



## (12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109862916 A

(43)申请公布日 2019.06.07

(21)申请号 201780065546.7

(22)申请日 2017.09.22

(30)优先权数据

62/398,783 2016.09.23 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2019.04.23

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2017/052967 2017.09.22

(87)PCT国际申请的公布数据

W02018/057897 EN 2018.03.29

(71)申请人 普渡研究基金会

地址 美国印第安纳州

(72)发明人 阿伦·K·高希

(74)专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司 11227

代理人 郑斌 尹玉峰

(51)Int.Cl.

A61K 39/395(2006.01)

A61K 31/517(2006.01)

A61K 31/337(2006.01)

权利要求书3页 说明书46页

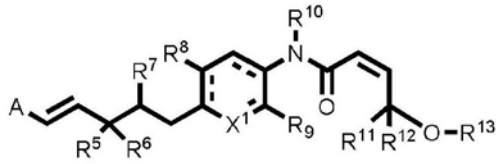
(54)发明名称

抗癌剂及其制备

(57)摘要

一些实施方案提供了可用作治疗性抗癌剂的化合物家族等化合物,用于使用这样的化合物来治疗癌症的方法,以及制备这样的化合物的方法。

1. 式I化合物或者其立体异构体、可药用盐、前药(例如,酯)或抗体缀合物:



I

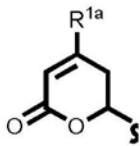
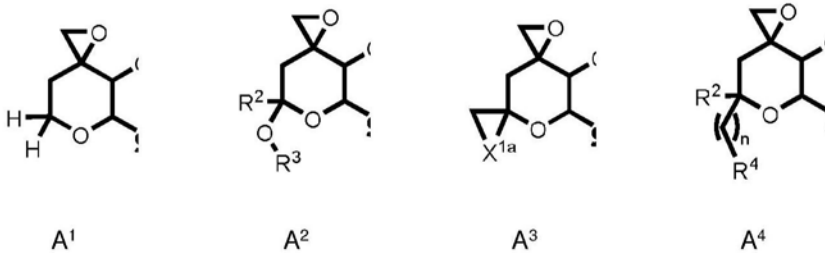
其中,

包含X<sup>1</sup>的环中的虚线是双键或单键;

如果X<sup>1</sup>与相邻碳原子双键连接,则X<sup>1</sup>选自CH和N;或者

如果X<sup>1</sup>与相邻碳原子单键连接,则X<sup>1</sup>选自O、CH<sub>2</sub>和NH;

A选自基团A<sup>1</sup>至A<sup>5</sup>:



A<sup>5</sup>

n是1至10(例如,1至5;1至3;或2至5)的整数;

X<sup>1a</sup>是-(CH<sub>2</sub>)<sub>g</sub>-X<sup>1b</sup>-,其中g是1至5的整数,并且X<sup>1b</sup>是键、O或NR<sup>1a</sup>,其中R<sup>1a</sup>是H或烷基;

R<sup>1</sup>选自H、羟基保护基和烷基;

R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>以及R<sup>8</sup>至R<sup>12</sup>各自独立地选自H和烷基;

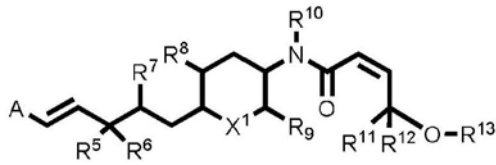
R<sup>4</sup>选自-N<sub>3</sub>-、烷基、芳基、杂芳基、烷基-X<sup>2</sup>和芳基烷基-X<sup>2</sup>-,其中X<sup>2</sup>是-O-或NH-,或者R<sup>4</sup>是-C

(O)R<sup>14</sup>,其中R<sup>14</sup>选自H、-OH、烷基-O-和-N(R<sup>15</sup>)<sub>2</sub>,其中每个R<sup>15</sup>独立地选自H和烷基;

R<sup>6</sup>和R<sup>7</sup>一起形成双键或环烷基;并且

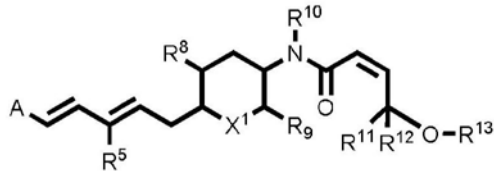
R<sup>13</sup>选自H、烷基和-C(O)R<sup>16</sup>,其中R<sup>16</sup>选自H、-OH、烷基、烷基-O-和-NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>,其中R<sup>17</sup>和R<sup>18</sup>各自独立地选自H和烷基,或者R<sup>17</sup>和R<sup>18</sup>连同与其键合的氮原子一起形成5至6元杂环。

2. 权利要求1所述的化合物或者其立体异构体、可药用盐、前药或抗体缀合物,所述化合物具有式Ia:

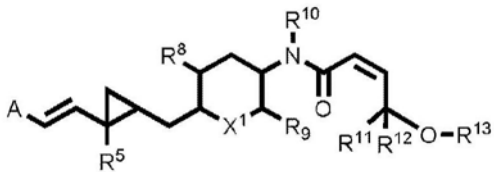


Ia。

3. 权利要求1所述的化合物或者其立体异构体、可药用盐、前药或抗体缀合物,所述化合物具有式Ib或Ic:



Ib



Ic。

4. 权利要求1至3中的一项所述的化合物,其中R<sup>13</sup>是-C(O)R<sup>16</sup>。

5. 权利要求4所述的化合物,其中R<sup>16</sup>是烷基。

6. 权利要求4所述的化合物,其中R<sup>16</sup>是-NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>。

7. 权利要求6所述的化合物,其中R<sup>17</sup>和R<sup>18</sup>各自独立地选自H和烷基。

8. 权利要求6所述的化合物,其中R<sup>17</sup>和R<sup>18</sup>连同与其键合的氮原子一起形成5至6元杂环。

9. 权利要求1至8中的一项所述的化合物,其中X<sub>1</sub>是O。

10. 药物组合物,其包含一种或更多种权利要求1所述的化合物或者其盐、前药或抗体缀合物,以及可药用载体或赋形剂。

11. 在有此治疗需要的对象中治疗癌症的方法,其包括施用治疗有效量的一种或更多种权利要求1所述的化合物或者其盐、前药或抗体缀合物。

12. 权利要求11所述的方法,其中所述癌症是实体瘤癌症。

13. 权利要求11所述的方法,其中所述癌症选自宫颈癌、前列腺癌、肺癌、卵巢癌、乳腺癌、肾细胞癌和胰腺癌。

14. 权利要求11所述的方法,其中在60天时间内至少两次施用治疗有效量的所述一种或更多种化合物。

15. 权利要求11所述的方法,其还包括将一种或更多种权利要求1所述的化合物与至少一种其他抗癌剂组合施用。

16. 制备根据权利要求1所述的式I化合物的方法,其包括:

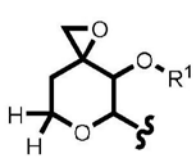
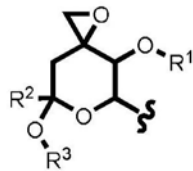
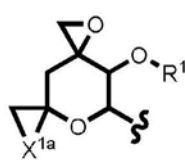
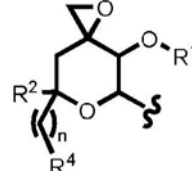
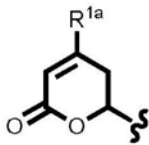
使式II化合物与式III化合物接触:



## II

其中:

A选自基团A<sup>1</sup>至A<sup>5</sup>:

A<sup>1</sup>A<sup>2</sup>A<sup>3</sup>A<sup>4</sup>A<sup>5</sup>

n是1至10(例如,1至5;1至3;或2至5)的整数;

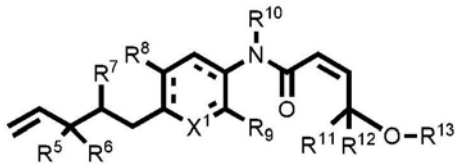
X<sup>1a</sup>是-(CH<sub>2</sub>)<sub>g</sub>-X<sup>1b</sup>-,其中g是1至5的整数,并且X<sup>1b</sup>是键、O或NR<sup>1a</sup>,其中R<sup>1a</sup>是H或烷基;

R<sup>1</sup>选自H、羟基保护基和烷基;

R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>各自独立地选自H和烷基;

R<sup>4</sup>选自-N<sub>3</sub>、烷基、芳基、杂芳基、烷基-X<sup>2</sup>和芳基烷基-X<sup>2</sup>-,其中X<sup>2</sup>是-O-或NH,或者R<sup>4</sup>是-C

(O)R<sup>14</sup>,其中R<sup>14</sup>选自H、-OH、烷基-O-和-N(R<sup>15</sup>)<sub>2</sub>,其中每个R<sup>15</sup>独立地选自H和烷基;



## III

其中:

R<sup>5</sup>以及R<sup>8</sup>至R<sup>12</sup>各自独立地选自H和烷基;

R<sup>6</sup>和R<sup>7</sup>一起形成双键或环烷基;并且

R<sup>13</sup>选自H、烷基和-C(O)R<sup>16</sup>,其中R<sup>16</sup>选自H、-OH、烷基、烷基-O-和-NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>,其中R<sup>17</sup>和R<sup>18</sup>各自独立地选自H和烷基,或者R<sup>17</sup>和R<sup>18</sup>连同与其键合的氮原子一起形成5至6元杂环。

17. 权利要求16所述的方法,其中R<sup>13</sup>是-C(O)R<sup>16</sup>。

18. 权利要求17所述的方法,其中R<sup>16</sup>是烷基。

19. 权利要求17所述的方法,其中R<sup>16</sup>是-NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>。

20. 权利要求19所述的方法,其中R<sup>17</sup>和R<sup>18</sup>各自独立地选自H和烷基。

21. 权利要求19所述的方法,其中R<sup>17</sup>和R<sup>18</sup>连同与其键合的氮原子一起形成5至6元杂环。

22. 权利要求16至21中的一项所述的方法,其中X<sub>1</sub>是O。

## 抗癌剂及其制备

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2016年9月23日提交的美国临时申请序列号62/398,783的权益,其通过引用并入,如同在本文中完整示出。

[0003] 美国政府支持的声明

[0004] 本发明是在由国立卫生研究院(National Institutes of Health)授予的GM053386的政府支持下进行的。政府在本发明中享有某些权利。

### 背景技术

[0005] 美国癌症学会(American Cancer Society)估计,由于医疗费用(每年约800亿美元)及因死亡和/或残疾而导致的生产力丧失(每年约1200亿美元),癌症每年耗费美国经济近2000亿美元。当然,还存在亲人(loved ones)进行诊断、治疗,以及有时死于多种形式的癌症时的人员损失(human toll)。由于癌症的高社会和经济成本,新的癌症治疗是机构(例如美国国家卫生研究院)以及主要制药公司的首要任务(top priority)。

### 发明内容

[0006] 现将详细提及所公开主题的某些实施方案,其实例部分地示于附图中。虽然将结合所列出的权利要求描述所公开的主题,但应理解的是,示例性主题并不旨在将权利要求限制于所公开的主题。

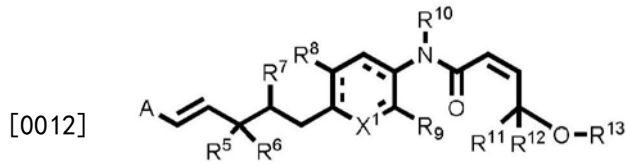
[0007] 增殖性疾病(例如癌症)随着干扰邻近(或远处)组织之健康功能的细胞迅速生长而对机体造成伤害。由于细胞快速复制,因此破坏转录途径的化合物在抗击所述疾病中是有价值的。即,如果可破坏在转录途径中发挥作用的一种或更多种蛋白质的功能,则癌细胞的增殖(和潜在转移)将受到限制。这样的破坏将至少帮助患者的寿命额外延长数月或数年。

[0008] 参与转录途径的一个蛋白质复合体家族是剪接体(spliceosome)。剪接体通常包含超过100种蛋白质,其共同作用以在转录期间控制外显子从基因组物质中的切除(即,内含子的剪接)。干扰剪接体或剪接体调节蛋白之功能的化合物对减缓或停止增殖性疾病的扩散是有价值的。

[0009] 一些实施方案包括有效地限制增殖细胞的生长并且可用作癌症治疗剂的化合物。一些实施方案还包括含有这些化合物的组合物,以及在施用于患者时产生所述化合物的前药。所述化合物可用于治疗癌症,特别是实体瘤细胞癌,例如乳腺癌、肺癌、宫颈癌、前列腺癌、卵巢癌、胰腺癌和肾细胞癌。所述化合物、组合物及前药可施用于需要治疗增殖性疾病(例如癌症)的患者。

[0010] 一些实施方案还包括制备本文中所述多个实施方案的治疗性化合物的方法。

[0011] 多个实施方案涉及具有式I的化合物及其立体异构体、可药用盐、前药(例如,酯)或抗体缀合物(参见例如美国专利No.8,663,643,其通过引用并入,如同在本文中完整示出):



## I

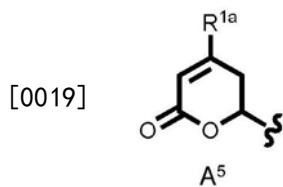
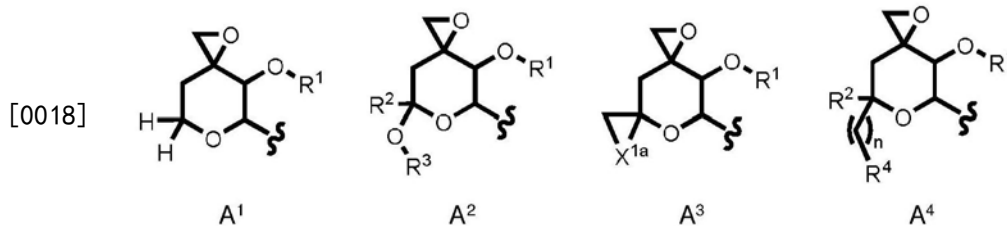
[0013] 其中,

[0014] 包含 $X^1$ 的环中的虚线是双键或单键;

[0015] 如果 $X^1$ 与相邻碳原子双键连接,则 $X^1$ 选自CH和N;或者

[0016] 如果 $X^1$ 与相邻碳原子单键连接,则 $X^1$ 选自O、 $CH_2$ 和NH;

[0017] A选自基团 $A^1$ 至 $A^5$ :



[0020]  $n$ 是1至10(例如,1至5;1至3;或2至5)的整数;

[0021]  $X^{1a}$ 是 $-(CH_2)_g-X^{1b}-$ ,其中 $g$ 是1至5的整数,并且 $X^{1b}$ 是键、O或 $NR^{1a}$ ,其中 $R^{1a}$ 是H或烷基;

[0022]  $R^1$ 选自H、羟基保护基和烷基;

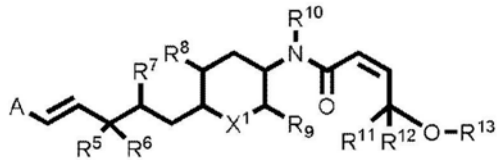
[0023]  $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 以及 $R^8$ 至 $R^{12}$ 各自独立地选自H和烷基;

[0024]  $R^4$ 选自 $-N_3$ 、烷基、芳基、杂芳基、烷基- $X^2$ 和芳基烷基- $X^2$ -,其中 $X^2$ 是 $-O-$ 或NH,或者 $R^4$ 是 $-C(O)R^{14}$ ,其中 $R^{14}$ 选自H、 $-OH$ 、烷基- $O-$ 和 $-N(R^{15})_2$ ,其中每个 $R^{15}$ 独立地选自H和烷基;

[0025]  $R^6$ 和 $R^7$ 一起形成双键或环烷基;并且

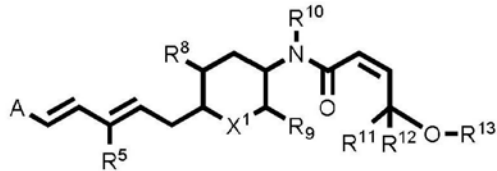
[0026]  $R^{13}$ 选自H、烷基和 $-C(O)R^{16}$ ,其中 $R^{16}$ 选自H、 $-OH$ 、烷基、烷基- $O-$ 和 $-NR^{17}R^{18}$ ,其中 $R^{17}$ 和 $R^{18}$ 各自独立地选自H和烷基,或者 $R^{17}$ 和 $R^{18}$ 连同与其键合的氮原子一起形成5至6元杂环。

[0027] 多个其他实施方案涉及具有式Ia至Ic的化合物及其立体异构体、可药用盐、前药(例如,酯)或抗体缀合物:



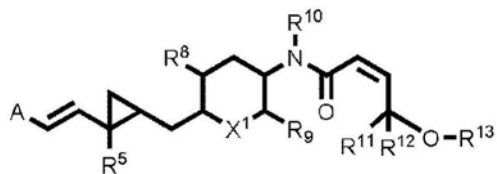
Ia

[0028]



Ib

[0029]

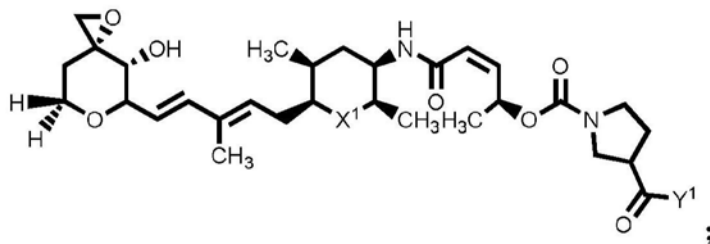


Ic

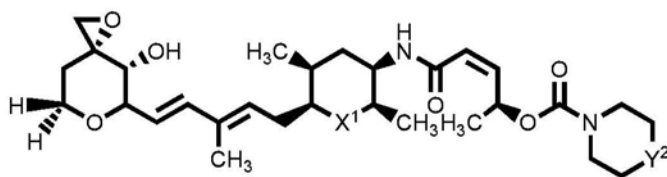
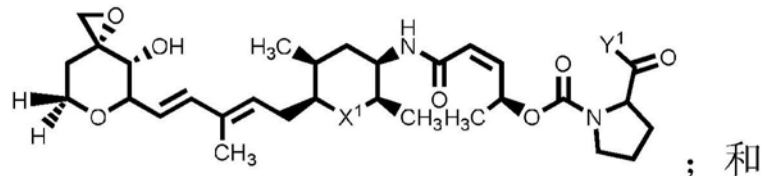
[0030] 其中A以及R<sup>5</sup>至R<sup>13</sup>在本文中定义。在一些实施方案中，X<sup>1</sup>是O。

[0031] 多个其他实施方案涉及式I和式Ia至Ic的化合物，其中R<sup>13</sup>是-C(O)R<sup>16</sup>。在一些实施方案中，R<sup>16</sup>是烷基或-NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>。在一些实施方案中，R<sup>16</sup>是-NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>。在一些实施方案中，R<sup>17</sup>和R<sup>18</sup>连同与其键合的氮原子一起形成5至6元杂环。

[0032] 由式I和式Ia至Ic中的一个或多个所涵盖的化合物是下式的化合物及其立体异构体、可药用盐、前药(例如,酯)或抗体缀合物:

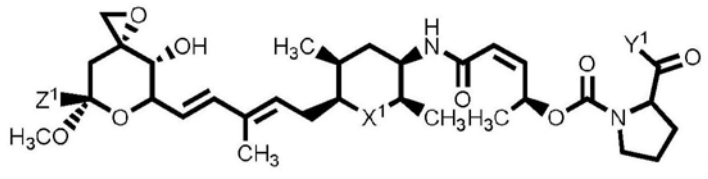
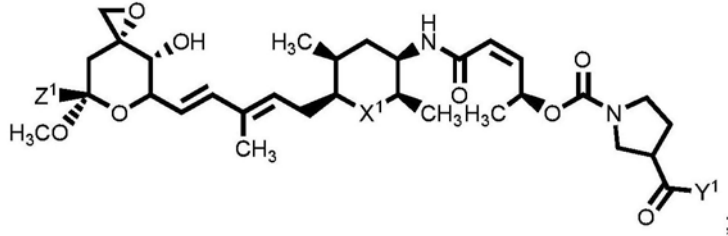


[0033]

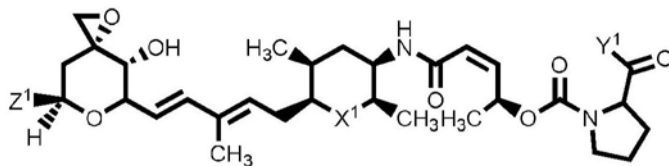
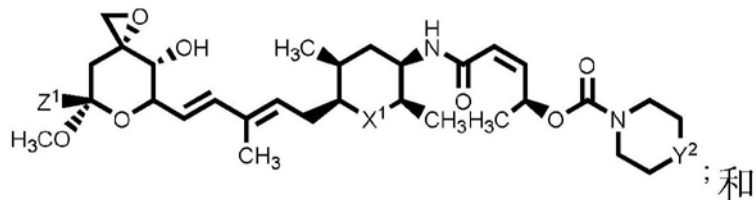


[0034] 其中 $X^1$ 在本文中定义; $Y^1$ 选自-OH、烷基、烷基-O-和 $-NR^{17}R^{18}$ ,其中 $R^{17}$ 和 $R^{18}$ 在本文中定义;并且 $Y^2$ 不存在,使得杂环是5元杂环、O、 $CH_2$ 或 $NR^{19}$ ,其中 $R^{19}$ 是H或烷基。在一些实施方案中, $X^1$ 是O。

[0035] 由式I和式Ia至Ic中的一个或多个所涵盖的化合物也是下式的化合物及其立体异构体、可药用盐、前药(例如,酯)或抗体缀合物:

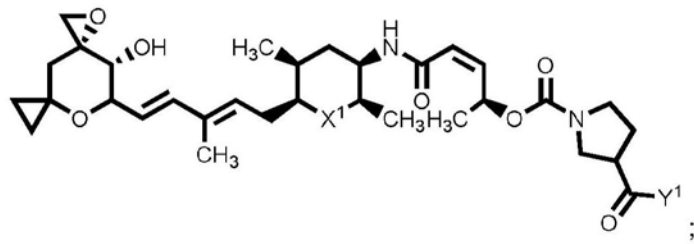


[0036]

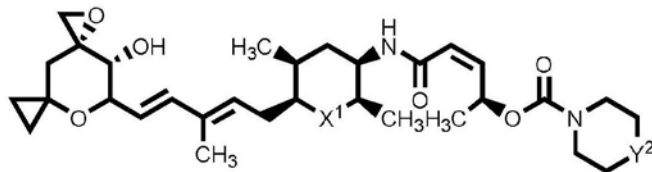
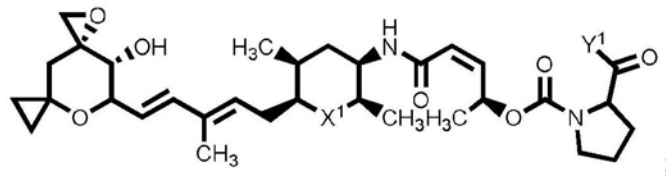


[0037] 其中 $X^1$ 、 $Y^1$ 和 $Y^2$ 在本文中定义;并且 $Z^1$ 是H或烷基。在一些实施方案中, $X^1$ 是O。

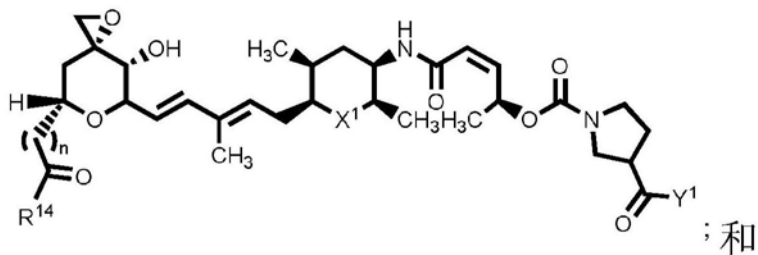
[0038] 由式I和式Ia至Ic中的一个或多个所涵盖的另一些化合物是下式的化合物及其立体异构体、可药用盐、前药(例如,酯)或抗体缀合物:



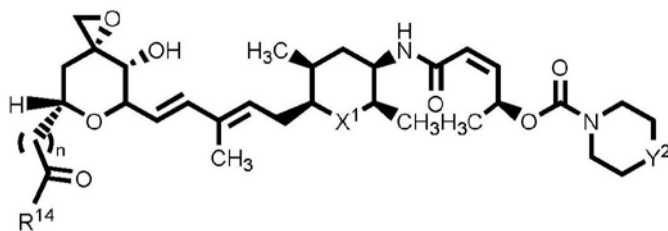
[0039]

[0040] 其中 $X^1$ 、 $Y^1$ 和 $Y^2$ 在本文中定义。在一些实施方案中, $X^1$ 是0。

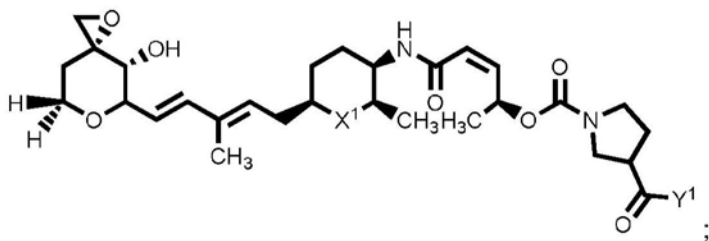
[0041] 由式I和式Ia至Ic中的一个或多个所涵盖的另一些化合物是下式的化合物及其立体异构体、可药用盐、前药(例如,酯)或抗体缀合物:



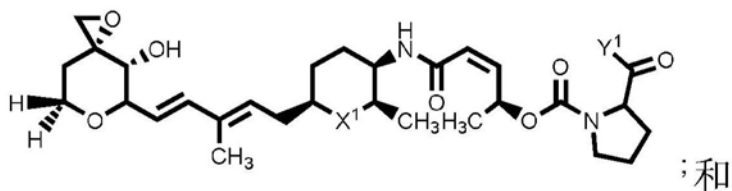
[0042]

[0043] 其中 $n$ 、 $R^{14}$ 、 $X^1$ 、 $Y^1$ 和 $Y^2$ 在本文中定义。在一些实施方案中, $X^1$ 是0。

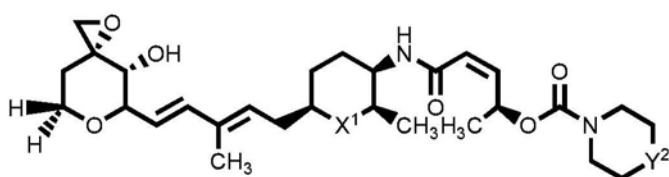
[0044] 由式I和式Ia至Ic中的一个或多个所涵盖的另一些化合物是下式的化合物及其立体异构体、可药用盐、前药(例如,酯)或抗体缀合物:



[0045]

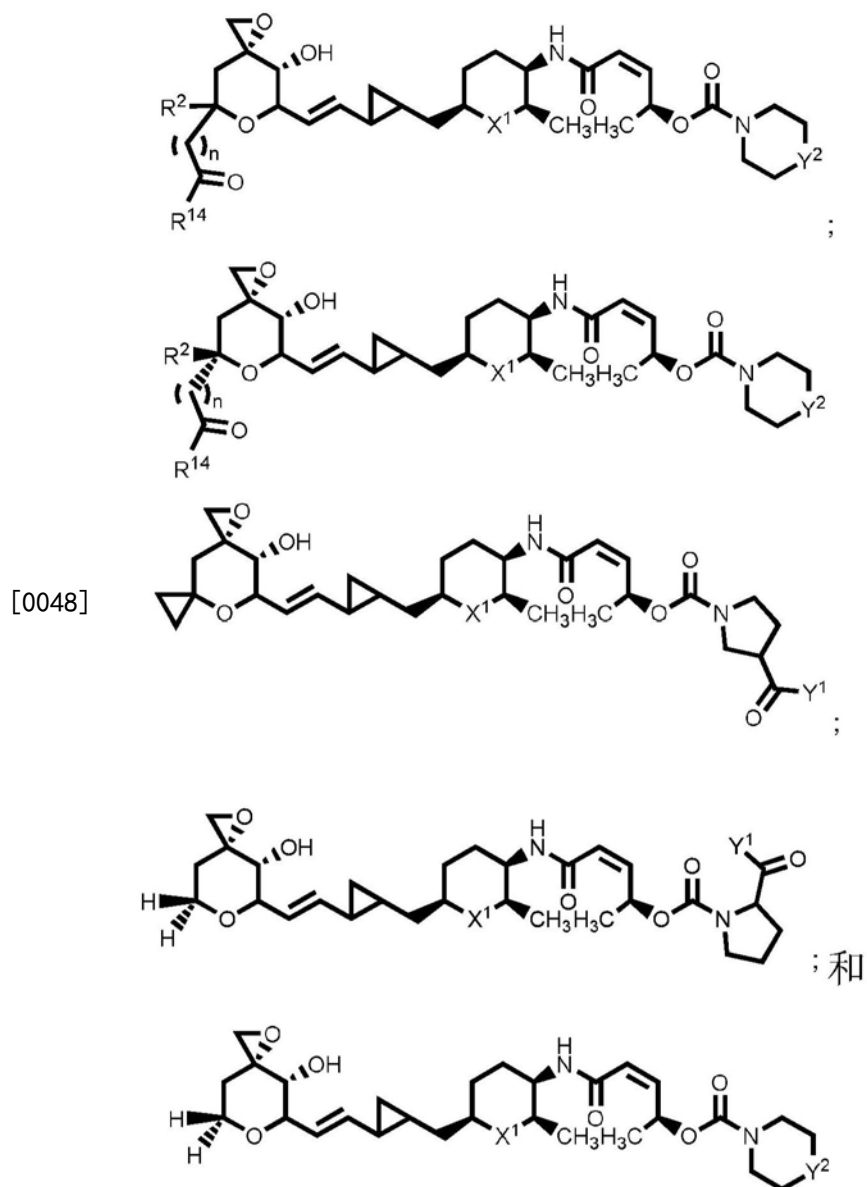


;和



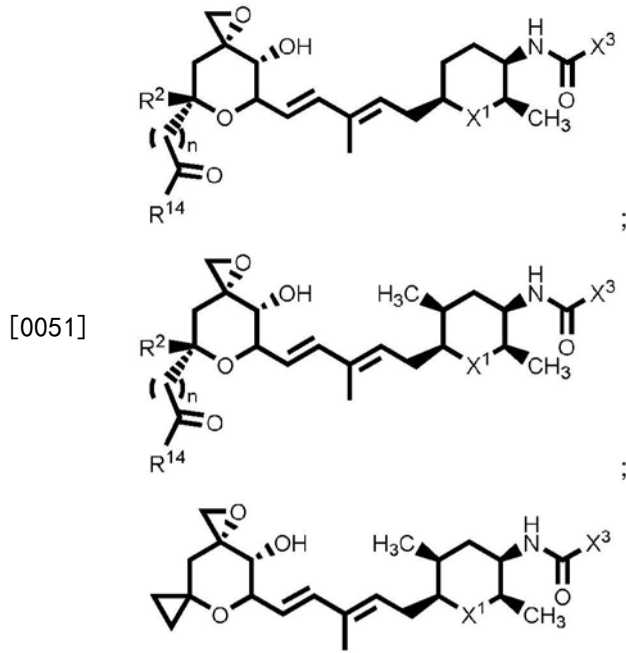
[0046] 其中 $X^1$ 、 $Y^1$ 和 $Y^2$ 在本文中定义。在一些实施方案中, $X^1$ 是O。

[0047] 由式I和式Ia至Ic中的一个或多个所涵盖的化合物是下式的化合物及其立体异构体、可药用盐、前药(例如,酯)或抗体缀合物:



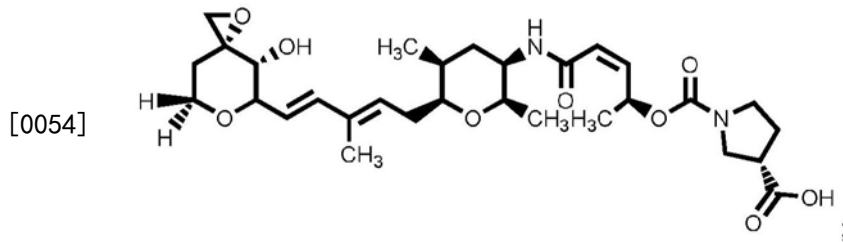
[0049] 其中 $n$ 、 $R^2$ 、 $R^{14}$ 、 $X^1$ 、 $Y^1$ 和 $Y^2$ 在本文中定义。在一些实施方案中， $X^1$ 是O。

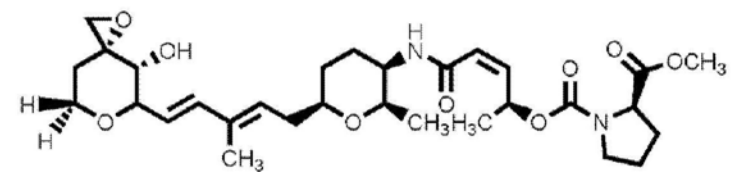
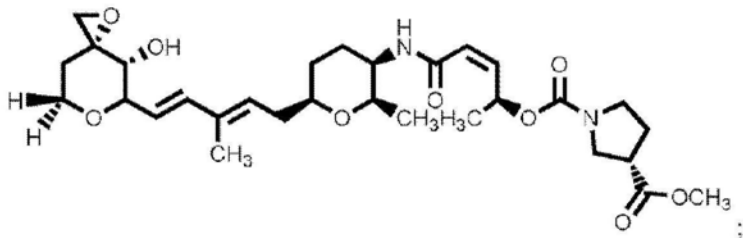
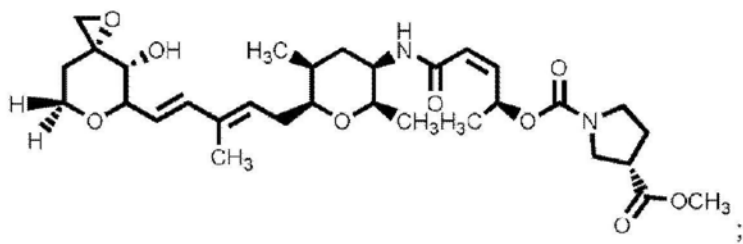
[0050] 由式I和式Ia至Ic中的一个或多个所涵盖的化合物是下式的化合物及其立体异构体、可药用盐、前药(例如,酯)或抗体缀合物:



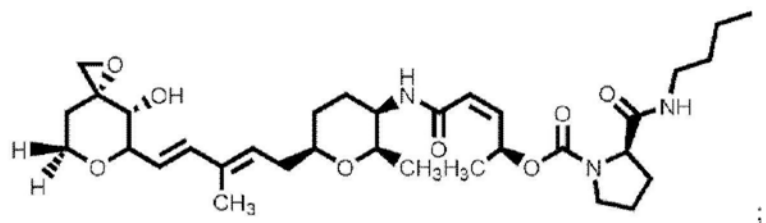
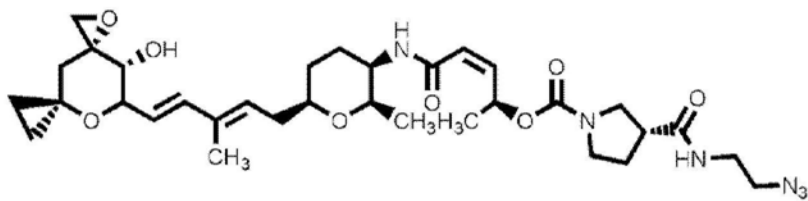
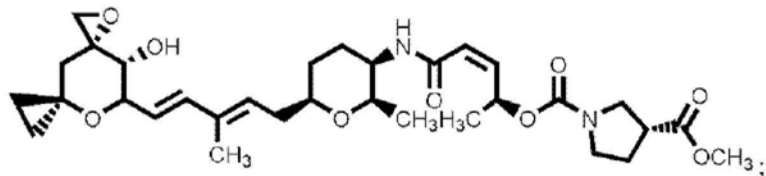
[0052] 其中 $n$ 、 $R^2$ 、 $R^{14}$ 、 $X^1$ 和 $Y^1$ 在本文中定义； $X^3$ 选自烷基、芳基和 $R^{20}-O-$ ，其中 $R^{20}$ 选自烷基、环烷基和杂环基。在一些实施方案中， $X^1$ 是 $O$ 。

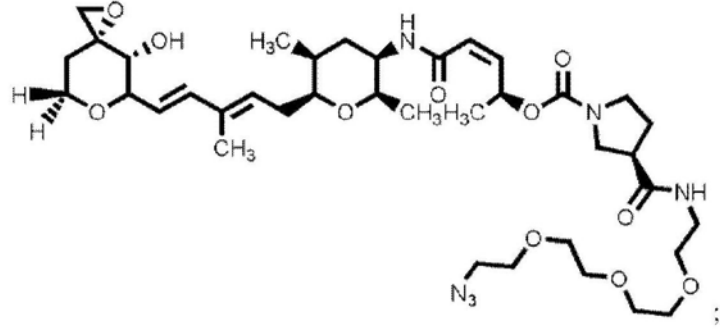
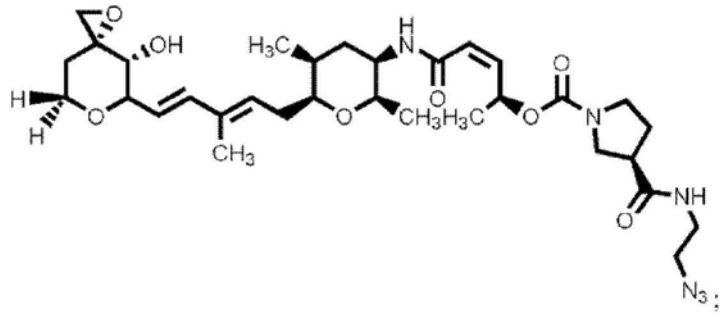
[0053] 由式I和式Ia至Ic中的一个或多个所涵盖的化合物是下式的化合物及其立体异构体、可药用盐、前药(例如,酯)或抗体缀合物:



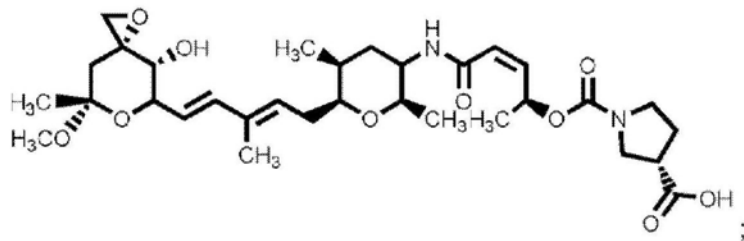
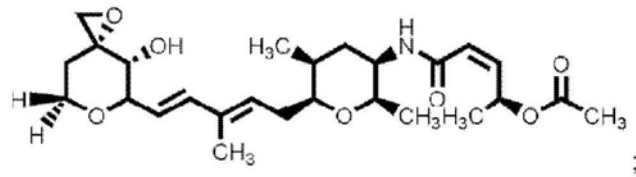
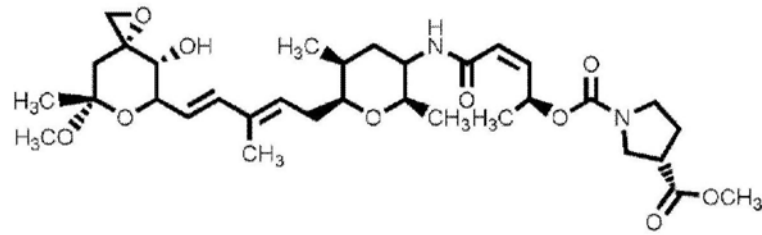
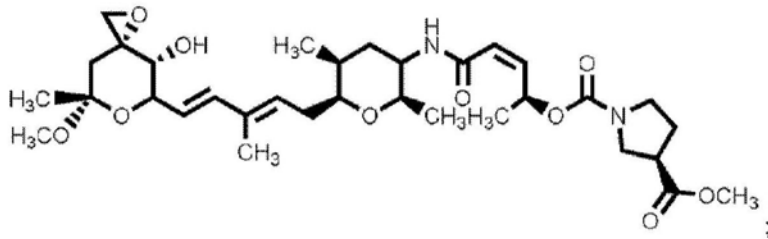


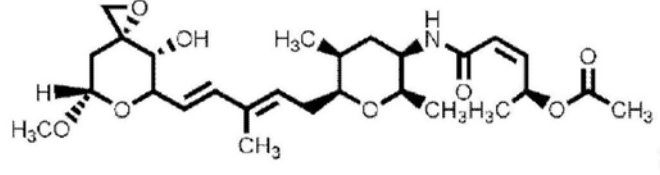
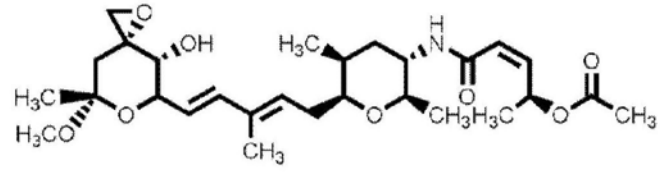
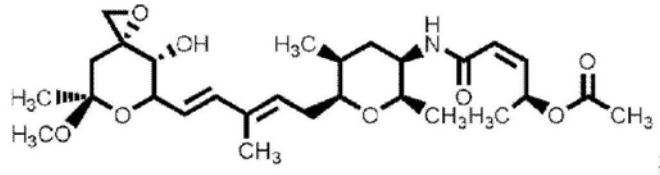
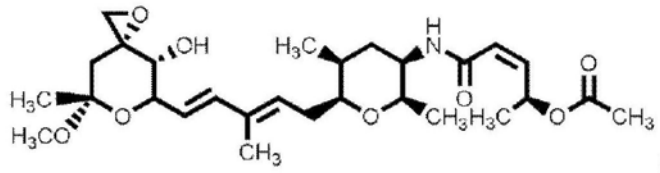
[0055]



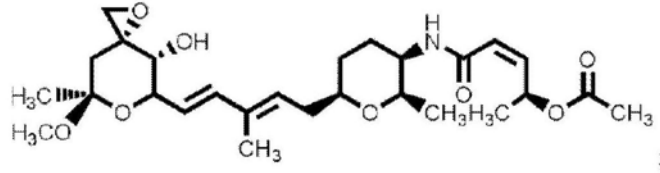
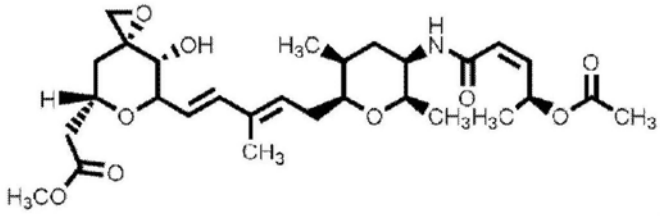
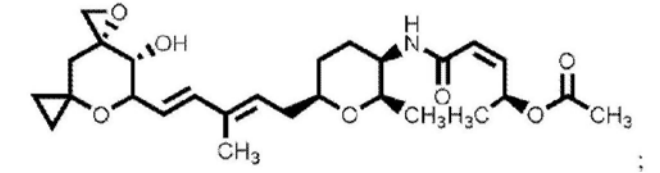
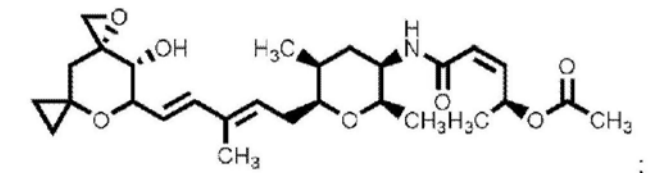


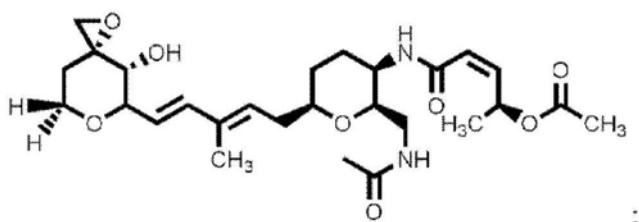
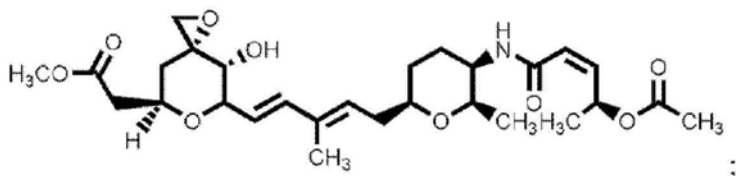
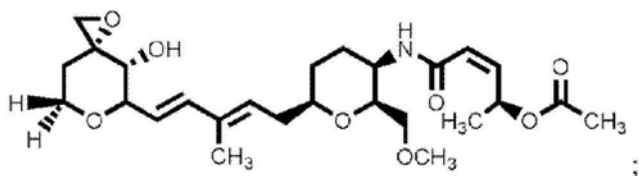
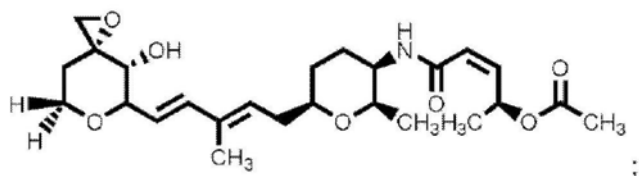
[0056]



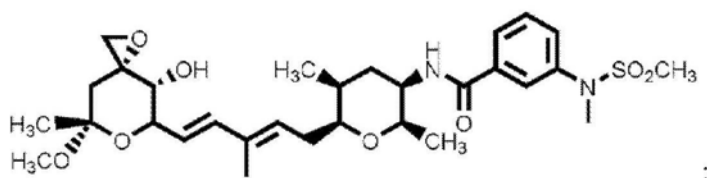
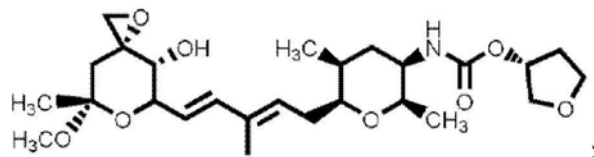
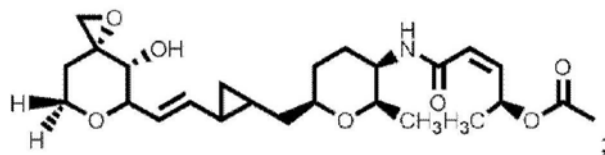
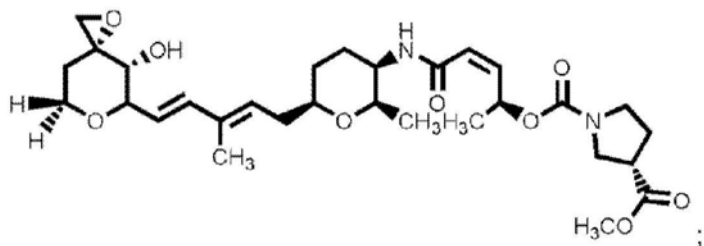


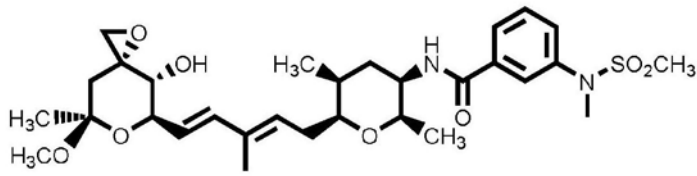
[0057]



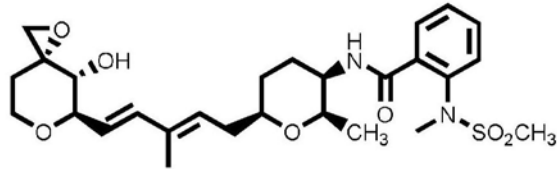
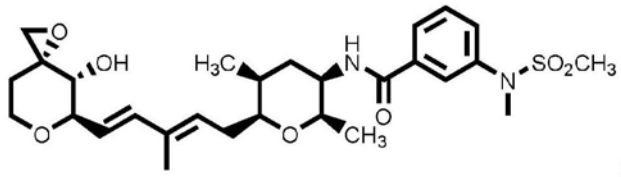


[0058]

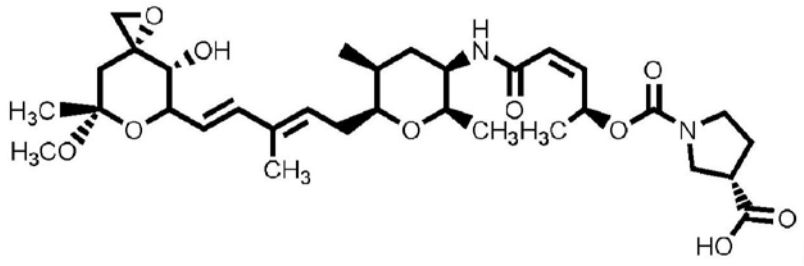




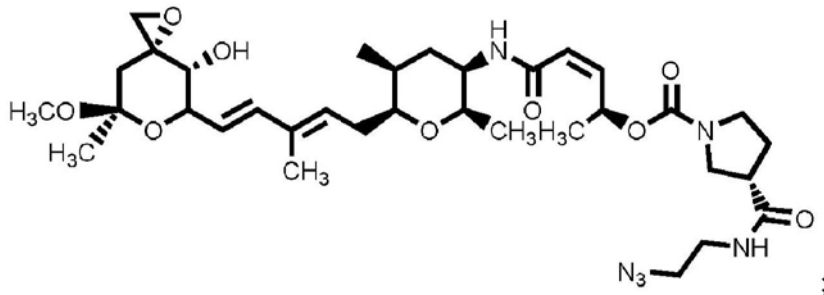
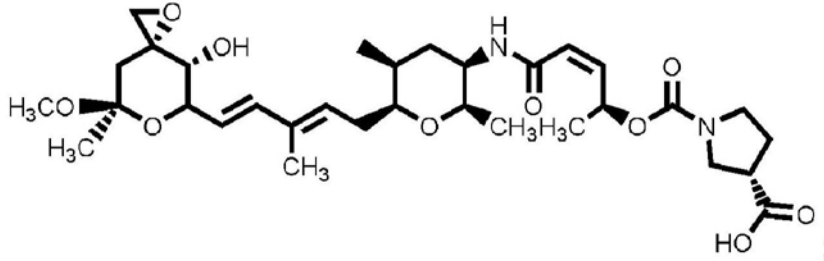
[0059]



[0060] 由式I和式Ia至Ic中的一个或多个所涵盖的化合物是下式的化合物及其立体异构体、可药用盐、前药(例如,酯)或抗体缀合物:



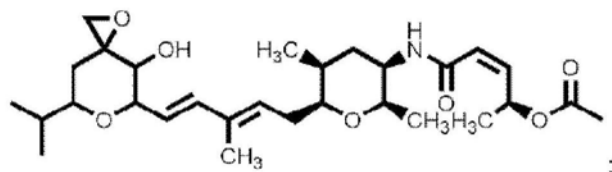
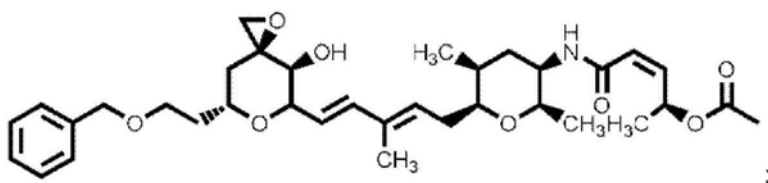
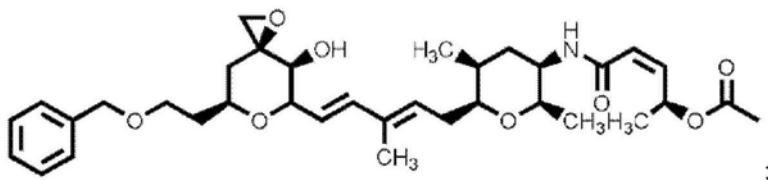
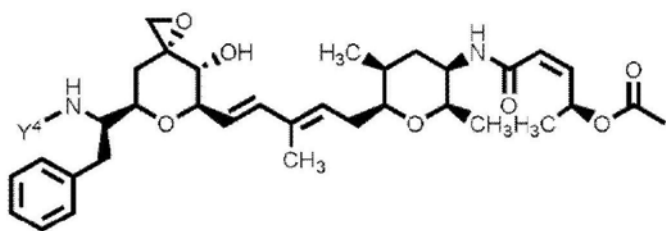
[0061]



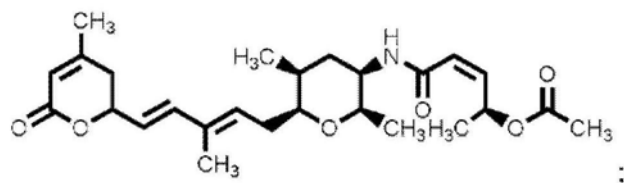
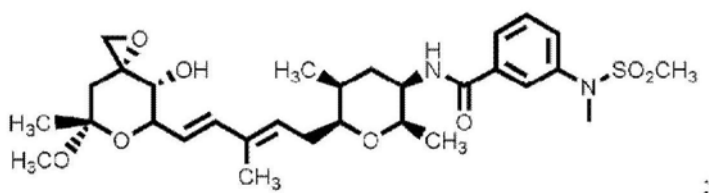
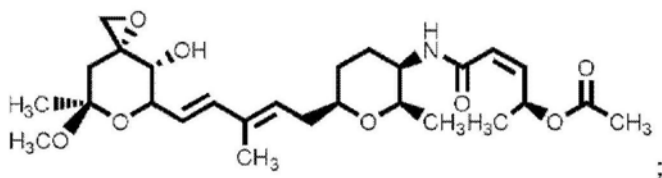
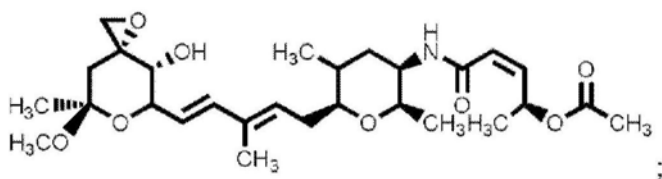


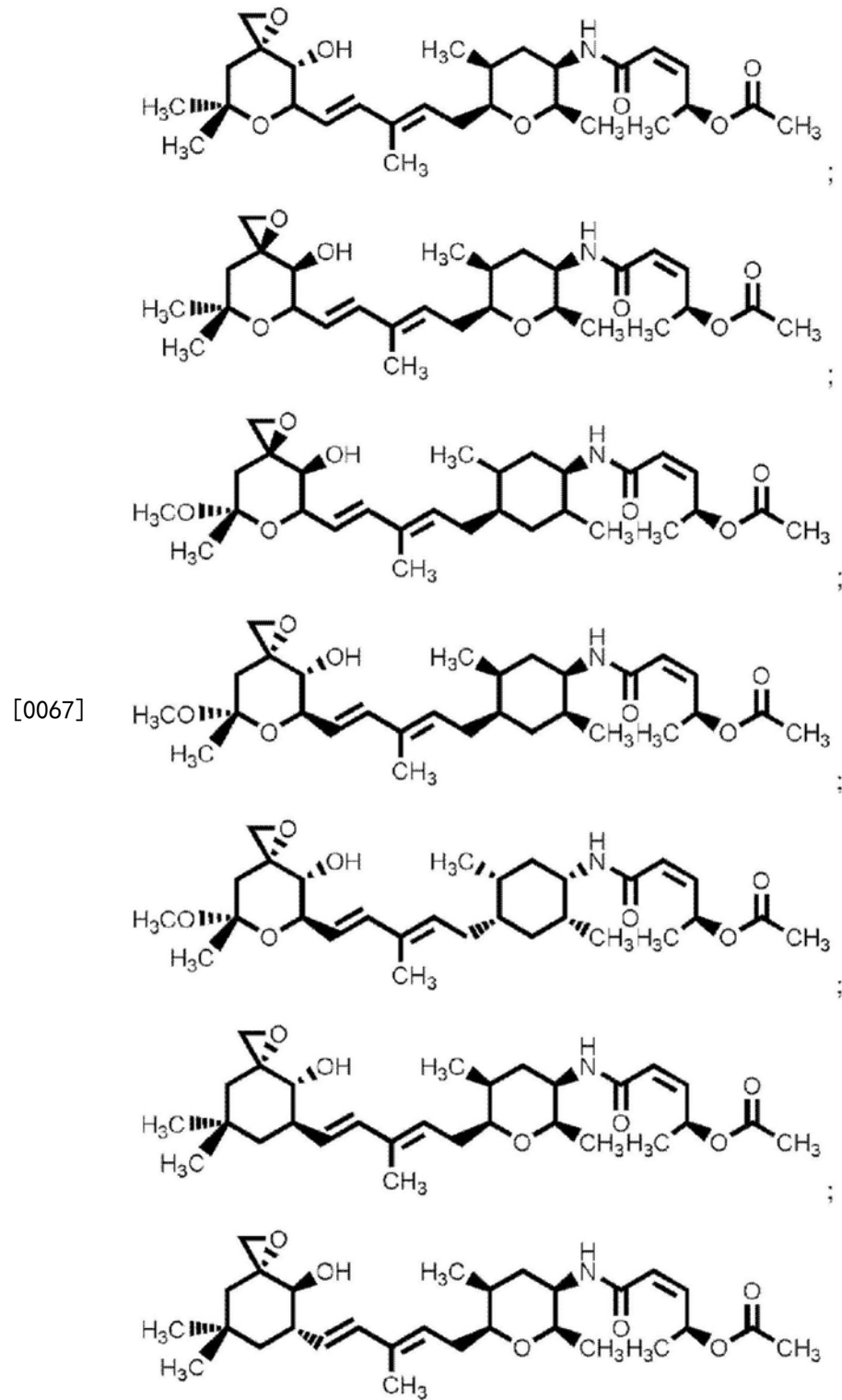




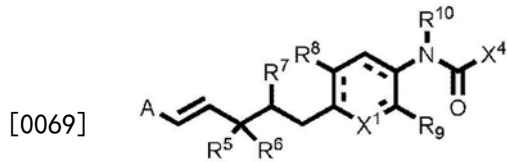


[0066]





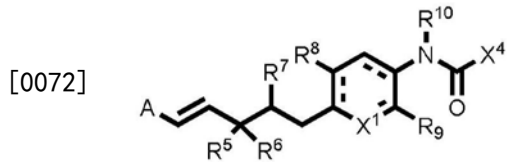
[0068] 本公开内容的一些实施方案还包括式V化合物及其立体异构体、可药用盐、前药(例如,酯)或抗体缀合物(参见例如美国专利No.8,663,643,其通过引用并入,如同在本文中完整示出):



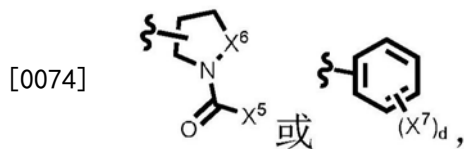
V

[0070] 其中 $X^1$ 、A、 $R^5$ - $R^6$ - $R^7$ - $R^8$ - $R^9$ - $R^{10}$ 在本文中定义为按照式I和式Ia至Ic的化合物在本文中的定义；并且 $X^4$ 是芳基或5至6元杂环。

[0071] 由式V所涵盖的化合物的一个实例包括式Va化合物：

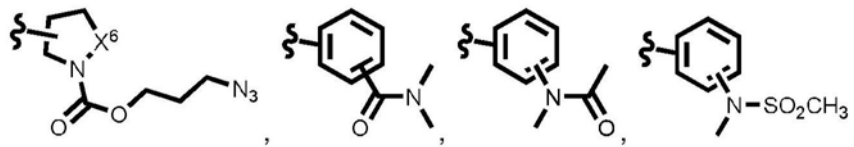


[0073] 其中 $X^4$ 是：

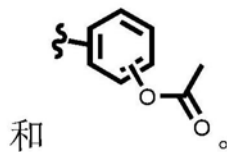


[0075] 其中 $X^6$ 是 $CH_2$ 或 $-CH_2CH_2-$ ； $X^5$ 是烷氧基或NH烷基；并且 $X^7$ 是 $C(O)OR^{21}$ 、 $C(O)NR^{21}R^{22}$ 、 $OR^{21}$ 或 $NR^{21}R^{22}$ ，其中 $R^{21}$ 是H、烷基或酰基；并且 $R^{22}$ 是H或 $S(O)_qR^{23}$ ，其中 $R^{23}$ 是烷基或芳基；q是0、1或2；并且d是1或2。

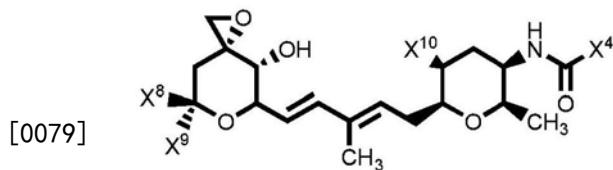
[0076]  $X^4$ 基团的一些实例包括：



[0077]



[0078] 式Va化合物的一些实例包括式(Vb)化合物及其立体异构体、可药用盐、前药(例如,酯)或抗体缀合物(参见例如美国专利No.8,663,643,其通过引用并入,如同在本文中完整示出)：

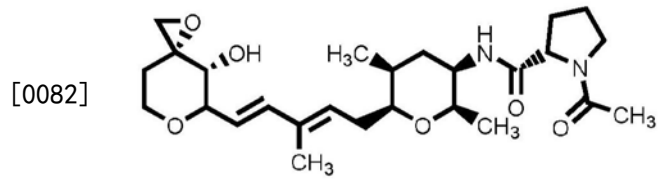


Vb

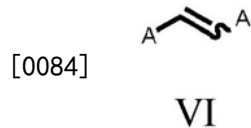
[0080]  $X^8$ 和 $X^9$ 各自独立地为H、烷基或烷氧基,或者 $X^8$ 和 $X^9$ 连同与其连接的碳原子一起形

成环烷基(例如,环丙基)。

[0081] 式V、Va和Vb的化合物的一个实例包括下式的化合物:



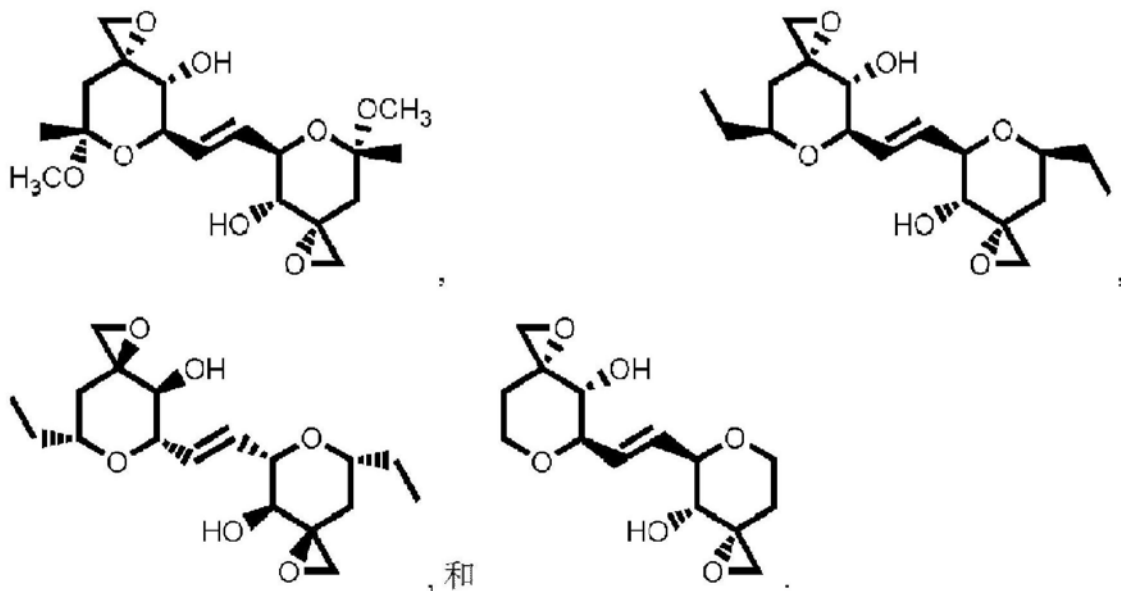
[0083] 本公开内容的一些实施方案还包括式VI化合物及其立体异构体、可药用盐、前药(例如,酯)或抗体缀合物(参见例如美国专利No.8,663,643,其通过引用并入,如同在本文中完整示出):



[0085] 其中A在本文中定义,并且每个A可以相同或不同。

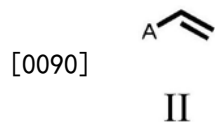
[0086] 式VI化合物的一些实例包括:

[0087]



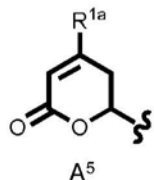
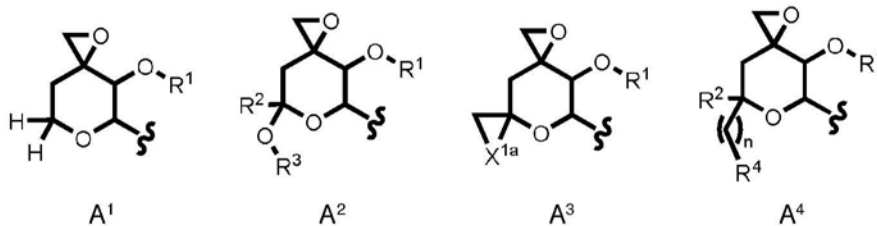
[0088] 另一些实施方案涉及用于制备具有式I和式Ia至Ic的化合物及其立体异构体、可药用盐、前药(例如,酯)或抗体缀合物的方法,该方法包括:

[0089] 在烯烃复分解催化剂存在下使式II化合物与式III化合物接触以形成具有式I和式Ia至Ic的化合物及其立体异构体、可药用盐、前药(例如,酯)或抗体缀合物:



[0091] 其中:

[0092] A选自基团A<sup>1</sup>至A<sup>5</sup>:



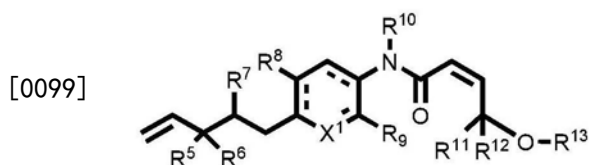
[0094] n是1至10(例如,1至5;1至3;或2至5)的整数;

[0095] X<sup>1a</sup>是-(CH<sub>2</sub>)<sub>g</sub>-X<sup>1b</sup>-,其中g是1至5的整数,并且X<sup>1b</sup>是键、O或NR<sup>1a</sup>,其中R<sup>1a</sup>是H或烷基;

[0096] R<sup>1</sup>选自H、羟基保护基和烷基;

[0097] R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>各自独立地选自H和烷基;

[0098] R<sup>4</sup>选自-N<sub>3</sub>、烷基、芳基、杂芳基、烷基-X<sup>2</sup>和芳基烷基-X<sup>2</sup>-,其中X<sup>2</sup>是-O-或NH,或者R<sup>4</sup>是-C(O)R<sup>14</sup>,其中R<sup>14</sup>选自H、-OH、烷基-O-和-N(R<sup>15</sup>)<sub>2</sub>,其中每个R<sup>15</sup>独立地选自H和烷基;



[0100]

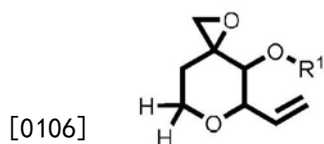
其中:

[0102] R<sup>5</sup>以及R<sup>8</sup>至R<sup>12</sup>各自独立地选自H和烷基;

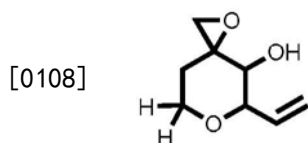
[0103] R<sup>6</sup>和R<sup>7</sup>一起形成双键或环烷基;并且

[0104] R<sup>13</sup>选自H、烷基和-C(O)R<sup>16</sup>,其中R<sup>16</sup>选自H、-OH、烷基、烷基-O-和-NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>,其中R<sup>17</sup>和R<sup>18</sup>各自独立地选自H和烷基,或者R<sup>17</sup>和R<sup>18</sup>连同与其键合的氮原子一起形成5至6元杂环。

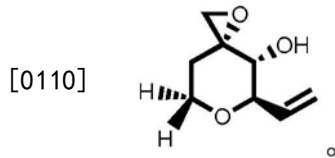
[0105] 在一些实施方案中,式II化合物是式IIa化合物及其立体异构体:



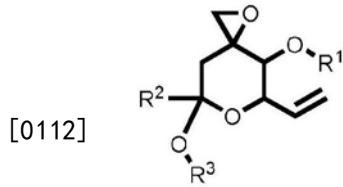
[0107] 其中R<sup>1</sup>在本文中定义。在一些实施方案中,式IIa化合物包括下式的化合物:



[0109] 并且具体地,是下式的化合物:

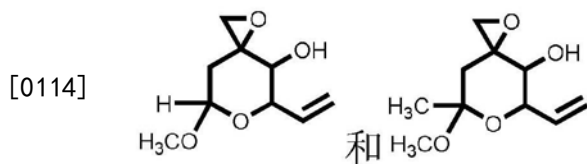


[0111] 在一些实施方案中,式II化合物是式IIb化合物及其立体异构体:

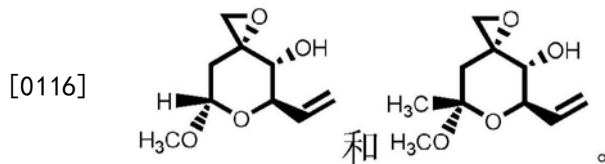


### IIb

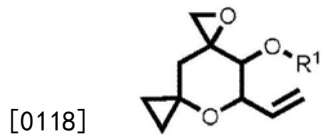
[0113] 其中R<sup>1</sup>至R<sup>3</sup>在本文中定义。在一些实施方案中,式IIb化合物包括下式的化合物:



[0115] 并且具体地,是下式化合物:

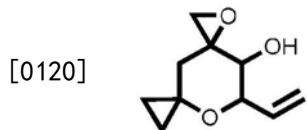


[0117] 在一些实施方案中,式II化合物是式IIc化合物及其立体异构体:

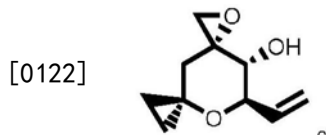


### IIc

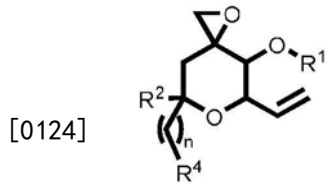
[0119] 其中R<sup>1</sup>在本文中定义。在一些实施方案中,式IIc化合物包括下式的化合物:



[0121] 并且具体地,是下式的化合物:

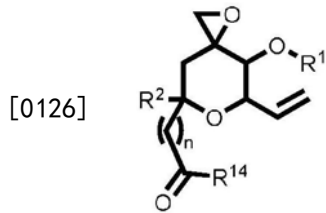


[0123] 在一些实施方案中,式II化合物是式IIId化合物及其立体异构体:

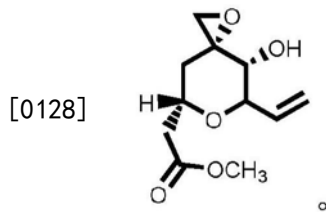


### IIId

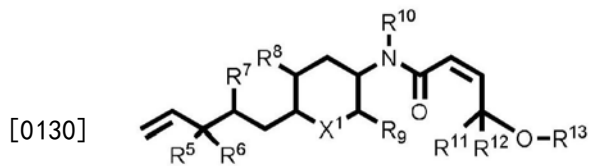
[0125] 其中n、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>和R<sup>4</sup>在本文中定义。在一些实施方案中，式IIId化合物包括下式的化合物：



[0127] 其中n、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>和R<sup>14</sup>在本文中定义；并且具体地，是下式的化合物：

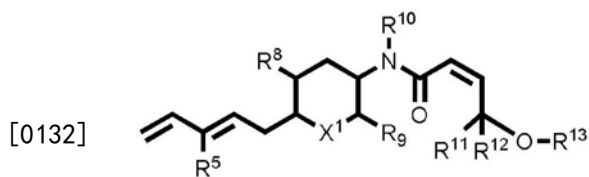


[0129] 在一些实施方案中，式III化合物是式IIIa化合物：



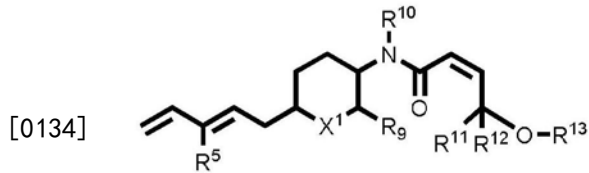
### IIIa

[0131] 其中X<sup>1</sup>以及R<sup>5</sup>至R<sup>13</sup>在本文中定义。在一些实施方案中，式III化合物是式IIIb化合物：



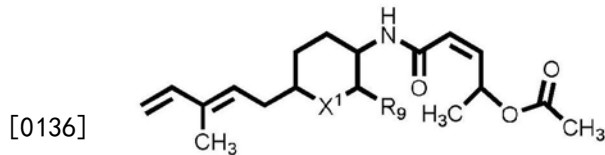
### IIIb

[0133] 其中X<sup>1</sup>、R<sup>5</sup>以及R<sup>8</sup>至R<sup>13</sup>在本文中定义。在另一些实施方案中，式III化合物是式IIIc化合物：



## IIIc

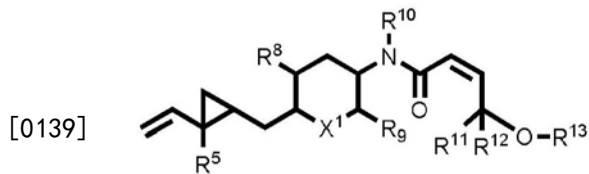
[0135] 其中X<sup>1</sup>、R<sup>5</sup>以及R<sup>9</sup>至R<sup>13</sup>在本文中定义。在另一些实施方案中，式III化合物是式IIIId化合物：



## IIIId

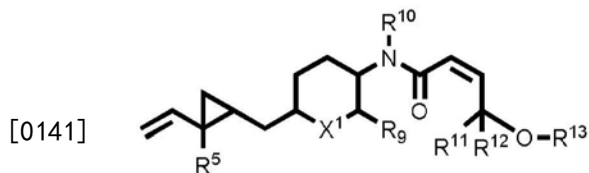
[0137] 其中X<sup>1</sup>和R<sup>9</sup>在本文中定义。在一些实施方案中，在式III、IIIa、IIIb、IIIc或IIIId的化合物中，X<sup>1</sup>是O。

[0138] 在一些实施方案中，式III化合物是式IV化合物：



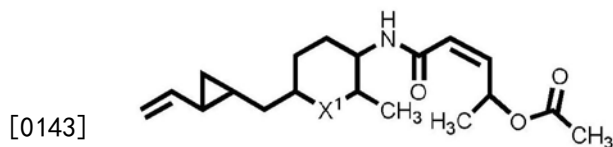
## IV

[0140] 其中X<sup>1</sup>、R<sup>5</sup>以及R<sup>8</sup>至R<sup>13</sup>在本文中定义。在一些实施方案中，式IV化合物是式IVa化合物：



## IVa

[0142] 其中X<sup>1</sup>、R<sup>5</sup>以及R<sup>9</sup>至R<sup>13</sup>在本文中定义。在另一些实施方案中，式IV化合物是式IVb化合物：



## IVb

[0144] 其中X<sup>1</sup>在本文中定义。在一些实施方案中，在式IV、IVa和IVb的化合物中，X<sup>1</sup>是O。

[0145] 本领域普通技术人员将认识到,本文中所述的化合物包含手性中心。本文中所述化合物的所有非对映体以及外消旋体均在本文的考虑之内。本领域普通技术人员还将认识到,本文中所述的化合物包含双键,其各自可具有E(engegen)或Z(zusammen)构型。本文中所述化合物的所有异构体(例如,E,E;Z,Z;E,Z;和Z,E)均在本文的考虑之内。

[0146] 多个实施方案还考虑药物组合物,其包含本文中所述的多个实施方案的一种或更多种化合物,以及一种或更多种可药用载体、稀释剂、赋形剂或其组合。“药物组合物”指适于向对象(例如哺乳动物)施用的化学或生物学组合物。这样的组合物可特别地配制用于通过以下多种途径中的一种或更多种来施用,所述途径包括但不限于:口含(buccal)、经皮、经表皮、硬膜外、输液、吸入、动脉内、心内、脑室内、皮内、肌内、鼻内、眼内、腹膜内、椎管内(intraspinal)、鞘内、静脉内、经口、肠胃外、经肺、通过灌肠剂或栓剂经直肠、皮下、真皮下、舌下、经皮和经黏膜。此外,施用可通过以下方式进行:胶囊剂、滴剂、泡沫剂、凝胶剂、树胶(gum)、注射剂、液体(liquid)、贴剂、丸剂、多孔袋(porous pouch)、散剂、片剂或其他合适的施用方式。

[0147] “药物赋形剂”或“可药用赋形剂”包含其中配制有活性治疗剂的载体,有时为液体。赋形剂一般不赋予制剂任何药理活性,但是其可提供化学和/或生物学稳定性和释放特征。合适制剂的实例可见于例如Remington, The Science And Practice of Pharmacy, 第20版(Gennaro, A.R., 主编), Philadelphia College of Pharmacy and Science, 2000中, 其通过引用整体并入本文。

[0148] 本文中使用的“可药用载体”或“赋形剂”包括生理学上相容的任意和所有溶剂、分散介质、包衣、抗菌剂和抗真菌剂、等张剂和吸收延迟剂。在一个实施方案中,所述载体适于肠胃外施用。或者,所述载体可适于静脉内、腹膜内、肌内、舌下或经口施用。可药用载体包括无菌水溶液或分散体和用于临时制备无菌可注射溶液剂或分散体的无菌粉末。这样的介质和试剂用于药物活性物质的用途在本领域中是公知的。除非任何常规的介质或试剂均与所述活性化合物不相容,否则其在本文中所述的药物组合物中的使用也在考虑之内。还可向所述组合物中并入补充的活性化合物。

[0149] 药物组合物可以是无菌的,并且在制备和贮藏条件下稳定。所述组合物可配制成溶液剂、微乳剂、脂质体或适于高药物浓度的其他有序结构。所述载体可以是含有例如水、乙醇、多元醇(例如,甘油、丙二醇和液态聚乙二醇)及其合适混合物的溶剂或分散介质。可如下维持适当的流动性,例如通过使用包衣(例如卵磷脂)、通过维持所需的颗粒尺寸(在分散体的情况下)和通过使用表面活性剂。

[0150] 在很多情况下,所述组合物中将优选地包含等张剂,例如糖、多元醇(例如甘露糖醇、山梨糖醇)或氯化钠。通过在可注射组合物中包含延迟吸收的试剂(例如单硬脂酸盐和明胶)可实现该组合物的延长释放。此外,本文中所述的化合物可以配制成时间释放制剂,例如包含缓慢释放聚合物的组合物。所述活性化合物可用将保护该化合物免于迅速释放的载体来制备,例如控制释放制剂,包括植入物和微囊化递送系统。可使用生物可降解的生物相容性聚合物,例如乙烯乙酸乙烯酯、聚酸酐、聚乙醇酸、胶原、聚原酸酯、聚乳酸和聚乳酸聚乙醇酸共聚物(PLG)。用于制备这样的制剂的许多方法是本领域技术人员已知的。

[0151] 经口施用形式也在本文的考虑之内。药物组合物可作为以下经口施用:胶囊剂(硬或软)、片剂(薄膜包衣、肠溶包衣或无包衣)、散剂或颗粒剂(经包被或未经包被)或者液体

(溶液剂或混悬剂)。所述制剂可方便地通过本领域内公知的任意方法来制备。药物组合物可包含一种或更多种合适的生产助剂或赋形剂,包括填料、黏合剂、崩解剂、润滑剂、稀释剂、流动剂、缓冲剂、润湿剂、防腐剂、着色剂、甜味剂、矫味剂和药学相容性载体。

[0152] 对于记载的一些实施方案的每一个,所述化合物均可通过如本领域内已知的多种剂型施用。本领域普通技术人员已知的任何生物学上可接受的剂型及其组合均在考虑之内。这样的剂型的实例包括但不限于咀嚼片剂、速溶片剂、泡腾片剂、可重构散剂、酞剂、液体制剂(liquid)、溶液剂、混悬剂、乳剂、片剂、多层片剂、双层片剂、胶囊剂、软明胶胶囊、硬明胶胶囊、囊片剂、锭剂、咀嚼锭剂、珠剂(bead)、散剂、树胶剂、颗粒剂、粒剂、微粒剂、可分散颗粒剂、扁囊剂、灌洗剂(douch)、栓剂、乳膏剂、表面用剂(topical)、吸入剂、气溶胶吸入剂、贴剂、颗粒吸入剂、植入剂、储库植入剂(depot implant)、可摄取剂、注射剂(包括皮下、肌内、静脉内和皮内)、输液剂,及其组合。

[0153] 可通过混合而包含在内的其他化合物为例如医学上惰性的成分(例如,固体和液体稀释剂),例如用于片剂或胶囊剂的乳糖、右旋糖蔗糖、纤维素、淀粉或磷酸钙,用于软胶囊的橄榄油或油酸乙酯,以及用于混悬剂或乳剂的水或植物油;润滑剂,例如二氧化硅、滑石、硬脂酸、硬脂酸镁或硬脂酸钙和/或聚乙二醇;胶凝剂,例如胶体黏土(colloidal clay);增稠剂,例如西黄蓍胶或藻酸钠;黏合剂,例如淀粉、阿拉伯胶、明胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素或聚乙烯吡咯烷酮;崩解剂,例如淀粉、藻酸、藻酸类或羟基乙酸淀粉钠;泡腾复合剂(effervescent mixture);染料;甜味剂;润湿剂,例如卵磷脂、聚山梨醇酯或月桂基硫酸盐;及其他治疗上可接受的辅助成分,例如保湿剂、防腐剂、缓冲剂和抗氧化剂,其均是用于这样的制剂的已知添加剂。

[0154] 用于经口施用的液体分散体可以是糖浆剂、乳剂、溶液剂或混悬剂。糖浆剂可包含例如蔗糖,或带有甘油和/或甘露糖醇和/或山梨糖醇的蔗糖作为载体。混悬剂和乳剂可包含载体,例如天然树胶、琼脂、藻酸钠、果胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素或聚乙烯醇。

[0155] 根据多个实施方案之治疗性组合物中活性化合物的量可根据以下因素而变化,例如:个体的疾病状态、年龄、性别、体重、患病史、风险因素、患病倾向、施用途径、现有治疗方案(例如与其他药物的可能相互作用)和体重。可调整剂量方案以提供最佳治疗响应。例如,可施用单次推注,可随时间施用数个分开的剂量,或者可根据治疗状况紧急程度的指示按比例降低或提高剂量。

[0156] 本文中使用的“剂量单位形式”指适合作为用于待治疗哺乳动物对象的单位剂量的物理分散单位;每个单位含有经计算与所需药用载体联合产生期望治疗效果的预定量的活性化合物。剂量单位形式的规格由以下决定并且直接取决于此:活性化合物的独特特征和待实现的特定治疗效果,以及配制此类活性化合物的领域中针对个体中治疗敏感性的固有限制。对于用于在哺乳动物(例如,人)中治疗化合物或其适当药物组合物对其有效的病症的治疗用途,化合物可以以有效量施用。合适的剂量可以是组合物、药物组合物或本文中所述的任何其他组合物。

[0157] 对于记载的每个实施方案,所述剂量通常一日施用一次、两次或三次,但是更频繁的给药间隔也是可能的。所述剂量可如下施用:每天、每2天、每3天、每4天、每5天、每6天和/或每7天(一周一次)。在一个实施方案中,所述剂量可以每日施用,持续长达并且包含30天,优选地7天至10天。在另一个实施方案中,所述剂量可每日施用两次,持续10天。如果患者需

要治疗慢性疾病或病症,则只要体征和/或症状继续存在就可施用所述剂量。所述患者可能需要“维持治疗”,其中所述患者每日接受治疗,持续数月、数年、或其余生。另外,本文中所述的组合物可实现复发性症状的预防。例如,所述剂量可一日施用一次或两次以在处于风险之中的患者中预防出现症状,对于无症状的患者而言尤其如此。

[0158] 本文中所述的组合物可以以下任意途径施用:口含、经表皮、硬膜外、输液、吸入、动脉内、心内、脑室内、皮内、肌内、鼻内、眼内、腹膜内、椎管内、鞘内、静脉内、经口、肠胃外、经肺、通过灌肠剂或栓剂经直肠、皮下、真皮下、舌下、经皮和经黏膜。优选的施用途径为口含和经口。施用可以是局部的,其中直接、紧邻患病部位、在患病部位位置、靠近患病部位、在患病部位处、在患病部位周围或在患病部位附近施用组合物;或全身性的,其中将组合物给予患者并且其广泛地通过身体,从而到达患病部位。局部施用可以是施用于细胞、组织、器官和/或器官系统,其涉及疾病和/或受疾病影响,和/或在此疾病体征和/或症状活跃或者可能发生。施用可以是表面的,具有局部效果,将组合物直接施用于期望其作用的位置。施用可以是经肠的,其中期望效果是全身性的(非局部),组合物通过消化道给予。施用可以是肠胃外的,在此期望效果是全身性的,组合物通过除消化道以外的其他途径给予。

[0159] 在一些实施方案中,多个实施方案考虑了包含治疗有效量的本文中所述多个实施方案的一种或更多种化合物的组合物。在一些实施方案中,所述组合物可用于治疗癌症的方法,所述方法包括向有此需要的患者施用治疗有效量的多个实施方案的一种或更多种化合物。在一些方面,多个实施方案考虑了例如式I化合物,其作用于治疗需要从癌症缓解的患者的药物。在一些实施方案中,所述癌症包括但不限于实体瘤细胞癌,包括但不限于胰腺癌;膀胱癌;结肠直肠癌;乳腺癌,包括转移性乳腺癌;前列腺癌,包括雄激素依赖性和雄激素非依赖性前列腺癌;肾癌,包括例如转移性肾细胞癌;肝细胞癌;肺癌,包括例如非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)、细支气管肺泡癌(bronchioloalveolar carcinoma, BAC)和肺腺癌;卵巢癌,包括例如进行性上皮癌或原发性腹膜癌;宫颈癌;胃癌;食道癌;头颈癌,包括例如头颈部鳞状细胞癌;黑素瘤;神经内分泌癌,包括转移性神经内分泌肿瘤;脑瘤,包括例如胶质瘤、间变性少突神经胶质瘤、成人多形性成胶质细胞瘤和成人间变性星形细胞瘤;骨癌;以及软组织肉瘤。恶性血液病的实例包括:急性髓细胞白血病(acute myeloid leukemia, AML);慢性髓细胞源性白血病(chronic myelogenous leukemia, CML),包括加速CML和CML急变期(CML-BP);急性淋巴细胞性白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL);慢性淋巴细胞性白血病(chronic lymphocytic leukemia, CLL);霍奇金病(Hodgkins disease, HD);非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma, NHL),包括滤泡性淋巴瘤和套细胞淋巴瘤;B细胞淋巴瘤;T细胞淋巴瘤;多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM);瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症(Waldenstrom's macroglobulinemia);骨髓增生异常综合症(myelodysplastic syndrome, MDS),包括顽固性贫血(refractory anemia, RA)、带环状铁粒红细胞的顽固性贫血(refractory anemia with ringed siderblast, RARS)、(带过量未成熟细胞的顽固性贫血(refractory anemia with excess blast, RAEB)、和转化中的RAEB(RAEB in transformation, RAEB-T);及骨髓增生性综合征,例如乳腺癌、肺癌、宫颈癌、前列腺癌、卵巢癌、胰腺癌和肾细胞癌。

[0160] 本文中使用的术语“治疗有效量”指在组织系统、动物或人中引发生物学或药物响应之本文中所述多个实施方案的一种或更多种化合物的量,其是研究者、兽医、医生或其他

临床医师所探寻的,所述生物或药物响应包括减轻所治疗疾病或病症的症状。在一些实施方案中,治疗有效量为其可以以适用于任何医疗的合理益处/风险比治疗或减轻疾病或疾病症状。然而,应当理解的是,本文中所述化合物和组合物的总每日用量可由主治医师在合理的医学判断范围内决定。用于任何特定患者的具体治疗有效剂量水平将取决于多种因素,包括:所治疗的病症和病症的严重程度;所采用特定化合物的活性;所采用的特定组合物;患者的年龄、体重、总体健康状况、性别和饮食;所采用特定化合物的施用时间、施用途径和排泄速率;治疗的持续时间;与所采用特定化合物组合或一起使用的药物;以及研究者、兽医、医生或其他临床医师公知的类似因素。还应理解的是,治疗有效量可参考在施用本文中所述一种或更多种化合物期间可能发生的任何毒性或其他不期望副作用来选择。

[0161] 在一些实施方案中,本文中所述多个实施方案的化合物的治疗有效量可以是每天约0.05mg至50mg每千克接受者体重,例如约0.1至25mg/kg天,或约0.5至10mg/kg/天。因此,例如对于向70kg的人施用而言,剂量范围可以是约35至70mg/天。

[0162] 在一些实施方案中,本文中所述的多个实施方案的化合物针对癌细胞系(例如,ATK 293细胞系和MDR细胞系)的体外IC<sub>50</sub>值为约1nM至约100nM。

[0163] 在一些实施方案中,本文中所述的多个实施方案的一种或更多种化合物可与至少一种其他抗癌剂组合施用,所述抗癌剂包括但不限于多西他赛、紫杉醇、贝伐单抗(Avastin™)。

[0164] 除本文中示出并且描述的那些以外,根据本文件的全部内容,包括参考本文中所引用的科学和专利文献,多种修改及其许多其他实施方案对本领域技术人员而言也将变得明显。本文中的主题包含可在其多个实施方案及其等同实施方案中进行改编的重要信息、示例和指导。

[0165] 已采用的术语和表达是用作说明而非限制的术语,并且不旨在使用排除所示出并且描述的特征或其部分的任何等同特征的此类术语和表达,但应该认识到,可以进行多种修改。因此,应理解的是,尽管本文中已具体公开了多个实施方案,但是本领域普通技术人员可对本文中公开的概念进行修改和改变,并且认为这样的修改和改变在由所附权利要求书限定的多个实施方案的范围内。

[0166] 本文中使用的术语“烷基”是指经取代或未经取代的直链和支链烷基,以及具有1至40个碳原子(C<sub>1</sub>-C<sub>40</sub>)、1至约20个碳原子(C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>)、1至12个碳(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)、1至8个碳原子(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>),或在一些实施方案中,1至6个碳原子(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)的环烷基。直链烷基的一些实例包括具有1至8个碳原子的那些,例如甲基、乙基、正丙基、正丁基、正戊基、正己基、正庚基和正辛基。支链烷基的一些实例包括但不限于异丙基、异丁基、仲丁基、叔丁基、新戊基、异戊基和2,2-二甲基丙基。代表性的经取代烷基可以被本文中列出的任何基团例如氨基、羟基、氰基、羧基、硝基、硫代基、烷氧基和卤素基团取代一次或更多次。术语“烷基”还包括经取代或未经取代的直链和支链二价烷基,例如-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-和-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-。

[0167] 本文中使用的术语“环烷基”是指经取代或未经取代的环状烷基,例如但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。在一些实施方案中,环烷基可具有3至约8-12个环成员,而在另一些实施方案中,环碳原子数为3至4、5、6或7。在一些实施方案中,环烷基可具有3至6个碳原子(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)。环烷基还包括多环环烷基(例如但不限于降冰片基(norbornyl)、金刚烷基(adamantyl)、冰片基(bornyl)、茨烯基(camphenyl)、异茨烯基

(isocamphenyl) 和 carenyl 基团) 和稠环 (例如但不限于十氢萘基 (decalinyl) 等)。

[0168] 本文中使用的术语“酰基”是指包含羰基部分的基团, 其中该基团通过羰基碳原子键合。所述羰基碳原子也与另一个碳原子键合, 该碳原子可以是经取代或未经取代的烷基、芳基、芳烷基环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基、杂芳基烷基等的一部分。在其中羰基碳原子与氢键合的特殊情况下, 该基团是“甲酰基”基团, 酰基作为术语在本文中定义。酰基可包括与羰基键合的0至约12-40、6-10、1-5或2-5个另外的碳原子。丙烯酰基是酰基的一个实例。酰基还可以包含在此含义内的杂原子。烟酰基(吡啶基-3-羰基)是在本文中含义内的酰基的一个实例。另一些实例包括乙酰基、苯甲酰基、苯乙酰基、吡啶基乙酰基、肉桂酰基和丙烯酰基等。当包含与羰基碳原子键合的碳原子的基团包含卤素时, 该基团称为“卤代酰基”。一个实例是三氟乙酰基。

[0169] 本文中使用的术语“芳基”是指环中不含杂原子的经取代或未经取代的环状芳烃。因此, 芳基包括但不限于苯基、甘菊环基 (azulenyl)、庚搭烯基 (heptalenyl)、联苯基、二环戊二烯并苯基 (indacenyl)、茛基、菲基、三亚苯基、茈基、并四苯基、草屈基、亚联苯基、蒽基和萘基。在一些实施方案中, 芳基在基团的环部分中包含约6至约14个碳 ( $C_6-C_{14}$ ) 或者6至10个碳原子 ( $C_6-C_{10}$ )。如在本文中定义的, 芳基可以是未经取代的或经取代的。代表性的经取代芳基可以是经单取代的或经取代多于一次, 例如但不限于经2-、3-、4-、5-或6-取代苯基或经2至8取代萘基, 其可被碳或非碳基团例如本文中列出的那些取代。

[0170] 本文中使用的术语“芳烷基”和“芳基烷基”是指如本文中定义的烷基, 其中烷基的氢或碳键被与如本文中定义的芳基连接的键取代。代表性的芳烷基包括苄基和苯乙基。

[0171] 本文中使用的术语“杂环基”和“杂环的”是指包含3个或更多个环成员的经取代或未经取代的芳族和非芳族环化合物, 其中一个或更多个环成员是杂原子, 例如但不限于N、O和S。因此, 杂环基可以是环杂烷基或杂芳基, 或者如果是多环的, 则可以是其任意组合。在一些实施方案中, 杂环基包含3至约20个环成员, 而另一些这样的基团具有3至约15个环成员。在一些实施方案中, 杂环基包含含有3至8个碳原子 ( $C_3-C_8$ )、3至6个碳原子 ( $C_3-C_6$ ) 或6至8个碳原子 ( $C_6-C_8$ ) 的杂环基。定名为 $C_2$ -杂环基的杂环基可以是具有两个碳原子和三个杂原子的5-环, 具有两个碳原子和四个杂原子的6-环等等。同样地,  $C_4$ -杂环基可以是具有一个杂原子的5-环, 具有两个杂原子的6-环等等。碳原子数加上杂原子数等于环原子总数。杂环基环还可包含一个或更多个双键。杂芳基环是杂环基的一个实施方案。短语“杂环基”包括稠环物质, 其包括包含稠合的芳族和非芳族基团的那些。代表性的杂环基包括但不限于吡啶基、哌嗪基、吗啉基、咪唑基、吡咯烷基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、三嗪基、苯硫基、四氢咪唑基、吡咯基、咪唑基、咪唑基、三唑基 (triazolylyl)、四唑基、苯并咪唑基和苯并咪唑基。

[0172] 本文中使用的术语“烷氧基”是指与如在本文中定义的烷基 (包括环烷基) 连接的氧原子。直链烷氧基的一些实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基等等。支链烷氧基的一些实例包括但不限于异丙氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、异戊氧基、异己氧基等等。环状烷氧基的一些实例包括但不限于环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基等等。烷氧基可包含与氧原子键合的1至约12-20或约12-40个碳原子, 并且还可包含双键或三键, 并且还可包含杂原子。例如, 烯丙氧基是本文中含义内的烷氧基。甲氧基乙氧基也是本文中含义内的烷氧基, 在结构的两个相邻原子被取代的情况下的亚甲二氧基也是如

此。

[0173] 本文中使用的术语“胺”是指具有例如式N(基团)<sub>3</sub>的伯胺、仲胺和叔胺,其中每个基团可独立地为H或非H,例如烷基、芳基等等。胺包括但不限于烷基胺、芳基胺、芳基烷基胺;二烷基胺、二芳基胺、二芳烷基胺、杂环基胺等等;和铵离子。

[0174] 除非另有说明,否则本文中使用的术语“卤代”、“卤素”或“卤化物”基团本身或作为另一取代基的一部分意指氟、氯、溴或碘原子。

[0175] 本文中使用的术语“盐”和“可药用盐”是指所公开化合物的衍生物,其中母体化合物通过制备其酸或碱盐而被修饰。可药用盐的一些实例包括但不限于碱性基(例如胺)的无机或有机酸盐;以及酸性基(例如羧酸)的碱性或有机盐。可药用盐包括例如由无毒无机或有机酸形成的母体化合物的常规无毒盐或季铵盐。例如,这样的常规无毒盐包括衍生自例如以下无机酸的那些:盐酸、氢溴酸、硫酸、氨基磺酸、磷酸和硝酸;以及由例如以下有机酸制备的盐:乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、硬脂酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、扑酸、马来酸、羟基马来酸、苯乙酸、谷氨酸、苯甲酸、水杨酸、磺胺酸、2-乙酰氧基苯甲酸、富马酸、甲苯磺酸、甲磺酸、乙烷二磺酸、草酸和羟乙基磺酸等等。

[0176] 可药用盐可以通过常规化学方法由包含碱性或酸性部分的母体化合物合成。在某些情况下,这样的盐可以通过使这些化合物的游离酸或碱形式与化学计算量的合适的碱或酸在水中或在有机溶剂中或在两者的混合物中反应来制备;通常,非水介质如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈是优选的。可在Remington's Pharmaceutical Sciences,第17版,Mack Publishing Company,Easton,Pa.,1985(其公开内容在此通过引用并入)中找到合适的盐的列表。

[0177] 术语“溶剂合物”意指还包含通过非共价分子间力结合的化学计量或非化学计量的溶剂的化合物或其盐。当溶剂是水时,溶剂合物是水合物。

[0178] 术语“前药”意指包括本文中公开和所述化合物的化合物的衍生物,其在生物条件下(在体外或体内)可水解、氧化或以其他方式反应以提供活性化合物。前药的一些实例包括但不限于本文中所述化合物的衍生物和代谢物,其包含生物可水解的部分,例如生物可水解的酰胺、生物可水解的酯、生物可水解的氨基甲酸酯、生物可水解的碳酸酯、生物可水解的酰脲和生物可水解的磷酸酯类似物。具有羧基官能团之化合物的特定前药为羧酸的低级烷基酯。所述羧酸酯方便地通过酯化该分子上存在的任意羧酸部分而形成。前药通常可使用公知的方法(例如Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery第6版(Donald J. Abraham编辑,2001,Wiley)和Design and Application of Prodrugs(H. Bundgaard编辑,1985,Harwood Academic Publishers GmbH)中描述的那些)来制备。

[0179] 术语“羟基保护基”是指防止羟基反应的基团。合适的氧保护基的一些实例包括但不限于甲硅烷基保护基(例如,三甲基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基和叔丁基二苯基甲硅烷基)、四氢吡喃基保护基、乙氧基乙基保护基、苄基保护基、萘基甲基保护基、对甲氧基苄基醚等等。其他常用的羟基保护基参见Peter G.M Wuts和Theodora W. Greene, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis(第4版,2007年)。

[0180] 以范围形式表示的值应该以灵活的方式解释,以不仅包含明确列举作为范围的限制的数值,而且还包含涵盖在该范围内的所有单独的数值或子范围,如同每个数值和子范围都被明确列举出来一样。例如,“约0.1%至约5%”或“约0.1%至5%”的范围应解释为不

仅包括约0.1%至约5%，还包括单独的值（例如，1%、2%、3%和4%）和指定范围内的子范围（例如，0.1%至0.5%、1.1%至2.2%、3.3%至4.4%）。除非另有说明，否则“约X至Y”的陈述具有与“约X至约Y”相同的含义。同样地，除非另有说明，否则“约X、Y或约Z”的陈述具有与“约X、约Y或约Z”相同的含义。

[0181] 在本文件中，除非上下文另有清楚地指定，否则没有数量词修饰的名词用于包括一个或多个。除非另有说明，否则术语“或”用于指代非排他性的“或”。另外，应理解的是，本文中采用的措辞或术语（并未另外定义）仅用于描述而非限制的目的。章节标题的任何使用旨在帮助阅读文件而不应被解释为限制。此外，与章节标题相关的信息可以出现在该特定章节的内部或外部。此外，本文件中提及的所有出版物、专利和专利文献均通过引用整体并入本文，如同通过引用单独并入一样。

[0182] 在本文中所述的方法中，除明确记载时间或操作顺序之外，可以以任何顺序进行这些步骤而不脱离本文中所述的原理。此外，除非明确的权利要求语言记载一些指定的步骤是分开进行的，否则可以将它们同时进行。例如，要求保护的进行X的步骤和要求保护的进行Y的步骤可以在单操作中同时进行，并且所得过程将落入要求保护的过程的字面范围内。

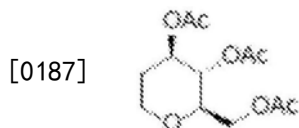
[0183] 本文中使用的术语“约”可以允许值或范围存在一定程度的可变性，例如，在所述值的或范围的所述极限的10%、5%或1%以内。

[0184] 本文中使用的术语“经取代”是指这样的基团（例如，烷基、芳基和杂芳基）或分子，其中包含的一个或多个氢原子被一个或多个取代基取代。本文中使用的术语“取代基”是指可以或被替换到分子上或在基团上的基团。取代基的一些实例包括但不限于卤素（例如F、Cl、Br和I）；例如以下基团中的氧原子：羟基、烷氧基、芳氧基、芳烷基氧基、桥氧（羰基）基、羧基（包括羧酸、羧化物和羧酸酯）；例如以下基团中的硫原子：巯基、烷基和芳基硫化物基团、亚砷基团、砷基团、磺酰基和磺酰胺基团；例如以下基团中的氮原子：胺类、羟胺类、腈类、硝基、N-氧化物类、酰肼类、叠氮化物和烯胺；以及多种其他基团中的其他杂原子。可与经取代碳（或其他）原子键合的取代基的一些非限制性实例包括F、Cl、Br、I、OR、OC(O)R<sub>2</sub>、CN、NO、NO<sub>2</sub>、ONO<sub>2</sub>、叠氨基、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、R、O（氧代）、S（硫代）、C(O)、S(O)、亚甲二氧基、亚乙二氧基、N(R)<sub>2</sub>、SR、SOR、SO<sub>2</sub>R、SO<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>、SO<sub>3</sub>R、C(O)R、C(O)C(O)R、C(O)CH<sub>2</sub>C(O)R、C(S)R、C(O)OR、OC(O)R、C(O)N(R)<sub>2</sub>、OC(O)N(R)<sub>2</sub>、C(S)N(R)<sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>N(R)C(O)R、(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>N(R)N(R)<sub>2</sub>、N(R)N(R)C(O)R、N(R)N(R)C(O)OR、N(R)N(R)CON(R)<sub>2</sub>、N(R)SO<sub>2</sub>R、N(R)SO<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>、N(R)C(O)OR、N(R)C(O)R、N(R)C(S)R、N(R)C(O)N(R)<sub>2</sub>、N(R)C(S)N(R)<sub>2</sub>、N(COR)COR、N(OR)R、C(=NH)N(R)<sub>2</sub>、C(O)N(OR)R或C(=NOR)R，其中R可以是例如氢、烷基、-(烷基-O)<sub>q</sub>-（其中q=1至1000（例如1至500、1至50、和1至5）的整数）、酰基、环烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂芳基或杂芳基烷基，其中每个烷基、酰基、环烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂芳基或杂芳基烷基可各自被取代。-(烷基-O)<sub>q</sub>-基团的一个非限制性实例包括式-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-的基团和式-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-的基团。

## 实施例

[0185] 通过参考以下非限制性实施例可更好地理解本文中所述的实施方案，所述非限制性实施例通过举例说明的方式提供。

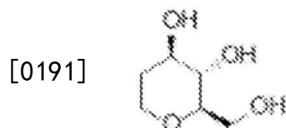
## [0186] 实施例1



[0188] 向三-O-乙酰氧基-D-葡萄糖醛 (5.00g, 18.4mmol, 1.0当量) 在EtOAc (50mL) 中的溶液添加10% Pd/C (0.195g, 1.84mmol, 0.10当量)。将反应容器配备橡胶隔片, 并且将混合物脱气并用H<sub>2</sub>回填三次。然后将反应容器配备H<sub>2</sub>气球并允许搅拌12小时。从反应容器移除橡胶隔片并添加DCM (50mL)。将混合物经硅藻土垫过滤并用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>洗涤。蒸发滤液以得到澄清油状物并且不经进一步纯化即进行下一步骤。

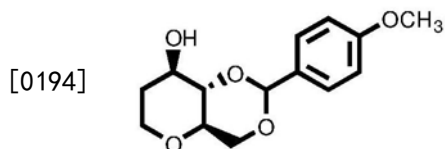
[0189] <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.96-4.91 (m, 2H), 4.21 (dd, J=12.2, 4.9Hz, 1H), 4.08-3.99 (m, 2H), 3.52-3.46 (m, 2H), 2.00 (s, 9H), 2.00-1.99 (m, 1H), 1.83-1.76 (m, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.6, 170.3, 169.7, 77.2, 72.2, 69.1, 65.3, 62.6, 30.8, 20.8, 20.7, 20.6.

## [0190] 实施例2



[0192] 将实施例1的化合物溶于MeOH (40mL) 中, 并添加K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.025g, 0.184mmol, 0.01当量)。通过检查TLC, 判断反应在9小时后完成。蒸发MeOH并且不经进一步纯化即进行下一步骤。

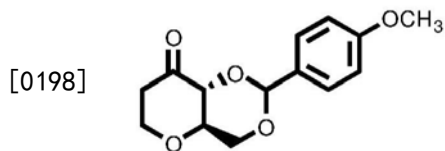
## [0193] 实施例3



[0195] 将实施例2的化合物溶于DMF (40mL) 中。向该溶液添加对茴香醛二甲基缩醛 (3.44mL, 3.68g, 20.2mmol, 1.2当量) 和CSA (1.07g, 4.59mmol, 0.25当量)。将反应容器配备橡胶隔片并在氩气氛下搅拌24小时。用饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液淬灭反应。添加EtOAc (100mL) 并萃取溶液。再次用EtOAc (100mL) 萃取水相。将合并的有机萃取物用盐水 (2×50mL) 洗涤, 经MgSO<sub>4</sub>干燥, 并在真空下蒸发。通过硅胶色谱 (己烷/EtOAc=5:4) 对残余物进行纯化以产生无色油状物 (3.46g, 12.88mmol, 70%)。

[0196] <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.41 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.89 (d, J=8.4Hz, 2H), 5.52 (s, 1H), 4.26 (dd, J=10.3, 4.8Hz, 1H), 4.01-3.98 (m, 1H), 3.88-3.84 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.69 (t, J=10.2Hz, 1H), 3.57 (t, J=10.2Hz, 1H), 3.44-3.40 (m, 1H), 3.39-3.33 (m, 1H), 2.5 (brs, 1H), 2.05-2.02 (m, 1H), 1.83-1.79 (m, 1H).

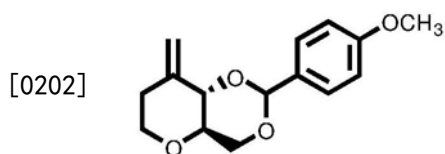
## [0197] 实施例4



[0199] 向实施例3的化合物 (1.5g, 5.35mmol) 在DCM (25mL) 中的溶液添加NaHCO<sub>3</sub> (2.69g, 32.1mmol, 6.0当量) 随后是DMP (3.39g, 8.0mmol, 1.5当量)。将混合物在室温下搅拌直至TLC分析表明起始原料消耗 (约2小时)。向反应添加1.0M Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (30mL) 和DCM (75mL)。搅拌两相混合物直至两层变得澄清和均匀 (约10分钟)。用DCM萃取混合物。将合并的有机萃取物用盐水洗涤, 经MgSO<sub>4</sub>干燥并蒸发。通过硅胶色谱 (己烷/EtOAc=6:4) 进行纯化。

[0200] <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.42 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.87 (d, J=8.4Hz, 2H), 5.54 (s, 1H), 4.40 (dd, J=10.3, 4.5Hz, 1H), 4.33-4.30 (m, 2H), 3.88-3.82 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.71-3.65 (m, 1H), 2.84-2.78 (m, 1H), 2.52 (d, J=13.6Hz, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 199.7, 160.1, 129.0, 127.6, 113.5, 101.8, 83.5, 74.2, 69.1, 67.9, 55.2, 41.8.

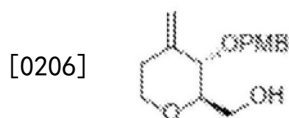
[0201] 实施例5



[0203] 在0℃下, 向甲基三苯基溴化磷 (1.85g, 5.18mmol) 在干THF (15mL) 中的混悬液添加 tBuOK (在THF中的1.0M溶液, 5.0mL)。将黄色混合物在0℃下搅拌30分钟。将实施例5的化合物 (500mg, 1.79mmol) 在5mL THF中的溶液添加至反应混合物。将黄色混悬液在室温下搅拌另外4小时。之后, 通过添加水淬灭反应, 并且将层分离并用50mL乙醚萃取, 用盐水洗涤。然后将其用MgSO<sub>4</sub>干燥、过滤, 并在真空中去除溶剂。通过快速柱色谱 (己烷/EtOAc=7:3) 对粗制残余物进行纯化, 以82%的产率提供产物。

[0204] <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.45 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.90 (d, J=8.4Hz, 2H), 5.61 (s, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.26 (dd, J=10.3, 4.7Hz, 1H), 4.06-3.99 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.74 (t, J=10.2Hz, 1H), 3.54 (t, J=10.2Hz, 1H), 3.33-3.29 (m, 1H), 2.55-2.51 (m, 1H), 2.35 (d, J=12.6Hz, 1H).

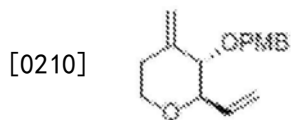
[0205] 实施例6



[0207] 在-78℃、氩气氛下, 通过注射器以不允许内部温度超过-60℃的速率向实施例5的化合物 (384mg, 1.39mmol, 1.0当量) 在甲苯 (13mL) 中的溶液添加DIBAL-H (4.17mL, 4.17mmol, 3.0当量)。将反应在-78℃下搅拌1小时。然后将反应容器置于-10℃冰/NaCl浴中并通过TLC密切监测直至观察到起始原料消耗 (约30分钟)。通过移液管小心逐滴添加MeOH直至停止鼓泡。添加EtOAc (25mL) 和饱和罗谢尔盐 (Rochelle's salt) (5mL)。使反应混合物温热至室温并搅拌2小时。萃取EtOAc, 用饱和NaCl洗涤, 并经MgSO<sub>4</sub>干燥。通过快速柱色谱 (己烷/EtOAc=7:3) 对粗制残余物进行纯化, 以80%的产率提供产物。

[0208]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.29 (d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 2H), 6.90 (d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 2H), 5.12 (s, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.65 (d,  $J=11.0\text{Hz}$ , 1H), 4.44 (d,  $J=11.0\text{Hz}$ , 1H), 4.04-3.95 (m, 1H), 3.85-3.75 (m, 5H), 3.70 (q,  $J=5.9\text{Hz}$ , 1H), 3.46-3.33 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 2.36-2.32 (m, 2H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159.3, 144.3, 129.9, 129.5, 113.8, 106.6, 81.8, 72.4, 68.6, 62.6, 55.1, 35.3.

[0209] 实施例7

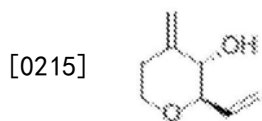


[0211] 在 $0^\circ\text{C}$ 下,向实施例6的化合物(155mg, 0.58mmol)在DCM(6mL)中的溶液添加 $\text{NaHCO}_3$ (292mg, 3.48mmol, 6.0当量)随后是DMP(497mg, 1.17mmol, 2.0当量)。然后将混合物在室温下搅拌直至TLC分析表明起始原料消耗(约2小时)。向反应添加1.0M  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (5mL)和DCM(15mL)。搅拌两相混合物直至两层变得澄清和均匀(约10分钟)。用DCM萃取混合物。将合并的有机萃取物用盐水洗涤,经 $\text{MgSO}_4$ 干燥,蒸发,并且不经进一步纯化即进行下一步骤。

[0212] 在 $0^\circ\text{C}$ 下,向甲基三苯基溴化磷(572mg, 1.60mmol, 4当量)在干THF(6mL)中的混悬液添加 $t\text{BuOK}$ (在THF中的1.0M溶液, 1.2mL)。将黄色混合物在 $0^\circ\text{C}$ 下搅拌30分钟。将粗制醛在2mL THF中的溶液添加至反应混合物。将黄色混悬液在室温下搅拌另外2小时。之后,通过加水淬灭反应,并将层分离并用50mL乙醚萃取,用盐水洗涤。然后将其用 $\text{MgSO}_4$ 干燥,过滤,并在真空中去除溶剂。通过快速柱色谱(己烷/ $\text{EtOAc}=8:2$ )对粗制残余物进行纯化,以81%的产率提供产物。

[0213]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.27 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 6.87 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 5.96 (ddd,  $J=16.9, 10.6, 5.9\text{Hz}$ , 1H), 5.38 (d,  $J=17.3\text{Hz}$ , 1H), 5.25 (d,  $J=10.6\text{Hz}$ , 1H), 5.11 (s, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.60 (d,  $J=11.0\text{Hz}$ , 1H), 4.45 (d,  $J=11.0\text{Hz}$ , 1H), 4.00 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.71 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 1H), 3.60 (m, 1H), 3.46 (td,  $J=10.6, 3.9\text{Hz}$ , 1H), 2.37-2.32 (m, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159.1, 143.9, 135.9, 130.0, 129.5, 117.4, 113.6, 107.4, 82.2, 80.5, 72.3, 67.7, 55.1, 34.9.

[0214] 实施例8

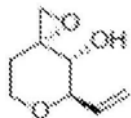


[0216] 在 $0^\circ\text{C}$ 下,向实施例7的化合物(62mg, 0.24mmol, 1.0当量)在DCM(2mL)和磷酸盐缓冲液(0.2mL,  $\text{pH}=7.2$ )中的溶液一次性添加DDQ(70mg, 0.3mmol, 1.3当量)。将混合物在 $0^\circ\text{C}$ 下搅拌直至TLC分析表明起始原料消耗(约1小时)。用50%饱和 $\text{NaHCO}_3$ (2mL)淬灭反应并用DCM( $5 \times 2\text{mL}$ )萃取。将合并的有机层用饱和 $\text{NaHCO}_3$ 洗涤,经 $\text{MgSO}_4$ 干燥并蒸发。通过快速柱色谱(己烷/ $\text{EtOAc}=7:3$ )对粗制残余物进行纯化,以90%的产率提供产物。

[0217]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.96 (ddd,  $J=17.4, 10.5, 7.0\text{Hz}$ , 1H), 5.39-5.33 (m, 2H), 5.11 (s, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.82 (s, 1H), 3.56-3.29 (m, 2H), 2.50-2.23 (m, 2H), 1.81 (d,  $J=4.5\text{Hz}$ , 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  145.4, 135.9, 118.9, 106.2, 84.4, 72.4, 68.1, 35.0.

## [0218] 实施例9

[0219]

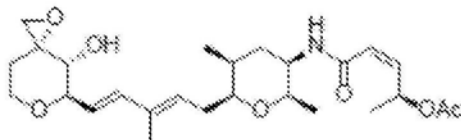


[0220] 在0℃、氩气下,向实施例8的化合物(70mg,0.5mmol)在无水DCM(5mL)中的溶液添加NaHCO<sub>3</sub>(420mg,5.0mmol)和m-CPBA(86mg,0.5mmol)。在0℃下搅拌30分钟后,再次添加m-CPBA(86mg,0.5mmol)。另外的30分钟之后,将混合物用5%NaOH(5mL)淬灭。用DCM(15×2mL)萃取水相。将合并的有机萃取物经MgSO<sub>4</sub>干燥、过滤并浓缩。然后通过硅胶色谱(2:1至1:1己烷/乙酸乙酯)对残余物进行纯化,以提供作为非晶固体的产物(60mg,88%)。

[0221] <sup>1</sup>H-NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ6.00(ddd,J=17.3,10.7,5.7Hz,1H),5.48-5.36(m,1H),5.36-5.22(m,1H),4.00(m,1H),3.77-3.55(m,3H),3.15(d,J=4.5Hz,1H),2.65(d,J=4.5Hz,1H),2.35(ddd,J=14.3,12.7,5.6Hz,1H),1.72(d,J=10.5Hz,1H),1.42(dd,J=14.3,1.2Hz,1H);<sup>13</sup>C-NMR(100MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ135.5,117.6,81.1,68.3,64.7,58.4,49.6,32.9.

## [0222] 实施例10

[0223]

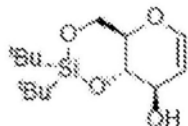


[0224] 在室温、氩气下,向实施例\_\_的化合物(5mg,0.032mmol)在无水二氯甲烷(1mL)中的溶液添加实施例\_\_的化合物(10mg,0.032mmol)在无水二氯甲烷(500μL)和Grubbs第二代催化剂(3mg,0.004mmol)中的溶液。将所得混合物加热回流5小时并随后浓缩。通过硅胶色谱(2:1至1:2己烷/乙酸乙酯)对残余物进行纯化,以提供作为非晶固体的产物(3mg)。

[0225] <sup>1</sup>H-NMR of 11(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ6.40(d,J=15.7Hz,1H),6.32-6.16(m,1H),5.97(d,J=8.9Hz,1H),5.89(dd,J=11.6,7.9Hz,1H),5.70(d,J=11.5Hz,2H),5.55-5.50(m,1H),4.04-3.88(m,2H),3.75(t,J=8.5Hz,1H),3.71-3.57(m,3H),3.56-3.43(m,1H),3.16(d,J=4.6Hz,1H),2.65(d,J=4.5Hz,1H),2.44-2.17(m,3H),2.04(s,3H),1.97-1.88(m,3H),1.43(s,3H),1.39(d,J=6.5Hz,3H),1.14(d,J=6.4Hz,3H),1.01(d,J=7.3Hz,3H).

## [0226] 实施例11

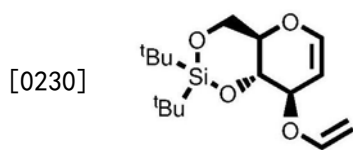
[0227]



[0228] 向市售3,4,6-三乙酰基葡萄糖醛(2.0g,7.34mmol)在MeOH中的溶液添加K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(14mg,0.103mmol)。将所得混合物在室温下搅拌过夜。将其浓缩并将残余物用氯仿稀释,并蒸发溶剂。将残余物干燥以得到粗制产物,将该粗制产物溶于DMF(5.7mL)和吡啶(2.8mL)中,然后在-30℃下在10分钟内逐滴添加(tBu)<sub>2</sub>Si(OTf)<sub>2</sub>(2.61mL,8.08mmol)。使所得混合物在1.5小时内温热至室温。向混合物添加乙酸乙酯,并将有机相用10%CuSO<sub>4</sub>(×2)、H<sub>2</sub>O(×3)和盐水(×3)洗涤。将合并的有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,浓缩以得到残余物,通过硅胶柱色谱(己烷/乙酸乙酯=30/1至18/1)对残余物进行纯化以得到作为白色固体的产物(1.5g,

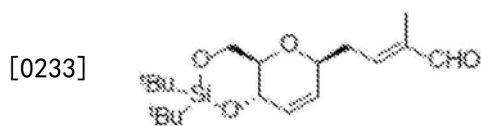
71%，2个步骤)。

[0229] 实施例12



[0231] 向50mL密封管依次添加实施例11的化合物(1.65g, 5.77mmol)、乙基乙烯基醚(12mL)和Hg(OAc)<sub>2</sub>(551mg, 1.73mmol)。将所得溶液在65℃下加热,并且每24小时添加一次Hg(OAc)<sub>2</sub>(167mg, 0.52mmol),持续另外4次。5天之后,使其冷却至室温。添加乙酸乙酯并用H<sub>2</sub>O(×3)和盐水(×3)洗涤。将合并的有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,浓缩以得到残余物,通过硅胶柱色谱(己烷/乙酸乙酯=50/1至20/1)对残余物进行纯化以得到产物(1.17g, 65%) and 起始原料(375mg)。

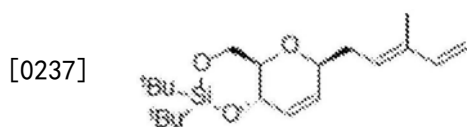
[0232] 实施例13



[0234] 将实施例12的化合物(1.17g, 3.75mmol)在甲苯中的溶液在180℃下在密封管中加热5小时直至如TLC所示起始原料完全耗尽。冷却至室温之后,添加(α-甲酰亚乙基)三苯基膦(1.21g, 3.81mmol)并在回流下加热另外4小时。蒸发溶剂以得到残余物,通过硅胶柱色谱(己烷/乙酸乙酯=40/1至30/1)对残余物进行纯化以得到产物(888mg, 67%, 两个步骤)。

[0235] [α]<sub>D</sub>20-58.6 (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>) <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.40 (s, 1H), 6.51 (t, J=6.9Hz, 1H), 5.92 (d, J=10.2Hz, 1H), 5.58 (d, J=10.2Hz, 1H), 4.48-4.31 (m, 2H), 4.16 (dd, J=9.9, 4.8Hz, 1H), 3.85 (t, J=10.2Hz, 1H), 3.51 (ddd, J=10.2, 8.4, 5.1Hz, 1H), 2.70-2.33 (m, 2H), 1.72 (s, 3H), 1.04 (s, 9H), 0.97 (s, 9H). <sup>13</sup>C-NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 195.0, 149.1, 141.2, 131.4, 128.4, 74.8, 74.1, 70.2, 67.2, 34.7, 27.6, 27.2, 22.8, 20.2, 9.6.

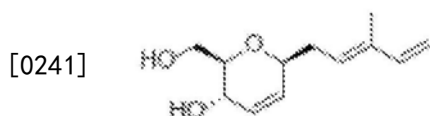
[0236] 实施例14



[0238] 在0℃下,向甲基三苯基溴化磷(6.14g, 17.2mmol)在干THF中的溶液添加叔丁醇钾(1.92g, 17.2mmol)。将其在该温度下搅拌30分钟,然后在0℃下将其逐滴添加至实施例13的醛(2.42g, 0.91mmol)在THF中的溶液。将所得溶液搅拌2小时直至起始原料完全耗尽。添加水以淬灭反应,然后用乙酸乙酯萃取,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并浓缩以得到残余物,通过柱色谱(己烷/乙酸乙酯=40/1至25/1)对残余物进行纯化以得到作为浆状物的5(2.05g, 85%)。

[0239] <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.38 (dd, J=17.4, 10.8Hz, 1H), 5.86 (d, J=9.9Hz, 1H), 5.66-5.58 (m, 1H), 5.50 (t, J=6.6Hz, 1H), 5.11 (d, J=17.7Hz, 1H), 4.97 (d, J=10.8Hz, 1H), 4.44-4.35 (m, 1H), 4.26 (s, 1H), 4.18 (dd, J=9.9, 5.1Hz, 1H), 3.87 (t, J=10.2Hz, 1H), 3.55-3.46 (m, 1H), 2.37 (t, J=6.6Hz, 2H), 1.73 (s, 3H), 1.05 (s, 9H), 0.98 (s, 9H).

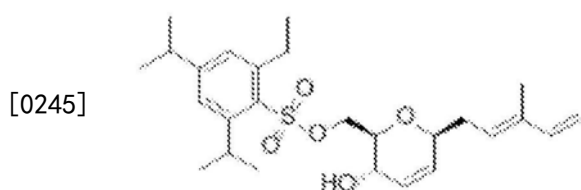
[0240] 实施例15



[0242] 在室温下,向实施例14的二烯(2.26g,6.4mmol)在干THF(16mL)中的溶液添加TBAF(12.8mL,12.8mmol)。搅拌所得混合物直至如TLC所示起始原料完全耗尽。浓缩棕色溶液以得到残余物,通过硅胶柱色谱(己烷/乙酸乙酯=1/1,1%DCM)对残余物进行纯化以得到(1.32g,97%)无色浆状物。

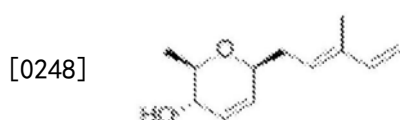
[0243]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.37 (dd,  $J=17.2, 10.8\text{Hz}$ , 1H), 5.76 (dd,  $J=28.8, 10.4\text{Hz}$ , 2H), 5.50 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H), 5.12 (d,  $J=17.2\text{Hz}$ , 1H), 4.97 (d,  $J=10.8\text{Hz}$ , 1H), 4.19 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 3.94-3.75 (m, 2H), 3.42-3.32 (m, 1H), 2.46 (br s, 2H, OH), 2.40 (d,  $J=6.5\text{Hz}$ , 2H), 1.74 (s, 3H)。

[0244] 实施例16



[0246] 向实施例15的二醇(760mg,3.62mmol)在干DCM(5mL)和吡啶(3mL)中的溶液添加2,4,6-三异丙基苯磺酰氯(1.42g,4.70mmol)。将所得混合物在40°C下加热4小时。然后使其冷却至室温,并添加另一部分2,4,6-三异丙基苯磺酰氯(200mg,0.66mmol)并搅拌过夜。然后添加水和DCM,用1N HCl、饱和 $\text{NaHCO}_3$ 和盐水洗涤。将合并的有机层浓缩以得到残余物,通过硅胶柱色谱(己烷/乙酸乙酯=5/1至3/1)对残余物进行纯化以得到泡沫状物(1.32g,76%)。

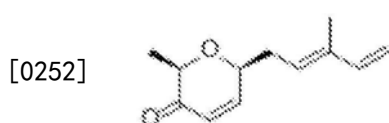
[0247] 实施例17



[0249] 在0°C下,向实施例16的化合物(1.06g,2.23mmol)在新蒸馏的THF(15mL)中的溶液缓慢添加LAH(338mg,8.91mmol)。将所得混悬液在回流下搅拌1小时。小心添加 $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ 以淬灭反应。将混合物经无水 $\text{N}_2\text{SO}_4$ 干燥,通过硅藻土垫过滤并浓缩以得到残余物,通过硅胶柱色谱(己烷/乙酸乙酯=5/1)对残余物进行纯化以得到(373mg,86%)无色浆状物。

[0250]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.39 (dd,  $J=17.2, 10.8\text{Hz}$ , 1H), 5.75 (q,  $J=11.2\text{Hz}$ , 2H), 5.53 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H), 5.12 (d,  $J=17.2\text{Hz}$ , 1H), 4.96 (d,  $J=10.8\text{Hz}$ , 1H), 4.15 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H), 3.88 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 3.43-3.23 (m, 1H), 2.49-2.24 (m, 2H), 1.75 (s, 3H), 1.34 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H)。

[0251] 实施例18

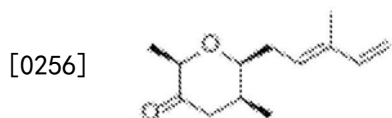


[0253] 在0°C下,向实施例17的化合物(360mg,1.86mmol)在干DCM(12mL)中的溶液添加戴

斯-马丁氧化剂 (Dess-Martin periodinane) (1.73g, 4.08mmol)。使所得溶液逐渐温热至室温直至如TLC所示起始原料完全耗尽。然后添加饱和NaHCO<sub>3</sub>和饱和Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>溶液以淬灭反应。将其用DCM萃取,用盐水洗涤,并经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。浓缩溶剂以得到残余物,通过硅胶色谱(己烷/乙酸乙酯=8/1)对残余物进行纯化以得到(266mg, 74%)浆状物和起始原料(45mg)。

[0254] <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ6.91 (d, J=10.4Hz, 1H), 6.40 (dd, J=17.2, 10.8Hz, 1H), 6.11 (d, J=10.4Hz, 1H), 5.55 (t, J=7.2Hz, 1H), 5.16 (d, J=17.2Hz, 1H), 5.01 (d, J=10.8Hz, 1H), 4.41 (t, J=6.0Hz, 1H), 4.09 (dd, J=12.8, 6.4Hz, 1H), 2.61-2.50 (m, 2H), 1.78 (s, 3H), 1.40 (d, J=6.4Hz, 3H)。

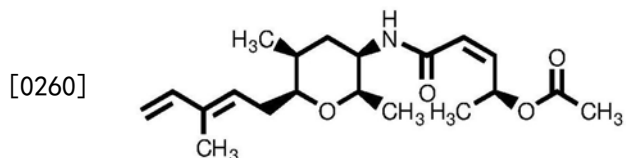
#### [0255] 实施例19



[0257] 在-78℃、氩气下,在10分钟内向CuBr·Me<sub>2</sub>S (835mg, 4.06mmol) 在新蒸馏的Et<sub>2</sub>O (10mL) 中的混悬液逐滴添加MeLi (2.62mL, 3.1M, 8.31mmol)。搅拌1小时之后,逐滴添加实施例18的化合物(260mg, 1.35mmol) 在Et<sub>2</sub>O (4mL) 中的溶液。继续搅拌另外的2小时,并小心添加水以淬灭反应。将其用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并浓缩以得到残余物,通过硅胶柱色谱(己烷/乙酸乙酯=10/1)对残余物进行纯化以得到作为浆状物的产物(240mg, 85%)。将它立即用于下一步骤。

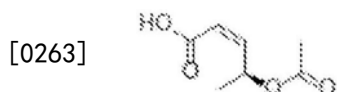
[0258] <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ6.39 (dd, J=17.2, 10.4Hz, 1H), 5.50 (t, J=7.2Hz, 1H), 5.14 (d, J=17.2Hz, 1H), 4.98 (d, J=10.8Hz, 1H), 4.01-3.82 (m, 2H), 2.64 (dd, J=14.8, 6.0Hz, 1H), 2.52-2.42 (m, 1H), 2.41-2.25 (m, 3H), 1.77 (s, 3H), 1.31-1.26 (m, 4H), 1.00-0.95 (m, 3H)。

#### [0259] 实施例20



[0261] 在0℃、氩气下,向实施例19的化合物(170mg, 0.8mmol) 在无水甲醇(8mL) 中的溶液添加乙酸铵(755mg, 9.8mmol) 和NaBH<sub>3</sub>CN (205mg, 3.2mmol)。然后使反应混合物逐渐温热至室温。搅拌24小时之后,将反应混合物添加至水性的NaOH (4M, mL) 以将pH调节至约8-9的范围,并随后用乙酸乙酯(mL) 稀释。将所得混合物直接经MgSO<sub>4</sub>干燥、过滤并浓缩以得到粗制胺,通过硅胶柱色谱(DCM/MeOH=15/1)对粗制胺进行纯化以得到胺的混合物。

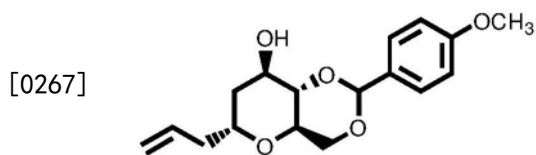
[0262] 在室温、氩气下,向以下酸(95mg, mmol):



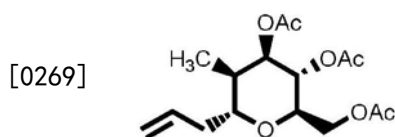
[0264] 和粗制胺(105mg, 0.5mmol) 在无水乙腈(4mL) 中的溶液添加HATU (143mg, 0.4mmol) 和DIPEA (273μL, 1.6mmol)。将所得混合物搅拌过夜。添加饱和NH<sub>4</sub>Cl以淬灭反应。将其用乙酸乙酯萃取,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,浓缩以得到残余物,通过硅胶柱色谱(己烷/乙酸乙酯=5/1)对残余物进行纯化以得到纯的非对映体(60mg)。

[0265]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.37 (dd,  $J=17.2, 10.8\text{Hz}$ , 1H), 6.30–6.21 (m, 1H), 5.99 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 5.89 (dd,  $J=11.2, 8.0\text{Hz}$ , 1H), 5.70 (d,  $J=11.6\text{Hz}$ , 1H), 5.46 (t,  $J=6.4\text{Hz}$ , 1H), 5.11 (d,  $J=17.2\text{Hz}$ , 1H), 4.96 (d,  $J=10.4\text{Hz}$ , 1H), 3.98–3.91 (m, 1H), 3.71–3.63 (m, 1H), 3.58–3.50 (m, 1H), 2.45–2.33 (m, 1H), 2.30–2.20 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.96 (s, 2H), 1.76 (s, 4H), 1.39 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 3H), 1.16 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 3H), 1.02 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H).

[0266] 实施例21



[0268] 在室温下,将催化量的 $\text{K}_2\text{CO}_3$  (58mg, 0.42mmol, 0.1当量)添加至溶解在甲醇 (14mL, 0.3M) 中的已知三乙酸盐 (1.32g, 4.2mmol, 1当量):

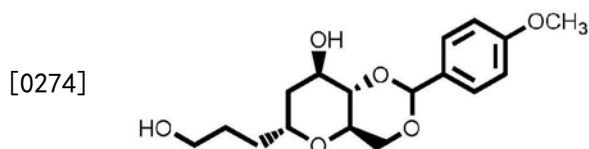


[0270] 的橙色溶液,并在室温下搅拌。3小时之后,通过旋转蒸发去除甲醇。为了去除任何残余的甲醇,将反应瓶用氯仿清洗并浓缩 ( $\times 3$ ),随后在 $35^\circ\text{C}$ 下高真空过夜。这提供了粗制三醇,其不经进一步纯化即用于后续步骤。

[0271] 在室温下,将茴香醛二甲基缩醛 (1.43mL, 8.4mmol, 2当量) 和CSA (293mg, 1.26mmol, 0.3当量) 依次添加至溶解在干DMF (8mL, 0.5M) 中的橙色的粗制三醇溶液。如果反应在2小时内没有完成,则施加高真空来帮助反应完成。用三乙胺 (0.5mL, 3.53mmol) 中和反应。将粗制产物用乙酸乙酯 ( $\times 3$ ) 萃取,用盐水 ( $\times 2$ ) 洗涤并经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥。通过快速色谱 (20%至50%乙酸乙酯/己烷) 进行纯化,得到作为白色固体的1.1g (85%产率,经2个步骤) 产物。

[0272]  $^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.43–7.41 (d,  $J=10\text{Hz}$ , 2H), 6.91–6.89 (d,  $J=10\text{Hz}$ , 2H), 5.81–5.73 (m, 1H), 5.53 (s, 1H), 5.15–5.10 (m, 2H), 4.22–4.19 (1H,  $J=10, 5\text{Hz}$ , 1H), 4.12–4.04 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.70–3.66 (t,  $J=10\text{Hz}$ , 1H), 3.63–3.58 (td,  $J=10, 5\text{Hz}$ , 1H), 3.46–3.42 (t,  $J=10\text{Hz}$ , 1H), 2.64–2.58 (m, 1H), 2.47 (br s, 1H), 2.36–2.30 (m, 1H), 2.07–2.03 (m, 1H), 1.92–1.86 (m, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 160.3, 134.4, 129.9, 127.7, 117.6, 113.8, 102.1, 84.7, 73.5, 69.5, 66.3, 64.2, 55.5, 36.2, 35.1;  $[\alpha]_{\text{D}25}+20.16$  (c 0.615,  $\text{CHCl}_3$ ).

[0273] 实施例22



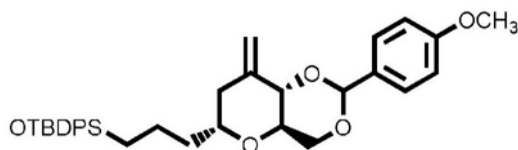
[0275] 在 $-78^\circ\text{C}$ 下,将臭氧鼓泡通过溶解在1/1的 $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (26mL, 0.2M) 中的实施例21的烯烃 (1.617g, 5.28mmol, 1当量) 的溶液直至形成特征性的灰蓝色 (10分钟), 然后将其用 $\text{PPh}_3$  (2.076g, 7.92mmol, 1.5当量) 淬灭。将反应温热至 $0^\circ\text{C}$ 并在该温度下搅拌30分钟, 然后

添加NaBH<sub>4</sub> (400mg, 10.56mmol, 2当量)。在0℃下搅拌1小时之后,用饱和NH<sub>4</sub>Cl淬灭反应。将粗制产物用DCM(×3)萃取,用盐水(×1)洗涤并经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。通过快速色谱(70%至100%乙酸乙酯/己烷)进行纯化,得到1.725g(定量产率)作为白色固体的二醇产物。

[0276] <sup>1</sup>H-NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7.42-7.40 (d, J=10Hz, 2H), 6.91-6.89 (d, J=10Hz, 2H), 5.51 (s, 1H), 4.30-4.25 (m, 1H), 4.20-4.17 (dd, J=10, 5Hz, 1H), 4.05-3.99 (q, J=10Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.74-3.72 (t, J=5Hz, 2H), 3.69-3.65 (t, J=10Hz, 1H), 3.63-3.58 (td, J=10, 5Hz, 1H), 3.45-3.41 (t, J=10Hz, 1H), 2.67 (br s, 1H), 2.23-2.15 (m, 1H), 1.97-1.94 (m, 2H), 1.87 (br s, 1H), 1.65-1.59 (m, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 160.4, 129.9, 127.7, 113.9, 102.1, 84.6, 72.0, 69.4, 66.4, 64.3, 60.2, 55.5, 36.3, 33.5; [α]<sub>D</sub>25+23.98 (c 0.57, CHCl<sub>3</sub>) .

### [0277] 实施例23

[0278]



[0279] 在0℃下,将咪唑(750mg, 11mmol, 2当量)和TBDPS-Cl (1.3mL, 4.96mmol, 0.9当量)依次添加至溶解在DCM (27mL, 0.2M)中的实施例22的二醇(1.71g, 5.51mmol, 1当量)的溶液,然后将其温热至室温。搅拌过夜之后,将反应用水稀释,并将粗制产物用DCM(×3)萃取,用盐水(×1)洗涤并经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。通过快速色谱(20%至30%乙酸乙酯/己烷)进行纯化,得到2.3235g (77%产率)作为白色泡沫状物的甲硅烷基醚。

[0280] 在0℃下,向溶解在DCM (21mL, 0.2M)中的甲硅烷基醚(2.3g, 4.2mmol, 1当量)的溶液依次添加NaHCO<sub>3</sub> (2.1g, 25.2mmol, 6当量)和DMP (2.67g, 6.29mmol, 1.5当量),然后将其温热至室温。搅拌3小时之后,用饱和Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>/饱和NaHCO<sub>3</sub>的1/1溶液淬灭反应并剧烈搅拌20分钟。将粗制产物用DCM(×3)萃取,用盐水(×1)洗涤并经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。通过快速色谱(20%至30%乙酸乙酯/己烷)进行纯化,得到1.926g (84%产率)作为白色泡沫状物的酮。

[0281] 在0℃下,将KtOBu (1M THF, 1.8mL, 1.8mmol, 2.5当量)添加至Ph<sub>3</sub>PCH<sub>3</sub>Br (774mg, 2.17mmol, 3当量)在THF (5mL)中的混合物。将亮黄色溶液在0℃下搅拌20分钟,然后在室温下搅拌20分钟并在1小时的剩余部分时间内冷却至0℃。在分开的烧瓶中,将酮(390mg, 0.713mmol, 1当量)溶解在THF (1mL)中并在0℃下通过套管逐滴添加至反应瓶,形成橙色。将残余的酮用THF (0.5mL)清洗,并也通过套管添加至反应瓶。在0℃下搅拌30分钟之后,用饱和NH<sub>4</sub>Cl淬灭反应。将粗制产物用乙酸乙酯(×3)萃取,用盐水(×1)洗涤并经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。

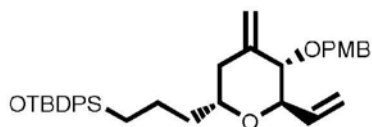
[0282] 通过快速色谱(10%乙酸乙酯/己烷)进行纯化,得到产物,313mg (81%产率, 52%, 经3个步骤)作为澄清的黏性油状物的环外烯烃。

[0283] <sup>1</sup>H-NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7.69-7.66 (m, 4H), 7.46-7.37 (m, 8H), 6.91-6.89 (d, J=10Hz, 2H), 5.59 (s, 1H), 5.13 (s, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.34-4.29 (q, J=10Hz, 1H), 4.09-4.06 (dd, J=10, 5Hz, 1H), 3.98-3.96 (d, J=10Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.76-3.64 (m, 3H), 3.45-3.40 (td, J=10, 5Hz, 1H), 2.74-2.70 (dd, J=15, 5Hz, 1H), 2.26-2.23 (d, J=15Hz, 1H), 2.09-2.02 (m, 1H), 1.76-1.69 (m, 1H), 1.06 (s, 9H); <sup>13</sup>C-NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 160.1, 139.8, 135.7, 133.8, 133.7, 130.4, 129.8, 127.8, 127.6, 117.0, 113.7, 107.5,

101.6, 80.7, 71.6, 70.0, 67.5, 60.5, 55.4, 38.1, 33.0, 27.0, 19.3;  $[\alpha]_{\text{D}25} + 43.0$  (c 0.20,  $\text{CHCl}_3$ ).

[0284] 实施例24

[0285]



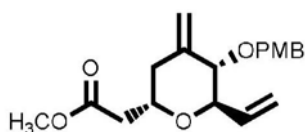
[0286] 在 $-78^\circ\text{C}$ 下,将DIBAL-H (1M,在己烷中,5.6mL,5.6mmol,3.1当量)缓慢添加至溶解在甲苯(18mL,0.1M)中的实施例23的缩醛(986mg,1.81mmol,1当量)的溶液。用冰/水浴替代干冰/丙酮浴以将反应温热至 $0^\circ\text{C}$ 。30分钟后,用乙酸乙酯随后是饱和的酒石酸钾钠淬灭反应,并随后温热至室温。剧烈搅拌过夜后,将粗制产物用乙酸乙酯( $\times 3$ )萃取,用盐水( $\times 1$ )洗涤并经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥。通过快速色谱(10%乙酸乙酯/己烷)进行纯化,得到599mg(77%产率)作为澄清油状物的伯醇。

[0287] 在 $0^\circ\text{C}$ 下将 $\text{NaHCO}_3$  (343mg,4.08mmol,6当量)和DMP (577mg,1.36mmol,2当量)依次添加至溶解在DCM(7mL,0.1M)中的伯醇(372mg,0.68mmol,1当量)的溶液。将反应温热至室温并在1小时后用饱和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ /饱和 $\text{NaHCO}_3$ 的1/1溶液淬灭,并剧烈搅拌20分钟。将粗制产物用DCM( $\times 3$ )萃取,用饱和 $\text{NaHCO}_3$ ( $\times 1$ )和盐水( $\times 1$ )洗涤并经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥。粗制产物不经进一步纯化即用于后续步骤。

[0288] 在 $0^\circ\text{C}$ 下,将 $\text{KtOBu}$  (1M,在THF中,2.7mL,2.7mmol,4当量)添加至 $\text{Ph}_3\text{PCH}_2\text{Br}$  (1.21g,3.4mmol,5当量)在THF(6mL)中的混合物。将亮黄色溶液在 $0^\circ\text{C}$ 下搅拌20分钟,然后在室温下搅拌20分钟并在1小时的剩余部分时间内冷却至 $0^\circ\text{C}$ 。在分开的烧瓶中,将粗制醛(0.68mmol,1当量)溶解在THF(1mL)中并在 $0^\circ\text{C}$ 下通过套管逐滴添加至反应瓶,形成深橙色。将残余的醛用THF(0.5mL)清洗,并也通过套管添加至反应瓶。在 $0^\circ\text{C}$ 下搅拌10分钟之后,用饱和 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 淬灭反应。将粗制产物用乙酸乙酯( $\times 3$ )萃取,用盐水( $\times 1$ )洗涤并经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥。通过快速色谱(5%至10%乙酸乙酯/己烷)进行纯化,得到251mg(68%,经2个步骤)作为澄清油状物的二烯。

[0289] 实施例25

[0290]



[0291] 在 $0^\circ\text{C}$ 下,将TBAF (1M,在THF中,0.9mL,0.903mmol,2当量)添加至溶解在THF(4.5mL,0.1M)中的实施例24的甲硅烷基醚(245mg,0.451mmol,1当量)的溶液,然后将其温热至室温。1.5小时后,浓缩反应并通过快速色谱(20%至70%乙酸乙酯/己烷)直接进行纯化,得到105mg(77%产率)作为澄清油状物的伯醇。

[0292] 在 $0^\circ\text{C}$ 下,将 $\text{NaHCO}_3$  (167mg,2.0mmol,6当量)和DMP (282mg,0.664mmol,2当量)依次添加至伯醇(101mg,0.332mmol,1当量)在DCM(3mL,0.1M)中的溶液,然后将其温热至室温。2小时后,用饱和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ /饱和 $\text{NaHCO}_3$ 的1/1溶液淬灭反应并剧烈搅拌20分钟。将粗制产物用DCM( $\times 3$ )萃取,用饱和 $\text{NaHCO}_3$ ( $\times 1$ )和盐水( $\times 1$ )洗涤并经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥。粗制产物不经进一步纯化即用于后续步骤。

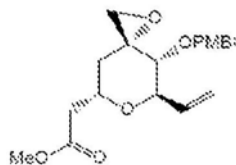
[0293] 在室温下将甲醇(80 $\mu\text{L}$ ,2.0mmol,6当量)和PDC(749mg,2.0mmol,6当量)依次添加

至粗制醛 (0.332mmol) 在干DMF中的溶液。搅拌过夜后,将黑色溶液用乙酸乙酯和水稀释,经硅藻土过滤并用乙酸乙酯清洗。浓缩滤液并将粗制产物用乙酸乙酯( $\times 3$ )萃取,用盐水( $\times 1$ )洗涤并经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥。通过快速色谱(10%至20%乙酸乙酯/己烷)进行纯化,得到期望的作为澄清油状物的甲酯。

[0294]  $^{13}\text{C}$ -NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 171.6, 159.3, 140.3, 134.4, 130.3, 129.6, 118.6, 114.1, 113.9, 78.9, 78.3, 69.6, 68.6, 55.4, 51.8, 40.1, 36.6.

[0295] 实施例26

[0296]

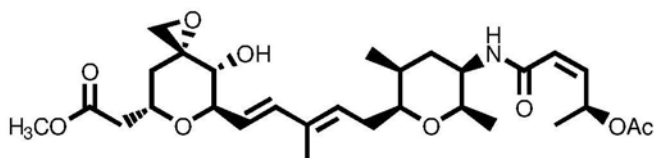


[0297] 将实施例25的甲酯 (64mg, 0.193mmol, 1当量) 溶解在DCM (2mL, 0.1M) 中并冷却至 $0^\circ\text{C}$ , 之后依次添加 $\text{NaHCO}_3$  (32mg, 0.386mmol, 2当量), 两吸管的甲醇滴和DDQ (44mg, 0.193mmol, 1当量)。将深绿色溶液在 $0^\circ\text{C}$ 下搅拌1小时, 然后添加第二部分的 $\text{NaHCO}_3$ 、甲醇和DDQ并再搅拌1小时。添加第三和最后一部分的 $\text{NaHCO}_3$ 、甲醇和DDQ并在1小时后(仍然在 $0^\circ\text{C}$ 下搅拌), 将反应用饱和 $\text{NaHCO}_3$ 淬灭并用DCM稀释。将粗制产物用DCM( $\times 3$ )萃取, 用盐水( $\times 1$ )洗涤并经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥。通过快速色谱(20%至60%乙酸乙酯/己烷)进行纯化, 得到40.2mg (98%产率) 作为澄清油状物的醇。

[0298] 将 $\text{VO}(\text{acac})_2$  (9.5mg, 0.036mmol, 0.2当量) 添加至溶解在DCM (2mL, 0.1M) 中的醇甲酯 (38mg, 0.179mmol, 1当量)。将反应冷却至 $0^\circ\text{C}$ , 之后添加TBHP (5至6M, 在癸烷中, 75 $\mu\text{L}$ , 0.376mmol, 2.1当量), 并将所得暗红色溶液温热至室温。5小时后, 反应没有进展到起始原料/产物超过1/1, 因此将其浓缩并通过快速色谱(40%至50%乙酸乙酯/己烷)进行纯化以得到期望的环氧化物。

[0299] 实施例27

[0300]



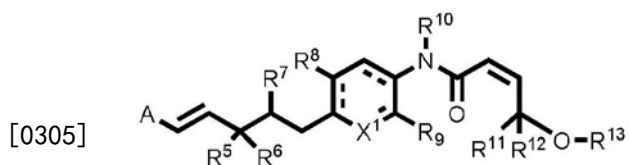
[0301] 在三个单独的烧瓶中添加溶解在DCM (0.5mL) 中的实施例20的二烯 (8mg, 0.023mmol, 1当量), 溶解在DCM (1mL) 中的实施例26的环氧化物 (5.23mg, 0.023mmol, 1当量) 和溶解在DCM (1mL) 中的Grubbs II催化剂 (3.9mg, 0.0046mmol, 0.2当量)。将约1/3的环氧化物和Grubbs II的溶液依次添加至二烯烧瓶中并开始回流。1.5小时后, 添加第二部分的环氧化物和Grubbs II。另外的1.5小时之后, 添加最后一部分的环氧化物和Grubbs II, 用少量DCM清洗烧瓶。2小时后, 将反应冷却至室温, 通过旋转蒸发器浓缩, 并通过快速色谱(30%至80%乙酸乙酯/己烷)直接进行纯化, 得到5.9mg (47%产率) 作为澄清油状物的期望的甲酯。

[0302]  $^1\text{H}$ -NMR (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 6.37 (d,  $J=15.5\text{Hz}$ , 1H), 6.28-6.23 (m, 1H), 6.00 (d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 1H), 5.89 (dd,  $J=11.5, 8.0\text{Hz}$ , 1H), 5.70 (dd,  $J=11.5, 1.5\text{Hz}$ , 1H), 5.62 (dd,  $J=15.5, 6.0\text{Hz}$ , 1H), 5.51 (t,  $J=7.0\text{Hz}$ , 1H), 4.52-4.47 (m, 1H), 4.20 (t,  $J=7.0\text{Hz}$ , 1H),

3.95-3.93 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.66 (dd,  $J=6.5, 2.5\text{Hz}$ , 1H), 3.54-3.51 (m, 2H), 2.99 (d,  $J=4.5\text{Hz}$ , 1H), 2.93 (dd,  $J=15.5, 8.0\text{Hz}$ , 1H), 2.69 (dd,  $J=15.5, 6.5\text{Hz}$ , 1H), 2.64 (d,  $J=4.5\text{Hz}$ , 1H), 2.41-2.36 (m, 1H), 2.27-2.21 (m, 1H), 2.16 (dd,  $J=14.0, 5.5\text{Hz}$ , 1H), 2.04 (s, 3H), 1.96-1.93 (m, 2H), 1.82 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 1.79-1.73 (m, 1H), 1.76 (s, 3H), 1.39 (d,  $J=6.5\text{Hz}$ , 3H), 1.15 (d,  $J=6.5\text{Hz}$ , 3H), 1.01 (d,  $J=7.5\text{Hz}$ , 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 171.6, 170.6, 165.0, 143.8, 138.6, 134.7, 129.6, 123.1, 122.6, 80.9, 76.1, 75.8, 69.8, 69.1, 68.9, 57.3, 52.0, 49.8, 47.2, 38.1, 36.0, 34.6, 32.1, 29.0, 21.4, 20.1, 18.0, 15.2, 12.8.

[0303] 提供了以下一些实施方案,其编号不应解释为指定重要性等级:

[0304] 实施方案1涉及式I化合物或者其立体异构体、可药用盐、前药(例如,酯)或抗体缀合物:



### I

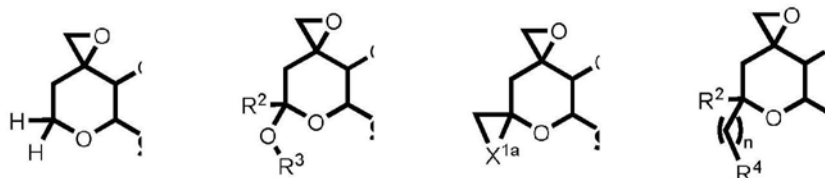
[0306] 其中,

[0307] 包含 $X^1$ 的环中的虚线是双键或单键;

[0308] 如果 $X^1$ 与相邻碳原子双键连接,则 $X^1$ 选自CH和N;或者

[0309] 如果 $X^1$ 与相邻碳原子单键连接,则 $X^1$ 选自O、 $\text{CH}_2$ 和NH;

[0310] A选自基团 $A^1$ 至 $A^5$ :



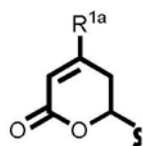
[0311]

$A^1$

$A^2$

$A^3$

$A^4$



$A^5$

[0312]  $n$ 是1至10(例如,1至5;1至3;或2至5)的整数;

[0313]  $X^{1a}$ 是 $-(\text{CH}_2)_g-X^{1b}-$ ,其中 $g$ 是1至5的整数,并且 $X^{1b}$ 是键、O或 $\text{NR}^{1a}$ ,其中 $R^{1a}$ 是H或烷基;

[0314]  $R^1$ 选自H、羟基保护基和烷基;

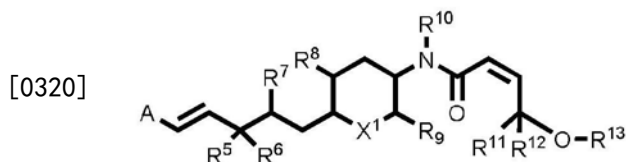
[0315]  $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 以及 $R^8$ 至 $R^{12}$ 各自独立地选自H和烷基;

[0316]  $R^4$ 选自 $-\text{N}_3$ 、烷基、芳基、杂芳基、烷基- $X^2$ 和芳基烷基- $X^2-$ ,其中 $X^2$ 是 $-\text{O}-$ 或 $\text{NH}$ ,或者 $R^4$ 是 $-\text{C}(\text{O})R^{14}$ ,其中 $R^{14}$ 选自H、 $-\text{OH}$ 、烷基- $\text{O}-$ 和 $-\text{N}(\text{R}^{15})_2$ ,其中每个 $R^{15}$ 独立地选自H和烷基;

[0317]  $R^6$ 和 $R^7$ 一起形成双键或环烷基;并且

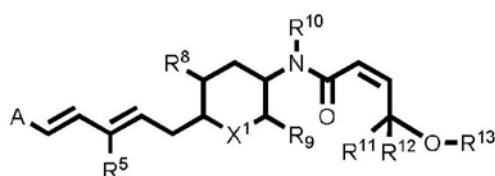
[0318]  $R^{13}$ 选自H、烷基和 $-C(O)R^{16}$ ,其中 $R^{16}$ 选自H、 $-OH$ 、烷基、烷基-O-和 $-NR^{17}R^{18}$ ,其中 $R^{17}$ 和 $R^{18}$ 各自独立地选自H和烷基,或者 $R^{17}$ 和 $R^{18}$ 连同与其键合的氮原子一起形成5至6元杂环。

[0319] 实施方案2涉及具有式Ia的实施方案1所述的化合物或者其立体异构体、可药用盐、前药或抗体缀合物:



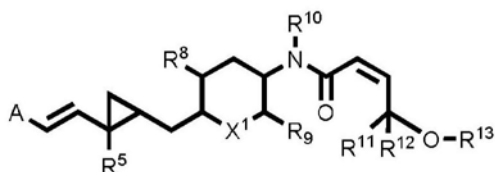
[0321] Ia。

[0322] 实施方案3涉及具有式Ib或Ic的实施方案1至2所述的化合物或者其立体异构体、可药用盐、前药或抗体缀合物:



Ib

[0323]



Ic。

[0324] 实施方案4涉及实施方案1至3所述的化合物,其中 $R^{13}$ 是 $-C(O)R^{16}$ 。

[0325] 实施方案5涉及实施方案1至4所述的化合物,其中 $R^{16}$ 是烷基。

[0326] 实施方案6涉及实施方案1至4所述的化合物,其中 $R^{16}$ 是 $-NR^{17}R^{18}$ 。

[0327] 实施方案7涉及实施方案6所述的化合物,其中 $R^{17}$ 和 $R^{18}$ 各自独立地选自H和烷基。

[0328] 实施方案8涉及实施方案6所述的化合物,其中 $R^{17}$ 和 $R^{18}$ 连同与其键合的氮原子一起形成5至6元杂环。

[0329] 实施方案9涉及实施方案1至8所述的化合物,其中 $X_1$ 是O。

[0330] 实施方案10涉及药物组合物,其包含一种或更多种实施方案1至9所述的化合物或者其盐、前药或抗体缀合物,以及可药用载体或赋形剂。

[0331] 实施方案11涉及在有此治疗需要的对象中治疗癌症的方法,其包括施用治疗有效量的一种或更多种实施方案1至9的化合物或者其盐、前药或抗体缀合物或者实施方案10的药物组合物。

[0332] 实施方案12涉及实施方案11所述的方法,其中所述癌症是实体瘤癌症。

[0333] 实施方案13涉及实施方案11至12所述的方法,其中所述癌症选自宫颈癌、前列腺癌、肺癌、卵巢癌、乳腺癌、肾细胞癌和胰腺癌。

[0334] 实施方案14涉及实施方案11至13所述的方法,其中在60天时间内至少两次施用治疗有效量的所述一种或更多种化合物。

[0335] 实施方案15涉及实施方案11至13所述的方法,其还包括将治疗有效量的一种或更多种实施方案1至9的化合物或者其盐、前药或抗体缀合物或者实施方案10的药物组合物与至少一种其他抗癌剂组合施用。

[0336] 实施方案16涉及制备根据实施方案1至9所述的式I化合物的方法,其包括:

[0337] 使式II化合物与式III化合物接触:

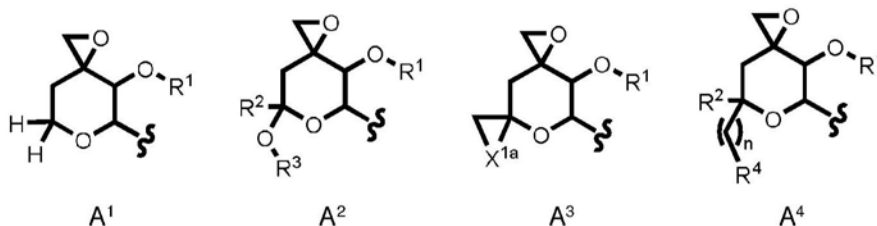


[0338]

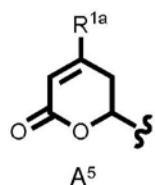
## II

[0339] 其中:

[0340] A选自基团A<sup>1</sup>至A<sup>5</sup>:



[0341]



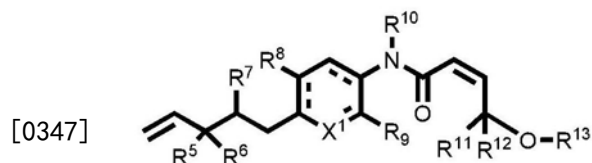
[0342] n是1至10(例如,1至5;1至3;或2至5)的整数;

[0343] X<sup>1a</sup>是-(CH<sub>2</sub>)<sub>g</sub>-X<sup>1b</sup>-,其中g是1至5的整数,并且X<sup>1b</sup>是键、O或NR<sup>1a</sup>,其中R<sup>1a</sup>是H或烷基;

[0344] R<sup>1</sup>选自H、羟基保护基和烷基;

[0345] R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>各自独立地选自H和烷基;

[0346] R<sup>4</sup>选自-N<sub>3</sub>、烷基、芳基、杂芳基、烷基-X<sup>2</sup>和芳基烷基-X<sup>2</sup>-,其中X<sup>2</sup>是-O-或NH,或者R<sup>4</sup>是-C(O)R<sup>14</sup>,其中R<sup>14</sup>选自H、-OH、烷基-O-和-N(R<sup>15</sup>)<sub>2</sub>,其中每个R<sup>15</sup>独立地选自H和烷基;



[0347]

## III

[0348] 其中:

[0349] R<sup>5</sup>以及R<sup>8</sup>至R<sup>12</sup>各自独立地选自H和烷基;

[0350] R<sup>6</sup>和R<sup>7</sup>一起形成双键或环烷基;并且

[0351] R<sup>13</sup>选自H、烷基和-C(O)R<sup>16</sup>,其中R<sup>16</sup>选自H、-OH、烷基、烷基-O-和-NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>,其中R<sup>17</sup>和R<sup>18</sup>各自独立地选自H和烷基,或者R<sup>17</sup>和R<sup>18</sup>连同与其键合的氮原子一起形成5至6元杂环。

[0352] 实施方案17涉及实施方案16所述的方法,其中R<sup>13</sup>是-C(O)R<sup>16</sup>。

- [0353] 实施方案18涉及实施方案16至17所述的方法,其中 $R^{16}$ 是烷基。
- [0354] 实施方案19涉及实施方案16至17所述的方法,其中 $R^{16}$ 是 $-NR^{17}R^{18}$ 。
- [0355] 实施方案20涉及实施方案19所述的方法,其中 $R^{17}$ 和 $R^{18}$ 各自独立地选自H和烷基。
- [0356] 实施方案21涉及实施方案19所述的方法,其中 $R^{17}$ 和 $R^{18}$ 连同与其键合的氮原子一起形成5至6元杂环。
- [0357] 实施方案22涉及实施方案16至21所述的方法,其中 $X_1$ 是O。