心。在具体实施方案中, R^4 所连接的碳为 (S)-构型的立体中心。

[0466] 在具体实施方案中, R^4 为氢。

[0467] 在具体实施方案中, R^4 为任选取代的烷基, 例如, 任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{1-2} 烷基、任选取代的 C_{2-3} 烷基、任选取代的 C_{3-4} 烷基、任选取代的 C_{4-5} 烷基或任选取代的 C_{5-6} 烷基。在具体实施方案中, R^4 为 $-CH_3$ 。在具体实施方案中, R^4 为 $-CH_2CHO$ 。在具体实施方案中, R^4 为 $-CH_2N(R^{22})_2$, 其中 R^{22} 在每种情况下独立地为氢或任选取代的烷基。在具体实施方案中, R^4 为 $-CH_2NH(R^{22})$ 。在具体实施方案中, R^4 为 $-CH_2NH_2$ 。在具体实施方案中, R^4 为 $-CH_2CH(OH)R^{24}$, 其中 R^{24} 为氢、任选取代的烷基或任选取代的芳基。在具体实施方案中, R^4 为 $-CH_2CH_2OH$ 。在具体实施方案中, R^4 为 $-CH_2CH_2R^{23}$, 其中 R^{23} 如本文所定义。

[0468] 在具体实施方案中, R^4 为任选取代的烯基, 例如, 任选取代的 C_{2-6} 烯基、任选取代的 C_{2-3} 烯基、任选取代的 C_{3-4} 烯基、任选取代的 C_{4-5} 烯基或任选取代的 C_{5-6} 烯基。在具体实施方案中, R^4 为任选取代的烯丙基, 例如, 取代的烯丙基, 例如,  R^{23} , 其中 R^{23} 如本文所

定义或未取代的烯丙基 。在具体实施方案中, R^4 为任选取代的乙烯基, 例如, 取代的乙烯基, 例如,  R^{23} , 其中 R^{23} 如本文所定义或未取代的乙烯基 。

[0469] 本申请涉及 R^4 和 R^{21} 的各种组合。例如, 在具体实施方案中, R^4 为任选取代的 C_{1-3} 烷基和 R^{21} 为氢。在具体实施方案中, R^3 为 $-CH_2CHO$ 、 $-CH_2N(R^{22})_2$ 、 $-CH_2CH(OH)R^{24}$ 或 $-CH_2CH_2R^{23}$ 和 R^{21} 为氢。在具体实施方案中, R^4 为任选取代的 C_{2-3} 烯基和 R^{21} 为氢。在具体实施方案中, R^4 为



[0470] 在具体实施方案中, R^4 为任选取代的炔基, 例如, 任选取代的 C_{2-6} 炔基、任选取代的 C_{2-3} 炔基、任选取代的 C_{3-4} 炔基、任选取代的 C_{4-5} 炔基或任选取代的 C_{5-6} 炔基。

[0471] 在具体实施方案中, R^4 为任选取代的碳环基, 例如, 任选取代的 C_{3-6} 碳环基、任选取

代的C₃₋₄碳环基、任选取代的C₄₋₅碳环基或任选取代的C₅₋₆碳环基。

[0472] 在具体实施方案中, R⁴为任选取代的杂环基, 例如, 任选取代的3-6元杂环基、任选取代的3-4元杂环基、任选取代的4-5元杂环基或任选取代的5-6元杂环基。

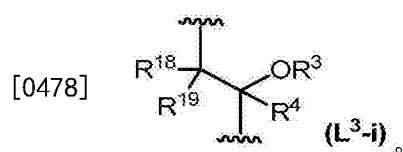
[0473] 在具体实施方案中, R⁴为任选取代的芳基, 例如, 任选取代的苯基。

[0474] 在具体实施方案中, R⁴为任选取代的杂芳基, 例如, 任选取代的5-至6-元杂芳基。

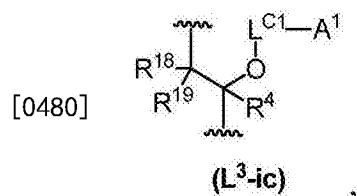
[0475] 在具体实施方案中, R¹⁸和R¹⁹在每种情况下独立地为氢或任选取代的烷基, 例如, 氢或-CH₃。在具体实施方案中, R¹⁸和R¹⁹所连接的碳为(R)构型的立体中心。在具体实施方案中, R¹⁸和R¹⁹所连接的碳为(S)构型的立体中心。

[0476] 在具体实施方案中, R²⁰和R²¹在每种情况下独立地为氢、羟基、取代的羟基、硫醇、取代的硫醇、氨基、取代的氨基、卤素或R²⁰和R²¹一起形成任选取代的环丙基或氧杂环丙烷基环。在具体实施方案中, R²⁰和R²¹彼此为顺式。在具体实施方案中, R²⁰和R²¹彼此为反式。

[0477] 在具体实施方案中, L³为:

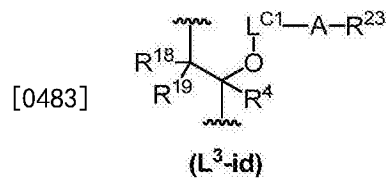


[0479] 在具体实施方案中, L³为:



[0481] 其中L^{C1}和A¹如本文所定义。

[0482] 在具体实施方案中, L³为下式:



[0484] 其中L^{C1}、A、L^{C2}和R²³如本文所定义。

[0485] 基团R^{5a}和R^{5b}

[0486] 如本文通常所定义, R^{5a}和R^{5b}在每种情况下独立地为氢、卤素、甲硅烷基、任选取代的烷基、任选取代的碳环基或任选取代的杂环基。

[0487] 在具体实施方案中, R^{5a}和R^{5b}的一个为氢和R^{5a}和R^{5b}的另一个为非氢基团。在具体实施方案中, R^{5a}和R^{5b}在每种情况下为氢。在具体实施方案中, R^{5a}和R^{5b}在每种情况下为非氢基团, 例如, 卤素、任选取代的烷基、任选取代的碳环基或任选取代的杂环基。

[0488] 在具体实施方案中, R^{5a}和R^{5b}所连接的碳为(R)-构型的立体中心。在具体实施方案中, R^{5a}和R^{5b}所连接的碳为(S)-构型的立体中心。

[0489] 在具体实施方案中, R^{5a}和R^{5b}的至少一个为任选取代的烷基, 例如, 任选取代的C₁₋₆烷基、任选取代的C₁₋₂烷基、任选取代的C₂₋₃烷基、任选取代的C₃₋₄烷基、任选取代的C₄₋₅烷基或任选取代的C₅₋₆烷基。在具体实施方案中, R^{5a}和R^{5b}的至少一个为-CH₃。在具体实施方案中,

R^{5a} 和 R^{5b} 都为 $-CH_3$ 。

[0490] 在具体实施方案中, R^{5a} 和 R^{5b} 的至少一个为任选取代的碳环基,例如,任选取代的 C_{3-6} 碳环基、任选取代的 C_{3-4} 碳环基、任选取代的 C_{4-5} 碳环基或任选取代的 C_{5-6} 碳环基。

[0491] 在具体实施方案中, R^{5a} 和 R^{5b} 的至少一个为任选取代的杂环基,例如,任选取代的3-6元杂环基、任选取代的3-4元杂环基、任选取代的4-5元杂环基或任选取代的5-6元杂环基。

[0492] 在具体实施方案中, R^{5a} 和 R^{5b} 的至少一个为卤素,例如,溴、碘、氯或氟。在具体实施方案中, R^{5a} 和 R^{5b} 的至少一个为氟。在具体实施方案中, R^{5a} 和 R^{5b} 都为氟。在具体实施方案中, R^{5a} 和 R^{5b} 中的一个为氢和 R^{5a} 和 R^{5b} 的另一个为氟。

[0493] 在具体实施方案中, R^{5a} 和 R^{5b} 的至少一个为甲硅烷基。

[0494] 基团 R^6 和 R^{10}

[0495] 如本文通常所定义, R^6 和/或 R^{10} 为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂芳烷基、羟基、取代的羟基、硫醇、取代的硫醇、氨基、取代的氨基、羰基、甲硅烷基或卤素。

[0496] 在具体实施方案中, R^6 和/或 R^{10} 为氢。在具体实施方案中, R^6 为氢。在具体实施方案中, R^{10} 为氢。在具体实施方案中, R^6 为氢和 R^{10} 为氢。在具体实施方案中, R^6 和 R^{10} 都为非氢基团。

[0497] 在具体实施方案中, R^6 和 R^{10} 所连接的碳为(R)-构型的立体中心。在具体实施方案中, R^6 和 R^{10} 所连接的碳为(S)-构型的立体中心。

[0498] 在具体实施方案中, R^6 和 R^{10} 的至少一个为任选取代的烷基;例如,任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{1-2} 烷基、任选取代的 C_{2-3} 烷基、任选取代的 C_{3-4} 烷基、任选取代的 C_{4-5} 烷基或任选取代的 C_{5-6} 烷基。在具体实施方案中, R^6 和 R^{10} 的至少一个为 $-CH_3$ 。在具体实施方案中, R^6 和 R^{10} 的至少一个为 $-CH_3$ 。在具体实施方案中, R^6 和 R^{10} 的至少一个为 $-CH_2CN$ 。在具体实施方案中, R^6 和 R^{10} 的至少一个为 $-CH_2C(=O)OR^{32}$,其中 R^{32} 为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基。在具体实施方案中, R^{32} 为任选取代的烷基,例如 C_{1-6} 烷基。在具体实施方案中, R^{32} 为未取代的 C_{1-6} 烷基。在具体实施方案中, R^{32} 为甲基、乙基或丙基。在具体实施方案中, R^{32} 为取代的 C_{1-6} 烷基。在具体实施方案中, R^{32} 为氢。

[0499] 在具体实施方案中, R^6 和 R^{10} 的至少一个为任选取代的烯基,例如,任选取代的 C_{2-6} 烯基、任选取代的 C_{2-3} 烯基、任选取代的 C_{3-4} 烯基、任选取代的 C_{4-5} 烯基或任选取代的 C_{5-6} 烯基。在具体实施方案中, R^6 和 R^{10} 的至少一个为取代或未取代的烯丙基。在具体实施方案中, R^6 和 R^{10} 的至少一个为取代或未取代的乙烯基。所述基团是在大环化步骤后从其中 R^6 和/或 R^{10} 为氢的大环内酯的烯醇化物转化来的。

[0500] 在具体实施方案中, R^6 和 R^{10} 的至少一个为任选取代的炔基,例如,任选取代的 C_{2-6} 炔基、任选取代的 C_{2-3} 炔基、任选取代的 C_{3-4} 炔基、任选取代的 C_{4-5} 炔基或任选取代的 C_{5-6} 炔基。所述基团是在大环化步骤后从其中 R^6 和/或 R^{10} 为氢的大环内酯的烯醇化物转化来的。

[0501] 在具体实施方案中, R^6 和 R^{10} 的至少一个为任选取代的碳环基,例如,任选取代的 C_{3-6} 碳环基、任选取代的 C_{3-4} 碳环基、任选取代的 C_{4-5} 碳环基或任选取代的 C_{5-6} 碳环基。

[0502] 在具体实施方案中, R^6 和 R^{10} 的至少一个为任选取代的杂环基,例如,任选取代的3-6元杂环基、任选取代的3-4元杂环基、任选取代的4-5元杂环基或任选取代的5-6元杂环基。

[0503] 在具体实施方案中, R^6 和 R^{10} 的至少一个为任选取代的芳基;例如,任选取代的苯基。

[0504] 在具体实施方案中, R^6 和 R^{10} 的至少一个为任选取代的芳烷基;例如,任选取代的苄基。

[0505] 在具体实施方案中, R^6 和 R^{10} 的至少一个为任选取代的杂芳基,例如,任选取代的5-至6-元杂芳基。

[0506] 在具体实施方案中, R^6 和 R^{10} 的至少一个为任选取代的杂芳烷基;例如,任选取代的吡唑基烷基、咪唑基烷基、噻唑基烷基、噁唑基烷基、吡啶基烷基、嘧啶基烷基或吡嗪基烷基。

[0507] 在具体实施方案中, R^6 和 R^{10} 的至少一个为羟基、取代的羟基、硫醇、取代的硫醇、氨基或取代的氨基。所述基团是在大环化步骤后从其中 R^6 和/或 R^{10} 为卤素的大环内酯转化来的。

[0508] 在具体实施方案中, R^6 和 R^{10} 的至少一个为羰基,例如,乙酰基。

[0509] 在具体实施方案中, R^6 和 R^{10} 的至少一个为甲硅烷基。在具体实施方案中, R^6 在大环化之前为甲硅烷基,但在形成大环内酯后被除去并被例如氢替换。

[0510] 在具体实施方案中, R^6 和 R^{10} 的至少一个为卤素,例如,氟、溴、氯或碘。

[0511] 基团 R^7 和 R^8

[0512] 如本文通常所定义, R^7 为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基。

[0513] 在具体实施方案中, R^7 为氢。但是,在具体实施方案中, R^7 为非氢基团和和 R^7 所连接的碳为(R)-构型的立体中心。在具体实施方案中, R^7 为非氢基团和和 R^7 所连接的碳为(S)-构型的立体中心。

[0514] 在具体实施方案中, R^7 为任选取代的烷基,例如,任选取代的 C_{1-6} 烷基任选取代的 C_{1-2} 烷基、任选取代的 C_{2-3} 烷基、任选取代的 C_{3-4} 烷基、任选取代的 C_{4-5} 烷基或任选取代的 C_{5-6} 烷基。在具体实施方案中, R^7 为 $-CH_3$ 或 $-CH_2CH_3$ 。

[0515] 在具体实施方案中, R^7 为任选取代的烯基,例如,任选取代的 C_{2-6} 烯基、任选取代的 C_{2-3} 烯基、任选取代的 C_{3-4} 烯基、任选取代的 C_{4-5} 烯基或任选取代的 C_{5-6} 烯基。在具体实施方案中, R^7 为乙烯基、烯丙基或异戊二烯基。

[0516] 在具体实施方案中, R^7 为任选取代的炔基,例如,任选取代的 C_{2-6} 炔基、任选取代的 C_{2-3} 炔基、任选取代的 C_{3-4} 炔基、任选取代的 C_{4-5} 炔基或任选取代的 C_{5-6} 炔基。

[0517] 在具体实施方案中, R^7 为任选取代的碳环基,例如,任选取代的 C_{3-6} 碳环基、任选取代的 C_{3-4} 碳环基、任选取代的 C_{4-5} 碳环基或任选取代的 C_{5-6} 碳环基。

[0518] 在具体实施方案中, R^7 为任选取代的杂环基,例如,任选取代的3-6元杂环基、任选取代的3-4元杂环基、任选取代的4-5元杂环基或任选取代的5-6元杂环基。

[0519] 在具体实施方案中, R^7 为任选取代的芳基;例如,任选取代的苯基。

[0520] 在具体实施方案中, R^7 为任选取代的杂芳基,例如,任选取代的5-至6-元杂芳基。

[0521] 如本文通常所定义, R^8 为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、

任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基。

[0522] 在具体实施方案中, R^8 为氢。

[0523] 在具体实施方案中, R^8 为任选取代的烷基, 例如, 任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{1-2} 烷基、任选取代的 C_{2-3} 烷基、任选取代的 C_{3-4} 烷基、任选取代的 C_{4-5} 烷基或任选取代的 C_{5-6} 烷基。在具体实施方案中, R^8 为 $-CH_3$ 或 $-CH_2CH_3$ 。

[0524] 在具体实施方案中, R^8 为任选取代的烯基, 例如, 任选取代的 C_{2-6} 烯基、任选取代的 C_{2-3} 烯基、任选取代的 C_{3-4} 烯基、任选取代的 C_{4-5} 烯基或任选取代的 C_{5-6} 烯基。在具体实施方案中, R^8 为乙烯基、烯丙基或异戊二烯基。

[0525] 在具体实施方案中, R^8 为任选取代的炔基, 例如, 任选取代的 C_{2-6} 炔基、任选取代的 C_{2-3} 炔基、任选取代的 C_{3-4} 炔基、任选取代的 C_{4-5} 炔基或任选取代的 C_{5-6} 炔基。

[0526] 在具体实施方案中, R^8 为任选取代的碳环基, 例如, 任选取代的 C_{3-6} 碳环基、任选取代的 C_{3-4} 碳环基、任选取代的 C_{4-5} 碳环基或任选取代的 C_{5-6} 碳环基。

[0527] 在具体实施方案中, R^8 为任选取代的杂环基, 例如, 任选取代的 3-6 元杂环基、任选取代的 3-4 元杂环基、任选取代的 4-5 元杂环基或任选取代的 5-6 元杂环基。

[0528] 在具体实施方案中, R^8 为任选取代的芳基, 例如, 任选取代的苯基。

[0529] 在具体实施方案中, R^8 为任选取代的杂芳基, 例如, 任选取代的 5-至6-元杂芳基。

[0530] 基团 R^9 和 R^{17} 、 R^{Y1} 、 R^{Y2}

[0531] 如本文通常所定义, R^{Y1} 为 $-OR^{17}$ 和 R^{Y2} 为氢, 或 R^{Y1} 为卤素和 R^{Y2} 为氢, 或 R^{Y1} 为卤素和 R^{Y2} 为卤素, 或 R^{Y1} 和 R^{Y2} 一起形成氧代 ($=O$) 基团。

[0532] 在具体实施方案中, R^{Y1} 和 R^{Y2} 一起形成氧代 ($=O$) 基团。

[0533] 在具体实施方案中, R^{Y1} 为 $-OR^{17}$ 和 R^{Y2} 为氢。

[0534] 在具体实施方案中, R^{Y1} 为卤素 (例如, 氟) 和 R^{Y2} 为氢。

[0535] 在具体实施方案中, R^{Y1} 为卤素 (例如, 氟) 和 R^{Y2} 为卤素 (例如, 氟)。

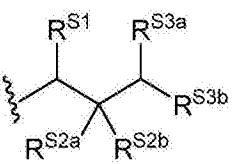
[0536] 如本文通常所定义, R^9 和/或 R^{17} 各自独立地为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、 $-C(=O)R^{Z8}$ 、 $-C(=O)OR^{Z8}$ 、 $-C(=O)N(R^{Z8})_2$ 、氧保护基或碳水化合物, 其中 R^{Z8} 在每种情况下独立地为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基, 或两个 R^{Z8} 基团一起形成任选取代的杂环基或任选取代的杂芳基环。

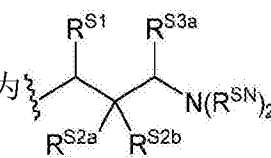
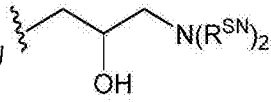
[0537] 在具体实施方案中, R^9 所连接的碳为 (R)-构型。在具体实施方案中, R^9 所连接的碳为 (S)-构型。

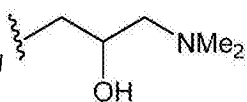
[0538] 在具体实施方案中, R^{17} 所连接的碳为 (R)-构型。在具体实施方案中, R^{17} 所连接的碳为 (S)-构型。

[0539] 在具体实施方案中, R^9 为氢。在具体实施方案中, R^{17} 为氢。

[0540] 在具体实施方案中, R^9 和/或 R^{17} 各自独立地为任选取代的烷基, 例如, 任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{1-2} 烷基、任选取代的 C_{2-3} 烷基、任选取代的 C_{3-4} 烷基、任选取代的 C_{4-5} 烷基或任选取代的 C_{5-6} 烷基, 例如, $-CH_3$ 。

[0541] 在具体实施方案中, R^9 为  , 其中 R^{S1} 、 R^{S2a} 、 R^{S2b} 、 R^{S3a} 和 R^{S3b} 如本文所定义

。在具体实施方案中, R^9 为  在具体实施方案中, R^9 为  。

在具体实施方案中, R^9 为  。

[0542] 在具体实施方案中, R^9 和/或 R^{17} 各自独立地为任选取代的烯基, 例如, 取代或未取代的 C_{2-6} 烯基、取代或未取代的 C_{2-3} 烯基、取代或未取代的 C_{3-4} 烯基、取代或未取代的 C_{4-5} 烯基或取代或未取代的 C_{5-6} 烯基。

[0543] 在具体实施方案中, R^9 和/或 R^{17} 各自独立地为任选取代的炔基, 例如, 取代或未取代的 C_{2-6} 炔基、取代或未取代的 C_{2-3} 炔基、取代或未取代的 C_{3-4} 炔基、取代或未取代的 C_{4-5} 炔基或取代或未取代的 C_{5-6} 炔基。

[0544] 在具体实施方案中, R^9 和/或 R^{17} 各自独立地为任选取代的碳环基, 例如, 取代或未取代的 C_{3-6} 碳环基、取代或未取代的 C_{3-4} 碳环基、取代或未取代的 C_{4-5} 碳环基或取代或未取代的 C_{5-6} 碳环基。

[0545] 在具体实施方案中, R^9 和/或 R^{17} 各自独立地为任选取代的杂环基, 例如, 任选取代的 3-6 元杂环基、任选取代的 3-4 元杂环基、任选取代的 4-5 元杂环基或任选取代的 5-6 元杂环基。

[0546] 在具体实施方案中, R^9 和/或 R^{17} 各自独立地为任选取代的芳基, 例如, 任选取代的苯基。

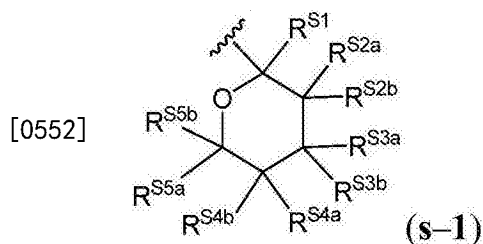
[0547] 在具体实施方案中, R^9 和/或 R^{17} 各自独立地为任选取代的杂芳基, 例如, 任选取代的 5-至6-元杂芳基。

[0548] 在具体实施方案中, R^9 和/或 R^{17} 各自独立地为 $-C(=O)R^{Z8}$ 、 $-C(=O)OR^{Z8}$ 或 $-C(=O)N(R^{Z8})_2$ 。例如, 在具体实施方案中, R^{17} 为 $-C(=O)R^{Z8}$, 其中 R^{Z8} 为任选取代的芳基或任选取代的杂芳基。在具体实施方案中, R^{17} 为 $-C(=O)R^{Z8}$, 其中 R^{Z8} 为任选取代的芳烷基或任选取代的杂芳烷基。

[0549] 在具体实施方案中, R^9 和/或 R^{17} 各自独立地为氧保护基。

[0550] 在具体实施方案中, R^9 和/或 R^{17} 各自独立地为碳水化合物。

[0551] 在具体实施方案中, R^9 和/或 R^{17} 为式 (s-1) 的基团, 其包括碳水化合物, 但也包括任选取代的杂环基:



[0553] 其中:

[0554] R^{S1} 、 R^{S2a} 、 R^{S2b} 、 R^{S3a} 、 R^{S3b} 、 R^{S4a} 、 R^{S4b} 、 R^{S5a} 和 R^{S5b} 各自独立地为氢、任选取代的烷基、 $-OR^{S0}$ 、 $-N(R^{SN})_2$,或其中 R^{S2a} 或 R^{S2b} 可与 R^{S3a} 或 R^{S3b} 一起形成任选取代的稠合杂环;

[0555] R^{S0} 在每种情况下独立地为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基,任选取代的杂环基或氧保护基;和

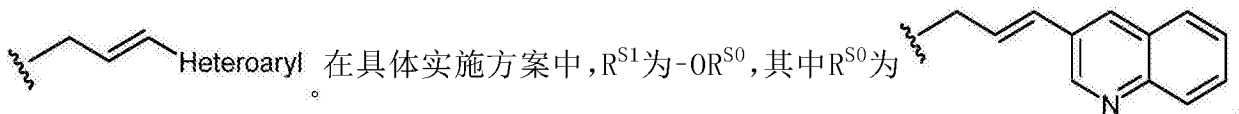
[0556] R^{SN} 在每种情况下独立地为氢、任选取代的烷基或氮保护基;或任选地两个 R^{SN} 与连接原子一起形成杂环。

[0557] 如本文通常所定义, R^{S1} 在每种情况下独立地为氢、任选取代的烷基、 $-OR^{S0}$ 或 $-N(R^{SN})_2$ 。

[0558] 在具体实施方案中, R^{S1} 为氢。

[0559] 在具体实施方案中, R^{S1} 为任选取代的烷基。在具体实施方案中, R^{S1} 为取代的 C_{1-6} 烷基。在具体实施方案中, R^{S1} 为未取代的 C_{1-6} 烷基。在具体实施方案中, R^{S1} 为甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或己基。在具体实施方案中, R^{S1} 为异丙基、异丁基或异戊基。在具体实施方案中, R^{S1} 为异丁基。在具体实施方案中, R^{S1} 为叔丁基。

[0560] 在具体实施方案中, R^{S1} 为 $-OR^{S0}$,其中 R^{S0} 独立地为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的杂环基或氧保护基。在具体实施方案中, R^{S1} 为 $-OH$ 。在具体实施方案中, R^{S1} 为 $-OR^{S0}$,其中 R^{S0} 为任选取代的烷基。在具体实施方案中, R^{S1} 为 $-O$ -甲基、 $-O$ -乙基或 $-O$ -丙基。在具体实施方案中, R^{S1} 为任选取代的 $-O$ -烷基-芳基。在具体实施方案中, R^{S1} 为 $-O$ -Bz。在具体实施方案中, R^{S1} 为任选取代的 $-O$ -烷基-杂芳基。在具体实施方案中, R^{S1} 为任选取代的 $-O$ -烯基-芳基。在具体实施方案中, R^{S1} 为任选取代的 $-O$ -烯基-杂芳基。在具体实施方案中, R^{S1} 为 $-OR^{S0}$,其中 R^{S0} 为 。在具体实施方案中, R^{S1} 为 $-OR^{S0}$,其中 R^{S0} 为



在具体实施方案中, R^{S1} 为 $-OR^{S0}$,其中 R^{S0} 为氧保护基。在具体实施方案中, R^{S1} 为 $-OR^{S0}$,其中 R^{S0} 为羰基。在具体实施方案中, R^{S1} 为 $-OR^{S0}$,其中 R^{S0} 为乙酰基。在具体实施方案中, R^{S1} 为 $-OR^{S0}$,其中 R^{S0} 为任选取代的杂环基。

[0561] 在具体实施方案中, R^{S1} 为 $-N(R^{SN})_2$ 。在具体实施方案中, R^{S1} 为 $-N(R^{SN})_2$,其中各 R^{SN} 相同。在具体实施方案中, R^{S1} 为 $-N(R^{SN})_2$,其中各 R^{SN} 不同。

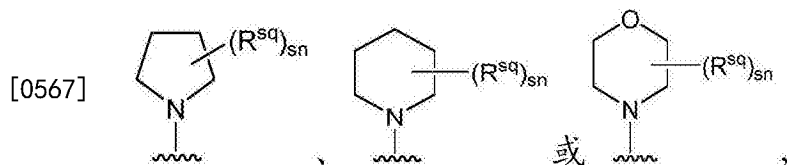
[0562] 在具体实施方案中, R^{S1} 为 $-NH_2$ 。

[0563] 在具体实施方案中, R^{S1} 为 $-NHR^{SN}$ 。在具体实施方案中, R^{S1} 为 $-NHR^{SN}$,其中 R^{SN} 为任选取代的 C_{1-6} 烷基。在具体实施方案中, R^{S1} 为 $-NHR^{SN}$,其中 R^{SN} 为未取代的 C_{1-6} 烷基。在具体实施方案中, R^{S1} 为 $-NHR^{SN}$,其中 R^{SN} 为取代的 C_{1-6} 烷基。在具体实施方案中, R^{S1} 为 $-NH$ -苄基。

[0564] 在具体实施方案中, R^{S1} 为 $-NHR^{SN}$, 其中 R^{SN} 为氮保护基。在具体实施方案中, R^{S1} 为 $-NHfmoc$ 。在具体实施方案中, R^{S1} 为 $-NHboc$ 。

[0565] 在具体实施方案中, R^{S1} 为 $-N(R^{SN})_2$, 其中各 R^{SN} 独立地为任选取代的 C_{1-6} 烷基。在具体实施方案中, R^{S1} 为 $-N(R^{SN})_2$, 其中各 R^{SN} 独立地为未取代的 C_{1-6} 烷基。在具体实施方案中, R^{S1} 为 $-N(CH_3)R^{SN}$, 其中各 R^{SN} 独立地为任选取代的 C_{1-6} 烷基。在具体实施方案中, R^{S1} 为 $-N(CH_3)R^{SN}$, 其中各 R^{SN} 独立地为未取代的 C_{1-6} 烷基。在具体实施方案中, R^{S1} 为 $-N(CH_2CH_3)R^{SN}$, 其中各 R^{SN} 独立地为任选取代的 C_{1-6} 烷基。在具体实施方案中, R^{S1} 为 $-N(CH_2CH_3)R^{SN}$, 其中各 R^{SN} 独立地为未取代的 C_{1-6} 烷基。在具体实施方案中, R^{S1} 为 $-N(R^{SN})_2$, 其中各 R^{SN} 独立地选自甲基、乙基、异丙基、异丁基、异戊基和苄基。

[0566] 在具体实施方案中, R^{S1} 为 $-N(R^{SN})_2$, 其中两个 R^{SN} 基团与连接原子一起形成任选取代的杂环。例如, 在具体实施方案中, R^{S1} 为下式:



[0568] 其中 R^{sq} 如本文所定义和 sn 为 0、1、2 或 3。

[0569] 如上文通常所定义的, R^{S2a} 和 R^{S2b} 在每种情况下独立地为氢、任选取代的烷基、 $-OR^{S0}$ 或 $-N(R^{SN})_2$ 。

[0570] 在具体实施方案中, R^{S2a} 和 R^{S2b} 的至少一个为氢。

[0571] 在具体实施方案中, R^{S2a} 和 R^{S2b} 的至少一个为任选取代的烷基。在具体实施方案中, R^{S2a} 和 R^{S2b} 的至少一个为取代的 C_{1-6} 烷基。在具体实施方案中, R^{S2a} 和 R^{S2b} 的至少一个为未取代的 C_{1-6} 烷基。在具体实施方案中, R^{S2a} 和 R^{S2b} 的至少一个为甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或己基。在具体实施方案中, R^{S2a} 和 R^{S2b} 的至少一个为异丙基、异丁基或异戊基。在具体实施方案中, R^{S2a} 和 R^{S2b} 的至少一个为异丁基。在具体实施方案中, R^{S2a} 和 R^{S2b} 的至少一个为叔丁基。

[0572] 在具体实施方案中, R^{S2a} 和 R^{S2b} 的至少一个为 $-OR^{S0}$, 其中 R^{S0} 独立地为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基, 任选取代的杂环基或氧保护基。在具体实施方案中, R^{S2a} 和 R^{S2b} 的至少一个为 $-OH$ 。在具体实施方案中, R^{S2a} 和 R^{S2b} 的至少一个为 $-OR^{S0}$, 其中 R^{S0} 为任选取代的烷基。在具体实施方案中, R^{S2a} 和 R^{S2b} 的至少一个为 $-O$ -甲基、 $-O$ -乙基或 $-O$ -丙基。在具体实施方案中, R^{S2a} 和 R^{S2b} 的至少一个为任选取代的 $-O$ -烷基-芳基。在具体实施方案中, R^{S2a} 和 R^{S2b} 的至少一个为 $-O$ -Bz。在具体实施方案中, R^{S2a} 和 R^{S2b} 的至少一个为 $-O$ -烷基-杂芳基。在具体实施方案中, R^{S2a} 和 R^{S2b} 的至少一个为任选取代的 $-O$ -烯基-芳基。在具体实施方案中, R^{S2a} 和 R^{S2b} 的至少一个为任选取代的 $-O$ -烯基-杂芳基。在具体实施方案中, R^{S2a} 和 R^{S2b} 的至少一个为 $-OR^{S0}$,

其中 R^{S0} 为 其中 Aryl 为任选取代的芳基。在具体实施方案中, R^{S2a} 和 R^{S2b} 的至少一个为 $-OR^{S0}$, 其中 R^{S0} 为 其中 Heteroaryl 为任选取代的杂芳基。在

具体实施方案中, R^{S2a} 和 R^{S2b} 的至少一个为 $-OR^{S0}$, 其中 R^{S0} 为 在具体

实施方案中, R^{S2a} 和 R^{S2b} 的至少一个为 $-OR^{S0}$, 其中 R^{S0} 为氧保护基。在具体实施方案中, R^{S2a} 和

R^{S2b} 的至少一个为 $-OR^{S0}$,其中 R^{S0} 为羰基。在具体实施方案中, R^{S2a} 和 R^{S2b} 的至少一个为 $-OR^{S0}$,其中 R^{S0} 为乙酰基。在具体实施方案中, R^{S2a} 和 R^{S2b} 的至少一个为 $-OR^{S0}$,其中 R^{S0} 为任选取代的杂环基。

[0573] 在具体实施方案中, R^{S2a} 和 R^{S2b} 的至少一个为 $-N(R^{SN})_2$ 。在具体实施方案中, R^{S2a} 和 R^{S2b} 的至少一个为 $-N(R^{SN})_2$,其中各 R^{SN} 相同。在具体实施方案中, R^{S2a} 和 R^{S2b} 的至少一个为 $-N(R^{SN})_2$,其中各 R^{SN} 不同。

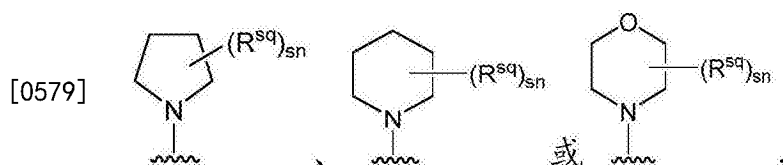
[0574] 在具体实施方案中, R^{S2a} 和 R^{S2b} 的至少一个为 $-NH_2$ 。

[0575] 在具体实施方案中, R^{S2a} 和 R^{S2b} 的至少一个为 $-NHR^{SN}$ 。在具体实施方案中, R^{S2a} 和 R^{S2b} 的至少一个为 $-NHR^{SN}$,其中 R^{SN} 为任选取代的 C_{1-6} 烷基。在具体实施方案中, R^{S2a} 和 R^{S2b} 的至少一个为 $-NHR^{SN}$,其中 R^{SN} 为未取代的 C_{1-6} 烷基。在具体实施方案中, R^{S2a} 和 R^{S2b} 的至少一个为 $-NHR^{SN}$,其中 R^{SN} 为取代的 C_{1-6} 烷基。在具体实施方案中, R^{S2a} 和 R^{S2b} 的至少一个为 $-NH$ -苄基。

[0576] 在具体实施方案中, R^{S2a} 和 R^{S2b} 的至少一个为 $-NHR^{SN}$,其中 R^{SN} 为氮保护基。在具体实施方案中, R^{S2a} 和 R^{S2b} 的至少一个为 $-NHfmoc$ 。在具体实施方案中, R^{S2a} 和 R^{S2b} 的至少一个为 $-NHboc$ 。

[0577] 在具体实施方案中, R^{S2a} 和 R^{S2b} 的至少一个为 $-N(R^{SN})_2$,其中各 R^{SN} 独立地为任选取代的 C_{1-6} 烷基。在具体实施方案中, R^{S2a} 和 R^{S2b} 的至少一个为 $-N(R^{SN})_2$,其中各 R^{SN} 独立地为未取代的 C_{1-6} 烷基。在具体实施方案中, R^{S2a} 和 R^{S2b} 的至少一个为 $-N(CH_3)R^{SN}$,其中各 R^{SN} 独立地为任选取代的 C_{1-6} 烷基。在具体实施方案中, R^{S2a} 和 R^{S2b} 的至少一个为 $-N(CH_3)R^{SN}$,其中各 R^{SN} 独立地为未取代的 C_{1-6} 烷基。在具体实施方案中, R^{S2a} 和 R^{S2b} 的至少一个为 $-N(CH_2CH_3)R^{SN}$,其中各 R^{SN} 独立地为任选取代的 C_{1-6} 烷基。在具体实施方案中, R^{S2a} 和 R^{S2b} 的至少一个为 $-N(CH_2CH_3)R^{SN}$,其中各 R^{SN} 独立地为未取代的 C_{1-6} 烷基。在具体实施方案中, R^{S2a} 和 R^{S2b} 的至少一个为 $-N(R^{SN})_2$,其中各 R^{SN} 独立地选自甲基、乙基、异丙基、异丁基、异戊基和苄基。

[0578] 在具体实施方案中, R^{S2a} 和 R^{S2b} 的至少一个为 $-N(R^{SN})_2$,其中两个 R^{SN} 基团与连接原子一起形成任选取代的杂环。例如,在具体实施方案中, R^{S2a} 和 R^{S2b} 的至少一个为下式:



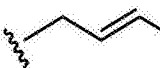
[0580] 其中 R^{sq} 如本文所定义和 sn 为0、1、2或3。

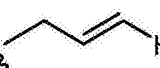
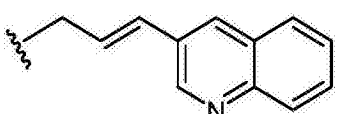
[0581] 如上文通常所定义的, R^{S3a} 和 R^{S3b} 在每种情况下独立地为氢、任选取代的烷基、 $-OR^{S0}$ 或 $-N(R^{SN})_2$ 。

[0582] 在具体实施方案中, R^{S3a} 和 R^{S3b} 的至少一个为氢。

[0583] 在具体实施方案中, R^{S3a} 和 R^{S3b} 的至少一个为任选取代的烷基。在具体实施方案中, R^{S3a} 和 R^{S3b} 的至少一个为取代的 C_{1-6} 烷基。在具体实施方案中, R^{S3a} 和 R^{S3b} 的至少一个为未取代的 C_{1-6} 烷基。在具体实施方案中, R^{S3a} 和 R^{S3b} 的至少一个为甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或己基。在具体实施方案中, R^{S3a} 和 R^{S3b} 的至少一个为异丙基、异丁基或异戊基。在具体实施方案中, R^{S3a} 和 R^{S3b} 的至少一个为异丁基。在具体实施方案中, R^{S3a} 和 R^{S3b} 的至少一个为叔丁基。

[0584] 在具体实施方案中, R^{S3a} 和 R^{S3b} 的至少一个为 $-OR^{S0}$,其中 R^{S0} 独立地为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的杂环基或氧保护基。在具体实施方案中,

案中, R^{S3a} 和 R^{S3b} 的至少一个为 $-OH$ 。在具体实施方案中, R^{S3a} 和 R^{S3b} 的至少一个为 $-OR^{S0}$, 其中 R^{S0} 为任选取代的烷基。在具体实施方案中, R^{S3a} 和 R^{S3b} 的至少一个为 $-O$ -甲基、 $-O$ -乙基或 $-O$ -丙基。在具体实施方案中, R^{S3a} 和 R^{S3b} 的至少一个为任选取代的 $-O$ -烷基-芳基。在具体实施方案中, R^{S3a} 和 R^{S3b} 的至少一个为 $-O$ -Bz。在具体实施方案中, R^{S3a} 和 R^{S3b} 的至少一个为 $-O$ -烷基-杂芳基。在具体实施方案中, R^{S3a} 和 R^{S3b} 的至少一个为任选取代的 $-O$ -烯基-芳基。在具体实施方案中, R^{S3a} 和 R^{S3b} 的至少一个为任选取代的 $-O$ -烯基-杂芳基。在具体实施方案中, R^{S3a} 和 R^{S3b} 的至少一个为 $-OR^{S0}$, 其中 R^{S0} 为  其中 Aryl 为任选取代的芳基。在具体实施方案中,

R^{S3a} 和 R^{S3b} 的至少一个为 $-OR^{S0}$, 其中 R^{S0} 为  其中 Heteroaryl 为任选取代的杂芳基。在具体实施方案中, R^{S2a} 和 R^{S3b} 的至少一个为 $-OR^{S0}$, 其中 R^{S0} 为  在具体实施方案中, R^{S3a} 和 R^{S3b} 的至少一个为 $-OR^{S0}$, 其中 R^{S0} 为氧保

护基。在具体实施方案中, R^{S3a} 和 R^{S3b} 的至少一个为 $-OR^{S0}$, 其中 R^{S0} 为羰基。在具体实施方案中, R^{S3a} 和 R^{S3b} 的至少一个为 $-OR^{S0}$, 其中 R^{S0} 为乙酰基。在具体实施方案中, R^{S3a} 和 R^{S3b} 的至少一个为 $-OR^{S0}$, 其中 R^{S0} 为任选取代的杂环基。

[0585] 在具体实施方案中, R^{S3a} 和 R^{S3b} 的至少一个为 $-N(R^{SN})_2$ 。在具体实施方案中, R^{S3a} 和 R^{S3b} 的至少一个为 $-N(R^{SN})_2$, 其中各 R^{SN} 相同。在具体实施方案中, R^{S3a} 和 R^{S3b} 的至少一个为 $-N(R^{SN})_2$, 其中各 R^{SN} 不同。

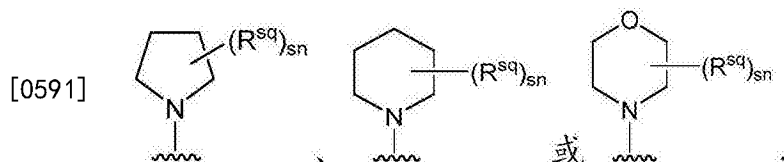
[0586] 在具体实施方案中, R^{S3a} 和 R^{S3b} 的至少一个为 $-NH_2$ 。

[0587] 在具体实施方案中, R^{S3a} 和 R^{S3b} 的至少一个为 $-NHR^{SN}$ 。在具体实施方案中, R^{S3a} 和 R^{S3b} 的至少一个为 $-NHR^{SN}$, 其中 R^{SN} 为任选取代的 C_{1-6} 烷基。在具体实施方案中, R^{S3a} 和 R^{S3b} 的至少一个为 $-NHR^{SN}$, 其中 R^{SN} 为未取代的 C_{1-6} 烷基。在具体实施方案中, R^{S3a} 和 R^{S3b} 的至少一个为 $-NHR^{SN}$, 其中 R^{SN} 为取代的 C_{1-6} 烷基。在具体实施方案中, R^{S3a} 和 R^{S3b} 的至少一个为 $-NH$ -苄基。

[0588] 在具体实施方案中, R^{S3a} 和 R^{S3b} 的至少一个为 $-NHR^{SN}$, 其中 R^{SN} 为氮保护基。在具体实施方案中, R^{S3a} 和 R^{S3b} 的至少一个为 $-NHfmoc$ 。在具体实施方案中, R^{S3a} 和 R^{S3b} 的至少一个为 $-NHBoc$ 。

[0589] 在具体实施方案中, R^{S3a} 和 R^{S3b} 的至少一个为 $-N(R^{SN})_2$, 其中 R^{SN} 各自独立地为任选取代的 C_{1-6} 烷基。在具体实施方案中, R^{S3a} 和 R^{S3b} 的至少一个为 $-N(R^{SN})_2$, 其中 R^{SN} 各自独立地为未取代的 C_{1-6} 烷基。在具体实施方案中, R^{S4a} 和 R^{S4b} 的至少一个为 $-N(CH_3)R^{SN}$, 其中 R^{SN} 各自独立地为任选取代的 C_{1-6} 烷基。在具体实施方案中, R^{S3a} 和 R^{S3b} 的至少一个为 $-N(CH_3)R^{SN}$, 其中 R^{SN} 各自独立地为未取代的 C_{1-6} 烷基。在具体实施方案中, R^{S3a} 和 R^{S3b} 的至少一个为 $-N(CH_2CH_3)R^{SN}$, 其中 R^{SN} 各自独立地为任选取代的 C_{1-6} 烷基。在具体实施方案中, R^{S3a} 和 R^{S3b} 的至少一个为 $-N(CH_2CH_3)R^{SN}$, 其中 R^{SN} 各自独立地为未取代的 C_{1-6} 烷基。在具体实施方案中, R^{S3a} 和 R^{S3b} 的至少一个为 $-N(R^{SN})_2$, 其中 R^{SN} 各自独立地选自甲基、乙基、异丙基、异丁基、异戊基和苄基。

[0590] 在具体实施方案中, R^{S3a} 和 R^{S3b} 的至少一个为 $-N(R^{SN})_2$, 其中两个 R^{SN} 基团与连接原子一起形成任选取代的杂环。例如, 在具体实施方案中, R^{S3a} 和 R^{S3b} 的至少一个为下式:



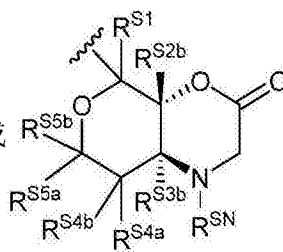
[0592] 其中 R^{sq} 如本文所定义和 sn 为0、1、2或3。

[0593] 在具体实施方案中, R^{S2a} 或 R^{S2b} 与 R^{S3a} 或 R^{S3b} 一起形成任选取代的稠合杂环。在具体实施方案中, R^{S2a} 与 R^{S3a} 一起形成任选取代的稠合杂环。在具体实施方案中, R^{S2b} 与 R^{S3b} 一起形成任选取代的稠合杂环。在具体实施方案中, R^{S2a} 与 R^{S3b} 一起形成任选取代的稠合杂环。在具体实施方案中, R^{S2b} 与 R^{S3a} 一起形成任选取代的稠合杂环。

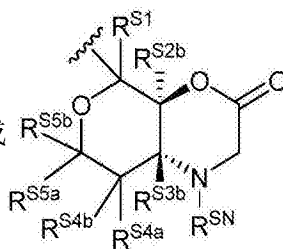
[0594] 在具体实施方案中, R^{S2a} 或 R^{S2b} 与 R^{S3a} 或 R^{S3b} 一起形成任选取代的稠合吡咯烷。在具体实施方案中, R^{S2a} 或 R^{S2b} 与 R^{S3a} 或 R^{S3b} 一起形成任选取代的稠合哌啶。在具体实施方案中, R^{S2a} 或 R^{S2b} 与 R^{S3a} 或 R^{S3b} 一起形成任选取代的稠合哌啶酮。在具体实施方案中, R^{S2a} 或 R^{S2b} 与 R^{S3a} 或 R^{S3b} 一起形成任选取代的稠合哌嗪。在具体实施方案中, R^{S2a} 或 R^{S2b} 与 R^{S3a} 或 R^{S3b} 一起形成任选取代的稠合哌嗪酮。在具体实施方案中, R^{S2a} 或 R^{S2b} 与 R^{S3a} 或 R^{S3b} 一起形成任选取代的稠合吗啉。在具体实施方案中, R^{S2a} 或 R^{S2b} 与 R^{S3a} 或 R^{S3b} 一起形成任选取代的稠合吗啉酮。

[0595] 在具体实施方案中, R^{S2a} 或 R^{S2b} 与 R^{S3a} 或 R^{S3b} 一起形成任选取代的稠合吡咯烷;和 R^{SN} 为甲基。在具体实施方案中, R^{S2a} 或 R^{S2b} 与 R^{S3a} 或 R^{S3b} 一起形成任选取代的稠合哌啶;和 R^{SN} 为甲基。在具体实施方案中, R^{S2a} 或 R^{S2b} 与 R^{S3a} 或 R^{S3b} 一起形成任选取代的稠合哌啶酮;和 R^{SN} 为甲基。在具体实施方案中, R^{S2a} 或 R^{S2b} 与 R^{S3a} 或 R^{S3b} 一起形成任选取代的稠合哌嗪;和 R^{SN} 为甲基。在具体实施方案中, R^{S2a} 或 R^{S2b} 与 R^{S3a} 或 R^{S3b} 一起形成任选取代的稠合哌嗪酮;和 R^{SN} 为甲基。在具体实施方案中, R^{S2a} 或 R^{S2b} 与 R^{S3a} 或 R^{S3b} 一起形成任选取代的稠合吗啉;和 R^{SN} 为甲基。在具体实施方案中, R^{S2a} 或 R^{S2b} 与 R^{S3a} 或 R^{S3b} 一起形成任选取代的稠合吗啉酮;和 R^{SN} 为甲基。

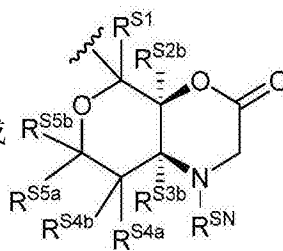
[0596] 在具体实施方案中, R^{S2a} 与 R^{S3a} 一起形成



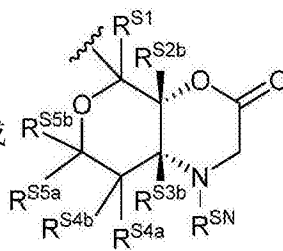
[0597] 在具体实施方案中, R^{S2a} 与 R^{S3a} 一起形成



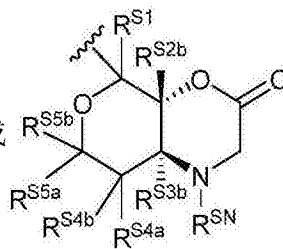
[0598] 在具体实施方案中, R^{S2a} 与 R^{S3a} 一起形成



[0599] 在具体实施方案中, R^{S2a} 与 R^{S3a} 一起形成

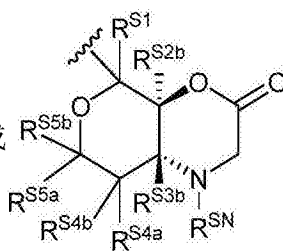


[0600] 在具体实施方案中, R^{S2a} 与 R^{S3a} 一起形成



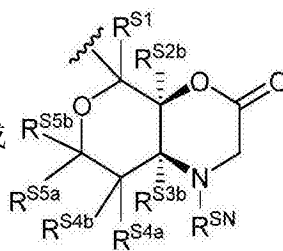
和 R^{SN} 为甲基。

[0601] 在具体实施方案中, R^{S2a} 与 R^{S3a} 一起形成



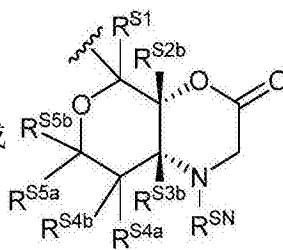
和 R^{SN} 为甲基。

[0602] 在具体实施方案中, R^{S2a} 与 R^{S3a} 一起形成



和 R^{SN} 为甲基。

[0603] 在具体实施方案中, R^{S2a} 与 R^{S3a} 一起形成



和 R^{SN} 为甲基。

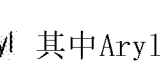
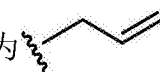
[0604] 如上文通常所定义的, R^{S4a} 和 R^{S4b} 在每种情况下独立地为氢、任选取代的烷基、 $-OR^{S0}$ 或 $-N(R^{SN})_2$ 。

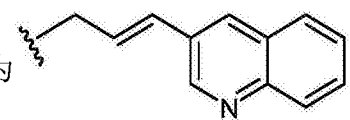
[0605] 在具体实施方案中, R^{S4a} 和 R^{S4b} 的至少一个为氢。

[0606] 在具体实施方案中, R^{S4a} 和 R^{S4b} 的至少一个为任选取代的烷基。在具体实施方案中, R^{S4a} 和 R^{S4b} 的至少一个为取代的 C_{1-6} 烷基。在具体实施方案中, R^{S4a} 和 R^{S4b} 的至少一个为未取代的 C_{1-6} 烷基。在具体实施方案中, R^{S4a} 和 R^{S4b} 的至少一个为甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或己基。在具体实施方案中, R^{S4a} 和 R^{S4b} 的至少一个为异丙基、异丁基或异戊基。在具体实施方案中, R^{S4a} 和 R^{S4b} 的至少一个为异丁基。在具体实施方案中, R^{S4a} 和 R^{S4b} 的至少一个为叔丁基。

[0607] 在具体实施方案中, R^{S4a} 和 R^{S4b} 的至少一个为 $-OR^{S0}$, 其中 R^{S0} 独立地为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的烷基、任选取代的杂环基或氧保护基。在具体实施方案中, R^{S4a} 和 R^{S4b} 的至少一个为 $-OH$ 。在具体实施方案中, R^{S4a} 和 R^{S4b} 的至少一个为 $-OR^{S0}$, 其中

R^{S0} 为任选取代的烷基。在具体实施方案中, R^{S4a} 和 R^{S4b} 的至少一个为-O-甲基、-O-乙基或-O-丙基。在具体实施方案中, R^{S4a} 和 R^{S4b} 的至少一个为任选取代的-O-烷基-芳基。在具体实施方案中, R^{S4a} 和 R^{S4b} 的至少一个为-O-Bz。在具体实施方案中, R^{S4a} 和 R^{S4b} 的至少一个为-OR^{S0},其中

R^{S0} 为,其中Aryl为任选取代的芳基。在具体实施方案中, R^{S4a} 和 R^{S4b} 的至少一个为-OR^{S0},其中 R^{S0} 为,其中Heteroaryl为任选取代的杂芳基。在具体

实施方案中, R^{S4a} 和 R^{S4b} 的至少一个为-OR^{S0},其中 R^{S0} 为。在具体实施

方案中, R^{S4a} 和 R^{S4b} 的至少一个为-OR^{S0},其中 R^{S0} 为氧保护基。在具体实施方案中, R^{S4a} 和 R^{S4b} 的至少一个为-OR^{S0},其中 R^{S0} 为羰基。在具体实施方案中, R^{S4a} 和 R^{S4b} 的至少一个为-OR^{S0},其中 R^{S0} 为乙酰基。在具体实施方案中, R^{S4a} 和 R^{S4b} 的至少一个为-OR^{S0},其中 R^{S0} 为任选取代的杂环基。

[0608] 在具体实施方案中, R^{S4a} 和 R^{S4b} 的至少一个为-N(R^{SN})₂。在具体实施方案中, R^{S4a} 和 R^{S4b} 的至少一个为-N(R^{SN})₂,其中各 R^{SN} 相同。在具体实施方案中, R^{S4a} 和 R^{S4b} 的至少一个为-N(R^{SN})₂,其中各 R^{SN} 不同。

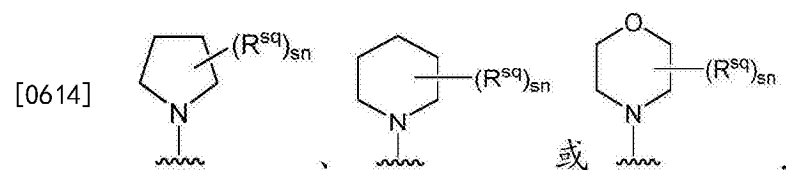
[0609] 在具体实施方案中, R^{S4a} 和 R^{S4b} 的至少一个为-NH₂。

[0610] 在具体实施方案中, R^{S4a} 和 R^{S4b} 的至少一个为-NHR^{SN}。在具体实施方案中, R^{S4a} 和 R^{S4b} 的至少一个为-NHR^{SN},其中 R^{SN} 为任选取代的C₁₋₆烷基。在具体实施方案中, R^{S4a} 和 R^{S4b} 的至少一个为-NHR^{SN},其中 R^{SN} 为未取代的C₁₋₆烷基。在具体实施方案中, R^{S4a} 和 R^{S4b} 的至少一个为-NHR^{SN},其中 R^{SN} 为取代的C₁₋₆烷基。在具体实施方案中, R^{S4a} 和 R^{S4b} 的至少一个为-NH-苄基。

[0611] 在具体实施方案中, R^{S4a} 和 R^{S4b} 的至少一个为-NHR^{SN},其中 R^{SN} 为氮保护基。在具体实施方案中, R^{S4a} 和 R^{S4b} 的至少一个为-NHFmoc。在具体实施方案中, R^{S4a} 和 R^{S4b} 的至少一个为-NHBoc。

[0612] 在具体实施方案中, R^{S4a} 和 R^{S4b} 的至少一个为-N(R^{SN})₂,其中 R^{SN} 各自独立地为任选取代的C₁₋₆烷基。在具体实施方案中, R^{S4a} 和 R^{S4b} 的至少一个为-N(R^{SN})₂,其中 R^{SN} 各自独立地为未取代的C₁₋₆烷基。在具体实施方案中, R^{S4a} 和 R^{S4b} 的至少一个为-N(CH₃) R^{SN} ,其中 R^{SN} 各自独立地为任选取代的C₁₋₆烷基。在具体实施方案中, R^{S4a} 和 R^{S4b} 的至少一个为-N(CH₃) R^{SN} ,其中 R^{SN} 各自独立地为未取代的C₁₋₆烷基。在具体实施方案中, R^{S4a} 和 R^{S4b} 的至少一个为-N(CH₂CH₃) R^{SN} ,其中 R^{SN} 各自独立地为任选取代的C₁₋₆烷基。在具体实施方案中, R^{S4a} 和 R^{S4b} 的至少一个为-N(CH₂CH₃) R^{SN} ,其中 R^{SN} 各自独立地为未取代的C₁₋₆烷基。在具体实施方案中, R^{S4a} 和 R^{S4b} 的至少一个为-N(R^{SN})₂,其中 R^{SN} 各自独立地选自甲基、乙基、异丙基、异丁基、异戊基和苄基。

[0613] 在具体实施方案中, R^{S4a} 和 R^{S4b} 的至少一个为-N(R^{SN})₂,其中两个 R^{SN} 基团与连接原子一起形成任选取代的杂环。例如,在具体实施方案中, R^{S4a} 和 R^{S4b} 的至少一个为下式:



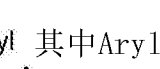
[0615] 其中 R^{sq} 如本文所定义和sn为0、1、2或3。

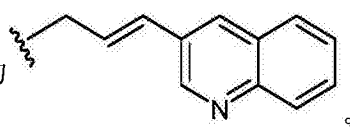
[0616] 如上文通常所定义的, R^{S5a} 和 R^{S5b} 在每种情况下独立地为氢、任选取代的烷基、-OR^{S0}

或-N(R^{SN})₂。

[0617] 在具体实施方案中,R^{S5a}和R^{S5b}的至少一个为氢。

[0618] 在具体实施方案中,R^{S5a}和R^{S5b}的至少一个为任选取代的烷基。在具体实施方案中,R^{S5a}和R^{S5b}的至少一个为取代的C₁₋₆烷基。在具体实施方案中,R^{S5a}和R^{S5b}的至少一个为未取代的C₁₋₆烷基。在具体实施方案中,R^{S5a}和R^{S5b}的至少一个为甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或己基。在具体实施方案中,R^{S5a}和R^{S5b}的至少一个为异丙基、异丁基或异戊基。在具体实施方案中,R^{S5a}和R^{S5b}的至少一个为异丁基。在具体实施方案中,R^{S5a}和R^{S5b}的至少一个为叔丁基。在具体实施方案中,R^{S5a}和R^{S5b}的至少一个为烷氧基烷基,例如-CH₂OMe、-CH₂OEt或-CH₂OBn。在具体实施方案中,R^{S5a}和R^{S5b}的至少一个为-CH₂OH。在具体实施方案中,R^{S5a}和R^{S5b}的至少一个为-CH₂OBz。在具体实施方案中,R^{S5a}和R^{S5b}的至少一个为-CH₂OPG,其中PG为氧保护基。在具体实施方案中,R^{S5a}和R^{S5b}的至少一个为氨基烷基,例如-CH₂NHMe、-CH₂NMe₂或-CH₂NHBn。在具体实施方案中,R^{S5a}和R^{S5b}的至少一个为-CH₂NH₂。在具体实施方案中,R^{S5a}和R^{S5b}的至少一个为-CH₂NHPG,其中PG为氮保护基。

[0619] 在具体实施方案中,R^{S5a}和R^{S5b}的至少一个为-OR^{S0},其中R^{S0}独立地为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的烷基、任选取代的杂环基或氧保护基。在具体实施方案中,R^{S5a}和R^{S5b}的至少一个为-OH。在具体实施方案中,R^{S5a}和R^{S5b}的至少一个为-OR^{S0},其中R^{S0}为任选取代的烷基。在具体实施方案中,R^{S5a}和R^{S5b}的至少一个为-O-甲基、-O-乙基或-O-丙基。在具体实施方案中,R^{S5a}和R^{S5b}的至少一个为任选取代的-O-烷基-芳基。在具体实施方案中,R^{S5a}和R^{S5b}的至少一个为-O-Bz。在具体实施方案中,R^{S5a}和R^{S5b}的至少一个为-OR^{S0},其中R^{S0}为,其中Aryl为任选取代的芳基。在具体实施方案中,R^{S5a}和R^{S5b}的至少一个为-OR^{S0},其中R^{S0}为,其中Heteroaryl为任选取代的杂芳基。在具体

实施方案中,R^{S5a}和R^{S5b}的至少一个为-OR^{S0},其中R^{S0}为。在具体实施

方案中,R^{S5a}和R^{S5b}的至少一个为-OR^{S0},其中R^{S0}为氧保护基。在具体实施方案中,R^{S5a}和R^{S5b}的至少一个为-OR^{S0},其中R^{S0}为羰基。在具体实施方案中,R^{S5a}和R^{S5b}的至少一个为-OR^{S0},其中R^{S0}为乙酰基。在具体实施方案中,R^{S5a}和R^{S5b}的至少一个为-OR^{S0},其中R^{S0}为任选取代的杂环基。

[0620] 在具体实施方案中,R^{S5a}和R^{S5b}的至少一个为-N(R^{SN})₂。在具体实施方案中,R^{S5a}和R^{S5b}的至少一个为-N(R^{SN})₂,其中各R^{SN}相同。在具体实施方案中,R^{S5a}和R^{S5b}的至少一个为-N(R^{SN})₂,其中各R^{SN}不同。

[0621] 在具体实施方案中,R^{S5a}和R^{S5b}的至少一个为-NH₂。

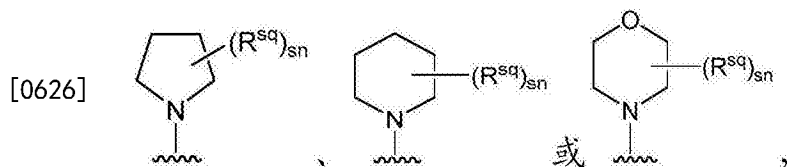
[0622] 在具体实施方案中,R^{S5a}和R^{S5b}的至少一个为-NHR^{SN}。在具体实施方案中,R^{S5a}和R^{S5b}的至少一个为-NHR^{SN},其中R^{SN}为任选取代的C₁₋₆烷基。在具体实施方案中,R^{S5a}和R^{S5b}的至少一个为-NHR^{SN},其中R^{SN}为未取代的C₁₋₆烷基。在具体实施方案中,R^{S5a}和R^{S5b}的至少一个实例为-NHR^{SN},其中R^{SN}为取代的C₁₋₆烷基。在具体实施方案中,R^{S5a}和R^{S5b}的至少一个为-NH-苄基。

[0623] 在具体实施方案中,R^{S5a}和R^{S5b}的至少一个为-NHR^{SN},其中R^{SN}为氮保护基。在具体实施方案中,R^{S4a}和R^{S4b}的至少一个为-NHFmoc。在具体实施方案中,R^{S5a}和R^{S5b}的至少一个为-

NHBoc。

[0624] 在具体实施方案中, R^{S5a} 和 R^{S5b} 的至少一个为 $-N(R^{SN})_2$, 其中 R^{SN} 各自独立地为任选取代的 C_{1-6} 烷基。在具体实施方案中, R^{S5a} 和 R^{S5b} 的至少一个为 $-N(R^{SN})_2$, 其中 R^{SN} 各自独立地为未取代的 C_{1-6} 烷基。在具体实施方案中, R^{S5a} 和 R^{S5b} 的至少一个为 $-N(CH_3)R^{SN}$, 其中 R^{SN} 各自独立地为任选取代的 C_{1-6} 烷基。在具体实施方案中, R^{S5a} 和 R^{S5b} 的至少一个为 $-N(CH_3)R^{SN}$, 其中 R^{SN} 各自独立地为未取代的 C_{1-6} 烷基。在具体实施方案中, R^{S5a} 和 R^{S5b} 的至少一个为 $-N(CH_2CH_3)R^{SN}$, 其中 R^{SN} 各自独立地为任选取代的 C_{1-6} 烷基。在具体实施方案中, R^{S5a} 和 R^{S5b} 的至少一个为 $-N(CH_2CH_3)R^{SN}$, 其中 R^{SN} 各自独立地为未取代的 C_{1-6} 烷基。在具体实施方案中, R^{S5a} 和 R^{S5b} 的至少一个为 $-N(R^{SN})_2$, 其中 R^{SN} 各自独立地选自甲基、乙基、异丙基、异丁基、异戊基和苄基。

[0625] 在具体实施方案中, R^{S5a} 和 R^{S5b} 的至少一个为 $-N(R^{SN})_2$, 其中两个 R^{SN} 基团与连接原子一起形成任选取代的杂环。例如, 在具体实施方案中, R^{S5a} 和 R^{S5b} 的至少一个为下式:

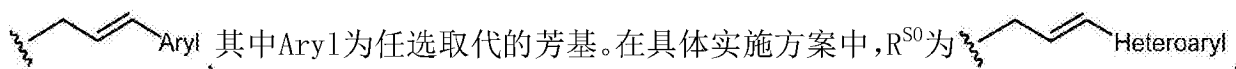


[0627] 其中 R^{sq} 如本文所定义和 sn 为 0、1、2 或 3。

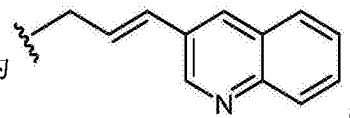
[0628] 如本文所用, R^{sq} 各情况下独立地为卤素、任选取代的烷基、 $-OR^{S01}$ 或 $-N(R^{SN1})_2$, 其中 R^{S01} 独立地为氢、任选取代的烷基或氧保护基; 和 R^{SN1} 独立地为氢、任选取代的烷基或氮保护基; 或任选地两个 R^{SN1} 与其连接原子一起形成任选取代的杂环。

[0629] 如本文通常所定义, R^{S0} 在每种情况下独立地为氢、任选取代的烷基、羰基、任选取代的杂环基或氧保护基。

[0630] 在具体实施方案中, R^{S0} 为氢。在具体实施方案中, R^{S0} 为任选取代的烷基。在具体实施方案中, R^{S0} 为任选取代的 C_{1-6} 烷基。在具体实施方案中, R^{S0} 为甲基、乙基或丙基。在具体实施方案中, R^{S0} 为任选取代的芳烷基, 例如, 任选取代的苄基 (Bn)。在具体实施方案中, R^{S0} 为任选取代的杂环基。在具体实施方案中, R^{S0} 为羰基。在具体实施方案中, R^{S0} 为 $-C(=O)CH_3$ (乙酰基, Ac)。在具体实施方案中, R^{S0} 为 $-C(=O)Ph$ (苯甲酰基, Bz)。在具体实施方案中, R^{S0} 为



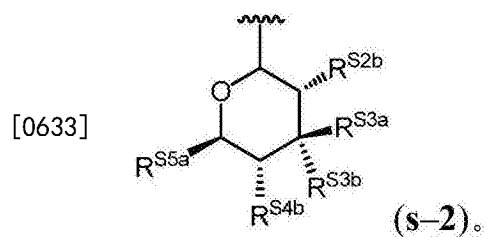
其中 Heteroaryl 为任选取代的杂芳基。在具体实施方案中, R^{S0} 为



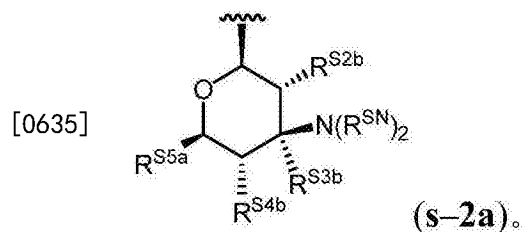
在具体实施方案中, R^{S0} 为氧保护基。

[0631] 如本文通常所定义, R^{SN} 在每种情况下独立地为氢、任选取代的烷基、任选取代的杂环基或氮保护基; 或任选地两个 R^{SN} 与连接原子一起形成任选取代的杂环。在具体实施方案中, R^{SN} 为氢。在具体实施方案中, R^{SN} 为任选取代的烷基。在具体实施方案中, R^{SN} 为任选取代的 C_{1-6} 烷基。在具体实施方案中, R^{SN} 为甲基、乙基或丙基。在具体实施方案中, R^{SN} 为任选取代的芳烷基, 例如, 任选取代的苄基 (Bn)。在具体实施方案中, R^{SN} 为任选取代的杂环基。在具体实施方案中, R^{SN} 为羰基。在具体实施方案中, R^{SN} 为羰基。在具体实施方案中, R^{SN} 为 $-C(=O)CH_3$ (乙酰基, Ac)。在具体实施方案中, R^{SN} 为 $-C(=O)Ph$ (苯甲酰基, Bz)。在具体实施方案中, R^{SN} 为氮保护基。

[0632] 在具体实施方案中, R^9 和/或 R^{17} 为式(s-2):

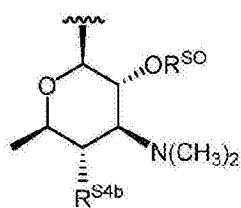


[0634] 在具体实施方案中, R^9 和/或 R^{17} 为式(s-2a):

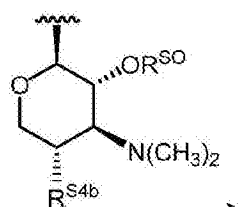


[0636] 在具体实施方案中, R^9 和/或 R^{17} 为下式中的一个:

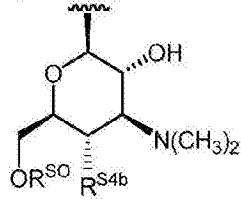
[0637]



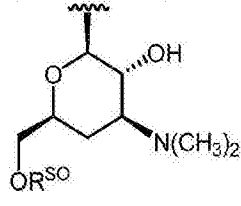
(s-2a-i)



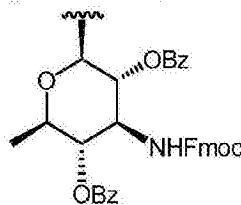
(s-2a-ii)



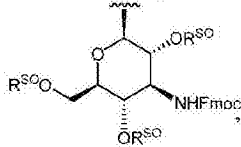
(s-2a-iii-1)



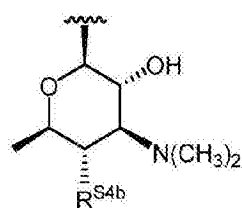
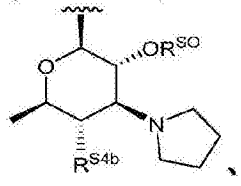
(s-2a-iii-5)



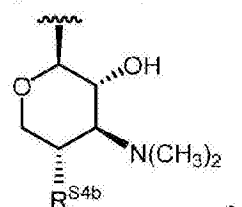
(s-2a-iv-2)



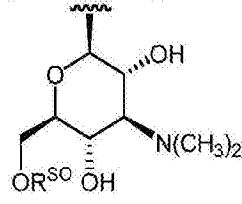
(s-2a-iv-6)



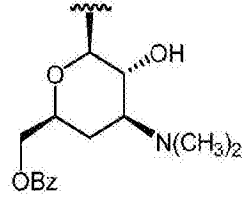
(s-2a-i-1)



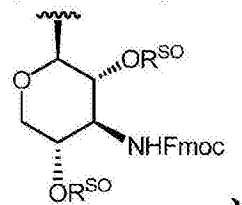
(s-2a-ii-1)



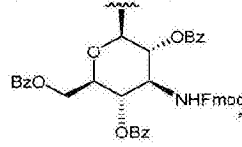
(s-2a-iii-2)



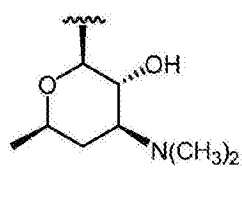
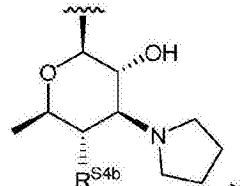
(s-2a-iii-6)



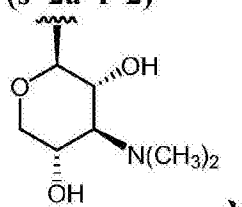
(s-2a-iv-3)



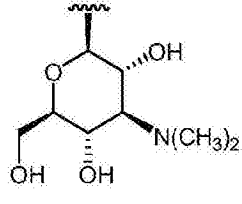
(s-2a-iv-7)



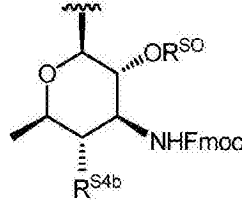
(s-2a-i-2)



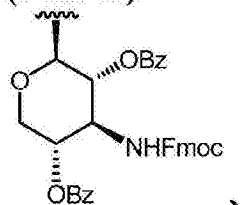
(s-2a-ii-2)



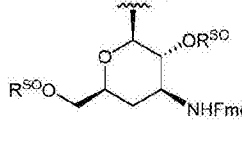
(s-2a-iii-3)



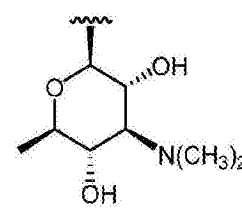
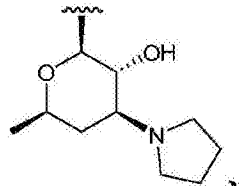
(s-2a-iv)



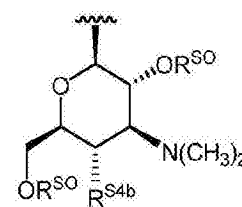
(s-2a-iv-4)



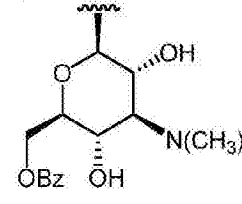
(s-2a-iv-8)



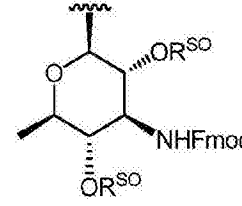
(s-2a-i-3)



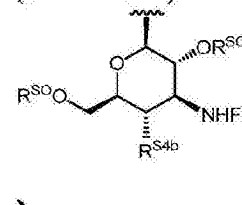
(s-2a-iii)



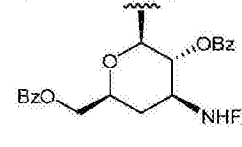
(s-2a-iii-4)



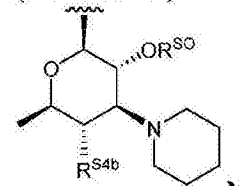
(s-2a-iv-1)



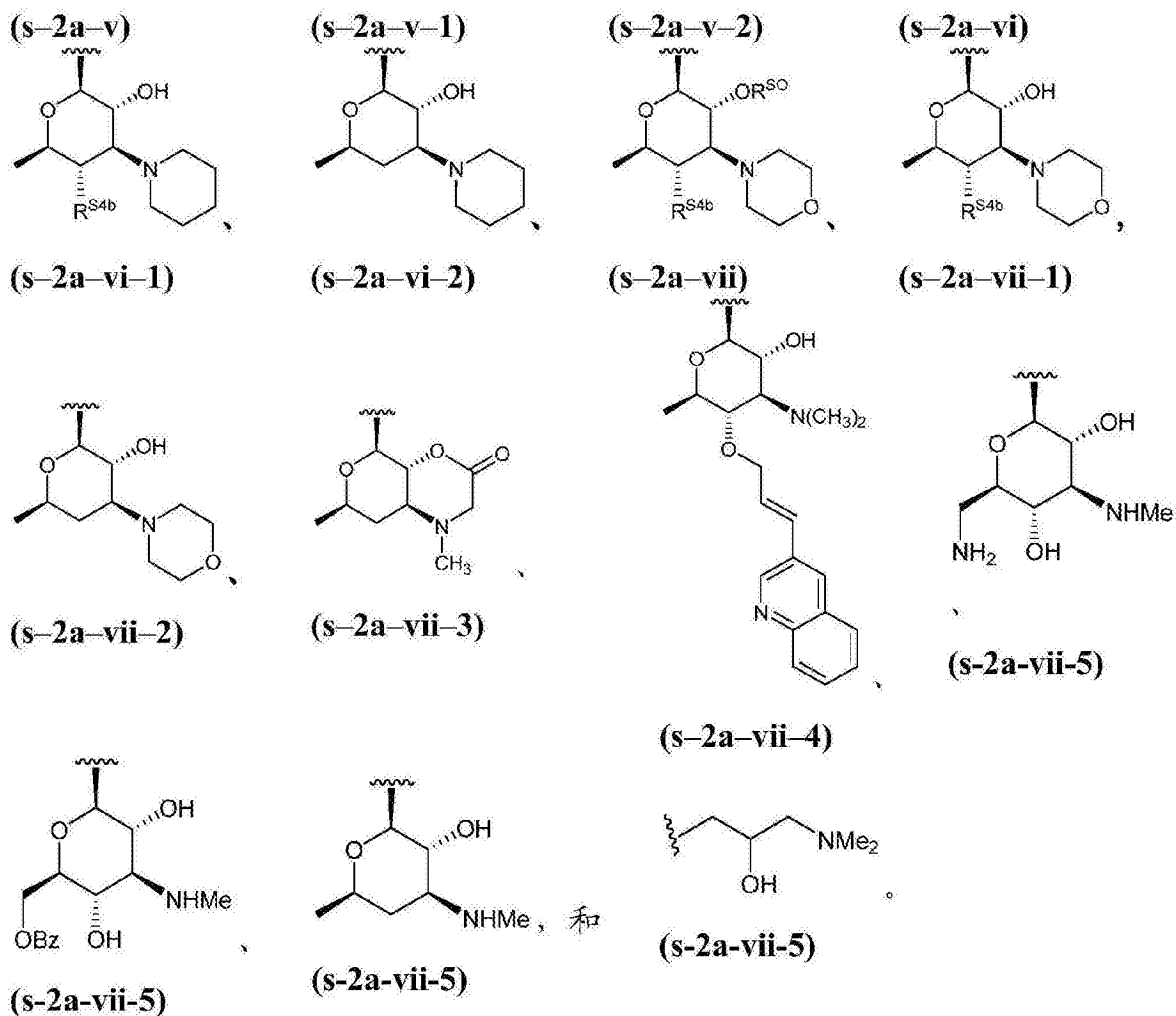
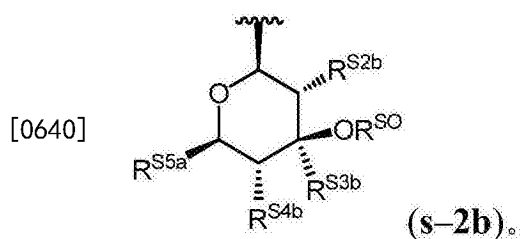
(s-2a-iv-5)



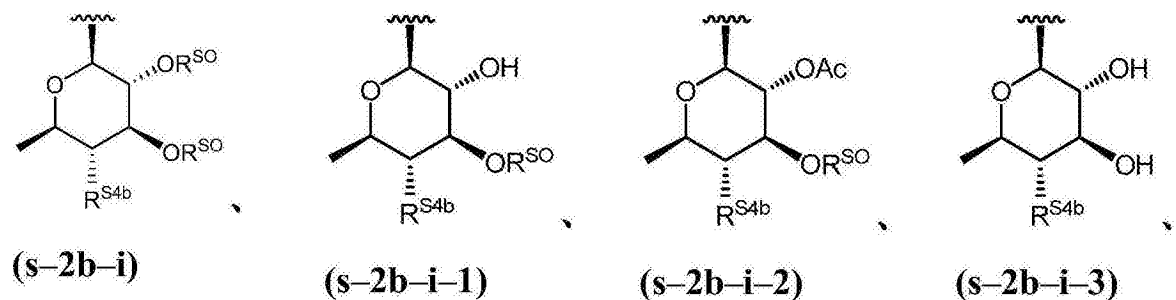
(s-2a-iv-9)

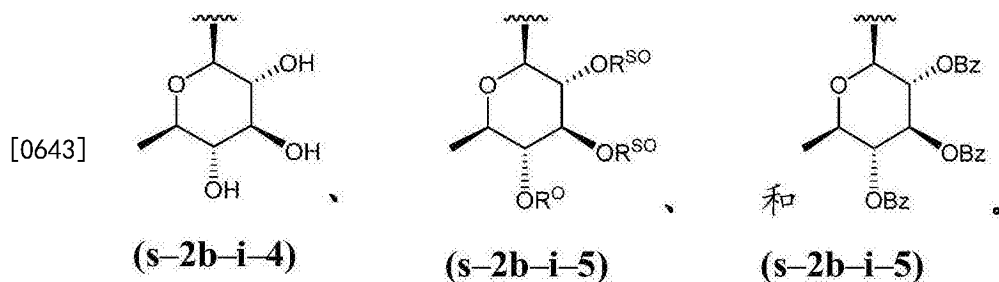


[0638]

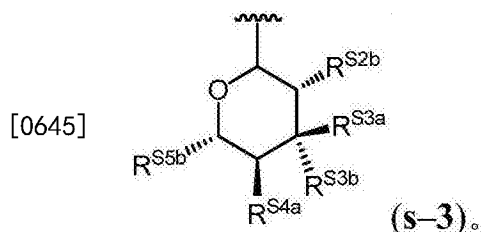
[0639] 在具体实施方案中, R^9 和/或 R^{17} 为式(s-2b):[0641] 在具体实施方案中, R^9 和/或 R^{17} 为下式中的一个:

[0642]

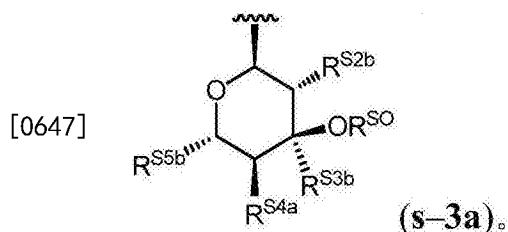




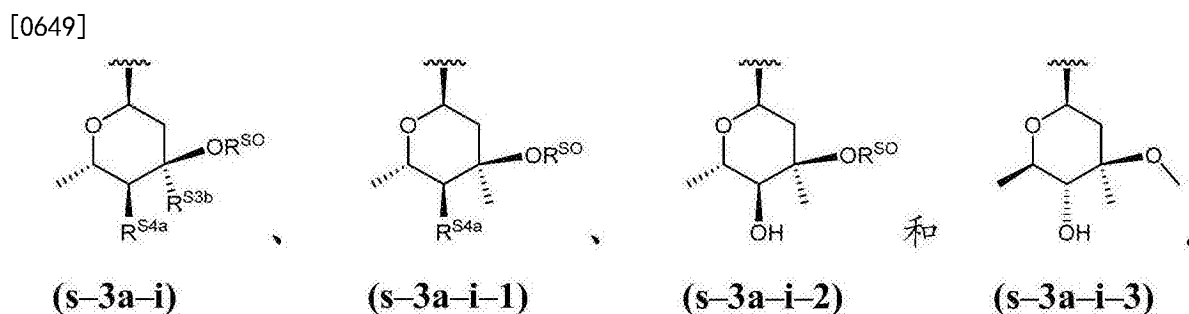
[0644] 在具体实施方案中, R^9 和/或 R^{17} 为式(s-3):



[0646] 在具体实施方案中, R^9 和/或 R^{17} 为式(s-3a):

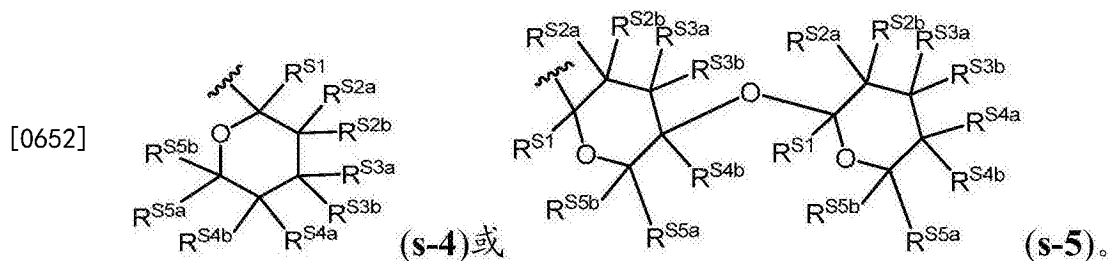


[0648] 在具体实施方案中, R^9 和/或 R^{17} 为下式中的一个:



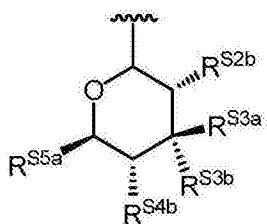
[0650] 在具体实施方案中, R^{S0} 为任选取代的杂环基。

[0651] 例如,在具体实施方案中, R^{S0} 为下式:

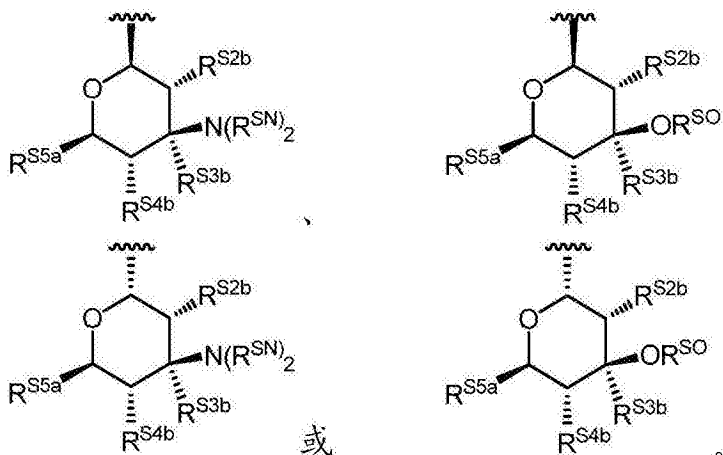


[0653] 在具体实施方案中, R^{S0} 为下式:

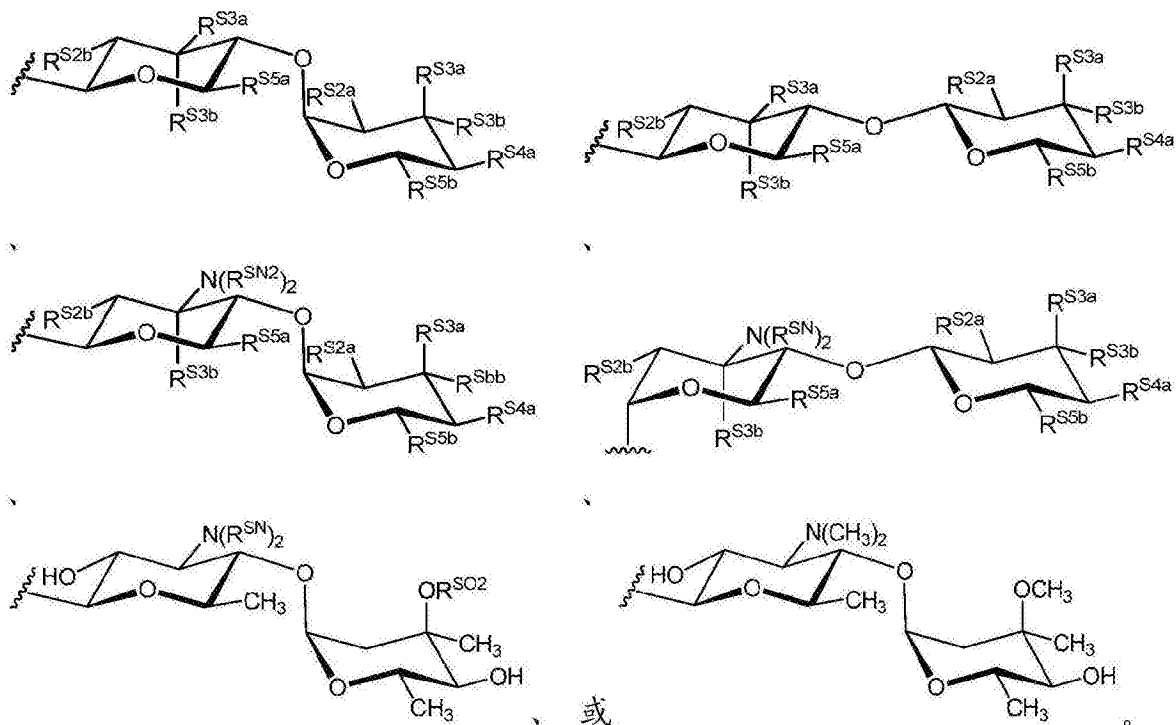
[0654]

[0655] 在具体实施方案中, R^{S0} 为下式:

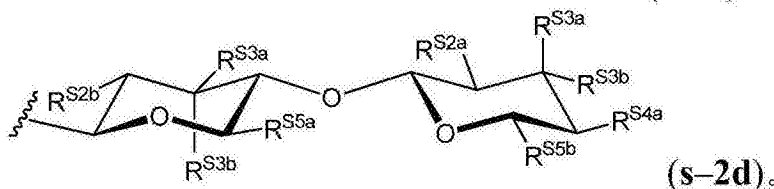
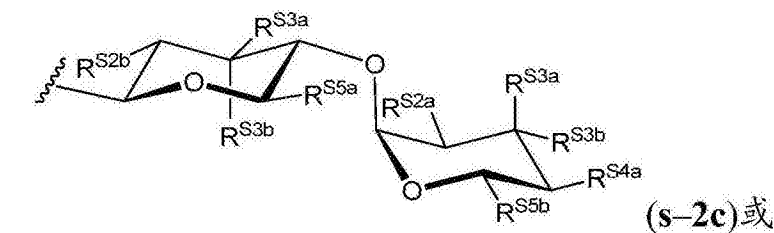
[0656]

[0657] 在具体实施方案中, R^{S0} 为下式:

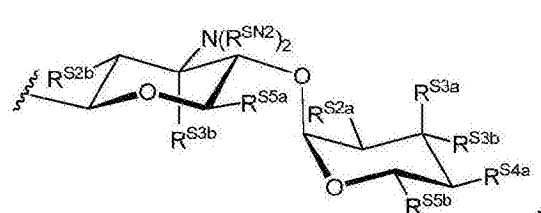
[0658]

[0659] 在具体实施方案中, R^9 和/或 R^{17} 为下式:

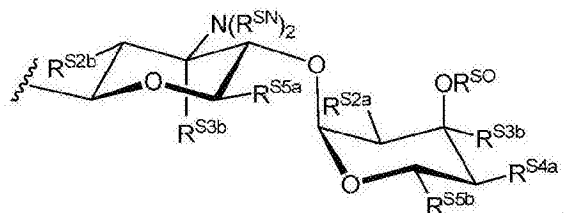
[0660]

[0661] 在具体实施方案中, R^9 和/或 R^{17} 为下式中的一个:

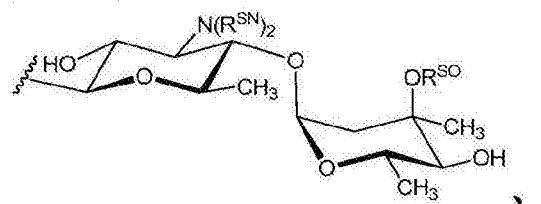
[0662]



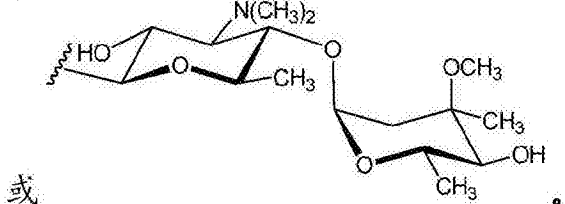
(s-2c-i)



(s-2c-ii)



(s-2c-iii)

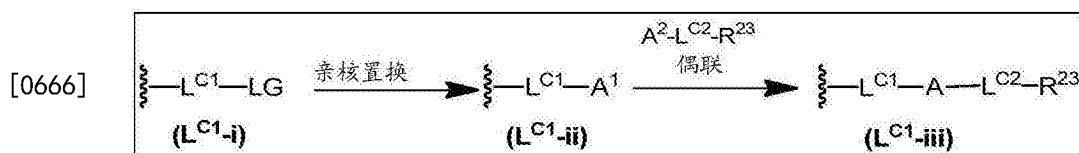


(s-2c-iv)

[0663] 基团 A^1 、 A^2 和A

[0664] 如从上面内容所普遍理解, 在具体实施方案中, R^{12} 、 R^{14} 和/或 R^3 为式(L^{C1-i})基团, 其中LG为如本申请定义的离去基团。在具体实施方案中, 离去基团的亲核置换得到式(L^{C1-ii})基团。参见方案A1。普遍理解的是, A^1 为与式 $A^2-L^{C2}-R^{23}$ 化合物的 A^2 反应的基团并且两半部分之间的反应得到式(L^{C1-iii})基团。参见方案A1。这些反应, 从(L^{C1-i})至(L^{C1-ii})和从(L^{C1-ii})至(L^{C1-iii})在所述合成的任意阶段发生, 例如, 是在构建东半部或西半部的过程中、在东或西半部偶联之后或在大环化步骤之后。

[0665] 反应式A1.

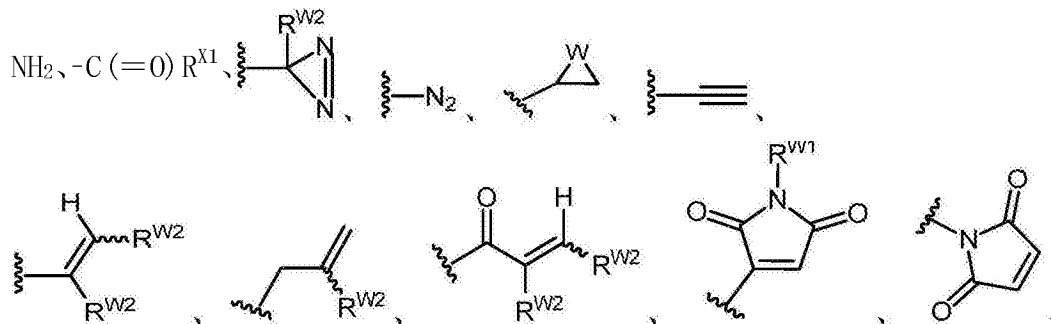


[0667] 在具体实施方案中, 从(L^{C1-ii})至(L^{C1-iii})的偶联反应包括通常被称为点击化学(click chemistry)的反应。点击化学为由Sharpless在2001年引入的化学方法, 其描述的是通过使小的单元结合在一起快速且可靠地生成物质的精细化学。参见, 例如Kolb, Finn and Sharpless Angewandte Chemie International Edition (2001) 40:2004-2021;

Evans, Australian Journal of Chemistry (2007) 60:384-395)。示例性偶联反应(它们中的一些可被归类为“点击化学”)包括但不限于从经活化的酸或酰卤形成酯、硫酯、酰胺(例如,肽偶联);亲核置换反应(例如,卤化物的亲核置换或具有张力的环系的开环);叠氮化物-炔的Huisgon环加成;巯基-炔加成;形成亚胺;和迈克尔加成(例如,马来酰亚胺加成)。

[0668] 大体上,对于基团(L^{C1}-ii),A¹应与基团A²互补并反应以形成基团(L^{C1}-iii)。例如,如果A²-L^{C2}-R²³的基团A²为亲核基团,则基团A¹必须是亲电基团。同样地,如果A²-L^{C2}-R²³的基团A²为亲电基团,则基团A¹必须是亲核基团。尽管A¹和A²在本发明中的定义相同,但必须理解的是所述基团是成对互补体。

[0669] 如本文一般定义,A¹和A²可选自离去基团(LG)、-SH、-OH、-NH₂、-NH-NH₂、-N₃、-O-



[0670] 其中:

[0671] R^{X1}为氢、离去基团或-OR^{X2},其中R^{X2}为氢;任选取代的烷基;任选取代的烯基;任选取代的炔基;任选取代的碳环基;任选取代的杂环基;任选取代的芳基;任选取代的杂芳基;氧保护基;

[0672] 离去基团(LG)为-Br、-I、-Cl、-O(C=O)R^{LG}或-O(SO)₂R^{LG},其中R^{LG}为任选取代的烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;

[0673] W为O、S或NR^{W1};

[0674] R^{W1}为氢,任选取代的烷基;任选取代的烯基;任选取代的炔基;任选取代的碳环基;任选取代的杂环基;任选取代的芳基;任选取代的杂芳基;或氮保护基;和

[0675] R^{W2}为氢、任选取代的烷基;任选取代的烯基;任选取代的炔基;任选取代的碳环基;任选取代的杂环基;任选取代的芳基;任选取代的杂芳基,或两个R^{W2}基团一起形成任选取代的环部分。

[0676] 在具体实施方案中,A²为-SH。在具体实施方案中,A¹为-SH。

[0677] 在具体实施方案中,A²为-OH。在具体实施方案中,A¹为-OH。

[0678] 在具体实施方案中,A²为-NH₂。在具体实施方案中,A¹为-NH₂。

[0679] 在具体实施方案中,A²为-NH-NH₂。在具体实施方案中,A¹为-NH-NH₂。

[0680] 在具体实施方案中,A²为-O-NH₂。在具体实施方案中,A¹为-O-NH₂。

[0681] 在具体实施方案中,A²为-N₃。在具体实施方案中,A¹为-N₃。

[0682] 在具体实施方案中,A²为离去基团,例如,-Cl、-Br或-I。在具体实施方案中,A¹为离去基团,例如,-Cl、-Br或-I。

[0683] 在具体实施方案中,A²为-C(=O)R^{X1},其中R^{X1}为氢,即,得到醛-CHO形式的A²。在具体实施方案中,A¹为-C(=O)R^{X1},其中R^{X1}为氢,即,得到醛-CHO形式的A¹。

[0684] 在具体实施方案中,A²为-C(=O)R^{X1},其中R^{X1}为离去基团(LG)。

[0685] 在具体实施方案中, A^1 为 $-C(=O)R^{X1}$, 其中 R^{X1} 为离去基团 (LG)。

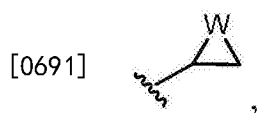
[0686] 在具体实施方案中, A^2 为 $-C(=O)R^{X1}$, 其中 R^{X1} 为 $-OR^{X2}$ 和其中 R^{X2} 为氢, 即, 得到羧酸- $C(=O)OH$ 形式的 A^2 。

[0687] 在具体实施方案中, A^1 为 $-C(=O)R^{X1}$, 其中 R^{X1} 为 $-OR^{X2}$ 和其中 R^{X2} 为氢, 即, 得到羧酸- $C(=O)OH$ 形式的 A^1 。

[0688] 在具体实施方案中, A^2 为 $-C(=O)R^{X1}$, 其中 R^{X1} 为 $-OR^{X2}$ 和其中 R^{X2} 为非氢基团, 即, 得到酯- $C(=O)OR^{X2}$ 形式的 A^2 。

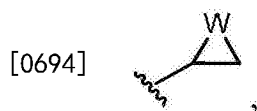
[0689] 在具体实施方案中, A^1 为 $-C(=O)R^{X1}$, 其中 R^{X1} 为 $-OR^{X2}$ 和其中 R^{X2} 为非氢基团, 即, 得到酯- $C(=O)OR^{X2}$ 形式的 A^1 。

[0690] 在具体实施方案中, A^2 为下式的氧杂环丙烷基、硫杂环丙烷基或氮杂环丙烷基:



[0692] 其中 W 为 O、S 或 NR^{W1} 。在具体实施方案中, W 为 O。在具体实施方案中, W 为 S。在具体实施方案中, W 为 NR^{W1} 。

[0693] 在具体实施方案中, A^1 为下式的氧杂环丙烷基、硫杂环丙烷基或氮杂环丙烷基:

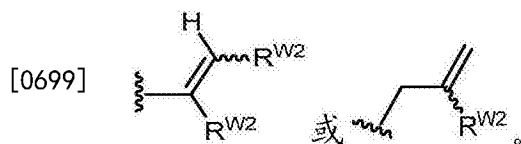


[0695] 其中 W 为 O、S 或 NR^{W1} 。在具体实施方案中, W 为 O。在具体实施方案中, W 为 S。在具体实施方案中, W 为 NR^{W1} 。

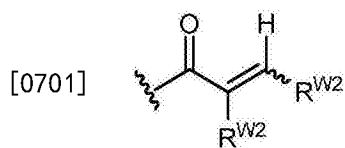
[0696] 在具体实施方案中, A^1 或 A^2 为乙炔基:



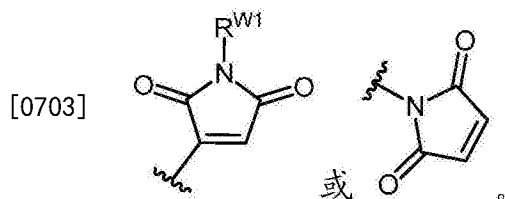
[0698] 在具体实施方案中, A^1 或 A^2 为乙烯基或丙烯基:



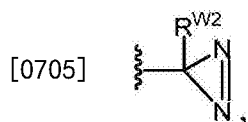
[0700] 在具体实施方案中, A^1 或 A^2 为 α, β -不饱和羰基:



[0702] 在具体实施方案中, A^1 或 A^2 为马来酰亚胺基团:



[0704] 在具体实施方案中, A^1 或 A^2 为基团:

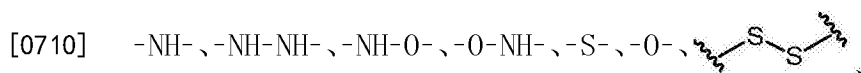


[0706] 其中 R^W2 为烷基,例如,甲基。

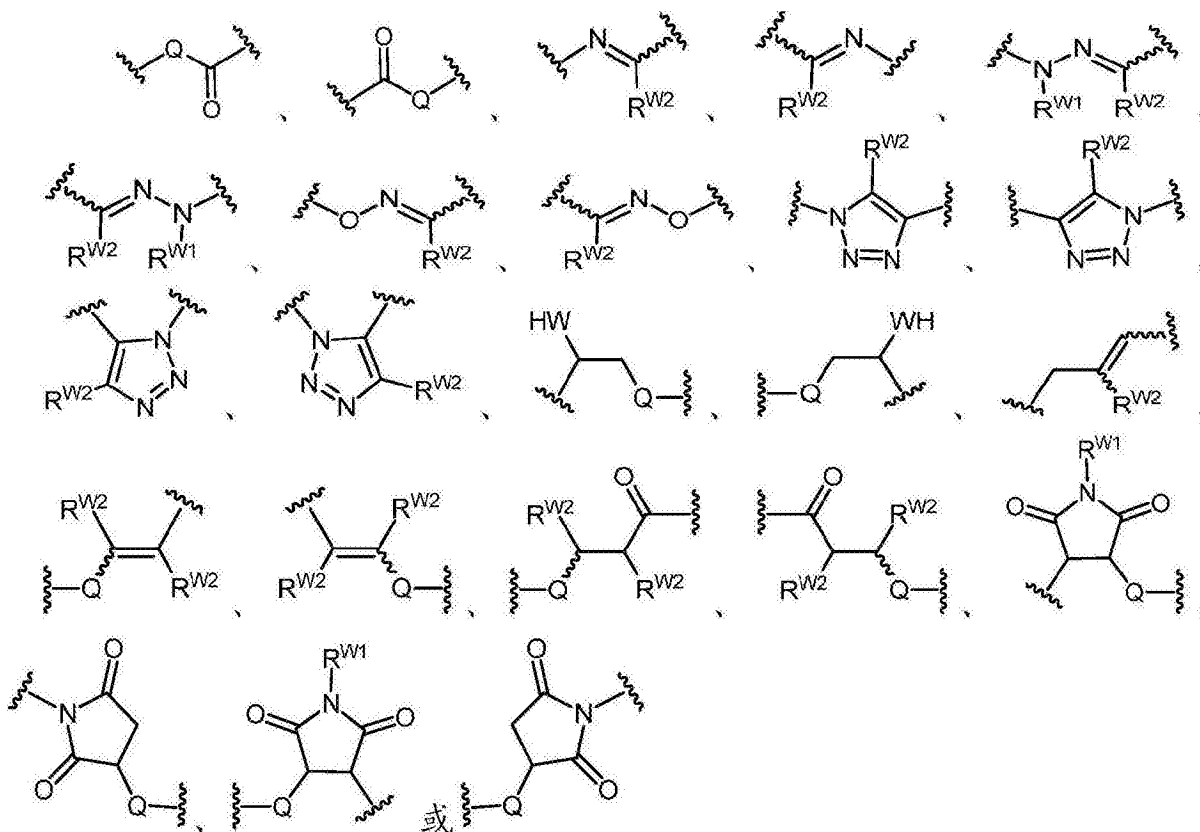
[0707] 在具体实施方案中, A^1 或 A^2 为基团:



[0709] 此外,如本文通常所定义, A^1 或 A^2 一起反应形成基团A,其中A为下式基团:



[0711]



[0712] 其中:

[0713] Q为 $-NH-$ 、 $-NH-NH-$ 、 $-O-NH-$ 、 $-NH-O-$ 、 $-S-$ 或 $-O-$;

[0714] W为O、S或 NR^{W1} ;

[0715] R^{W1} 为氢、任选取代的烷基;任选取代的烯基;任选取代的炔基;任选取代的碳环基;任选取代的杂环基;任选取代的芳基;任选取代的杂芳基;或氮保护基;和

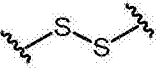
[0716] R^{W2} 为氢、任选取代的烷基;任选取代的烯基;任选取代的炔基;任选取代的碳环基;任选取代的杂环基;任选取代的芳基;任选取代的杂芳基,或两个 R^{W2} 基团一起形成任选取代的环部分。

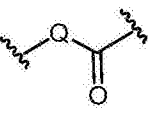
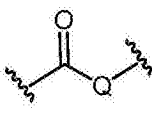
[0717] 在具体实施方案中,A为 $-NH-$ 。

[0718] 在具体实施方案中,A为 $-NH-NH-$ 。

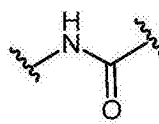
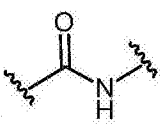
[0719] 在具体实施方案中,A为 $-S-$ 。

[0720] 在具体实施方案中,A为-O-。

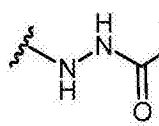
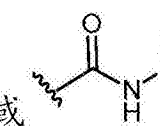
[0721] 在具体实施方案中,A为二硫化物基团 。

[0722] 在具体实施方案中,A为  或 , 其中Q为-NH-、-NH-NH-、-O-NH-、-NH-O-、-S-、-O-。

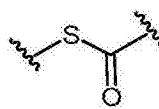
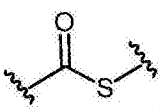
[0723] 例如,在具体实施方案中,其中Q为-NH-,A为下式的酰胺基团:

[0724]  或 。

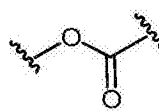
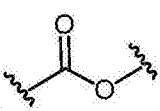
[0725] 在具体实施方案中,其中Q为-NH-NH-,A为下式的酰肼基团:

[0726]  或 。

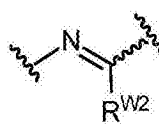
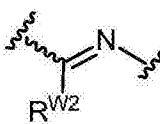
[0727] 在具体实施方案中,其中Q为-S-,A为下式的硫酯基团:

[0728]  或 。

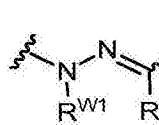
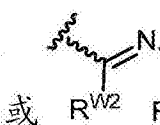
[0729] 在具体实施方案中,其中Q为-O-,A为下式的酯基团:

[0730]  或 。

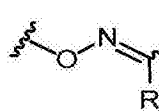
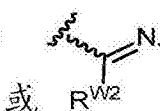
[0731] 在具体实施方案中,A为:

[0732]  或 。在具体实施方案中,R^{W2}为烷基,例如,甲基。

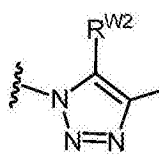
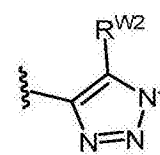
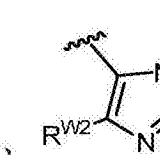
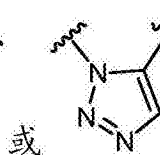
[0733] 在具体实施方案中,A为:

[0734]  或 。在具体实施方案中,R^{W2}为烷基,例如,甲基。在具体实施方案中,R^{W1}为氢。

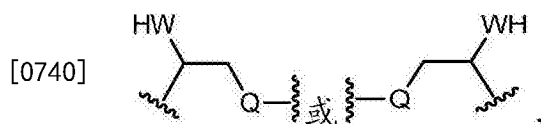
[0735] 在具体实施方案中,A为:

[0736]  或 。在具体实施方案中,R^{W2}为烷基,例如,甲基。

[0737] 在具体实施方案中,A为:

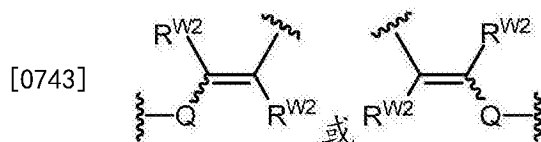
[0738] 、、 或 。

[0739] 在具体实施方案中,A为:



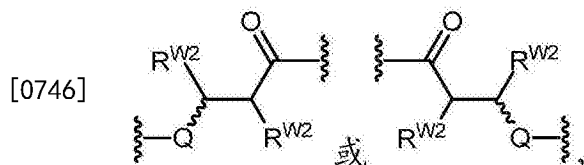
[0741] 其中W为O、S或NR^{W1},R^{W1}为氢、任选取代的烷基或氨基保护基;和Q为-NH-、-NH-NH-、-O-NH-、-NH-O-、-S-或-O-。在具体实施方案中,W为O。在具体实施方案中,W为S。在具体实施方案中,W为NR^{W1}。在具体实施方案中,Q为-NH-。在具体实施方案中,Q为-NH-NH-。在具体实施方案中,Q为-S-。在具体实施方案中,Q为-O-。

[0742] 在具体实施方案中,A为:



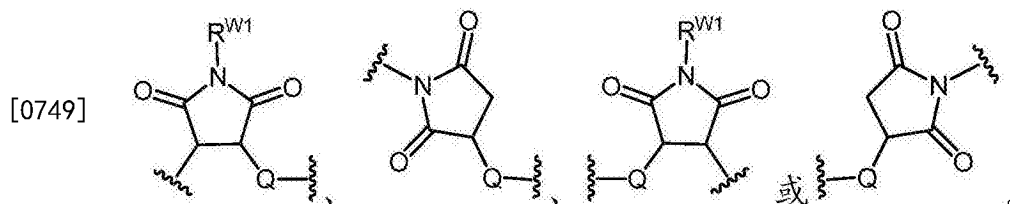
[0744] 其中Q为-NH-、-NH-NH-、-O-NH-、-NH-O-、-S-或-O-。在具体实施方案中,Q为-NH-。在具体实施方案中,Q为-NH-NH-。在具体实施方案中,Q为-S-。在具体实施方案中,Q为-O-。

[0745] 在具体实施方案中,A为:



[0747] 其中Q为-NH-、-NH-NH-、-O-NH-、-NH-O-、-S-或-O-。在具体实施方案中,Q为-NH-。在具体实施方案中,Q为-NH-NH-。在具体实施方案中,Q为-S-。在具体实施方案中,Q为-O-。

[0748] 在具体实施方案中,A为:

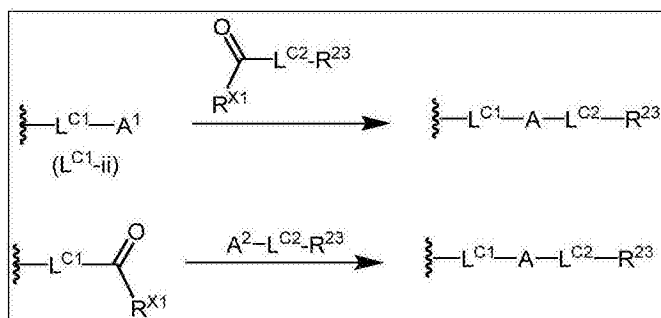


[0750] 其中Q为-NH-、-NH-NH-、-O-NH-、-NH-O-、-S-或-O-。在具体实施方案中,Q为-NH-。在具体实施方案中,Q为-NH-NH-。在具体实施方案中,Q为-S-。在具体实施方案中,Q为-O-。

[0751] 在具体实施方案中,所述方法包括使式(L^{C1}-ii)基团与式A²-L^{C2}-R²³化合物反应,其中A¹和A²中的一个为-C(=O)R^{X1},其中R^{X1}为离去基团(LG)或-OR^{X2},和A¹和A²中的另一个为-SH、-OH、-NH₂或-NH-NH₂,得到A部分,其中A为酰胺、硫酯或酯基团。参见,例如,反应式A2和表A1。

[0752] 反应式A2. 通过酰胺、硫酯和酯形成的制备

[0753]



[0754]

表A1

R^{X1}	A^1	A^2	A -C(=O)Q-, -QC(=O)-
LG或-OR ^{X2}	-SH	—	-C(=O)S-
	—	-SH	-SC(=O)-
	-OH	—	-C(=O)O-

[0755]

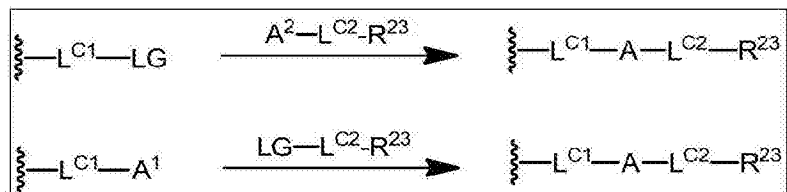
表A1

R^{X1}	A^1	A^2	A -C(=O)Q-, -QC(=O)-
	—	-OH	-OC(=O)-
	-NH ₂	—	-C(=O)NH-
	—	-NH ₂	-NHC(=O)-
	-NH-NH ₂	—	-C(=O)NHNH-
	—	-NH-NH ₂	-NHNHC(=O)-

[0756] 在具体实施方案中,所述方法包括使式(L^{C1}-ii)基团与式A²-L^{C2}-R²³化合物偶联,其中A¹和A²中的一个为离去基团(LG)和A¹和A²中的另一个为-SH、-OH、-NH₂或-NH-NH₂,得到式(L^{C1}-iii)基团,其中A分别为-S-、-O-、-NH-或-NH-NH-。参见,例如,方案A3和表A2。

[0757] 反应式A3. 卤化物或其他离去基团的亲核置换

[0758]



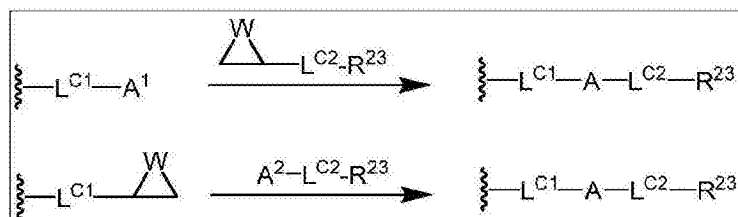
表A2

A ¹	A ²	A
LG	—SH	—S—
	—OH	—O—
	—NH ₂	—NH—
	—NH—NH ₂	—NH—NH—
	—O—NH ₂	—O—NH—
—SH	LG	—S—
—OH		—O—
—NH ₂		—NH—
—NH—NH ₂		—NH—NH—
—O—NH ₂		—NH—O—

[0759] 在具体实施方案中,所述方法包括使式(L^{C1}-ii)基团与式A²-L^{C2}-R²³化合物偶联,其中A¹和A²中的一个为  和A¹和A²中的另一个为-SH、-OH、-NH₂或-NH-NH₂,得到式(L^{C1}-iii)基团。参见,例如,方案A4和表A3。

[0760] 反应式A4. 亲核加成至具有张力的环系

[0761]

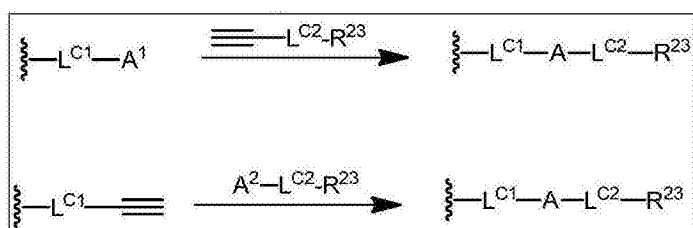


表A3.

W	A ²	A ¹	A
O, S, NR ^{W1}	-SH	—	
	-OH	—	
	-NH ₂	—	
	-NH-NH ₂	—	
	-O-NH ₂	—	
O, S, NR ^{W1}	—	-SH	
	—	-OH	
	—	-NH ₂	
	—	-NH-NH ₂	
	—	-O-NH ₂	

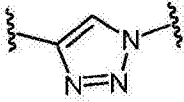
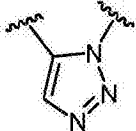
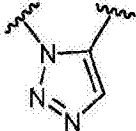
[0762] 在具体实施方案中,所述方法包括使式(L^{C1}-ii)基团与式A²-L^{C2}-R²³化合物偶联,其中A¹和A²中的一个为和A¹和A²中的另一个为-N₃,得到式(L^{C1}-iii)基团。参见,例如,方案A5和表A4。

[0763] 反应式A5. 叠氮化物-炔的Huisgen环加成



[0764]

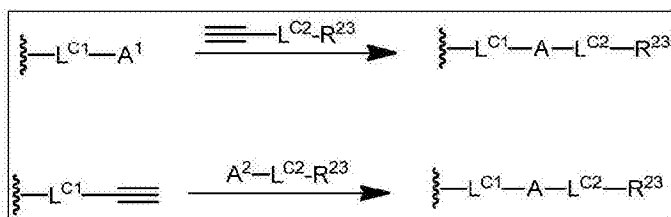
[0765]

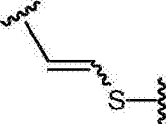
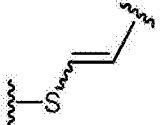
表A4.			
A ¹	A ²	A	
		1,4-加合物	1,5-加合物
—	-N ₃		
-N ₃	—		

[0766] 在具体实施方案中,所述方法包括使式(L^{C1}-ii)基团与式A²-L^{C2}-R²³化合物偶联,其中A¹和A²中的一个为和A¹和A²中的另一个为-SH,得到式(L^{C1}-iii)基团。参见,例如,方案A6和表A5。

[0767] 反应式A6. 巯基-炔加成

[0768]



表A5.		
A ¹	A ²	A
—	-SH	
-SH	—	

[0769] 在具体实施方案中,所述方法包括使式(L^{C1}-ii)基团与式A²-L^{C2}-R²³化合物偶联,其中A¹和A²中的一个为醛-CHO或酮和A¹和A²中的另一个为-NH₂、-NH-NH₂或-O-NH₂,得到式(L^{C1}-iii)基团。参见,例如,方案A7和表A6。

[0770] 反应式A7. 亚胺形成

[0771]

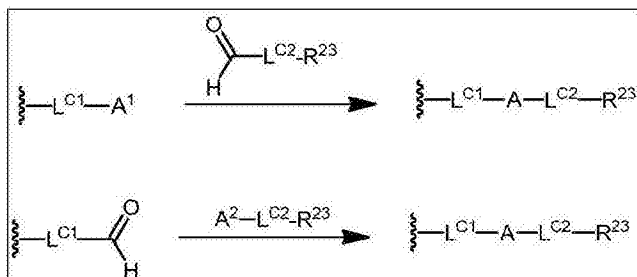
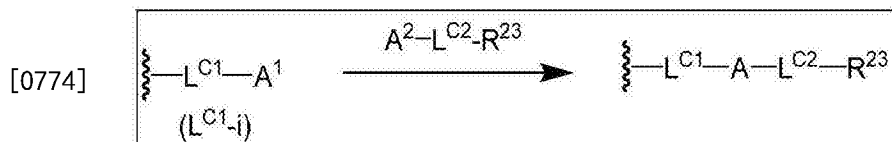


表 A6.

A ¹	A ²	A
—	—NH ₂	
—	—NH—NH ₂	
—	—O—NH ₂	
—NH ₂	—	
—NH—NH ₂	—	
—O—NH ₂	—	

[0772] 在具体实施方案中,所述方法包括使式(L^{C1}-ii)基团与式A²-L^{C2}-R²³化合物偶联,其中A¹和A²中的一个为α,β-不饱和羰基和A¹和A²中的另一个为-OH、-SH、-NH₂、-NHNH₂或-O-NH₂,得到式(L^{C1}-iii)基团。参见,例如,方案A8和表A7。

[0773] 反应式A8. 迈克尔加成



[0775]

表A7.

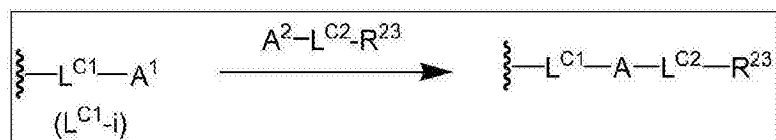
[0776]

A^1	A^2	A
	$-\text{OH}, -\text{SH}, -\text{NH}_2,$ $-\text{NHNH}_2, -\text{O}-\text{NH}_2$	
$-\text{OH}, -\text{SH}, -\text{NH}_2,$ $-\text{NHNH}_2, -\text{O}-\text{NH}_2$		

[0777] 在具体实施方案中,所述方法包括使式 (L^{C1} -ii) 基团与式 $A^2-L^{C2}-R^{23}$ 化合物偶联,其中 A^1 和 A^2 中的一个为马来酰亚胺基团和 A^1 和 A^2 中的另一个为 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 或 $-\text{O}-\text{NH}_2$,得到式 (L^{C1} -iii) 基团。参见,例如,方案A9和表A8。

[0778] 反应式A9. 马来酰亚胺加成

[0779]



表A8.

A^1	A^2	A
	$-\text{OH}, -\text{SH}, -\text{NH}_2,$ $-\text{NHNH}_2, -\text{O}-\text{NH}_2$	
	$-\text{OH}, -\text{SH}, -\text{NH}_2,$ $-\text{NHNH}_2, -\text{O}-\text{NH}_2$	
$-\text{OH}, -\text{SH}, -\text{NH}_2,$ $-\text{NHNH}_2, -\text{O}-\text{NH}_2$		
$-\text{OH}, -\text{SH}, -\text{NH}_2,$ $-\text{NHNH}_2, -\text{O}-\text{NH}_2$		

[0780] 在具体实施方案中,所述方法包括使式 (L^{C1} -ii) 基团与式 $A^2-L^{C2}-R^{23}$ 化合物偶联(例如,钯催化的偶联),其中 A^1 和 A^2 中的一个为丙烯基和 A^1 和 A^2 中的另一个为离去基团,在

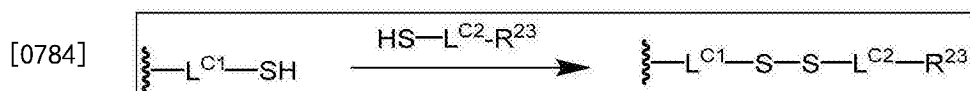
用钯催化剂处理后得到式 (L^{C1}-iii) 基团。参见, 例如, 表A9。

[0781]

表A9.		
A ¹	A ²	A
	LG	
LG		

[0782] 在具体实施方案中, 所述方法包括使式 (L^{C1}-ii) 基团与式 A²-L^{C2}-R²³ 化合物偶联, 其中 A¹ 和 A² 中的一个为 -SH, 在用氧化剂处理后得到式 (L^{C1}-iii) 基团, 其中 A 为二硫化物键。参见, 例如, 方案A8。

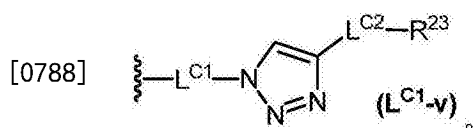
[0783] 反应式A8. 二硫化物形成



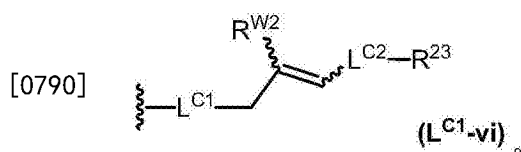
[0785] 在一些优选实施方案中, A¹ 为 -N₃ 和 A² 为 从而使式 A²-L^{C2}-R²³ 化合物为下式:



[0787] 和 A¹ 和 A²-L^{C2}-R²³ 一起反应得到下式基团:

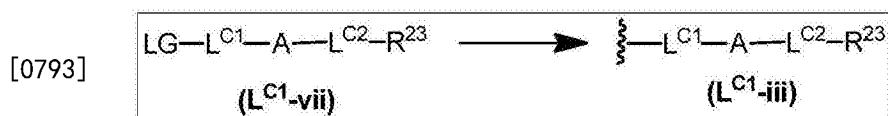


[0789] 在一些优选实施方案中, A¹ 为 和 A² 为离去基团和 A¹ 和 A²-L^{C2}-R²³ 一起反应 (例如, 通过钯催化) 得到下式基团:



[0791] 此外, 如本申请所述, 有多种加入式 (L^{C1}-iii) 基团的方法, 其不牵涉将 A¹ 与 A² 反应形成 A。例如, 可通过基团 -OR¹²、-NR¹³R¹⁴ 和/或 -OR³ (其中 R¹²、R¹⁴ 和/或 R³ 为氢) 与式 (L^{C1}-vii) 化合物反应来获得式 (L^{C1}-iii) 基团, 例如, 通过亲核置换, 得到其中 R¹²、R¹⁴ 和/或 R³ 为式 (L^{C1}-iii) 的基团。参见, 例如方案A9。

[0792] 反应式A9.

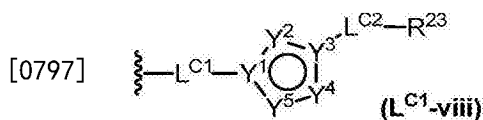


[0794] 因此, 在具体实施方案中, A 可为如上定义的任意基团并且此外可为选自以下的任意环状部分: 任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳

基。

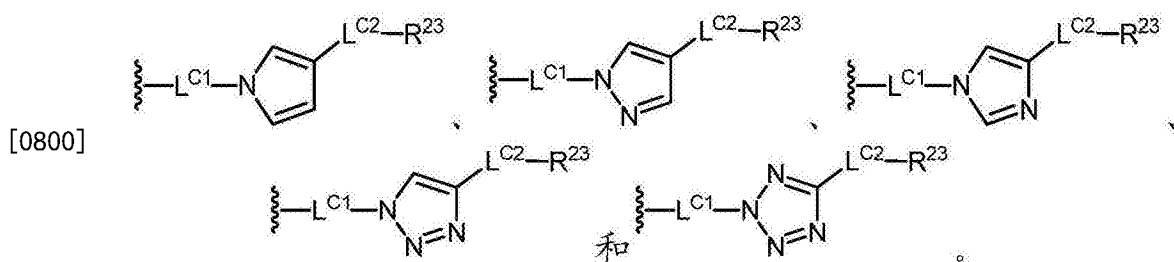
[0795] 在具体实施方案中,A为任选取代的杂芳基,例如,5-至6-元任选取代的杂芳基。

[0796] 在具体实施方案中,其中A为5-元任选取代的杂芳基,式(L^{C1-iii})的基团为式(L^{C1-v}):



[0798] 其中Y¹、Y²、Y³、Y⁴和Y⁵在每种情况下独立地为CR^Y、O、S、N或NR^Y,其中R^Y为氢或任选取代的烷基。

[0799] 在具体实施方案中,其中A为5-元杂芳基,式(L^{C1-iii})基团选自:



[0801] L^{C1}、L^{C2}和基团R²³

[0802] 如上文通常所定义的,L^{C1}和L^{C2}在每种情况下独立地为键或选自以下的连接基:任选取代的亚烷基、任选取代的亚烯基、任选取代的亚炔基;任选取代的亚杂烷基、任选取代的亚杂烯基、任选取代的亚杂炔基、任选取代的亚碳环基、任选取代的亚杂环基及其组合。

[0803] 在具体实施方案中,L^{C1}为键。通常理解的是,如果L^{C1}为键,然后如本申请描述的基团-LG、-A¹或-A-L^{C2}-R²³直接与母体部分连接,例如,大环内酯或中间体化合物。此外,在具体实施方案中,L^{C2}为键。通常理解的是,如果L^{C2}为键,则基团R²³直接与如本申请所定义的A连接。

[0804] 或者,在具体实施方案中,L^{C1}为连接基。在具体实施方案中,L^{C2}为连接基。

[0805] 在具体实施方案中,L^{C1}和L^{C2}为各自任选且独立的连接基,所包括的至少一个为任选取代的亚烷基,例如,取代的或未取代的C₁₋₆亚烷基、取代的或未取代的C₂₋₆亚烷基、取代的或未取代的C₃₋₆亚烷基、取代的或未取代的C₄₋₆亚烷基、取代的或未取代的C₅₋₆亚烷基、取代的或未取代的C₂₋₅亚烷基、取代的或未取代的C₂₋₄亚烷基、取代的或未取代的C₂₋₃亚烷基、取代的或未取代的C₁亚烷基、取代的或未取代的C₂亚烷基、取代的或未取代的C₃亚烷基、取代的或未取代的C₄亚烷基、取代的或未取代的C₅亚烷基或取代的或未取代的C₆亚烷基。在具体实施方案中,L^{C1}和L^{C2}为各自任选且独立的式-(CH₂)_n-的亚烷基连接基,其中n为1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

[0806] 在具体实施方案中,L^{C1}和L^{C2}为各自任选且独立的连接基,所包括的至少一个为取代的或未取代的亚烯基,例如,取代的或未取代的C₂₋₆亚烯基、取代的或未取代的C₃₋₆亚烯基、取代的或未取代的C₄₋₆亚烯基、取代的或未取代的C₅₋₆亚烯基、取代的或未取代的C₂₋₅亚烯基、取代的或未取代的C₂₋₄亚烯基、取代的或未取代的C₂₋₃亚烯基、取代的或未取代的C₂亚烯基、取代的或未取代的C₃亚烯基、取代的或未取代的C₄亚烯基、取代的或未取代的C₅亚烯基或取代的或未取代的C₆亚烯基。

[0807] 在具体实施方案中,L^{C1}和L^{C2}为各自任选且独立的连接基,包括取代或未取代的亚

烯基,其中 L^{C1} 和 L^{C2} 为各自任选且独立的包括丙二烯部分的连接基。在具体实施方案中, L^{C1} 为包括丙二烯部分的连接基。在具体实施方案中, L^{C2} 为包括丙二烯部分的连接基。

[0808] 在具体实施方案中, L^{C1} 和 L^{C2} 为各自任选且独立的连接基,所包括的至少一个为取代的或未取代的亚炔基,例如,取代或未取代的 C_{2-6} 亚炔基、取代或未取代的 C_{3-6} 亚炔基、取代或未取代的 C_{4-6} 亚炔基、取代或未取代的 C_{5-6} 亚炔基、取代或未取代的 C_{2-5} 亚炔基、取代或未取代的 C_{2-4} 亚炔基、取代或未取代的 C_{2-3} 亚炔基、取代或未取代的 C_2 亚炔基、取代或未取代的 C_3 亚炔基、取代或未取代的 C_4 亚炔基、取代或未取代的 C_5 亚炔基或取代或未取代的 C_6 亚炔基。

[0809] 在具体实施方案中, L^{C1} 和 L^{C2} 为各自任选且独立的连接基,所包括的至少一个为取代的或未取代的亚杂烷基,例如,取代或未取代的杂 C_{1-6} 亚烷基、取代或未取代的杂 C_{2-6} 亚烷基、取代或未取代的杂 C_{3-6} 亚烷基、取代或未取代的杂 C_{4-6} 亚烷基、取代或未取代的杂 C_{5-6} 亚烷基、取代或未取代的杂 C_{2-5} 亚烷基、取代或未取代的杂 C_{2-4} 亚烷基、取代或未取代的杂 C_{2-3} 亚烷基、取代或未取代的杂 C_1 亚烷基、取代或未取代的杂 C_2 亚烷基、取代或未取代的杂 C_3 亚烷基、取代或未取代的杂 C_4 亚烷基、取代或未取代的杂 C_5 亚烷基或取代或未取代的杂 C_6 亚烷基。

[0810] 在具体实施方案中, L^{C1} 和 L^{C2} 为各自任选且独立的连接基,所包括的至少一个为取代的或未取代的亚杂烯基,例如,取代或未取代的杂 C_{2-6} 亚烯基、取代或未取代的杂 C_{3-6} 亚烯基、取代或未取代的杂 C_{4-6} 亚烯基、取代或未取代的杂 C_{5-6} 亚烯基、取代或未取代的杂 C_{2-5} 亚烯基、取代或未取代的杂 C_{2-4} 亚烯基、取代或未取代的杂 C_{2-3} 亚烯基、取代或未取代的杂 C_2 亚烯基、取代或未取代的杂 C_3 亚烯基、取代或未取代的杂 C_4 亚烯基、取代或未取代的杂 C_5 亚烯基或取代或未取代的杂 C_6 亚烯基。

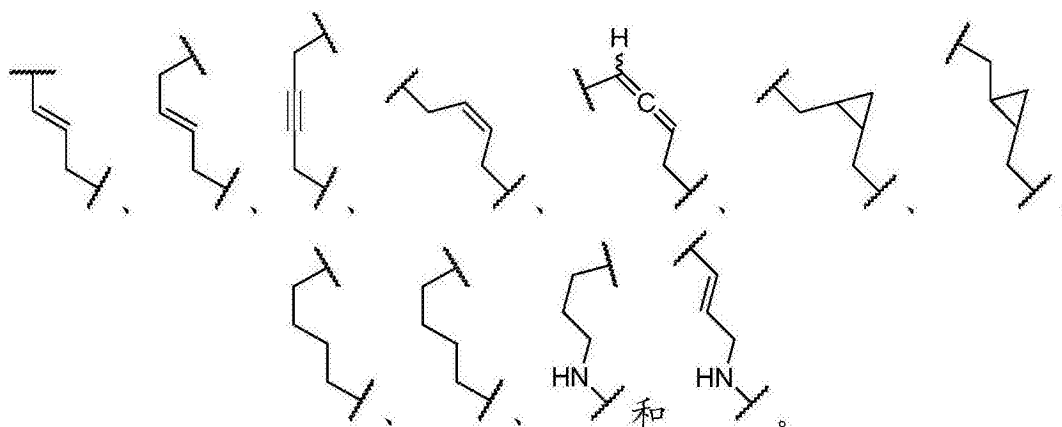
[0811] 在具体实施方案中, L^{C1} 和 L^{C2} 为各自任选且独立的连接基,所包括的至少一个为取代的或未取代的亚杂炔基,例如,取代或未取代的杂 C_{2-6} 亚炔基、取代或未取代的杂 C_{3-6} 亚炔基、取代或未取代的杂 C_{4-6} 亚炔基、取代或未取代的杂 C_{5-6} 亚炔基、取代或未取代的杂 C_{2-5} 亚炔基、取代或未取代的杂 C_{2-4} 亚炔基、取代或未取代的杂 C_{2-3} 亚炔基、取代或未取代的杂 C_2 亚炔基、取代或未取代的杂 C_3 亚炔基、取代或未取代的杂 C_4 亚炔基、取代或未取代的杂 C_5 亚炔基或取代或未取代的杂 C_6 亚炔基。

[0812] 在具体实施方案中, L^{C1} 和 L^{C2} 各自任选且独立的连接基,所包括的至少一个为取代的或未取代的亚碳环基,例如,取代或未取代的 C_{3-6} 亚碳环基、取代或未取代的 C_{4-6} 亚碳环基、取代或未取代的 C_{5-6} 亚碳环基、取代或未取代的 C_{3-5} 亚碳环基、取代或未取代的 C_{4-5} 亚碳环基或取代或未取代的 C_{3-4} 亚碳环基。

[0813] 在具体实施方案中, L^{C1} 和 L^{C2} 各自任选且独立的连接基,所包括的至少一个为取代的或未取代的亚杂环基,例如,取代或未取代的 C_{3-6} 亚杂环基、取代或未取代的 C_{4-6} 亚杂环基、取代或未取代的 C_{5-6} 亚杂环基、取代或未取代的 C_{3-5} 亚杂环基、取代或未取代的 C_{4-5} 亚杂环基或取代或未取代的 C_{3-4} 亚杂环基。

[0814] 在具体实施方案中, L^{C1} 和 L^{C2} 各自任选且独立地为下式中的一个的连接基:

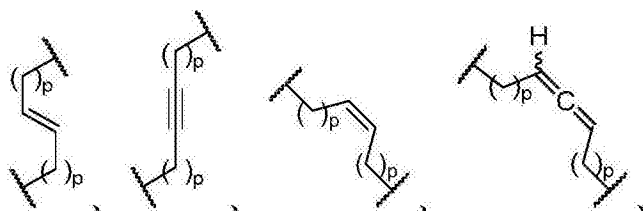
[0815]



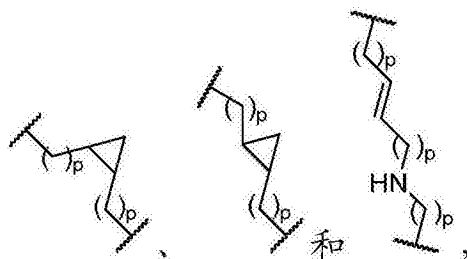
[0816] 如本文所证明,将刚性基序(例如,不饱和或环状基序)并入所述L^{C1}或L^{C2}连接基中的大环内酯相比于索利霉素显示出改善的效力(参见,例如,表B1-B13)。因此,在具体实施方案中,L^{C1}和L^{C2}中的一个或二者是选自以下的连接基:任选取代的亚烷基、任选取代的亚烯基、任选取代的亚炔基、任选取代的亚杂烷基、任选取代的亚杂烯基、任选取代的亚杂炔基、任选取代的亚碳环基、任选取代的亚杂环基及其组合,前提是所述连接基在其中包括任选取代的亚烯基、任选取代的亚炔基或任选取代的亚碳环基,从而刚化所述连接部分。在具体实施方案中,L^{C1}是刚性连接基,如本文所述和L^{C2}为键。在L^{C1}和/或L^{C2}的具体实施方案中,本文涉及的具体组合包括任选取代的C₁₋₃烷基-C₂₋₄烯基-C₁₋₃烷基、任选取代的C₁₋₃烷基-C₂₋₄烯基-杂C₁₋₃烷基、任选取代的杂C₁₋₃烷基-C₂₋₄烯基-C₁₋₃烷基、任选取代的杂C₁₋₃烷基-C₂₋₄烯基-杂C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷基-C₁₋₂炔基-C₁₋₃烷基和C₁₋₃烷基-C₃₋₆碳环基-C₁₋₃烷基。

[0817] 在具体实施方案中,L^{C1}和L^{C2}中的一个或二者为下式中的一个:

[0818]



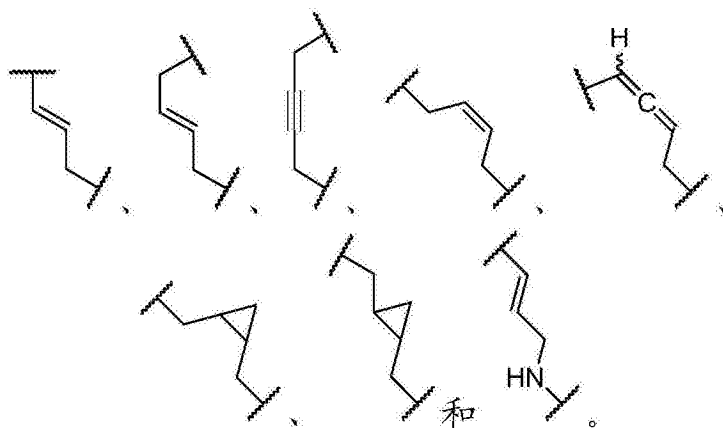
[0819]



[0820] 其中p在每种情况下独立地为0、1或2。

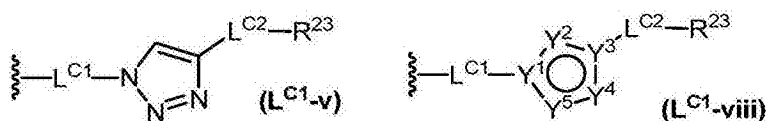
[0821] 在本发明的具体实施方案中,L^{C1}和L^{C2}各自独立地选自下式之一:

[0822]



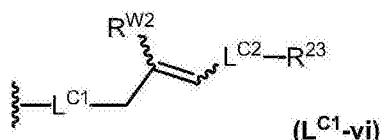
[0823] 在具体实施方案中, L^{C1} 为任选取代的亚烷基和 L^{C2} 为键, 例如, L^{C1} 为式 $-(CH_2)_n-$ 的任选取代的亚烷基, 其中 n 为 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 和 L^{C2} 为如本文所述式 (L^{C1-v}) 或 ($L^{C1-viii}$) 基团中的键。

[0824]



[0825] 在其他实施方案中, L^{C1} 和 L^{C2} 都为键, 例如, L^{C1} 和 L^{C2} 都为如本文所述的式 (L^{C1-vi}) 基团中的键。

[0826]



[0827] 此外, 还通常理解的是, R^{23} 可为选自以下的非环状部分或环状部分: 任选取代的烷基; 任选取代的烯基; 任选取代的炔基; 任选取代的碳环基; 任选取代的杂环基; 任选取代的芳基; 和任选取代的杂芳基。

[0828] 例如, 在具体实施方案中, R^{23} 为选自以下的非环状部分: 任选取代的烷基; 任选取代的烯基; 和任选取代的炔基。

[0829] 在具体实施方案中, R^{23} 为任选取代的烷基, 例如, 任选取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未取代的 C_{1-2} 烷基、任选取代的 C_{2-3} 烷基、任选取代的 C_{3-4} 烷基、任选取代的 C_{4-5} 烷基或任选取代的 C_{5-6} 烷基。示例性的 $R^{23}C_{1-6}$ 烷基包括但不限于任选取代的甲基 (C_1)、乙基 (C_2)、正丙基 (C_3)、异丙基 (C_3)、正丁基 (C_4)、叔丁基 (C_4)、仲丁基 (C_4)、异丁基 (C_4)、正戊基 (C_5)、3-戊烷基 (C_5)、戊基 (C_5)、新戊基 (C_5)、3-甲基-2-丁烷基 (C_5)、叔戊基 (C_5) 和正己基 (C_6)。

[0830] 在具体实施方案中, R^{23} 为任选取代的烯基, 例如, 任选取代的 C_{2-6} 烯基、任选取代的 C_{2-3} 烯基、任选取代的 C_{3-4} 烯基、任选取代的 C_{4-5} 烯基或任选取代的 C_{5-6} 烯基。

[0831] 在具体实施方案中, R^{23} 为任选取代的炔基, 例如, 任选取代的 C_{2-6} 炔基、任选取代的 C_{2-3} 炔基、任选取代的 C_{3-4} 炔基、任选取代的 C_{4-5} 炔基或任选取代的 C_{5-6} 炔基。

[0832] 在具体实施方案中, R^{23} 为选自以下的环部分: 任选取代的碳环基; 任选取代的杂环基; 任选取代的芳基; 和任选取代的杂芳基。

[0833] 在具体实施方案中, R^{23} 为任选取代的碳环基, 例如, 任选取代的 C_{3-6} 碳环基、任选取代的 C_{3-4} 碳环基、任选取代的 C_{4-5} 碳环基或任选取代的 C_{5-6} 碳环基。

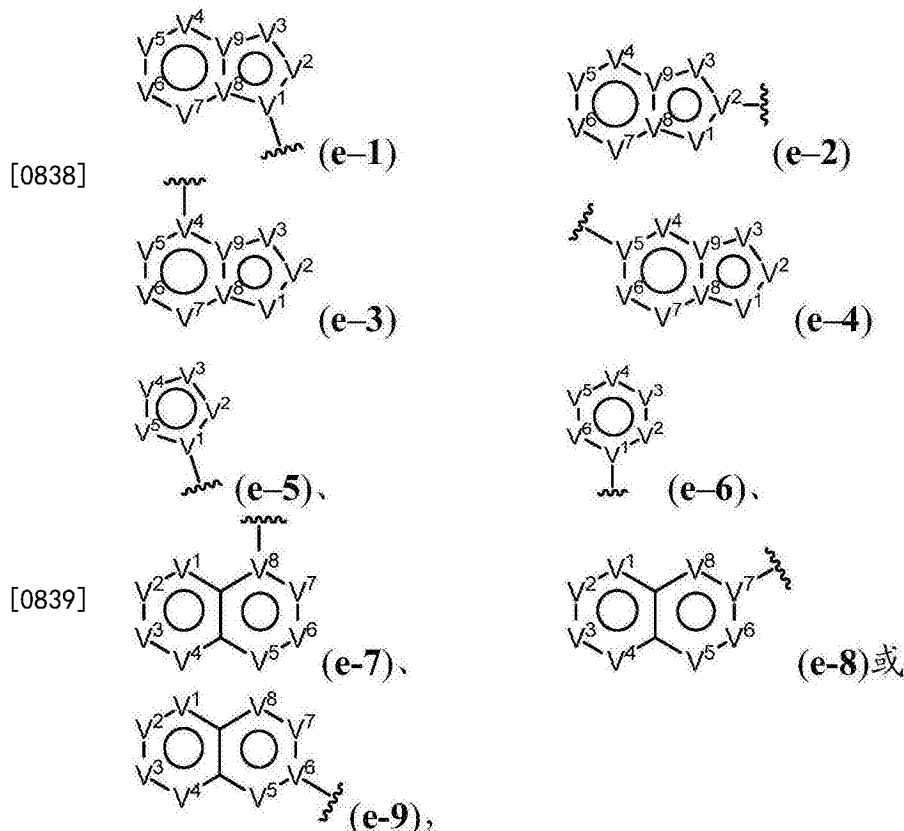
[0834] 在具体实施方案中, R^{23} 为任选取代的杂环基, 例如, 任选取代的 3-6 元杂环基、任选

取代的3-4元杂环基、任选取代的4-5元杂环基或任选取代的5-6元杂环基。

[0835] 在具体实施方案中, R^{23} 为任选取代的芳基,例如,任选取代的单环芳基、任选取代的5,6-稠合双环芳基或任选取代的6,6-稠合芳基。在具体实施方案中, R^{23} 为任选取代的苯基。在具体实施方案中, R^{23} 为任选取代的萘基。

[0836] 在具体实施方案中, R^{23} 为任选取代的杂芳基,例如,任选取代的单环杂芳基或任选取代的双环杂芳基,例如,任选取代的5-6元杂芳基、任选取代的5,6稠合-双环杂芳基或任选取代的6,6稠合-双环杂芳基。

[0837] 具体的芳基和杂芳基 R^{23} 基团进一步如本文所涉及。例如,在具体实施方案中, R^{23} 为下式的芳基或杂芳基环系:



[0840] 其中:

[0841] 只要化合价允许, V^1 、 V^2 、 V^3 、 V^4 、 V^5 、 V^6 、 V^7 、 V^8 和 V^9 在每种情况下可独立地为O、S、N、 NR^{23N} 、C或 CR^{23C} ;

[0842] R^{23N} 独立地为氢、任选取代的烷基、任选取代的芳基或氮保护基;和

[0843] R^{23C} 为氢、卤素、-CN、-NO₂、-N₃、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、羟基、取代的羟基、氨基、取代的氨基、硫醇、取代的硫醇或羰基。

[0844] 在具体实施方案中, V^1 为O、S、N或 NR^{23N} 。在具体实施方案中, V^1 为N或 NR^{23N} 。在具体实施方案中, V^1 为O。在具体实施方案中, V^1 为S。

[0845] 在具体实施方案中, V^2 为O、S、N或 NR^{23N} 。在具体实施方案中, V^2 为N或 NR^{23N} 。在具体实施方案中, V^2 为O。在具体实施方案中, V^2 为S。

[0846] 在具体实施方案中, V^3 为O、S、N或 NR^{23N} 。在具体实施方案中, V^3 为N或 NR^{23N} 。在具体实

施方案中, V^3 为 0。在具体实施方案中, V^3 为 S。

[0847] 在具体实施方案中, V^4 为 0、S、N 或 NR^{23N} 。在具体实施方案中, V^4 为 N 或 NR^{23N} 。在具体实施方案中, V^4 为 0。在具体实施方案中, V^4 为 S。

[0848] 在具体实施方案中, V^5 为 0、S、N 或 NR^{23N} 。在具体实施方案中, V^5 为 N 或 NR^{23N} 。在具体实施方案中, V^5 为 0。在具体实施方案中, V^5 为 S。

[0849] 在具体实施方案中, V^6 为 0、S、N 或 NR^{23N} 。在具体实施方案中, V^6 为 N 或 NR^{23N} 。在具体实施方案中, V^6 为 0。在具体实施方案中, V^6 为 S。

[0850] 在具体实施方案中, V^7 为 0、S、N 或 NR^{23N} 。在具体实施方案中, V^7 为 N 或 NR^{23N} 。在具体实施方案中, V^7 为 0。在具体实施方案中, V^7 为 S。

[0851] 在具体实施方案中, V^8 为 0、S、N 或 NR^{23N} 。在具体实施方案中, V^8 为 N 或 NR^{23N} 。在具体实施方案中, V^8 为 0。在具体实施方案中, V^8 为 S。

[0852] 在具体实施方案中, V^9 为 0、S、N 或 NR^{23N} 。在具体实施方案中, V^9 为 N 或 NR^{23N} 。在具体实施方案中, V^9 为 0。在具体实施方案中, V^9 为 S。

[0853] 在具体实施方案中, V^1 、 V^2 、 V^3 、 V^4 、 V^5 、 V^6 、 V^7 、 V^8 和 V^9 中仅一个选自 N 和 NR^{23N} 。在具体实施方案中, V^1 、 V^2 、 V^3 、 V^4 、 V^5 、 V^6 、 V^7 、 V^8 和 V^9 中仅一个为 0。在具体实施方案中, V^1 、 V^2 、 V^3 、 V^4 、 V^5 、 V^6 、 V^7 、 V^8 和 V^9 中仅一个为 S。在上面任一情况下, 在具体实施方案中, 如果化合价允许, V^1 、 V^2 、 V^3 、 V^4 、 V^5 、 V^6 、 V^7 、 V^8 和 V^9 中剩余的独立地为 C 或 CR^{23C} 。

[0854] 在具体实施方案中, V^1 、 V^2 、 V^3 、 V^4 、 V^5 、 V^6 、 V^7 、 V^8 和 V^9 中仅两个各自独立地选自 N 和 NR^{23N} 。在具体实施方案中, V^1 、 V^2 、 V^3 、 V^4 、 V^5 、 V^6 、 V^7 、 V^8 和 V^9 中仅两个各自独立地选自 0、N 和 NR^{23N} 。在具体实施方案中, V^1 、 V^2 、 V^3 、 V^4 、 V^5 、 V^6 、 V^7 、 V^8 和 V^9 中仅两个各自独立地选自 S、N 和 NR^{23N} 。在上面任一情况下, 在具体实施方案中, 如果化合价允许, V^1 、 V^2 、 V^3 、 V^4 、 V^5 、 V^6 、 V^7 、 V^8 和 V^9 中剩余的独立地为 C 或 CR^{23C} 。

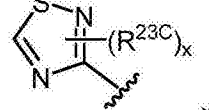
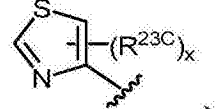
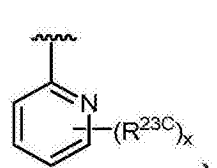
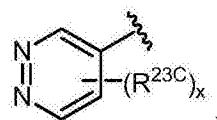
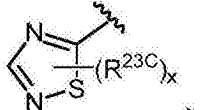
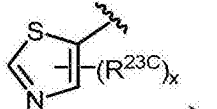
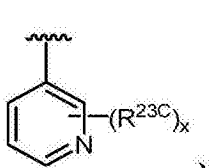
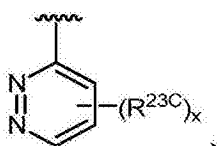
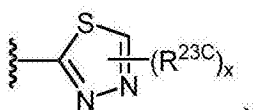
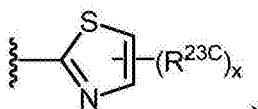
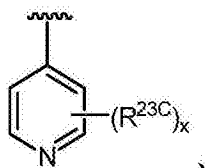
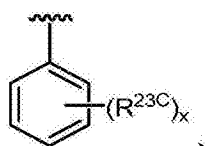
[0855] 在具体实施方案中, 只要化合价允许, 所有 V^1 、 V^2 、 V^3 、 V^4 、 V^5 、 V^6 、 V^7 、 V^8 和 V^9 独立地为 C 或 CR^{23C} 。

[0856] 在具体实施方案中, R^{23C} 为氢、卤素、-CN、羟基、取代的羟基、氨基或取代的氨基。

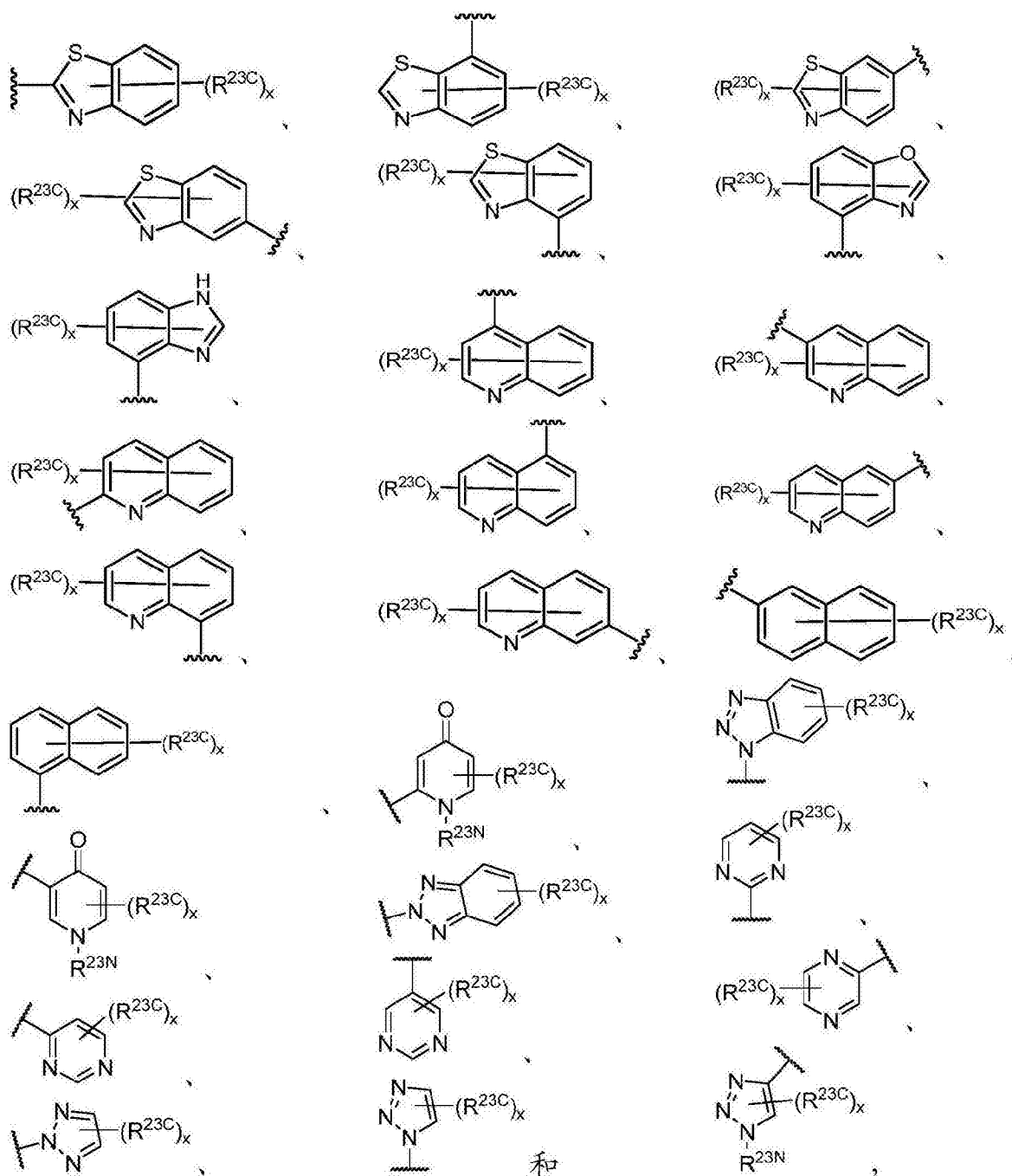
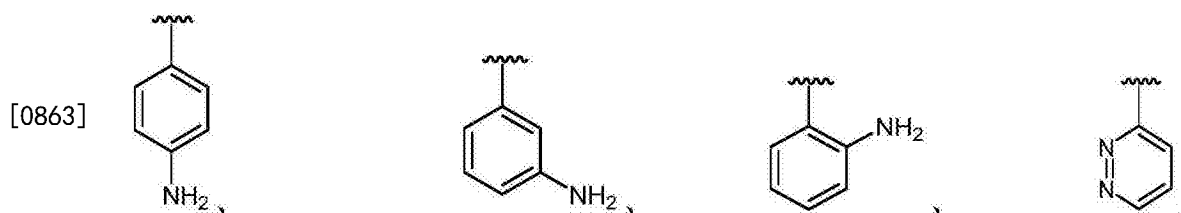
[0857] 在具体实施方案中, R^{23N} 独立地为氢或任选取代的烷基 (例如, $-CH_3$)。

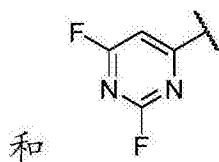
[0858] 在具体实施方案中, R^{23} 选自以下芳基或杂芳基环系中任一个:

[0859]



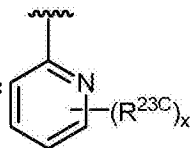
[0860]

[0861] 其中 R^{23C} 如本文所定义和 x 为0、1或2。[0862] 在具体实施方案中, R^{23} 选自以下芳基或杂芳基环系中的任一个:

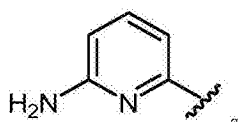


[0865] 如本文所述,包含杂芳基 R^{23} 基团的酮内酯相对于索利霉素及其类似物显示出改善

的效力。因此,在具体实施方案中, R^{23} 为下式:

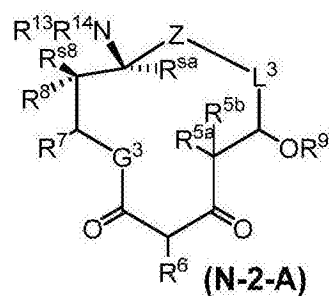
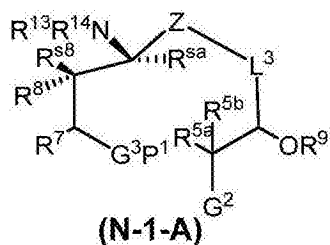


在具体实施方案中, R^{23} 为下式:

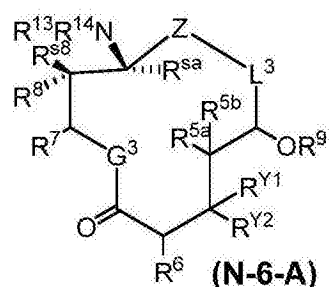
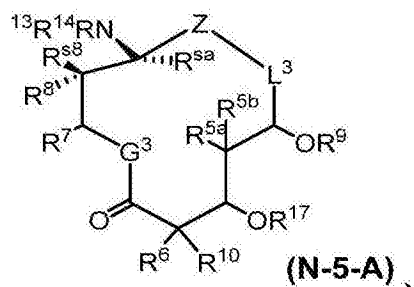
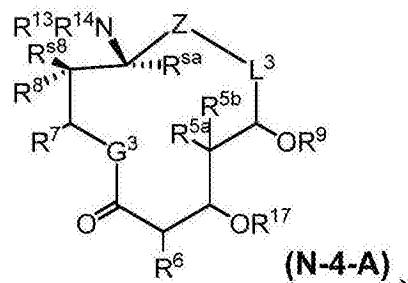
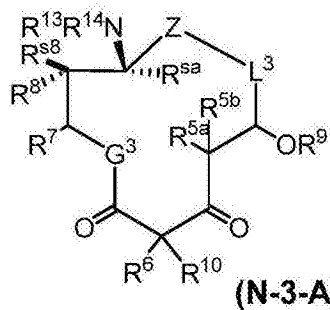


[0866] 本发明的其他实施方案

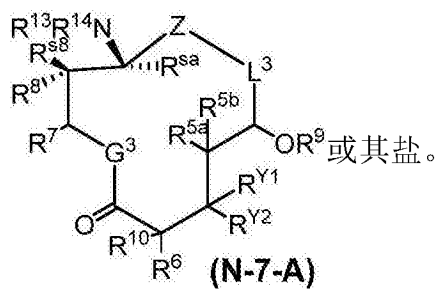
[0867] 本申请进一步涉及上述实施方案的各种组合。例如,在具体实施方案中, G^1 为 $NR^{13}NR^{14}$,得到下式化合物或酮内酯:



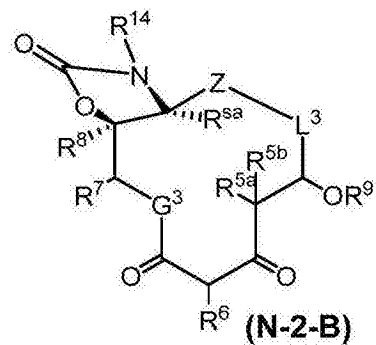
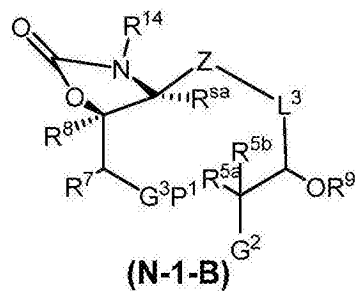
[0868]



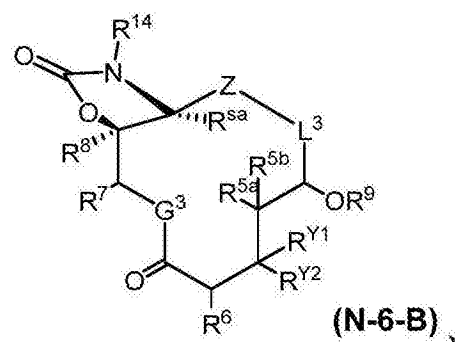
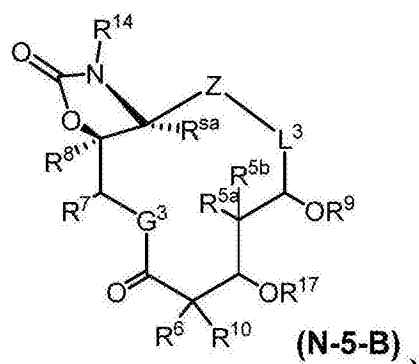
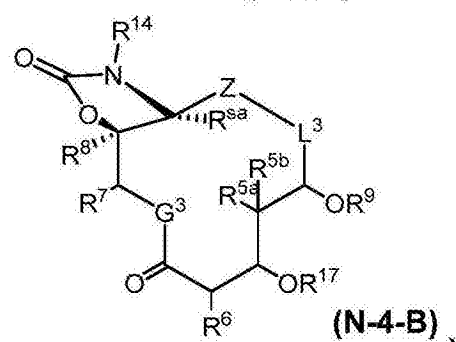
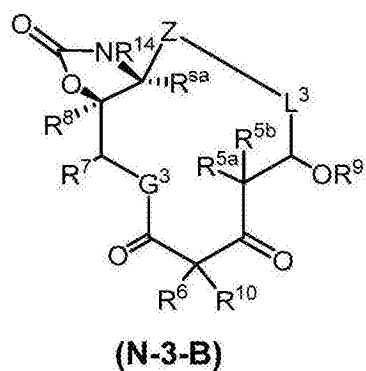
[0869]



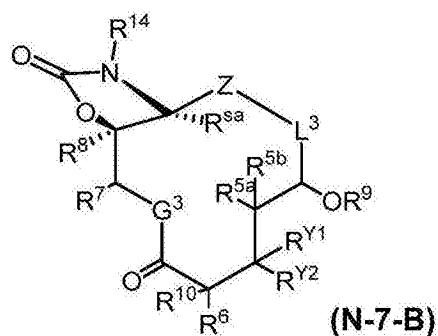
[0870] 在具体实施方案中, G^1 为 $-NR^{13}NR^{14}$, 并且 R^{13} 和 R^{11} 一起形成氨基甲酸酯基团, 得到下式化合物或酮内酯:



[0871]

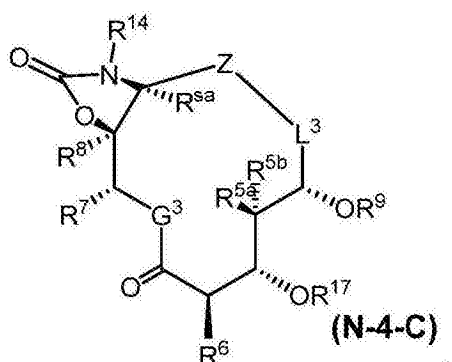
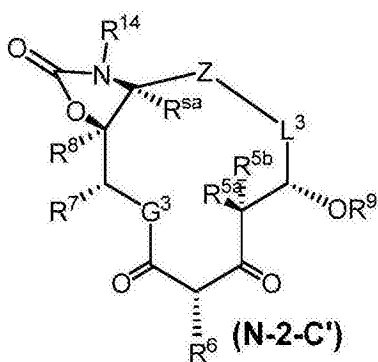
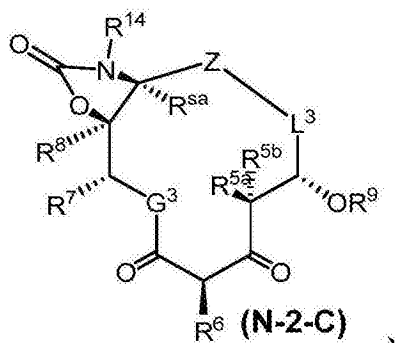
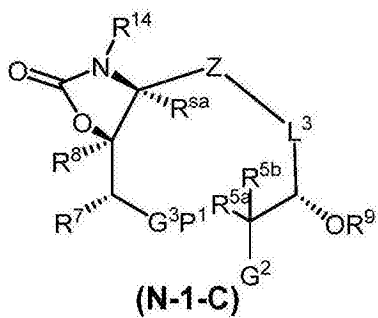


[0872]

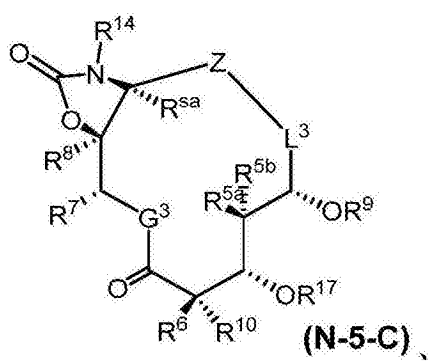
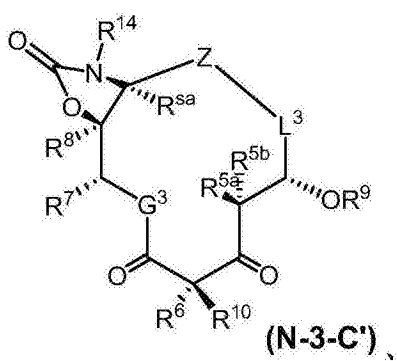
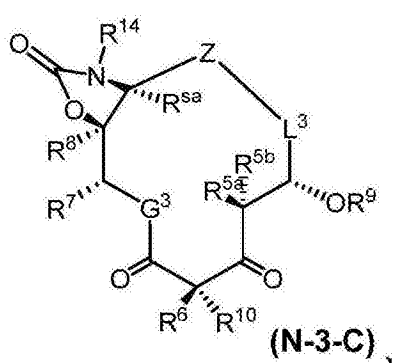
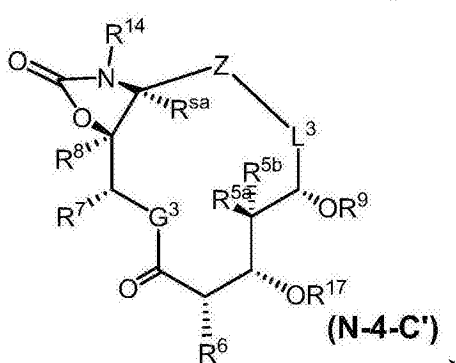


或其盐。

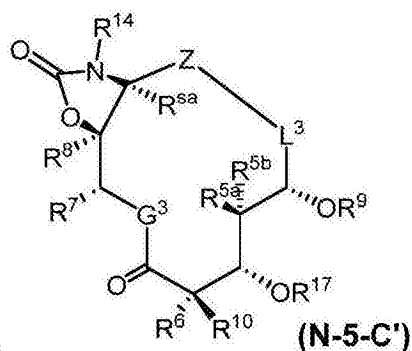
[0873] 在具体实施方案中, G^1 为 $-NR^{13}NR^{14}$, 并且 R^{13} 和 R^{11} 一起形成氨基甲酸酯基团, 得到具有以下立体化学的化合物或酮内酯:



[0874]



[0875]



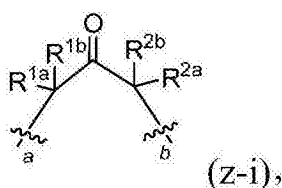
或

[0876] 或其盐。

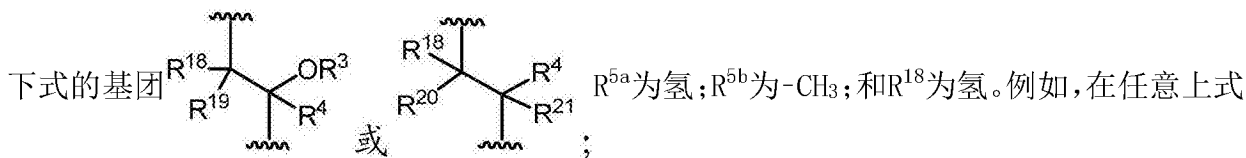
[0877] 进一步涉及本文所述任意式(例如,上述式(N-1-A)至(N-5-C')中的任一式)组合的各种实施方案。

[0878] 例如,在上述任一式的具体实施方案中,Z为下式:

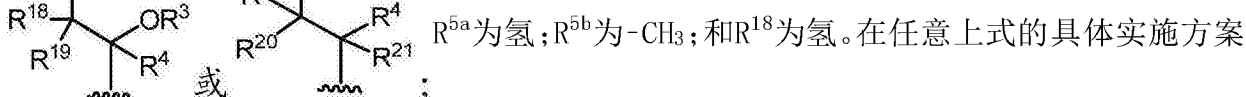
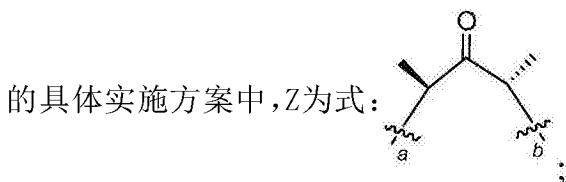
[0879]



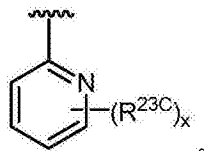
[0880] 其中R^{1a}为-CH₃;R^{1b}为氢;R^{2a}为-CH₃;和R^{2b}为氢;R⁷为-CH₂CH₃;R⁸为-CH₃;G³为-O-;L³为



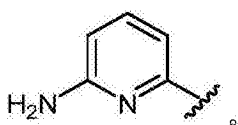
的具体实施方案中,Z为式:



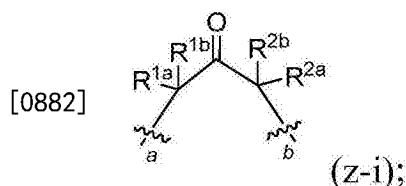
在任意上式的具体实施方案中,R²³为下式:



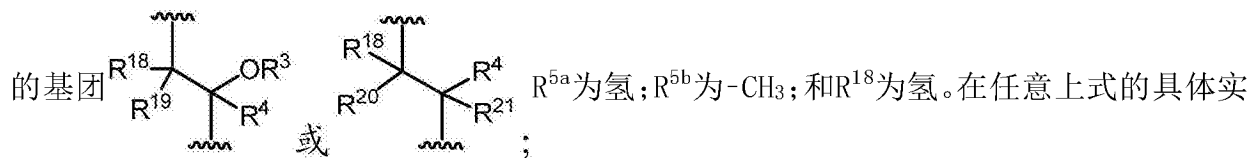
在具体实施方案中,R²³为下式:



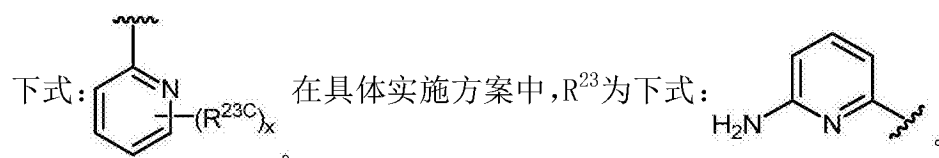
[0881] 在任意上式的具体实施方案中,Z为式:



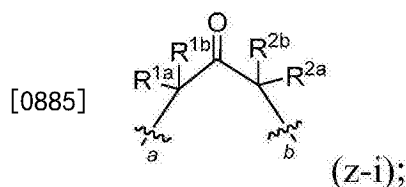
[0883] R^{1a} 为氢; R^{1b} 为氢; R^{2a} 为-CH₃; 和 R^{2b} 为氢; R^7 为-CH₂CH₃; R^8 为-CH₃; G^3 为-O-; L^3 为下式



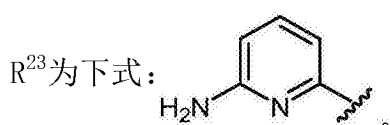
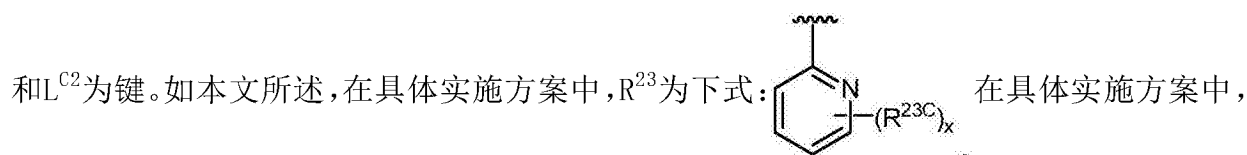
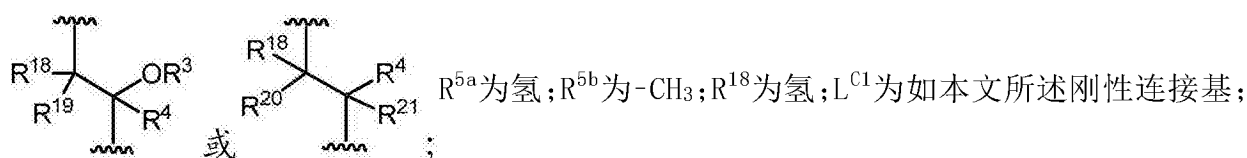
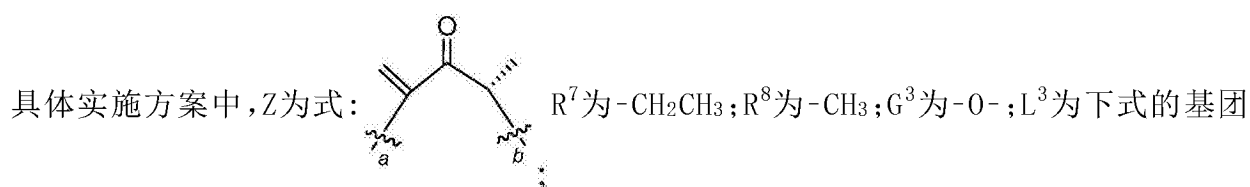
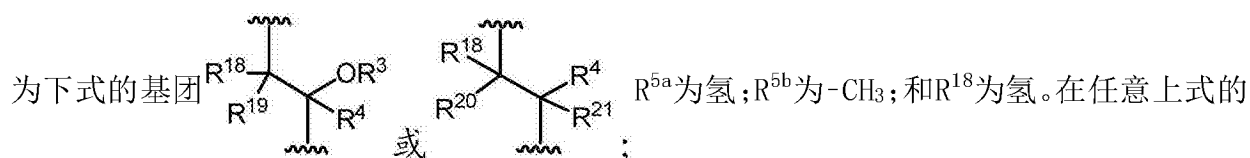
施方案中, L^{C1} 为如本文所述的刚性连接基; 和 L^{C2} 为键。在任意上式的具体实施方案中, R^{23} 为



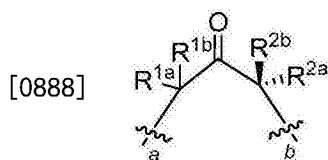
[0884] 在任意上式的具体实施方案中, Z为式:



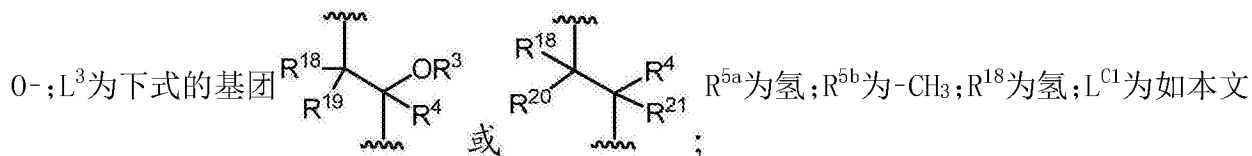
[0886] R^{1a} 和 R^{1b} 一起形成  ; R^{2a} 为-CH₃; 和 R^{2b} 为氢; R^7 为-CH₂CH₃; R^8 为-CH₃; G^3 为-O-; L^3



[0887] 在任意上式的具体实施方案中, Z为式:

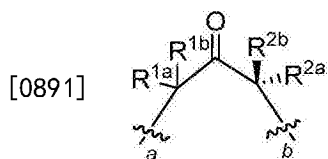


[0889] R^{1a} 为-CH₃; R^{1b} 和 R^{sa} 一起形成键; R^{2a} 为-CH₃; 和 R^{2b} 为氢; R^7 为-CH₂CH₃; R^8 为-CH₃; G^3 为-

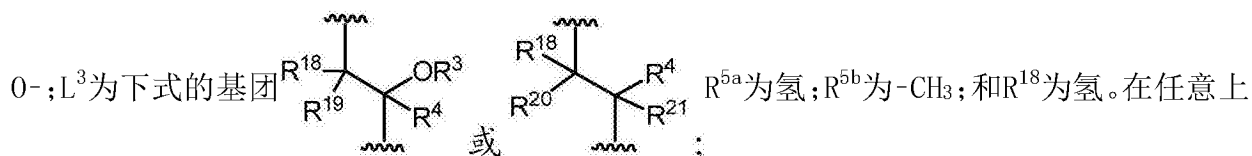


所述刚性连接基; 和 L^{C2} 为键。

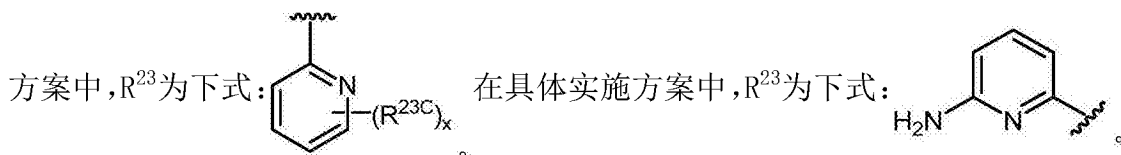
[0890] 在任意上式的具体实施方案中, Z 为式:



[0892] R^{1a} 为氢; R^{1b} 和 R^{sa} 一起形成键; R^{2a} 为-CH₃; 和 R^{2b} 为氢; R^7 为-CH₂CH₃; R^8 为-CH₃; G^3 为-

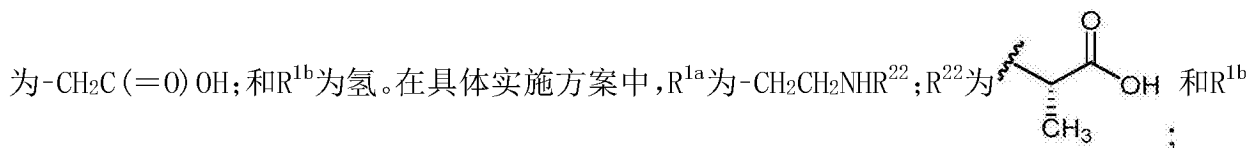


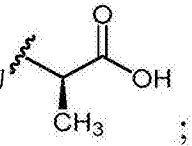
式的具体实施方案中, L^{C1} 为如本文所述的刚性连接基; 和 L^{C2} 为键。在任意上式的具体实施



[0893] 在本文所示式(例如,任意上式(N-1-A)至(N-5-C'))的一些方面中,涉及其他具体组合,如下文所提供。

[0894] 在具体实施方案中, R^{1a} 和 R^{1b} 的至少一个为氢。在具体实施方案中, R^{1a} 和 R^{1b} 都为氢。在具体实施方案中, R^{1a} 和 R^{1b} 都不为氢。在具体实施方案中,与 R^{1a} 和 R^{1b} 相连的碳为(R)-构型的立体中心。在具体实施方案中,与 R^{1a} 和 R^{1b} 相连的碳为(S)-构型的立体中心。在具体实施方案中, R^{1a} 为任选取代的C₁₋₆烷基; 和 R^{1b} 为氢。在具体实施方案中, R^{1a} 为任选取代的C₁₋₂烷基; 和 R^{1b} 为氢。在具体实施方案中, R^{1a} 为-CH₃; 和 R^{1b} 为氢。在具体实施方案中, R^{1a} 和 R^{1b} 都为-CH₃。在具体实施方案中, R^{1a} 为任选取代的卤代烷基; 和 R^{1b} 为氢。在具体实施方案中, R^{1a} 为-CF₃; 和 R^{1b} 为氢。在具体实施方案中, R^{1a} 为-CH₂CH₂OH; 和 R^{1b} 为氢。在具体实施方案中, R^{1a} 为-CH₂CH₂N(R²²)₂; 和 R^{1b} 为氢。在具体实施方案中, R^{1a} 为-CH₂CH₂NHR²²; 和 R^{1b} 为氢。在具体实施方案中, R^{1a} 为-CH₂CH₂NHR²²; R^{22}



为氢。在具体实施方案中, R^{1a} 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHR}^{22}$; R^{22} 为 ; 和 R^{1b} 为氢。在具体实施方案

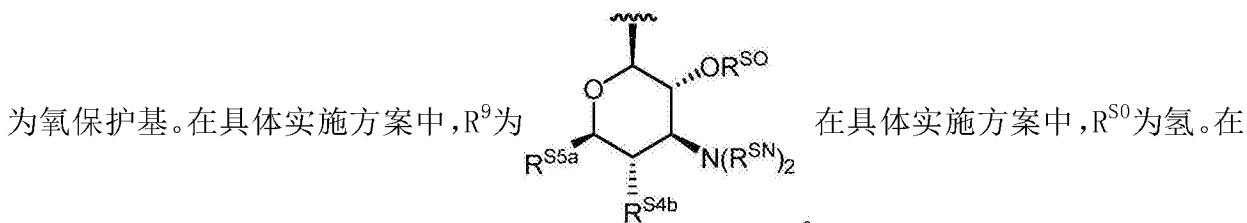
中, R^{1a} 为任选取代的芳烷基; 和 R^{1b} 为氢。在具体实施方案中, R^{1a} 为任选取代的苄基; 和 R^{1b} 为氢。在具体实施方案中, R^{1a} 为未取代的苄基; 和 R^{1b} 为氢。在具体实施方案中, R^{1a} 为取代的苄基; 和 R^{1b} 为氢。在具体实施方案中, R^{1a} 为单取代的苄基; 和 R^{1b} 为氢。在具体实施方案中, R^{1a} 为被一个卤素取代的苄基; 和 R^{1b} 为氢。在具体实施方案中, R^{1a} 为任选取代的 C_{2-6} 烯基; 和 R^{1b} 为氢。在具体实施方案中, R^{1a} 为任选取代的乙烯基; 和 R^{1b} 为氢。在具体实施方案中, R^{1a} 为未取代的乙烯基; 和 R^{1b} 为氢。在具体实施方案中, R^{1a} 为任选取代的烯丙基; 和 R^{1b} 为氢。在具体实施方案中, R^{1a} 为未取代的烯丙基; 和 R^{1b} 为氢。在具体实施方案中, R^{1a} 为任选取代的碳环基; 和 R^{1b} 为氢。在具体实施方案中, R^{1a} 为任选取代的 C_{3-6} 碳环基; 和 R^{1b} 为氢。在具体实施方案中, R^{1a} 为任选取代的环丙基; 和 R^{1b} 为氢。在具体实施方案中, R^{1a} 为未取代的环丙基; 和 R^{1b} 为氢。

[0895] 在具体实施方案中, R^{2a} 和 R^{2b} 的至少一个为氢。在具体实施方案中, R^{2a} 和 R^{2b} 都为氢。在具体实施方案中, R^{2a} 和 R^{2b} 都不为氢。在具体实施方案中, R^{2a} 为任选取代的 C_{1-6} 烷基; 和 R^{2b} 为氢。在具体实施方案中, R^{2a} 为任选取代的 C_{1-2} 烷基; 和 R^{2b} 为氢。在具体实施方案中, R^{2a} 为 $-\text{CH}_3$; 和 R^{2b} 为氢。在具体实施方案中, R^{2a} 和 R^{2b} 都为 $-\text{CH}_3$ 。在具体实施方案中, R^{2a} 为任选取代的卤代烷基; 和 R^{2b} 为氢。在具体实施方案中, R^{2a} 为 $-\text{CF}_3$; 和 R^{2b} 为氢。在具体实施方案中, R^{2a} 为卤素; 和 R^{2b} 为氢。在具体实施方案中, R^{2a} 为 $-\text{F}$; 和 R^{2b} 为氢。在具体实施方案中, R^{2a} 为卤素; 和 R^{2b} 为 C_{1-6} 烷基。在具体实施方案中, R^{2a} 为 $-\text{F}$; 和 R^{2b} 为 C_{1-6} 烷基。在具体实施方案中, R^{2a} 为卤素; 和 R^{2b} 为 $-\text{CH}_3$ 。在具体实施方案中, R^{2a} 为 $-\text{F}$; 和 R^{2b} 为 $-\text{CH}_3$ 。

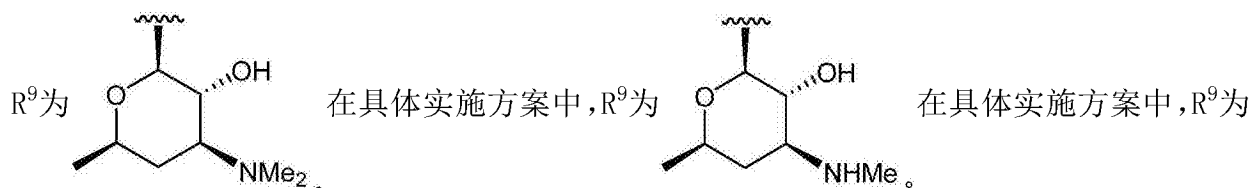
[0896] 在具体实施方案中, R^4 所连接的碳为 (R)-构型的立体中心。在具体实施方案中, R^4 所连接的碳为 (S)-构型的立体中心。在具体实施方案中, R^3 为氢; 和 R^4 不为氢。在具体实施方案中, R^3 和 R^4 都不为氢。在具体实施方案中, R^3 为氢。在具体实施方案中, R^3 为任选取代的 C_{1-6} 烷基。在具体实施方案中, R^3 为任选取代的 C_{1-2} 烷基。在具体实施方案中, R^3 为 $-\text{CH}_3$ 。在具体实施方案中, R^3 为任选取代的 C_{2-6} 烯基。在具体实施方案中, R^3 为任选取代的烯丙基。在具体实施方案中, R^3 为未取代的烯丙基。在具体实施方案中, R^3 为被一个任选取代的杂芳基环取代的烯丙基。在具体实施方案中, R^3 为被一个任选取代的喹啉环取代的烯丙基。在具体实施方案中, R^3 为氢; 和 R^4 为 $-\text{CH}_3$ 。在具体实施方案中, R^3 为任选取代的 C_{1-6} 烷基; 和 R^4 为 $-\text{CH}_3$ 。在具体实施方案中, R^3 为任选取代的 C_{1-2} 烷基; 和 R^4 为 $-\text{CH}_3$ 。在具体实施方案中, R^3 为 $-\text{CH}_3$; 和 R^4 为 $-\text{CH}_3$ 。在具体实施方案中, R^3 为任选取代的 C_{2-6} 烯基; 和 R^4 为 $-\text{CH}_3$ 。在具体实施方案中, R^3 为任选取代的烯丙基; 和 R^4 为 $-\text{CH}_3$ 。在具体实施方案中, R^3 为未取代的烯丙基; 和 R^4 为 $-\text{CH}_3$ 。在具体实施方案中, R^3 为被一个任选取代的杂芳基环取代的烯丙基; 和 R^4 为 $-\text{CH}_3$ 。在具体实施方案中, R^3 为被一个任选取代的喹啉环取代的烯丙基; 和 R^4 为 $-\text{CH}_3$ 。在具体实施方案中, R^4 为任选取代的 C_{1-6} 烷基。在具体实施方案中, R^4 为任选取代的 C_{1-2} 烷基。在具体实施方案中, R^4 为 $-\text{CH}_3$ 。在具体实施方案中, R^4 为任选取代的 C_{2-6} 烯基。在具体实施方案中, R^4 为任选取代的烯丙基。在具体实施方案中, R^4 为未取代的烯丙基。在具体实施方案中, R^4 为被一个任选取代的杂芳基环取代的烯丙基。在具体实施方案中, R^4 为被一个任选取代的喹啉环取代的烯丙基。在具体实施方案中, R^4 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 。在具体实施方案中, R^4 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^{22})_2$ 。在具体实施方案中, R^4 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^{22})_2$; 和 R^{22} 为 $-\text{CH}_3$ 。在具体实施方案中, R^4 为 $-\text{CH}_2\text{CHO}$ 。在具体实施方案中, R^4 为

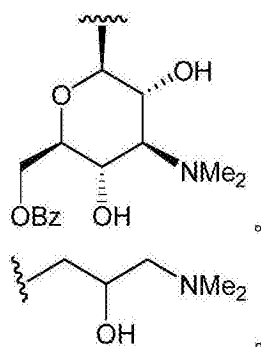
任选取代的C₁₋₆烷基;和R³为-CH₃。在具体实施方案中,R⁴为任选取代的C₁₋₂烷基;和R³为-CH₃。在具体实施方案中,R⁴为任选取代的C₂₋₆烯基;和R³为-CH₃。在具体实施方案中,R⁴为任选取代的烯丙基;和R³为-CH₃。在具体实施方案中,R⁴为未取代的烯丙基;和R³为-CH₃。在具体实施方案中,R⁴为被一个任选取代的杂芳基环取代的烯丙基;和R³为-CH₃。在具体实施方案中,R⁴为被一个任选取代的喹啉环取代的烯丙基;和R³为-CH₃。在具体实施方案中,R⁴为-CH₂CH₂OH;和R³为-CH₃。在具体实施方案中,R⁴为-CH₂CH₂N(R²²)₂;和R³为-CH₃。在具体实施方案中,R⁴为-CH₂CH₂N(R²²)₂;R²²为-CH₃;和R³为-CH₃。在具体实施方案中,R⁴为-CH₂CHO;和R³为-CH₃。在具体实施方案中,R⁴为任选取代的C₁₋₆烷基;和R³为氢。在具体实施方案中,R⁴为任选取代的C₁₋₂烷基;和R³为氢。在具体实施方案中,R⁴为任选取代的C₂₋₆烯基;和R³为氢。在具体实施方案中,R⁴为任选取代的烯丙基;和R³为氢。在具体实施方案中,R⁴为未取代的烯丙基;和R³为氢。在具体实施方案中,R⁴为被一个任选取代的杂芳基环取代的烯丙基;和R³为氢。在具体实施方案中,R⁴为被一个任选取代的喹啉环取代的烯丙基;和R³为氢。在具体实施方案中,R⁴为-CH₂CH₂OH;和R³为氢。在具体实施方案中,R⁴为-CH₂CH₂N(R²²)₂;和R³为氢。在具体实施方案中,R⁴为-CH₂CH₂N(R²²)₂;R²²为-CH₃;和R³为氢。在具体实施方案中,R⁴为-CH₂CHO;和R³为氢。在具体实施方案中,R⁴为任选取代的C₁₋₆烷基;和R²¹为氢。在具体实施方案中,R⁴为任选取代的C₁₋₂烷基;和R²¹为氢。在具体实施方案中,R⁴为任选取代的C₂₋₆烯基;和R²¹为氢。在具体实施方案中,R⁴为任选取代的烯丙基;和R²¹为氢。在具体实施方案中,R⁴为未取代的烯丙基;和R²¹为氢。在具体实施方案中,R⁴为被一个任选取代的杂芳基环取代的烯丙基;和R²¹为氢。在具体实施方案中,R⁴为被一个任选取代的喹啉环取代的烯丙基;和R²¹为氢。在具体实施方案中,R⁴为-CH₂CH₂OH;和R²¹为氢。在具体实施方案中,R⁴为-CH₂CH₂N(R²²)₂;和R²¹为氢。在具体实施方案中,R⁴为-CH₂CH₂N(R²²)₂;R²²为-CH₃;和R²¹为氢。在具体实施方案中,R⁴为-CH₂CHO;和R²¹为氢。

[0897] 在具体实施方案中,R⁹为氢。在具体实施方案中,R⁹不为氢。在具体实施方案中,R⁹

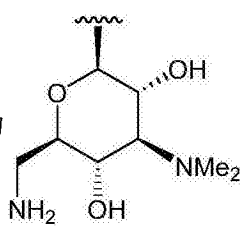


具体实施方案中,R^{S0}为氧保护基。在具体实施方案中,R⁹为碳酸甲酯。在具体实施方案中,至少一个R^{SN}为氢。在具体实施方案中,至少一个R^{SN}为-CH₃。在具体实施方案中,一个R^{SN}为-CH₃;和另一个R^{SN}为氢。在具体实施方案中,两个R^{SN}都为-CH₃。在具体实施方案中,R^{S4b}为氢。在具体实施方案中,R^{S4b}不为氢。在具体实施方案中,R^{S4b}为-OR^{S0};和R^{S0}为氢。在具体实施方案中,R^{S4b}为-OR^{S0};和R^{S0}为氧保护基。在具体实施方案中,R^{S5a}为任选取代的烷基。在具体实施方案中,R^{S5a}为烷氧基烷基。在具体实施方案中,R^{S5a}为-CH₂OH。在具体实施方案中,R^{S5a}为-CH₂OBz。在具体实施方案中,R^{S5a}为氨基烷基。在具体实施方案中,R^{S5a}为-CH₂NH₂。在具体实施方案中,





在具体实施方案中, R^9 为



在具体实施方案中, R^9 为

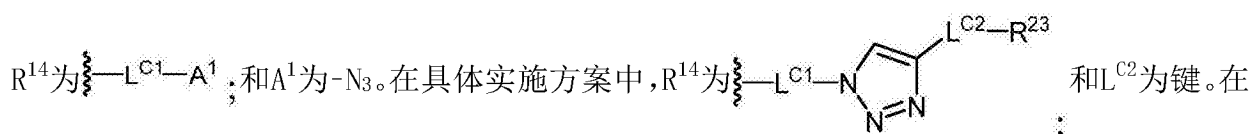
[0898] 在具体实施方案中, R^{5a} 和 R^{5b} 所连接的碳为 (R)-构型的立体中心。在具体实施方案中, R^{5a} 和 R^{5b} 所连接的碳为 (S)-构型的立体中心。在具体实施方案中, R^{5a} 和 R^{5b} 的至少一个为氢。在具体实施方案中, R^{5a} 和 R^{5b} 都为氢。在具体实施方案中, R^{5a} 和 R^{5b} 都不是氢。在具体实施方案中, R^{5a} 和 R^{5b} 的至少一个为任选取代的烷基。在具体实施方案中, R^{5a} 和 R^{5b} 的至少一个为任选取代的 C_{1-6} 烷基。在具体实施方案中, R^{5a} 和 R^{5b} 的至少一个为任选取代的 C_{1-2} 烷基。在具体实施方案中, R^{5a} 和 R^{5b} 的至少一个为未取代的 C_{1-2} 烷基。在具体实施方案中, R^{5a} 和 R^{5b} 的至少一个为 $-CH_3$ 。在具体实施方案中, R^{5a} 为任选取代的烷基; 和 R^{5b} 为氢。在具体实施方案中, R^{5a} 为任选取代的 C_{1-6} 烷基; 和 R^{5b} 为氢。在具体实施方案中, R^{5a} 为任选取代的 C_{1-2} 烷基; 和 R^{5b} 为氢。在具体实施方案中, R^{5a} 为未取代的 C_{1-2} 烷基; 和 R^{5b} 为氢。在具体实施方案中, R^{5a} 为 $3-CH_3$; 和 R^{5b} 为氢。在具体实施方案中, R^{5a} 和 R^{5b} 都为 $-CH_3$ 。在具体实施方案中, R^{5a} 和 R^{5b} 都不是 $-CH_3$ 。

[0899] 在具体实施方案中, R^{17} 为氢。在具体实施方案中, R^{17} 不为氢。在具体实施方案中, R^{17} 为氧保护基。在具体实施方案中, R^{17} 为 $-C(=O)R^{28}$ 。

[0900] 在具体实施方案中, R^6 和 R^{10} 所连接的碳为 (R)-构型的立体中心。在具体实施方案中, R^6 和 R^{10} 所连接的碳为 (S)-构型的立体中心。在具体实施方案中, R^6 和 R^{10} 的至少一个为氢。在具体实施方案中, R^6 和 R^{10} 都为氢。在具体实施方案中, R^6 和 R^{10} 都不是氢。在具体实施方案中, R^6 和 R^{10} 的至少一个为任选取代的烷基。在具体实施方案中, R^6 和 R^{10} 的至少一个为任选取代的 C_{1-6} 烷基。在具体实施方案中, R^6 和 R^{10} 的至少一个为任选取代的 C_{1-2} 烷基。在具体实施方案中, R^6 和 R^{10} 的至少一个为 $-CH_3$ 。在具体实施方案中, R^6 和 R^{10} 的至少一个为 $-CH_2CN$ 。在具体实施方案中, R^6 和 R^{10} 的至少一个为 $-CH_2C(=O)OR^{32}$; 和 R^{32} 为任选取代的烷基或氢。在具体实施方案中, R^6 和 R^{10} 的至少一个为任选取代的杂芳烷基。在具体实施方案中, R^6 和 R^{10} 的至少一个为任选取代的吡啶基烷基。在具体实施方案中, R^6 和 R^{10} 的至少一个为咪唑基烷基。在具体实施方案中, R^6 和 R^{10} 的至少一个为噻唑基烷基。在具体实施方案中, R^6 和 R^{10} 的至少一个为噁唑基烷基。在具体实施方案中, R^6 和 R^{10} 的至少一个为吡啶基烷基。在具体实施方案中, R^6 和 R^{10} 的至少一个为嘧啶基烷基。在具体实施方案中, R^6 和 R^{10} 的至少一个为吡嗪基烷基。在具体实施方案中, R^6 和 R^{10} 的至少一个为任选取代的烯基。在具体实施方案中, R^6 和 R^{10} 的至少一个为任选取代的烯丙基。在具体实施方案中, R^6 和 R^{10} 的至少一个为未取代的烯丙基。在具体实施方案中, R^6 和 R^{10} 的至少一个为任选取代的芳烷基。在具体实施方案中, R^6 和 R^{10} 的至少一个为任选取代的苄基。在具体实施方案中, R^6 和 R^{10} 的至少一个为未取代的苄基。在具体实施方案中, R^6 为任选取代的烷基; 和 R^{10} 为氢。在具体实施方案中, R^6 为任选取代的 C_{1-6} 烷基; 和 R^{10} 为氢。在具体实施方案中, R^6 为任选取代的 C_{1-2} 烷基; 和 R^{10} 为氢。在具体实施方案中, R^6 为 $-CH_3$; 和 R^{10} 为氢。在具体实施方案中, R^6 为 $-CH_2CN$; 和 R^{10} 为氢。在具体实施方案中, R^6 为 $-CH_2C(=O)OR^{32}$; R^{32} 为任选取代的烷基或氢; 和 R^{10} 为氢。在具体实施方案中, R^6 为任选取代的杂芳

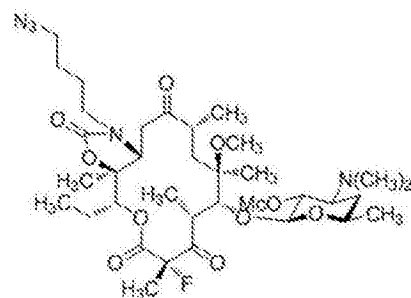
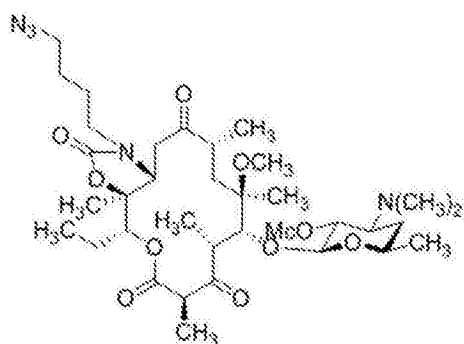
烷基;和R¹⁰为氢。在具体实施方案中,R⁶为任选取代的吡唑基烷基;和R¹⁰为氢。在具体实施方案中,R⁶为咪唑基烷基;和R¹⁰为氢。在具体实施方案中,R⁶为噻唑基烷基;和R¹⁰为氢。在具体实施方案中,R⁶为噁唑基烷基;和R¹⁰为氢。在具体实施方案中,R⁶为吡啶基烷基;和R¹⁰为氢。在具体实施方案中,R⁶为嘧啶基烷基;和R¹⁰为氢。在具体实施方案中,R⁶为吡嗪基烷基;和R¹⁰为氢。在具体实施方案中,R⁶为任选取代的烯基;和R¹⁰为氢。在具体实施方案中,R⁶为任选取代的烯丙基;和R¹⁰为氢。在具体实施方案中,R⁶为未取代的烯丙基;和R¹⁰为氢。在具体实施方案中,R⁶为任选取代的芳烷基;和R¹⁰为氢。在具体实施方案中,R⁶为任选取代的苄基;和R¹⁰为氢。在具体实施方案中,R⁶为未取代的苄基;和R¹⁰为氢。在具体实施方案中,R⁶和R¹⁰的至少一个为卤素。在具体实施方案中,R⁶和R¹⁰的至少一个为氟。在具体实施方案中,R⁶和R¹⁰都是卤素。在具体实施方案中,R⁶和R¹⁰都是氟。在具体实施方案中,R⁶为任选取代的烷基;和R¹⁰为卤素。在具体实施方案中,R⁶为任选取代的C₁₋₆烷基;和R¹⁰为卤素。在具体实施方案中,R⁶为任选取代的C₁₋₂烷基;和R¹⁰为卤素。在具体实施方案中,R⁶为-CH₃;和R¹⁰为卤素。在具体实施方案中,R⁶为任选取代的烷基;和R¹⁰为氟。在具体实施方案中,R⁶为任选取代的C₁₋₆烷基;和R¹⁰为氟。在具体实施方案中,R⁶为任选取代的C₁₋₂烷基;和R¹⁰为氟。在具体实施方案中,R⁶为-CH₃;和R¹⁰为氟。

[0901] 在具体实施方案中,R¹⁴为氢。在具体实施方案中,R¹⁴不为氢。在具体实施方案中,

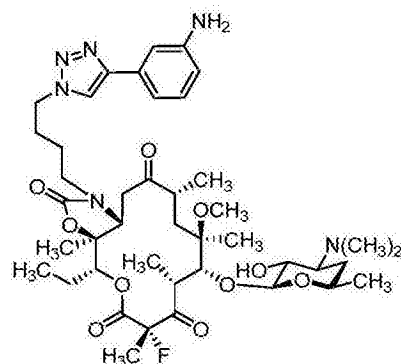
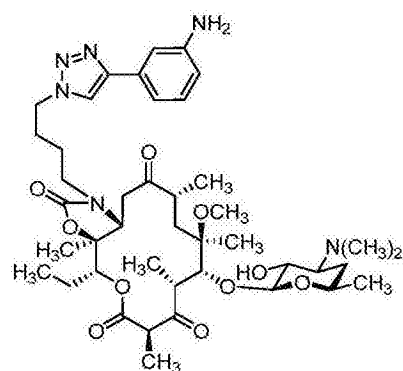
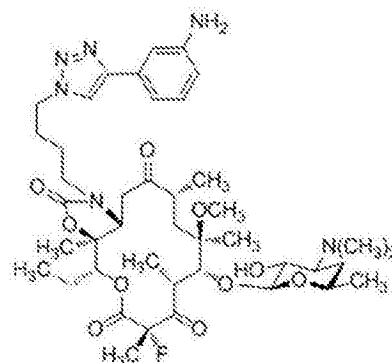
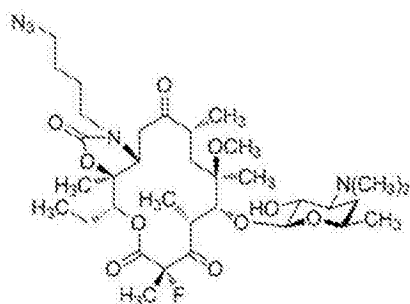


具体实施方案中,L^C为连接基,其包括至少一个为任选取代的亚烷基。在具体实施方案中,L^{C1}为连接基,其包括至少一个为取代或未取代的C₃₋₆亚烷基。在具体实施方案中,L^{C1}为式-(CH₂)_n-的亚烷基连接基,其中n为3、4或5。在具体实施方案中,L^C为连接基,其包括至少一个为任选取代的亚烯基。在具体实施方案中,L^C为连接基,其包括至少一个为取代或未取代的C₃₋₆亚烯基。在具体实施方案中,L^C为连接基,其包括至少一个为任选取代的亚炔基。在具体实施方案中,L^C为连接基,其包括至少一个为取代或未取代的C₃₋₆亚炔基。在具体实施方案中,R²³为任选取代的芳基。在具体实施方案中,R²³为任选取代的苯基。在具体实施方案中,R²³为任选取代的5-6元杂芳基。在具体实施方案中,R²³为任选取代的苯胺。在具体实施方案中,R²³为任选取代的哒嗪。在具体实施方案中,R²³为任选取代的吡啶。在具体实施方案中,R²³为任选取代的氨基吡啶。在具体实施方案中,R²³为任选取代的噻唑。在具体实施方案中,R²³为任选取代的氨基噻唑。在具体实施方案中,R²³为任选取代的噻二唑。在具体实施方案中,R²³为任选取代的氨基噻二唑。在具体实施方案中,R²³为任选取代的5,6稠合-双环杂芳基。在具体实施方案中,R²³为任选取代的苯并噻唑。

[0902] 在具体实施方案中,具体排除了已知的酮内酯,例如图1中公开的酮内酯。在具体实施方案中,于2014年4月4日提交的国际专利申请号PCT/US2014/033025中公开的酮内酯被具体排除。在具体实施方案中,具体排除了以下酮内酯:



[0903]

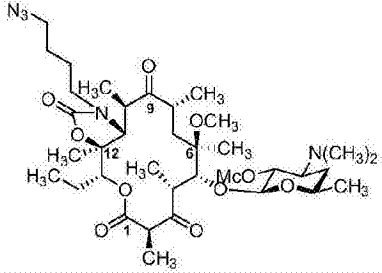
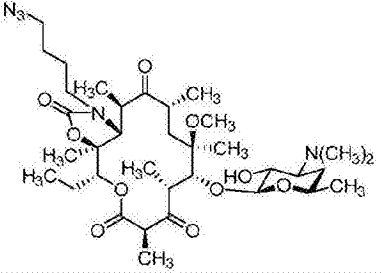
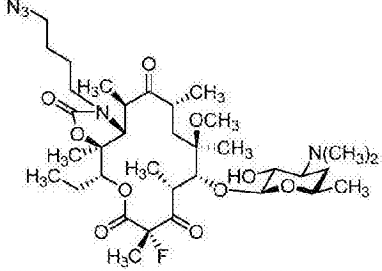
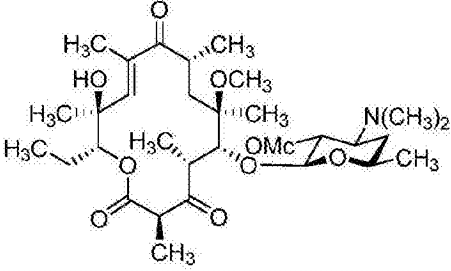
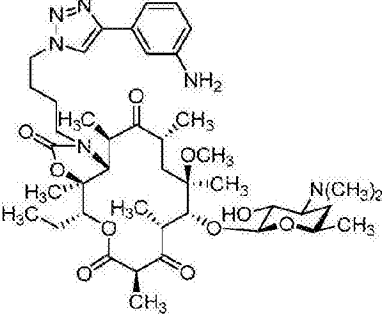
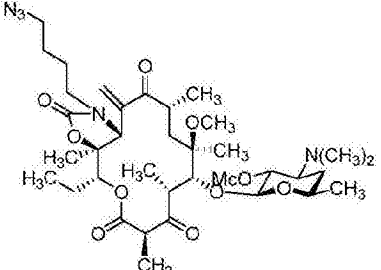
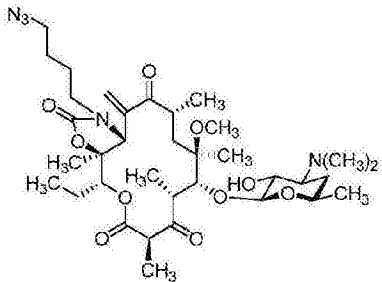
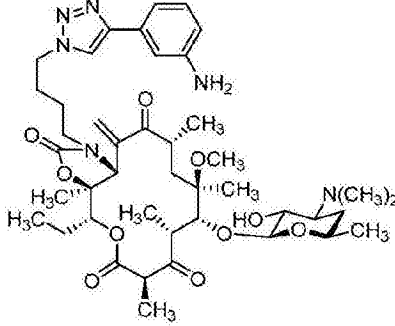
**FSM-21535****FSM-21598**

[0904] 及其盐。

[0905] 本发明的示例性新的酮内酯包括但不限于表1中的化合物及其盐。

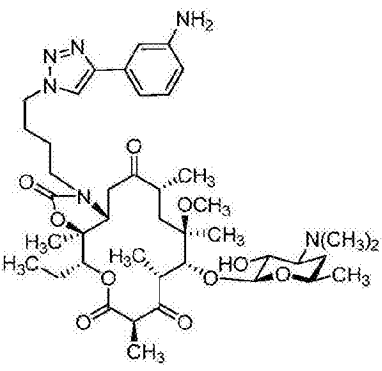
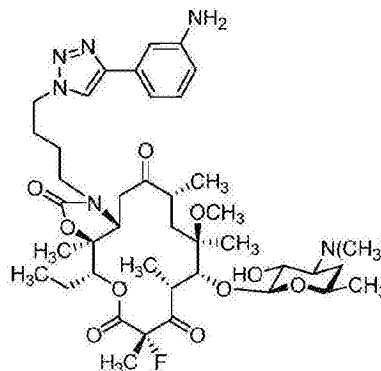
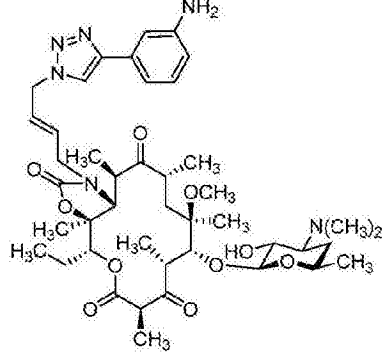
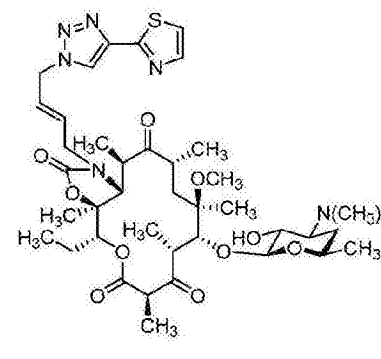
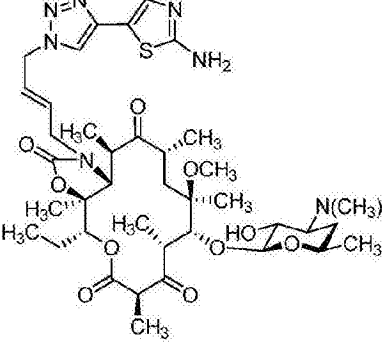
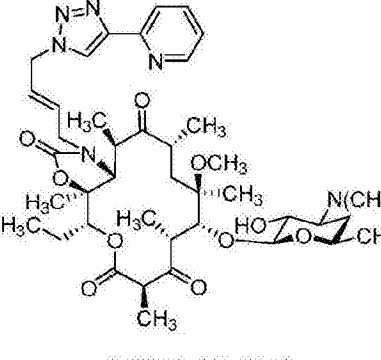
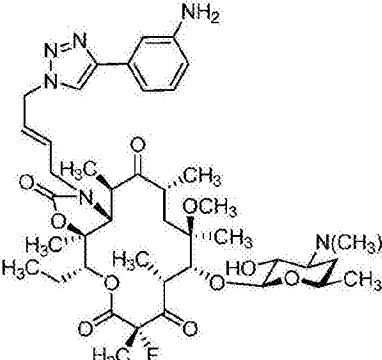
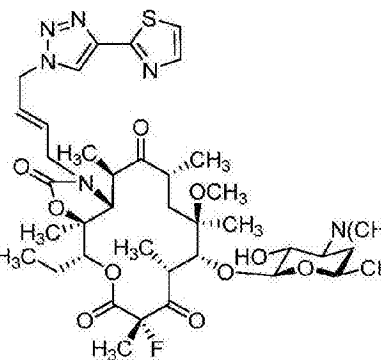
[0906]

表 1. 示例性的酮内酯

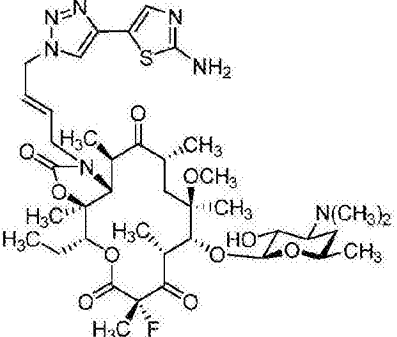
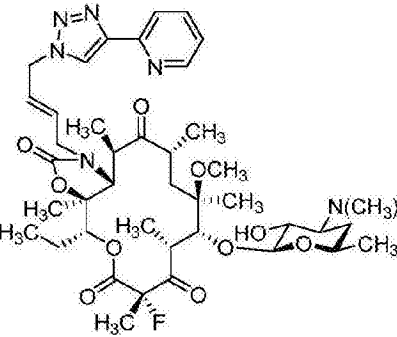
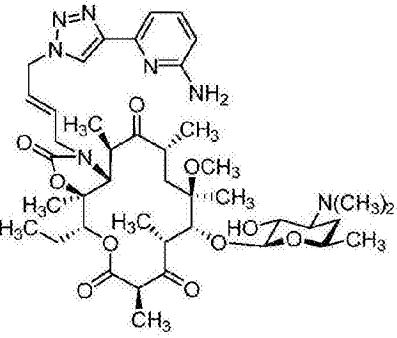
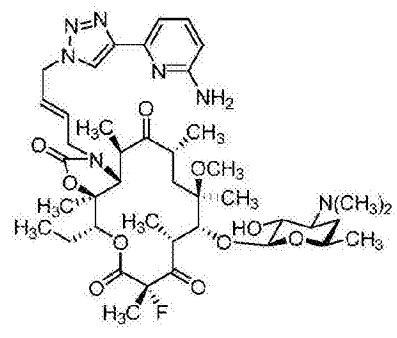
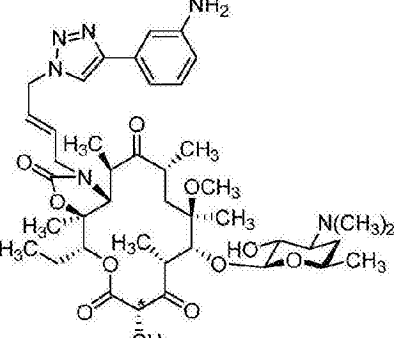
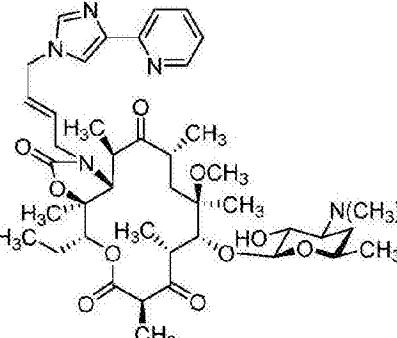
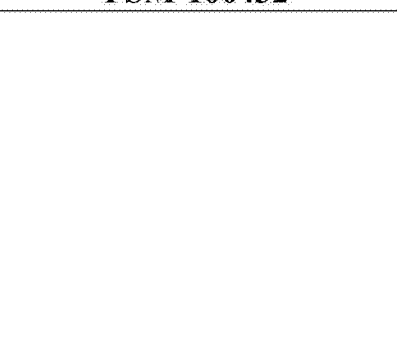
	
	
 FSM-11561	
	 FSM-21828

[0907]

表 1. 示例性的酮内酯

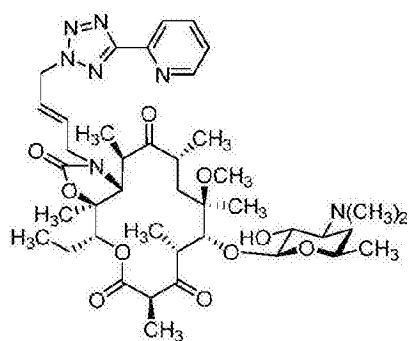
 FSM-21535	 FSM-21598
 FSM-11561	 FSM-11559
 FSM-100237	 FSM-100341
 FSM-100237	 FSM-100341

[0908]

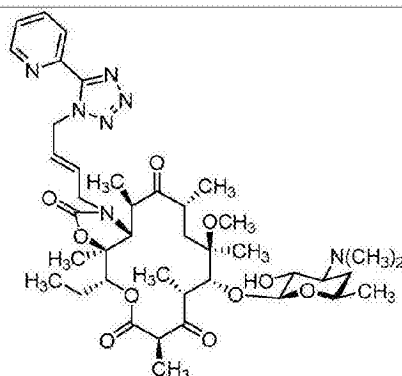
表 1. 示例性的酮内酯	
FSM-11563	FSM-11562
	
FSM-100240	FSM-100383
	
FSM-100364	FSM-100407
	
FSM-100432	FSM-100421
	

[0909]

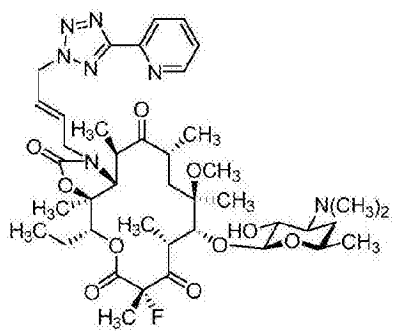
表 1. 示例性的酮内酯



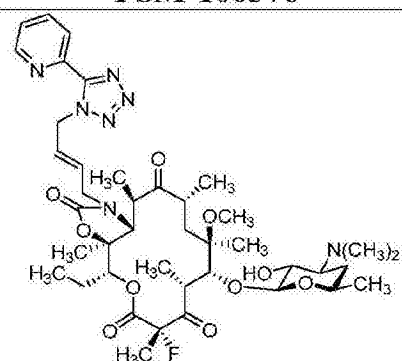
FSM-100371



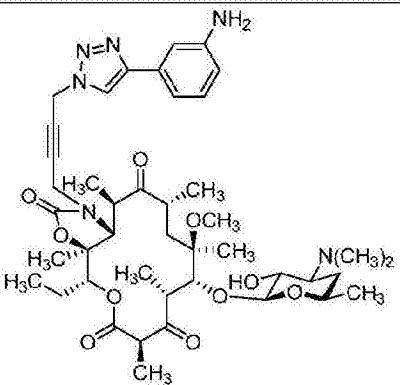
FSM-100376



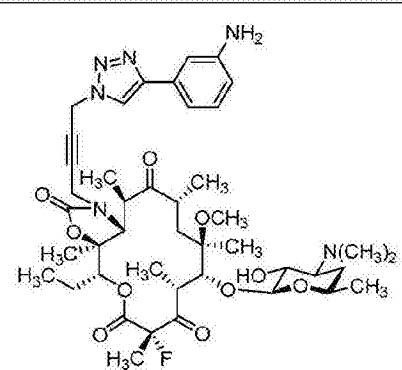
FSM-100389



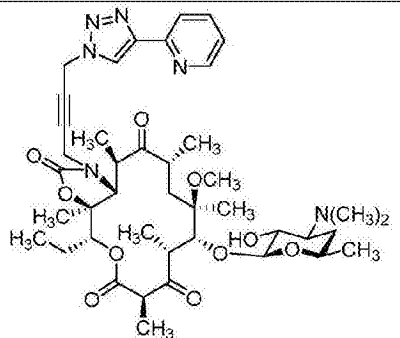
FSM-100386



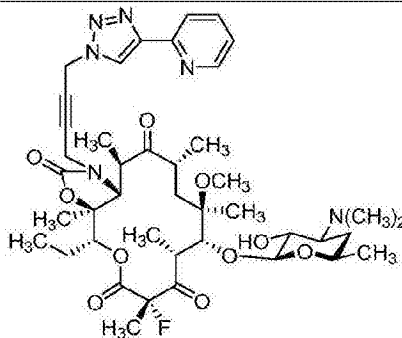
FSM-100239



FSM-100426



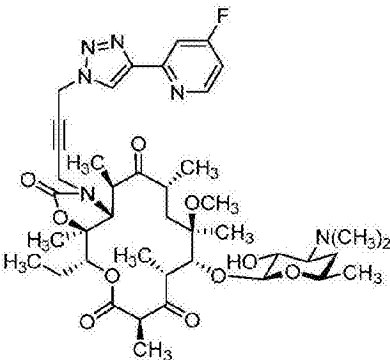
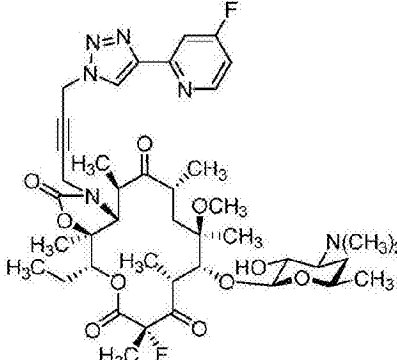
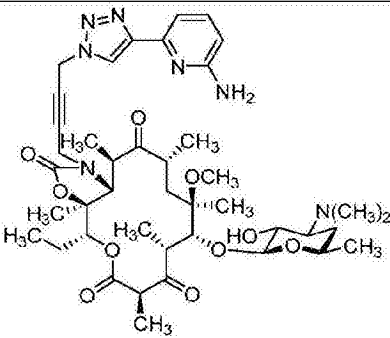
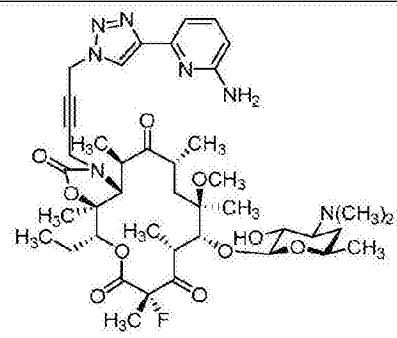
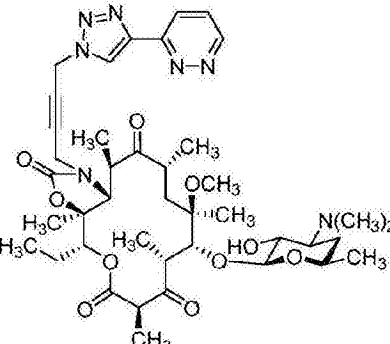
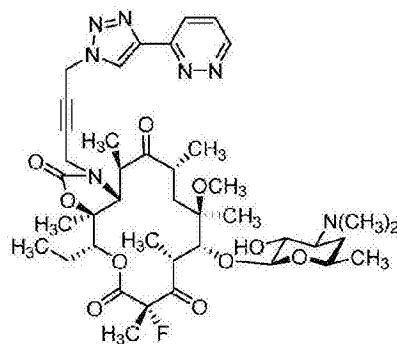
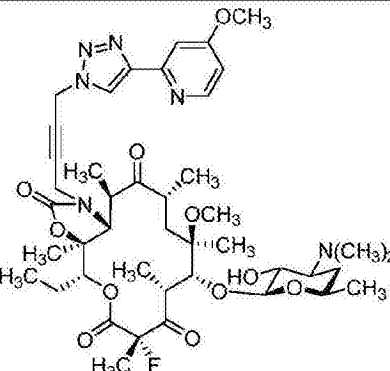
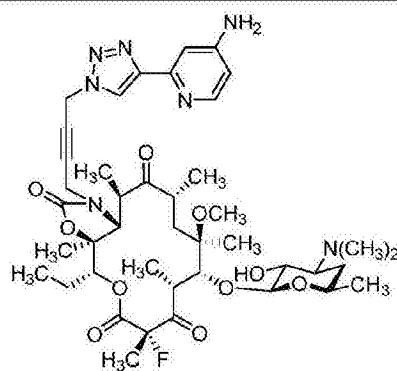
FSM-100479



FSM-100490

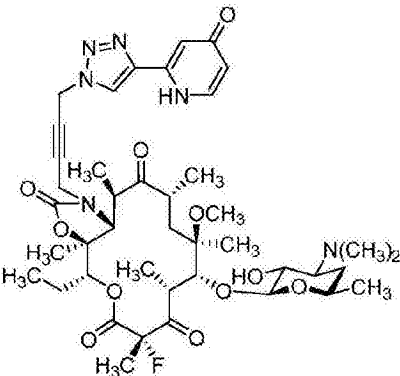
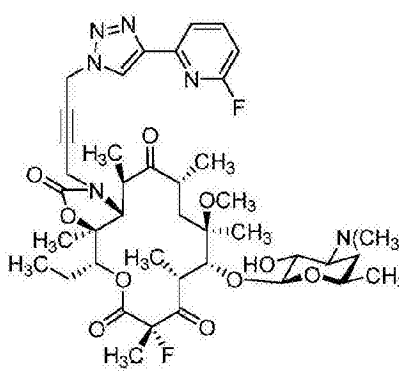
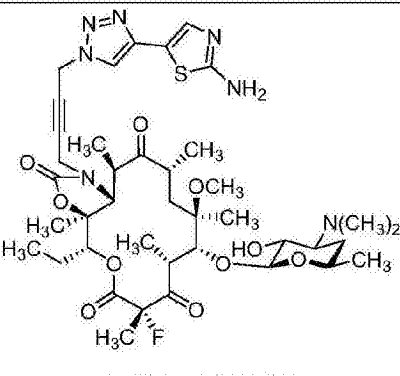
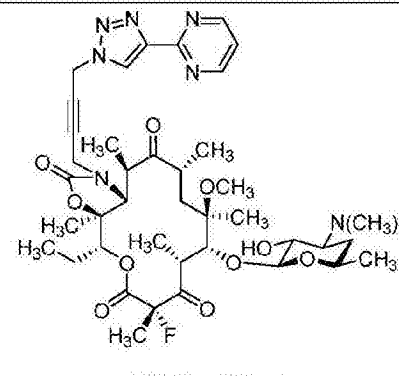
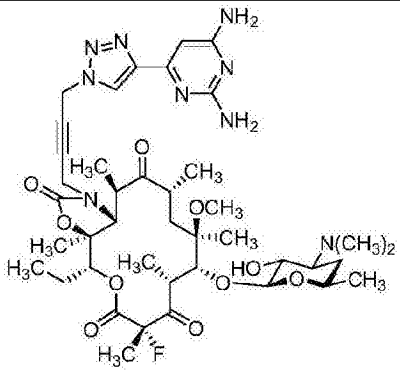
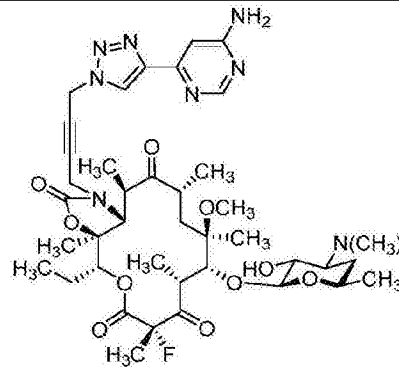
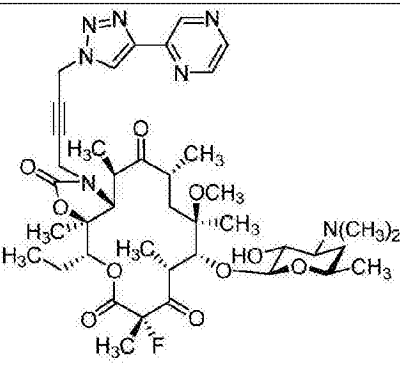
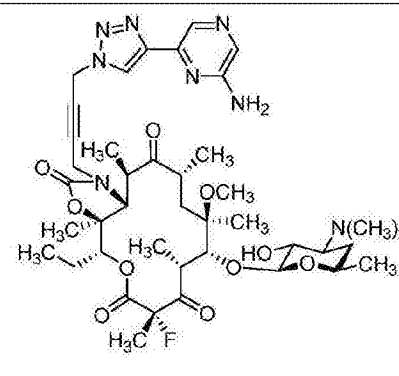
[0910]

表 1. 示例性的酮内酯

 FSM-100566	 FSM-100563
 FSM-100551	 FSM-100573
 FSM-130216	 FSM-130217
 FSM-100576	 FSM-100593

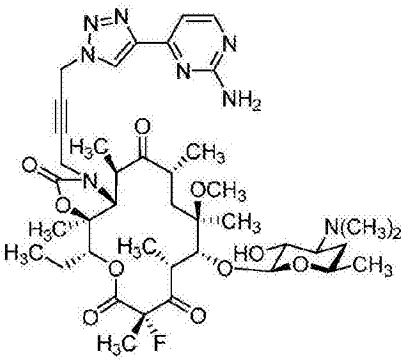
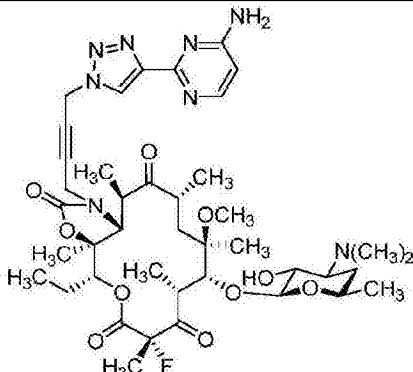
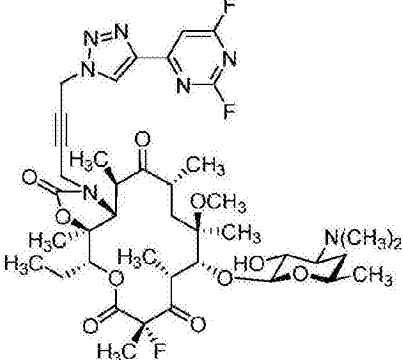
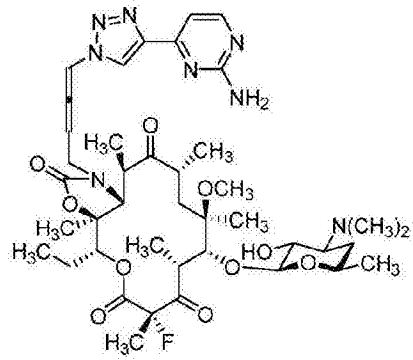
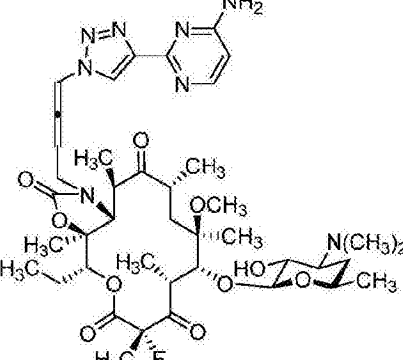
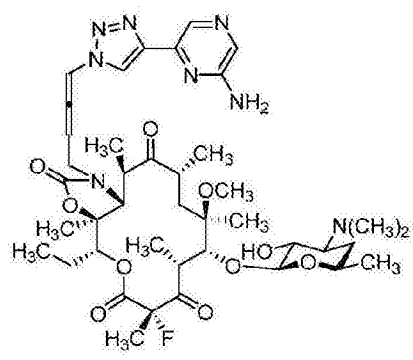
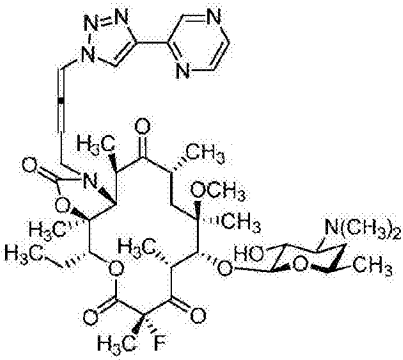
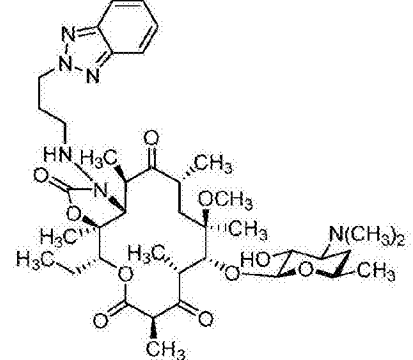
[0911]

表 1. 示例性的酮内酯

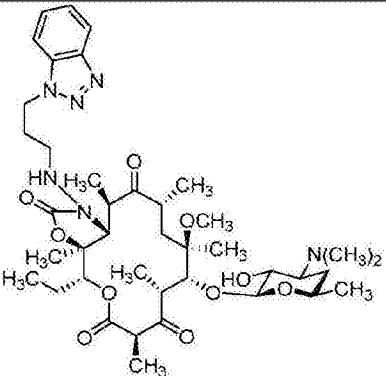
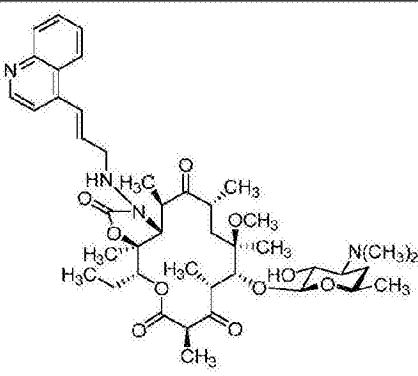
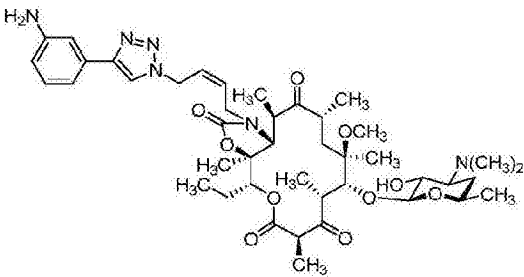
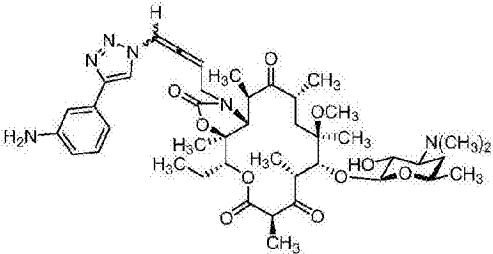
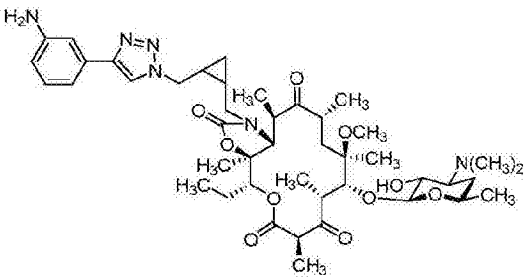
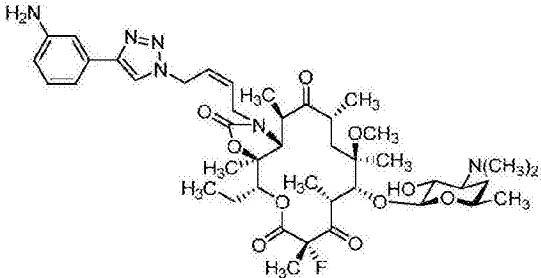
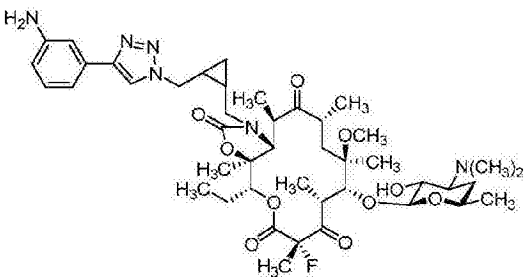
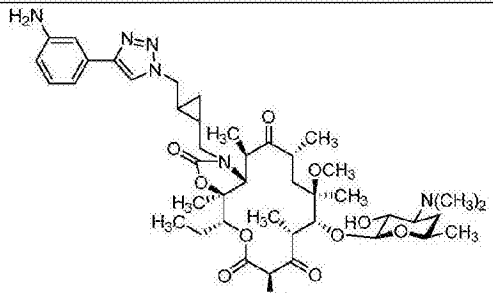
 FSM-100597	 FSM-100627
 FSM-100633	 FSM-22741
 FSM-22742	 FSM-22745
 FSM-22746	 FSM-22747

[0912]

表 1. 示例性的酮内酯

 FSM-22748	 FSM-22749
 FSM-22750	 FSM-22737
 FSM-22738	 FSM-22739
	

[0913]

表 1. 示例性的酮内酯	
FSM-22740	FSM-140132
	
FSM-140133	FSM-140135
	
FSM-100423	FSM-100427非对映异构体1 FSM-100433非对映异构体2
	
FSM-100429	FSM-100431
	
FSM-100439非对映异构体1	FSM100428非对映异构体1
	

[0914]

表 1. 示例性的酮内酯	
FSM-100441非对映异构体2	FSM100434非对映异构体2

[0915] 药物组合物和给药

[0916] 本发明提供药物组合物,其包含本申请所述的酮内酯或其药学上可接受的盐,和药学上可接受的赋形剂。

[0917] 药学上可接受的赋形剂包括任一种或所有溶剂、稀释剂或其它液体媒介物、分散剂、助悬剂、表面活性剂、等张剂、增稠剂或乳化剂、防腐剂、固体粘合剂、润滑剂等,适于所期望的具体剂型。在配制和/或制备药物组合物制剂中的一般考虑事项可在例如 Remington's Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E.W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) 和 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition (Lippincott Williams & Wilkins, 2005) 中找到。

[0918] 本文所述的药物组合物可以通过药学领域已知的任何方法制备。通常,该制备方法包括将本发明的酮内酯与载体和/或一个或多个其它助剂 (accessory ingredients) 组合的步骤,然后必要和/或需要时,将产物成型和/或包装为所需单剂量单位或多剂量单位。

[0919] 药物组合物可以按散装形式、作为单一单位剂量和/或作为多个单一单位剂量来制备、包装和/或销售。如本文所用的,“单位剂量”是离散量的药物组合物,其包含预定量的本发明的酮内酯。酮内酯的量通常等于待给予受试者的酮内酯的剂量,和/或该剂量的方便分数,例如,该剂量的一半或三分之一。

[0920] 本发明药物组合物中的酮内酯、药学上可接受的赋形剂和/或任意其它成分的相对量将根据受治疗的受试者特性、体型和/或情况来变化,并且还根据该组合物待给药的途径。例如,该组合物可以包括0.1%至100% (w/w) 的酮内酯。

[0921] 用于制备本申请所提供的药物组合物的药学上可接受的赋形剂包括惰性稀释剂、分散剂和/或制粒剂、表面活性剂和/或乳化剂、崩解剂、粘合剂、防腐剂、缓冲剂、润滑剂和/或油。赋形剂例如可可脂和栓剂蜡、着色剂、包衣剂、甜味剂、矫味剂和香料也可以存在于组合物中。

[0922] 示例性稀释剂包括碳酸钙、碳酸钠、磷酸钙、磷酸二钙、硫酸钙、磷酸氢钙、磷酸钠、乳糖、蔗糖、纤维素、微晶纤维素、高岭土、甘露糖醇、山梨糖醇、肌醇、氯化钠、干淀粉、玉米淀粉、糖粉,及它们的混合物。

[0923] 示例性制粒剂和/或分散剂包括马铃薯淀粉、玉米淀粉、木薯淀粉、羟基乙酸淀粉钠、粘土、海藻酸、瓜尔胶、柑桔果肉、琼脂、膨润土、纤维素、和木制品、天然海绵、阴离子交换树脂、碳酸钙、硅酸盐、碳酸钠、交联聚(乙烯-吡咯烷酮) (交聚维酮)、羧基甲基淀粉钠(羟基乙酸淀粉钠)、羧基甲基纤维素、交联羧基甲基纤维素钠(交联羧甲纤维素)、甲基纤维素、预胶凝淀粉(淀粉1500)、微晶淀粉、水不溶淀粉、羧基甲基纤维素钙、硅酸铝镁(Veegum)、十二烷基硫酸钠、季铵化合物,及它们的混合物。

[0924] 示例性表面活性剂和/或乳化剂包括天然乳化剂(例如阿拉伯胶、琼脂、海藻酸、海藻酸钠、黄蓍胶、chondrux、胆固醇、黄原胶、果胶、明胶、蛋黄、酪蛋白、羊毛脂、胆固醇、蜡和

卵磷脂)、胶状粘土(例如膨润土[硅酸铝]和Veegum[硅酸铝镁])、长链氨基酸衍生物、高分子量醇(例如硬脂醇、鲸蜡醇、油醇、单硬脂酸三醋汀酯、二硬脂酸乙二醇酯、单硬脂酸甘油酯、单硬脂酸丙二醇酯、聚乙烯醇)、卡波姆(例如聚羧乙烯(carboxymethylpolymethylene)、聚丙烯酸、丙烯酸聚合物和羧基乙烯基聚合物)、角叉菜胶、纤维素衍生物(例如羧甲基纤维素钠、纤维素粉末、羟基甲基纤维素、羟基丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素)、脂肪酸脱水山梨醇酯(例如聚氧乙烯脱水山梨醇单月桂酸酯[Tween 20]、聚氧乙烯脱水山梨醇[Tween 60]、聚氧乙烯脱水山梨醇单油酸酯[Tween 80]、脱水山梨醇单棕榈酸酯[Span 40]、脱水山梨醇单硬脂酸酯[Span 60]、脱水山梨醇三硬脂酸酯[Span 65]、单油酸甘油酯、脱水山梨醇单油酸酯[Span 80])、聚氧乙烯酯(例如聚氧乙烯单硬脂酸酯[Myrj 45]、聚氧乙烯氢化蓖麻油、聚氧甲基化蓖麻油、聚氧甲烯硬脂酸酯和Solutol)、蔗糖脂肪酸酯、聚乙二醇脂肪酸酯(例如克列莫佛)、聚氧乙烯醚(例如聚氧乙烯十二烷基醚[Brij 30])、聚(乙烷基-吡咯烷酮)、二乙二醇单月桂酸酯、三乙醇胺油酸酯、油酸钠、油酸钾、油酸乙酯、油酸、月桂酸乙酯、十二烷基硫酸钠、普兰尼克F-68、泊洛沙姆-188、西曲溴铵、西吡氯铵、苯扎氯铵、多库酯钠,和/或其混合物。

[0925] 示例性粘合剂包括淀粉(例如玉米淀粉和淀粉糊)、明胶、糖(例如蔗糖、葡萄糖、右旋糖、糊精、糖蜜、乳糖、拉克替醇、甘露糖醇等)、天然和合成胶质(例如阿拉伯胶、海藻酸钠、鹿角菜提取物、潘瓦尔胶、印度胶、isapol husk的粘液质、羧甲基纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、羟基乙基纤维素、羟基丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、微晶纤维素、醋酸纤维素、聚(乙烷基-吡咯烷酮)、硅酸铝镁(Veegum)和阿拉伯半乳聚糖)、海藻酸盐、聚氧化乙烯、聚乙二醇、无机钙盐、硅酸、聚甲基丙烯酸酯、蜡、水、醇,和/或其混合物。

[0926] 示例性防腐剂包括抗氧化剂、螯合剂、抗菌防腐剂、抗真菌防腐剂、醇防腐剂、酸防腐剂和其它防腐剂。

[0927] 示例性抗氧化剂包括 α 生育酚、抗坏血酸、抗坏血酸棕榈酸酯、丁羟茴醚、丁羟甲苯、硫代甘油、焦亚硫酸钾、丙酸、没食子酸丙酯、抗坏血酸钠、亚硫酸氢钠、偏亚硫酸氢钠和亚硫酸钠。

[0928] 示例性螯合剂包括乙二胺四乙酸(EDTA)及其盐和水合物(例如,乙二胺四乙酸钠、乙二胺四乙酸二钠、乙二胺四乙酸三钠、乙二胺四乙酸二钠钙、乙二胺四乙酸二钾等)、柠檬酸及其盐和水合物(例如,柠檬酸单水合物)、富马酸及其盐和水合物、苹果酸及其盐和水合物、磷酸及其盐和水合物、和酒石酸及其盐和水合物。示例性抗菌防腐剂包括苯扎氯铵、苄索氯铵、苄醇、硝丙二醇、溴棕三甲胺、西吡氯铵、氯己定、三氯叔丁醇、氯甲酚、氯二甲酚、甲酚、乙醇、甘油、海克替啶、咪唑、苯酚、苯氧基乙醇、苯基乙醇、硝酸苯汞、丙二醇和硫柳汞。

[0929] 示例性抗真菌防腐剂包括羟苯丁酯、羟苯甲酯、羟苯乙酯、羟苯丙酯、苯甲酸、羟基苯甲酸、苯甲酸钾、山梨酸钾、苯甲酸钠、丙酸钠和山梨酸。

[0930] 示例性醇防腐剂包括乙醇、聚乙二醇、苯酚、酚类化合物、联苯酚、氯丁醇、羟基苯甲酸盐和苯基乙醇。

[0931] 示例性酸防腐剂包括维生素A、维生素C、维生素E、 β 胡萝卜素、柠檬酸、乙酸、去氢乙酸、抗坏血酸、山梨酸和植酸。

[0932] 其它防腐剂包括生育酚、生育酚乙酸酯、甲磺酸去铁胺、溴棕三甲胺、丁羟茴香醚(BHA)、丁羟甲苯(BHT)、乙二胺、十二烷基硫酸钠(SLS)、十二烷基醚硫酸钠(SLES)、亚硫酸

氢钠、偏亚硫酸氢钠、亚硫酸钾、偏重亚硫酸钾、Glydant Plus、Phenonip、对羟基苯甲酸甲酯、Germall 115、Germaben II、Neolone、Kathon和Euxyl。在具体实施方案中,所述防腐剂为抗氧化剂。在其他实施方案中,所述防腐剂为螯合剂。

[0933] 示例性缓冲剂包括柠檬酸盐缓冲液、乙酸盐缓冲液、磷酸盐缓冲液、氯化铵、碳酸钙、氯化钙、柠檬酸钙、葡乳醛酸钙、葡庚糖酸钙、葡萄糖酸钙、D-葡萄糖酸、甘油磷酸钙、乳酸钙、丙酸、乙酰丙酸钙、戊酸、二碱式磷酸钙、磷酸、磷酸钙、羟磷酸钙、乙酸钾、氯化钾、葡萄糖酸钾、钾合剂、磷酸氢二钾、磷酸二氢钾、磷酸钾混合物、乙酸钠、碳酸氢钠、氯化钠、柠檬酸钠、乳酸钠、磷酸氢二钠、磷酸二氢钠、磷酸钠混合物、氨基丁三醇、氢氧化镁、氢氧化铝、海藻酸、无热原水、等渗盐水、林格溶液、乙醇,及其混合物。

[0934] 示例性润滑剂包括硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸、二氧化硅、滑石粉、麦芽、山嵛酸甘油酯、氢化植物油、聚乙二醇、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠、亮氨酸、十二烷基硫酸镁、十二烷基硫酸钠,及其混合物。

[0935] 示例性天然油包括扁桃仁油、杏仁油、鳄梨油、babassu(一种巴西棕榈树)油、佛手柑油、黑加仑籽(black current seed)油、琉璃苣油、刺楸油、甘菊油、芸苔油、葛缕子油、腊棕榈油、蓖麻油、肉桂油、可可脂油、椰子油、鳕鱼肝油、咖啡油、玉米油、棉籽油、鹌鹑油、桉树油、月见草油、鱼油、亚麻子油、香叶醇油、葫芦油、葡萄籽油、榛核油、牛膝草油、肉豆蔻酸异丙酯、加州希蒙得木油、石栗油、醒目薰衣草油、熏衣草油、柠檬油、荜澄茄油、夏威夷坚果油、锦葵油、芒果核油、绣线菊籽油、貂油、肉豆蔻油、橄榄油、橙油、橙棘鲷油、棕榈油、棕仁油、桃仁油、花生油、罂粟籽油、南瓜籽油、油菜籽油、米糠油、迷迭香油、红花油、檀香油、山茶花油、香薄荷(savoury)油、沙棘油、芝麻油、雪亚脂、硅油、大豆油、向日葵油、茶油、蓟油、椿树油、岩石草油、胡桃油和小麦胚芽油。示例性合成油包括、但不限于、硬脂酸丁酯、辛酸甘油三酯(caprylic triglyceride)、癸酸甘油三酯(capric triglyceride)、环甲硅油、癸二酸二乙酯、二甲硅油360、肉豆蔻酸异丙酯、矿物油、辛基十二烷醇、油醇、硅油,及其混合物。

[0936] 用于口服和肠胃外给药的液体剂型包括药学上可接受的乳剂、微乳剂、溶液、悬浮液、糖浆剂和酏剂。除了酮内酯外,所述液体剂型还包括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,例如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苄醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油(例如,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、四氢呋喃甲醇、聚乙二醇和脱水山梨糖醇的脂肪酸酯,及其混合物。除了惰性稀释剂,口服组合物可以包括佐剂,例如润湿剂、乳化剂和悬浮剂、甜味剂、矫味剂和香料。在肠胃外给药的具体实施方案中,本发明的结合物与增溶剂例如克列莫佛醇、油、改性油、二醇、聚山梨醇酯、环糊精、聚合物,及其混合物混合。

[0937] 可注射制剂,例如,无菌可注射水性或油性悬浮液可以根据现有技术使用合适的分散剂或润湿剂和悬浮剂配制。所述无菌可注射制剂可以为在无毒肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液、悬浮液或乳剂,例如,作为1,3-丁二醇中的溶液。可以应用的可接受载体和溶剂为水、林格溶液、U.S.P.和等渗氯化钠溶液。另外,无菌、不挥发油常规应用为溶剂或悬浮媒介。对于此目的,可以应用任意温和的不挥发油,包括合成的甘油单酯或甘油二酯。另外,脂肪酸例如油酸也用于制备可注射剂。

[0938] 可注射制剂可以为灭菌的,例如,通过细菌-保留滤器过滤,或通过以无菌固体组

合物形式掺入灭菌剂,所述无菌固体组合物可以在使用前溶解或分散在无菌水或其它无菌可注射媒介质中。

[0939] 为了延长药物的作用,通常需要由皮下或肌内注射减缓药物的吸收。这可以通过使用水溶性差的晶体或无定形物质的液体悬浮液实现。然后药物的吸收速率取决于其溶解速率,其随后取决于晶体大小和晶型。或者,肠胃外给药的药物形式的延迟吸收通过在油性媒介物中溶解或悬浮所述药物实现。

[0940] 用于直肠或阴道给药的组合物通常为栓剂,其可以通过将本发明的结合物与合适的非-刺激性赋形剂或载体(例如可可脂、聚乙二醇或栓剂蜡(其在室温为固体但在体温为液体))混合制备,因此其在直肠或阴道腔中熔化并释放酮内酯。

[0941] 用于口服给药的固体剂型包括胶囊、片剂、丸剂、粉剂和颗粒剂。在该固体剂型中,酮内酯与至少一种惰性、药学上可接受的赋形剂或载体混合,所述赋形剂或载体例如柠檬酸钠或磷酸二钙和/或(a)填充剂或增量剂,例如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇和硅酸,(b)粘合剂,例如,羧甲基纤维素、海藻酸盐、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、一些硅酸盐和碳酸钠,(e)溶液阻滞剂,例如石蜡,(f)吸收加速剂,例如季铵化合物,(g)润湿剂,例如,鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯,(h)吸收剂,例如高岭土和膨润土,以及(i)润滑剂,例如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、十二烷基硫酸钠,及其混合物。在胶囊、片剂和丸剂的情况下,所述剂型可以包含缓冲剂。

[0942] 相似类型的固体组合物可以在软和硬-填充的明胶胶囊中被应用为填充剂,使用赋形剂例如乳糖或奶糖以及高分子量聚乙二醇等。片剂、锭剂、胶囊、丸剂和颗粒剂的所述固体剂型可以使用包衣和壳例如肠溶包衣和药学领域熟知的其它包衣制备。它们可以任选包括遮光剂,并且可以为这样的组成使得它们在肠道的具体部分仅释放或优先释放酮内酯,任选地,以延迟的方式。可以使用的包埋组合物的实例包括聚合物物质和蜡。相似类型的固体组合物可以在软和硬-填充的明胶胶囊中应用为填充剂,使用例如赋形剂乳糖或奶糖以及高分子量聚乙二醇等。

[0943] 酮内酯可以为使用一种或多种上述赋形剂的微胶囊化形式。片剂、锭剂、胶囊、丸剂和颗粒剂的所述固体剂型可以使用包衣和壳例如肠溶包衣、释放控制包衣和药制剂领域熟知的其它包衣制备。在该固体剂型中,酮内酯可以与至少一种惰性稀释剂例如蔗糖,乳糖或淀粉混合。该剂型可以包括,作为标准实践,惰性稀释剂以外的其它物质,例如,压片润滑剂和其它压片助剂,例如硬脂酸镁和微晶纤维素。在胶囊、片剂和丸剂的情况下,所述剂型可以包括缓冲剂。它们可以任选包括遮光剂,并且可以为这样的组成使得它们在肠道的具体部分仅释放或优先释放酮内酯,任选地,以延迟的方式释放。可以使用的包埋组合物的实例包括聚合物物质和蜡。

[0944] 用于本发明酮内酯的局部和/或经皮给药的剂型可以包括软膏剂、糊剂、霜剂、洗剂、凝胶、粉剂、溶液、喷雾剂、吸入剂和/或贴剂。通常,酮内酯在无菌条件下与药学上可接受的载体和/或任何需要的防腐剂和/或缓冲剂混合。此外,本发明包含使用透皮贴剂,其通常具有提供控制递送酮内酯至身体的额外优势。该剂型可以,例如提供溶解和/或分散酮内酯至适当介质中来制备。或者或此外,可以通过提供速率控制膜和/或通过分散酮内酯至聚合物基质和/或凝胶中来控制速度。

[0945] 用于递送本文所述的皮内药物组合物的合适装置包括短针装置,例如以下专利中所述:美国专利4,886,499;5,190,521;5,328,483;5,527,288;4,270,537;5,015,235;5,141,496;和5,417,662。可以通过装置给药皮内组合物,其限制针进入皮肤的有效穿刺长度,例如PCT公开W0 99/34850及其功能等同物中所述的那些。合适的快速注射装置经过液体快速注射器和/或经过刺穿角质层并产生到达真皮的喷射的针将液体疫苗递送至真皮。快速注射装置公开在,例如,美国专利5,480,381;5,599,302;5,334,144;5,993,412;5,649,912;5,569,189;5,704,911;5,383,851;5,893,397;5,466,220;5,339,163;5,312,335;5,503,627;5,064,413;5,520,639;4,596,556;4,790,824;4,941,880;4,940,460;和PCT公开W0 97/37705和W0 97/13537中。合适的弹道粉末/颗粒递送装置使用压缩气体加速粉末形式的疫苗经过皮肤外层至真皮。或者或此外,常规的注射器可以用于皮内给药的典型孟陀方法(mantoux method)。

[0946] 适合局部给药的制剂包括但不限于,液体和/或半液体制剂,例如搽剂、洗剂、水包油和/或油包水乳剂,例如霜剂、软膏剂和/或糊剂和/或溶液和/或悬浮液。可局部给药的制剂可,例如包含大约1%至大约10% (w/w) 的酮内酯,尽管酮内酯的浓度可以高至酮内酯在溶剂中的溶解度极限。用于局部给药的制剂还可以包含一种或多种本文所述的其它成分。

[0947] 本发明的药物组合物可以以适合经过口腔用于肺部给药的制剂形式制备、包装和/或销售。该制剂可以包括干颗粒,其包含酮内酯且其直径为大约0.5至大约7纳米或大约1至大约6纳米的范围。该组合物方便地为干粉的形式给药,使用包括干粉储存器(可以向其导入推进剂的气流以分散粉末)的装置,和/或使用自推进溶剂/粉末分散容器,例如装有溶解和/或悬浮在密闭容器的低沸点推进剂中的酮内酯的装置。该粉剂包括颗粒,其中至少98%重量的颗粒的直径大于0.5纳米且至少95%数量的颗粒的直径小于7纳米。或者,至少95%重量的颗粒的直径大于1纳米且至少90%数量的颗粒的直径小于6纳米。干粉组合物可以包括固体细粉稀释剂(例如糖)并且方便地以单位剂量形式提供。

[0948] 低沸点推进剂通常包括液体推进剂,其沸点在常压低于65°F。通常,所述推进剂可以占所述组合物的50至99.9% (w/w),并且所述酮内酯可以占所述组合物的0.1至20% (w/w)。所述推进剂还可以包括其它成分,例如液体非-离子和/或固体阴离子表面活性剂和/或固体稀释剂(其粒度与包含酮内酯的颗粒为一个量级)。

[0949] 被配置为用于肺部递送的本发明药物组合物还提供溶液和/或悬浮液的微滴形式的酮内酯。该制剂可以被制备、包装和/或销售为包含酮内酯的水性和/或稀醇性溶液和/或悬浮液,任选为无菌的,并且可以方便地使用任何喷雾和/或雾化装置给药。该制剂还可以包含一种或多种其它成分,包括但不限于,矫味剂(例如糖精钠)、挥发油、缓冲剂、表面活性剂和/或防腐剂(例如羟苯甲酯)。通过该给药途径提供的微滴可以具有大约0.1至大约200纳米范围内的平均直径。

[0950] 作为可用于肺部递送的本文所述的制剂可用于鼻内递送本发明药物组合物。适合鼻内给药的另一制剂为包含酮内酯的粗粉并且具有大约0.2至500微米的平均颗粒。该制剂通过经过鼻道的快速吸入从放在鼻孔附近的粉末容器中给药。

[0951] 用于鼻腔给药的制剂可以,例如包含大约少至0.1% (w/w) 至多至100% (w/w) 的酮内酯,并且可以包含一种或多种本文所述的其它成分。本发明的药物组合物可以以用于含服给药的制剂制备、包装和/或销售。该制剂可以,例如为使用常规方法制得的片剂和/或锭

剂的形式,并且可以包含,例如,0.1至20% (w/w) 的活性成份,包括口腔溶解和/或可降解组成的平衡,任选地,一种或多中本文所述的酮内酯。或者,用于含服给药的制剂可以包括包含酮内酯的粉末化形式和/或气化和/或雾化的溶液和/或悬浮液形式。分散时,该粉末化、气化和/或雾化的制剂可以具有大约0.1至大约200纳米范围内的平均颗粒和/或微滴尺寸,并且还包含一种或多种本文所述的其它成分。

[0952] 本发明的药物组合物可以以用于眼部给药的制剂制备、包装和/或销售。该制剂可以,例如为滴眼剂的形式,包括,例如,0.1/1.0% (w/w) 酮内酯在水性或油性液体载体中的溶液和/或悬浮液。该滴眼剂还可以包括缓冲剂、盐和/或一个或多个本文所述的其它成分。有用的其它可眼部给药的制剂包括以微晶型和/或脂质体制剂包含酮内酯的那些。滴耳剂和/或滴眼剂也包含在本发明范围内。

[0953] 尽管本文提供的药物组合物的说明原则上涉及适合给药于人的药物组合物,但是本领域技术人员可以理解该组合物一般地适合给药于所有种类的动物。改良适合给药于人的药物组合物以便赋予该组合物适合给药于各种动物也是容易理解的,并且兽医领域的技术人员可以用普通实验设计和/或进行该改良。

[0954] 本文提供的酮内酯通常被配制为单位剂量形式,以便容易给药和剂量均一。然而,将理解的是酮内酯的每日总用量将由主治医师在正确的医疗判断范围内决定。对于特定受试者或有机体的具体治疗有效剂量水平将取决于一系列因素,包括待治疗疾病、障碍和病症和所述障碍的严重性;所采用的具体酮内酯的活性;所采用的具体组合物;受试者的年龄、体重、基本健康状况、性别和饮食;给药时间、给药途径和所采用的具体酮内酯的排泄速率;治疗持续时间;与所采用的具体酮内酯组合或同时使用的药物;和医疗领域中熟知的类似因素。

[0955] 本文提供的酮内酯和组合物可以以任意途径给药,包括肠内(例如,口服)、肠胃外、静脉内、肌内、动脉内、髓内、膜内、皮下、心室内、透皮、皮内(interdermal)、直肠、阴道内、腹膜内、局部(作为粉剂、软膏剂、霜剂和/或滴剂)、粘膜、经鼻、含服、舌下;通过气管内点滴、支气管点滴和/或吸入;和/或作为口腔喷雾剂、鼻腔喷雾剂和/或气雾剂。通常,最合适的给药途径将取决于多种因素,包括药剂的性质、治疗方案和/或受试者的情况。口服给药是最优选的给药模式。然而,在具体实施方案中,所述受试者可能为对口服给药不耐受的状态,因此静脉内、肌内和/或直肠给药也是优选的可选择的给药模式。

[0956] 达到有效量所需的化合物的确切量将在受试者之间变化,取决于例如,受试者的种类、年龄和基本情况、副作用或病症的严重性、具体酮内酯的性质、给药方式等。所需剂量可以以每天三次、每天两次、每天一次、每隔一天一次、每三天一次、每周一次、每两周一次、每三周一次或每四周一次递送。在具体实施方案中,所需剂量可以使用多次给药(例如,两次、三次、四次、五次、六次、七次、八次、九次、十次、十一次、十二次、十三次、十四次或更多次给药)递送。

[0957] 在具体实施方案中,用于每天给药一次或多次给药至70kg成人的酮内酯的有效量可以包括每单位剂型大约约0.1mg至约3000mg、约0.1mg至约2000mg、约0.1mg至约1000mg、约0.1mg至约100mg、约1mg至约100mg或约10mg至约100mg的酮内酯。

[0958] 在具体实施方案中,本发明的酮内酯的剂量水平可以为每天足以递送大约0.001mg/kg受试者体重至约100mg/kg受试者体重、约0.01mg/kg受试者体重至约100mg/kg

受试者体重、约0.1mg/kg受试者体重至约100mg/kg受试者体重、约0.5mg/kg受试者体重至约100mg/kg受试者体重、约10mg/kg受试者体重至约100mg/kg受试者体重、约20mg/kg受试者体重至约100mg/kg受试者体重和约25mg/kg受试者体重至约100mg/kg受试者体重,以获得所需治疗效果。

[0959] 将理解本文所述的酮内酯或组合物可以与一种或多种其它治疗活性剂组合给药。所述酮内酯或组合物可以与一个或多个其它治疗活性剂同时、在一个或多个其它治疗活性剂之前或在之后给药。通常,每个药物可以以针对该药物确定的剂量和/或时间表给药。进一步理解的是,在该组合中使用的其它治疗活性剂还可以在单一组合物中一起给药或在不同的组合物中分开给药。在给药方案中采用的具体组合将考虑所发明的酮内酯与其它治疗活性剂的相容性,和/或待取得的所需治疗效果。大体上,预期组合中使用的其它治疗活性剂以不超过它们单独使用时的水平使用。在一些实施方式中,组合中使用的所述水平将低于它们单独使用的水平。

[0960] 在上述任一种方法中,一种或多种额外的治疗剂(也被称作“药物”)可与给药本发明的酮内酯的同时、在给药本发明的酮内酯之前或之后给药。可将所述药物与本发明的酮内酯同时使用(同时给药)、在给药本发明的酮内酯之前或之后给药(依次给药)或它们的任意组合。例如,在具体实施方案中,可首先给药所述药物,然后同时给药所述药物和本发明的酮内酯。在具体实施方案中,先给药本发明的酮内酯,然后同时给药所述药物和本发明的酮内酯。在上面的任一种实施方案中,在同时给药后,可进一步单独给药所述药物或本发明的酮内酯。

[0961] 示例性的额外的治疗活性剂包括但不限于抗生素、抗病毒药、麻醉药、抗凝血药、酶抑制剂、甾体药物、甾体或非甾体抗炎药、抗组胺药、免疫抑制剂、抗原、疫苗、抗体、解充血药、镇静剂、阿片类物质、缓解疼痛的药物、镇痛药、解热药(anti-pyretics)、激素和前列腺素。治疗活性剂包括小的有机分子例如药物化合物(例如,由美国食品药品监督管理局根据联邦法规(CFR)批准的化合物)、治疗活性剂、蛋白质、碳水化合物、单糖、寡糖、多糖、核蛋白质、粘蛋白、脂蛋白、合成多肽或蛋白质、连接蛋白质的小分子、糖蛋白、甾体化合物、核酸、DNA、RNA、核苷酸、核苷、寡核苷酸、反义寡核苷酸、脂质、激素、维生素和细胞。

[0962] 在具体实施方案中,所述其他治疗活性剂为抗生素。示例性的抗生素包括但不限于青霉素类(例如,青霉素、阿莫西林)、头孢菌素类(例如,头孢氨苄)、大环内酯类(例如,红霉素、克拉霉素、阿奇霉素、醋竹桃霉素)、氟喹诺酮类(例如,环丙沙星、左氧氟沙星、氧氟沙星)、磺胺类(例如,复方新诺明、甲氧苄啶)、四环素类(例如,四环素、氯四环素、氧四环素、地美环素、美他环素、山环素、多西环素、金霉素、土霉素、米诺环素、6-脱氧四环素、赖甲环素、甲氯环素、美他环素、罗利环素和甘氨酸环素抗生素(例如,替加环素(tigecycline))、氨基糖甙类(例如,庆大霉素、妥布霉素、巴龙霉素)、氨基环多醇(例如,大观霉素)、氯霉素、司帕霉素和奎奴普汀/达福普汀(Syndercid™)。

[0963] 本发明还包括试剂盒(例如,药物包装)。所提供的试剂盒可以包括所发明的药物组合物或酮内酯以及容器(例如,小瓶、安瓿瓶、瓶、注射器和/或可分散包装或其它合适的容器)。在一些实施方式中,提供的试剂盒还可以任选包括第二容器,其包括用于稀释或悬浮所发明的药物组合物或酮内酯的药用赋形剂。在一些实施方式中,提供在容器和第二容器中的所发明的药物组合物或酮内酯组合形成一个单位剂型。

[0964] 治疗方法

[0965] 本发明涉及使用本发明的酮内酯治疗传染性疾病,例如,真菌、细菌、病毒或寄生虫感染,以及用于治疗炎症性病症。酮内酯已知表现出抗-细菌活性和抗寄生虫活性。参见,例如,Clark等人,Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters (2000) 10:815-819 (抗-细菌活性);和Lee等人,J.Med.Chem. (2011) 54:2792-2804 (抗-细菌活性和抗寄生虫活性)。酮内酯还已知表现出抗炎作用。参见,例如,Amsden,Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2005) 55:10-21 (慢性肺炎性综合征)。

[0966] 因此,如本申请所一般描述,其提供治疗传染性疾病的方法,包括向有此需要的受试者给药有效量的本发明的酮内酯或其药学上可接受的盐。这样的方法可在体内进行(即,通过给药于受试者)或体外进行(例如,与病原体、组织或细胞培养物接触)。本申请使用的治疗包括治疗性治疗和预防性治疗。

[0967] 在具体实施方案中,所述有效量为治疗有效量。例如,在具体实施方案中,所述方法减慢了传染性疾病在所述受试者中的进展。在具体实施方案中,所述方法改善了患有传染性疾病的受试者的状况。在具体实施方案中,所述受试者疑似患有传染性疾病或确实患有传染性疾病。

[0968] 在具体实施方案中,有效量为预防有效量。例如,在具体实施方案中,所述方法预防或降低了传染性疾病的可能性,例如,在具体实施方案中,所述方法包括向有此需要的受试者给药足以预防或降低传染性疾病的可能性的量的本发明的酮内酯。在具体实施方案中,所述受试者具有患传染性疾病的风险(例如,已暴露于另一个疑似患有传染性疾病或确实患有传染性疾病的受试者,或者已暴露于或被认为已暴露于病原体的受试者)。

[0969] 在另一个方面,本申请提供的是抑制病原体生长的体外方法,包括使有效量的本发明的酮内酯与在细胞培养物中的病原体(例如,细菌、病毒、真菌或寄生虫)接触。

[0970] 本申请使用的“传染性疾病”和“微生物感染”互换使用,并且是指被病原体例如真菌、细菌、病毒或寄生虫感染。在具体实施方案中,所述传染性疾病是由抗其他治疗的病原体造成的。在具体实施方案中,所述传染性疾病是由具有多药耐药性或耐药性的病原体造成的,例如,所述传染性疾病是由在其他治疗的存在下既不生长也不死亡或由于其他治疗导致的既不生长也不死亡的病原体造成的。

[0971] 在具体实施方案中,所述传染性疾病为细菌感染。例如,在具体实施方案中,本申请提供的是治疗细菌感染的方法,包括向有此需要的受试者给药有效量的本发明的酮内酯或其药学上可接受的盐。

[0972] 在具体实施方案中,针对具体的细菌,所述酮内酯具有小于50 $\mu\text{g/mL}$ 、小于25 $\mu\text{g/mL}$ 、小于20 $\mu\text{g/mL}$ 、小于10 $\mu\text{g/mL}$ 、小于5 $\mu\text{g/mL}$ 或小于1 $\mu\text{g/mL}$ 的平均抑制浓度(MIC)。

[0973] 在具体实施方案中,所述细菌对已知的商业大环内酯例如阿奇霉素、克林霉素、泰利霉素、红霉素、螺旋霉素等是敏感的(例如,有反应的)或耐药的。也可参考图1,其列举了已知的大环内酯。在具体实施方案中,所述细菌对已知的大环内酯是耐药的。例如,在具体实施方案中,所述细菌是抗红霉素(ER)的。

[0974] 在具体实施方案中,所述细菌感染是耐受其他抗生素(例如,非-大环内酯)疗法的。例如,在具体实施方案中,所述病原体是耐万古霉素(VR)的。在具体实施方案中,所述病原体是耐甲氧西林(MR)的,例如,在具体实施方案中,所述细菌感染耐甲氧西林的金黄葡萄

球菌感染(MRSA感染)。

[0975] 在具体实施方案中,所述细菌具有外排(例如,mef、msr)基因型。在具体实施方案中,所述细菌具有甲基化酶(例如,erm)基因型。在具体实施方案中,所述细菌具有组成性基因型。在具体实施方案中,所述细菌具有可诱导的基因型。

[0976] 示例性的细菌干扰包括但不限于以下的细菌感染:革兰氏阳性菌(例如、放线菌门(phylum Actinobacteria)、厚壁菌门(phylum Firmicutes)或软壁菌门(phylum Tenericutes));革兰氏阴性菌(例如,产水菌门(phylum Aquificae)、异常球菌-栖热菌门(phylum Deinococcus-Thermus)、丝状杆菌/绿菌/拟杆菌门(phylum Fibrobacteres/chlorobi/Bacteroidetes (FCB))、梭杆菌门(phylum Fusobacteria)、phylum Gemmatimonadest、硝化螺菌门(phylum Nitrospirae)、浮霉菌/疣微菌/衣原体菌门(phylum Planctomycetes/Verrucomicrobia/Chlamydiae (PVC))、蛋白菌门(phylum Proteobacteria)、螺旋体门(Spirochaetes)或互养菌门(phylum Synergistetes));或其他细菌(例如,酸杆菌门(phylum Acidobacteria)、绿屈挠菌门(phylum Chloroflexi)、phylum Christioenetes、蓝细菌门(phylum Cyanobacteria)、phylum Deferribacteres、网球菌门(phylum Dictyoglomi)、热脱硫杆菌门(phylum Thermodesulfobacteria)或栖热袍菌门(phylum Thermotogae))。

[0977] 在具体实施方案中,所述细菌感染为革兰氏阳性菌感染。

[0978] 在具体实施方案中,所述革兰氏阳性菌为厚壁菌门的细菌。

[0979] 在具体实施方案中,所述细菌为厚壁菌门和肠球菌属(genus Enterococcus)中的一员,即,所述细菌感染为肠球菌感染。示例性的肠球菌属细菌包括但不限于鸟肠球菌(*E.avium*)、耐久肠球菌(*E.durans*)、粪肠球菌(*E.faecalis*)、屎肠球菌(*E.faecium*)、鹌鸡蛋肠球菌(*E.gallinarum*)、孤立肠球菌(*E.solitarius*)、铅黄肠球菌(*E.casseliflavus*)和棉子糖肠球菌(*E.raffinosis*)。

[0980] 在具体实施方案中,所述细菌为厚壁菌门和葡萄球菌属(genus Staphylococcus)的一员,即,所述细菌感染为葡萄球菌感染。示例性葡萄球菌属细菌包括但不限于:阿尔莱特葡萄球菌(*S.arlettae*)、金黄葡萄球菌、耳葡萄球菌(*S.auricularis*)、头状葡萄球菌(*S.capitis*)、山羊葡萄球菌(*S.caprae*)、肉葡萄球菌(*S.carnous*)、产色葡萄球菌(*S.chromogenes*)、科氏葡萄球菌(*S.cohii*、*S.condimenti*、*S.croceolyticus*、海豚葡萄球菌(*S.delphini*)、*S.devriesei*、表皮葡萄球菌(*S.epidermis*)、马胃葡萄球菌(*S.equorum*)、猫葡萄球菌(*S.felis*)、*S.fluroettii*、鸡葡萄球菌(*S.gallinarum*)、溶血葡萄球菌(*S.haemolyticus*)、人葡萄球菌(*S.hominis*)、猪葡萄球菌(*S.hyicus*)、中间葡萄球菌(*S.intermedius*)、克氏葡萄球菌(*S.kloosii*)、*S.leei*、缓慢葡萄球菌(*S.lenus*)、路邓葡萄球菌(*S.lugdunensis*)、*S.lutrae*、*S.lyticans*、*S.massiliensis*、*S.microti*、*S.muscae*、*S.nepalensis*、巴氏葡萄球菌(*S.pasteuri*)、*S.penttenkoferi*、鱼发酵葡萄球菌(*S.piscifermentans*)、*S.pseudointermedius*、*S.pseudolugdunensis*、普氏葡萄球菌(*S.pulvereri*)、*S.rostri*、解糖葡萄球菌(*S.saccharolyticus*)、腐生葡萄球菌(*S.saprophyticus*)、施氏葡萄球菌(*S.schleiferi*)、松鼠葡萄球菌(*S.sciuri*)、*S.simiae*、*S.simulans*、*S.stepanovicii*、*S.succinus*、*S.vitulinus*、沃氏葡萄球菌(*S.warneri*)和木头葡萄球菌(*S.xylosus*)。在具体实施方案中,所述葡萄球菌感染为金黄葡萄球菌感染。在

具体实施方案中,所述金黄葡萄球菌具有外排(例如,mef、msr)基因型。在具体实施方案中,所述金黄葡萄球菌具有甲基化酶(例如,erm)基因型。

[0981] 在具体实施方案中,所述细菌为厚壁菌门和芽孢杆菌属(genus *Bacillus*)的一员,即,所述细菌感染为芽孢杆菌感染。示例性芽孢杆菌属细菌包括但不限于:嗜碱芽孢杆菌(*B.alcalophilus*)、蜂房芽孢杆菌(*B.alvei*)、噬胺芽孢杆菌(*B.aminovorans*)、解淀粉芽孢杆菌(*B.amyloliquefaciens*)、解硫酸素芽孢杆菌(*B.aneurinolyticus*)、炭疽芽孢杆菌(*B.anthraxis*)、*B.aquaemaris*、萎缩芽孢杆菌(*B.atrophaeus*)、*B.boroniphilus*、短芽孢杆菌(*B.brevis*)、热溶芽孢杆菌(*B.caldolyticus*)、中孢芽孢杆菌(*B.centrosporus*)、蜡状芽孢杆菌(*B.cereus*)、环状芽孢杆菌(*B.circulans*)、凝结芽孢杆菌(*B.coagulans*)、坚强芽孢杆菌(*B.firmus*)、黄热芽孢杆菌(*B.flavothermus*)、梭形气芽孢杆菌(*B.fusiformis*)、枯草芽孢杆菌(*B.globigii*)、*B.infernus*、幼虫类芽孢杆菌(*B.larvae*)、侧孢芽孢杆菌(*B.laterosporus*)、迟缓芽孢杆菌(*B.lentus*)、地衣芽孢杆菌(*B.licheniformis*)、巨大芽孢杆菌(*B.megaterium*)、肠膜芽孢杆菌(*B.mesentericus*)、胶冻样芽孢杆菌(*B.mucilaginosus*)、蕈状芽孢杆菌(*B.mycoides*)、纳豆芽孢杆菌(*B.natto*)、泛酸芽孢杆菌(*B.pantothenicus*)、多粘芽孢杆菌(*B.polymyxa*)、假炭疽芽孢杆菌(*B.pseudoanthracis*)、短小芽孢杆菌(*B.pumilus*)、施氏芽孢杆菌(*B.schlegelii*)、球形芽孢杆菌(*B.sphaericus*)、*B.sporothermodurans*、嗜热脂肪芽孢杆菌(*B.stearothermophilus*)、枯草芽孢杆菌(*B.subtilis*)、热葡糖苷芽孢杆菌(*B.thermoglucosidasius*)、苏云金芽孢杆菌(*B.thuringiensis*)、普通变性菌(*B.vulgatis*)和*B.weiheistephanensis*。在具体实施方案中,所述芽孢杆菌感染为枯草芽孢杆菌感染。在具体实施方案中,所述枯草芽孢杆菌具有外排(例如,mef、msr)基因型。在具体实施方案中,枯草芽孢杆菌甲基化酶(例如,erm)基因型。

[0982] 在具体实施方案中,所述细菌为厚壁菌门和链球菌属的一员。即,所述细菌感染为链球菌感染。示例性链球菌属细菌包括但不限于无乳链球菌(*S.agalactiae*)、咽峡炎链球菌(*S.anginosus*)、牛链球菌(*S.bovis*)、狗链球菌(*S.canis*)、咽峡炎链球菌(*S.constellatus*)、停乳链球菌(*S.dysgalactiae*)、马肠链球菌(*S.equinus*)、海豚链球菌(*S.iniae*)、中间链球菌(*S.intermedius*)、缓症链球菌(*S.mitis*)、变异链球菌(*S.mutans*)、口腔链球菌(*S.oralis*)、副血链球菌(*S.parasanguinis*)、*S.peroris*、肺炎链球菌(*S.pneumoniae*)、酿脓链球菌(*S.pyogenes*)、鼠链球菌(*S.ratti*)、唾液链球菌(*S.salivarius*)、唾液链球菌嗜热亚种(*S.thermophilus*)、血链球菌(*S.sanguinis*)、表兄链球菌(*S.sobrinus*)、猪链球菌(*S.suis*)、乳房链球菌(*S.uberis*)、前庭链球菌(*S.vestibularis*)、绿色链球菌(*S.viridans*)和兽瘟链球菌(*S.zooepidemicus*)。在具体实施方案中,所述链球菌感染为酿脓链球菌感染。在具体实施方案中,所述链球菌感染为肺炎链球菌感染。在具体实施方案中,所述肺炎链球菌具有外排(例如,mef、msr)基因型。在具体实施方案中,所述肺炎链球菌具有甲基化酶(例如,erm)基因型。

[0983] 在具体实施方案中,所述细菌感染为革兰氏阴性菌感染。

[0984] 在具体实施方案中,所述革兰氏阴性菌为蛋白菌门和埃希氏菌属(genus *Escherichi*)的细菌。即,所述细菌感染为埃希氏菌感染。示例性埃希氏菌属细菌包括但不限于艾伯特埃希氏菌(*E.albertii*)、螳螂埃希氏菌(*E.blattae*)、大肠杆菌、弗格森埃希氏

菌 (*E.fergusonii*)、赫氏埃希氏菌 (*E.hermannii*) 和伤口埃希氏菌 (*E.vulneris*)。在具体实施方案中,所述埃希氏菌感染为大肠杆菌感染。

[0985] 在具体实施方案中,所述革兰氏阴性菌为细菌蛋白菌门和嗜血菌属 (genus *Haemophilus*) 的细菌。即,所述细菌感染为嗜血菌感染。示例性嗜血菌属细菌包括但不限于埃及嗜血菌 (*H.aegyptius*)、嗜沫嗜血菌 (*H.aphrophilus*)、鸟巴斯德氏菌 (*H.avium*)、杜氏嗜血菌 (*H.ducreyi*)、*H.felis*、溶血嗜血菌 (*H.haemolyticus*)、流感嗜血菌 (*H.influenzae*)、副流感嗜血菌 (*H.parainfluenzae*)、副兔嗜血菌 (*H.paracuniculus*)、副溶血嗜血菌 (*H.parahaemolyticus*)、*H.pittmaniae*、惰性嗜血菌 (*Haemophilus segnis*) 和睡眠嗜血菌 (*H.somnus*)。在具体实施方案中,所述埃希氏菌感染为流感嗜血菌感染。

[0986] 在具体实施方案中,所述传染性疾病为寄生虫感染。因此,在具体实施方案中,本申请提供的是治疗寄生虫感染的方法,包括向有此需要的受试者给药有效量的本发明的酮内酯或其药学上可接受的盐。

[0987] 在具体实施方案中,所述酮内酯针对具体的寄生虫具有小于50uM、小于25uM、小于20uM、小于10uM、小于5uM或小于1uM的 IC_{50} (uM)。

[0988] 示例性寄生虫包括但不限于锥虫种属 (*Trypanosoma* spp.) (例如,克氏锥虫 (*Trypanosoma cruzi*)、布氏锥虫 (*Trypanosoma brucei*))、利什曼原虫种属 (*Leishmania* spp.)、贾第虫属 (*Giardia* spp.)、毛滴虫属 (*Trichomonas* spp.)、内阿米巴属 (*Entamoeba* spp.)、耐格里原虫属 (*Naegleria* spp.)、棘阿米巴属 (*Acanthamoeba* spp.)、血吸虫属 (*Schistosoma* spp.)、疟原虫属 (*Plasmodium* spp.) (例如,恶性疟原虫 (*P.falciparum*))、隐孢子虫属 (*Cryptosporidium* spp.)、等孢子球虫属 (*Isospora* spp.)、小袋虫属 (*Balantidium* spp.)、罗阿丝虫 (*Loa Loa*)、蛔虫 (*Ascaris lumbricoides*)、犬恶丝虫 (*Dirofilaria immitis*) 和弓形虫属 (*Toxoplasma* spp.) (例如,刚地弓形虫 *T.gondii*)。

[0989] 如本申请所一般描述,本发明进一步涉及治疗炎症性病症的方法,包括向有此需要的受试者给药有效量的本发明的酮内酯或其药学上可接受的盐。该方法可在体内 (即,通过给药于受试者) 或体外 (例如,与病原体、组织和细胞培养物接触) 进行。本申请使用的治疗包括治疗性处置和预防性处置。

[0990] 在具体实施方案中,所述有效量为治疗有效量。例如,在具体实施方案中,所述方法减慢了炎症性病症在所述受试者中的进展。在具体实施方案中,所述方法改善了患有炎症性病症的受试者的状况。在具体实施方案中,所述受试者疑似患有炎症性病症或确实患有炎症性病症。

[0991] 在具体实施方案中,所述有效量为预防有效量。例如,在具体实施方案中,所述方法预防或降低了炎症性病症的可能性,例如,在具体实施方案中,所述方法包括向有此需要的受试者给药足以预防或降低炎症性病症的可能性的量的本发明的酮内酯。在具体实施方案中,所述受试者具有炎症性病症的风险。

[0992] 在另一个方面,本发明提供的是体外治疗炎症性病症的方法,包括使有效量的本发明的酮内酯与炎症性细胞培养物接触。

[0993] 术语“炎症性病症”是指以下症状为特征的那些疾病、障碍或病症:疼痛 (痛 (*dolor*),源自有毒物的生成和对神经的刺激)、发热 (灼烧 (*calor*),源自血管舒张)、发红 (红 (*rubor*),源自血管舒张和血流增加)、肿胀 (肿 (*tumor*),源自流体的过度内流和外流受

限)和/或功能丧失(功能丧失(functio laesa),这可是部分的或完全的、临时的或永久的)。炎症表现出多种形式,并且包括但不限于急性炎症、粘连性炎症、萎缩性炎症、卡他性炎症、慢性炎症、硬变性炎症、弥散型炎症、散播性炎症、渗出性炎症、纤维性炎症、纤维组织形成性炎症、局灶性炎症、肉芽肿性炎症、增生型炎症、肥大性炎症、间质性炎症、转移性炎症、坏死性炎症、闭塞性炎症、实质性炎症、成形性炎症(plastic)、生产性炎症、增殖性炎症、假膜性炎症、化脓性炎症、致刚化性炎症、浆液纤维蛋白性炎症(seroplastic)、浆液性炎症、单纯炎症、特异性炎症、亚急性炎症、化脓性炎症、毒性炎症、创伤性炎症和/或溃疡性炎症。

[0994] 示例性炎症性病症包括但不限于与以下疾病相关的炎症:痤疮、贫血(例如,再生障碍性贫血、溶血性自身免疫性贫血)、慢性肺炎性综合征(例如,弥漫性全细支气管炎、囊性纤维化病、哮喘、支气管扩张、慢性阻塞性肺病)、动脉炎(例如,多动脉炎、颞动脉炎、结节性多动脉炎、高安氏动脉炎(Takayasu's arteritis))、关节炎(例如,结晶性关节炎、骨关节炎、银屑病关节炎、痛风性关节炎、反应性关节炎、类风湿性关节炎和瑞特氏关节炎(Reiter's arthritis))、强直性脊柱炎、淀粉样变性、肌萎缩侧索刚化、自身免疫性疾病、变态性疾病或变态反应、动脉粥样硬化、支气管炎、滑囊炎、慢性前列腺炎、结膜炎、查加斯病(Chagas disease)、皮肌炎(dermatomyositis)、憩室炎、糖尿病(例如,I型糖尿病、2型糖尿病)、皮肤病症(例如,银屑病、湿疹、烧伤、皮炎、瘙痒(搔痒))、子宫内膜异位症、格-巴二氏综合征(Guillain-Barre syndrome)、感染、缺血性心脏病、川崎病(Kawasaki disease)、肾小球肾炎、龈炎、超敏反应、头痛(例如,偏头痛、紧张性头痛)、肠梗阻(例如,术后肠梗阻和败血症期间的肠梗阻)、特发性血小板减少性紫癜、间质性膀胱炎(膀胱痛综合征(painful bladder syndrome))、胃肠障碍(例如,选自消化性溃疡、节段性回肠炎、憩室炎、胃肠道出血、嗜酸性胃肠障碍(例如,嗜酸性食管炎、嗜酸性胃炎、嗜酸性肠胃炎、嗜酸性大肠炎)、胃炎、腹泻、胃食管反流疾病(GORD或其同义词GERD)、炎症性肠病(IBD)(例如,克罗恩病(Crohn's disease)、溃疡性结肠炎、胶原性结肠炎、淋巴细胞性结肠炎、局部缺血性结肠炎、改道性结肠炎、贝切特氏综合征(Behcet's syndrome)、不确定性结肠炎(indeterminate colitis))和炎症性肠综合征(IBS))、狼疮、多发性硬化症、硬斑病、重症肌无力、心肌缺血、肾病综合征、寻常型天疱疮、恶性贫血(pernicious anaemia)、消化性溃疡、多肌炎、原发性胆汁性肝硬变、与脑障碍相关的神经炎症(例如,帕金森病(Parkinson's disease)、亨廷顿病(Huntington's disease)和阿尔茨海默氏病(Alzheimer's disease))、前列腺炎、与颅放射性损伤相关的慢性炎症、骨盆炎症性疾病、再灌注损伤、节段性回肠炎、风湿热、系统性红斑狼疮、硬皮病、scleroderma、结节病、脊柱关节炎(spondyloarthropathies)、斯耶格伦氏综合征(Sjogren's syndrome)、甲状腺炎、移植排斥、腱炎、创伤或损伤(例如,冻疮、化学刺激物、毒素、瘢痕形成、烧伤、物理损伤)、血管炎、白癜风和韦格纳氏肉芽肿病(Wegener's granulomatosis)。

[0995] 在具体实施方案中,所述炎症性病症为急性炎症性病症(例如,例如,由感染导致的炎症)。在具体实施方案中,所述炎症性病症为慢性炎症性病症。在具体实施方案中,所述炎症性病症为与癌症相关的炎症。

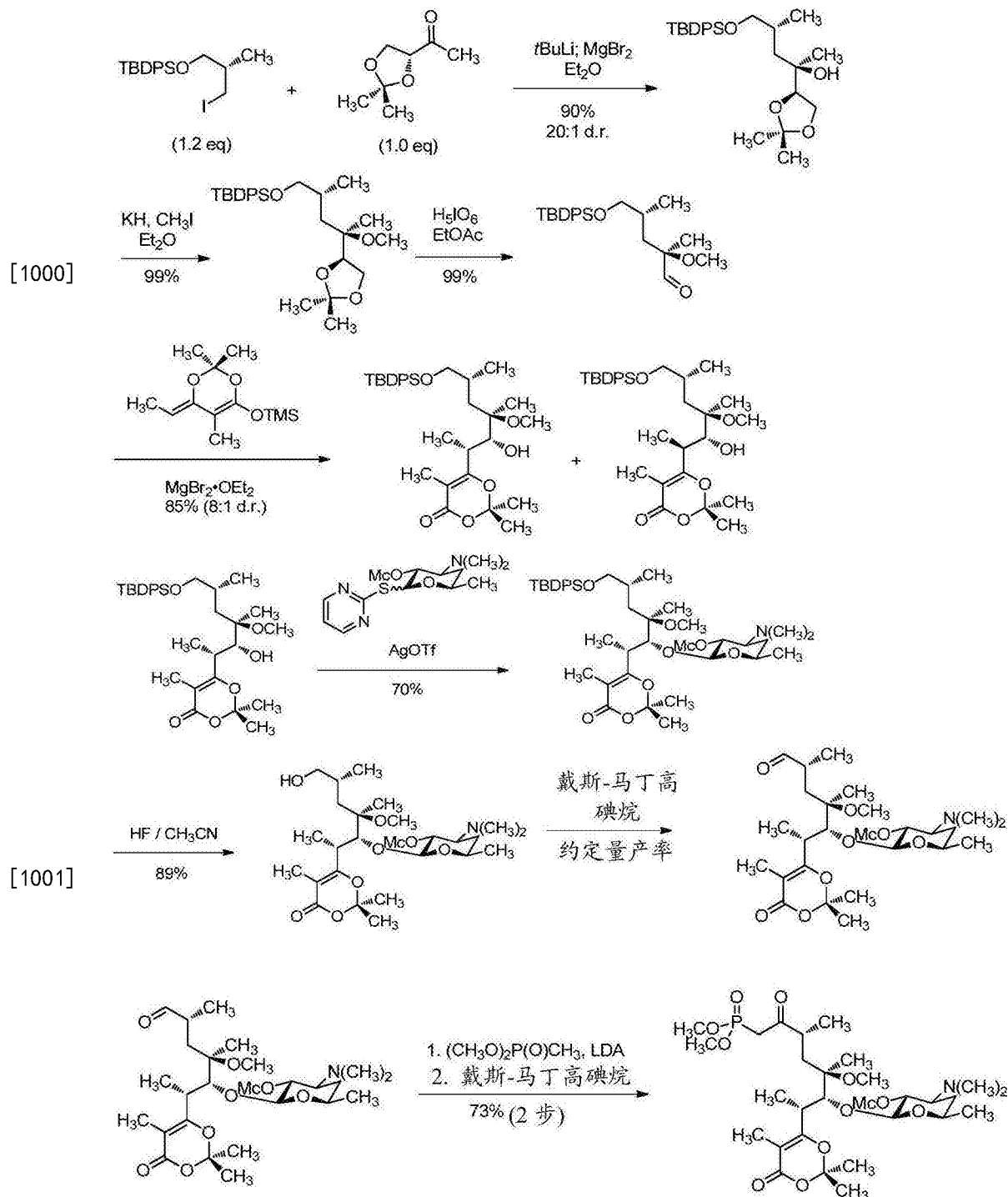
实施例

[0996] 通过考虑以下实施例,将进一步理解本发明的这些和其它方面,这些实施例旨在说明本发明的一些具体实施方案,但并不旨在限制权利要求所限定的范围。

[0997] 国际申请号PCT/US2014/033025的全部内容通过引用并入本文。

[0998] 示例性的东半部合成步骤

[0999] 实施例1A.醛和磷酸酯东半部的制备



拌30min。此时,TLC(100%己烷)表明完全的卤素-锂交换。滴加1.5M MgBr₂在3:1乙醚:苯中的溶液(123mL,184mmol)(Nakatsuka,M.;Ragan,J.A.;Sammakia,T.;Smith,D.B.;Uehling,D.E.;Schreiber,S.L.J.Am.Chem.Soc.1990,112,5583-5601.)。将所得混悬液在-78℃搅拌30min和短暂温热至0℃(5min),得到澄清溶液。在冷却回至-78℃后,将(R)-1-(2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-基)乙酮(22.15g,154mmol)(Leyes,A.E.;Poulter,C.D.Org.Lett.1999,1,1067-1070.)在乙醚(50mL)中的溶液通过插管滴加至上面的格氏溶液中。将所得白色混合物在-78℃搅拌2h。TLC(30%乙酸乙酯-己烷)显示完全转化。将反应用半饱和的NH₄Cl溶液(300mL)淬灭。分离各层并将水层用乙醚(3x300mL)萃取。将合并的有机层用盐水(500mL)洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将粗品用快速柱色谱纯化(10-15%乙醚在己烷中),得到产物,其为无色油状物(63.0g,90%)。¹H NMR(500MHz,CDCl₃) δ7.73-7.66(m,4H),7.48-7.36(m,6H),4.03-3.86(m,3H),3.55(dd,J=9.8,5.3Hz,1H),3.44(dd,J=9.8,7.7Hz,1H),3.09(s,1H),2.07-1.96(m,1H),1.86(dd,J=14.5,6.3Hz,1H),1.42(s,3H),1.39(s,3H),1.33(dd,J=14.4,4.5Hz,1H),1.14(s,3H),1.08(s,9H),0.91(d,J=6.9Hz,3H)。¹³C NMR(126MHz,CDCl₃) δ135.66,135.61,133.31,133.27,129.68,127.68,127.65,109.17,82.02,71.46,70.08,65.12,43.02,30.83,26.87,26.36,25.39,22.49,19.45,19.16。FTIR(净的),cm⁻¹:3450(br),2957(m),1369(s),1211(s),1111(s),1066(s),823(s),738(s),702(s);HRMS(ESI):计算值(C₂₇H₄₀O₄Si+H)⁺:457.2769;实测值:457.2775。

[1004] 步骤2:

[1005] 在0℃,向KH(35%分散于矿物油中,6.67g,49.9mmol)在乙醚(83mL)中的混悬液中滴加(2R,4R)-5-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2-((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-基)-4-甲基戊-2-醇(19g,41.6mmol)的乙醚溶液(83mL)。该转移用乙醚(2x5mL)定量。将所得混悬液搅拌1h。加入碘甲烷(新鲜通过碱性氧化铝,26.0mL,416mmol)并将该混合物温热至室温。2h后,TLC表明完全反应。将反应混合物缓慢倒入100mL半饱和的NH₄Cl溶液中并用100mL乙醚稀释。分离各层并将水层用乙醚(2x50mL)萃取。将合并的有机层用MgSO₄干燥,过滤和浓缩。将残余物用柱色谱纯化(12%-20%乙醚在己烷中),得到产物,其为无色油状物。(19.5g,99%)。¹H NMR(600MHz,CDCl₃) δ7.68-7.64(m,4H),7.45-7.34(m,6H),4.15(t,J=7.2Hz,1H),3.91(dd,J=8.2,6.9Hz,1H),3.64(t,J=7.9Hz,1H),3.46(dd,J=9.8,6.2Hz,1H),3.40(dd,J=9.8,6.5Hz,1H),3.19(s,3H),1.90-1.82(m,1H),1.58(dd,J=14.9,4.0Hz,1H),1.43(s,3H),1.34(s,3H),1.23(dd,J=15.0,7.8Hz,1H),1.11(s,3H),1.06(d,J=2.8Hz,9H),1.02(d,J=6.7Hz,3H)。¹³C NMR(126MHz,CDCl₃) δ135.63,135.59,133.87,129.56,129.54,127.59,109.21,80.14,77.12,69.60,65.51,49.92,36.84,31.28,26.90,26.23,25.02,19.26,18.92,18.50。FTIR(净的),cm⁻¹:2957(m),1471(s),1369(s),1211(s),1155(s),1107(s),1066(s),823(s),738(s),700(s);HRMS(ESI):计算值(C₂₈H₄₃O₄Si+H)⁺:471.2925;实测值:471.2944。

[1006] 步骤3:

[1007] 将叔丁基(((2R,4R)-4-((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-基)-4-甲氧基-2-甲基戊基)氧基)二苯基甲硅烷(19.5g,41.4mmol)溶于乙酸乙酯(138mL)中,然后一次性加入高碘酸(18.89g,83mmol)。将该混合物剧烈搅拌1h。将该反应用己烷(138mL)稀释。将该混悬液通过一个短的硅胶垫,用50%乙酸乙酯/己烷(300mL)洗脱。将该滤液浓缩,得到产

物,其为无色油状物(16.8g,99%)。¹H NMR(500MHz,CDCl₃) δ9.52(s,1H),7.67(dd,J=7.9,1.5Hz,4H),7.47-7.35(m,6H),3.48(dd,J=9.9,5.7Hz,1H),3.41(dd,J=9.8,6.2Hz,1H),3.24(s,3H),1.90-1.77(m,2H),1.42(dd,J=14.1,6.6Hz,1H),1.22(s,3H),1.07(s,9H),0.97(d,J=6.7Hz,3H)。

[1008] ¹³C NMR(126MHz,CDCl₃) δ204.68,135.62,135.60,133.80,133.79,129.55,127.59,82.41,68.97,51.51,37.91,31.31,26.88,19.28,18.58,17.69。FTIR(净的),cm⁻¹:2958(m),1735(s),1427(s),1105(s),1080(s),823(s),738(s),700(s);HRMS(ESI):计算值(C₂₄H₃₄O₃Si+H)⁺:399.2350;实测值:399.2360。

[1009] 步骤4:

[1010] 将(2R,4R)-5-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2-甲氧基-2,4-二甲基戊醛(10.5g,26.3mmol)在CH₂Cl₂(105mL)中的溶液冷却至-10℃并用溴化镁乙醚合物(20.41g,79mmol)处理。将该混合物在该温度搅拌10min并冷却至-78℃。将(Z)-((4-亚乙基-2,2,5-三甲基-4H-1,3-二氧杂环己烯-6-基)氧基)三甲基甲硅烷(13.44mL,52.7mmol)滴加至上面的溶液中。将该混合物在-78℃搅拌12h,此时TLC分析(30%乙酸乙酯/己烷)表明完全转化。该反应通过加入乙醚(200mL)和1N HCl(100mL)淬灭。分离各层并将水层用Et₂O(3x100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2x100mL)洗涤并用MgSO₄干燥。将该溶液过滤并真空浓缩。为了得到纯的顺式非对映异构体,需要两个柱。第一个柱用15:15:70乙醚/乙酸乙酯/己烷洗脱得到产物,其为8:1非对映异构体混合物。另一个柱用1-3%丙酮在二氯甲烷中洗脱,得到顺式非对映异构体(11.5g,77%),接着得到反式非对映异构体(1.2g,8%)。主要异构体(顺式):¹H NMR(500MHz,CDCl₃) δ7.73-7.62(m,4H),7.48-7.34(m,6H),3.72(t,J=5.6Hz,1H),3.47(dd,J=9.8,6.3Hz,1H),3.43(dd,J=9.8,6.5Hz,1H),2.96(p,J=6.9Hz,1H),2.42(d,J=5.7Hz,1H),1.85(s,3H),1.83-1.77(m,1H),1.74(dd,J=14.3,3.7Hz,1H),1.66(s,3H),1.65(s,3H),1.33(dd,J=14.2,7.0Hz,1H),1.21(d,J=6.9Hz,3H),1.11(s,3H),1.07(s,9H),1.00(d,J=6.6Hz,3H)。¹³C NMR(126MHz,CDCl₃) δ168.22,162.87,135.59,135.55,133.76,133.72,129.60,129.58,127.61,104.80,99.04,79.57,73.86,69.44,49.08,36.89,35.98,31.44,26.87,26.41,23.62,19.33,19.26,18.90,14.14,9.88。FTIR(净的),cm⁻¹:3500(br),2931(m),1722(s),1637(s),1388(s),1356(s),1111(s),1072(s),702(s),613(s);HRMS(ESI):计算值(C₃₃H₄₅O₆Si+H)⁺:569.3293;实测值:569.3304。次要异构体(反式):¹H NMR(500MHz,CDCl₃) δ7.68(d,J=6.5Hz,4H),7.50-7.35(m,6H),3.55-3.47(m,2H),3.44(dd,J=9.8,6.6Hz,1H),3.10(s,3H),2.94-2.88(m,1H),2.59(d,J=7.5Hz,1H),1.84(s,3H),1.82-1.72(m,1H),1.72-1.67(m,1H),1.68(s,3H),1.65(s,3H),1.44(dd,J=14.2,7.1Hz,1H),1.22(d,J=7.0Hz,3H),1.10(s,3H),1.07(s,9H),1.03(d,J=6.7Hz,3H)。¹³C NMR(126MHz,CDCl₃) δ168.23,162.88,135.60,135.57,133.78,133.74,129.62,129.59,127.62,104.82,99.06,79.58,73.88,69.45,49.09,36.90,35.99,31.46,26.88,26.43,23.63,19.34,19.28,18.91,14.15,9.89。FTIR(净的),cm⁻¹:3483(br),2955(m),1720(s),1639(s),1466(s),1388(s),1359(s),1111(s),1074(s),702(s),615(s);HRMS(ESI):计算值(C₃₃H₄₅O₆Si+H)⁺:569.3293;实测值:569.3292。

[1011] 步骤5:

[1012] 向干燥的200-mL烧瓶中装入干燥的4Å分子筛粉(10.0g)、甲苯(41.8mL)和CH₂Cl₂

(41.8mL)。在单独的烧瓶中,将6-((2R,3R,4R,6R)-7-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-3-羟基-4-甲氧基-4,6-二甲基庚烷-2-基)-2,2,5-三甲基-4H-1,3-二氧杂环己烯-4-酮(9.5g,16.70mmol)和碳酸(2S,3R,4S,6R)-4-(二甲基氨基)-6-甲基-2-(嘧啶-2-基硫基)四氢-2H-吡喃-3-基酯甲酯(16.40g,50.1mmol)(Velvadapu,V.;和rade,R.B.; Carbohydr. Res. 2008,343,145-150.)的混合物与苯共沸干燥3次。然后将残余物溶于CH₂Cl₂(30mL)中。将该溶液通过插管加至上面的分子筛混悬液中。将该混悬液冷却至0℃并一次性加入三氟甲磺酸银(I)(21.46g,84mmol)。将该混合物在0℃搅拌1h。此时,TLC分析(50%乙酸乙酯在己烷中)表明起始原料完全转化。将该反应用饱和NH₄Cl水溶液(10.0mL)淬灭,搅拌5min并加入饱和NaHCO₃水溶液(10mL)。将该混合物通过硅藻土垫过滤,用CH₂Cl₂(100mL)漂洗并将该滤液用饱和NaHCO₃水溶液(20mL)洗涤。将有机层用Na₂SO₄干燥,过滤和浓缩。将粗品用快速柱色谱纯化(70%乙酸乙酯在己烷中),得到产物,其为白色泡沫(9.0g,70%)。¹H NMR(500MHz,苯)δ7.86-7.79(m,4H),7.26-7.17(m,6H),4.70(dd,J=10.4,7.5Hz,1H),4.65(d,J=7.5Hz,1H),4.19(t,J=8.0Hz,1H),3.89(dt,J=10.5,5.3Hz,1H),3.59(dd,J=9.7,7.5Hz,1H),3.40(s,3H),3.25-3.19(m,1H),3.19-3.11(m,1H),2.93(s,3H),2.52(td,J=12.1,4.5Hz,1H),2.09(d,J=12.9Hz,6H),2.03(s,3H),1.85(dd,J=14.3,7.0Hz,1H),1.62(dt,J=18.6,6.1Hz,1H),1.45(s,3H),1.34(s,3H),1.28(s,3H),1.22(d,J=8.5Hz,3H),1.20(s,9H),1.18(d,J=8.5Hz,3H),1.06(d,J=7.0Hz,3H)。¹³C NMR(126MHz,CDCl₃)δ167.94,163.00,155.17,135.62,134.26,134.21,129.38,129.36,127.47,104.40,99.83,99.61,79.02,75.52,69.16,69.12,63.11,54.64,49.40,40.70,36.40,33.94,31.12,30.86,26.87,25.68,24.38,20.98,20.20,19.79,19.34,12.86,9.77。FTIR(净的),cm⁻¹:2935(m),1755(s),1724(s),1641(s),1456(s),1377(s),1265(s),1106(s),1053(s),704(s),613(s);HRMS(ESI):计算值(C₄₃H₆₅NO₁₀Si+H)⁺:784.4451;实测值:784.4467。

[1013] 步骤6:

[1014] 在塑料小瓶中,将TBDPS-OCH₃-EH(9.0g,11.48mmol)溶于CH₃CN(57.4mL)中并用塑料注射器加入氢氟酸(48%aq,9.90mL,574mmol)。然后将该混合物在室温搅拌12h,此时TLC分析(10%甲醇在乙酸乙酯中)表明起始原料完全转化。将该反应溶液缓慢加至装有饱和NaHCO₃水溶液(300mL)的锥形瓶中。在气体放出平息后,将该混合物用乙醚(3x100mL)萃取。将有机层合并并用1N HCl(3x25mL)萃取。弃去醚层。合并酸层,向其中缓慢加入NaHCO₃固体以调节pH至8。将该水溶液用CH₂Cl₂(3x100mL)萃取。将合并的CH₂Cl₂层用Na₂SO₄干燥,过滤和浓缩,得到产物,其为白色泡沫(5.58g,89%)。¹H NMR(500MHz,苯)δ4.85(dd,J=10.5,7.7Hz,1H),4.69(d,J=7.6Hz,1H),3.96(d,J=2.9Hz,1H),3.61(ddd,J=11.3,7.2,4.4Hz,1H),3.49-3.36(m,2H),3.33(s,3H),3.15-3.01(m,1H),2.97(t,J=6.4Hz,1H),2.73(s,3H),2.56(td,J=12.0,4.3Hz,1H),2.11(s,6H),1.87(s,3H),1.86-1.81(m,1H),1.74(dd,J=14.5,3.1Hz,1H),1.57(dd,J=14.4,9.1Hz,1H),1.41(s,3H),1.38(s,3H),1.32(s,3H),1.26(dd,J=12.8,2.9Hz,1H),1.16(d,J=7.3Hz,3H),1.11-1.04(m,1H),1.02(d,J=6.1Hz,3H),0.88(d,J=6.8Hz,3H)。¹³C NMR(126MHz,CDCl₃)δ167.34,162.79,155.25,104.54,99.84,79.79,76.37,75.48,69.27,68.42,63.05,54.71,49.56,40.69,38.69,33.83,31.07,30.83,25.89,24.19,20.99,19.92,19.86,13.00,9.89。FTIR(净的),cm⁻¹:3437(br),2939(m),1753(s),1724(s),1641(s),1454(s),1379(s),1267(s),1109(s),1053

(s), 732 (s); HRMS (ESI): 计算值 ($C_{27}H_{47}NO_{10}+H$)⁺: 546.3272; 实测值: 546.3280。

[1015] 步骤7:

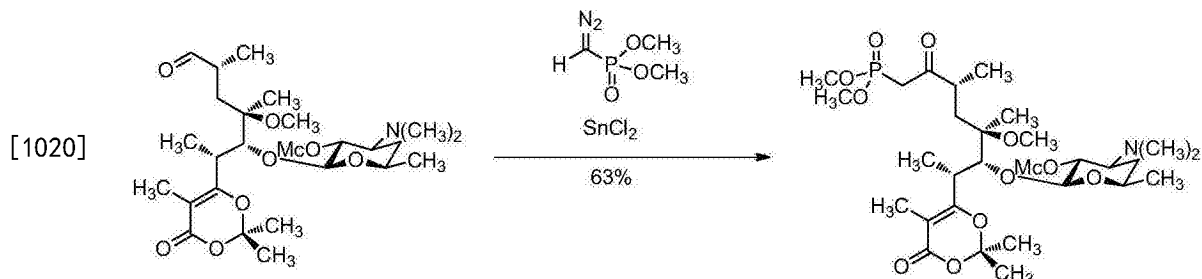
[1016] 向醇 (2.1 g, 3.85 mmol) 在 CH_2Cl_2 (3.85 mL) 中的溶液中加入戴斯-马丁过碘烷 (2.448 g, 5.77 mmol) 和水 (7.7 μ L, 2 μ L/mL CH_2Cl_2)。将所得乳状混悬液在室温搅拌 0.5 h。将该反应用乙醚 (50 mL)、饱和 $Na_2S_2O_3$ 水溶液 (20 mL)、饱和 $NaHCO_3$ 水溶液 (20 mL) 和盐水 (20 mL) 稀释。将所得混合物剧烈搅拌 30 min 并分离各层。将水层用乙醚 (3x20 mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (10 mL) 洗涤, 用 $MgSO_4$ 干燥, 过滤和浓缩, 得到产物, 其为白色泡沫 (2.1 g, 100%)。¹H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.36 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 4.62-4.51 (m, 2H), 3.86 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.51-3.40 (m, 1H), 3.37 (qd, J = 7.3, 3.4 Hz, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.81-2.69 (m, 1H), 2.47 (ddd, J = 10.9, 7.7, 3.9 Hz, 1H), 2.31 (s, 6H), 1.86 (s, 3H), 1.81 (dd, J = 14.0, 11.1 Hz, 1H), 1.77-1.73 (m, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 1.58 (dd, J = 14.1, 3.0 Hz, 1H), 1.43-1.30 (m, 1H), 1.26 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.07 (d, J = 3.0 Hz, 3H), 1.06 (d, J = 2.6 Hz, 3H)。¹³C NMR (126 MHz, 苯) δ 202.57, 166.45, 161.71, 155.83, 104.17, 100.60, 100.46, 78.64, 78.26, 75.43, 69.23, 63.64, 54.18, 49.19, 42.02, 40.51, 37.52, 34.08, 30.22, 25.66, 24.02, 20.84, 20.33, 15.42, 13.14, 10.03。FTIR (净的), cm^{-1} : 2937 (m), 1753 (s), 1724 (s), 1643 (s), 1442 (s), 1377 (s), 1265 (s), 1109 (s), 1053 (s); HRMS (ESI): 计算值 ($C_{27}H_{45}NO_{10}+H$)⁺: 544.3116; 实测值: 544.3139。

[1017] 步骤8a: 磷酸酯的制备

[1018] 将二异丙基氨基锂 (1.0 M 的 THF 溶液, 从二异丙胺和 $nBuLi$ 新鲜制备, 2.415 mL, 2.415 mmol) 装入火焰干燥的烧瓶中。加入 THF (6.9 mL) 以补充体积至 9.3 mL 并将该溶液冷却至 -78°C。滴加甲基磷酸二甲基酯 (0.262 mL, 2.415 mmol) 在 THF (1 mL) 中的溶液。将所得溶液在 -78°C 搅拌 15 min。通过插管滴加所述醛 (1.01 g, 1.858 mmol) 在 THF (9.3 mL) 中的溶液并该反应在 -78°C 搅拌 30 min。此时, TLC (10% 甲醇在乙酸乙酯中) 表明醛完全耗掉。在 -78°C, 将该反应通过加入饱和 NH_4Cl 水溶液 (10 mL) 淬灭并用乙酸乙酯 (10 mL) 稀释。将该混合物温热至室温并分离各层。将水层用乙酸乙酯 (2x20 mL) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥并浓缩。将粗品溶于 CH_2Cl_2 (5 mL) 中并一次性加入戴斯-马丁过碘烷 (1.18 g, 2.79 mmol), 然后加入水 (10 μ L, 2 μ L/mL CH_2Cl_2)。将该反应在室温搅拌 1 h。此时, TLC (10% 甲醇在乙酸乙酯中) 表明完全转化为极性较小的化合物。向该反应混合物中加入 Et_2O (20 mL)、饱和 $NaHCO_3$ 水溶液 (10 mL) 和饱和 $Na_2S_2O_3$ 水溶液 (10 mL)。将该混合物剧烈搅拌 30 min。分离各层并将水层用 Et_2O (2x20 mL) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 用 $MgSO_4$ 干燥和浓缩。将粗品用快速柱色谱纯化 (2-3% 甲醇在 CH_2Cl_2 中 + 0.2% 饱和 NH_4OH), 得到产物, 其为白色泡沫 (0.90 g, 73%)。¹H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 4.57-4.46 (m, 2H), 3.84 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 3.76 (t, J = 3.7 Hz, 3H), 3.74 (d, J = 2.7 Hz, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.42 (dtd, J = 11.9, 5.9, 4.3 Hz, 1H), 3.30-3.21 (m, 1H), 3.16 (dd, J = 22.0, 14.7 Hz, 1H), 3.04 (dd, J = 21.0, 14.7 Hz, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.84-2.76 (m, 1H), 2.76-2.66 (m, 1H), 2.27 (s, 6H), 1.92 (dd, J = 14.1, 10.5 Hz, 1H), 1.78 (s, 3H), 1.77-1.69 (m, 1H), 1.64 (d, J = 12.4 Hz, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.47-1.40 (m, 1H), 1.38-1.28 (m, 1H), 1.23 (s, 3H), 1.23 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.08 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.02 (d, J = 7.4 Hz, 3H)。¹³C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 205.81 (d, J = 6.2 Hz), 167.20, 162.75, 155.17, 104.39, 99.91, 99.84, 78.41, 76.52, 75.40, 69.23, 62.97, 54.66, 52.75, 52.74, 49.47,

42.19, 42.17, 40.62, 40.37, 39.31, 33.92, 30.75, 25.79, 24.17, 20.92, 19.78, 18.43, 13.04, 9.64. FTIR (净的), cm^{-1} : 2937 (m), 1753 (s), 1716 (s), 1643 (s), 1456 (s), 1377 (s), 1265 (s), 1109 (s), 1053 (s), 731 (s); HRMS (ESI): 计算值 $(\text{C}_{30}\text{H}_{52}\text{NO}_{13}\text{P}+\text{H})^+$: 666.3249; 实测值: 666.3266.

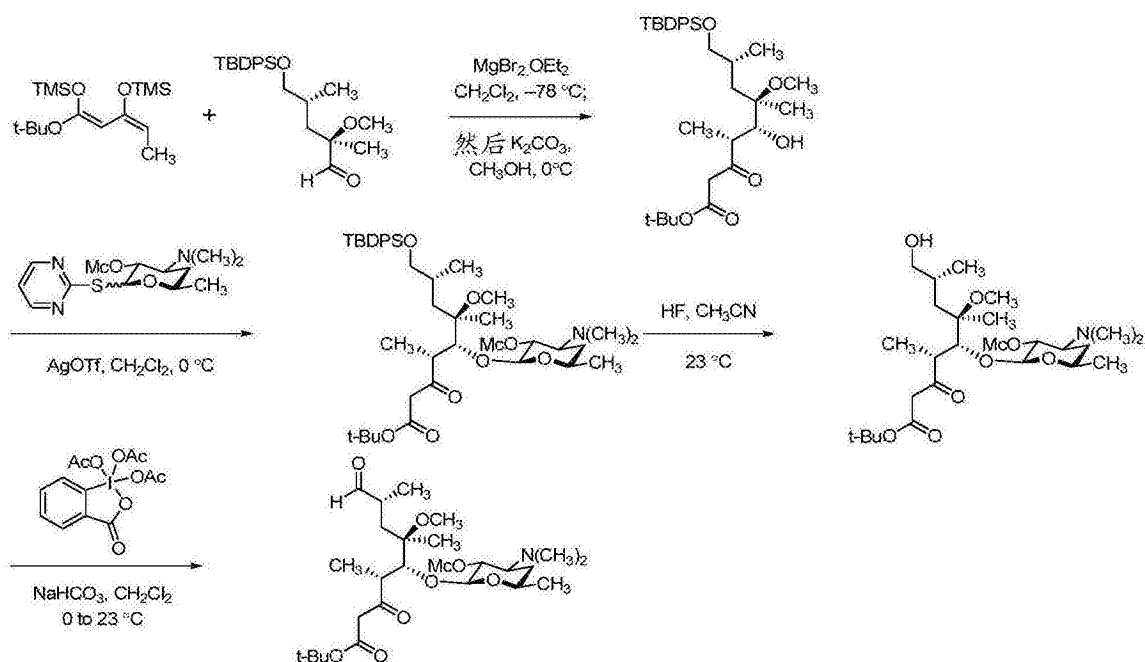
[1019] 步骤8b: 磷酸酯的备选制备:



[1021] 将醛 (100mg, 0.184mmol) 溶于 CH_2Cl_2 (2.62mL) 中并加入氯化锡 (II) (6.98mg, 0.037mmol)。将该溶液在室温搅拌 5min, 然后通过注射器加入 (重氮基甲基) 磷酸二甲酯 (55.2mg, 0.368mmol)。然后将该反应温热至 40°C 。12h 后, TLC (10% 甲醇在乙酸乙酯中) 表明醛完全耗掉。将该反应用乙酸乙酯 (10mL) 和饱和 NaHCO_3 水溶液 (10mL) 稀释并剧烈搅拌。分离各层并将水层用乙酸乙酯 (3x10mL) 萃取。将合并的有机层用 Na_2SO_4 干燥和浓缩。将粗品用快速柱色谱纯化 (2-3% 甲醇在 CH_2Cl_2 中 + 0.2% 饱和 NH_4OH), 得到产物, 其为白色泡沫 (75mg, 63%)。

[1022] 实施例1B. 经由 β -酮-叔丁基酯的不具有 C2 甲基的东半部

[1023]



[1024] 步骤1:

[1025] 将醛 (575mg, 1.443mmol, 1当量) 通过共沸蒸馏 (苯) 干燥, 然后溶于二氯甲烷 (11mL) 中。一次性向该溶液中加入溴化镁乙醚合物 (1.86g, 7.21mmol, 5.0当量) 并将所得混合物冷却至 -78°C 。在 -78°C , 历时 5min, 通过注射器向所述醛混合物中滴加 1,3-双三甲基甲硅烷基二烯醇醚 (1.37g, 4.33mmol, 3.0当量, 其制备参见: Takai, K.; Nawate, Y.;

Okabayashi, T.; Nakatsuji, H.; Iida, A.; Tanabe, Y. *Tetrahedron* 2009, 65, 5596-5607) 在二氯甲烷 (1.5 mL) 中的溶液。将反应混合物在该温度搅拌 3 h, 然后加入饱和氯化铵水溶液 (12 mL)。移去冷却浴并将该反应烧瓶温热至 23 °C。加入水 (40 mL) 和二氯甲烷 (50 mL) 并分离各相。将水相用二氯甲烷 (2x50 mL) 萃取。将有机萃取物合并并将合并的溶液用无水硫酸钠干燥。将干燥的溶液过滤并将该滤液浓缩。然后将粗品的醛醇混合物溶于甲醇 (12 mL) 中并将所得溶液冷却至 0 °C。将碳酸钾 (20 mg, 0.1 当量) 一次性地加至粗品溶液中。在 0 °C 搅拌 6 min 后, 将磷酸钾缓冲水溶液 (pH 7.0, 0.2 M, 25 mL) 加至该反应溶液中。移去冷却浴并将该反应烧瓶温热至 23 °C。加入水 (25 mL) 和二氯甲烷 (60 mL) 并分离各相。将水相用二氯甲烷 (2x60 mL) 萃取。将有机萃取物合并并将合并的溶液用无水硫酸钠干燥。将该干燥的溶液过滤并将该滤液浓缩。将该产品用快速柱色谱纯化 (10% 乙酸乙酯-己烷, 梯度升至 12%), 得到非对映异构体纯形式的醛醇产物 (490 mg, 60%)。单独分离出非对映异构体纯形式的次要的醛醇非对映异构体 (97 mg, 12%)。NB-记录了对应于醛醇产物的烯醇互变异构体的明显可区分的峰 (<10%), 其具有非整数积分。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.67 (dd, 4H, J = 7.8, 1.5 Hz), 7.42-7.36 (m, 6H), 4.96 (s, 0.07H), 3.86 (d, 1H, J = 6.3 Hz), 3.53 (dd, 1H, J = 9.8, 5.9 Hz), 3.41 (AB quartet, 2H), 3.40 (dd, 1H, J = 9.8, 5.9 Hz), 3.12 (s, 0.21H), 3.00 (s, 3H), 2.86 (m, 1H), 2.24 (brs, 1H), 1.84-1.78 (m, 1H), 1.63 (dd, 1H, J = 14.2, 4.9 Hz), 1.45 (s, 9H), 1.36 (dd, 1H, J = 14.2, 6.3 Hz), 1.17 (d, 3H, J = 7.3 Hz), 1.09 (s, 3H), 1.06 (s, 9H), 1.02 (d, 3H, J = 6.3 Hz); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 205.6, 166.6, 135.6, 135.6, 133.9, 129.5, 127.6, 81.5, 79.1, 75.1, 69.4, 49.9, 49.1, 47.0, 36.9, 31.5, 27.9, 26.9, 19.9, 19.2, 19.0, 12.9; FTIR (净的薄膜), 3487 (w), 2932 (w), 1732 (m), 1707 (m), 1107 (s), 1071 (s), 700 (s) cm⁻¹; HRMS-ESI (m/z): [M+Na]⁺ 计算值 C₃₃H₅₀O₆SiNa, 593.3269; 实测值, 593.3278。

[1026] 步骤2:

[1027] 将醛醇产物 (1.55 g, 2.72 mmol, 1 当量) 和 2-嘧啶基硫基糖苷 (1.78 g, 5.43 mmol, 2.0 当量) 的混合物通过共沸蒸馏 (苯, 2x20 mL) 干燥。将经干燥的混合物溶于二氯甲烷 (4.0 mL) 并通过注射器转移到装有甲苯 (6.5 mL)、二氯甲烷 (3.0 mL) 和活化的 4 Å 分子筛 (1.5 g) 的混合物的烧瓶中。使用额外一份二氯甲烷 (1.0 mL) 来确保完全转移到该反应烧瓶中。将所得混合物在 23 °C 搅拌 15 min, 然后冷却至 0 °C。向该冰冷的搅拌反应混合物中一次性加入三氟甲磺酸银 (I) (4.19 g, 16.3 mmol, 6.0 当量)。在 0 °C 搅拌 90 min 后, 将反应混合物用二氯甲烷 (10 mL) 稀释, 然后通过相继滴加饱和氯化铵水溶液 (1.5 mL) 和饱和碳酸氢钠水溶液 (2.5 mL) 淬灭。将所得混合物温热至 23 °C, 然后通过一个厚的硅藻土垫过滤。将该硅藻土垫用二氯甲烷 (100 mL) 洗涤并将所得滤液浓缩, 得到橙棕色泡沫。将粗品用快速柱色谱纯化 (40% 乙酸乙酯-己烷, 梯度升至 70%), 得到糖基化产物, 其为白色泡沫 (1.09 g, 51%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.68 (d, 4H, J = 6.3 Hz), 7.42-7.34 (m, 6H), 4.52 (dd, 1H, J = 10.2, 7.8 Hz), 4.40 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 3.95 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 3.75 (s, 3H), 3.67 (dd, 1H, J = 9.8, 4.4 Hz), 3.52-3.46 (m, 1H), 3.35-3.32 (m, 1H), 3.34 (AB quartet, 2H), 3.03-2.97 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.78-2.71 (m, 1H), 2.28 (s, 6H), 1.89-1.82 (m, 1H), 1.74 (brd, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.35-1.30 (m, 2H), 1.26-1.23 (m, 1H), 1.22 (d, 3H, J = 6.3 Hz), 1.14 (s, 3H), 1.12 (d, 3H, J = 7.3 Hz), 1.06 (s, 9H), 1.04 (d, 3H, J = 7.8 Hz); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 204.6, 166.7, 155.1, 135.6, 134.2, 134.2, 129.4, 127.5, 101.2, 81.3, 80.8, 78.8, 75.5, 69.3, 69.0, 63.1, 54.7,

50.6, 49.4, 46.2, 40.7, 37.4, 31.4, 30.6, 28.0, 26.9, 20.9, 20.0, 19.6, 19.3, 13.7; FTIR (净的薄膜), 2932 (w), 1755 (m), 1709 (w), 1263 (s), 1055 (s), 702 (s) cm^{-1} ; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值 $\text{C}_{43}\text{H}_{68}\text{NO}_{10}\text{Si}$, 786.4607; 实测值, 786.4619。

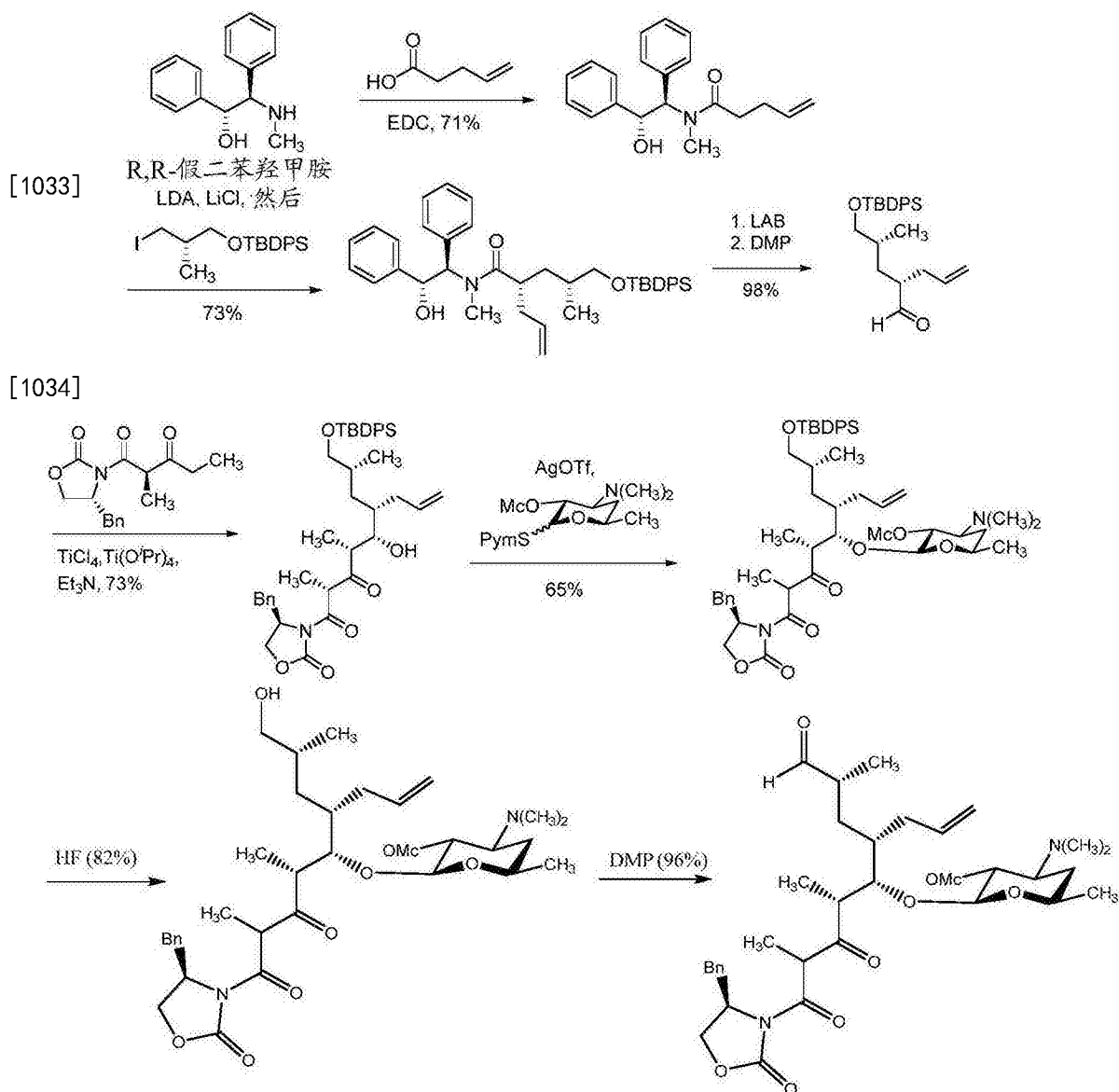
[1028] 步骤3:

[1029] 在23℃, 在聚丙烯反应容器中, 通过注射器向该糖基化产物 (1.00g, 1.27mmol, 1当量) 在乙腈 (12mL) 中的溶液中滴加浓氢氟酸水溶液 (48%, 2.00mL, 50.9mmol, 40当量)。将该反应溶液在23℃剧烈搅拌15h, 然后通过塑料移液管滴加至冰冷的饱和碳酸氢钠水溶液 (60mL) 中。将所得混合物用乙酸乙酯 (3x60mL) 萃取。将有机萃取物合并并将合并的溶液用无水硫酸钠干燥。将该干燥溶液过滤并将该滤液浓缩。将粗品用快速柱色谱纯化 (65% 乙酸乙酯-己烷, 梯度升至75%), 得到脱保护产物, 其为白色泡沫 (435mg, 62%)。 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 4.52 (dd, 1H, $J=10.7, 7.8\text{Hz}$), 4.42 (d, 1H, $J=7.8\text{Hz}$), 4.09 (d, 1H, $J=7.8\text{Hz}$), 3.76 (s, 3H), 3.57-3.48 (m, 2H), 3.43 (s, 2H), 3.29-3.23 (m, 2H), 3.10-3.05 (m, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.75-2.70 (m, 1H), 2.26 (s, 6H), 1.85-1.80 (brm, 1H), 1.73 (dd, 1H, $J=12.7, 2.4\text{Hz}$), 1.55-1.45 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.35-1.28 (m, 1H), 1.27 (s, 3H), 1.22 (d, 3H, $J=5.9\text{Hz}$), 1.14 (d, 3H, $J=7.3\text{Hz}$), 0.92 (d, 3H, $J=6.8\text{Hz}$); ^{13}C NMR (125MHz, CDCl_3) δ 204.5, 166.5, 155.2, 101.2, 81.6, 79.7, 79.5, 75.5, 69.1, 68.2, 62.9, 54.7, 50.4, 49.7, 46.1, 40.6, 38.7, 31.1, 30.6, 27.9, 20.9, 20.0, 19.7, 13.8; FTIR (净的薄膜), 2936 (w), 1751 (m), 1709 (m), 1263 (s), 1051 (s) cm^{-1} ; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值 $\text{C}_{27}\text{H}_{50}\text{NO}_{10}$, 548.3429; 实测值, 548.3435。

[1030] 步骤4:

[1031] 在0℃, 将碳酸氢钠 (557mg, 6.63mmol, 10当量) 和戴斯-马丁过碘烷 (618mg, 1.46mmol, 2.2当量) 相继加至醇 (363mg, 0.663mmol, 1当量) 在二氯甲烷 (10mL) 和水 (20 μL) 中的搅拌溶液中。将所得混合物温热至23℃。在该温度搅拌1h后, 将反应混合物用乙醚 (30mL) 稀释。相继加入饱和硫代硫酸钠水溶液 (15mL)、饱和碳酸氢钠水溶液 (7mL) 和饱和氯化钠水溶液 (7mL) 并将所得混合物剧烈搅拌10min。然后分离相并将水相用乙醚 (3x30mL) 萃取。将有机萃取物合并并将合并的溶液相继用饱和硫代硫酸钠水溶液 (2x20mL) 和饱和氯化钠水溶液 (20mL) 洗涤。然后将所得有机溶液用无水硫酸钠干燥。将该干燥溶液过滤并将该滤液浓缩。将所得黄色固体直接用于下一步 (还原胺化) 而无需进一步纯化 (粗品醛, 通过 ^1H NMR分析显示>90%纯)。 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 9.33 (d, 1H, $J=4.9\text{Hz}$), 4.52 (dd, 1H, $J=10.7, 7.8\text{Hz}$), 4.43 (d, 1H, $J=7.8\text{Hz}$), 4.01 (d, 1H, $J=8.8\text{Hz}$), 3.78 (s, 3H), 3.52-3.46 (m, 1H), 3.41 (AB quartet, 2H), 3.10-3.05 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.77-2.71 (m, 1H), 2.48-2.43 (m, 1H), 2.30-2.27 (m, 1H), 2.27 (s, 6H), 1.91 (dd, 1H, $J=14.6, 11.2\text{Hz}$), 1.76-1.72 (m, 1H), 1.60 (dd, 1H, $J=14.6, 3.4\text{Hz}$), 1.47 (s, 9H), 1.37-1.28 (m, 2H), 1.25 (s, 3H), 1.22 (d, 3H, $J=5.9\text{Hz}$), 1.16 (d, 3H, $J=7.3\text{Hz}$), 1.06 (d, 3H, $J=6.8\text{Hz}$); ^{13}C NMR (125MHz, CDCl_3) δ 204.4, 204.1, 166.6, 155.2, 101.3, 81.5, 81.1, 78.3, 75.4, 69.1, 63.0, 54.7, 50.6, 49.5, 46.0, 41.9, 40.5, 38.0, 30.5, 27.9, 20.8, 19.9, 15.5, 13.8; FTIR (净的薄膜), 2974 (w), 1753 (m), 1724 (m), 1711 (m), 1263 (s), 1053 (m) cm^{-1} ; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 计算值 $\text{C}_{27}\text{H}_{47}\text{NNaO}_{10}$, 568.3092; 实测值, 568.3094。

[1032] 实施例1C.C6烯丙基衍生物的合成



[1035] 步骤1:

[1036] 向在冰水浴中冷却的许尼希碱 (10.48ml, 60.0mmol) 在 DMF (22mL) 中的溶液中相继加入戊-4-烯酸 (2.041ml, 20.00mmol)、HOBT (3.06g, 20.00mmol) 和 EDC (4.22g, 22.00mmol)。将该溶液在 0℃ 搅拌 5 分钟并且该时间内始终为浅橙色浆液。一次性加入 (R,R)-假二苯羟甲胺 (pseudoephedrine) (5g, 22.00mmol) (新磨碎的) 并将容器温热至 23℃。5 分钟后, 通过 TLC (10% MeOH/DCM, +1% NH₄OH) 看见一些产物。20 分钟后, 该溶液完全为均质的。1h 后, 转化为 >50%。在 19h 时, 进展没有变化。将该混合物用水 (200mL) 稀释并用乙酸乙酯 (3x75mL) 萃取。将有机层合并并将所得淡黄色溶液用水 (2x100mL)、饱和 NaCl 水溶液 (1x75mL) 洗涤, 通过硫酸钠垫干燥并浓缩。将该产物用快速色谱纯化 (30%–50% 乙酸乙酯在己烷中), 得到 N-((1R,2R)-2-羟基-1,2-二苯基乙基)-N-甲基戊-4-烯酰胺 (5.32g, 17.19mmol, 86% 产率)。

[1037] 步骤2:

[1038] 将氯化锂 (3.29g, 78mmol) 加至装有搅拌子的 200-mL 圆底烧瓶中并将整个体系暴露于真空下 (0.1mmHg) 的温和火焰, 持续 2 分钟。将所述容器及其内容物冷却至 23℃ 并加入 THF (25mL) 和二异丙胺 (4.16ml, 29.2mmol)。将该容器冷却至 -78℃ 并滴加 BuLi (12.06ml,

28.6mmol)。将该溶液温热至0℃,在该温度搅拌5分钟并再次冷却至-78℃。通过插管滴加(R,R)-假二苯羟甲胺戊-4-烯酰胺(4g,12.93mmol)在四氢呋喃(20mL+5mL洗液)中的溶液并将该混合物在-78℃搅拌30min,温热至23℃并在该温度搅拌5分钟。加入(S)-叔丁基(3-碘-2-甲基丙氧基)二苯基甲硅烷(6.80g,15.51mmol)在THF(10mL)中的溶液,且该转移用THF(2x2.5mL)定量。3h后,转化为<50%。41h后,加入半饱和的氯化铵水溶液(200mL)并将该混合物用乙酸乙酯(3x100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,通过硫酸钠垫干燥和浓缩。将该产物用柱色谱纯化(20%-25%乙酸乙酯-己烷),得到(S)-2-((R)-3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2-甲基丙基)-N-((1R,2R)-2-羟基-1,2-二苯基乙基)-N-甲基戊-4-烯酰胺(5.86g,9.45mmol,73.1%产率)。

[1039] 步骤3:

[1040] 在-78℃,通过注射器将BuLi(12.61mL,29.9mmol)加至二异丙胺(4.59mL,32.2mmol)在THF(32mL)中的搅拌溶液中。将该容器转移至冰水浴中并温热至0℃。以单一一份的形式加入硼烷-氨复合物(1.051g,30.6mmol)并观察到剧烈的气体放出。将该混合物在0℃搅拌3分钟,然后将其温热至23℃并在该温度搅拌15分钟。将该容器再次冷却至0℃并通过插管加入(S)-2-((R)-3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2-甲基丙基)-N-((1R,2R)-2-羟基-1,2-二苯基乙基)-N-甲基戊-4-烯酰胺(4.75g,7.66mmol)在THF(32mL+5mL洗液)中的溶液。然后将该反应容器温热至23℃(11:50AM)。3h后,起始原料已完全耗掉。将该容器在冰水浴中冷却并在剧烈搅拌下小心地加入3M盐酸(90mL)。将该混合物在0-10℃搅拌30分钟,然后用乙醚(4x100mL)萃取。将合并的乙醚萃取物用3M HCl(100mL)、2M NaOH(100mL)、饱和NaCl水溶液(100mL)洗涤。将该洗涤的有机溶液用硫酸钠干燥和过滤,并将该滤液浓缩。将第一酸性水层用2M NaOH(约200mL)处理,直至pH 14并将所得混悬液用二氯甲烷(2x150mL)萃取以回收假二苯羟甲胺((1R,2R)-2-(甲基氨基)-1,2-二苯基乙醇(1.61g,7.08mmol,92%产率)。将粗品用柱色谱(25%乙醚-己烷)纯化,得到(S)-2-((R)-3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2-甲基丙基)戊-4-烯-1-醇(2.99g,7.54mmol,98%产率)。

[1041] 向(S)-2-((R)-3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2-甲基丙基)戊-4-烯-1-醇(1g,2.52mmol)在二氯甲烷(25mL,0.1M)中的溶液中加入水(0.045mL,2.52mmol)并将该混合物剧烈搅拌。将该容器浸在23℃水浴中并加入DMP(2.139g,5.04mmol)。10分钟后,将饱和碳酸氢钠水溶液(15mL)和饱和硫代硫酸钠水溶液(15mL)加至反应混合物中并将所得两相浑浊溶液快速搅拌直至各层都是均质的(~30分钟)。分离各层并将水层用二氯甲烷(2x20mL)萃取。将合并的有机层通过硫酸钠过滤并将该滤液浓缩。将粗品用柱色谱纯化(5%乙醚-己烷),得到该产物(~850mg)。

[1042] 步骤4:

[1043] 将二氯甲烷(3.5mL,酮-二酰亚胺的起始浓度为0.2M,最终浓度0.1M)加至火焰干燥的配有磁力搅拌子的25-mL圆底烧瓶中。将该容器冷却至0℃并加入TiCl₄(535μL,0.535mmol)(DCM溶液),然后加入四异丙氧基钛(IV)(52.1μL,0.178mmol)。将该混合物在该温度搅拌15分钟,此时加入(R)-1-((R)-4-苄基-2-氧代噁唑烷-3-基)-2-甲基戊-1,3-二酮(200mg,0.691mmol)在DCM(1.2mL+0.6mL洗液)中的溶液。向所得黄色溶液中加入三乙胺(103μL,0.737mmol),得到深红色溶液。继续在0℃搅拌1h,此时将该容器在干冰/丙酮浴中冷却至-78℃,滴加(S)-2-((R)-3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2-甲基丙基)戊-4-烯

醛(182mg, 0.461mmol)在DCM(1.2mL+0.6mL洗液)中的溶液。2h后,加入饱和氯化铵水溶液(10mL)并将该混合物在剧烈搅拌下温热至室温。分离各层并将水层用DCM(2x10mL)萃取。将有机层合并并将所得溶液通过硫酸钠垫过滤并将乳膏状滤液浓缩。将粗品用柱色谱纯化(第一柱为33%-40%乙醚-己烷,第二柱为DCM,然后5%乙醚-DCM),得到该产物(2R,4R,5S,6S)-1-((R)-4-苄基-2-氧代噁唑烷-3-基)-6-((R)-3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2-甲基丙基)-5-羟基-2,4-二甲基壬-8-烯-1,3-二酮(229mg, >10:1dr, 0.335mmol, 72.7%产率)。

[1044] 步骤5:

[1045] 将(2R,4R,5S,6S)-1-((R)-4-苄基-2-氧代噁唑烷-3-基)-6-((R)-3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2-甲基丙基)-5-羟基-2,4-二甲基壬-8-烯-1,3-二酮(50mg, 0.073mmol)在苯(2.5mL)中的溶液加至装有活化的去氧糖胺(47.9mg, 0.146mmol)的10-mL圆底烧瓶中并将所得溶液减压蒸发。将残余物暴露于高真空(0.1Torr)10分钟并将容器用氩气回填,配备搅拌子和胶塞。加入4Å分子筛,然后加入甲苯(244μl)和CH₂Cl₂(244μl)。将该溶液冷却至0℃并以单一一份的形式加入三氟甲磺酸银(I)(65.7mg, 0.256mmol)。所得混悬液在头5分钟内目测从颗粒状沉淀物变为微细的粉状沉淀物。1.5h后,加入二氯甲烷(2mL),然后加入饱和NH₄Cl水溶液(2mL)。将各层剧烈混合5分钟并加入饱和碳酸氢钠水溶液(5mL)并将各层剧烈混合。将所得乳液用砂芯玻璃漏斗过滤并将所得双相混合物剧烈合并并分离。将水层用二氯甲烷(5mL)萃取并将有机层合并并将所得溶液通过硫酸钠垫干燥。将该滤液减压浓缩。将粗品用柱色谱(100%乙酸乙酯)纯化,得到该产物碳酸(2S,3R,4S,6R)-2-(((4S,5S,6R,8R)-9-((R)-4-苄基-2-氧代噁唑烷-3-基)-4-((R)-3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2-甲基丙基)-6,8-二甲基-7,9-二氧代壬-1-烯-5-基)氧基)-4-(二甲基氨基)-6-甲基四氢-2H-吡喃-3-基酯甲酯(43mg, 0.048mmol, 65.4%产率)。

[1046] 步骤6:

[1047] 在室温,在聚四氟乙烯树脂管中,将HF(80μl, 2.224mmol)(48%水溶液)加至碳酸(2S,3R,4S,6R)-2-(((4S,5S,6R,8R)-9-((R)-4-苄基-2-氧代噁唑烷-3-基)-4-((R)-3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2-甲基丙基)-6,8-二甲基-7,9-二氧代壬-1-烯-5-基)氧基)-4-(二甲基氨基)-6-甲基四氢-2H-吡喃-3-基酯甲酯(40mg, 0.044mmol)在乙腈(445μl)中的溶液中。20h后,将该混合物用饱和碳酸氢钠水溶液(3mL)小心地淬灭并剧烈搅拌直至所有的鼓泡都停止。将该混悬液用乙醚(3x2mL)萃取。将有机层合并并将所得有机溶液用1M HCl(2x1mL)萃取。将酸性水层用饱和碳酸氢钠水溶液(~5mL)碱化并将所得混悬液用二氯甲烷(3x2mL)萃取。将该二氯甲烷萃取物合并并将所得澄清无色的溶液通过硫酸钠垫过滤。将该滤液减压浓缩,得到该产物碳酸(2S,3R,4S,6R)-2-(((4S,5S,6R,8R)-9-((R)-4-苄基-2-氧代噁唑烷-3-基)-4-((R)-3-羟基-2-甲基丙基)-6,8-二甲基-7,9-二氧代壬-1-烯-5-基)氧基)-4-(二甲基氨基)-6-甲基四氢-2H-吡喃-3-基酯甲酯,其为无色油状物(24mg, 0.036mmol, 82%产率)。

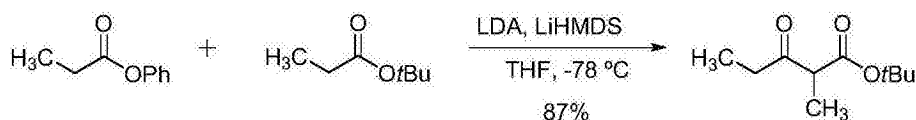
[1048] 步骤7:

[1049] 在浸在室温水浴中的5-mL圆底烧瓶中,将DMP(32.1mg, 0.076mmol)加至碳酸(2S,3R,4S,6R)-2-(((4S,5S,6R,8R)-9-((R)-4-苄基-2-氧代噁唑烷-3-基)-4-((R)-3-羟基-2-甲基丙基)-6,8-二甲基-7,9-二氧代壬-1-烯-5-基)氧基)-4-(二甲基氨基)-6-甲基四氢-

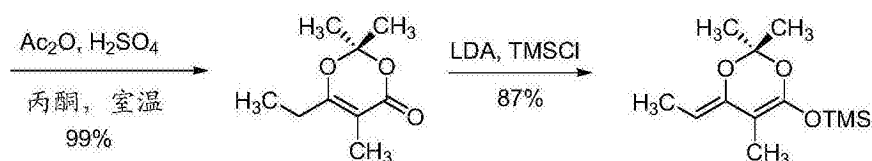
2H-吡喃-3-基酯甲酯 (25mg, 0.038mmol) 在饱和二氯甲烷水溶液 (0.5mL) 中的溶液中。15分钟后, LCMS表明完全转化成所需质量的峰。加入DCM (1mL)、饱和碳酸氢钠水溶液 (1mL) 和饱和硫代硫酸钠 (1mL) 并将该溶液剧烈搅拌10分钟。分离各层并将水层用二氯甲烷 (2x1mL) 萃取。将有机层合并并将所得溶液通过硫酸钠垫过滤。将该滤液浓缩, 得到C6-烯丙基伊文恩右半醛 (Evans Right Half aldehyde) (24mg, 0.036mmol, 96% 产率)。

[1050] 实施例1D. 东半部结构单元的合成

[1051] (Z)-((4-亚乙基-2,2,5-三甲基-4H-1,3-二氧杂环己烯-6-基) 氧基) 三甲基甲硅烷:



[1052]



[1053] 步骤1: 丙酸苯基酯

[1054] 在0℃, 将苯酚 (25g, 266mmol) 和丙酰氯 (70mL, 797mmol) 加至三氟甲磺酸 (5.88mL, 66.4mmol) 在乙腈 (1L) 中的溶液中。将所得混合物在室温搅拌2h。将冰水 (1L) 和乙醚 (500mL) 加至该混合物中。将有机层分离并将有机层用1M盐酸 (1L)、饱和碳酸氢钠水溶液 (1L)、盐水 (1L) 洗涤, 用硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物通过二氧化硅柱 (正戊烷/乙醚, 10:1), 得到丙酸苯基酯 (35.9g, 90%), 其为无色油状物。¹H NMR (CDCl₃, 600MHz) δ = 7.38 (t, 2H, J = 7.8Hz, Ph的CH), 7.22 (t, 1H, J = 7.8Hz, Ph的CH), 7.08 (d, 2H, J = 7.8Hz, Ph的CH), 2.60 (q, 2H, J = 7.6Hz, CH₂), 1.27 (t, 3H, J = 7.6Hz, CH₃)。

[1055] 步骤2: 2-甲基-3-氧代戊酸叔丁酯

[1056] 在0℃, 将2.58M正丁基锂在己烷中的溶液 (71.0mL, 183mmol) 和2.41M正丁基锂在己烷中的溶液 (33.2mL, 80mmol) 滴加至六甲基二硅烷基胺 (58.4mL, 275mmol) 在THF (160mL) 中的溶液中并将该混合物在0℃搅拌45min以制备六甲基二甲硅烷基氨基锂 (作为己烷和THF中的溶液)。在-78℃, 将2.42M正丁基锂在己烷中的溶液 (69.0mL, 167mmol) 和2.41M正丁基锂在己烷中的溶液 (37.8mL, 91mmol) 滴加至二异丙胺 (36.3mL, 258mmol) 在THF (160mL) 中的溶液中。将所得混合物温热至0℃, 搅拌10min和再次冷却至-78℃。将丙酸叔丁酯 (32.5g, 250mmol) 在THF (90mL+35mL×2洗液) 中的溶液加至上面的二异丙基氨基锂溶液中。将所得混合物在-78℃搅拌15min。加入新制备的六甲基二甲硅烷基氨基锂在己烷和THF中的溶液 (323mL, 30mL×2的THF洗液), 然后在5min后, 在-78℃, 向丙酸苯基酯 (39.4g, 263mmol) 在THF (50mL+25mL×2洗液) 中的溶液中加入所述反应混合物。将所得混合物在-78℃搅拌。1h后, 在-78℃加入饱和氯化铵水溶液 (150mL)。在室温, 将乙醚 (300mL) 和水 (600mL) 加至该混合物中。将有机层分离并用饱和碳酸氢钠水溶液 (2×300mL)、盐水 (300mL) 洗涤并用硫酸钠干燥。将水层用乙醚 (2×300mL) 萃取。将合并的有机层用饱和NaHCO₃水溶液 (2×300mL)、盐水 (300mL) 洗涤并用硫酸钠干燥。将有机萃取物减压浓缩。将残余物通过二氧化硅柱 (正戊

烷/乙醚, 40:1~2:1), 得到丙酸苯基酯、2-甲基-3-氧代戊酸叔丁酯和苯酚的混合物。将1M氢氧化钠水溶液(500mL)加至该混合物在乙醚(250mL)中的溶液中并将所得溶液在室温搅拌1.5h。将有机层分离并用1M氢氧化钠水溶液(250mL)、水(250mL)、盐水(250mL)洗涤并用硫酸钠干燥。将该有机萃取物减压浓缩, 得到2-甲基-3-氧代戊酸叔丁酯(40.4g, 87%), 其为无色油状物。¹H NMR (CDCl₃, 600MHz) δ = 3.42 (q, 2H, J = 7.3Hz, Et的CH₂CH₂), 2.64-2.46 (m, 1H, CH), 1.45 (s, 9H, (CH₃)₃), 1.29 (d, J = 6.6Hz, Me的CH₃), 1.08 (t, 3H, J = 7.3Hz, Et的CH₃)。

[1057] 步骤3: 6-乙基-2,2,5-三甲基-4H-1,3-二氧杂环己烯-4-酮

[1058] 在0℃, 将乙酸酐(55.3mL, 586mmol)和硫酸(10.4mL, 195mmol)加至2-甲基-3-氧代戊酸叔丁酯(36.4g, 195mmol)和丙酮(28.7mL, 391mmol)的混合物中并将所得混合物在室温搅拌5h。将反应混合物稀释于乙醚(1L)和饱和碳酸氢钠水溶液(1.6L)中。将该混合物在室温搅拌2h。将有机层分离并用饱和碳酸氢钠水溶液(1L×2)、盐水(1L)洗涤并用硫酸钠干燥和减压浓缩, 得到6-乙基-2,2,5-三甲基-4H-1,3-二氧杂环己烯-4-酮(32.8g, 99%), 其为无色油状物。将该产物通过减压蒸馏(70℃, 520mTorr)来纯化。¹H NMR (CDCl₃, 600MHz) δ = 2.30 (q, 2H, J = 7.6Hz, Et的CH₂), 1.82 (s, 3H, 5-Me的CH₃), 1.65 (s, 6H, 2-Me的(CH₃)₂), 1.12 (t, 3H, J = 7.6Hz, Et的CH₃)。

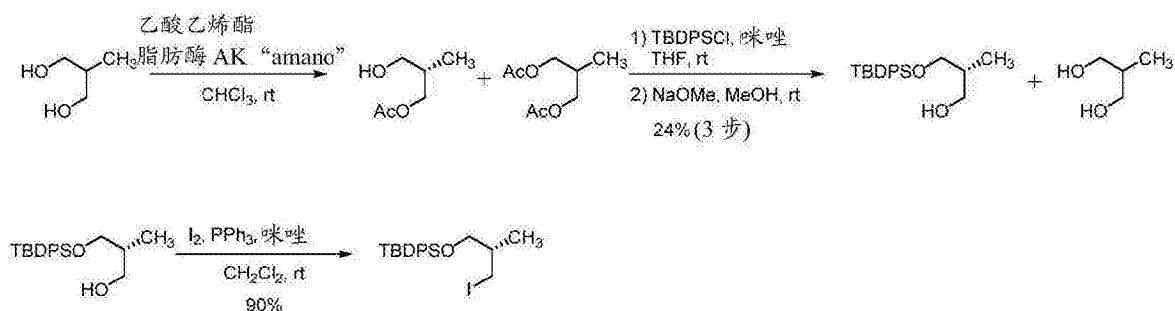
[1059] 步骤4: (Z)-((4-亚乙基-2,2,5-三甲基-4H-1,3-二氧杂环己烯-6-基)氧基)三甲基甲硅烷:

[1060] 在-78℃, 向二异丙胺(25.1mL, 176mmol)在THF(210mL)中的溶液中滴加nBuLi(76mL, 2.32M在己烷中, 176mmol)。将所得溶液温热至0℃和搅拌15min。将该溶液冷却至-78℃并通过插管滴加6-乙基-2,2,5-三甲基-4H-1,3-二氧杂环己烯-4-酮在THF(50mL+6mL-冲洗液)中的溶液。在-78℃搅拌1h后, 滴加新蒸馏的TMSCl并将该混合物在-78℃搅拌3h。将该混合物温热至室温, 并减压除去溶剂。将残余物用无水戊烷(100mL)稀释并过滤。将该滤液浓缩。将粗品用真空蒸馏纯化。(~200mTorr, 63-67℃)。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 4.40 (q, J = 6.9Hz, 1H), 1.66 (d, J = 6.9Hz, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.52 (s, 6H), 0.24 (s, 9H)。

[1061] 实施例1E. 东半部结构单元的合成

[1062] (S)-叔丁基二苯基甲硅烷氧基-3-碘-2-甲基丙烷:

[1063]



[1064] 步骤1: (R)-3-叔丁基二苯基甲硅烷氧基-2-甲基丙-1-醇

[1065] 将乙酸乙烯酯(286mL, 3.11mol)和脂肪酶-AK "Amano" (17.1g)加至2-甲基-1,3-丙二醇(70g, 777mmol)在氯仿(1.5L)中的溶液中。将所得混合物在室温搅拌20h。通过过滤除去脂肪酶并用乙酸乙酯洗涤。然后将该滤液浓缩以得到乙酸(S)-3-羟基-2-甲基丙基酯

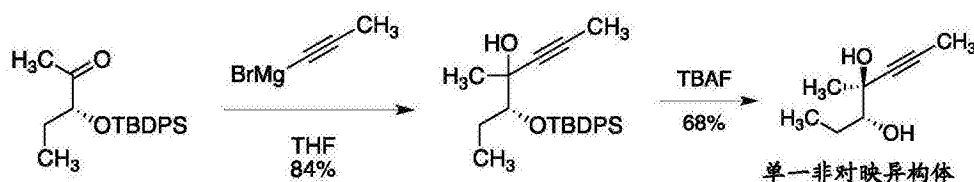
(>99% ee) 和 1,3-二乙酰氧基-2-甲基丙烷的混合物。将该混合物用于下一反应步骤而无需纯化。将叔丁基二苯基甲氯硅烷 (79 mL, 303 mmol) 滴加至乙酸 (S)-3-羟基-2-甲基丙基酯和 1,3-二乙酰氧基-2-甲基丙烷 (140 g, 粗品) 和咪唑 (41.3 g) 在 THF (620 mL) 中的混合物中。将所得混合物在室温搅拌 21 h。将反应混合物用乙醚 (1 L) 稀释并用水 (2 × 1 L) 和盐水洗涤。将有机层用硫酸钠干燥并减压浓缩。在 0 °C, 将 25% 甲醇钠在甲醇 (61 mL) 中的溶液加至乙酸 (R)-3-叔丁基二苯基甲硅烷氧基-2-甲基丙基酯和 1,3-二乙酰氧基-2-甲基丙烷的混合物 (194 mg, 粗品) 在甲醇 (1 L) 中的溶液中。将所得混合物在室温搅拌 24 h。将反应混合物用乙醚 (1 L) 和正戊烷 (1 L) 稀释, 用饱和氯化铵水溶液 (1 L)、水 (2 × 1 L) 和盐水 (1 L) 洗涤。将有机层用硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物通过二氧化硅柱 (正己烷/乙醚, 40:1 ~ 20:1 ~ 4:1), 得到 (R)-3-叔丁基二苯基甲硅烷氧基-2-甲基丙-1-醇 (60.9 g), 其为无色油状物。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ = 7.69-7.67 (m, 4H, Ph 的 CH), 7.46-7.38 (m, 6H, Ph 的 CH), 3.75-3.57 (m, 4H, CH₂OTBDPS, CH₂OH), 2.03-1.96 (m, 1H, CH₂CH(CH₃)CH₂), 1.06 (s, 9H, (CH₃)₃), 0.83 (d, 3H, J = 10.8 Hz, CH₂CH(CH₃)CH₂)

[1066] 步骤2: (S)-叔丁基二苯基甲硅烷氧基-3-碘-2-甲基丙烷

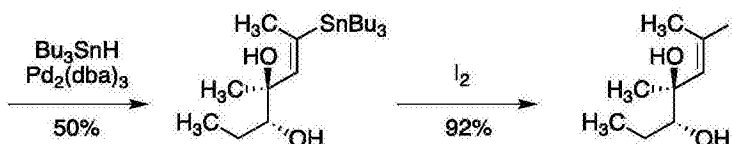
[1067] 将咪唑 (12.4 g, 183 mmol, 2 当量) 和碘 (23.2 g, 91 mmol, 1 当量) 加至三苯基膦 (24.0 g, 91 mmol, 1 当量) 在二氯甲烷 (180 mL) 中的搅拌溶液中。在 0 °C, 将 (R)-3-叔丁基二苯基甲硅烷氧基-2-甲基丙-1-醇 (30.0 g, 91 mmol) 在二氯甲烷 (60 mL) 中的溶液加至该反应混合物中。将所得混合物在室温搅拌 5 h。将少量的碘加以“滴定”三苯基膦, 直至该反应混合物的颜色为微黄色。减压除去溶剂。将硅胶 (75 g) 和己烷 (300 mL) 加至该残余物中。将该混悬液搅拌 20 min 以使三苯基膦氧化物和盐吸附在硅胶上。然后将该混合物通过一个短的硅胶垫 (正己烷/乙醚, 95:5) 过滤, 得到 (S)-叔丁基二苯基甲硅烷氧基-3-碘-2-甲基丙烷 (35.9 g, 90%), 其为无色油状物。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ = 7.69-7.65 (m, 4H, Ph 的 CH), 7.46-7.36 (m, 6H, Ph 的 CH), 3.61-3.31 (m, 4H, CH₂O, CH₂I), 1.78-1.68 (m, 1H, CH₂CH(CH₃)CH₂), 1.06 (s, 9H, (CH₃)₃), 0.96 (d, 3H, J = 10.2 Hz, CH₂CH(CH₃)CH₂)。

[1068] 示例性的西半部合成步骤

[1069] 实施例 2A. 西半部结构单元的制备



[1070]



[1071] 步骤1:

[1072] 在 0 °C, 经 6 分钟, 将 1-丙炔基溴化镁 (Sigma) (21.14 mL, 10.57 mmol) (0.5 M) 滴加至 (R)-3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)戊-2-酮 (2.4 g, 7.05 mmol) 在四氢呋喃 (28.2 mL) 中的溶液中。加入后 5 分钟, TLC (在 10% 乙醚/己烷中洗脱) 表明约 30% 转化成极性较大的点。1 h 后, 转化为 ~60%。4 h 后, 将该混合物倒至半饱和的 NH₄Cl 水溶液 (50 mL) 中并将各层剧烈

混合和分离。将水层用己烷 (2x25mL) 萃取并将合并的有机层用水 (50mL) 和盐水 (25mL) 洗涤。将该洗涤的有机溶液通过硫酸钠垫重力过滤并将该滤液减压浓缩。d.r.:3:1。柱:5% 乙醚在己烷中。(5R)-5-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-4-甲基庚-2-炔-4-醇 (2.25g, 5.91mmol, 84% 产率), 作为3:1的非对映异构体混合物, 其为黄色油状物。

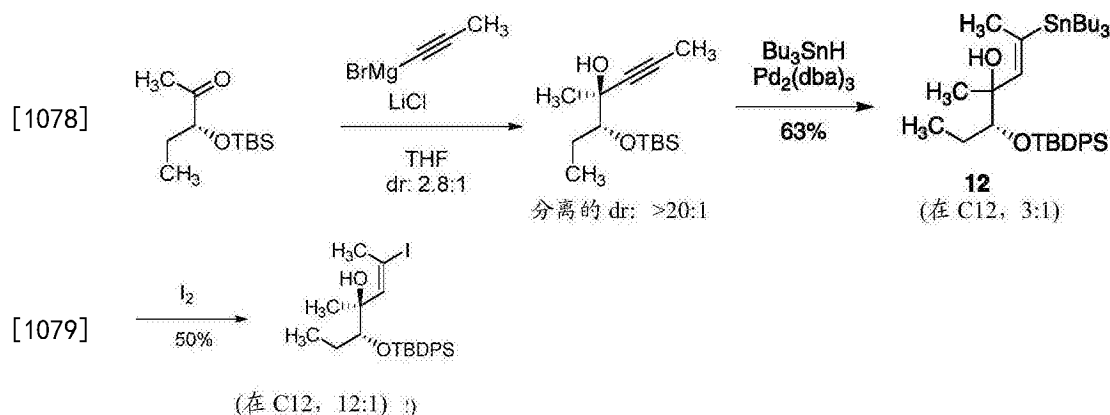
[1073] 步骤2:

[1074] 在0℃, 将TBAF (1971μl, 1.971mmol) 滴加至 (5R)-5-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-4-甲基庚-2-炔-4-醇 (500mg, 1.314mmol) 在四氢呋喃 (6569μl) 中的溶液中。将该混合物温热至23℃。2h后, TLC (10% 乙醚在己烷中) 将该混合物减压浓缩。将残余物用柱色谱纯化 (50% EtOAc在己烷中)。将纯化的产物混合物置于高真空下5分钟, 此时开始结晶。从高真空中移出该容器 (200-mL圆底烧瓶) 直至在该烧瓶的两侧完成结晶, 并再次暴露于高真空下1h。此时NMR显示仍有>20%的次要非对映异构体剩余。所述NMR样品与该烧瓶中剩余的晶体再次合并, 并将该混合物蒸发 (除去DCM/己烷)。该烧瓶配有回流冷凝器 (冷却水通过该回流冷凝器), 并暴露于高真空下过夜。该产物非常纯 (次级非对映异构体几乎不可检测, 蒸发过夜)。没有观察到回流检测器两侧的升华。(3R, 4S)-4-甲基庚-5-炔-3, 4-二醇 (127mg, 0.893mmol, 68.0% 产率) 是白色结晶固体。这符合以下文献中的谱: J. Org. Chem. 2011, 76, 7516和ACS Med. Chem. Lett. 2012, 3, 1013。

[1075] 步骤3和4:

[1076] 这些步骤以与以下参考文献相同的方式进行: 这符合以下文献中的谱: J. Org. Chem. 2011, 76, 7516和ACS Med. Chem. Lett. 2012, 3, 1013。

[1077] 实施例2B. 西半部结构单元的制备



[1080] 步骤1:

[1081] 在-20℃, 经6分钟, 将1-丙炔基溴化镁 (Sigma) (12.02ml, 6.01mmol) (0.5M在THF中) 滴加至 (R)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)戊-2-酮 (1g, 4.62mmol) 在THF (9.24ml) 中的溶液中。1小时后, TLC (25% 乙醚/己烷) 指示约90%转化成极性更大的点。90min后, 起始原料被完全耗尽。加入半饱和的NH4Cl水溶液 (25mL) 并将该混合物剧烈搅拌5分钟。将所得双相溶液用乙醚 (2x25mL) 萃取, 将有机层合并并用盐水 (10mL) 洗涤并将洗涤的有机溶液通过硫酸钠垫重力过滤。将该滤液浓缩。粗dr:2.8:1; 柱:4% 乙醚在己烷中, 一旦次要分子被冲掉, 则用6%冲洗以除去剩余的主要分子。第二柱: 相同条件。主要非对映异构体以21:1dr分离, 其为淡黄色油状物 (614mg, 2.394mmol, 51.8% 产率)。

[1082] 步骤2:

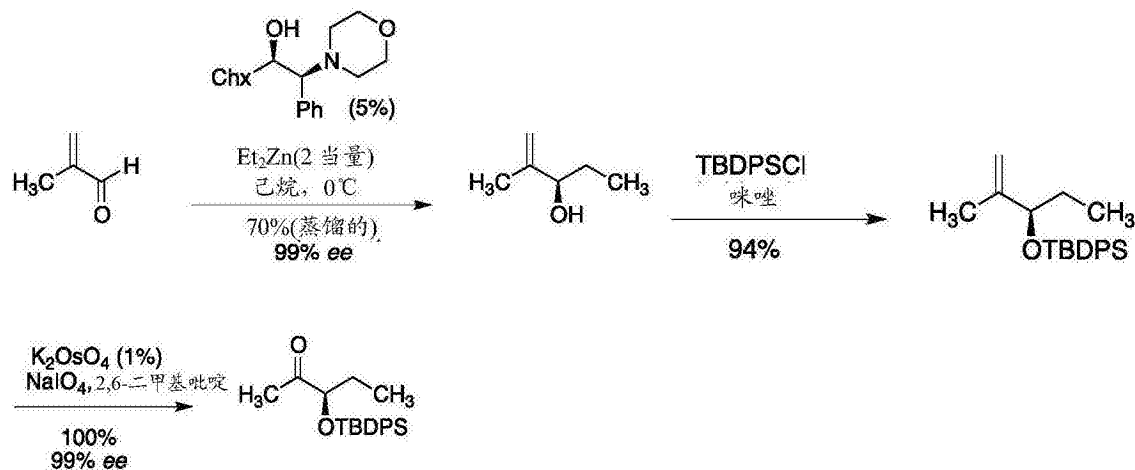
[1083] 将PdCl₂(PPh₃)₂ (1.844mg, 2.63μmol) 加至 (5R)-5-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-4-甲基庚-2-炔-4-醇 (50mg, 0.131mmol) (单一非对映异构体) 在四氢呋喃 (657μl) 中的溶液中。滴加叔丁基锡烷 (53.6μl, 0.197mmol) 持续2分钟。出现可见的气体释放。2分钟后, TLC显示非常低的转化成极性较小的点 (10%乙醚/己烷)。10分钟后, 还是没有变化。该溶液已变为深金色/棕色。1h后, 还是没有变化。加入另一部分的叔丁基锡烷 (53.6μl, 0.197mmol) 且TLC (加入后2min) 显示进一步 (约20%?) 转化为极性较小的点。加入另外3当量的Bu₃SnH, 导致更多的冒泡并在5分钟后约50%的转化。将该混合物搅拌16h且该转化完全没有变化。加入另外6当量的Bu₃SnH持续30min (分批加入, 分6批) 和2分钟后TLC显示完全转化成极性较小的点 (在多溶剂系统中显示出两个非常非常接近的点。24h后, 在氩气流下除去THF并将粗制混合物直接装入硅胶柱并用20%DCM/己烷洗脱, 得到 (5R,E)-5-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-4-甲基-2-(三丁基甲锡烷基)庚-2-烯-4-醇 (56mg, 0.083mmol, 63.5%产率), 其为黄色油。

[1084] 步骤3:

[1085] 在0℃, 将碘 (26.5mg, 0.104mmol) 在二氯甲烷 (834μl) 中的溶液加至 (5R,E)-5-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-4-甲基-2-(三丁基甲锡烷基)庚-2-烯-4-醇 (56mg, 0.083mmol) 在二氯甲烷 (834μl) 中的溶液中。在加入过程中, 碘的颜色消失直至终点, 此时该反应完成。加入硫代硫酸钠 (饱和水溶液, 3mL) 并将该混合物剧烈搅拌。将有机相分离并将水层进一步用DCM (2x3mL) 萃取。将有机层通过硫酸钠垫过滤并将该滤液减压浓缩。NMR显示两种异构体的纯的混合物 (约3.5:1)。柱: 长硅胶柱, 5%乙醚在己烷中。一些重叠级分且产物出现相当快。分离的主要产物为12:1dr的淡黄色油状物: (4S,5R,E)-5-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2-碘-4-甲基庚-2-烯-4-醇 (21mg, 0.041mmol, 49.5%产率)。

[1086] 实施例2C. 西半部结构单元的制备

[1087]



[1088] 步骤1:

[1089] 在冰水浴冷却中, 在氩气氛下, 在1-L圆底烧瓶中, 通过插管向 (1R,2S)-1-环己基-2-吗啉代-2-苯基乙醇 (2.065g, 7.13mmol, 根据W.A.Nugent:Org.Lett.2002,4,2133-2136 中公开的步骤制备) 在正己烷 (100mL) 中的混悬液中加入二乙基锌 (285mL, 285mmol, Aldrich 1.0M的己烷溶液), 向所接受的烧瓶中提供温和的真空。在转移期间, 接受烧瓶中出现大量白烟。将该溶液在该温度搅拌30分钟, 然后滴加异丁烯醛 (11.81mL, 143mmol, 在使

用前新蒸馏以除去聚合物和稳定剂),持续15分钟,得到淡黄色均匀溶液。TLC (20%EA/H,与用KMnO₄染色的产物相比)在加入后5分钟仅显示所需的产物和催化剂-但是,应注意的是异丁烯醛在69℃沸腾且监测其消失非常困难。15分钟后,颜色褪去且该溶液是澄清无色的。3小时后,小心地加入2M HCl且白色沉淀物析出,但当溶液到达pH 1 (~500mL HCl)时,再溶解。将该双相混合物转移至分液漏斗中并分离各层。将水层用乙醚 (2x250mL) 进一步萃取并将合并的有机层用盐水 (300mL) 洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并将该滤液在0℃减压浓缩 (~40Torr)。将所得澄清油状物转移至100-mL圆底烧瓶中并将该转移用乙醚 (2x5mL) 定量。该溶剂通过短程蒸馏头使用90℃油浴在大气压下馏出。将该容器冷却并将压力降至约40Torr。一旦停止冒泡,则将系统用空气回填,所述接受烧瓶换成新的并将压力再次降至40Torr。将所述接受烧瓶浸在0℃冰浴中并使用90℃油浴继续蒸馏。将该产物以约40Torr蒸馏成具有67℃稳定沸点的澄清液体。产量:10.04g (70%)。在该阶段没有确定ee值,但为之后的中间体测量ee。所述¹H-NMR和¹³C-NMR数据符合文献值:Paterson, I.; Perkins, M.V. *Tetrahedron* 1996, 52, 1811-1834; Cossy, J.; Bauer, D.; Bellosta, V. *Tetrahedron* 2002, 58, 5909-5922。将萃取的酸性水层合并并将所得溶液用2M NaOH碱化直至pH为14并析出白色固体。将所得混悬液用二氯甲烷 (3x100mL) 萃取。将有机层用硫酸钠干燥和浓缩。将残余物从己烷中重结晶,得到 (1R,2S)-1-环己基-2-吗啉代-2-苯基乙醇 (1.44g, 4.98mmol, 69.7%回收率)。

[1090] 步骤2:

[1091] 向 (R)-2-甲基戊-1-烯-3-醇 (8g, 80mmol) 在DMF (160mL) 中的溶液中滴加咪唑 (10.88g, 160mmol), 然后滴加TBDPS-Cl (26.7ml, 104mmol)。将该反应溶液在23℃搅拌18小时, 此后TLC (20%EA/H) 指示起始原料被耗尽。将该反应溶液分配于己烷 (200mL) 和水 (750mL) 之间并在剧烈搅拌后, 分离各层。将水层用己烷 (2x200mL) 进一步萃取并将合并的有机层用水 (2x300mL) 洗涤。将洗涤的溶液装载到硅胶垫上 (4"直径, 5"长), 其用己烷进行浆料填充。将该垫以500mL级分用己烷 (4000mL总) 洗脱并将含有产物的 (5-8) 的级分合并并减压浓缩, 得到 (R)-叔丁基 ((2-甲基戊-1-烯-3-基) 氧基) 二苯基甲硅烷 (25.33g, 74.8mmol, 94%产率), 其为无色油状物。TLC (己烷): $R_f = 0.24$ (UV, KMnO₄), ¹H NMR (500MHz, CDCl₃), δ : 7.73-7.65 (m, 4H), 7.46-7.33 (m, 6H), 4.78-4.74 (m, 2H), 4.06 (dd, $J = 6.8, 5.6$ Hz, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.53-1.45 (m, 2H), 1.09 (s, 9H), 0.68 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H)。¹³C NMR (125MHz, CDCl₃), δ : 146.0, 136.0, 135.9, 134.8, 134.2, 129.4, 129.4, 127.4, 127.3, 111.6, 78.4, 28.0, 27.0, 19.4, 17.2, 9.0。FTIR (净的), cm^{-1} : 2963, 2932, 1728, 1427, 1109, 1063, 714。由于ESI-TOF上的弱电离, 无法获得HRMS。

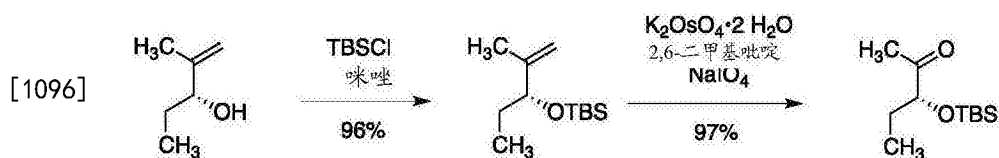
[1092] 步骤3:

[1093] 将 (R)-叔丁基 ((2-甲基戊-1-烯-3-基) 氧基) 二苯基甲硅烷 (13.65g, 40.3mmol) 混悬于THF (112mL) 和水 (56mL) 中, 得到白色浆液。加入2,6-二甲基吡啶 (9.39ml, 81mmol), 然后加入高碘酸钠 (34.5g, 161mmol) 和钨酸钾二水合物 (0.149g, 0.403mmol) 并将该溶液剧烈搅拌。26h后, 将该浓白色浆液用水 (400mL) 稀释并用己烷 (3x125mL) 萃取。将合并的有机层用硫代硫酸钠 (2x250mL) 和饱和硫酸铜 (2x250mL) 洗涤, 并将该洗涤溶液通过硫酸钠垫过滤。将该滤液浓缩, 得到 (R)-3-((叔丁基二苯基甲硅烷基) 氧基) 戊-2-酮, 其为无色油状物 (13.75g, 100%)。TLC (5%乙醚在己烷中): $R_f = 0.16$ (UV, KMnO₄)。 ¹H NMR (500MHz, CDCl₃), δ :

7.67-7.60 (m, 4H), 7.48-7.41 (m, 2H), 7.41-7.34 (m, 4H), 4.09 (dd, $J=6.5, 5.2\text{Hz}$, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.71-1.52 (m, 2H), 1.13 (s, 9H), 0.82 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H). ^{13}C NMR (125MHz, CDCl_3), δ : 211.3, 135.8, 135.8, 133.5, 133.1, 129.9, 129.9, 127.7, 127.6, 80.2, 27.7, 27.00, 25.8, 19.3, 8.7. FTIR (净的), cm^{-1} : 2965, 2934, 2859, 1717, 1427, 1111, 1018, 713. HRMS (ESI): 计算值 ($\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{Si}+\text{Na}$) $^+$: 363.1751; 实测值: 363.1763.

[1094] 在168-218nm, 以1.0mL/min的流速进行检测, 使用纯己烷作为洗脱剂, 通过在手性固定相OD-H柱上的分析确定该产物的ee为99%。

[1095] 实施例2D. 西半部结构单元的制备



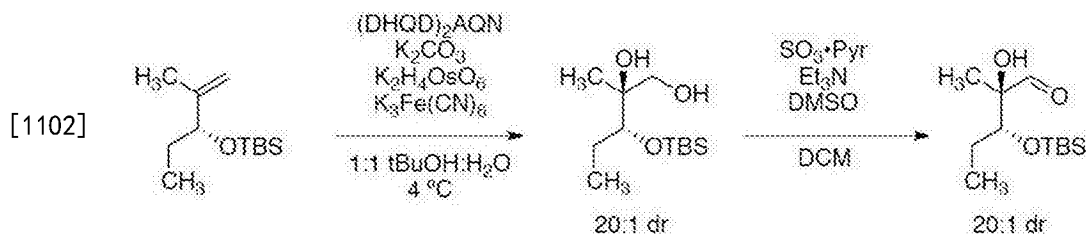
[1097] 步骤1:

[1098] 向(R)-2-甲基戊-1-烯-3-醇(3.4g, 33.9mmol)(从MLC-IV-050中纯化)在DMF(33mL)中的溶液中加入咪唑(4.62g, 67.9mmol), 然后加入TBS-Cl(6.65g, 44.1mmol)。将该反应溶液在室温搅拌。24h后, 将该反应溶液分配于己烷(60mL)和水(225mL)之间, 然后剧烈搅拌, 分离各层。将水层用己烷(2x60mL)进一步萃取并将合并的有机层用水(2x90mL)洗涤并装载到硅胶垫(2"直径, 9"长)上, 其用己烷进行浆液填充。将该垫用己烷(1200mL)洗脱为150mL级分, 并将含有产物的级分合并并减压浓缩, 得到(R)-叔丁基二甲基((2-甲基戊-1-烯-3-基)氧基)甲硅烷(7.00g, 32.6mmol, 96%产率), 其为无色液体。

[1099] 步骤2:

[1100] (R)-叔丁基二甲基((2-甲基戊-1-烯-3-基)氧基)甲硅烷(2.75g, 12.83mmol)溶于THF:H₂O(42.8mL)(2:1)中, 得到浆液。加入2,6-二甲基吡啶(2.99mL, 25.7mmol), 然后加入高碘酸钠(10.97g, 51.3mmol)和钨酸钾脱水合物(0.095g, 0.257mmol)并将该溶液剧烈搅拌(9:45AM)。3小时后, 如TLC(10%乙醚在己烷中)所指示, 起始原料被完全耗尽。所述浓白色浆液用水(75mL)稀释并将所得浆液用己烷(2x50mL)萃取。将合并的有机层用硫代硫酸钠(2x100mL, 剧烈混合)和饱和硫酸铜(2x50mL)洗涤。将该洗涤的有机溶液通过硫酸钠垫进行重力过滤, 并将该滤液浓缩(无高真空), 得到(R)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)戊-2-酮(2.7g, 12.48mmol, 97%产率), 其为黄色油。

[1101] 实施例2E.



[1103] 将(DHQD)₂AQN(0.280g, 0.326mmol)、K₃Fe(CN)₆(32.2g, 98mmol)、K₂CO₃(13.54g, 98mmol)和钨酸钾二水合物(0.024g, 0.065mmol)溶于1:1 tBuOH:H₂O(330mL)中并在剧烈搅拌下冷却至0°C。通过注射器细心地加入(R)-叔丁基二甲基((2-甲基戊-1-烯-3-基)氧基)甲硅烷(7g, 32.6mmol)。将该混合物在4°C搅拌72h。加入固体亚硫酸钠并将该混合物剧烈搅

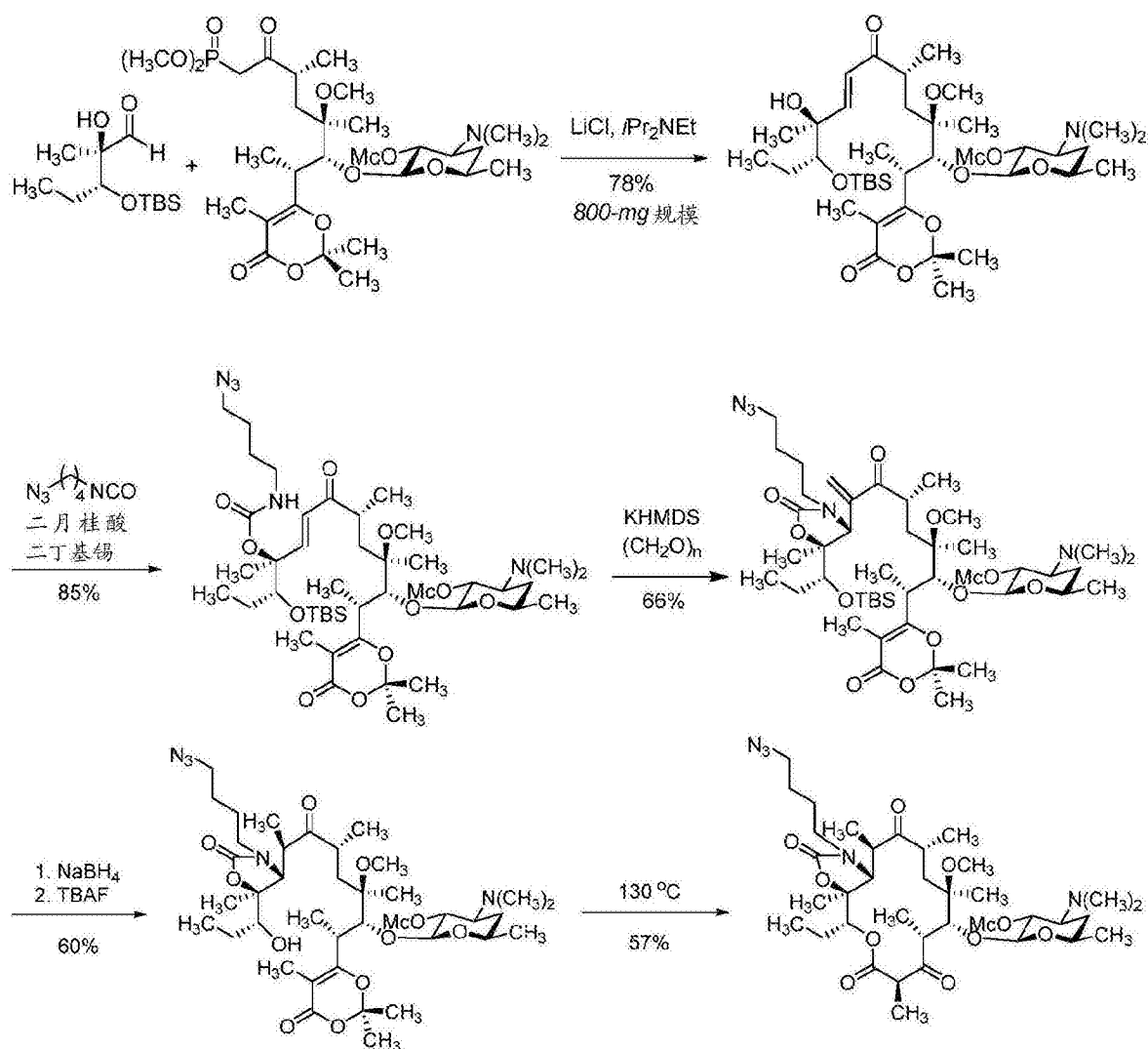
拌30min。然后,加入醚(300mL)和水(100mL)并分离各层。将水层用乙醚(2x150mL)进一步萃取并将合并的有机物用水洗涤并通过硫酸钠垫干燥。将该滤液减压浓缩。将黄色残余物用快速色谱(50%乙醚/己烷)纯化。得到(2S,3R)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-甲基戊-1,2-二醇,其为非对映异构体的15:1-20:1混合物,倾向于所述化合物:7.6g,94%产率。

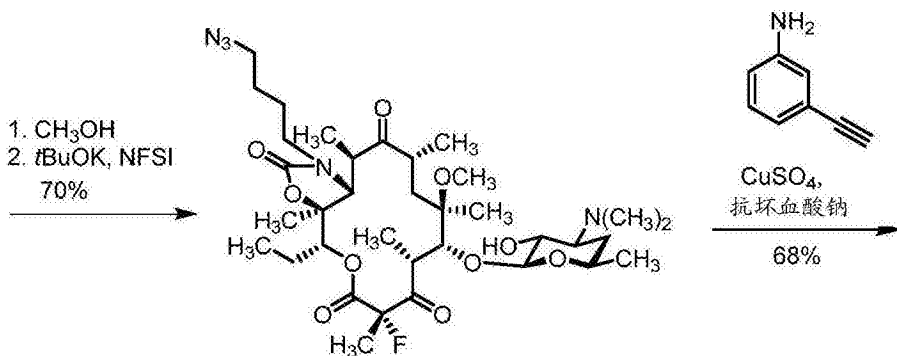
[1104] 向(2S,3R)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-甲基戊-1,2-二醇(1.2g, 4.83mmol)(16:1异构体比率)在二氯甲烷(20mL)中的溶液中加入三乙胺(3.37mL, 24.15mmol)和DMSO(3.43mL, 48.3mmol)。将该混合物冷却至0℃并加入作为固体的SO₃·吡啶(3.08g, 19.32mmol)。在0℃1.5h后,转化约为50%,因此将该容器从冰水浴中移出。总共4h后,起始原料被完全耗尽。将该混合物用乙醚(30mL)稀释并用水(2x30mL)、饱和硫酸铜水溶液(20mL)、饱和NaCl水溶液(20mL)洗涤并通过硫酸钠垫干燥和浓缩(无高真空),得到醛产物,产量为1.10g(92%),其为粗制黄色油状物。

[1105] 东半部和西半部的示例性偶联

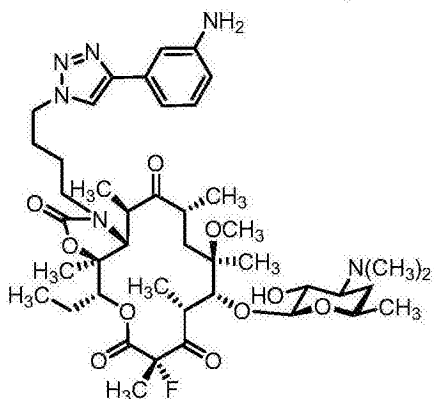
[1106] 实施例3A.通过Horner-Emmons偶联合成索利霉素

[1107]

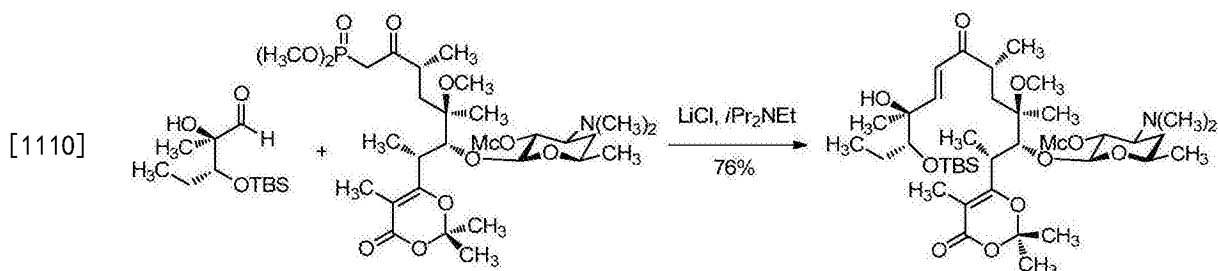




[1108]

索利霉素, 全合成
17 步

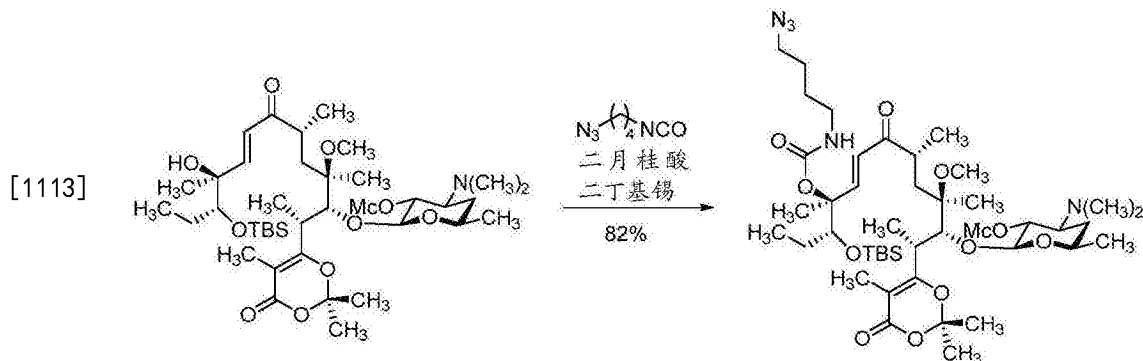
[1109] 步骤1:



[1111] 将25-mL配备搅拌子的烧瓶中装入无水LiCl (0.153g, 3.61mmol)。将该容器用温和火焰在真空下 (0.1mmHg) 加热2min。加入磷酸酯 (2.0g, 3.00mmol) 形成在乙腈 (15.02mL) 中的溶液, 然后加入二异丙基乙胺 (0.630mL, 3.61mmol)。将该混悬液在室温搅拌5min。细心地滴加 (2R, 3R) -3-((叔丁基二甲基甲硅烷基) 氧基) -2-羟基-2-甲基戊醛 (0.740g, 3.00mmol)。然后将所得混悬液在30℃搅拌。12h后, TLC (10% 甲醇在乙酸乙酯中) 指示所述磷酸酯被完全耗尽。将反应混合物用CH₂Cl₂ (30mL)、饱和NaHCO₃水溶液 (15mL) 稀释并剧烈搅拌。分离各层并将水层用CH₂Cl₂ (3x20mL) 萃取。将合并的有机层用Na₂SO₄干燥并浓缩。将粗品用快速柱色谱纯化 (2-3% 甲醇在CH₂Cl₂中+0.2% 饱和NH₄OH), 得到产物, 其为白色泡沫 (1.80g, 76%)。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 6.82 (d, J=15.6Hz, 1H), 6.46 (d, J=15.6Hz, 1H), 4.63-4.48 (m, 2H), 3.82 (d, J=3.4Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.52 (dd, J=5.8, 4.6Hz, 1H), 3.48-3.40 (m, 1H), 3.38-3.30 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.80-2.71 (m, 1H), 2.59 (s, 1H), 2.31 (s, 6H), 2.12 (dd, J=14.1, 10.2Hz, 1H), 1.82 (s, 3H), 1.80-1.74 (m, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.64-1.57 (m, 1H), 1.49-1.41 (m, 2H), 1.41-1.31 (m, 1H), 1.27 (s, 3H), 1.25 (d, J=6.2Hz, 4H), 1.21 (s, 3H), 1.07 (d, J=3.5Hz, 3H), 1.06 (d, J=3.0Hz, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.90 (t, J=2.8Hz, 3H), 0.10 (d, J=1.9Hz, 6H)。¹³C NMR (126MHz, CDCl₃) δ 203.61, 167.58, 162.99, 155.24, 147.02, 125.97, 104.34, 99.94, 99.78, 79.32, 78.24, 77.40, 75.63, 75.49, 69.22,

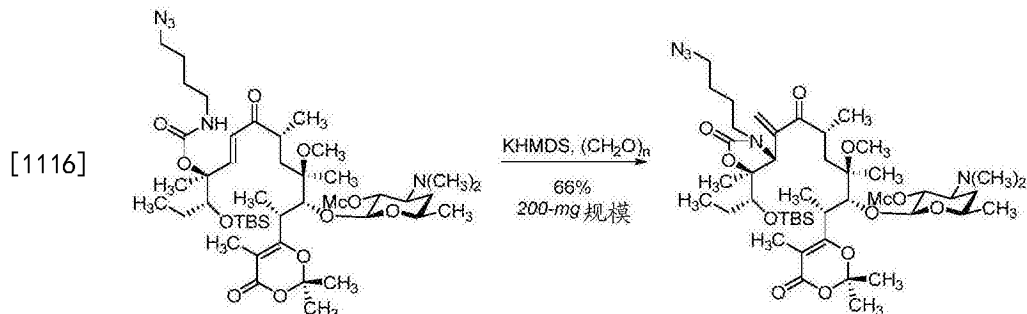
63.04, 54.69, 49.40, 40.67, 39.82, 37.99, 34.12, 30.85, 26.16, 25.95, 25.89, 25.73, 24.32, 20.95, 20.09, 18.93, 18.20, 13.00, 10.75, 9.69, -3.88, -4.43. FTIR (净的), cm^{-1} : 3470 (br), 2937 (m), 1751 (s), 1716 (s), 1639 (s), 1267 (s), 1055 (s), 910 (s); HRMS (ESI): 计算值 $(\text{C}_{40}\text{H}_{71}\text{NO}_{12}\text{Si}+\text{H})^+$: 786.4818; 实测值: 786.4824.

[1112] 步骤2:



[1114] 将HWE产物 (600mg, 0.763mmol) 溶于二氯乙烷 (7633 μ l) 中。加入1-叠氮基-4-异氰酸丁酯 (105 μ l, 0.840mmol), 然后加入二月桂酸二丁基锡 (455 μ l, 0.763mmol)。该反应加热回流 (80 $^{\circ}$ C)。18h后, LC-MS指示完全转化。将反应混合物通过柱色谱直接浓缩纯化 (10-25% 丙酮在己烷中+0.5% Et₃N), 得到产物, 其为白色泡沫 (580mg, 82%)。¹H NMR (500MHz, cdCl_3) δ 6.95 (d, $J=16.2\text{Hz}$, 1H), 6.19 (d, $J=16.2\text{Hz}$, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.59 (dt, $J=13.9, 7.6\text{Hz}$, 2H), 3.98 (d, $J=4.6\text{Hz}$, 1H), 3.85 (d, $J=3.3\text{Hz}$, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.47 (dd, $J=10.1, 5.2\text{Hz}$, 1H), 3.42-3.24 (m, 3H), 3.17 (q, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 3.05-2.98 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.81-2.70 (m, 1H), 2.32 (s, 6H), 2.20 (dd, $J=14.1, 9.9\text{Hz}$, 1H), 1.83 (s, 3H), 1.81-1.73 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.65-1.58 (m, 5H), 1.57 (s, 3H), 1.46-1.32 (m, 4H), 1.27 (d, $J=6.1\text{Hz}$, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.09 (d, $J=3.4\text{Hz}$, 3H), 1.08 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 3H), 0.98-0.92 (m, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.09 (s, 6H)。¹³C NMR (126MHz, cdCl_3) δ 203.4, 167.6, 163.0, 155.3, 154.8, 146.1, 128.0, 104.3, 99.9, 99.8, 84.3, 78.4, 78.2, 77.1, 75.5, 69.2, 63.0, 54.7, 51.0, 49.5, 40.7, 40.1, 38.3, 37.8, 34.1, 30.9, 27.3, 26.1, 26.0, 25.7, 25.5, 24.3, 20.9, 20.19, 20.14, 19.2, 13.0, 11.3, 9.70, -3.94. FTIR (净的), cm^{-1} : 3381 (br), 2951 (s), 2096 (s), 1720 (s), 1267 (s), 1053 (s), 731 (s); HRMS (ESI): 计算值 $(\text{C}_{45}\text{H}_{79}\text{N}_5\text{O}_{13}\text{Si}+\text{H})^+$: 926.5516; 实测值: 926.5533.

[1115] 步骤3:



[1117] 在23 $^{\circ}$ C, 将多聚甲醛 (324mg, 10.8mmol, 50.0当量) 加至开放的氨基甲酸酯 (200mg, 0.216mmol, 1当量) 在THF (1.0mL) 中的溶液中。将该混悬液冷却至-78 $^{\circ}$ C (干冰-丙酮浴)。通过注射器, 在-78 $^{\circ}$ C滴加KHMDS在THF (0.50M, 0.950mL, 0.475mmol, 2.20当量) 中的溶液, 持续

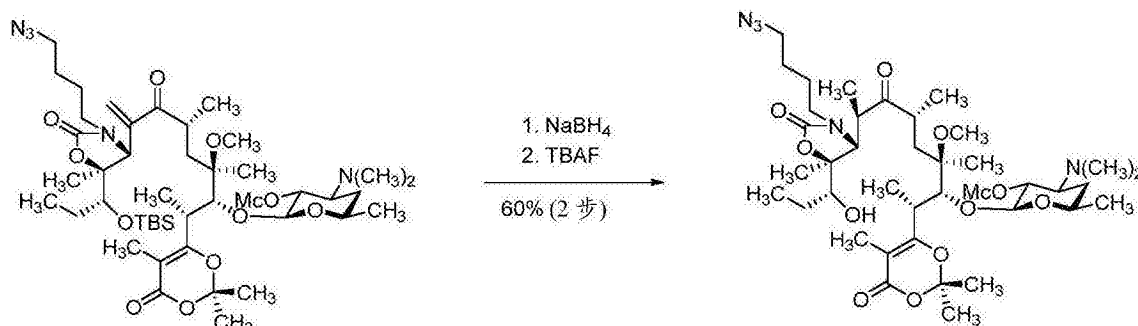
10min。将所得溶液温热至0℃持续1h并在该温度静置1h。在0℃加入饱和碳酸氢钠水溶液(10mL)。温热至23℃后,将该混合物用乙醚(3x10mL)萃取。将该合并的乙醚层用盐水洗涤并用硫酸镁干燥。将该干燥溶液减压浓缩并将残余物用快速柱色谱纯化(10→25%丙酮-己烷+0.5%三乙胺),得到该产物,其为白色泡沫(134mg,66%)。

[1118] ^1H NMR (500MHz, cdCl_3) δ 6.62 (br s, $J=33.7\text{Hz}$, 1H), 5.84 (br s, $J=31.9\text{Hz}$, 1H), 4.96 (br s, 1H), 4.62-4.52 (m, 2H), 3.84 (d, $J=3.3\text{Hz}$, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.68-3.60 (m, 1H), 3.59-3.38 (m, 3H), 3.38-3.23 (m, 3H), 2.92 (s, 3H), 2.82-2.73 (m, 1H), 2.73-2.61 (m, 1H), 2.31 (s, 6H), 1.80 (s, 3H), 1.79-1.75 (m, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 1.62-1.47 (m, 7H), 1.47-1.29 (m, 2H), 1.25 (d, $J=6.1\text{Hz}$, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.09 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 3H), 1.06 (s, 2H), 1.05 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 3H), 1.00 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H), 0.93 (s, 10H), 0.13 (d, $J=12.8\text{Hz}$, 6H)。

[1119] ^{13}C NMR (126MHz, cdCl_3) δ 167.35, 162.78, 157.64, 155.31, 142.69, 104.42, 100.13, 99.79, 78.80, 78.27, 77.70, 75.46, 69.27, 63.00, 54.73, 51.12, 50.88, 49.53, 42.00, 40.65, 37.51, 34.83, 34.25, 30.85, 26.34, 26.07, 25.94, 25.48, 24.70, 24.14, 20.99, 20.27, 18.25, 13.04, 11.73, 9.62, -3.92, -4.23。注意:这个化合物的碳谱由于严重的谱线增宽而复杂。仅报告清晰可变的峰。FTIR (净的), cm^{-1} : 2937 (m), 2096 (s), 1749 (s), 1724 (s), 1267 (s), 1112 (s), 1053 (s), 729 (s)。HRMS (ESI): 计算值 ($\text{C}_{46}\text{H}_{79}\text{N}_5\text{O}_{13}\text{Si}+\text{H}$) $^+$: 938.5516; 实测值: 938.5550。

[1120] 步骤4:

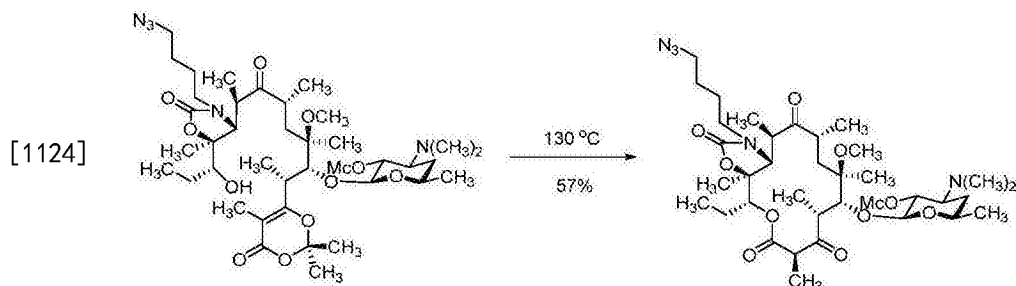
[1121]



[1122] 在-15℃,将硼氢化钠(2.2mg,0.059mmol,1.0当量)加至开链环外亚甲基(55mg,0.059mmol,1当量)在甲醇(0.2mL)中的溶液中。30min后,将反应混合物温热至23℃并减压浓缩。将残余物分配于乙醚(5mL)和饱和碳酸氢钠水溶液(5mL)之间。将水层用乙醚(2x5mL)萃取。将合并的醚层用硫酸镁干燥并将该干燥溶液减压浓缩。将残余物溶于THF(0.2mL)中并在23℃加入TBAF在THF中的溶液(0.12mL,0.12mmol,2.0当量)。1h后,将该溶液减压浓缩。将残余物用快速柱色谱纯化(10→25%丙酮-己烷+0.5%三乙胺),得到该产物,其为白色泡沫(31mg,60%)。 ^1H NMR (500MHz, cdCl_3) δ 4.59-4.48 (m, 2H), 4.27 (s, 1H), 3.86 (d, $J=3.1\text{Hz}$, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.53-3.36 (m, 3H), 3.35-3.22 (m, 3H), 2.96-2.91 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.88-2.79 (m, 1H), 2.79-2.67 (m, 1H), 2.41 (br s, 1H), 2.28 (s, 6H), 2.10 (dd, $J=14.2$, 10.0Hz, 1H), 1.78 (s, 3H), 1.77-1.73 (m, 1H), 1.70-1.66 (m, 2H), 1.65 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 1.62-1.51 (m, 6H), 1.41-1.37 (m, 1H), 1.34 (s, 3H), 1.24 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.10 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 1.08 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 3H), 1.05 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 3H), 1.02 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H)。 ^{13}C NMR (126MHz, CDCl_3) δ 215.21, 167.20, 162.72, 157.51, 155.27, 104.46, 99.94,

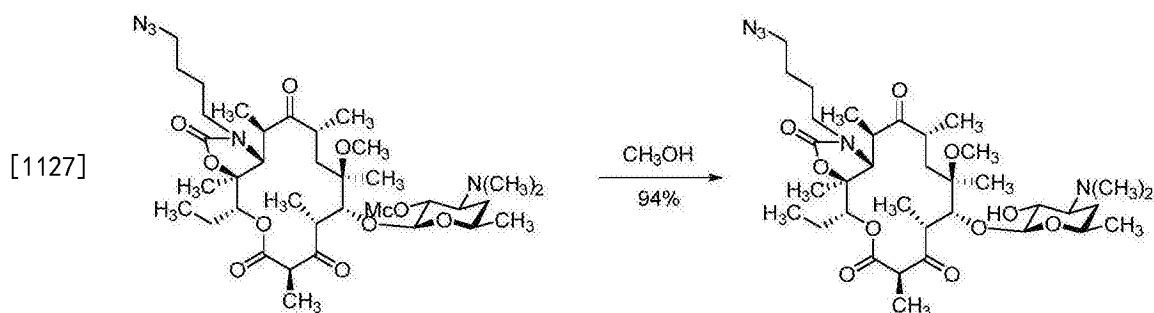
99.84, 83.34, 78.53, 77.80, 76.56, 75.44, 69.26, 62.93, 57.06, 54.69, 51.00, 49.41, 46.10, 42.10, 40.63, 38.51, 33.89, 30.84, 26.02, 25.90, 24.27, 24.16, 23.63, 20.95, 20.11, 15.67, 13.03, 10.85, 10.57, 9.68. FTIR (净的), cm^{-1} : 3462 (br), 2939 (m), 2098 (s), 1753 (s), 1724 (s), 1267 (s), 1112 (s), 1053 (s), 999 (s). HRMS (ESI): 计算值 ($\text{C}_{40}\text{H}_{67}\text{N}_5\text{O}_{13}+\text{H}$)⁺: 826.4808; 实测值: 826.4820。

[1123] 步骤5:



[1125] 在50-mL烧瓶中,将C10-甲基大环化_前体(31mg, 0.038mmol)溶于氯苯(38mL)中。所述烧瓶配有干式回流冷凝器。将干燥的氩气通过19-号针鼓入该溶液中持续10min。然后将该烧瓶浸入预热至150℃的油浴中以温和回流该反应溶液。16h后,除去该加热浴并将该溶液冷却至23℃。将该冷却的溶液减压浓缩(旋转蒸发, ~10mmHg, 40℃水浴)并将残余物用快速柱色谱纯化(25%丙酮-己烷+0.5%三乙胺),得到该产物,其为白色泡沫(15mg, 52%)。¹H NMR (在C2的3:1非对映异构体混合物, 报告主要异构体, 500MHz, cdCl_3) ¹H NMR (500MHz, cdCl_3) δ 4.95 (dd, $J=10.6, 2.4\text{Hz}$, 1H), 4.53 (dd, $J=10.5, 7.6\text{Hz}$, 1H), 4.40 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 4.25 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 3.83 (q, $J=6.5\text{Hz}$, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.71-3.64 (m, 1H), 3.60 (s, 1H), 3.59-3.53 (m, 1H), 3.40-3.22 (m, 3H), 3.15-3.08 (m, 1H), 3.08-3.02 (m, 1H), 2.78-2.69 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.64-2.52 (m, 1H), 2.28 (s, 6H), 2.03-1.89 (m, 1H), 1.81-1.59 (m, 8H), 1.49 (s, 3H), 1.36 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.28-1.25 (m, 4H), 1.20-1.14 (m, 6H), 1.02 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 3H), 0.86 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H)。注意:次要异构体的峰不清楚。¹³C NMR (在C2的3:1非对映异构体混合物, 报告主要异构体, 126MHz, cdCl_3) δ 215.98, 203.72, 169.53, 157.15, 155.19, 101.36, 82.10, 78.56, 78.11, 77.42, 75.55, 69.19, 63.27, 60.48, 54.78, 51.17, 50.96, 49.65, 46.99, 44.87, 42.95, 40.62, 39.12, 39.01, 30.23, 26.24, 24.34, 22.30, 20.95, 20.92, 19.69, 18.36, 15.49, 14.71, 13.94, 13.91, 10.39. FTIR (净的), cm^{-1} : 2941 (m), 2096 (s), 1753 (s), 1712 (s), 1267 (s), 1109 (s), 1055 (s), 999 (s). HRMS (ESI): 计算值 ($\text{C}_{37}\text{H}_{61}\text{N}_5\text{O}_{12}+\text{H}$)⁺: 768.4389; 实测值: 768.4395。

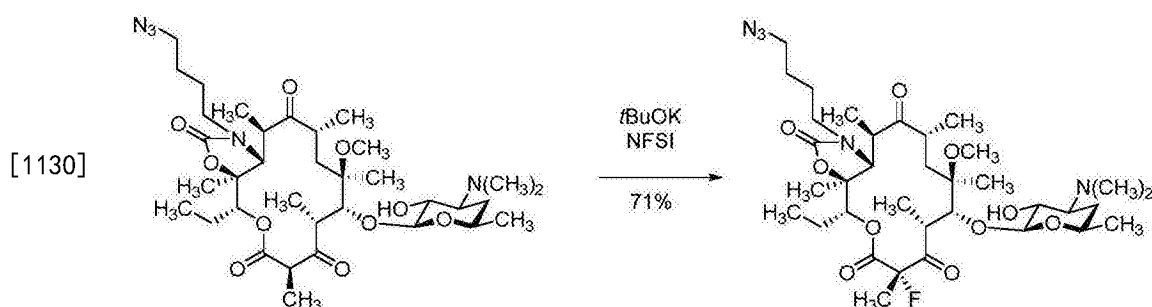
[1126] 步骤6:



[1128] 将C10-甲基-大环(15mg, 0.020mmol)在甲醇(1mL)中的溶液在23℃静置24h。然后

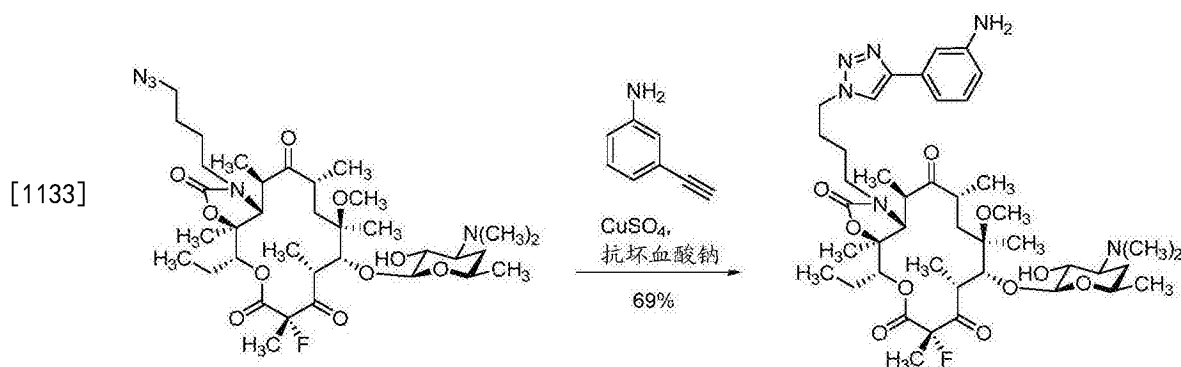
将该溶液浓缩,得到该产物,其为无色薄膜(13mg,94%)。¹H NMR (500MHz,cdcl₃) δ4.94 (dd,J=10.6,2.4Hz,1H),4.29 (d,J=7.3Hz,1H),4.25 (d,J=8.8Hz,1H),3.85 (q,J=6.8Hz,1H),3.73-3.65 (m,1H),3.65-3.59 (m,1H),3.58 (s,1H),3.57-3.48 (m,1H),3.38-3.23 (m,2H),3.19 (dd,J=10.2,7.3Hz,1H),3.15-3.11 (m,1H),3.11-3.04 (m,1H),2.67 (s,3H),2.65-2.57 (m,1H),2.45 (ddd,J=12.3,10.4,3.9Hz,1H),2.27 (s,6H),2.00-1.88 (m,1H),1.83 (dd,J=14.5,2.4Hz,1H),1.78-1.51 (m,7H),1.47 (s,3H),1.37 (d,J=6.8Hz,3H),1.36 (s,3H),1.31 (d,J=7.5Hz,3H),1.25 (d,J=6.2Hz,3H),1.24-1.21 (m,1H),1.17 (d,J=7.0Hz,3H),1.01 (d,J=7.0Hz,3H),0.86 (t,J=7.4Hz,3H)。¹³C NMR (151MHz,CDCl₃) δ216.09,203.76,169.54,157.17,103.92,82.11,79.54,78.14,77.30,70.33,69.60,65.85,60.39,51.21,50.97,49.75,47.57,44.90,42.92,40.20,39.53,39.01,29.66,28.14,26.26,24.32,22.25,21.16,19.72,18.36,15.76,14.63,14.34,13.88,10.38。FTIR (净的),cm⁻¹:3477 (br),2937 (m),2096 (s),1753 (s),1712 (s),1456 (s),1165 (s),1109 (s),1076 (s),1051 (s),991 (s)。HRMS (ESI):计算值(C₃₅H₅₉N₅O₁₀+H)⁺:710.4335;实测值:710.4343。

[1129] 步骤7:



[1131] 在-78℃,将叔丁醇钾在THF中的溶液(1.0M,18μL,18μmol,1.0当量)滴至C10-甲基大环(13mg,18μmol,1当量)在THF(0.2mL)中的溶液中。将该溶液搅拌5min,并在-78℃,通过注射器滴加N-氟苯磺酰亚胺(5.8mg,18μmol,1.0当量)在THF(0.1mL)中的溶液。将该混合物在-78℃搅拌1h。在-78℃加入饱和硫代硫酸钠水溶液(0.5mL)和饱和碳酸氢钠水溶液(0.5mL)。将该混合物温热至23℃并用二氯甲烷(3x1mL)萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥并将该干燥溶液减压浓缩。将残余物用快速柱色谱纯化(3%甲醇-二氯甲烷+0.3%饱和氢氧化铵溶液),得到C2氟化产物,其为无色薄膜(9.4mg,71%)。该产物为C2的8:1非对映异构体混合物。

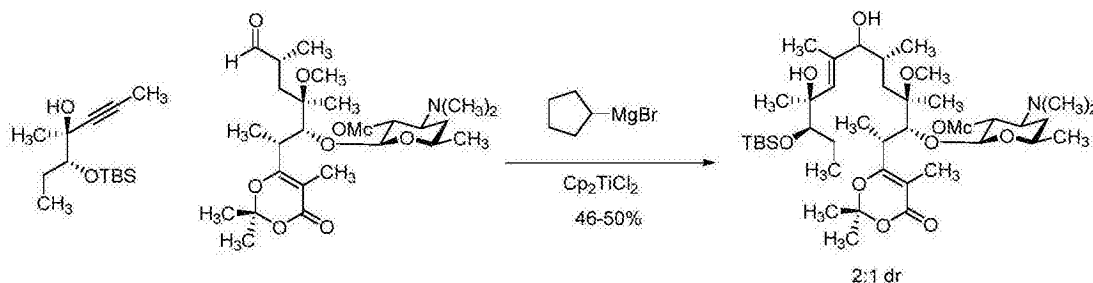
[1132] 步骤8:



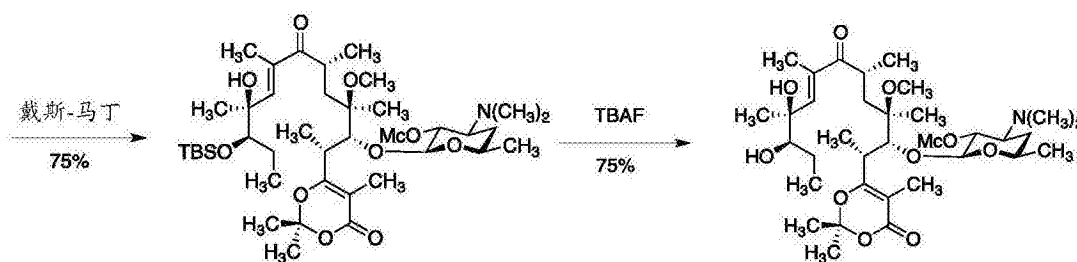
[1134] 将3-乙炔基苯胺(4.5mg,0.039mmol,3.0当量)、抗坏血酸钠水溶液(0.10M,26μL,

2.6 μmol , 0.20当量)和硫酸铜(II)水溶液(0.10M, 6.5 μL , 0.65 μmol , 0.050当量)相继加至C2-氟大环(9.4mg, 0.013mmol, 1当量)在1:1叔丁醇:水(0.2mL)中的搅拌溶液中。16h后,将反应混合物分配于二氯甲烷(1mL)和饱和碳酸氢钠水溶液(1mL)之间。将水层用二氯甲烷(2x1mL)萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥并将该干燥溶液减压浓缩。将残余物用制备型薄层色谱纯化(10%甲醇-二氯甲烷+1%饱和氢氧化铵溶液),得到索利霉素,其为白色固体(7.5mg, 69%)。 ^1H NMR(500MHz, cdCl_3) δ 7.82(s, 1H), 7.31-7.29(m, 1H), 7.23-7.15(m, 2H), 6.66(dt, $J=7.2, 2.1\text{Hz}$, 1H), 4.89(dd, $J=10.3, 2.0\text{Hz}$, 1H), 4.43(td, $J=7.1, 1.5\text{Hz}$, 2H), 4.32(d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 4.08(d, $J=10.6\text{Hz}$, 1H), 3.82-3.73(m, 1H), 3.68-3.60(m, 1H), 3.60-3.49(m, 2H), 3.45(s, 1H), 3.20(dd, $J=10.2, 7.3\text{Hz}$, 1H), 3.13(q, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 2.69-2.59(m, 1H), 2.57(s, 3H), 2.51-2.42(m, 1H), 2.29(s, 6H), 2.05-1.93(m, 3H), 1.90(dd, $J=14.5, 2.7\text{Hz}$, 1H), 1.79(d, $J=21.4\text{Hz}$, 3H), 1.75-1.60(m, 4H), 1.55(d, $J=13.0\text{Hz}$, 1H), 1.52(s, 3H), 1.36(s, 3H), 1.32(d, $J=7.0\text{Hz}$, 3H), 1.28-1.24(m, 1H), 1.26(d, $J=6.1\text{Hz}$, 3H), 1.20(d, $J=6.9\text{Hz}$, 3H), 1.02(d, $J=7.0\text{Hz}$, 3H), 0.89(t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H)。 ^{13}C NMR(126MHz, cdCl_3) δ 216.52, 202.79(d, $J=28.0\text{Hz}$), 166.44(d, $J=22.9\text{Hz}$), 157.19, 147.82, 146.82, 131.72, 129.63, 119.66, 116.14, 114.71, 112.36, 104.24, 97.78(d, $J=206.2\text{Hz}$), 82.11, 80.72, 78.59, 78.54, 70.35, 69.64, 65.82, 61.05, 49.72, 49.22, 44.58, 42.77, 40.86, 40.22, 39.57, 39.20, 28.13, 27.59, 25.20(d, $J=22.4\text{Hz}$), 24.28, 22.14, 21.15, 19.76, 17.90, 15.04, 14.70, 13.76, 10.47。 ^{19}F NMR(471MHz, cdCl_3) δ -163.24(q, $J=11.2\text{Hz}$)。FTIR(净的), cm^{-1} : 3362(br), 2976(m), 1753(s), 1460(s), 1263(s), 1078(s), 1051(s), 991(s)。HRMS(ESI): 计算值($\text{C}_{43}\text{H}_{65}\text{FN}_6\text{O}_{10}+\text{H}$) $^+$: 845.4819; 实测值: 845.4841。

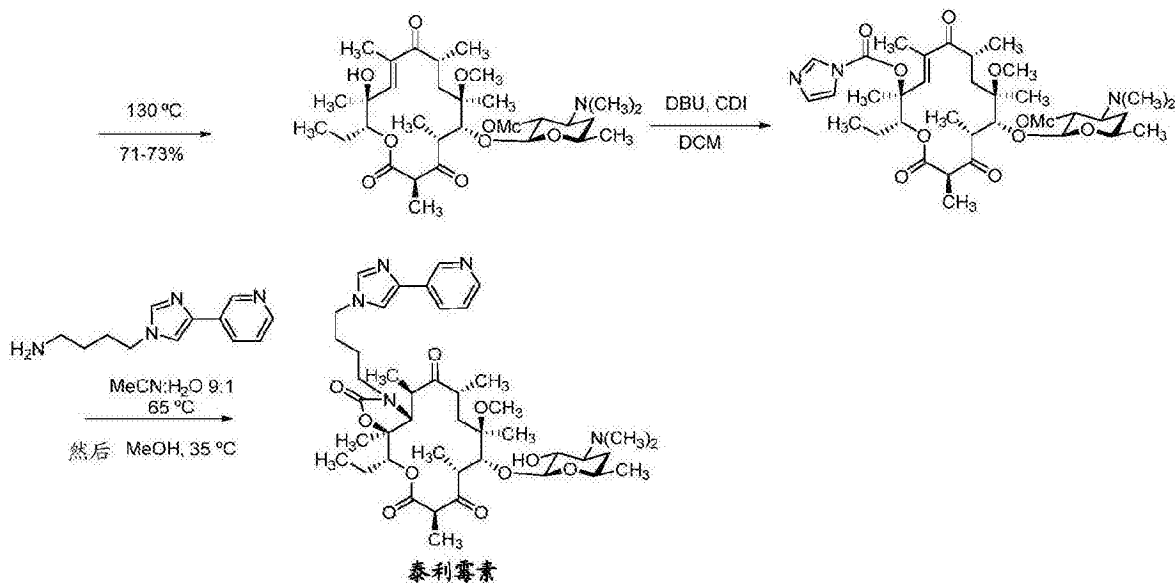
[1135] 实施例3B. 通过镁氢化合成索利霉素中间体



[1136]

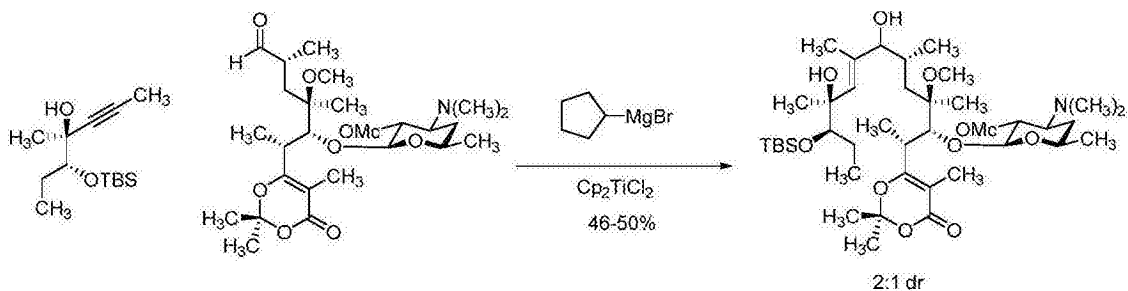


[1137]



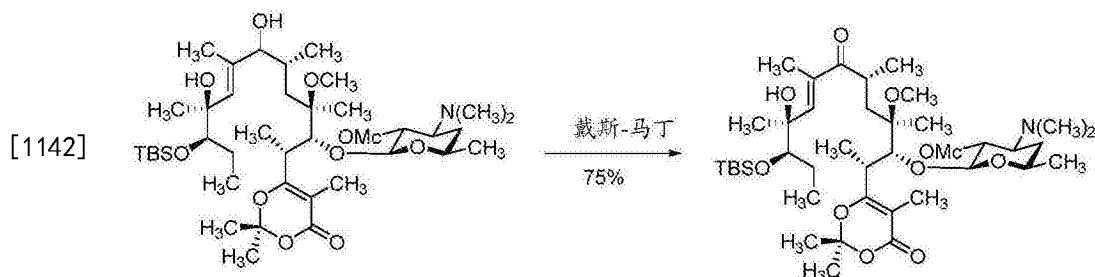
[1138] 步骤1:

[1139]



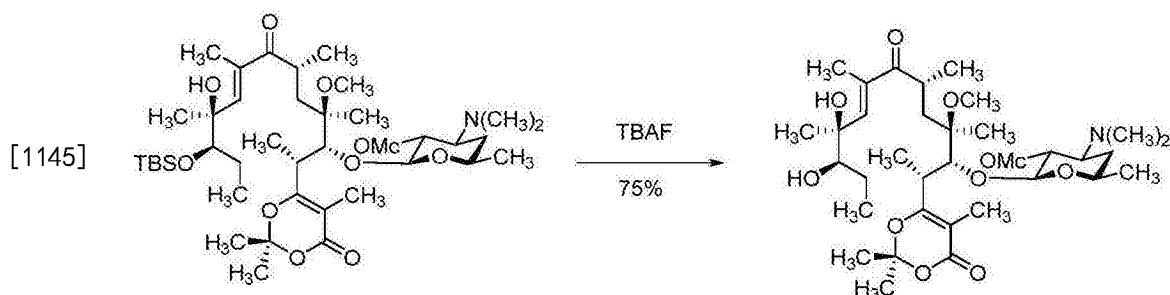
[1140] 向火焰干燥的5-mL烧瓶中装入 Cp_2TiCl_2 (47.6mg, 0.191mmol)。将该容器抽真空并用干燥的氩气再填充 (该过程重复三次), 然后装上橡胶翻口塞并通过针鼓入氩气的正压。加入乙醚 (5790 μl) 并将该红色混悬液在冰水浴中冷却至0 °C。加入环戊基溴化镁 (2548 μl , 5.10mmol) (2M在乙醚中的溶液) 并将该紫色/灰色溶液在该温度搅拌5分钟。滴加 (4S, 5R)-5-((叔丁基二甲基甲硅烷基) 氧基)-4-甲基庚-2-炔-4-醇 (490mg, 1.911mmol) 在乙醚 (2mL) 中的溶液 (该转移用2x0.5mL乙醚定量)。5min后, 将该混合物温热至23 °C。2h后, 将该混合物冷却至-20 °C并加入右半醛 (630mg, 1.158mmol) 在乙醚 (2mL) 中的溶液。将该混合物温热至23 °C并加入THF (5mL) 并且绝大部分的固体溶于溶液中。TLC显示高度转化为极性较小的点, 伴有一些“起始材料”和一些极性较大的污染物。在23 °C 30分钟后, 加入饱和 NH_4Cl 水溶液 (20mL) 并将各层剧烈混合并分离。将水层用乙酸乙酯 (2x15mL) 萃取并将有机层合并并用水 (20mL) 和盐水 (20mL) 洗涤。将该洗涤的有机溶液通过硫酸钠垫重力过滤并将该滤液浓缩。将所得残余物用柱色谱纯化 (15%-20% 丙酮在己烷中+0.5% Et_3N)。将该副产物用30% 丙酮/己烷冲洗掉。该偶联的烯丙醇 (425mg, 0.530mmol, 45.8% 产率) 的纯度为>85%, 其为非对映异构体的2.5:1混合物, 其为黄色泡沫。

[1141] 步骤2:



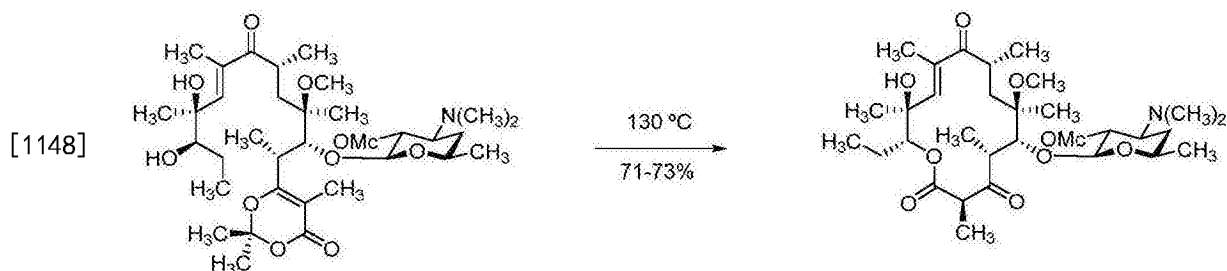
[1143] 在23℃,将戴斯-马丁过碘烷(439mg,1.035mmol)(DMP)加至偶联的烯丙基二醇(415mg,0.517mmol)在喷雾瓶DCM(5174μl)中的溶液中。用TLC监控(30%丙酮/己烷+0.5%Et₃N)。30分钟后,加入另一部分的DMP(26mg,1.0当量)。再过15分钟后,所述TLC未变化,故加入饱和NaHCO₃水溶液(3mL)、饱和Na₂S₂O₄水溶液(3mL)和DCM(3mL)。将各层剧烈搅拌直至各层澄清(约5分钟)。将有机层分离并将水层用DCM(2x3mL)萃取。将合并的有机层通过硫酸钠垫过滤并将该滤液减压浓缩。硅胶色谱(10%-16%丙酮/己烷+0.5%Et₃N)得到所需的烯酮(310mg,0.387mmol,74.9%产率),其为白色泡沫。

[1144] 步骤3:



[1146] 在0℃,将TBAF(750μl,0.750mmol)(1.0M在THF中的溶液)加至烯酮TBS醚(300mg,0.375mmol)在THF(3750μl)中的溶液中(11:40AM)。30分钟后,TLC(33%丙酮在己烷中+0.5%Et₃N)已经监测不到起始原料的存在。所述THF在氩气流下蒸发并将粗残余物用硅胶色谱直接纯化(20%-30%丙酮/己烷+0.5%Et₃N)。这有效地除去杂质(极性较小,全部)。该产物呈高纯度:烯酮二醇(210mg,0.306mmol,82%产率)

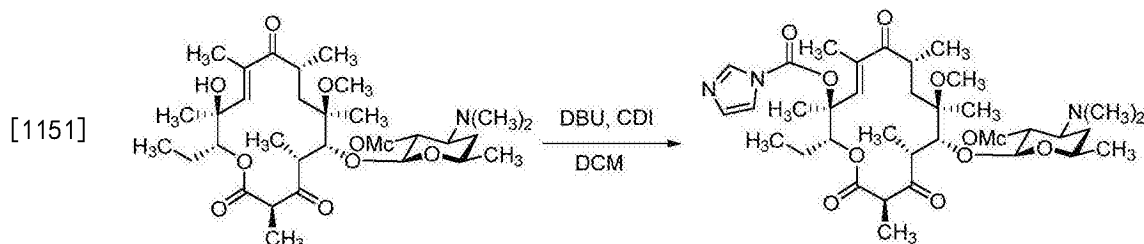
[1147] 步骤4:



[1149] 在50-mL圆底烧瓶中,通过针穿过橡胶翻口塞将氩气流鼓入烯酮大环前体(210mg,0.306mmol)和氯苯(300mL)中的溶液中,同时将该容器暴露于超声处理。10分钟后,将该容器从超声处理中取出并配备直流回流冷凝器。将该系统抽真空并用氩气回填(该过程重复三次),然后在150℃油浴中加热。1h后,LCMS显示非常低的转化率得到所需物质(通过在30%丙酮在己烷中的TLC确定,+1%Et₃N)。18h后,LCMS表示耗尽起始材料。将该混合物冷却至23℃并减压浓缩。粗品¹H-NMR:C2差向异构体的2:1混合物。用硅胶色谱纯化(15%-20%

丙酮/己烷+0.5%Et₃N)得到烯酮大环(136mg,0.217mmol,70.8%产率),其为白色泡沫。柱后NMR:16:1比率的C2差向异构体,在柱上平衡。

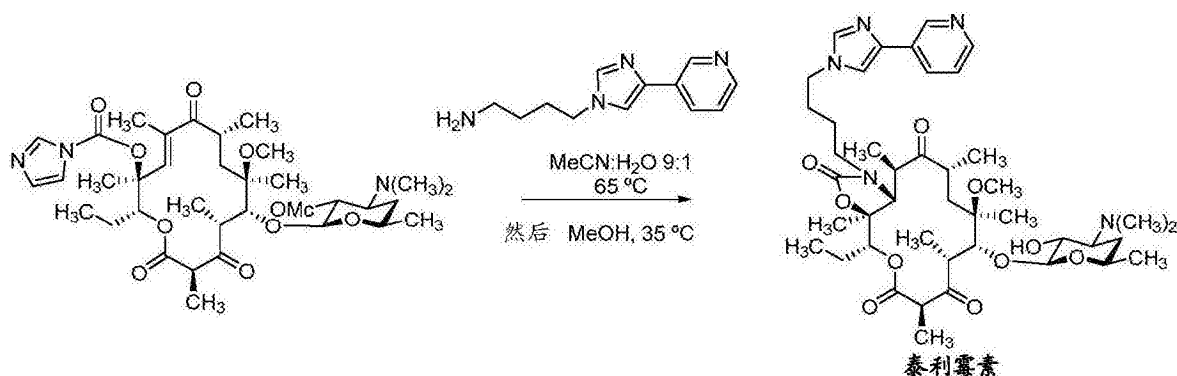
[1150] 步骤5:



[1152] 在-15℃,将CDI(3.87mg,0.024mmol)(在DCM中的溶液)加至大环烯酮(5mg,7.96μmol)在DCM(0.3mL)中的溶液中。加入DBU(4.80μl,0.032mmol)并将该溶液在室温搅拌。90min后,加入饱和NH₄Cl水溶液(1mL)并将该混合物剧烈搅拌1min,然后用DCM(2x1mL)萃取。将有机层通过硫酸钠垫干燥并将该滤液浓缩,得到酰基咪唑,其为白色泡沫,其具有足够的纯度继续进行反应。

[1153] 步骤6:

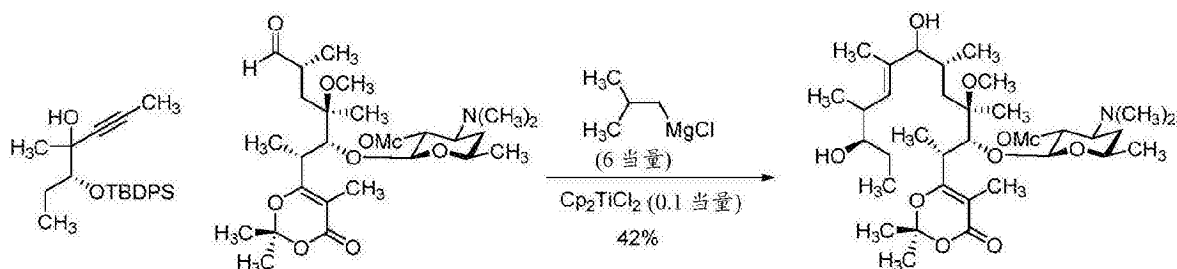
[1154]



[1155] 将4-(4-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-1-基)丁-1-胺(7.49mg,0.035mmol)加至酰基咪唑(5mg,6.93μmol)在乙腈:H₂O(0.5mL)中的溶液中。将该溶液加热至65℃持续36h并将该混合物浓缩。将残余物溶于甲醇(0.5mL)中并将该混合物加热至35℃。2h后,将该混合物冷却至23℃并浓缩。将该粗残余物用硅胶柱色谱纯化(5%甲醇在DCM中,0.5%NH₄OH),得到泰利霉素,其为白色泡沫。通过H-NMR和LCMS确定该产物为泰利霉素,其与Bioorg.Med.Chem.2006,14,5592公开的谱匹配。

[1156] 实施例3C.通过镁氢化合成C12-脱氧类似物

[1157]

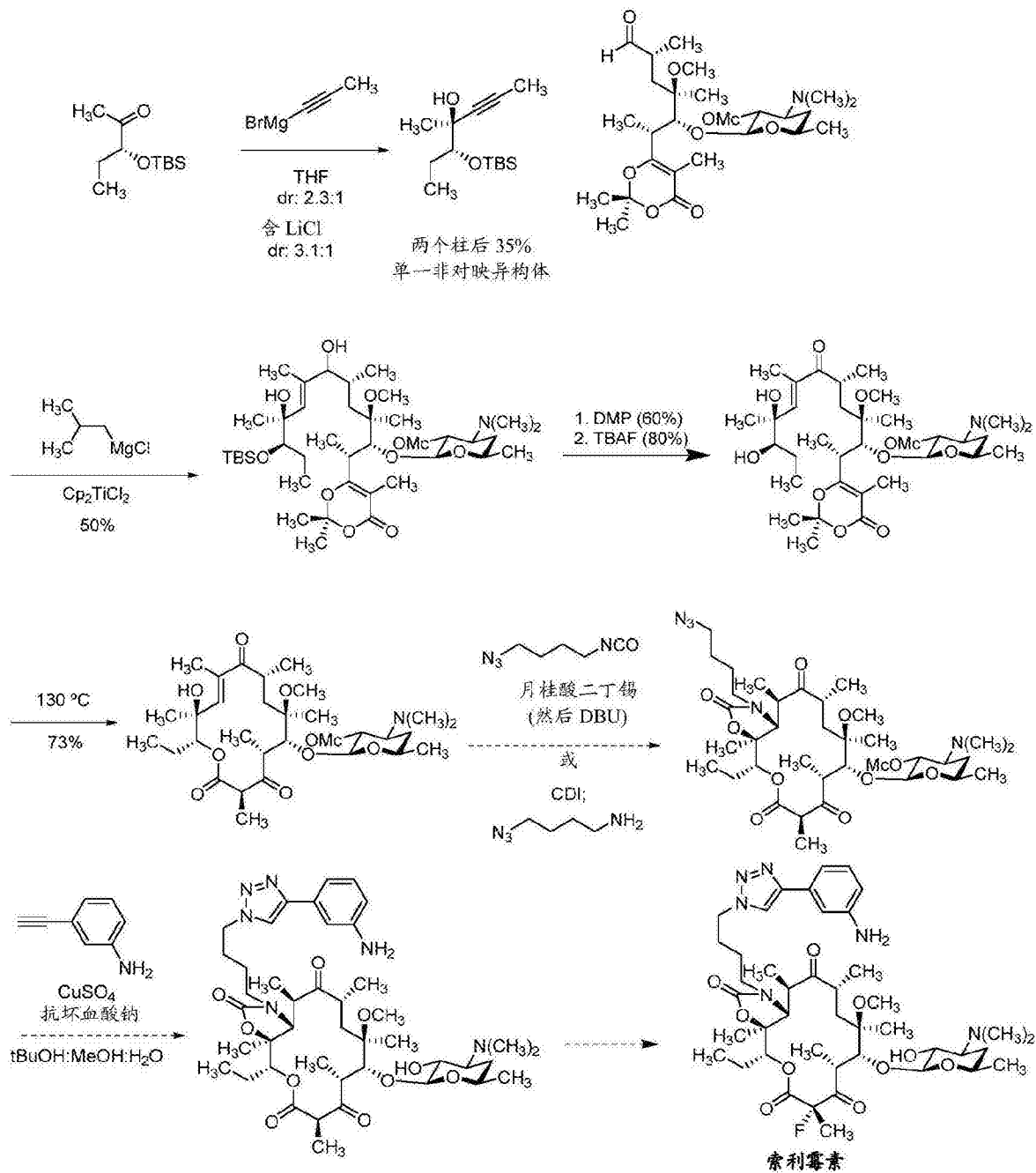


[1158] 在0℃,向Cp₂TiCl₂(3.27mg,0.013mmol)在乙醚(525μl)中的混悬液中加入环戊基氯化镁(394μl,0.788mmol)。将该深灰色混合物在该温度搅拌5min并加入(5R)-5-((叔丁基

二苯基甲硅烷基) 氧基) -4-甲基庚-2-炔-4-醇 (100mg, 0.263mmol) 在乙醚 (525 μ l) 中的溶液。将该混合物温热至 23 $^{\circ}$ C (10:30AM)。2.5h 后, >90% 转化为极性更大的点, 其在茴香醛 (15% 乙醚/己烷) 中染成粉红色。将该混合物冷却至 -78 $^{\circ}$ C (固体析出) 并加入碳酸 (2S, 3R, 4S, 6R) -4-(二甲基氨基) -2-(((2R, 3R, 4R, 6R) -4-甲氧基-4,6-二甲基-7-氧代-2-(2,2,5-三甲基-4-氧代-4H-1,3-二氧杂环己烯-6-基) 庚烷-3-基) 氧基) -6-甲基四氢-2H-吡喃-3-基酯甲酯 (71.4mg, 0.131mmol), 其为在乙醚中的溶液 (0.3mL+0.2mL 洗液)。形成乳液, 将其温热至 23 $^{\circ}$ C。该乳液没有变好, 因此加入 THF (0.5mL) 并帮助了一点。TLC 显示高转化为极性更大的点。1h 后, 将该混合物通过加入饱和氯化铵水溶液 (1mL) 淬灭并将各层剧烈混合并分离。将水层用乙醚 (2x1mL) 萃取并将合并的有机层通过硫酸钠垫过滤。将该滤液浓缩且粗 NMR 指示来自东半部的一个主要产物。柱: 25%-30% 丙酮在己烷中, 伴有 +0.5% Et₃N)。该结构通过 1D 和 2D NMR 确定, HRMS 作为 C₁₂-脱氧产物 (37mg, 0.055mmol, 41.9% 产率)。

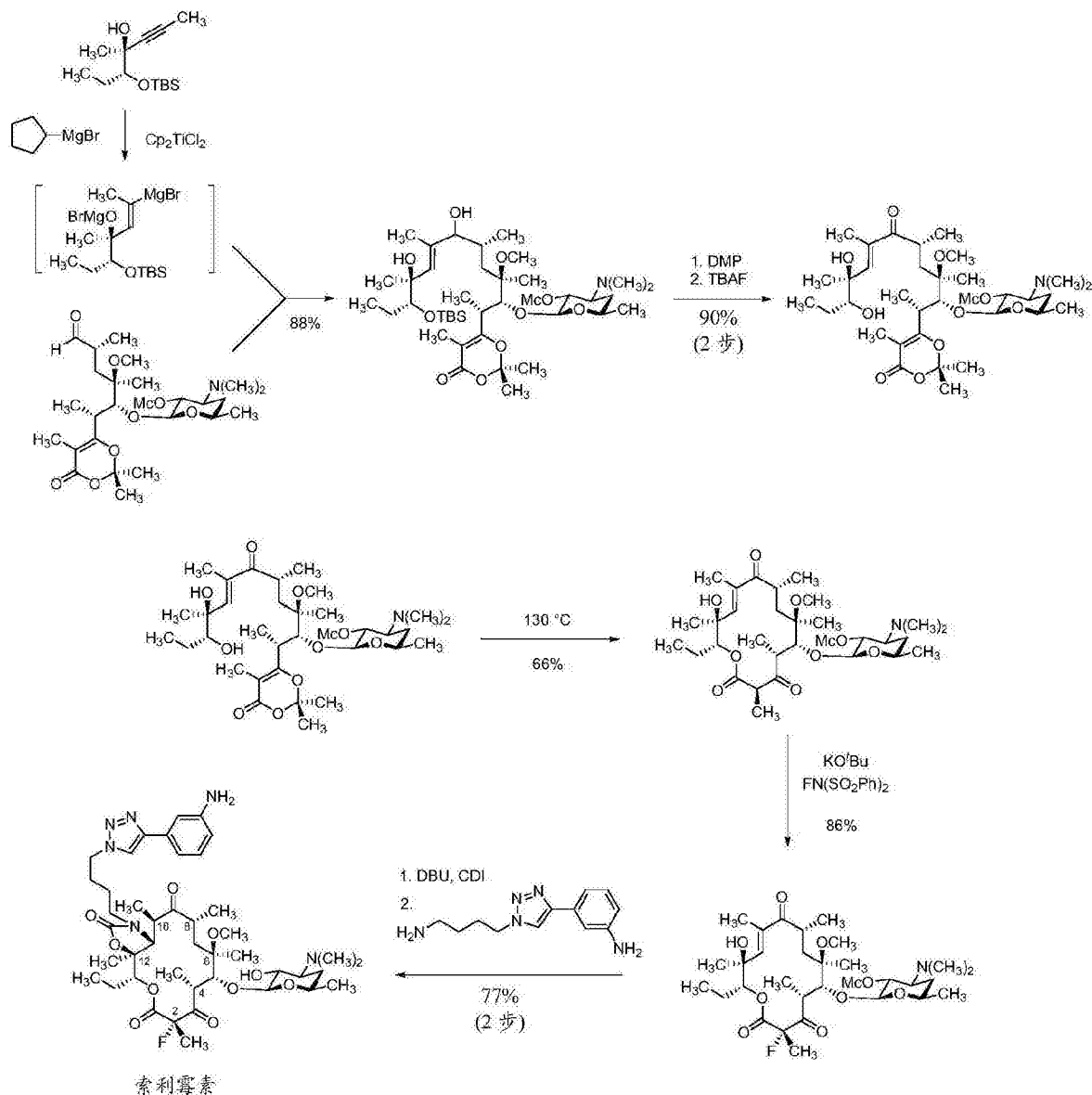
[1159] 实施例 3D. 通过镁氢化合成索利霉素

[1160]

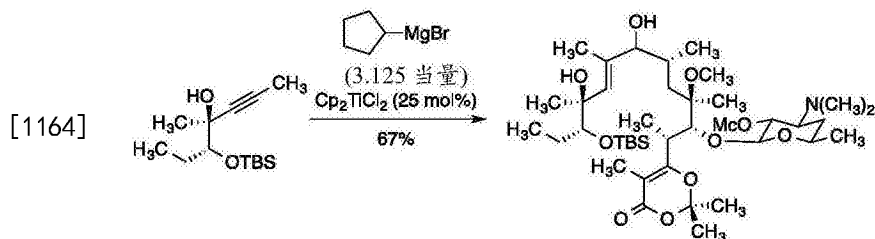


[1161] 实施例3D-1.通过镁氢化合成索利霉素(替代路线)

[1162]



[1163] 步骤1:

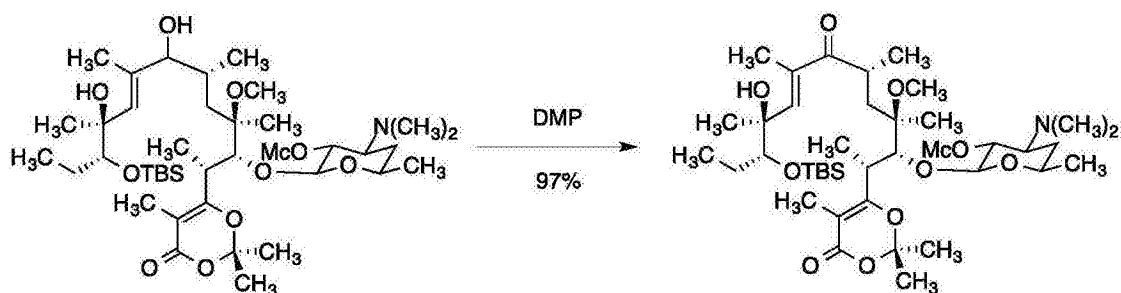


[1165] 向火焰干燥的200-mL圆底烧瓶中装入乙醚(18.39ml)。将该容器在冰水浴中冷却至0℃并加入环戊基溴化镁(2.0M在乙醚中的溶液,8.62ml,17.24mmol,3.13当量)。一次性加入Cp₂TiCl₂(343mg,1.38mmol,0.25当量)并将该黑色溶液在该温度搅拌30分钟。经5分钟滴加(4S,5R)-5-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-4-甲基庚-2-炔-4-醇(1.77g,6.90mmol,1.25当量)在乙醚(7.5mL)中的溶液。将该转移用乙醚(2x1mL)定量。在4℃持续搅拌20h,此后,从深灰色溶液中沉淀出绿色/灰色固体。TLC分析表明起始原料完全耗尽并出现极性较小的点(85:15己烷:乙醚;显影:UV,然后茴香醛染色)。将该混合物用THF(18mL)稀释并将该

沉淀物溶解。经5分钟滴加右半醛(3.00g, 5.52mmol, 1当量)在THF(7.0mL)中的溶液。将该转移用THF(2x1mL)定量。将该混合物在0℃搅拌30min, 此时TLC表明起始材料完全耗尽(洗脱液: 50:50:1 丙酮: 己烷: 三乙胺; 显影: UV和茴香醛)。一次性加入饱和氯化铵水溶液(100mL)。将所得双相混合物温热至23℃并迅速搅拌8h。将该混合物通过烧结玻璃漏斗过滤并将该滤液转移至500-mL分液漏斗中。分离各层并将水层用乙醚(3x50mL)萃取。将有机层合并并将所得溶液用水(100mL)和盐水(100mL)洗涤。将该洗涤的有机溶液用硫酸钠干燥, 过滤并将该滤液浓缩。将该粗残余物用硅胶柱色谱纯化(20%丙酮在己烷中作为洗脱液)。将该重叠级分在相同的溶剂系统中重新纯化, 以提供作为非对映异构体的2:1混合物的烯丙醇, 其为白色泡沫(2.95g, 3.68mmol, 67%产率)。光谱表示非对映异构体的2:1混合物; 据所见报道。TLC(50:50:1 己烷: 丙酮: 三乙胺): $R_f = 0.65$ (UV, 茴香醛)。 ^1H NMR(500MHz, CDCl_3), δ : 5.47 (s, 1.0H), 5.37 (s, 0.53H), 4.63-4.55 (m, 3.41H), 4.09 (br s, 0.98H), 3.96 (d, $J = 2.8\text{Hz}$, 0.5H), 3.89 (d, $J = 3.1\text{Hz}$, 0.97H), 3.77 (s, 1.43H), 3.77 (s, 2.65H), 3.53-3.37 (m, 3.21H), 3.16 (s, 1.43H), 3.10 (s, 2.82H), 3.01 (br s, 0.85H), 2.79-2.72 (m, 2.65H), 2.36 (s, 1.44H), 2.31 (ap s, 8.89H), 2.03-1.94 (m, 0.89H), 1.86 (s, 1.51H), 1.85 (s, 2.50H), 2.32-2.30 (m, 5.79H), 1.69-1.64 (m, 9.90H), 1.57-1.49 (m, 3.72H), 1.43-1.33 (m, 1.82H), 1.32 (s, 3.25H), 1.32 (s, 1.65H), 1.29 (s, 2.55H), 1.29-1.26 (m, 5.27H), 1.05 (d, $J = 7.4\text{Hz}$, 3.62H), 0.97-0.91 (m, 16.35H), 0.81 (d, $J = 7.0\text{Hz}$, 1.36H), 0.76 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 2.66H)。 ^{13}C NMR(125MHz, CDCl_3), δ : 167.48, 167.10, 162.80, 162.70, 155.20, 137.53, 136.24, 131.05, 126.63, 104.50, 104.47, 100.03, 99.88, 99.79, 99.65, 85.74, 80.39, 80.32, 79.83, 79.73, 77.20, 76.50, 76.48, 76.10, 76.02, 75.66, 75.45, 75.42, 69.28, 69.22, 63.06, 63.00, 54.68, 49.86, 49.49, 40.66, 39.33, 36.08, 33.83, 31.87, 31.48, 30.84, 30.82, 27.39, 26.83, 26.04, 25.91, 25.89, 25.83, 25.80, 24.26, 24.13, 20.97, 20.71, 19.74, 19.18, 18.26, 15.50, 14.97, 12.98, 12.92, 11.46, 11.19, 9.87, 9.79, -3.71, -3.76, -4.22, -4.25。FTIR (净的), cm^{-1} : 3485, 2936, 2858, 2251, 1755, 1720, 1641, 1456, 1377, 1267。HRMS (ESI): 计算值 $(\text{C}_{41}\text{H}_{75}\text{NO}_{12}\text{Si} + \text{H})^+$: 802.5131; 实测值: 802.5149。

[1166] 步骤2:

[1167]

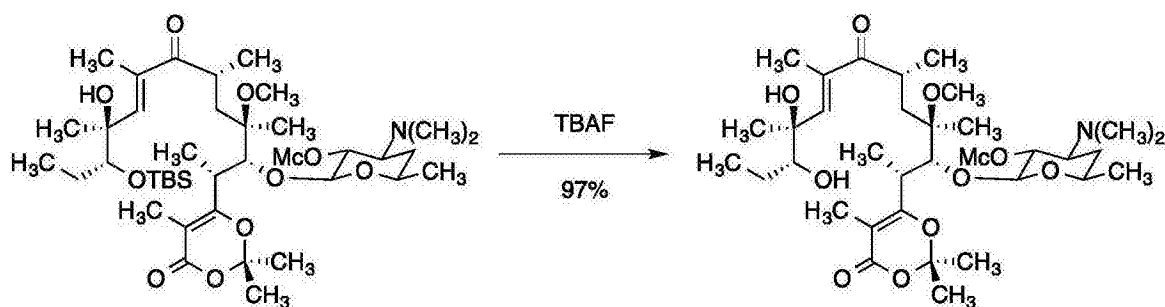


[1168] 在浸在22℃水浴中的200-mL圆底烧瓶中, 将戴斯-马丁过碘烷(1.533g, 3.62mmol, 1.0当量)加至偶联的烯丙醇(2.9g, 3.62mmol, 1当量)在水-饱和DCM(36mL)中的溶液中。5分钟后, 加入第二部分的戴斯-马丁过碘烷(1.533g, 3.62mmol, 1当量)。90min后, 将该混合物用10%碳酸氢钠水溶液(50mL)和乙醚(50mL)稀释。将该混合物剧烈搅拌3min, 此时加入饱和硫代硫酸钠水溶液(50mL)。将所得浑浊混合物剧烈搅拌20min并分离各层。将水层用乙醚(3x50mL)萃取。将有机层合并并将所得溶液用1:1 10%碳酸氢钠水溶液: 饱和硫代硫酸钠

水溶液 (50mL) 和盐水 (50mL) 洗涤。将洗涤的有机溶液用硫酸钠干燥并将该干燥溶液过滤。将该滤液浓缩并将所得残余物用硅胶色谱纯化 (短柱, 160:40:1 己烷:丙酮:三乙胺作为洗脱液), 得到非环状的TBS保护的烯酮 (2.8g, 3.50mmol, 97% 产率), 其为白色泡沫。TLC (50:50:1 丙酮:己烷:三乙胺): $R_f=0.42$ (UV, 茴香醛)。 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3), δ : 6.58 (s, 1H), 4.57 (dd, $J=10.3, 7.6\text{Hz}$, 1H), 4.52 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 3.82 (d, $J=3.2\text{Hz}$, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (dd, $J=5.9, 4.1\text{Hz}$, 1H), 3.49-3.40 (m, 1H), 3.40-3.29 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.75 (ddd, $J=12.3, 10.5, 4.4\text{Hz}$, 1H), 2.57 (s, 1H), 2.30 (s, 6H), 2.21 (dd, $J=14.0, 10.1\text{Hz}$, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.80 (s, 3H), 1.76 (ddd, $J=13.0, 4.2, 1.6\text{Hz}$, 1H), 1.69-1.66 (m, 1H), 1.64 (s, 6H), 1.57-1.49 (m, 1H), 1.43-1.38 (m, 1H), 1.36 (s, 3H), 1.35-1.31 (m, 1H), 1.24 (d, $J=6.1\text{Hz}$, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.07 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 3H), 1.03 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 3H), 0.94 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.12 (t, $J=4.1\text{Hz}$, 6H)。 ^{13}C NMR (125MHz, CDCl_3), δ : 206.81, 167.57, 162.98, 155.26, 141.13, 137.14, 104.33, 100.00, 99.98, 79.49, 78.28, 77.20, 77.09, 76.56, 75.50, 69.24, 63.02, 54.71, 49.45, 40.71, 38.95, 34.17, 34.11, 30.98, 26.32, 26.25, 25.96, 25.83, 24.28, 20.98, 20.28, 20.09, 18.22, 13.08, 10.90, 9.66, -3.77, -4.32。FTIR (净的), cm^{-1} : 3565 (br), 2935, 2858, 2251, 1755, 1720, 1641, 1454, 1377, 1267。HRMS (ESI): 计算值 ($\text{C}_{41}\text{H}_{73}\text{NO}_{12}\text{Si}+\text{Na}$) $^+$: 822.4794; 实测值: 822.4776。

[1169] 步骤3:

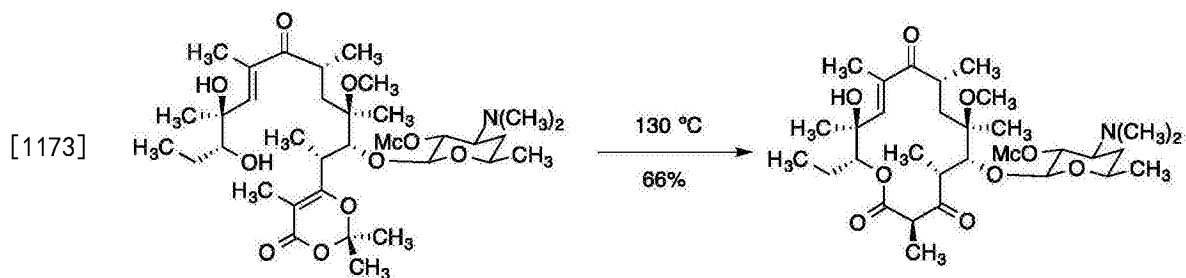
[1170]



[1171] 在0℃, 将四丁基氟化铵 (1.0M在THF中的溶液, 4.20ml, 4.20mmol, 1.2当量) 滴加至TBS-保护的烯酮 (2.8g, 3.50mmol, 1当量) 在THF (17.50ml) 中的溶液中。将该混合物温热至23℃并在该温度搅拌90min, 然后浓缩。将所得棕色油用硅胶柱色谱纯化 (25-30-40% 丙酮在己烷中, 其含有+0.5% 三乙胺添加剂), 得到大环前体, 其为白色泡沫 (2.28g, 3.32mmol, 95% 产率)。TLC (50:50:1 丙酮:己烷:三乙胺): $R_f=0.51$ (UV, 茴香醛)。 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3), δ : 6.58 (d, $J=1.1\text{Hz}$, 1H), 4.57 (dd, $J=10.4, 7.6\text{Hz}$, 1H), 4.52 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 3.79 (d, $J=3.3\text{Hz}$, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.49 (dd, $J=10.4, 2.1\text{Hz}$, 1H), 3.48-3.35 (m, 2H), 3.35-3.27 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.75 (ddd, $J=12.2, 10.6, 4.3\text{Hz}$, 1H), 2.50 (s, 1H), 2.30 (s, 6H), 2.23 (dd, $J=14.1, 10.0\text{Hz}$, 1H), 1.98 (d, $J=1.0\text{Hz}$, 3H), 1.80 (s, 3H), 1.80-1.72 (m, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 1.63-1.58 (m, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.44-1.31 (m, 3H), 1.24 (d, $J=6.1\text{Hz}$, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.06 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 3H), 1.03 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 3H), 1.02 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H)。 ^{13}C NMR (125MHz, CDCl_3), δ : 206.87, 167.56, 163.03, 155.37, 141.01, 137.87, 104.36, 100.00, 99.94, 79.58, 78.21, 77.76, 77.20, 76.22, 75.56, 69.28, 63.03, 54.78, 49.41, 40.73, 38.51, 34.31, 34.21, 30.97, 25.84, 25.11, 24.85, 24.25, 20.96, 20.42,

20.02, 13.03, 12.97, 11.10, 9.66。FTIR (净的), cm^{-1} : 3487 (br), 2974, 2935, 2875, 2833, 2785, 2251, 1753, 1717, 1641。HRMS (ESI): 计算值 ($\text{C}_{35}\text{H}_{59}\text{NO}_{12}+\text{Na}$)⁺: 708.3929 实测值: 708.3907。

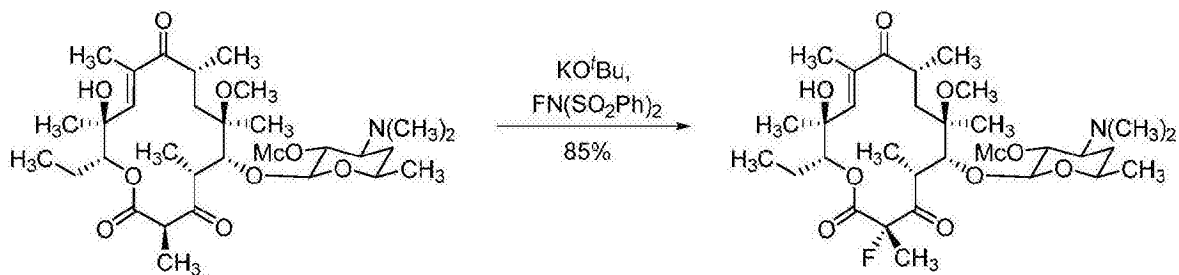
[1172] 步骤4:



[1174] 在5-L圆底烧瓶中,将大环前体(1.70g, 2.48mmol, 1当量)在氯苯(4.0mL)中的溶液通过氩气流脱气1h。将该容器装上干式回流冷凝器并将该系统抽真空至1Torr并用氩气再填充(该过程重复三次)。然后将所述容器及其内容物通过油浴加热。将该溶液保持回流16h,此后将其冷却至23℃并浓缩。将该粗残余物用柱色谱纯化(2%甲醇在二氯甲烷中,+0.2%NH₄OH)。TLC(50:50:1己烷:丙酮:三乙胺):化合物为非对映异构体的约5:1混合物(基于后续步骤中的平衡假定为C2差向异构体);光谱数据仅报告主要非对映异构体。 $R_f=0.60$ (UV, 茴香醛)。¹H NMR(500MHz, CDCl_3), δ : 6.58 (s, 1H), 4.94 (dd, $J=9.8, 2.9\text{Hz}$, 1H), 4.44 (dd, $J=10.5, 7.6\text{Hz}$, 1H), 4.32 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 4.10 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.69 (t, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 3.52-3.43 (m, 1H), 3.16-3.08 (m, 1H), 3.04-2.95 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.70-2.59 (m, 1H), 2.49 (s, 1H), 2.21 (s, 6H), 1.96 (d, $J=1.1\text{Hz}$, 3H), 1.95-1.86 (m, 1H), 1.79 (dd, $J=14.5, 6.1\text{Hz}$, 1H), 1.72-1.66 (m, 1H), 1.56-1.44 (m, 2H), 1.42 (s, 3H), 1.29 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.19 (d, $J=6.1\text{Hz}$, 3H), 1.10 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 3H), 1.06 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 3H), 0.88 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H)。FTIR (净的), cm^{-1} : 3493 (br), 2972, 2939, 2879, 2787, 2255, 1745, 1708, 1668, 1456, 1443, 1377, 1265。HRMS (ESI): 计算值 ($\text{C}_{32}\text{H}_{53}\text{NO}_{11}+\text{H}$)⁺: 628.3691; 实测值: 628.3713。

[1175] 步骤5:

[1176]

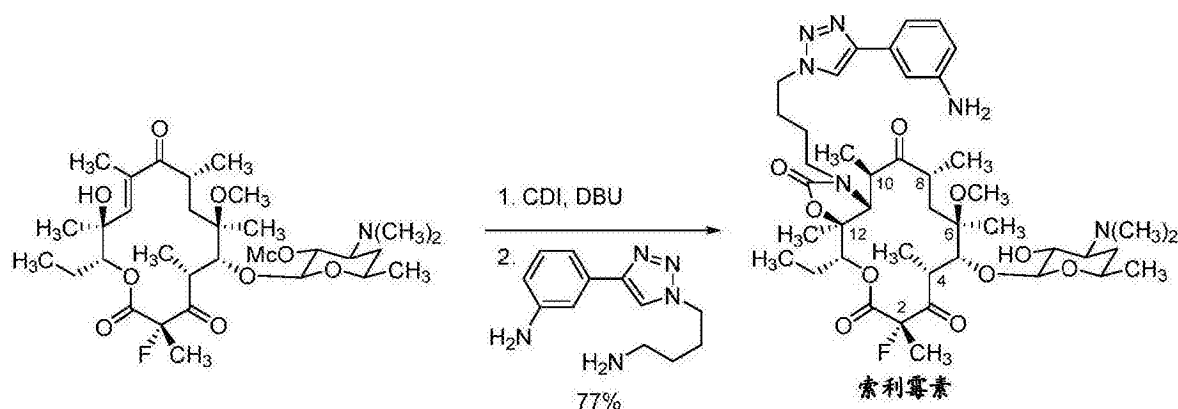


[1177] 在-78℃,将叔丁醇钾在THF中的溶液(1.0M, 89 μ L, 0.089mmol, 1.4当量)滴加至大环烯酮(40mg, 0.064mmol, 1当量)在THF(0.64mL)中的溶液中。将该混合物在78℃搅拌5分钟并加入N-氟苯磺酰亚胺(24mg, 0.076mmol, 1.2当量)在THF(100mg/mL)中的溶液。5min后,将该溶液温热至23℃。30min后,连续加入饱和碳酸氢钠水溶液(1mL)、饱和硫代硫酸钠水溶液(1mL)和二氯甲烷(1mL)并将该混合物迅速搅拌1min。各层分层耗时约5分钟,此时将其分开。将水层用二氯甲烷(2x1mL)萃取。将有机层通过硫酸钠垫过滤并将该滤液浓缩。将残余

物用硅胶柱色谱纯化(15-20%丙酮在己烷中),得到氟代大环烯酮,其为白色泡沫(35mg, 85%)。TLC(50:50:1己烷:丙酮:三乙胺): $R_f=0.65$ (UV, 茴香醛)。 ^1H NMR(500MHz, CDCl_3) δ : 6.50(s, 1H), 5.00(dd, $J=9.4, 2.9\text{Hz}$, 1H), 4.51(dd, $J=10.3, 7.6\text{Hz}$, 1H), 4.41(d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 4.01(d, $J=10.0\text{Hz}$, 1H), 3.81(s, 3H), 3.57-3.42(m, 2H), 3.04-2.94(m, 1H), 2.77-2.68(m, 1H), 2.66(s, 3H), 2.27(s, 6H), 2.11-1.99(m, 2H), 1.97(s, 3H), 1.85(dd, $J=14.0, 9.2\text{Hz}$, 1H), 1.76(d, $J=21.6\text{Hz}$, 3H), 1.71-1.56(m, 2H), 1.51(s, 3H), 1.41-1.30(m, 2H), 1.28-1.21(m, 9H), 1.16(d, $J=7.0\text{Hz}$, 3H), 0.97(t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H)。FTIR(净的), cm^{-1} : 3497(br), 2974, 1753, 1654, 1442, 1263, 1053, 997。HRMS(ESI): 计算值($\text{C}_{32}\text{H}_{52}\text{FNO}_{11}+\text{Na}$) $^+$: 668.3417; 实测值: 668.3407。

[1178] 步骤6:

[1179]

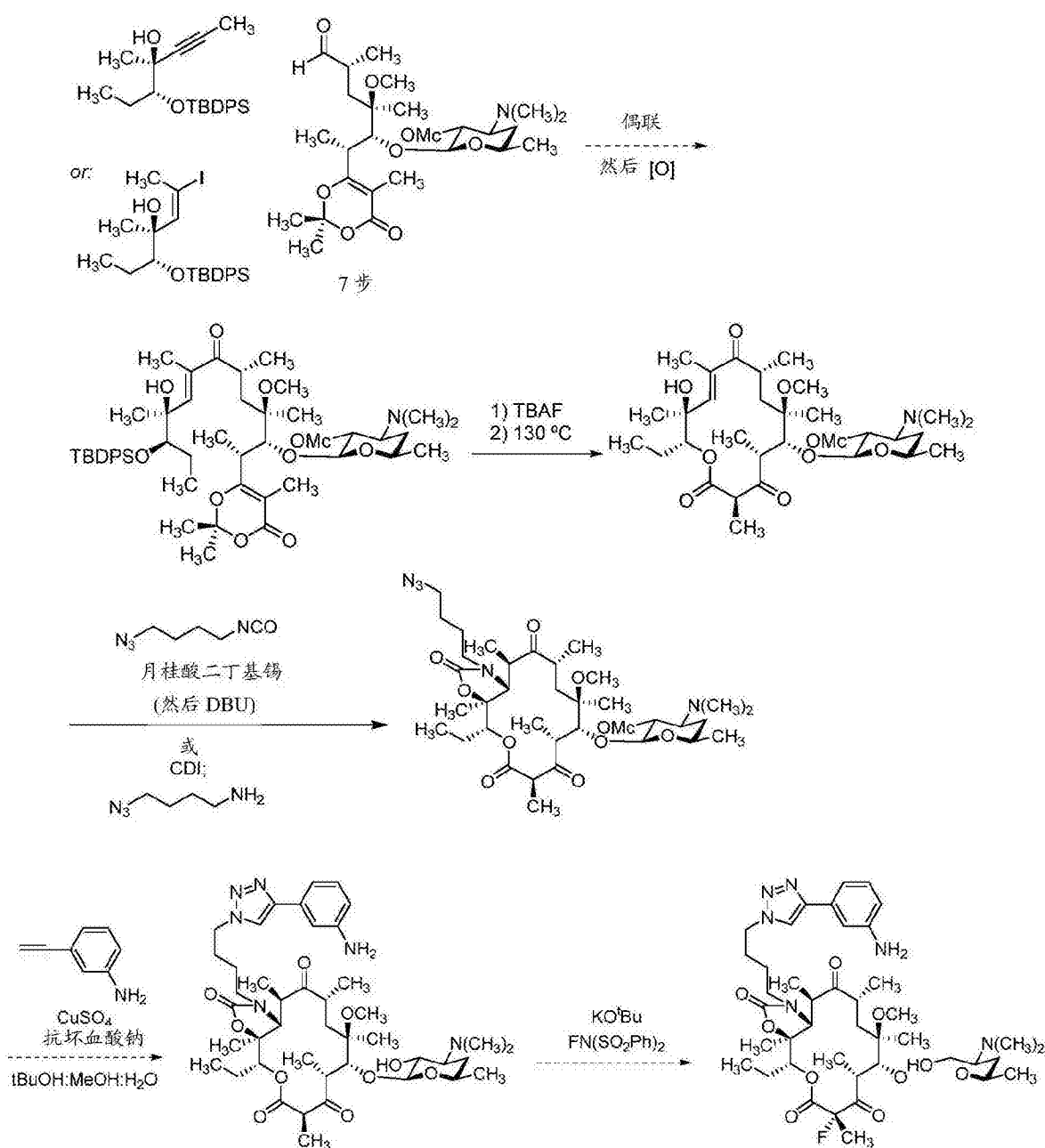


[1180] 在 -10°C (冰/丙酮浴),将DBU(55 μL , 0.37mmol, 3.0当量)加至氟代大环烯酮(79mg, 0.122mmol, 1当量)在DCM(1.22mL)中的溶液中。通过注射器滴加羰基二咪唑(60mg, 0.37mmol, 3.0当量)在二氯甲烷(0.23mL)中的溶液。30min后,在50:50:1丙酮:己烷:三乙胺中的TLC指示完全转化成极性更大的点。共1.5h后,加入饱和氯化铵水溶液(3mL)。将该混合物用乙醚(3x2mL)萃取。将有机层合并并将所得溶液用水(2mL)和盐水(2mL)洗涤。将该干燥的有机溶液通过硫酸钠垫进行重力-过滤。将该滤液浓缩,得到粗制酰基咪唑中间体,其为白色泡沫。残余物的NMR分析表明高纯度的所需产物。将该泡沫在 23°C 真空下(0.1mmHg)干燥12h。连续加入3-(1-(4-氨基丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯胺(84mg, 0.37mmol, 3.0当量)、乙腈(0.30mL)和DBU(18 μL , 0.12mmol, 1.0当量)。将所得溶液温热至 45°C 。在2h内,TLC分析(50%丙酮-己烷)表明起始原料完全转化。将反应混合物冷却至 23°C 。加入甲醇(5mL)并将该溶液在 23°C 静置。24h后,将该反应溶液减压浓缩。将残余物分配于水(5mL)和二氯甲烷(5mL)之间。将水层分离并用二氯甲烷(2x5mL)进一步萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥并浓缩。将残余物用柱色谱纯化(3%甲醇-二氯甲烷+0.3%饱和氢氧化铵水溶液),得到索利霉素(79mg, 77%),其为白色粉末。TLC(90:10:1二氯甲烷:甲醇:饱和氢氧化铵水溶液): $R_f=0.48$ (UV, 茴香醛)。 ^1H NMR(500MHz, CDCl_3) δ : 7.82(s, 1H), 7.31-7.29(m, 1H), 7.23-7.15(m, 2H), 6.66(dt, $J=7.2, 2.1\text{Hz}$, 1H), 4.89(dd, $J=10.3, 2.0\text{Hz}$, 1H), 4.43(td, $J=7.1, 1.5\text{Hz}$, 2H), 4.32(d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 4.08(d, $J=10.6\text{Hz}$, 1H), 3.82-3.73(m, 1H), 3.68-3.60(m, 1H), 3.60-3.49(m, 2H), 3.45(s, 1H), 3.20(dd, $J=10.2, 7.3\text{Hz}$, 1H), 3.13(q, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 2.69-2.59(m, 1H), 2.57(s, 3H), 2.51-2.42(m, 1H), 2.29(s, 6H), 2.05-1.93(m, 3H),

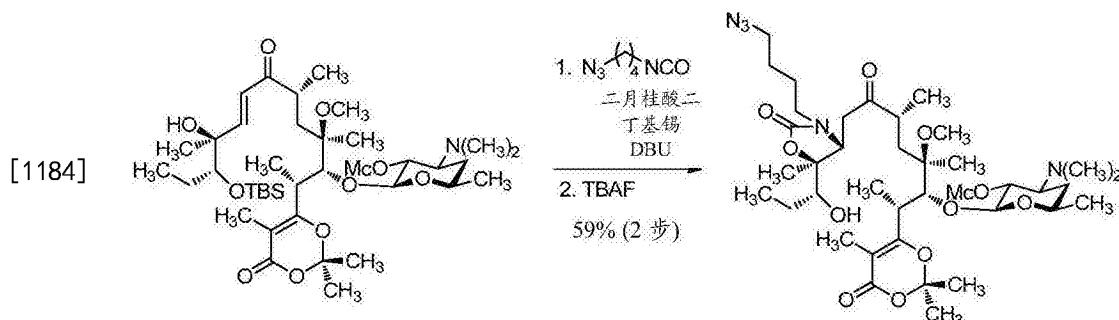
1.90 (dd, $J=14.5, 2.7\text{Hz}$, 1H), 1.79 (d, $J=21.4\text{Hz}$, 3H), 1.75-1.60 (m, 4H), 1.55 (d, $J=13.0\text{Hz}$, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.32 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 3H), 1.28-1.24 (m, 1H), 1.26 (d, $J=6.1\text{Hz}$, 3H), 1.20 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 3H), 1.02 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 3H), 0.89 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H). ^{13}C NMR (125MHz, CDCl_3) δ 216.52, 202.79 (d, $J=28.0\text{Hz}$), 166.44 (d, $J=22.9\text{Hz}$), 157.19, 147.82, 146.82, 131.72, 129.63, 119.66, 116.14, 114.71, 112.36, 104.24, 97.78 (d, $J=206.2\text{Hz}$), 82.11, 80.72, 78.59, 78.54, 70.35, 69.64, 65.82, 61.05, 49.72, 49.22, 44.58, 42.77, 40.86, 40.22, 39.57, 39.20, 28.13, 27.59, 25.20 (d, $J=22.4\text{Hz}$), 24.28, 22.14, 21.15, 19.76, 17.90, 15.04, 14.70, 13.76, 10.47. ^{19}F NMR (471MHz, CDCl_3) δ -163.24 (q, $J=11.2\text{Hz}$). FTIR (净的), cm^{-1} : 3362 (br), 2976 (m), 1753 (s), 1460 (s), 1263 (s), 1078 (s), 1051 (s), 991 (s). HRMS (ESI): 计算值 ($\text{C}_{43}\text{H}_{65}\text{FN}_6\text{O}_{10}+\text{H}$) $^{+}$: 845.4819; 实测值: 845.4841.

[1181] 实施例3E. 通过加氢酰化合成索利霉素

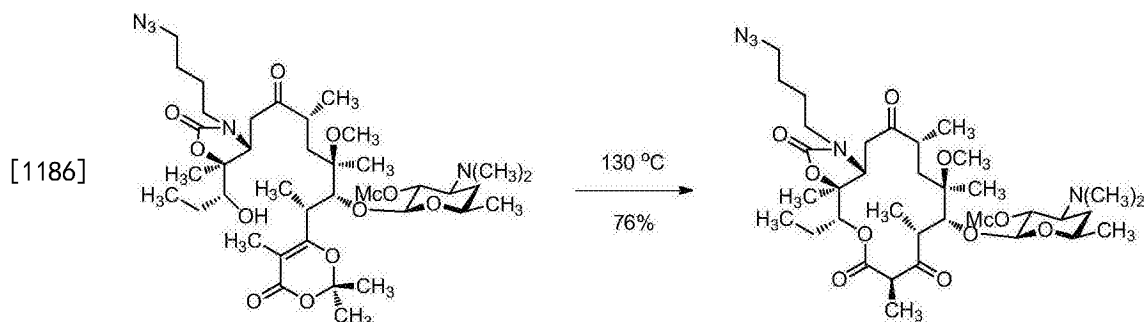
[1182]



[1183] 实施例3F. 合成示例性的10-去甲基酮内酯

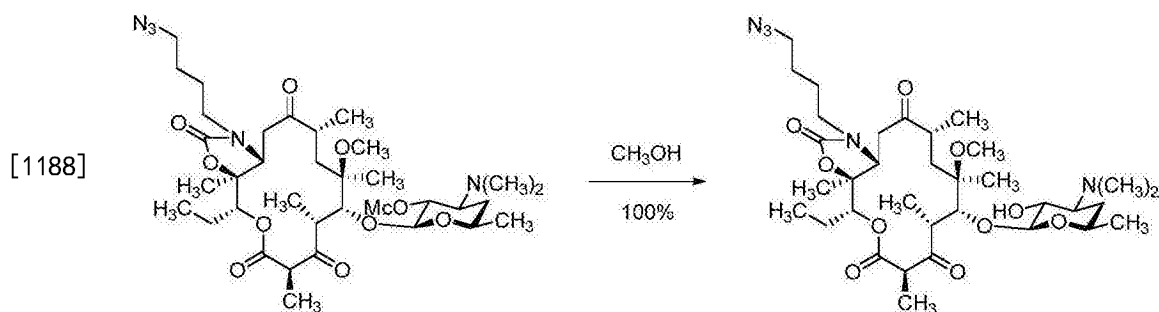


[1185] 在23℃,将1-叠氨基-4-异氰酸丁酯(176mg,1.26mmol,5.00当量)和二月桂酸二丁基锡(150μL,0.252mmol,1.00当量)加至HWE_Product(198mg,0.252mmol,1当量)在二氯甲烷(2.5mL)中的溶液中。将该溶液温热至80℃并在该温度保持6h,此时LC-MS表明起始原料完全转化。将该溶液减压浓缩并将残余物溶于DMF(2mL)中。在23℃加入DBU(38.0μL,0.252mmol,1.00当量)。1h后,将该反应混合物分配于乙醚(10mL)和水(5mL)之间。将水层用乙醚(2x5mL)萃取。将合并的醚层用饱和氯化钠溶液洗涤并用硫酸镁干燥。将该干燥溶液减压浓缩并将残余物溶于THF(2mL)中。在23℃,通过注射器加入TBAF在THF中的溶液(1.0M,0.378mL,0.378mmol,1.50当量)。20min后,将反应混合物减压浓缩并将残余物用快速柱色谱纯化(2→3%甲醇-二氯甲烷+0.2→0.3%饱和氢氧化铵水溶液),得到产物,其为白色泡沫(120mg,59%)。¹H NMR(10:1比率的C11差向异构体,报告主要差向异构体,500MHz,CDC1₃) δ4.60-4.50(m,2H),4.27(t,J=5.9Hz,1H),3.87(d,J=3.5Hz,1H),3.77(s,3H),3.51(d,J=10.5Hz,1H),3.49-3.41(m,2H),3.32(t,J=6.5Hz,2H),3.25(qd,J=7.2,3.4Hz,1H),2.96(s,3H),2.91-2.87(m,1H),2.87-2.80(m,1H),2.80-2.71(m,2H),2.29(s,6H),2.02(dd,J=14.1,10.7Hz,1H),1.81(s,3H),1.79-1.74(m,1H),1.67(d,J=6.3Hz,3H),1.65(s,3H),1.63-1.51(m,5H),1.45(dd,J=14.2,1.9Hz,1H),1.42-1.33(m,3H),1.33-1.27(m,1H),1.25(d,J=6.0Hz,3H),1.25(s,3H),1.23(s,3H),1.07(d,J=7.0Hz,3H),1.07(d,J=7.4Hz,3H),1.03(t,J=7.4Hz,3H)。¹³C NMR(126MHz,CDC1₃) δ212.38,167.16,162.69,156.89,155.22,104.51,100.00,99.58,83.44,78.67,78.25,75.41,69.27,62.94,54.67,54.45,50.89,49.62,41.48,41.29,40.68,40.61,38.35,34.02,30.75,25.94,24.12,23.99,23.44,20.92,20.01,19.06,16.50,13.08,10.79,9.72。FTIR(净的),cm⁻¹:3443(br),2939(m),2096(s),1747(s),1720(s),1641(s),1265(s),1053(s),731(s);HRMS(ESI):计算值(C₃₉H₆₅N₅O₁₃+H)⁺:812.4652;实测值:812.4666。

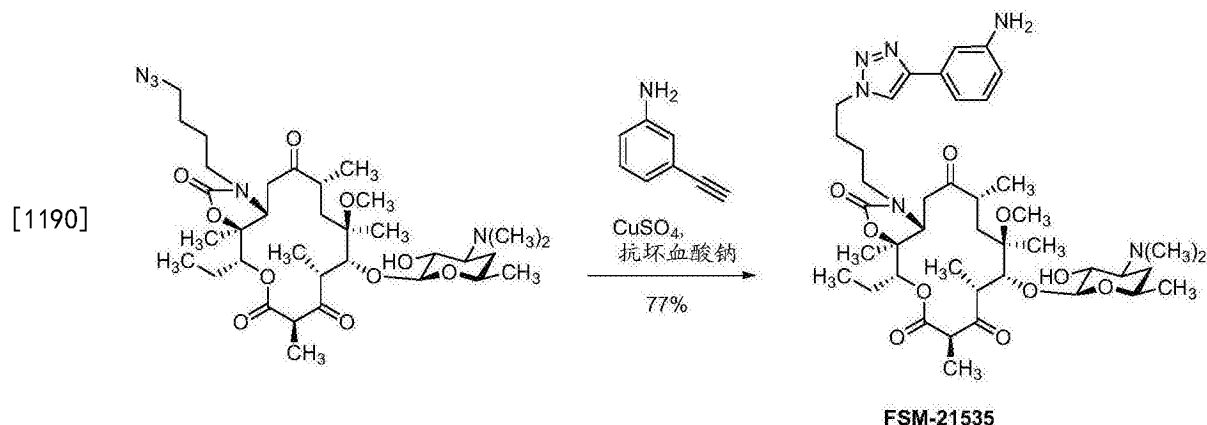


[1187] 将环状氨基甲酸酯(110mg,0.135mmol)通过共沸蒸馏(苯)干燥并溶于在50-mL烧瓶中的氯苯(13.5mL)中。该烧瓶配有干式回流冷凝器并通过19-号针将干燥的氩气鼓入该

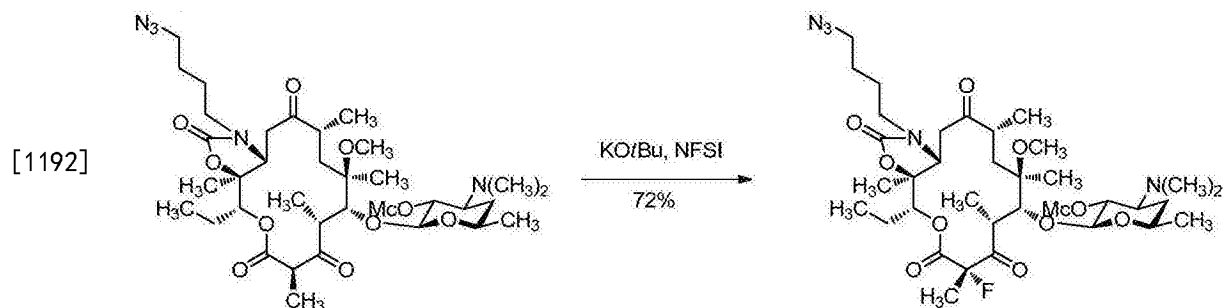
溶液持续10min。然后将该烧瓶浸入150-℃油浴中以维持温和回流该反应溶液。16h后,该反应溶液冷却至23℃并减压浓缩(旋转蒸发,10mmHg,40℃水浴)。将残余物用快速柱色谱纯化(2→3%甲醇-二氯甲烷+0.2→0.3%饱和氢氧化铵水溶液),得到该产物,其为白色泡沫(78mg,76%)。¹H NMR (500MHz,CDCl₃) δ4.94 (dd, J=9.1, 3.1Hz, 1H), 4.49 (dd, J=10.4, 7.6Hz, 1H), 4.39 (d, J=7.3Hz, 1H), 3.97 (d, J=10.1Hz, 1H), 3.84-3.81 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.71 (q, J=7.1Hz, 1H), 3.55-3.42 (m, 2H), 3.37-3.25 (m, 2H), 3.10-3.00 (m, 1H), 3.00-2.89 (m, 2H), 2.76-2.66 (m, 1H), 2.66-2.57 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.39 (dd, J=18.0, 9.3Hz, 1H), 2.26 (s, 6H), 2.01-1.88 (m, 1H), 1.78-1.66 (m, 4H), 1.66-1.47 (m, 4H), 1.43 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.28-1.24 (m, 1H), 1.22 (d, J=5.7Hz, 3H), 1.16 (d, J=7.0Hz, 6H), 0.89 (t, J=7.4Hz, 3H)。¹³C NMR (126MHz,CDCl₃) δ209.98, 203.32, 168.76, 156.80, 155.18, 101.78, 81.62, 81.09, 79.65, 78.57, 75.56, 69.18, 63.24, 59.95, 54.80, 51.52, 51.02, 49.70, 48.45, 43.69, 42.92, 40.72, 40.61, 36.60, 30.17, 26.09, 25.22, 23.52, 20.85, 19.15, 18.20, 18.00, 15.35, 14.83, 10.47。FTIR (净的), cm⁻¹: 2939 (m), 2096 (s), 1751 (s), 1712 (s), 1265 (s), 1053 (s), 993 (s), 731 (s); HRMS (ESI): 计算值 (C₃₆H₅₉N₅O₁₂+H)⁺: 754.4233; 实测值: 754.4257。



[1189] 将C10-去甲基-大环(29mg, 0.038mmol)在甲醇(1mL)中的溶液在23℃静置24h。然后将该溶液减压浓缩,得到该产物,其为白色泡沫(27mg, 100%)。¹H NMR (C2的8:1非对映异构体混合物,报道主要异构体,500MHz,cdcl₃) δ4.96 (dd, J=9.1, 3.2Hz, 1H), 4.31 (d, J=7.3Hz, 1H), 4.00 (d, J=10.3Hz, 1H), 3.86 (d, J=8.7Hz, 1H), 3.74 (q, J=7.0Hz, 1H), 3.61-3.38 (m, 3H), 3.38-3.24 (m, 2H), 3.17 (dd, J=10.2, 7.3Hz, 1H), 3.11-2.95 (m, 2H), 2.68-2.59 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.49-2.43 (m, 1H), 2.40 (dd, J=18.2, 9.6Hz, 1H), 2.27 (s, 6H), 2.03-1.91 (m, 1H), 1.87 (dd, J=14.4, 3.8Hz, 1H), 1.84-1.70 (m, 2H), 1.70-1.64 (m, 1H), 1.64-1.50 (m, 4H), 1.45 (d, J=7.1Hz, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.32 (d, J=7.0Hz, 3H), 1.23 (d, J=6.1Hz, 3H), 1.22-1.20 (m, 1H), 1.16 (d, J=7.0Hz, 3H), 0.91 (t, J=7.5Hz, 3H)。¹³C NMR (126MHz,CDCl₃) δ209.97, 203.53, 168.77, 156.89, 104.29, 82.46, 81.11, 79.71, 78.58, 70.32, 69.60, 65.78, 59.99, 51.62, 51.05, 49.70, 48.74, 43.78, 42.96, 41.20, 40.19, 36.54, 28.09, 26.12, 25.23, 23.56, 21.11, 19.13, 18.22, 17.98, 15.34, 15.28, 10.48。FTIR (净的), cm⁻¹: 3444 (br), 2970 (m), 2096 (s), 1747 (s), 1712 (m), 1070 (s), 908 (s), 731 (s); HRMS (ESI): 计算值 (C₃₄H₅₇N₅O₁₀+H)⁺: 696.4178; 实测值: 696.4194。

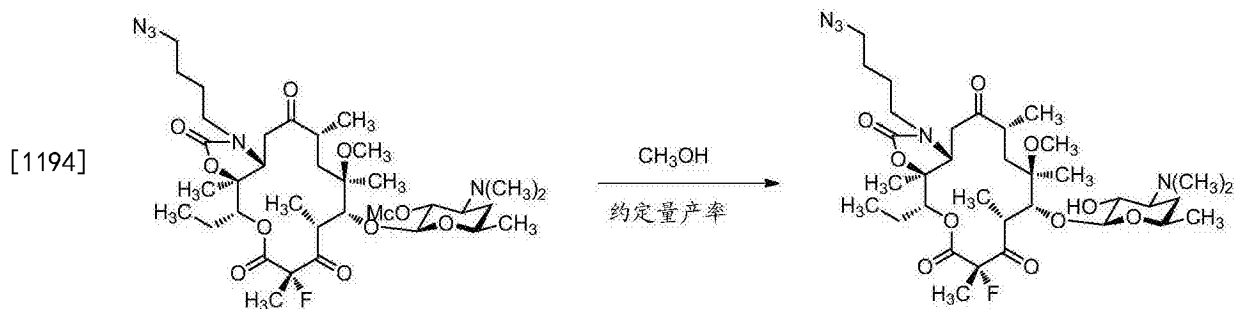


[1191] 在23℃,将3-乙炔基苯胺(13.6mg,0.116mmol,3.00当量)、抗坏血酸钠水溶液(0.10M,78μL,7.7μmol,0.20当量)和硫酸铜(II)水溶液(0.10M,19μL,1.9μmol,0.050当量)连续加至C10-去甲基-酮内酯-2'OH(27mg,39μmol)在1:1叔丁醇:水(0.8mL)中的溶液中。16h后,将该反应混合物分配于饱和碳酸氢钠水溶液(1mL)和二氯甲烷(1mL)之间。将水层分离并用二氯甲烷(2x1mL)进一步萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物用快速柱色谱纯化(2→3%甲醇-二氯甲烷+0.2→0.3%饱和氢氧化铵水溶液),得到产物,其为淡黄色固体(24.3mg,77%)。TLC(10%甲醇-二氯甲烷+1%饱和氢氧化铵水溶液): R_f =0.60(UV,p-茴香醛)。 ^1H NMR(500MHz, CDCl_3) δ 7.81(s,1H),7.24-7.09(m,3H),6.66(d, J =6.2Hz,1H),4.97(d, J =9.0Hz,1H),4.45(t, J =6.7Hz,2H),4.32(d, J =7.2Hz,1H),3.98(d, J =10.3Hz,1H),3.85(d, J =9.3Hz,1H),3.73(q, J =6.9Hz,1H),3.62-3.49(m,2H),3.24-3.14(m,1H),3.14-2.89(m,3H),2.67-2.55(m,1H),2.52(s,3H),2.49-2.43(m,1H),2.37(dd, J =18.6,9.2Hz,1H),2.30(s,6H),2.06-1.91(m,2H),1.89-1.63(m,7H),1.45(d, J =7.0Hz,3H),1.37(s,3H),1.31(s,3H),1.28(d, J =10.9Hz,3H),1.25(d, J =5.6Hz,3H),1.23-1.20(m,1H),1.10(d, J =6.8Hz,3H),0.92(t, J =7.4Hz,3H)。 ^{13}C NMR(126MHz, cdCl_3) δ 210.15,203.51,168.76,157.01,147.76,146.83,131.60,129.64,119.71,115.99,114.75,112.20,104.26,82.48,81.22,79.69,78.58,70.30,69.57,65.75,60.05,51.61,49.73,49.65,48.72,43.74,42.59,41.20,40.18,36.45,28.08,27.45,24.97,23.57,21.10,19.07,18.25,17.98,15.33,15.29,10.46。FTIR(净的), cm^{-1} :3365(br),2939(m),1747(s),1708(m),1163(s),1074(s),1049(s),995(s),731(s);HRMS(ESI):计算值($\text{C}_{42}\text{H}_{64}\text{N}_6\text{O}_{10}+\text{H}$) $^+$:813.4757;实测值:813.4764。



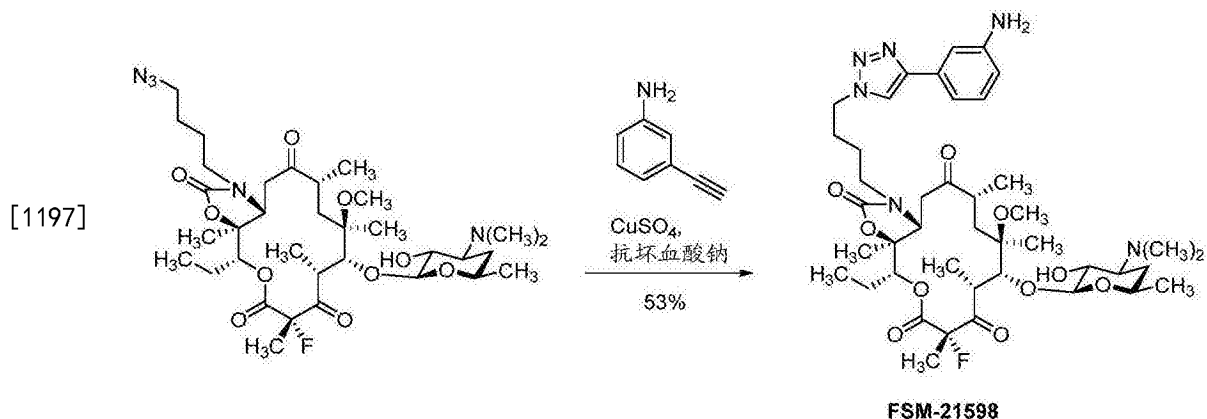
[1193] 在-78℃,通过注射器,将叔丁醇钾在THF中的溶液(1.0M,0.044mL,0.044mmol,1.1当量)滴加至C10-去甲基大环(30mg,0.040mmol,1当量)在THF(0.5mL)中的溶液中。将所得溶液在-78℃搅拌30min并温热至-20℃.5min后,将该溶液冷却至-78℃并通过注射器加入

N-氟苯磺酰亚胺 (13mg, 0.040mmol, 1.0当量) 在THF (0.5mL) 中的溶液。20min后, 加入饱和碳酸氢钠水溶液 (1mL) 和乙酸乙酯 (5mL)。并将该混合物温热至23℃。分离各层并将水层用乙酸乙酯 (2x5mL) 萃取。将合并的有机层用饱和氯化钠溶液洗涤并用硫酸钠干燥。将该干燥溶液减压浓缩并将残余物用快速柱色谱纯化 (2→3% 甲醇-二氯甲烷+0.2→0.3% 饱和氢氧化铵水溶液), 得到产物 (22mg, 72%), 其为白色泡沫。¹H NMR (500MHz, cdCl_3) δ 4.94 (dd, $J=8.2, 3.7\text{Hz}$, 1H), 4.50 (dd, $J=10.5, 7.6\text{Hz}$, 1H), 4.42 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 3.85 (d, $J=10.4\text{Hz}$, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.83-3.79 (m, 1H), 3.62-3.57 (m, 1H), 3.55-3.37 (m, 2H), 3.36-3.24 (m, 2H), 3.06 (d, $J=18.4\text{Hz}$, 1H), 2.76-2.67 (m, 2H), 2.65-2.56 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.42-2.33 (m, 1H), 2.26 (s, 6H), 2.06-1.90 (m, 2H), 1.75 (d, $J=21.4\text{Hz}$, 3H), 1.70-1.48 (m, 7H), 1.38 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.27-1.24 (m, 1H), 1.22 (d, $J=6.1\text{Hz}$, 3H), 1.18 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 6H), 0.95 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H)。HRMS (ESI): 计算值 ($\text{C}_{36}\text{H}_{58}\text{FN}_5\text{O}_{12}+\text{H}$)⁺: 772.4139; 实测值: 772.4155。



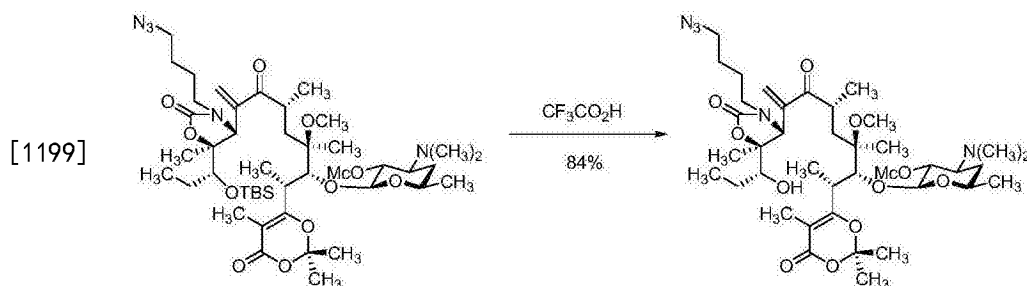
[1195] 将C10-去甲基-C2-氟-大环 (8.0mg, 10 μ mol) 在甲醇 (1mL) 中的溶液在23℃静置24h。然后将该溶液减压浓缩, 得到产物, 其为白色泡沫 (7.4mg, ~100%)。¹H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 4.94 (dd, $J=8.1, 3.8\text{Hz}$, 1H), 4.35 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 3.87 (d, $J=9.9\text{Hz}$, 1H), 3.82 (d, $J=9.7\text{Hz}$, 1H), 3.75-3.66 (m, 1H), 3.56-3.49 (m, 1H), 3.49-3.40 (m, 1H), 3.37-3.23 (m, 2H), 3.24-3.14 (m, 1H), 3.09 (d, $J=18.8\text{Hz}$, 1H), 3.04 (dd, $J=12.6, 4.1\text{Hz}$, 1H), 2.68-2.57 (m, 1H), 2.52-2.47 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.39 (dd, $J=18.7, 9.9\text{Hz}$, 1H), 2.28 (s, 6H), 2.05-1.93 (m, 2H), 1.93-1.81 (m, 2H), 1.75 (d, $J=21.4\text{Hz}$, 3H), 1.72-1.46 (m, 5H), 1.39 (s, 3H), 1.32 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.27-1.25 (m, 1H), 1.23 (d, $J=6.1\text{Hz}$, 3H), 1.17 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 3H), 0.96 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 3H)。

[1196] HRMS (ESI): 计算值 ($\text{C}_{34}\text{H}_{56}\text{FN}_5\text{O}_{10}+\text{H}$)⁺: 714.4084; 实测值: 714.4101。



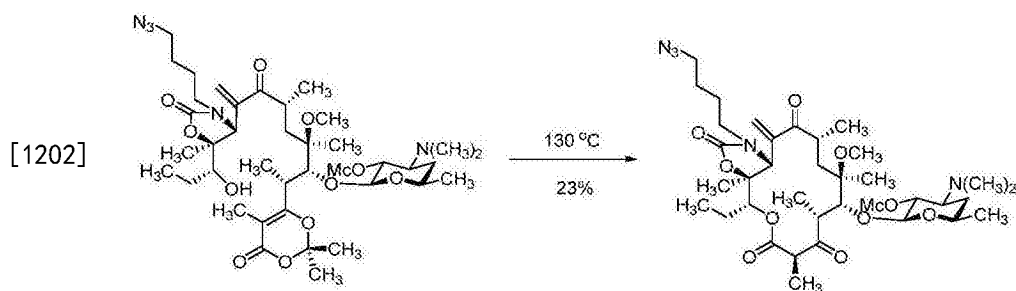
[1198] 在23℃, 将3-乙炔基苯胺 (3.5mg, 0.030mmol, 3.0当量)、抗坏血酸钠水溶液 (0.1M, 19 μ L, 1.9 μ mol, 0.20当量) 和硫酸铜 (II) 水溶液 (0.1M, 4.9 μ L, 0.49 μ mol, 0.050当量) 连续加

至C10-去甲基-C2-氟-酮内酯-2'OH (7.4mg, 10 μ mol) 在1:1叔丁醇:水 (0.2mL) 中的溶液中。16h后, 将反应混合物分配于饱和碳酸氢钠水溶液 (1mL) 和二氯甲烷 (1mL) 之间。将水层分离并用二氯甲烷 (2x1mL) 进一步萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物用快速柱色谱纯化 (2 $\rightarrow$ 3% 甲醇-二氯甲烷+0.2 $\rightarrow$ 0.3% 饱和氢氧化铵水溶液), 得到该产物, 其为淡黄色固体 (4.3mg, 53%)。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 7.81 (s, 1H), 7.26-7.13 (m, 3H), 6.68-6.61 (m, 1H), 4.96 (dd, J=8.1, 3.8Hz, 1H), 4.45 (dd, J=7.4, 6.2Hz, 2H), 4.36 (d, J=7.3Hz, 1H), 3.86 (d, J=9.8Hz, 1H), 3.81 (d, J=9.7Hz, 1H), 3.76-3.63 (m, 1H), 3.59-3.48 (m, 2H), 3.20 (dd, J=10.2, 7.3Hz, 1H), 3.09 (d, J=18.7Hz, 1H), 3.06-2.99 (m, 1H), 2.63-2.55 (m, 1H), 2.55-2.45 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.34 (dd, J=18.7, 9.9Hz, 1H), 2.29 (s, 6H), 2.09-1.81 (m, 4H), 1.77 (d, J=21.4Hz, 3H), 1.74-1.54 (m, 5H), 1.40 (s, 3H), 1.33 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.28-1.26 (m, 1H), 1.25 (d, J=6.1Hz, 3H), 1.11 (d, J=6.9Hz, 3H), 0.98 (t, J=7.5Hz, 3H)。¹³C NMR (126MHz, CDCl₃) δ 210.78, 202.42 (d, J=29.1Hz), 165.28 (d, J=23.4Hz), 157.08, 147.79, 146.83, 131.61, 129.66, 119.72, 116.03, 114.78, 112.21, 104.30, 96.39 (d, J=207.0Hz), 83.06, 81.30, 81.18, 79.02, 70.29, 69.55, 65.81, 60.66, 49.75, 48.90, 43.63, 42.68, 40.64, 40.22, 39.20, 36.22, 28.24, 27.48, 25.96 (d, J=23.2Hz), 25.04, 23.87, 21.12, 18.79, 17.87, 16.10, 15.25, 10.67。FTIR (净的), cm⁻¹: 3381 (br), 2974 (s), 2098 (s), 1753 (s), 1712 (s), 1267 (s), 1053 (s), 731 (s); HRMS (ESI): 计算值 (C₄₂H₆₃FN₆O₁₀+H)⁺: 831.4662; 实测值: 831.4668。

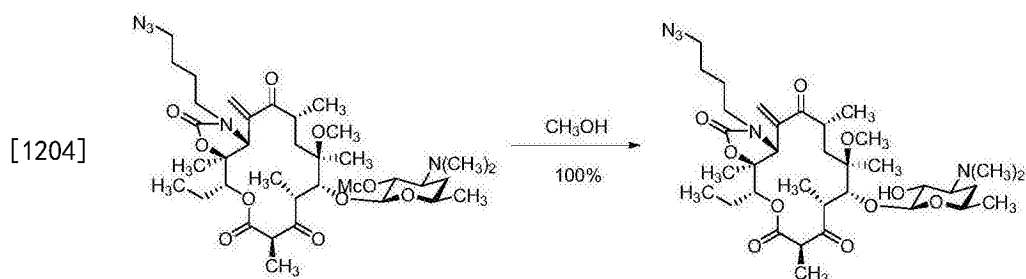


[1200] 在0 $^{\circ}$ C, 将三氟乙酸 (0.30mL, 3.9mmol, 56当量) 加至开链环外亚甲基 (65mg, 0.069mmol, 1当量) 在9:1二氯甲烷:水 (1.0mL) 中的溶液中。将该溶液温热至23 $^{\circ}$ C并在该温度搅拌20h。加入饱和碳酸氢钠水溶液 (10mL) 并将该混合物用二氯甲烷 (3x10mL) 萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥并将该干燥溶液减压浓缩。将残余物用快速柱色谱纯化 (2 $\rightarrow$ 3% 甲醇-二氯甲烷+0.2 $\rightarrow$ 0.3% 饱和氢氧化铵水溶液), 得到该产物, 其为白色泡沫 (48mg, 84%)。¹H NMR (500MHz, cdcl₃) δ 6.68 (br s, 1H), 5.91 (br s, 1H), 4.82 (br s, 1H), 4.60-4.49 (m, 2H), 3.84 (d, J=3.8Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.62-3.41 (m, 4H), 3.38-3.23 (m, 3H), 2.91 (s, 3H), 2.77 (ddd, J=12.3, 10.2, 4.4Hz, 1H), 2.74-2.64 (m, 1H), 2.32 (s, 6H), 1.82 (s, 3H), 1.81-1.74 (m, 2H), 1.67 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 1.70-1.52 (m, 6H), 1.45 (d, J=13.1Hz, 1H), 1.35 (dd, J=23.8, 12.6Hz, 1H), 1.26 (d, J=6.1Hz, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.13-1.04 (m, 12H)。

[1201] ¹³C NMR (126MHz, cdcl₃) δ 205.60, 167.23, 162.76, 157.55, 155.27, 141.72, 127.44, 104.41, 100.18, 99.71, 84.33, 78.89, 78.22, 77.57, 75.41, 69.24, 62.93, 58.17, 50.76, 49.63, 41.67, 40.60, 38.05, 34.58, 34.34, 30.82, 25.98, 25.94, 23.99, 23.97, 23.44, 20.95, 20.25, 17.48, 13.08, 10.91, 9.58。HRMS (ESI): 计算值 (C₄₀H₆₅N₅O₁₃+H)⁺: 824.4652; 实测值: 824.4672。

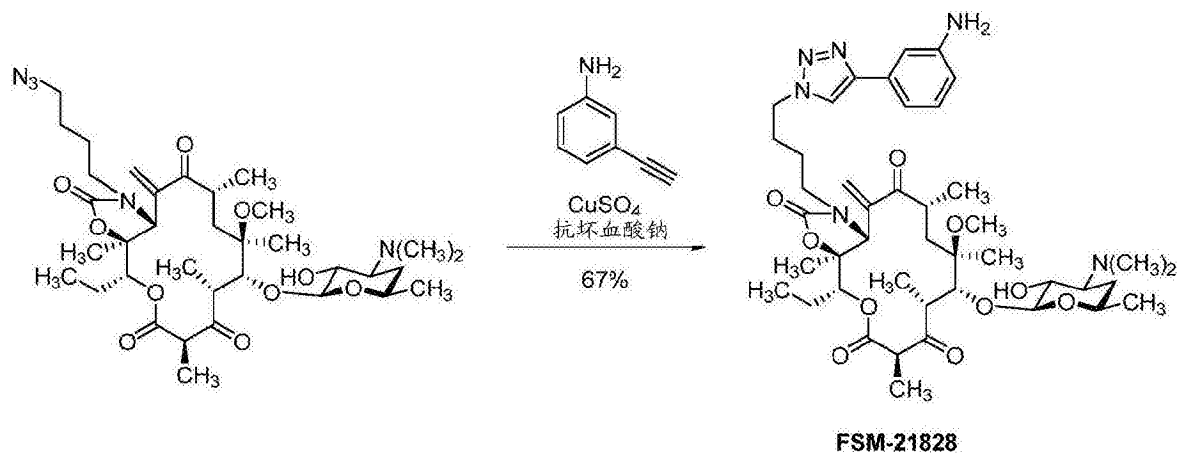


[1203] 在200-mL烧瓶中,将C10-甲基大环化前体(70mg,0.085mmol)溶于氯苯(85mL)中。该烧瓶配有干式回流冷凝器。通过19-号针将干燥的氩气鼓入该溶液中持续10min。然后将该烧瓶浸入预热至150℃的油浴中以温和回流该反应溶液。16h后,将该加热浴移去并将该溶液冷却至23℃。将该冷却的溶液减压浓缩(旋转蒸发,~10mmHg,40℃水浴)并将残余物用快速柱色谱纯化(2→3%甲醇-二氯甲烷+0.2→0.3%饱和氢氧化铵水溶液),得到该产物,其为白色泡沫(15mg,23%)。¹H NMR(C2的17:1非对映异构体混合物,报道主要异构体,500MHz,cdcl₃) δ6.03(s,1H),5.53(s,1H),4.93(dd,J=11.0,1.9Hz,1H),4.52(dd,J=10.6,7.5Hz,1H),4.37(d,J=7.5Hz,1H),4.19(d,J=8.8Hz,1H),4.01(q,J=7.0Hz,1H),3.95(s,1H),3.81(s,3H),3.60-3.44(m,2H),3.41-3.17(m,3H),2.97-2.86(m,1H),2.75(s,3H),2.75-2.60(m,1H),2.42-2.31(m,1H),2.29(s,6H),1.96-1.86(m,1H),1.86-1.51(m,8H),1.47(d,J=7.1Hz,3H),1.40(s,3H),1.28(s,3H),1.25(d,J=6.1Hz,3H),1.23-1.21(m,1H),1.18(d,J=6.9Hz,6H),0.92(t,J=7.3Hz,3H)。¹³C NMR(C2的17:1非对映异构体混合物,报道主要异构体,126MHz,cdcl₃) δ206.87,205.57,171.25,156.81,155.22,145.01,120.69,101.66,83.33,77.79,77.59,75.65,69.06,63.26,63.08,54.83,51.09,50.81,50.42,49.04,42.74,41.46,40.62,38.97,30.47,26.13,25.05,21.55,21.49,20.91,20.14,18.52,16.20,13.96,10.33。FTIR(净的),cm⁻¹:2974(m),2098(m),1753(s),1456(m),1267(s),1057(s)。HRMS(ESI):计算值(C₃₇H₅₉N₅O₁₃+H)⁺:782.4182;实测值:782.4186。

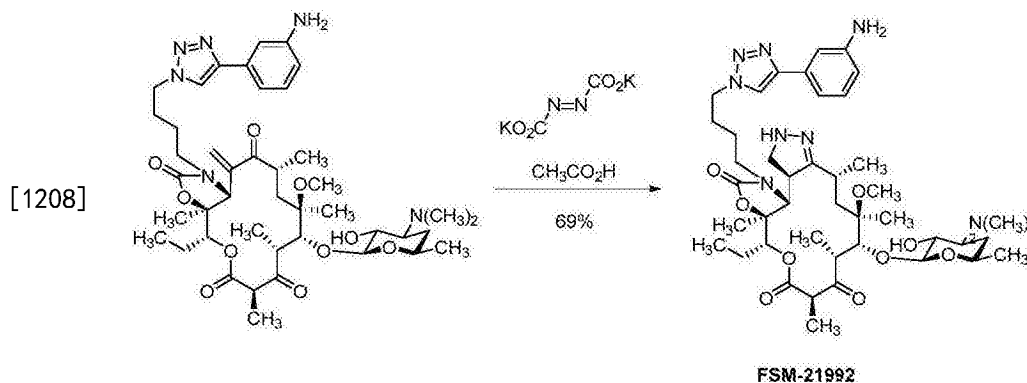


[1205] 将环外亚甲基-大环(15mg,0.020mmol)在甲醇(1mL)中的溶液在23℃静置24h。然后将该溶液减压浓缩,得到该产物,其为白色泡沫(14mg,100%)。¹H NMR(500MHz,cdcl₃) δ6.02(s,1H),5.52(s,1H),4.94(dd,J=10.9,1.7Hz,1H),4.28(d,J=7.3Hz,1H),4.20(d,J=9.0Hz,1H),4.04(q,J=7.0Hz,1H),3.97(s,1H),3.62-3.47(m,2H),3.47-3.38(m,1H),3.38-3.23(m,2H),3.18(dd,J=10.2,7.3Hz,1H),3.00-2.86(m,1H),2.76(s,3H),2.73-2.61(m,1H),2.57-2.42(m,2H),2.28(s,6H),1.95-1.85(m,1H),1.85-1.75(m,1H),1.75-1.51(m,7H),1.48(d,J=7.1Hz,3H),1.40(s,3H),1.33(d,J=7.5Hz,3H),1.30(s,3H),1.28-1.25(m,1H),1.24(d,J=6.1Hz,3H),1.17(d,J=6.9Hz,3H),0.92(t,J=7.4Hz,3H)。¹³C NMR(126MHz,cdcl₃) δ206.40,205.92,171.31,156.84,145.10,120.54,104.20,83.34,78.44,77.82,77.17,70.43,69.44,65.73,63.23,51.03,50.81,50.47,49.24,42.75,

41.69, 40.22, 39.01, 30.30, 29.67, 28.29, 26.14, 25.01, 21.55, 21.47, 21.16, 20.15, 18.66, 16.25, 14.45, 10.32。FTIR (净的), cm^{-1} : 3454 (br), 2937 (m), 2098 (m), 1753 (s), 1458 (m), 1161 (s), 1053 (s)。HRMS (ESI): 计算值 $(\text{C}_{35}\text{H}_{57}\text{N}_5\text{O}_{10}+\text{H})^+$: 708.4178; 实测值: 708.4195。
[1206]



[1207] 将3-乙炔基苯胺 (7.0mg, 0.059mmol, 3.0当量)、抗坏血酸钠水溶液 (0.10M, 40 μL , 4.0 μmol , 0.20当量) 和硫酸铜 (II) 水溶液 (0.10M, 10 μL , 1.0 μmol , 0.050当量) 相继加至C10-亚甲基大环 (14mg, 0.020mmol, 1当量) 在1:1叔丁醇:水 (0.2mL) 的搅拌溶液中。16h后, 将该反应混合物分配于二氯甲烷 (1mL) 和饱和碳酸氢钠水溶液 (1mL) 之间。将水层用二氯甲烷 (2x1mL) 萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥并将该干燥溶液减压浓缩。将残余物用制备型薄层色谱纯化 (10% 甲醇-二氯甲烷+1% 饱和氢氧化铵溶液), 得到FSM-21828, 其为白色固体 (11mg, 67%)。 ^1H NMR (C2的10:1非对映异构体混合物, 报道主要异构体, 500MHz, cdCl_3) δ 7.80 (s, 1H), 7.32-7.29 (m, 1H), 7.24-7.19 (m, 2H), 6.71-6.62 (m, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.51 (s, 1H), 4.94 (dd, $J=10.9, 1.7\text{Hz}$, 1H), 4.51-4.33 (m, 2H), 4.28 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 4.18 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 4.06 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 3.98 (s, 1H), 3.80 (br s, 2H), 3.60-3.48 (m, 2H), 3.48-3.37 (m, 1H), 3.18 (dd, $J=10.2, 7.3\text{Hz}$, 1H), 3.00-2.86 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.74-2.68 (m, 1H), 2.55-2.41 (m, 2H), 2.28 (s, 6H), 2.03-1.56 (m, 9H), 1.49 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.33 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.27-1.25 (m, 1H), 1.23 (d, $J=6.1\text{Hz}$, 3H), 1.16 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 3H), 0.92 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H)。 ^{13}C NMR (C2的10:1非对映异构体混合物, 报道主要异构体, 126MHz, cdCl_3) δ 206.32, 205.97, 171.49, 157.00, 147.84, 146.88, 144.85, 131.59, 129.67, 120.70, 119.78, 116.04, 114.76, 112.31, 104.26, 83.50, 78.46, 77.84, 70.43, 69.47, 65.75, 63.22, 51.13, 50.50, 49.54, 49.27, 42.19, 41.68, 40.23, 38.93, 28.27, 27.40, 24.88, 21.55, 21.48, 21.17, 20.13, 18.71, 16.25, 14.44, 10.38。FTIR (净的), cm^{-1} : 3360 (br), 2972 (m), 1753 (s), 1458 (m), 1109 (s), 1049 (s), 734 (s)。HRMS (ESI): 计算值 $(\text{C}_{43}\text{H}_{64}\text{N}_6\text{O}_{10}+\text{H})^+$: 825.4757; 实测值: 825.4764。



[1209] 在23℃,将偶氮二甲酸钾(2.3mg,0.012mmol,5.0当量)加至FSM-21828(2.0mg,2.4 μmol,1当量)在甲醇(0.1mL)中的溶液中。在23℃,滴加乙酸(0.6 μL,10 μmol,4.0当量)在甲醇(0.1mL)中的溶液。2h后,将该反应溶液减压浓缩。将残余物用快速柱色谱纯化(5%甲醇-二氯甲烷+0.5%饱和氢氧化铵水溶液),得到该产物,其为无色膜(1.4mg,69%)。

[1210] ^1H NMR (500MHz, cdcl_3) δ 7.80 (s, 1H), 7.22-7.12 (m, 3H), 6.67 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 5.36 (br s, 1H), 4.99 (dd, $J=9.7, 2.8\text{Hz}$, 1H), 4.47 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 4.32-4.24 (m, 2H), 4.11 (s, 1H), 3.85 (q, $J=6.7\text{Hz}$, 1H), 3.77 (br s, 2H), 3.70-3.48 (m, 3H), 3.29-3.21 (m, 1H), 3.18 (dd, $J=10.1, 7.3\text{Hz}$, 1H), 3.14-2.98 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.82 (dt, $J=10.7, 5.7\text{Hz}$, 1H), 2.66-2.55 (m, 1H), 2.50-2.41 (m, 1H), 2.28 (s, 6H), 2.08-1.90 (m, 1H), 1.77-1.49 (m, 8H), 1.47 (s, 3H), 1.46 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.37 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.34 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 3H), 1.32 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 3H), 1.30-1.28 (m, 1H), 1.27 (s, 3H), 0.91 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H)。HRMS (ESI): 计算值 $(\text{C}_{43}\text{H}_{66}\text{N}_8\text{O}_9+\text{H})^+$: 839.5026; 实测值: 839.5030。

[1211] 生物筛选

[1212] 收集了新的大环内脂的MIC数据,该平台已经产生了抗21种枯草芽孢杆菌、大肠杆菌、金黄色葡萄球菌、肺炎链球菌和流感嗜血菌的独特菌株,包括数种多药耐药菌株,特别关注的是耐大环内酯机制(见上)。阿奇霉素(Azithro)和索利霉素(Solithro)包括在内作为在很多情况下的对照大环内酯。使用了用于肉汤稀释MIC测定的CLSI标准操作。示例性的本发明大环内酯的数据见于表B1-B13。一些类似物在所有细菌的菌株中特别是在抗具有外排(mef、msr)和甲基化酶(erm)基因型的金黄色葡萄球菌和肺炎链球菌方面显示出比阿奇霉素更高的活性,所述基因型是在美国和欧洲的两种最常见的耐大环内酯形式(ermA/B=核糖体甲基化, mefA, msrA=大环内酯外排)。这些基因型可为组成性的或可诱导的。

[1213] 未来,将在双重系统中对所有全合成的大环内酯进行评价,包括对抗金黄色葡萄球菌和肺炎链球菌的大环内酯敏感菌株的最初内部筛选。然后将抗这些细菌菌株具有阈值活性(4 μg/mL或更低的MIC)的大环内酯递交至抗全组细菌的第二重分析(16个菌株,革兰氏阳性和革兰氏阴性生物,包括耐大环内酯菌株)。又经几轮优化(合成、MIC测定)后,表现出非常具有前景的抗微生物活性(特别是抗耐药菌株的活性)的大环内酯,可在啮齿动物感染模型中进行进一步评价。

[1214] 表B1.

[1215]

	菌种	菌株或基因型	Azithro	Solithro	FSM-11561	FSM-11563	FSM-11559	FSM-11562
革兰氏阳性	金黄色葡萄球菌	ATCC 29213	1	0.125	0.0625	0.0625	0.125	0.0625
	金黄色葡萄球菌	MRSA: USA300	32	1	0.5	0.125	4	1
	金黄色葡萄球菌	MRSA: USA100	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32
	金黄色葡萄球菌	erm A基因型	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32
	金黄色葡萄球菌	USA600, GISA	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32
	肺炎链球菌	ATCC 49619	< 0.03125	< 0.03125	≤ 0.03125	≤ 0.03125	≤ 0.03125	≤ 0.03125
	肺炎链球菌	mef A基因型	0.25	< 0.03125	≤ 0.03125	≤ 0.03125	≤ 0.03125	≤ 0.03125
	肺炎链球菌	mef A基因型	4	0.125	0.0625	≤ 0.03125	0.125	0.0625
	肺炎链球菌	erm B + tet(M,O)基因型	< 0.03125	< 0.03125	≤ 0.03125	≤ 0.03125	≤ 0.03125	≤ 0.03125
	肺炎链球菌	erm B + mef A基因型	> 32	0.25	0.125	≤ 0.03125	1	0.25
	酿脓链球菌	ATCC 19615	< 0.03125	< 0.03125	≤ 0.03125	≤ 0.03125	≤ 0.03125	≤ 0.03125
	酿脓链球菌	抗大环内酯	2	0.0625	0.0625	≤ 0.03125	0.125	0.125
	粪肠球菌	ATCC 29212	4	< 0.03125	≤ 0.03125	≤ 0.03125	≤ 0.03125	≤ 0.03125
	粪肠球菌	抗万古霉素	> 32	32	32	4	> 32	> 32
革兰氏阴性	大肠杆菌	ATCC 25922	4	32	16	16	> 32	16
	大肠杆菌	NDM-1	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32
	大肠杆菌	TEM-1	1	32	8	16	32	16
	大肠杆菌	CTX-M-14	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32
	鲍曼不动杆菌	ATCC 19606	16	8	4	4	16	8
	鲍曼不动杆菌	抗亚胺培南	8	4	2	4	32	8
	鲍曼不动杆菌	染色体C类	32	8	4	2	16	8
	鲍曼不动杆菌	IMP-4	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32
	肺炎克雷伯菌	ATCC 10031	4	8	2	4	4	4
	肺炎克雷伯菌	KPC-2	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32
	肺炎克雷伯菌	TEM-10	8	> 32	32	32	> 32	32
	肺炎克雷伯菌	SHV-12	16	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32
	绿脓杆菌	ATCC 27853	> 32	> 32	32	32	> 32	> 32
	绿脓杆菌	HPA101-1477	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32
	流行性感胃杆菌	Erythro >4, Azithro 1	0.125	2	2	4	4	2
	流行性感胃杆菌	ATCC49247	0.5	4	2	2	4	4

[1216] 表B2.

[1217]

	菌种	菌株或基因型	FSM-100364	FSM-100407	FSM-100239	FSM-100240	FSM-100341	FSM-100383
革兰氏阳性	金黄色葡萄球菌	ATCC 29213	< 0.03125	< 0.03125	≤ 0.03125	≤ 0.03125	< 0.03125	< 0.03125
	金黄色葡萄球菌	MRSA: USA300	2	0.5	0.25	1	2	0.5
	金黄色葡萄球菌	MRSA: USA100	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32
	金黄色葡萄球菌	erm A基因型	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32
	金黄色葡萄球菌	USA600, GISA	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32
	肺炎链球菌	ATCC 49619	< 0.03125	< 0.03125	≤ 0.03125	≤ 0.03125	< 0.03125	< 0.03125

[1218]

革兰氏阴性	肺炎链球菌	mef A基因型	< 0.03125	< 0.03125	≤ 0.03125	≤ 0.03125	< 0.03125	< 0.03125
	肺炎链球菌	mef A基因型	0.25	< 0.03125	≤ 0.03125	0.25	< 0.03125	< 0.03125
	肺炎链球菌	erm B + tet(M,O)基因型	< 0.03125	< 0.03125	≤ 0.03125	≤ 0.03125	< 0.03125	< 0.03125
	肺炎链球菌	erm B + mef A基因型	0.125	< 0.03125	0.0625	0.125	0.25	< 0.03125
	酿脓链球菌	ATCC 19615	< 0.03125	< 0.03125	≤ 0.03125	≤ 0.03125	< 0.03125	< 0.03125
	酿脓链球菌	抗大环内酯	< 0.03125	< 0.03125	≤ 0.03125	0.25	< 0.03125	< 0.03125
	粪肠球菌	ATCC 29212	< 0.03125	< 0.03125	≤ 0.03125	≤ 0.03125	< 0.03125	< 0.03125
	粪肠球菌	抗万古霉素	> 32	16	16	8	> 32	> 32
	大肠杆菌	ATCC 25922	16	16	16	> 32	> 32	8
	大肠杆菌	NDM-1	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32	32
	大肠杆菌	TEM-1	> 32	> 32	16	32	32	16
	大肠杆菌	CTX-M-14	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32
	鲍曼不动杆菌	ATCC 19606	8	8	8	32	16	4
	鲍曼不动杆菌	抗亚胺培南	4	8	4	32	16	8
	鲍曼不动杆菌	染色体C类	8	8	2	16	32	8
	鲍曼不动杆菌	IMP-4	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32
	肺炎克雷伯菌	ATCC 10031	8	4	4	4	8	2
	肺炎克雷伯菌	KPC-2	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32
	肺炎克雷伯菌	TEM-10	32	32	32	32	32	16
	肺炎克雷伯菌	SHV-12	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32
	绿脓杆菌	ATCC 27853	> 32	32	> 32	> 32	> 32	> 32
	绿脓杆菌	HPA101-1477	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32
	流行性感胃杆菌	Erythro >4, Azithro 1	0.5	1	1	1	1	0.5
	流行性感胃杆菌	ATCC49247	2	1	1	1	1	0.5

[1219] 表B3.

[1220]

	菌种	菌株或基因型	Azithro	Solithro	FSM-11561	FSM-11563	FSM-100371	FSM-100389	FSM-100376	FSM-100386	FSM-100421
革兰氏阳性	金黄色葡萄球菌	ATCC 29213	1	0.125	0.0625	0.0625	< 0.03125	< 0.03125	< 0.03125	< 0.03125	0.0625
	金黄色葡萄球菌	MRSA: USA300	32	1	0.5	0.125	4	2	8	4	2
	金黄色葡萄球菌	MRSA: USA100	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32
	金黄色葡萄球菌	erm A基因型	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32
	金黄色葡萄球菌	USA600, GISA	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32
	肺炎链球菌	ATCC 49619	< 0.03125	< 0.03125	< 0.03125	< 0.03125	< 0.03125	< 0.03125	< 0.03125	< 0.03125	< 0.03125
	肺炎链球菌	mef A基因型	0.25	< 0.03125	≤ 0.03125	≤ 0.03125	< 0.03125	< 0.03125	< 0.03125	< 0.03125	< 0.03125
	肺炎链球菌	mef A基因型	4	0.125	0.0625	≤ 0.03125	0.125	< 0.03125	< 0.03125	0.0625	0.0625
	肺炎链球菌	erm B + tet(M,O)基因型	< 0.03125	< 0.03125	≤ 0.03125	≤ 0.03125	< 0.03125	< 0.03125	< 0.03125	< 0.03125	< 0.03125
	肺炎链球菌	erm B + tet(M,O)基因型	< 0.03125	< 0.03125	≤ 0.03125	≤ 0.03125	< 0.03125	< 0.03125	< 0.03125	< 0.03125	< 0.03125

[1221]

革兰氏阴性	肺炎链球菌	erm B + mef A基 因型	> 32	0.25	0.125	≤ 0.03125	0.25	0.0625	0.25	0.25	< 0.03125
	酿脓链球菌	ATCC 19615	< 0.03125	< 0.03125	≤ 0.03125	≤ 0.03125	< 0.03125	< 0.03125	< 0.03125	< 0.03125	< 0.03125
	酿脓链球菌	抗大环 内脂	2	0.0625	0.0625	≤ 0.03125	0.0625	< 0.03125	< 0.03125	0.0625	< 0.03125
	粪肠球菌	ATCC 29212	4	< 0.03125	≤ 0.03125	≤ 0.03125	< 0.03125	< 0.03125	< 0.03125	< 0.03125	< 0.03125
	粪肠球菌	抗万古 霉素	> 32	32	32	4	> 32	> 32	> 32	> 32	32
	大肠杆菌	ATCC 25922	4	32	16	16	> 32	32	8	16	32
	大肠杆菌	NDM-1	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32
	大肠杆菌	TEM-1	1	32	8	16	> 32	32	16	16	32
	大肠杆菌	CTX-M- 14	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32
	鲍曼不动杆菌	ATCC 19606	16	8	4	4	16	16	16	32	16
	鲍曼不动杆菌	抗亚胺 培南	8	4	2	4	> 32	16	32	> 32	16
	鲍曼不动杆菌	染色体C 类	32	8	4	2	32	32	16	32	32
	鲍曼不动杆菌	IMP-4	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32
	肺炎克雷伯菌	ATCC 10031	4	8	2	4	8	4	8	8	4
	肺炎克雷伯菌	KPC-2	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32
	肺炎克雷伯菌	TEM-10	8	> 32	32	32	> 32	> 32	32	> 32	32
	肺炎克雷伯菌	SHV-12	16	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32
	绿脓杆菌	ATCC 27853	> 32	> 32	32	32	> 32	> 32	32	> 32	> 32
	绿脓杆菌	HPA101- 1477	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32
	流行性感冒杆菌	Erythro >4 Azithro 1	0.125	2	2	4	2	1	1	2	1
	流行性感冒杆菌	ATCC49 247	0.5	4	2	2	2	1	1	4	2

[1222] 表B4.

[1223]

	菌种	菌株或基因型	Azithro	Solithro	FSM-100239	FSM-100426	FSM-100423
革兰氏阳性	金黄色葡萄球菌	ATCC 29213	1	0.125	≤ 0.03125	0.0625	0.125
	金黄色葡萄球菌	MRSA: USA300	32	1	0.25	0.5	> 32
	金黄色葡萄球菌	MRSA: USA100	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32
	金黄色葡萄球菌	erm A基因型	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32
	金黄色葡萄球菌	USA600, GISA	> 32	> 32	> 32	32	> 32
	肺炎链球菌	ATCC 49619	< 0.03125	< 0.03125	≤ 0.03125	< 0.03125	< 0.03125
	肺炎链球菌	mef A基因型	0.25	< 0.03125	≤ 0.03125	< 0.03125	< 0.03125
	肺炎链球菌	mef A基因型	4	0.125	≤ 0.03125	< 0.03125	< 0.03125
	肺炎链球菌	erm B + tet(M,O)基因型	< 0.03125	< 0.03125	≤ 0.03125	< 0.03125	< 0.03125
	肺炎链球菌	erm B + mef A基因型	> 32	0.25	0.0625	< 0.03125	0.0625
	酿脓链球菌	ATCC 19615	< 0.03125	< 0.03125	≤ 0.03125	< 0.03125	< 0.03125
	肺炎链球菌	ATCC 49619	< 0.03125	< 0.03125	≤ 0.03125	< 0.03125	< 0.03125

[1224]

革兰氏阴性	酿脓链球菌	抗大环内酯	2	0.0625	≤0.03125	<0.03125	≤0.03125
	粪肠球菌	ATCC 29212	4	<0.03125	≤0.03125	<0.03125	≤0.03125
	粪肠球菌	抗万古霉素	>32	32	16	8	>32
	大肠杆菌	ATCC 25922	4	32	16	32	>32
	大肠杆菌	NDM-1	>32	>32	>32	>32	>32
	大肠杆菌	TEM-1	1	32	16	>32	>32
	大肠杆菌	CTX-M-14	>32	>32	>32	>32	>32
	鲍曼不动杆菌	ATCC 19606	16	8	8	16	32
	鲍曼不动杆菌	抗亚胺培南	8	4	4	8	32
	鲍曼不动杆菌	染色体C类	32	8	2	32	32
	鲍曼不动杆菌	IMP-4	>32	>32	>32	>32	>32
	肺炎克雷伯菌	ATCC 10031	4	8	4	8	16
	肺炎克雷伯菌	KPC-2	>32	>32	>32	>32	>32
	肺炎克雷伯菌	TEM-10	8	>32	32	>32	>32
	肺炎克雷伯菌	SHV-12	16	>32	>32	>32	>32
	绿脓杆菌	ATCC 27853	>32	>32	>32	>32	>32
	绿脓杆菌	HPA101-1477	>32	>32	>32	>32	>32
	流行性感胃杆菌	Erythro >4, Azithro 1	0.125	2	1	4	4
	流行性感胃杆菌	ATCC49247	0.5	4	1	4	2

[1225] 表B5.

[1226]

	菌种	菌株或基因型	FSM-100431	FSM-100427	FSM-100433	FSM-100429	FSM-100428	FSM-100434
革兰氏阳性	金黄色葡萄球菌	ATCC 29213	0.125	<0.03125	0.5	0.125	<0.03125	0.25
	金黄色葡萄球菌	MRSA: USA300	>32	0.5	>32	>32	4	>32
	金黄色葡萄球菌	MRSA: USA100	>32	>32	>32	>32	>32	>32
	金黄色葡萄球菌	erm A基因型	>32	>32	>32	>32	>32	>32
	金黄色葡萄球菌	USA600, GISA	>32	32	>32	>32	>32	>32
	肺炎链球菌	ATCC 49619	<0.03125	<0.03125	<0.03125	<0.03125	<0.03125	<0.03125
	肺炎链球菌	mef A基因型	<0.03125	<0.03125	<0.03125	<0.03125	<0.03125	<0.03125
	肺炎链球菌	mef A基因型	<0.03125	<0.03125	<0.03125	0.0625	<0.03125	0.125
	肺炎链球菌	erm B + tet(M,O)基因型	<0.03125	<0.03125	<0.03125	<0.03125	<0.03125	<0.03125
	肺炎链球菌	erm B + mef A基因型	8	<0.03125	2	>32	0.0625	1
	酿脓链球菌	ATCC 19615	<0.03125	<0.03125	<0.03125	<0.03125	<0.03125	<0.03125
	酿脓链球菌	抗大环内酯	<0.03125	<0.03125	<0.03125	<0.03125	<0.03125	<0.03125
	粪肠球菌	ATCC 29212	<0.03125	<0.03125	0.0625	<0.03125	<0.03125	<0.03125
	粪肠球菌	抗万古霉素	>32	8	>32	>32	>32	>32
革兰氏阴性	大肠杆菌	ATCC 25922	>32	32	>32	>32	32	>32
	大肠杆菌	NDM-1	>32	>32	>32	>32	>32	>32
	大肠杆菌	TEM-1	>32	32	>32	>32	32	>32
	大肠杆菌	CTX-M-14	>32	>32	>32	>32	>32	>32
	鲍曼不动杆菌	ATCC 19606	16	16	>32	>32	16	16
	鲍曼不动杆菌	抗亚胺培南	16	8	>32	32	16	16

[1227]

鲍曼不动杆菌	染色体C类	8	16	> 32	32	16	16
鲍曼不动杆菌	IMP-4	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32
肺炎克雷伯菌	ATCC 10031	32	4	> 32	32	16	32
肺炎克雷伯菌	KPC-2	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32
肺炎克雷伯菌	TEM-10	> 32	32	> 32	> 32	32	> 32
肺炎克雷伯菌	SHV-12	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32
绿脓杆菌	ATCC 27853	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32
绿脓杆菌	HPA101-1477	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32
流行性感冒杆菌	Erythro >4, Azithro 1	> 32	2	> 32	> 32	2	> 32
流行性感冒杆菌	ATCC49247	> 32	2	> 32	> 32	4	> 32

[1228] 表B6.

[1229]

	菌种	菌株或基因型	Azithro	Solithro	FSM-21535	FSM-21598	FSM-21828	FSM-100432
革兰氏阳性	金黄色葡萄球菌	ATCC 29213	1	0.125	16	32	4	1
	金黄色葡萄球菌	MRSA: USA300	32	1	32	32	> 32	> 32
	金黄色葡萄球菌	MRSA: USA100	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32
	金黄色葡萄球菌	erm A基因型	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32
	金黄色葡萄球菌	USA600, GISA	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32
	肺炎链球菌	ATCC 49619	< 0.03125	< 0.03125	≤ 0.03125	≤ 0.03125	≤ 0.03125	< 0.03125
	肺炎链球菌	mef A基因型	0.25	< 0.03125	0.0625	≤ 0.03125	0.0625	0.125
	肺炎链球菌	mef A基因型	4	0.125	0.5	0.25	0.5	0.5
	肺炎链球菌	erm B + tet(M,O)基因型	< 0.03125	< 0.03125	≤ 0.03125	≤ 0.03125	≤ 0.03125	< 0.03125
	肺炎链球菌	erm B + mef A基因型	> 32	0.25	8	8	32	2
	酿脓链球菌	ATCC 19615	< 0.03125	< 0.03125	≤ 0.03125	≤ 0.03125	≤ 0.03125	< 0.03125
	酿脓链球菌	抗大环内脂	2	0.0625	0.5	0.25	0.5	0.0625
	粪肠球菌	ATCC 29212	4	< 0.03125	≤ 0.03125	≤ 0.03125	1	0.125
	粪肠球菌	抗万古霉素	> 32	32	> 32	> 32	> 32	> 32
革兰氏阴性	大肠杆菌	ATCC 25922	4	32	> 32	> 32	> 32	> 32
	大肠杆菌	NDM-1	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32
	大肠杆菌	TEM-1	1	32	> 32	> 32	> 32	> 32
	大肠杆菌	CTX-M-14	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32
	鲍曼不动杆菌	ATCC 19606	16	8	> 32	> 32	> 32	> 32
	鲍曼不动杆菌	抗亚胺培南	8	4	> 32	> 32	> 32	> 32
	鲍曼不动杆菌	染色体C类	32	8	> 32	32	> 32	> 32
	鲍曼不动杆菌	IMP-4	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32
	肺炎克雷伯菌	ATCC 10031	4	8	4	8	16	32
	肺炎克雷伯菌	KPC-2	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32
	肺炎克雷伯菌	TEM-10	8	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32
	肺炎克雷伯菌	SHV-12	16	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32
	绿脓杆菌	ATCC 27853	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32
	绿脓杆菌	HPA101-1477	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32
	流行性感冒杆菌	Erythro >4, Azithro 1	0.125	2	8	8	16	8
	流行性感冒杆菌	ATCC49247	0.5	4	4	4	16	8

[1230] 表B7.

[1231]

	菌种	菌株编号	基因型	FSM-100563	FSM-100566	FSM-100551	FSM-100573
革兰氏阳性	金黄色葡萄球菌	MP-12	ATCC29213	0.06	0.06	0.06	0.06
	金黄色葡萄球菌 (MRSA)	MP-549	USA300	0.125	0.125	0.125	0.06
	金黄色葡萄球菌 (MRSA)	MP-618 UNT-096	USA100	32	>64	>64	16
	金黄色葡萄球菌 (MRSA)	MP-620 UNT-146	ermA 表型	16	>64	>64	16
	金黄色葡萄球菌 (MRSA)	MP-619 UNT-120	GISA USA600	16	64	64	16
	肺炎链球菌	MP-21	ATCC49619	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03
	肺炎链球菌	MP-626 UNT-038	mefA	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03
	肺炎链球菌	MP-627 UNT-039	mefA	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03
	脓腺链球菌	MP-19	ATCC19615	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03
	脓腺链球菌	MP-625 UNT-014	抗mac	<0.03	<0.03	0.06	<0.03
	粪肠球菌	MP-24	ATCC29212	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03
	粪肠球菌	UNT-039	抗van	2	8	4	1
	鲍曼不动杆菌	MP-15	ATCC19606	8	16	4	2
	肺炎克雷伯菌	MP-14	ATCC10031	8	8	8	2
	绿脓杆菌	MP-3	ATCC27853	32	64	16	16
	大肠杆菌	MP-4	ATCC25922	16	32	8	8
革兰氏阴性	大肠杆菌	MP-9	ATCC25922:tolC	2	2	2	2
	绿脓杆菌	MP-7	PAOI	64	>64	32	32
	绿脓杆菌	MP-8	PAOI:mex	8	8	4	4
	金黄色葡萄球菌	MP-17	ATCCBAA-977	0.06	0.06	0.06	0.06
	金黄色葡萄球菌 (MRSA)	MP-513	ST-228 cErm	16	>64	>64	16
	大肠杆菌	MP541	临床	16	32	16	16
	大肠杆菌	MP532	临床 - cErm	>64	>64	>64	64
	肺炎克雷伯菌	MP548	临床	64	64	32	32
	肺炎克雷伯菌	MP546	临床	>64	>64	>64	64
	鲍曼不动杆菌	MP577	临床	32	64	16	16
	鲍曼不动杆菌	MP576	临床	>64	>64	>64	64

[1232] 表B8.

[1233]

	菌种	说明	菌株编号	FSM-100576	FSM-100593	FSM-100597	FSM-140132
革兰氏阳性	金黄色葡萄球菌	ATCC29213	MP-12	0.125	0.125	1	0.25
	金黄色葡萄球菌	BAA 977 iErm	MP-17	0.125	0.125	1	0.25
	金黄色葡萄球菌	临床 - cErm	MP-513	>32	64	>64	>64
	金黄色葡萄球菌	USA300 - msr(a)	MP-549	0.25	0.25	2	0.5
革兰氏阴性	大肠杆菌	ATCC25922	MP-4	32	4	64	16
	大肠杆菌	tolC	MP-9	2	0.5	4	2
	大肠杆菌	临床	MP-541	32	8	32	32
	大肠杆菌	临床-cErmB	MP-532	>32	>64	>64	>64
	肺炎克雷伯菌	ATCC 10031	MP-14	4	1	8	4

[1234]

	肺炎克雷伯菌	临床	MP-548	>32	16	>64	64
	肺炎克雷伯菌	临床 - MDR	MP-546	>32	32	>64	>64
	绿脓杆菌	ATCC27853	MP-3	>32	32	>64	>64
	绿脓杆菌	mex-oprM-敲除	MP-8	8	2	16	8
	绿脓杆菌	PAO1	MP-7	>32	32	>64	>64
	鲍曼不动杆菌	ATCC 19606	MP-15	16	8	64	32
	鲍曼不动杆菌	临床 - AZT低	MP-577	>32	8	>64	32
	鲍曼不动杆菌	临床 - MDR	MP-576	>32	>64	>64	>64

[1235] 表B9.

[1236]

	菌种	说明	菌株编号	FSM-100627	FSM-100633	FSM-130216	FSM-130217	FSM-140133
革兰氏阳性	金黄色葡萄球菌	ATCC29213	MP-12	0.06	0.125	0.25	0.25	0.25
	金黄色葡萄球菌	BAA 977 iErm	MP-17	0.06	0.125	0.25	0.25	0.25
	金黄色葡萄球菌	临床 - cErm	MP-513	32	64	>64	>64	>64
	金黄色葡萄球菌	USA300 - msc(a)	MP-549	0.125	0.125	0.5	0.25	0.5
革兰氏阴性	大肠杆菌	ATCC25922	MP-4	16	8	32	32	16
	大肠杆菌	tolC	MP-9	1	1	4	4	4
	大肠杆菌	临床	MP-541	8	8	64	32	16
	大肠杆菌	临床 - cErmB	MP-532	>64	>64	>64	>64	>64
	肺炎克雷伯菌	ATCC 10031	MP-14	2	2	4	8	4
	肺炎克雷伯菌	临床	MP-548	32	32	>64	>64	64
	肺炎克雷伯菌	临床 - MDR	MP-546	64	64	>64	>64	>64
	绿脓杆菌	ATCC27853	MP-3	64	32	>64	>64	64
	绿脓杆菌	mex-oprM-敲除	MP-8	4	4	16	16	8
	绿脓杆菌	PAO1	MP-7	64	32	>64	>64	64
	鲍曼不动杆菌	ATCC 19606	MP-15	8	4	16	16	8
	鲍曼不动杆菌	临床 - AZT低	MP-577	32	16	64	32	64
	鲍曼不动杆菌	临床 - MDR	MP-576	>64	>64	>64	>64	>64

[1237] 表B10.

[1238]

	菌种	说明	菌株编号	FSM-140135	FSM-22737	FSM-22738	FSM-22739	FSM-22740
革兰氏阳性	金黄色葡萄球菌	ATCC29213	MP-12	2	0.25	0.25	0.25	0.25
	金黄色葡萄球菌	BAA 977 iErm	MP-17	2	0.25	0.25	0.25	0.25
	金黄色葡萄球菌	临床 - cErm	MP-513	>64	>64	32	64	64
	金黄色葡萄球菌	USA300 - msc(a)	MP-549	2	0.25	0.25	0.25	0.25
革兰氏阴性	大肠杆菌	ATCC25922	MP-4	>64	16	8	16	16
	大肠杆菌	tolC	MP-9	16	2	1	4	2
	大肠杆菌	临床	MP-541	>64	16	16	16	16
	大肠杆菌	临床 - cErmB	MP-532	>64	>64	>64	>64	>64
	肺炎克雷伯菌	ATCC 10031	MP-14	8	8	4	8	8
	肺炎克雷伯菌	临床	MP-548	>64	64	64	64	>64

[1239]

肺炎克雷伯菌	临床 - MDR	MP-546	>64	>64	>64	>64	>64
绿脓杆菌	ATCC27853	MP-3	>64	>64	64	>64	>64
绿脓杆菌	mex-oprM-敲除	MP-8	32	16	8	16	16
绿脓杆菌	PAO1	MP-7	>64	>64	64	>64	>64
鲍曼不动杆菌	ATCC 19606	MP-15	>64	16	8	16	16
鲍曼不动杆菌	临床 - AZT低	MP-577	>64	32	32	32	64
鲍曼不动杆菌	临床 - MDR	MP-576	>64	>64	>64	>64	>64

[1240] 表B11.

[1241]

	菌种	说明	菌株编号	FSM-22741	FSM-22742	FSM-22745	FSM-22746	FSM-22747	FSM-22748	FSM-22749	FSM-22750
革兰氏阳性	金黄色葡萄球菌	ATCC29213	MP-12	0.125	0.5	0.5	0.25	0.25	0.25	2	4
	金黄色葡萄球菌	BAA-977 iErm	MP-17	0.125	1	1	0.25	0.25	0.25	2	8
	金黄色葡萄球菌	临床 - cErm	MP-513	>64	>64	>64	>64	>64	>64	>64	>64
	金黄色葡萄球菌	USA300 - msr(a)	MP-549	0.25	1	1	0.5	0.5	0.25	2	8
革兰氏阴性	大肠杆菌	ATCC25922	MP-4	16	16	32	32	32	16	64	>64
	大肠杆菌	tolC	MP-9	4	2	4	4	4	4	8	>64
	大肠杆菌	临床	MP-541	32	16	32	64	32	16	64	>64
	大肠杆菌	临床 - cErmB	MP-532	>64	>64	>64	>64	>64	>64	>64	>64
	肺炎克雷伯菌	ATCC 10031	MP-14	4	4	8	8	8	8	16	>64
	肺炎克雷伯菌	临床	MP-548	64	64	>64	>64	>64	64	>64	>64
	肺炎克雷伯菌	临床 - MDR	MP-546	>64	>64	>64	>64	>64	>64	>64	>64
	绿脓杆菌	ATCC27853	MP-3	>64	64	>64	>64	>64	64	>64	>64
	绿脓杆菌	mex-oprM- 敲除	MP-8	8	8	16	16	16	16	16	>64
	绿脓杆菌	PAO1	MP-7	>64	64	>64	>64	>64	64	>64	>64
	鲍曼不动杆菌	ATCC 19606	MP-15	8	16	32	16	16	16	32	>64
	鲍曼不动杆菌	临床 - AZT 低	MP-577	32	32	64	64	32	32	>64	>64
	鲍曼不动杆菌	临床 - MDR	MP-576	>64	>64	>64	>64	>64	>64	>64	>64

[1242] 下表B12显示了与索利霉素相比的FSM-100426的MIC数据。该数据表明,在环状氨基甲酸酯和三唑(即FSM-10042的亚炔基连接基部分)之间加入刚性连接基可以提供更有效的类似物。FSM-10042的刚性炔基连接基对应于本文所述的连接基L^{C1}。

[1243] 表B12.

菌种	菌株或基因型	Solithro	FSM-100426
金黄色葡萄球菌	ATCC 29213	0.125	0.0625
	MRSA: USA300	1	0.5
	MRSA: USA100	> 32	> 32
	erm A基因型	> 32	> 32

[1244]

[1245]

革兰氏阴性	金黄色葡萄球菌	USA600, GISA	> 32	32
	肺炎链球菌	ATCC 49619	< 0.03125	< 0.03125
	肺炎链球菌	mef A基因型	< 0.03125	< 0.03125
	肺炎链球菌	mef A基因型	0.125	< 0.03125
	肺炎链球菌	erm B + tet(M,O)基因型	< 0.03125	< 0.03125
	肺炎链球菌	erm B + mef A基因型	0.25	< 0.03125
	酿脓链球菌	ATCC 19615	< 0.03125	< 0.03125
	酿脓链球菌	抗大环内脂	0.0625	< 0.03125
	粪肠球菌	ATCC 29212	< 0.03125	< 0.03125
	粪肠球菌	抗万古霉素	32	8
	大肠杆菌	ATCC 25922	32	32
	大肠杆菌	NDM-1	> 32	> 32
	大肠杆菌	TEM-1	32	> 32
	大肠杆菌	CTX-M-14	> 32	> 32
	鲍曼不动杆菌	ATCC 19606	8	16
	鲍曼不动杆菌	抗亚胺培南	4	8
	鲍曼不动杆菌	染色体C类	8	32
	鲍曼不动杆菌	IMP-4	> 32	> 32
	肺炎克雷伯菌	ATCC 10031	8	8
	肺炎克雷伯菌	KPC-2	> 32	> 32
	肺炎克雷伯菌	TEM-10	> 32	> 32
	肺炎克雷伯菌	SHV-12	> 32	> 32
	绿脓杆菌	ATCC 27853	> 32	> 32
	绿脓杆菌	HPA101-1477	> 32	> 32
	流行性感胃杆菌	Erythro >4, Azithro 1	2	4
	流行性感胃杆菌	ATCC49247	4	4

[1246] 下表B13显示与索利霉素相比较的FSM-100573的MIC数据。该数据表明,除了杂芳基三唑取代基(本文定义的R²³基团)之外,在环状氨基甲酸酯和三唑(如本文所定义的连接基团L^{C1})之间加入刚性连接基,提供了更有效的类似物。

[1247] 表B13.

[1248]

革兰氏阳性	菌种	菌株编号	Solithro	FSM-100573
	金黄色葡萄球菌	MP-12	0.125	0.06
	金黄色葡萄球菌(MRSA)	MP-549	0.125	0.06
	金黄色葡萄球菌(MRSA)	MP-618 UNT-096	>32	16
	金黄色葡萄球菌(MRSA)	MP-620 UNT-146	>32	16
	金黄色葡萄球菌(MRSA)	MP-619 UNT-120	>32	16
	肺炎链球菌	MP-21	<0.015	<0.03
	肺炎链球菌	MP-626 UNT-038	<0.015	<0.03
	肺炎链球菌	MP-627 UNT-039	<0.015	<0.03

[1249]

[1249]		肺炎链球菌			
		肺炎链球菌			
		酿脓链球菌	MP-19	<0.015	<0.03
		酿脓链球菌	MP-625 UNT-014	0.03	<0.03
		粪肠球菌	MP-24	0.03	<0.03
		粪肠球菌	UNT-039	8	1
	革兰氏阴性	流行性感胃杆菌			
		流行性感胃杆菌			
		鲍曼不动杆菌	MP-15	8	2
		肺炎克雷伯菌	MP-14	4	2
		绿脓杆菌	MP-3	>32	16
		大肠杆菌	MP-4	16	8
	新菌株	大肠杆菌	MP-9	4	2
		绿脓杆菌	MP-7	>32	32
		绿脓杆菌	MP-8	8	4
		金黄色葡萄球菌	MP-17	0.125	0.06
		金黄色葡萄球菌(MRSA)	MP-513	>32	16
		大肠杆菌	MP541	16	16
		大肠杆菌	MP532	>32	64
		肺炎克雷伯菌	MP548	32	32
		肺炎克雷伯菌	MP546	>32	64
		鲍曼不动杆菌	MP577	32	16
		鲍曼不动杆菌	MP576	>32	64

[1250] 其他实施方案

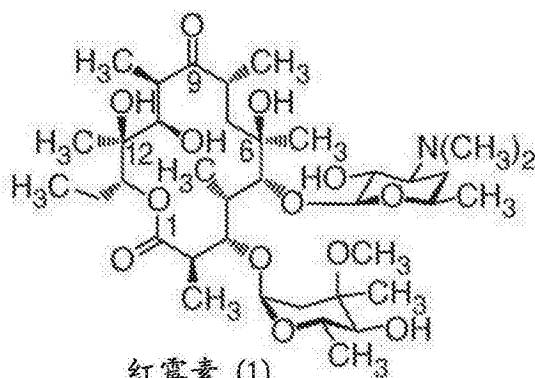
[1251] 在权利要求中,冠词例如“一”、“一个”和“所述”可以表示一个或多个,除非明确指出相反含义或上下文有明确证据。权利要求或说明书中在一组的一个或多个成员之间包括“或”应当被视为存在、应用或其他方式关联至给定产品或方法的一个、多于一个或所有的组成员,除非明确指出相反含义或上下文有明确证据。本发明包括其中存在、应用或其他方式关联至给定产品或方法的恰好一个组成员的实施方式。本发明包括其中存在、应用或其他方式关联至给定产品或方法的多于一个或所有的组成员的实施方式。

[1252] 另外,本发明包括所有变化、组合和替换,其中来自一项或多项所列权利要求的一个或多个限制条件、元素、选项和描述性术语被引入到另一项权利要求中。例如,从属于其它权利要求的任一权利要求可以被修饰以包括从属于相同基础权利要求的任一其它权利要求中出现的一个或多个限制条件。当元素以列表呈现时,例如,在马库什格式中,认为也公开了元素的各个子集,并且任一元素都可以从组中除去。应当理解,通常,当本发明或本发明的方面包括特定元素和/或特征时,本发明或本发明的方面的具体实施方式由该元素和/或特征组成,或基础上由其组成。出于简化目的,那些实施方式在本文中没有具体阐述,以免重复。还应注意,术语“包括”和“包含”是开放式的,并且允许加入其它元素或步骤。当给出范围时,包括了终点。另外,除非另外指明或上下文有明确证据或出于本领域技术人员的理解,表示为范围的数值可以在本发明的不同实施方式中视为任何具体值或所述范围内

的子范围,至该范围下限的1/10单位,除非上下文明确相反指示。

[1253] 本发明涉及多篇授权专利、专利申请公开、期刊文章和其它出版物,所有均并入本文作为参考。如果并入的参考文献与本说明书之间有冲突,以本说明书为准。另外,落入现有技术范围的本发明的任一具体实施方式将明确地排除在一项或多项权利要求外。因为该实施方式被认为是本领域技术人员已知的,所以它们甚至可以在本文未明确阐明的情况下被排除。本发明的任一具体实施方式可以被排除在任一权利要求中,不论是否与存在现有技术有关。

[1254] 本领域技术人员使用常规实验手段将意识到或能够确定与本文所述的具体实施方式的许多等同方案。本文所述的本实施方式的范围不既定被说明书限制,而是由随附的权利要求阐明。本领域技术人员将理解,可以对说明书的各种改变和修饰,只要不背离本发明的精神或范围,其如权利要求书所定义。

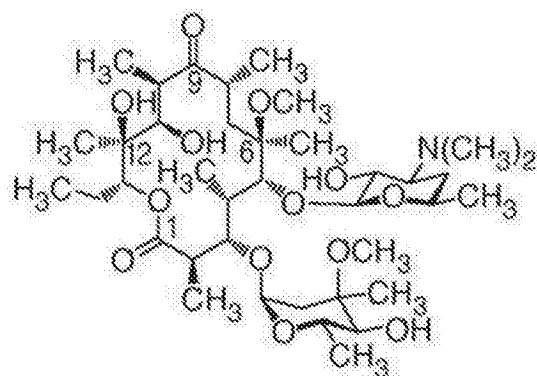


红霉素 (1)

14-元大环内酯

由红霉素糖多孢菌发酵

1952

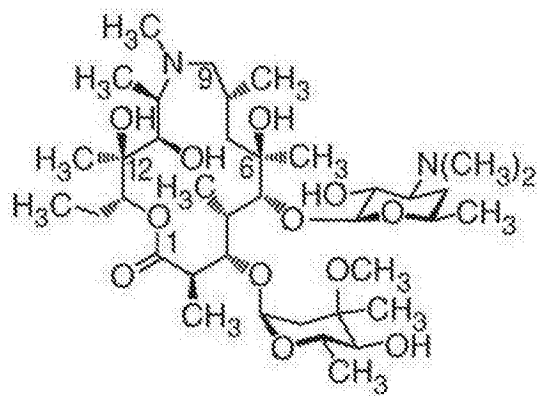
制备:
US FDA 批准:

克拉霉素 (2)

14-元大环内酯

半合成: 由红霉素经6步

1991

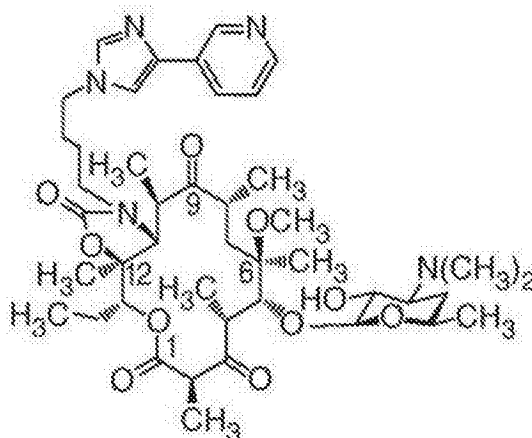


阿奇霉素 (3)

15-元氮杂环内酯

半合成: 由红霉素经4步

1991



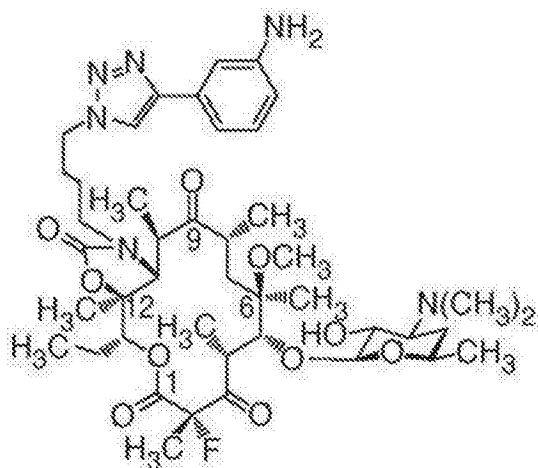
泰利霉素 (4)

14-元酮内酯

半合成: 由红霉素经12步

2004

图1

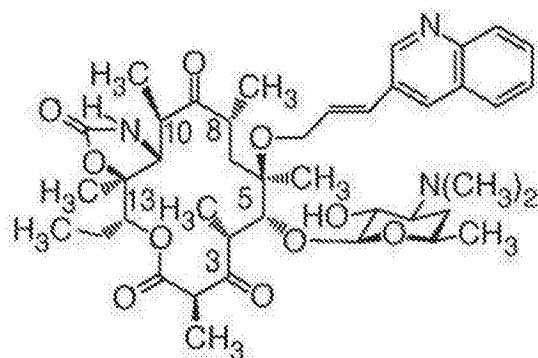


索利霉素 (5)

14-元酮内酯

半合成: 由红霉素经16步

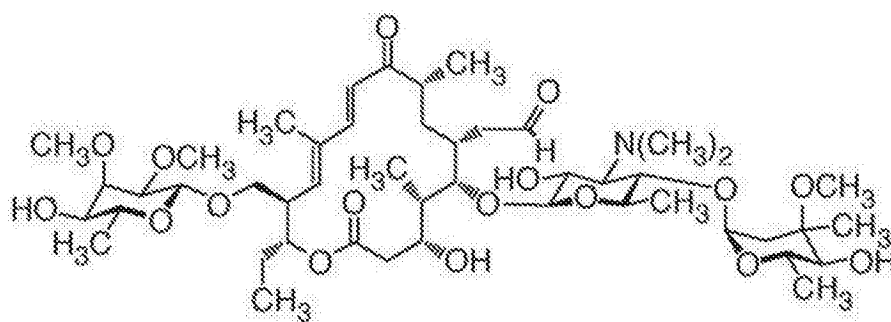
(II期临床)



噻霉素 (7)

14-元酮内酯

(III期临床)



泰乐菌素 (6)

16-元大环内酯

由弗氏链霉菌发酵

(兽药)

图1 (续)