(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 101528716 B
(45)授权公告日 2013.03.27

(21)申请号 200780037098.6

(22)申请日 2007.08.21

(30)优先权数据
60/838,987 2006.08.21 US

(85)PCT申请进入国家阶段日
2009.04.03

(86)PCT申请的申请数据
PCT/US2007/018471 2007.08.21

(87)PCT申请的公布数据
WO2008/024337 EN 2008.02.28

(73)专利权人 英菲尼蒂发现公司
地址 美国麻萨诸塞州

(72)发明人 A·C·喀斯特罗 K·M·迪派 M·J·格罗甘 E·B·霍尔森 B·T·霍普金斯 C·W·约翰尼斯 G·F·基尼 N·O·科奈 T·刘 D·A·曼 M·内瓦莱宁 S·佩鲁索 L·B·佩雷斯 D·A·斯尼德 T·T·蒂比茨

(74)专利代理机构 北京市中咨律师事务所 11247
代理人 黄革生 隋晓平

(51)Int.Cl.
C07D 261/02(2006.01)
C07D 413/10(2006.01)
C07D 413/12(2006.01)
C07D 417/12(2006.01)
A61K 31/422(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)

(56)对比文件
WO 2006/009869 A1,2006.01.26, 权利要求 1-91.
US 6747050 B1,2004.06.08, 权利要求 1-11.
WO 03/015788 A1,2003.02.27, 权利要求 1-40.

审查员 李哲

权利要求书 14 页 说明书 201 页 附图 5 页

(54)发明名称

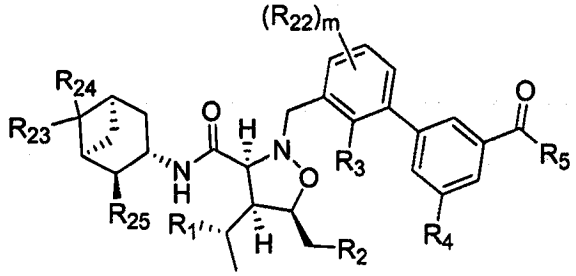
抑制BCL蛋白与结合伴侣的相互作用的化合物和方法

(57)摘要

本发明涉及含有异噁唑烷的化合物,所述化合物能够与Bcl蛋白结合并抑制Bcl功能。所述化合物能够用于治疗和调节与高增生相关的疾病,例如癌症。

CN 101528716 B

1. 式 1 化合物或其药学上可接受的盐：



1

其中每一个存在的官能团具有独立意义，

m 为 0、1、2 或 3；

p 为 1、2、3、4 或 5；

R_1 为 -OH、-OC(O)Me、-OC(O)$(CH_2)_2$Ph、-OC(O)CH_2CHMe_2、-OC(O)NHMe、-OC(O)NMe_2、-OC(O)$NHCH_2$(4-(OH)-Ph)、-OC(O)NHPh、-OC(O)$NHCH_2$Ph、-OC(O)NH$(CH_2)_4$Ph、-OC(O)NH$(CH_2)_2$Ph、-OC(O)NH$(CH_2)_2$Me、-OC(O)NH$(CH_2)_2NMe_2$、-OC(O)NH$(CH_2)_2$NHC(O)Me、-OC(O)NH$(CH_2)_2CHMe_2$、-NHMe、-NH$(CH_2)_2$Ph、-NHC(O)Me 和 -NH$(CH_2)_2NMe_2$；

R_2 为 -OH、-OC(O)Me、-OCH_2CO_2H、-OCH_2CO_2Et、$-N_3$、-N＝C$(NMe_2)_2$、$-NH_2$、$-NMe_2$、-NHC(O)Me、-NHC(O)CF_3、-NHC(O)Ph、-NHC(O)NHPh、-NHC(O)$CH_2CH_2CO_2$H、-NHC(O)$CH_2CH_2CO_2$Me、-NHCH_2Ph、-NHCH_2(4-吡啶基)、-NHCH_2(2-吡啶基)、-NHCH_2(4-(CO_2H)Ph)、-NHCH_2(3-(CO_2H)Ph)、-NHEt、-NHCHMe_2、-NHCH_2CHMe_2、-N$(CH_2CHMe_2)_2$、-NHCH_2(环丙基)或 -NHC(O)$CH_2CH_2NMe_2$；

R_3 为 -OMe、-OEt、-OCH_2(环丙基)、F、-O$(CH_2)_2NMe_2$、-O$(CH_2)_2$(4-吗啉基)、-OCH_2(4-(MeO)Ph) 或 -OCH_2(2-吡啶基)；

R_4 为 -NMe_2、-NEt_2、-NHEt、-NHCH_2CHMe_2、-N(Me)CH_2CHMe_2、-N(Me)CH_2CH_2NHC(O)Me、-N(Me)CH_2CH_2NHS(O)$_2$Me、-N(Me)CH_2CH_2NHS(O)$_2CF_3$、-NH$CH_2CH_2NMe_2$、-NHCH_2CH_2NMeCH_2CH_2Cl、-NH$CH_2$$CH_2$OH、-N(Me)$CH_2CH_2$OH、-N$(CH_2CH_2OH)_2$、-N(Me)$CH_2CO_2$H、-N(Me)$CH_2$C(O)$NH_2$、-N(Me)$CH_2$C(O)NHMe、-N(Me)$CH_2$C(O)$NMe_2$、-NHC(O)Me、-NHC(O)$CHMe_2$、1-吡咯烷基、1-哌啶基、4-吗啉基、(R)-2-(羟基甲基)-1-吡咯烷基、(S)-2-(羟基甲基)-1-吡咯烷基、(R)-2-(C(O)NMe_2)-1-吡咯烷基、(S)-2-(C(O)NMe_2)-1-吡咯烷基、$-NH_2$、$-NO_2$、Br、Cl、F、-C(O)Me、-C(O)NMe_2、-C(O)NH_2、-CO_2H、-CHO、-CH_2OH、-CH(Me)OH、-CH_2NH_2、-CH_2NHMe、-CH_2NMe_2、-CH_2NHC(O)Me、-CF_3 或叔-丁基；

R_5 为 -OH 或 -N$(R_{17})(R_{18})$；

R_{17} 和 R_{18} 每次出现时独立为 H、C_{1-6} 烷基、苯基 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基或 -$[C(R_{19})(R_{20})]_p$-R_{21}；

R_{19} 和 R_{20} 每次出现时独立为 H、羟基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、氨基、氨基 C_{1-6} 烷基、苯基、苯基 C_{1-6} 烷基、吡啶基、噻吩基、噻唑基、吡咯烷基或吗啉基；

R_{21} 每次出现时独立为 H、C_{1-6} 烷基、苯基、吡啶基、吡咯烷基、C_{1-6} 烷基磺酰基、C_{1-6} 烷基磺酰氨基、氨基或酰氨基；

R_{22} 每次出现时独立为卤素或叔丁基；

R_{23}、

R_{24} 和

R_{25} 分别为甲基。

2. 权利要求 1 的化合物，其中 R_1 为 -OH。

3. 权利要求 1 的化合物，其中 R_2 为 -OH 或 $-NH_2$。

4. 权利要求 1 的化合物，其中 R_2 为 $-NH_2$。

5. 权利要求 1 的化合物，其中 R_2 为 -OH。

6. 权利要求 1 的化合物，其中 R_3 为 -OMe。

7. 权利要求 1 的化合物，其中 R_4 为氨基。

8. 权利要 1 的化合物，其中 R_4 为 $-NMe_2$、$-N(Me)CH_2CH_2OH$、$-N(Me)CH_2C(O)NMe_2$、$-N(Me)CH_2C(O)NHMe$、(R)-2-(羟基甲基)-1-吡咯烷基或 (R)-2-(C(O)NMe_2)-1-吡咯烷基。

9. 权利要求 1 的化合物，其中 R_4 为 $-NMe_2$。

10. 权利要求 1 的化合物，其中 R_{22} 选自下列基团：F、Cl 和叔 - 丁基；并且 m 为 0 或 1。

11. 权利要求 1 的化合物，其中 R_{22} 为 F；并且 m 为 0 或 1。

12. 权利要求 1 的化合物，其中 R_{22} 选自下列基团：F、Cl 和叔 - 丁基；并且 m 为 1。

13. 权利要求 1 的化合物，其中 R_{22} 为 F；并且 m 为 1。

14. 权利要求 1 的化合物，其中 R_1 为 -OH；并且 R_2 为 -OH 或 $-NH_2$。

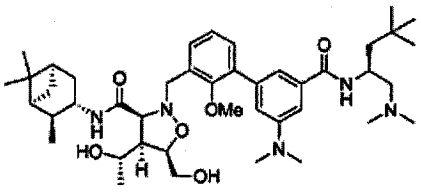
15. 权利要求 1 的化合物，其中 R_1 为 -OH；R_2 为 -OH 或 $-NH_2$；并且 R_3 为 -OMe。

16. 权利要求 1 的化合物，其中 R_1 为 -OH；R_2 为 -OH 或 $-NH_2$；R_3 为 -OMe；并且 R_4 为氨基。

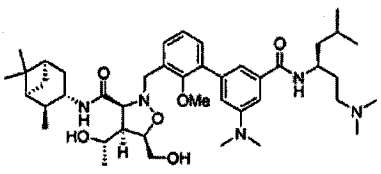
17. 权利要求 1 的化合物，其中 R_1 为 -OH；R_2 为 -OH 或 $-NH_2$；R_3 为 -OMe；并且 R_4 为 $-NMe_2$、$-N(Me)CH_2CH_2OH$、$-N(Me)CH_2C(O)NMe_2$、$-N(Me)CH_2C(O)NHMe$、(R)-2-(羟基甲基)-1-吡咯烷基或 (R)-2-(C(O)NMe_2)-1-吡咯烷基。

18. 权利要求 1 的化合物，其中 R_1 为 -OH；R_2 为 -OH 或 $-NH_2$；R_3 为 -OMe；并且 R_4 为 $-NMe_2$。

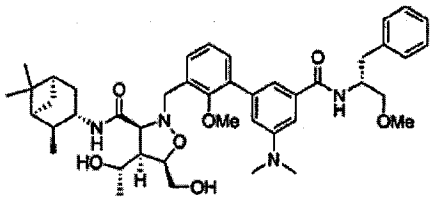
19. 选自下列的化合物：



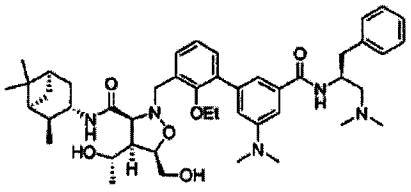
1



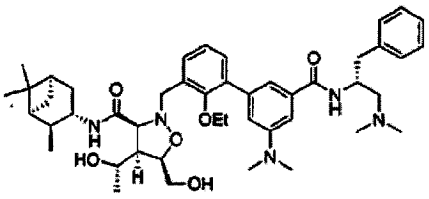
11



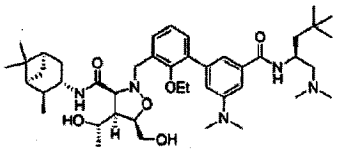
12



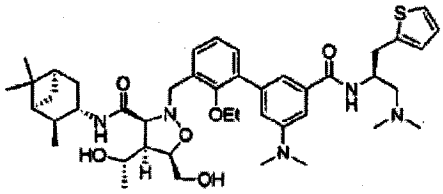
15

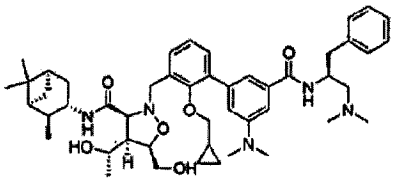


23

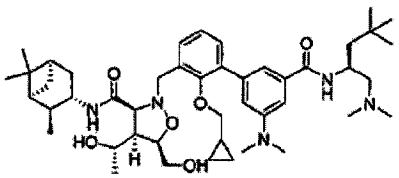


24

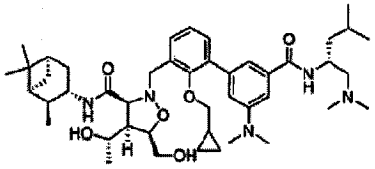




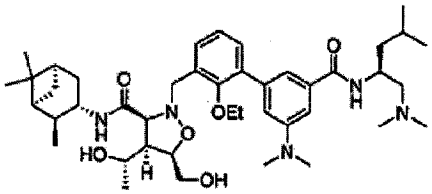
26



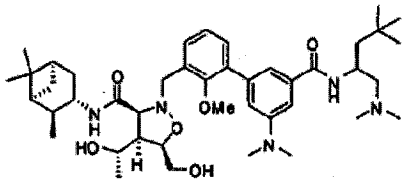
33



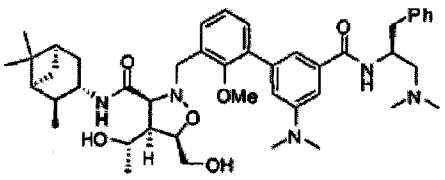
34



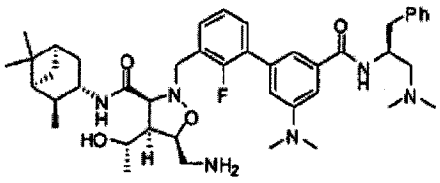
35



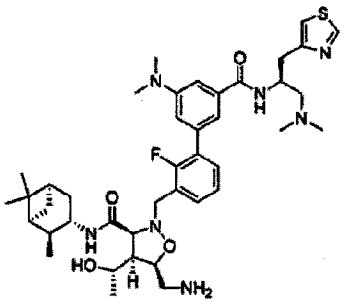
36



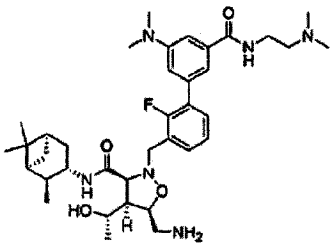
37

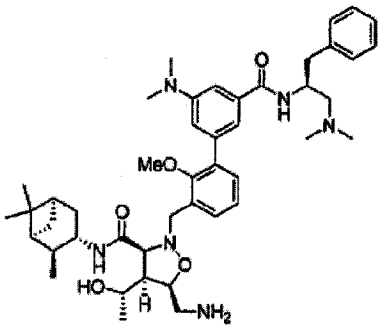


38

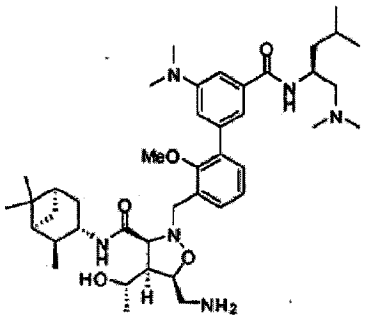


52

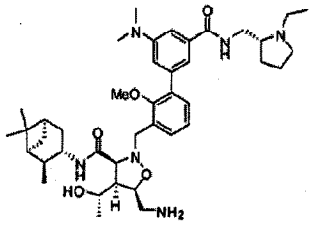




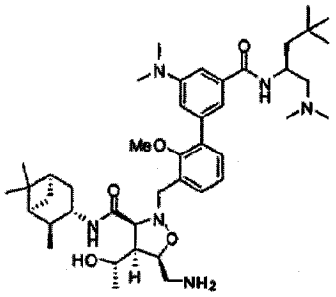
54



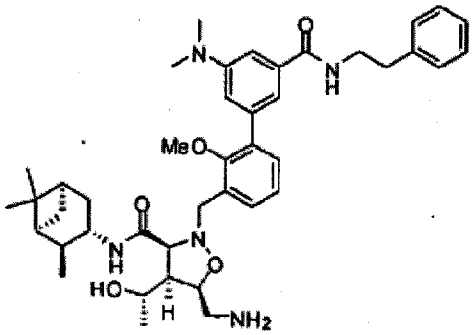
59

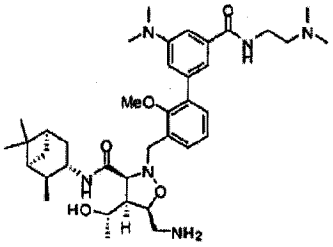


60

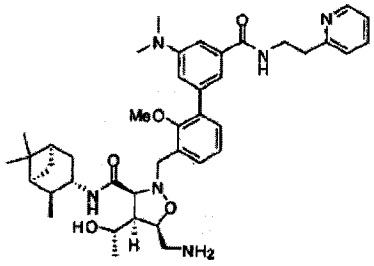


61

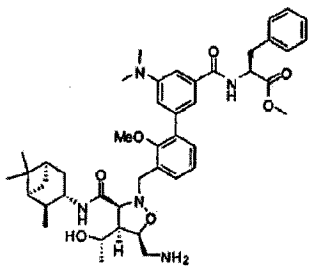




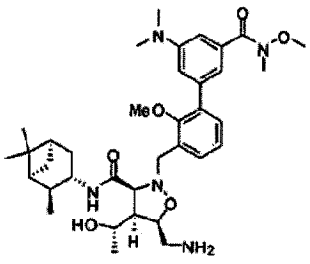
63



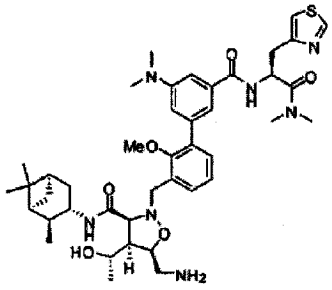
64



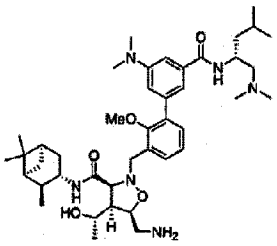
65



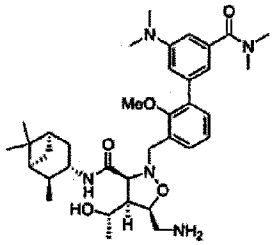
66



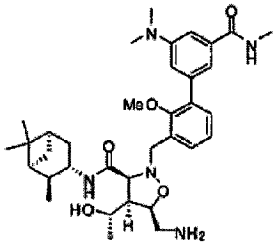
67



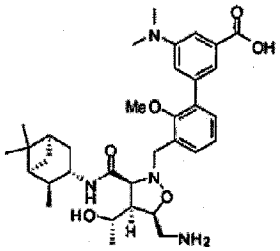
68



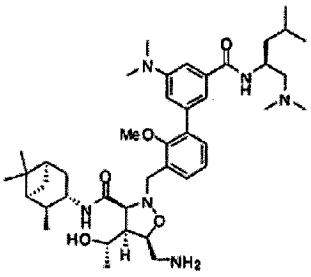
69



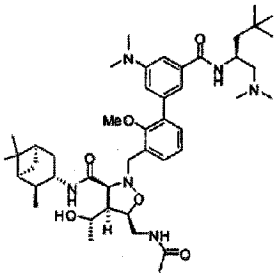
70



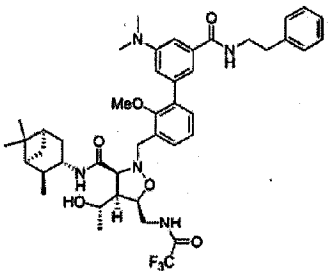
71



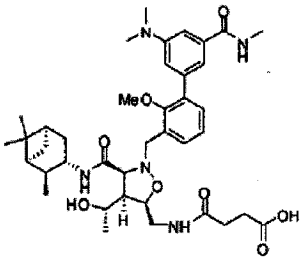
72



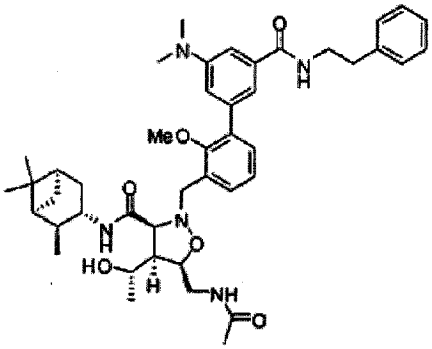
73



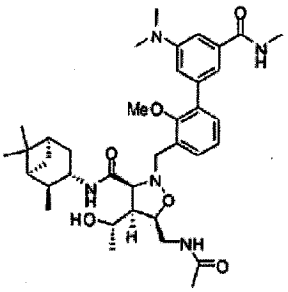
74



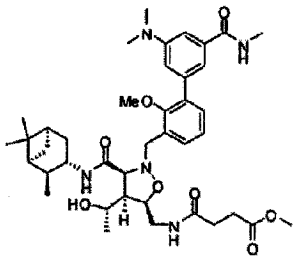
75



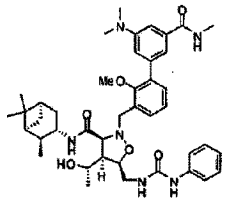
76



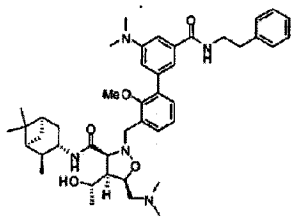
77



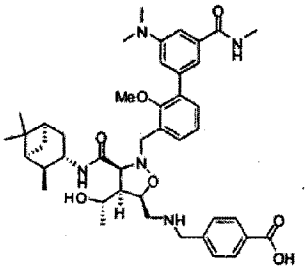
78



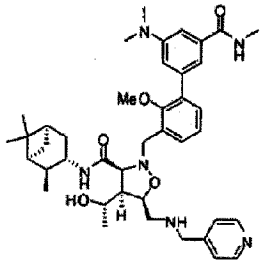
79



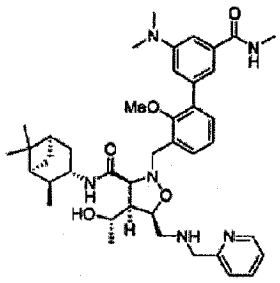
80



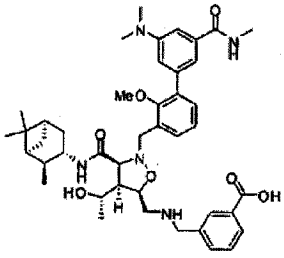
81



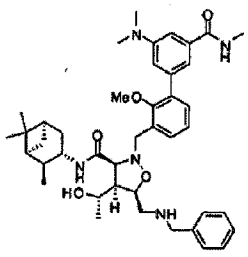
82



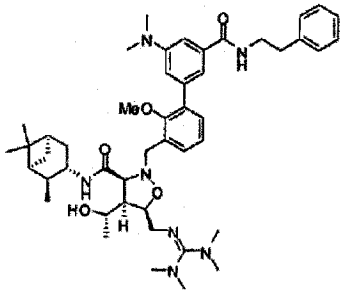
83



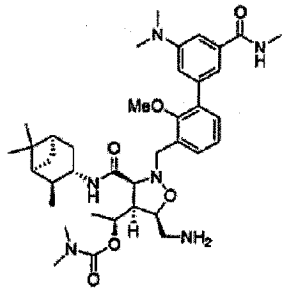
84



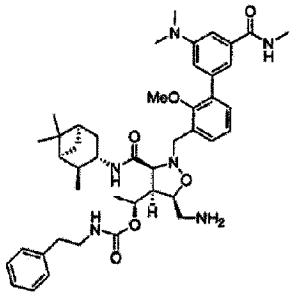
85



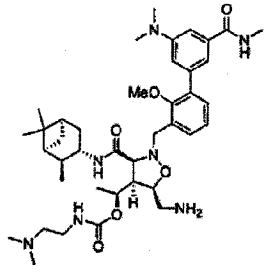
86



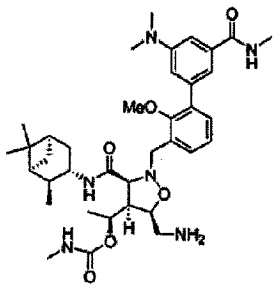
87



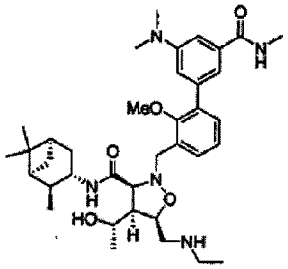
91



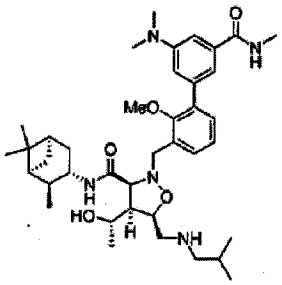
92



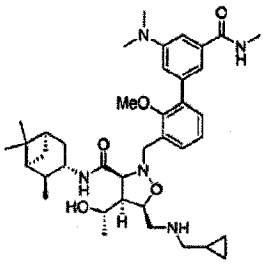
93



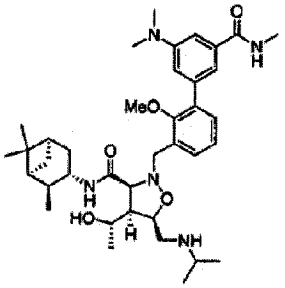
94



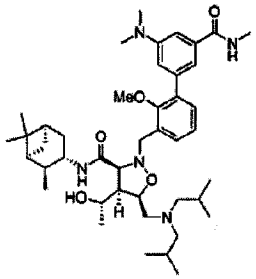
95



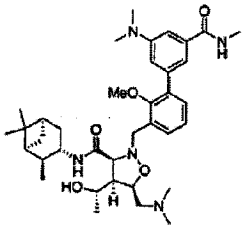
96



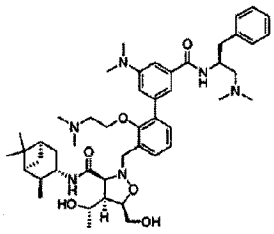
97



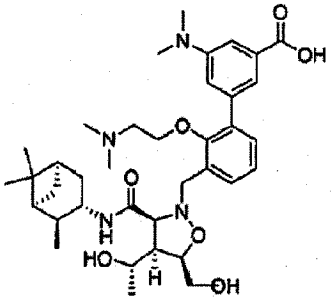
98



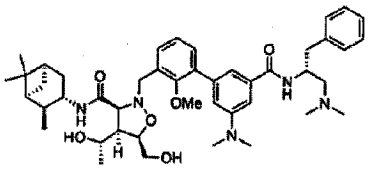
99



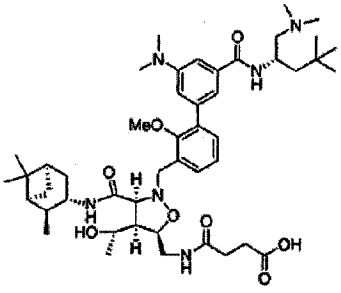
100



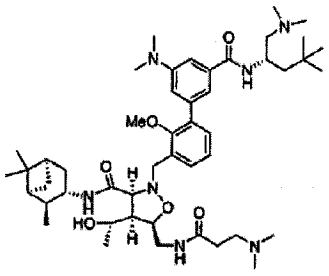
111



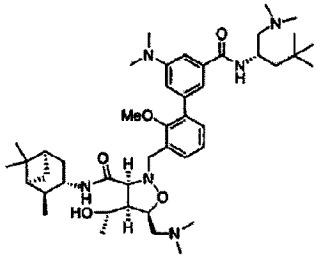
113



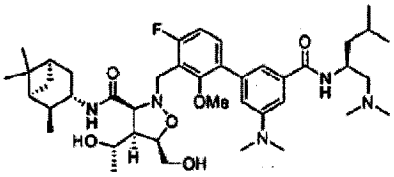
114



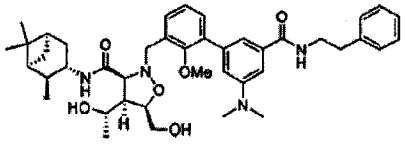
115



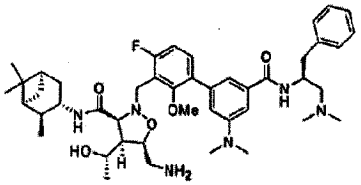
116



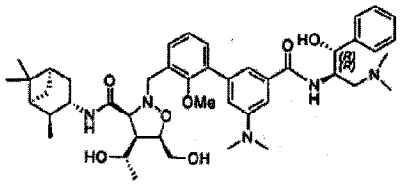
117



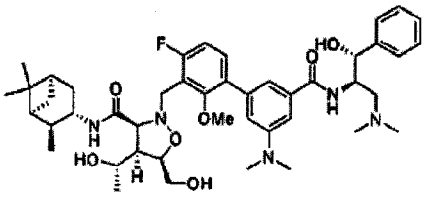
126



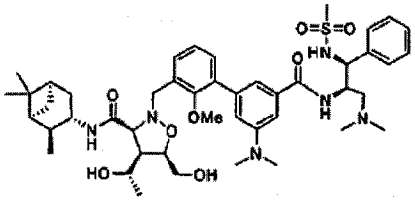
127



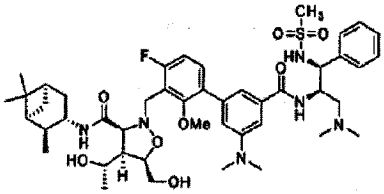
136



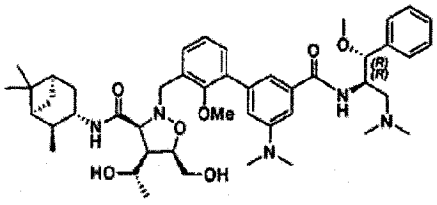
143



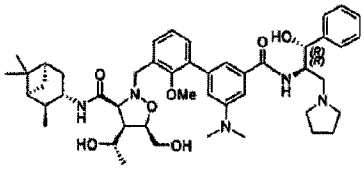
144



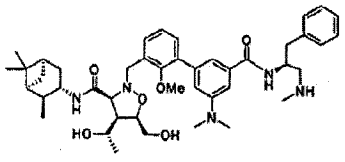
151



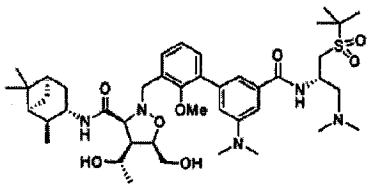
152



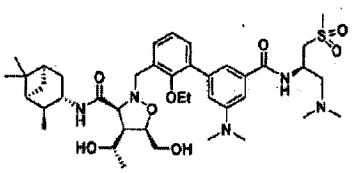
160



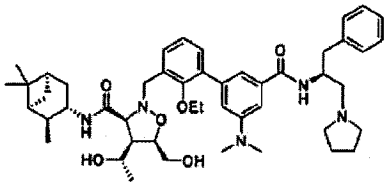
165



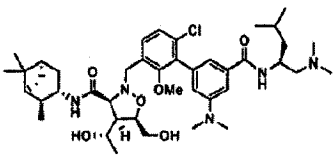
170



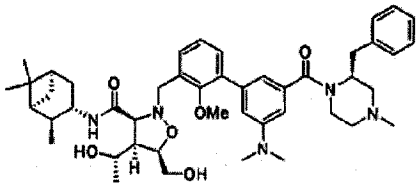
176



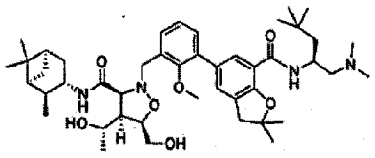
182



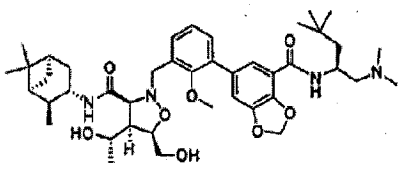
183



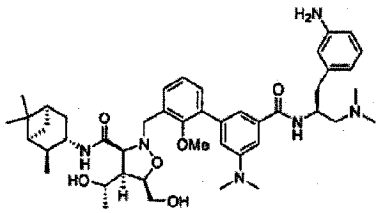
193



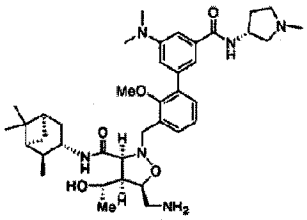
196



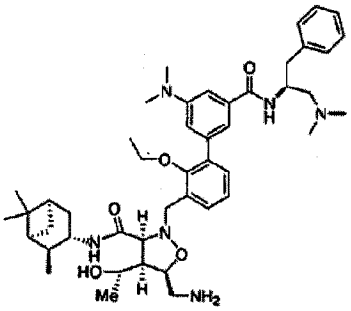
202



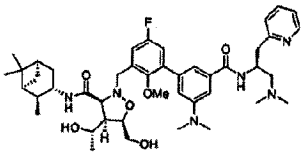
206



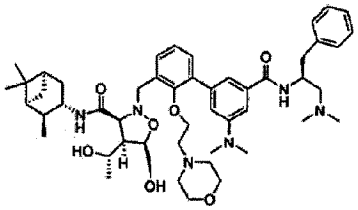
213



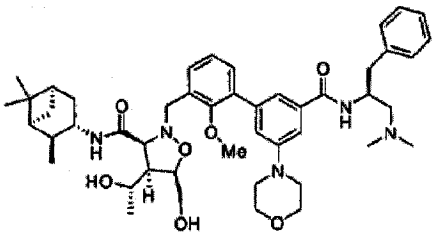
218



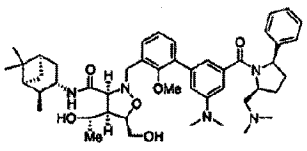
219



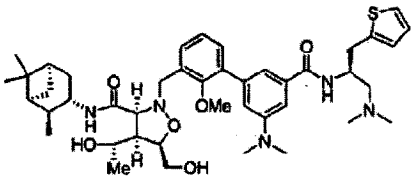
230



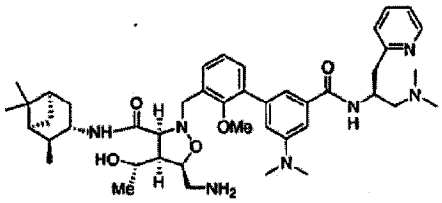
240



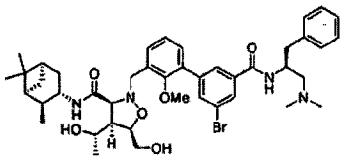
247



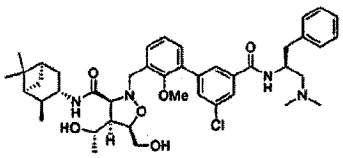
251



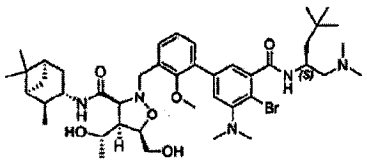
252

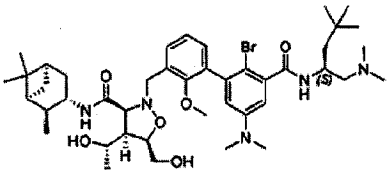


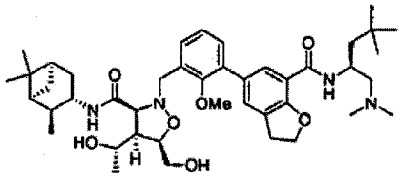
253



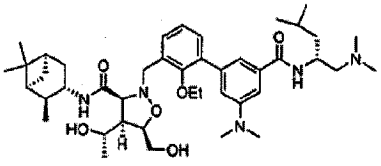
255



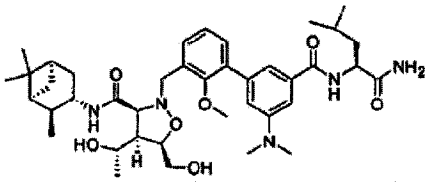




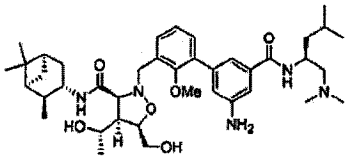
256



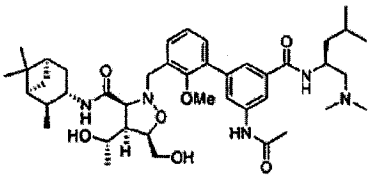
259



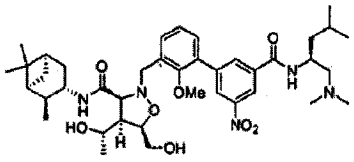
260



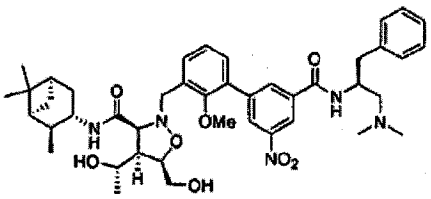
261



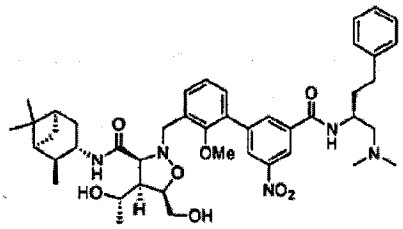
262



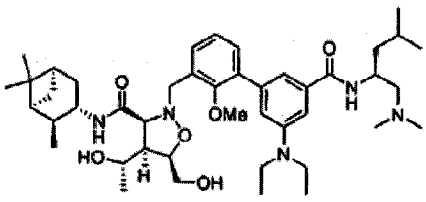
263



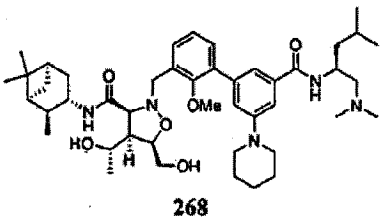
264



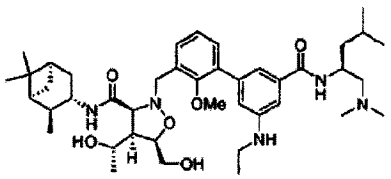
265



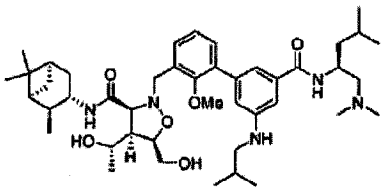
267



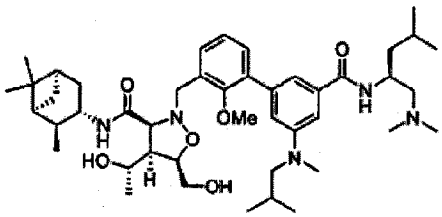
268



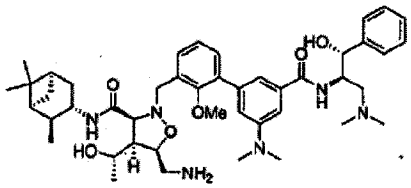
269



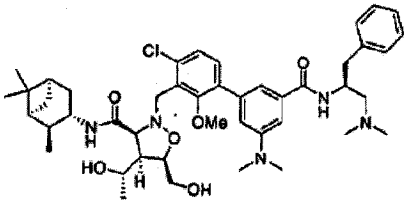
270



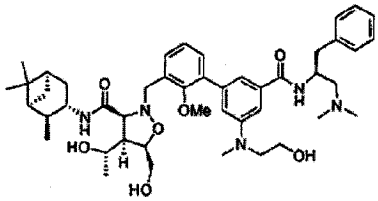
271



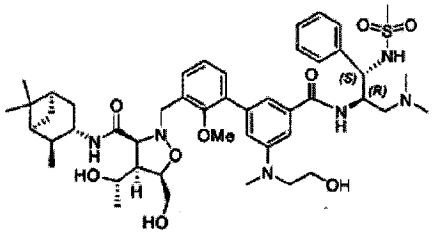
272



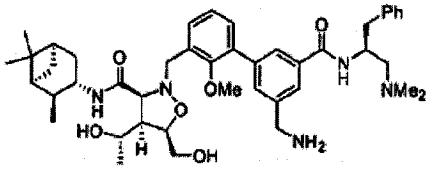
274

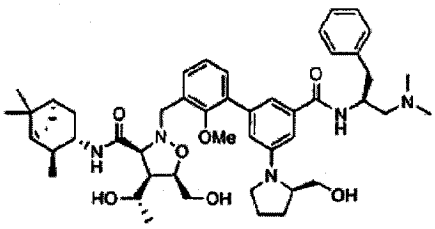


285

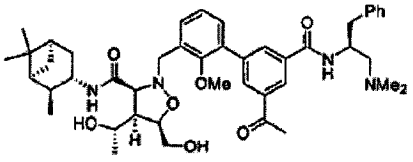


290

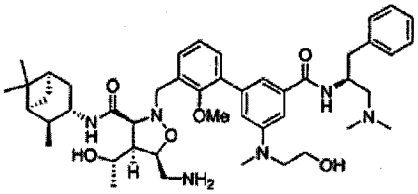




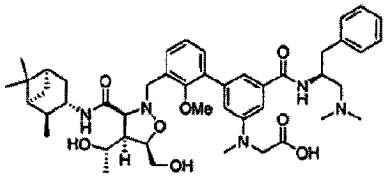
296



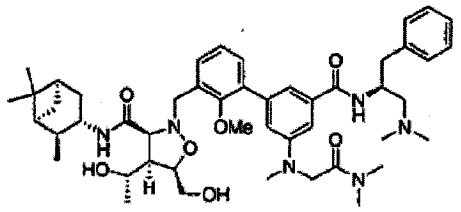
299



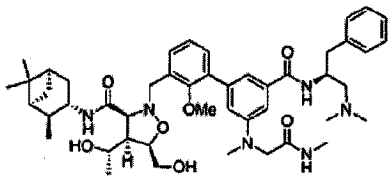
302



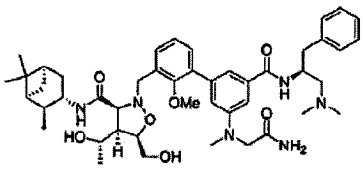
306



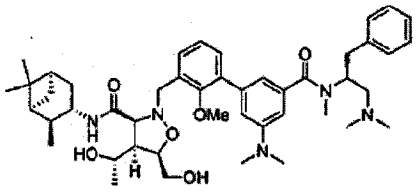
308



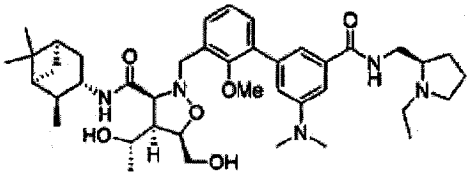
309



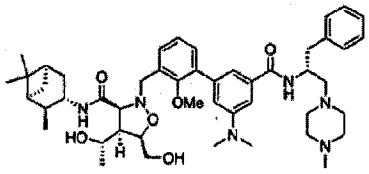
310



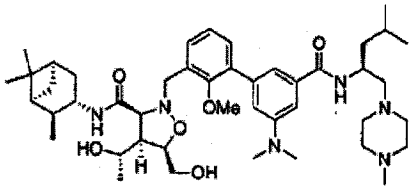
311



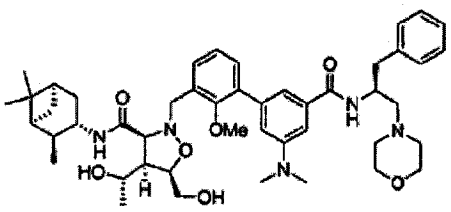
312



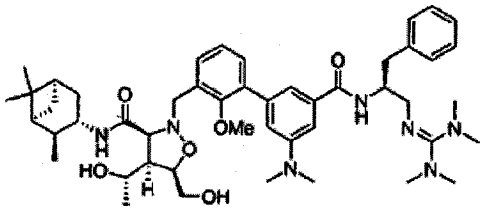
313



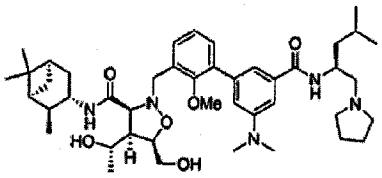
314



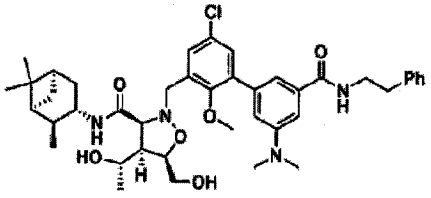
315



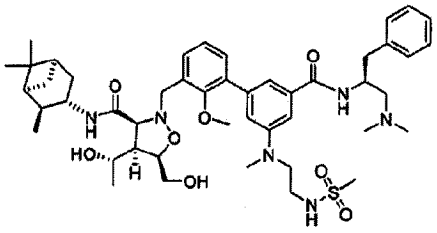
316



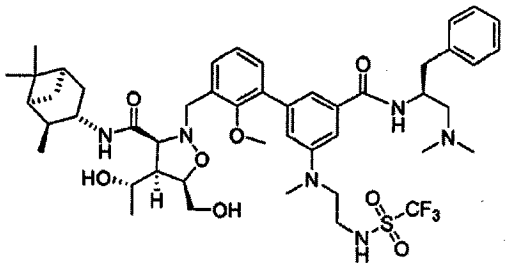
320



321



327



334

20. 药用组合物，该组合物包含权利要求 1-19 中任一项的化合物以及至少一种药学上可接受的赋形剂。

21. 权利要求 1-19 中任一项的化合物在制备治疗 bcl 介导的疾病的药物中的用途。

22. 权利要求 21 的用途，其中所述 bcl 介导的疾病为癌症或肿瘤疾病。

23. 权利要求 21 的用途，其中所述 bcl 介导的疾病为癌症。

24. 权利要求 21 的用途，其中所述 bcl 介导的疾病为肿瘤疾病。

25. 权利要求 21 的用途，其中所述 bcl 介导的疾病选自下列疾病：急性白血病、成髓细胞性白血病、前髓细胞性白血病、粒 - 单核细胞白血病、单核细胞白血病、红细胞白血病、慢性白血病、真性红细胞增多症、何杰金氏病、非何杰金氏病、多发性骨髓瘤、瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症、重链病、纤维肉瘤、粘液肉瘤、脂肉瘤、软骨肉瘤、成骨肉瘤、脊索瘤、血管肉瘤、内皮肉瘤、淋巴管肉瘤、滑膜瘤、间皮瘤、尤因氏瘤、平滑肌肉瘤、横纹肌肉瘤、结肠癌、乳癌、卵巢癌、基底细胞癌、腺癌、乳头状癌、髓样癌、支气管癌、肾细胞癌、肝细胞瘤、胆管癌、绒毛膜癌、精原细胞瘤、胚胎性癌、维尔姆斯瘤、宫颈癌、子宫癌、睾丸肿瘤、肺癌、膀胱癌、上皮细胞癌、神经胶质瘤、星形细胞瘤、成神经管细胞瘤、颅咽管瘤、室管膜瘤、松果体瘤、成血管细胞瘤、听神经瘤、少突神经胶质瘤、脑脊膜瘤、黑素瘤、成神经细胞瘤、视神经细胞瘤和子宫内膜癌。

26. 权利要求 25 的用途，其中所述急性白血病为急性淋巴细胞性白血病或急性髓细胞性白血病。

27. 权利要求 25 的用途，其中所述慢性白血病为慢性髓细胞性白血病或慢性淋巴细胞性白血病。

28. 权利要求 25 的用途，其中所述淋巴管肉瘤为淋巴管内皮肉瘤。

29. 权利要求 25 的用途，其中所述腺癌为汗腺癌、乳头状腺癌、囊腺癌、前列腺癌、胰腺癌或皮脂腺癌。

30. 权利要求 25 的用途，其中所述乳头状癌为乳头状腺癌。

31. 权利要求 25 的用途，其中所述肺癌为小细胞肺癌。

32. 权利要求 25 的用途，其中所述上皮细胞癌为鳞状上皮细胞癌。

33. 权利要求 23 的用途，其中所述癌症为滤泡性淋巴瘤、弥漫性大 B 细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病、前列腺癌症、乳癌、成神经细胞瘤、结直肠癌、子宫内膜癌、卵巢癌、肺癌、肝细胞癌、多发性骨髓瘤、头颈癌或睾丸癌。

34. 权利要求 23 的用途，其中所述癌症具有 t(14 ;18) 染色体易位。

35. 权利要求 23 的用途，其中所述癌症过度表达 Bcl 蛋白。

36. 权利要求 23 的用途，其中所述癌症的生长和存活依赖于 Bcl 蛋白。

37. 权利要求 35 的用途，其中所述 Bcl 蛋白为 Bcl-2。

38. 权利要求 35 的用途，其中所述 Bcl 蛋白为 Bcl-xL。

39. 至少一种化疗成分与权利要求 1-19 中任一项的化合物的联合在制备治疗 bcl 介导的疾病的药物中的用途。

40. 权利要求 21-39 中任一项的用途，其中所述化合物通过胃肠外途径给药。

41. 权利要求 21-39 中任一项的用途，其中所述化合物通过肌内、静脉内、皮下、口服或鼻腔内给药。

42. 权利要求 21-39 中任一项的用途，其中所述化合物通过局部给药。

43. 权利要求 21-39 中任一项的用途，其中所述化合物通过全身给药。

44. 权利要求 21-39 中任一项的用途，其中所述患者为哺乳动物。

45. 权利要求 21-39 中任一项的用途，其中所述患者为灵长类。

46. 权利要求 21-39 中任一项的用途，其中所述患者为人类。

抑制 BCL 蛋白与结合伴侣的相互作用的化合物和方法

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求于 2006 年 8 月 21 日提交的美国临时专利申请序列号 60/838,987 的优先权。

背景技术

[0003] 细胞凋亡或程序性细胞死亡对于正常的胚胎学 / 解剖学 (ananatomical) 发展、宿主防御和肿瘤生成的抑制而言是很重要的。在癌症和由细胞分化和细胞死亡之间平衡失调产生的许多其它人类疾病中都涉及细胞凋亡调节缺陷。细胞凋亡的关键限制点 (checkpoint) 是细胞色素 C 自线粒体释放的调节。细胞色素 C 的释放通过 Bcl-2 家族成员进行部分调节。蛋白 Bcl-2 家族包括两种抗细胞凋亡分子 (例如 Bcl-2 和 Bcl-XL) 和促细胞凋亡分子 (例如 Bax、Bak、Bid 和 Bad)。Bcl-2 通过阻止由生理学细胞凋亡机制造成的正常细胞更新而有助于癌细胞进程。在 70％的乳癌和许多其它形式的癌症中观察到了 Bcl-2 的过度表达。

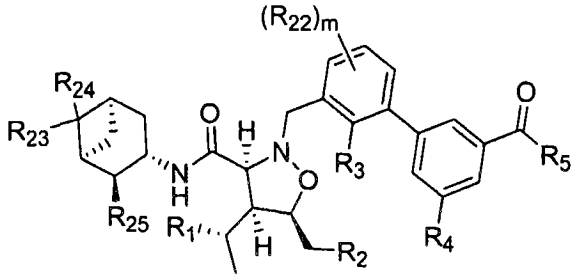
[0004] 已经表明许多小分子可以抑制 Bcl-2 的功能。然而，仍然需要可以与 Bcl-2 结合并阻断其在癌症中的抗细胞凋亡功能和在肿瘤中促进细胞死亡的其它有机小分子。

发明内容

[0005] 广义上讲，本发明涉及用于治疗癌症的异噁唑烷化合物。本发明的异噁唑烷化合物与一或多个 Bcl 蛋白结合并阻断 Bcl 在表达 Bcl 蛋白的癌细胞和肿瘤组织中的抗细胞凋亡功能。

[0006] 本发明涉及异噁唑烷化合物 (例如，式 1、2 和 3 化合物)、药用组合物以及使用它们的方法。在一个实施方案中，本发明涉及式 1 化合物或其药学上可接受的盐 :

[0007]



1

[0008] 其中每一个存在的官能团具有独立意义，

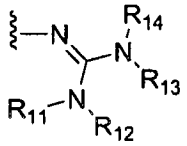
[0009] m 为 0、1、2 或 3 ;

[0010] n、o 和 p 每次出现时独立为 1、2、3、4 或 5 ;

[0011] R_1 为 -OH、-OC(O)R_6、-OC(O)N(R_6)(R_7) 或 -N(R_6)(R_7) ;

[0012] R_2 为 -OH、-N(R_8)(R_9)、-N(R)C(O)N(R_8)(R_9) 或 -N(R)C(O)R_{10} ;或为式 1b ;

[0013]



1b

[0014] R_3 为烷基、卤素、烷氧基、(环烷基)烷氧基、芳烷基氧基或 $-O(CH_2)_2-N(R_{15})(R_{16})$；

[0015] R_4 为烷基、烷氧基、羟基烷基、烷氧基烷基、卤素、硝基、氨基、酰基、酰氨基、酰基氨基、氨基烷基、酰基氨基烷基、酰基氨基烷基氨基、磺酰基氨基烷基氨基、羧酸酯或 $-N=C(N(R)_2)_2$；

[0016] R_5 为 $-OH$ 或 $-N(R_{17})(R_{18})$；

[0017] R_6 和 R_7 每次出现时独立为 H、烷基、芳烷基、杂芳烷基或 $-[C(R_{15})(R_{16})]_n-R_{19}$；

[0018] R_8 和 R_9 每次出现时独立为 H、烷基、芳烷基或杂芳烷基；

[0019] R_{10} 为烷基、卤代烷基或 $-[C(R_{15})(R_{16})]_o-COOR$；

[0020] R、R_{11}、R_{12}、R_{13}、R_{14}、R_{15} 和 R_{16} 每次出现时独立为 H 或烷基；

[0021] R_{17} 和 R_{18} 每次出现时独立为 H、烷基、芳烷基、杂芳烷基、烷氧基或 $-[C(R_{10})(R_{20})]_p-R_{21}$；

[0022] R_{19} 和 R_{20} 每次出现时独立为 H、羟基、烷基、烷氧基、氨基、氨基烷基、酰基氨基、磺酰基氨基、芳基、芳烷基、环烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳烷基；

[0023] R_{21} 每次出现时独立为 H、烷基、芳基、杂芳基、杂环基、杂环基烷基、烷氧基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、烷基磺酰氨基、芳基磺酰氨基、氨基、酰氨基或羧基；

[0024] R_{22} 每次出现时独立为卤素或烷基；

[0025] R_{23} 选自下列基团：烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、酰氧基烷基和卤代烷基；

[0026] R_{24} 选自下列基团：烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、酰氧基烷基和卤代烷基；并且

[0027] R_{25} 选自下列基团：烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、酰氧基烷基和卤代烷基。

[0028] 在某些实施方案中，本发明涉及前述化合物及其任何附带的定义，其中 R_1 选自下列基团：-OH、$-OC(O)Me$、$-OC(O)(CH_2)_2Ph$、$-OC(O)CH_2CHMe_2$、$-OC(O)NHMe$、$-OC(O)NMe_2$、$-OC(O)NHCH_2(4-(OH)-Ph)$、$-OC(O)NHPh$、$-OC(O)NHCH_2Ph$、$-OC(O)NH(CH_2)_4Ph$、$-OC(O)NH(CH_2)_2Ph$、$-OC(O)NH(CH_2)_2Me$、$-OC(O)NH(CH_2)_2NMe_2$、$-OC(O)NH(CH_2)_2NHC(O)Me$、$-OC(O)NH(CH_2)_2CHMe_2$、-NHMe、$-NH(CH_2)_2Ph$、$-NHC(O)Me$ 和 $-NH(CH_2)_2NMe_2$。

[0029] 在某些实施方案中，本发明涉及前述化合物及其任何附带的定义，其中 R_1 为 $-OH$。

[0030] 在某些实施方案中，本发明涉及前述化合物及其任何附带的定义，其中 R_2 为 $-OH$、$-OC(O)Me$、$-OCH_2CO_2H$、$-OCH_2CO_2Et$、$-N_3$、$-N=C(NMe_2)_2$、$-NH_2$、$-NMe_2$、$-NHC(O)Me$、$-NHC(O)CF_3$、$-NHC(O)Ph$、$-NHC(O)NHPh$、$-NHC(O)CH_2CH_2CO_2H$、$-NHC(O)CH_2CH_2CO_2Me$、$-NHCH_2Ph$、$-NHCH_2$(4-吡啶基)、$-NHCH_2$(2-吡啶基)、$-NHCH_2(4-(CO_2H)Ph)$、$-NHCH_2(3-(CO_2H)Ph)$、-NHEt、$-NHCHMe_2$、$-NHCH_2CHMe_2$、$-N(CH_2CHMe_2)_2$、$-NHCH_2$(环丙基)或 $-NHC(O)CH_2CH_2NMe_2$。

[0031] 在某些实施方案中，本发明涉及前述化合物及其任何附带的定义，其中 R_2 为 $-OH$ 或 $-NH_2$。

[0032] 在某些实施方案中，本发明涉及前述化合物及其任何附带的定义，其中 R_2 为 $-NH_2$。

[0033] 在某些实施方案中，本发明涉及前述化合物及其任何附带的定义，其中 R_2 为 $-OH$。

[0034] 在某些实施方案中，本发明涉及前述化合物及其任何附带的定义，其中 R_3 为 -OMe、-OEt、$-OCH_2$（环丙基）、F、$-O(CH_2)_2NMe_2$、$-O(CH_2)_2$(4- 吗啉基）、$-OCH_2$(4-(MeO)Ph) 或 $-OCH_2$(2- 吡啶基）。

[0035] 在某些实施方案中，本发明涉及前述化合物及其任何附带的定义，其中 R_3 为 -OMe。

[0036] 在某些实施方案中，本发明涉及前述化合物及其任何附带的定义，其中 R_4 为 $-NMe_2$、$-NEt_2$、-NHEt、$-NHCH_2CHMe_2$、$-N(Me)CH_2CHMe_2$、$-N(Me)CH_2CH_2NHC(O)Me$、$-N(Me)CH_2CH_2NHS(O)_2Me$、$-N(Me)CH_2CH_2NHS(O)_2CF_3$、$-NHCH_2CH_2NMe_2$、$-NHCH_2CH_2NMeCH_2CH_2Cl$、$-NHCH_2CH_2OH$、$-N(Me)CH_2CH_2OH$、$-N(CH_2CH_2OH)_2$、$-N(Me)CH_2CO_2H$、$-N(Me)CH_2C(O)NH_2$、$-N(Me)CH_2C(O)NHMe$、$-N(Me)CH_2C(O)NMe_2$、$-NHC(O)Me$、$-NHC(O)CHMe_2$、1- 吡咯烷基、1- 哌啶基、4- 吗啉基、(R)-2-（羟基甲基）-1- 吡咯烷基、(S)-2-（羟基甲基）-1- 吡咯烷基、(R)-2-($C(O)NMe_2$)-1- 吡咯烷基、(S)-2-($C(O)NMe_2$)-1- 吡咯烷基、$-NH_2$、$-NO_2$、Br、Cl、F、$-C(O)Me$、$-C(O)NMe_2$、$-C(O)NH_2$、$-CO_2H$、-CHO、$-CH_2OH$、-CH(Me)OH、$-CH_2NH_2$、$-CH_2NHMe$、$-CH_2NMe_2$、$-CH_2NHC(O)Me$、$-CF_3$ 或叔 - 丁基。

[0037] 在某些实施方案中，本发明涉及前述化合物及其任何附带的定义，其中 R_4 为氨基。

[0038] 在某些实施方案中，本发明涉及前述化合物及其任何附带的定义，其中 R_4 为 $-NMe_2$、$-N(Me)CH_2CH_2OH$、$-N(Me)CH_2C(O)NMe_2$、$-N(Me)CH_2C(O)NHMe$、(R)-2-（羟基甲基）-1- 吡咯烷基或 (R)-2-($C(O)NMe_2$)-1- 吡咯烷基。

[0039] 在某些实施方案中，本发明涉及前述化合物及其任何附带的定义，其中 R_4 为 $-NMe_2$。

[0040] 在某些实施方案中，本发明涉及前述化合物及其任何附带的定义，其中 R_{22} 选自下列基团：F、Cl 和叔 - 丁基；并且 m 为 0 或 1。

[0041] 在某些实施方案中，本发明涉及前述化合物及其任何附带的定义，其中 R_{22} 为 F；并且 m 为 0 或 1。

[0042] 在某些实施方案中，本发明涉及前述化合物及其任何附带的定义，其中 R_{22} 选自下列基团：F、Cl 和叔 - 丁基；并且 m 为 1。

[0043] 在某些实施方案中，本发明涉及前述化合物及其任何附带的定义，其中 R_{22} 为 F；并且 m 为 1。

[0044] 在某些实施方案中，本发明涉及前述化合物及其任何附带的定义，其中 R_{23} 选自下列基团：甲基、羟基甲基、烷氧基甲基、酰氧基甲基和卤代甲基。

[0045] 在某些实施方案中，本发明涉及前述化合物及其任何附带的定义，其中 R_{24} 选自下列基团：甲基、羟基甲基、烷氧基甲基、酰氧基甲基和卤代甲基。

[0046] 在某些实施方案中，本发明涉及前述化合物及其任何附带的定义，其中 R_{23} 为甲基。

[0047] 在某些实施方案中，本发明涉及前述化合物及其任何附带的定义，其中 R_{24} 为甲基。

[0048] 在某些实施方案中，本发明涉及前述化合物及其任何附带的定义，其中 R_{23} 为甲基；并且 R_{24} 为甲基。

[0049] 在某些实施方案中，本发明涉及前述化合物及其任何附带的定义，其中 R_{25} 选自下列基团：甲基、羟基甲基、烷氧基甲基、酰氧基甲基和卤代甲基。

[0050] 在某些实施方案中，本发明涉及前述化合物及其任何附带的定义，其中 R_{25} 为甲基。

[0051] 在某些实施方案中，本发明涉及前述化合物及其任何附带的定义，其中 R_{23} 为甲基；R_{24} 为甲基；并且 R_{25} 为甲基。

[0052] 在某些实施方案中，本发明涉及前述化合物及其任何附带的定义，其中 R_1 为 -OH；并且 R_2 为 -OH 或 $-NH_2$。

[0053] 在某些实施方案中，本发明涉及前述化合物及其任何附带的定义，其中 R_1 为 -OH；R_2 为 -OH 或 $-NH_2$；并且 R_3 为 -OMe。

[0054] 在某些实施方案中，本发明涉及前述化合物及其任何附带的定义，其中 R_1 为 -OH；R_2 为 -OH 或 $-NH_2$；R_3 为 -OMe；并且 R_4 为氨基。

[0055] 在某些实施方案中，本发明涉及前述化合物及其任何附带的定义，其中 R_1 为 -OH；R_2 为 -OH 或 $-NH_2$；R_3 为 -OMe；并且 R_4 为 $-NMe_2$、$-N(Me)CH_2CH_2OH$、$-N(Me)CH_2C(O)NMe_2$、$-N(Me)CH_2C(O)NHMe$、(R)-2-(羟基甲基)-1-吡咯烷基或 (R)-2-($C(O)NMe_2$)-1-吡咯烷基。

[0056] 在某些实施方案中，本发明涉及前述化合物及其任何附带的定义，其中 R_1 为 -OH；R_2 为 -OH 或 $-NH_2$；R_3 为 -OMe；并且 R_4 为 $-NMe_2$。

[0057] 在某些实施方案中，本发明涉及前述化合物及其任何附带的定义，其中 R_1 为 -OH；R_2 为 -OH 或 $-NH_2$；R_{23} 为甲基；R_{24} 为甲基；并且 R_{25} 为甲基。

[0058] 在某些实施方案中，本发明涉及前述化合物及其任何附带的定义，其中 R_1 为 -OH；R_2 为 -OH 或 $-NH_2$；R_3 为 -OMe；R_{23} 为甲基；R_{24} 为甲基；并且 R_{25} 为甲基。

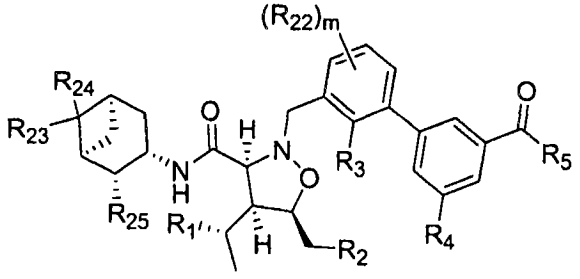
[0059] 在某些实施方案中，本发明涉及前述化合物及其任何附带的定义，其中 R_1 为 -OH；R_2 为 -OH 或 $-NH_2$；R_3 为 -OMe；R_4 为氨基；R_{23} 为甲基；R_{24} 为甲基；并且 R_{25} 为甲基。

[0060] 在某些实施方案中，本发明涉及前述化合物及其任何附带的定义，其中 R_1 为 -OH；R_2 为 -OH 或 $-NH_2$；R_3 为 -OMe；R_4 为 $-NMe_2$、$-N(Me)CH_2CH_2OH$、$-N(Me)CH_2C(O)NMe_2$、$-N(Me)CH_2C(O)NHMe$、(R)-2-(羟基甲基)-1-吡咯烷基或 (R)-2-($C(O)NMe_2$)-1-吡咯烷基；R_{23} 为甲基；R_{24} 为甲基；并且 R_{25} 为甲基。

[0061] 在某些实施方案中，本发明涉及前述化合物及其任何附带的定义，其中 R_1 为 -OH；R_2 为 -OH 或 $-NH_2$；R_3 为 -OMe；R_4 为 $-NMe_2$；R_{23} 为甲基；R_{24} 为甲基；并且 R_{25} 为甲基。

[0062] 在另一个实施方案中，本发明涉及式 2 化合物或其药学上可接受的盐：

[0063]



2

[0064] 其中每一个存在的官能团具有独立意义，

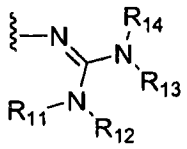
[0065] m 为 0、1、2 或 3；

[0066] n、o 和 p 每次出现时独立为 1、2、3、4 或 5；

[0067] R_1 为 -OH、-OC(O)R_6、-OC(O)N(R_6)(R_7) 或 -N(R_6)(R_7)；

[0068] R_2 为 -OH、-N(R_8)(R_9)、-N(R)C(O)N(R_8)(R_9) 或 -N(R)C(O)R_{10}；或为式 1b；

[0069]



1b

[0070] R_3 为烷基、卤素、烷氧基、(环烷基)烷氧基、芳烷基氧基或 -O$(CH_2)_2$-N(R_{15})(R_{16})；

[0071] R_4 为烷基、烷氧基、羟基烷基、烷氧基烷基、卤素、硝基、氨基、酰基、酰氨基、酰基氨基、氨基烷基、酰基氨基烷基、酰基氨基烷基氨基、磺酰基氨基烷基氨基、羧酸酯或 -N=C(N(R)$_2$)$_2$；

[0072] R_5 为 -OH 或 -N(R_{17})(R_{18})；

[0073] R_6 和 R_7 每次出现时独立为 H、烷基、芳烷基、杂芳烷基或 -[C(R_{15})(R_{16})]$_n$-R_{19}

[0074] R_8 和 R_9 每次出现时独立为 H、烷基、芳烷基或杂芳烷基；

[0075] R_{10} 为烷基、卤代烷基或 -[C(R_{15})(R_{16})]$_o$-COOR；

[0076] R、R_{11}、R_{12}、R_{13}、R_{14}、R_{15} 和 R_{16} 每次出现时独立为 H 或烷基；

[0077] R_{17} 和 R_{18} 每次出现时独立为 H、烷基、芳烷基、杂芳烷基、烷氧基或 -[C(R_{19})(R_{20})]$_p$-R_{21}；

[0078] R_{19} 和 R_{20} 每次出现时独立为 H、羟基、烷基、烷氧基、氨基、氨基烷基、酰基氨基、磺酰基氨基、芳基、芳烷基、环烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳烷基；

[0079] R_{21} 每次出现时独立为 H、烷基、芳基、杂芳基、杂环基、杂环基烷基、烷氧基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、烷基磺酰氨基、芳基磺酰氨基、氨基、酰氨基或羧基；

[0080] R_{22} 每次出现时独立为卤素或烷基；

[0081] R_{23} 选自下列基团：烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、酰氧基烷基和卤代烷基；

[0082] R_{24} 选自下列基团：烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、酰氧基烷基和卤代烷基；并且

[0083] R_{25} 选自下列基团：烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、酰氧基烷基和卤代烷基。

[0084] 在某些实施方案中，本发明涉及前述化合物及其任何附带的定义，其中 R_1 选自下列基团：-OH、-OC(O)Me、-OC(O)$(CH_2)_2$Ph、-OC(O)CH_2CHMe_2、-OC(O)NHMe、-OC(O)NMe_2、-OC(O)$NHCH_2$(4-(OH)-Ph)、-OC(O)NHPh、-OC(O)$NHCH_2$Ph、-OC(O)NH$(CH_2)_4$Ph、-OC(O)NH$(CH_2)_2$Ph、-OC(O)NH$(CH_2)_2$Me、-OC(O)NH$(CH_2)_2NMe_2$、-OC(O)NH$(CH_2)_2$NHC(O)Me、-OC(O)NH$(CH_2)_2CHMe_2$、-NHMe、-NH$(CH_2)_2$Ph、-NHC(O)Me 和 -NH$(CH_2)_2NMe_2$。

[0085] 在某些实施方案中，本发明涉及前述化合物及其任何附带的定义，其中 R_1 为 -OH。

[0086] 在某些实施方案中，本发明涉及前述化合物及其任何附带的定义，其中 R_2 为 -OH、-OC(O)Me、-OCH_2CO_2H、-OCH_2CO_2Et、-N_3、-N=C$(NMe_2)_2$、-NH_2、-NMe_2、-NHC(O)Me、-NHC(O)CF_3、-NHC(O)Ph、-NHC(O)NHPh、-NHC(O)$CH_2CH_2CO_2$H、-NHC(O)$CH_2CH_2CO_2$Me、-$NHCH_2$Ph、-$NHCH_2$(4-吡啶基)、-$NHCH_2$(2-吡啶基)、-$NHCH_2$(4-(CO_2H)Ph)、-$NHCH_2$(3-(CO_2H)Ph)、-NHEt、-$NHCHMe_2$、-$NHCH_2CHMe_2$、-N$(CH_2CHMe_2)_2$、-$NHCH_2$(环丙基)或 -NHC(O)$CH_2CH_2NMe_2$。

[0087] 在某些实施方案中，本发明涉及前述化合物及其任何附带的定义，其中 R_2 为 -OH

或 -NH_2。

[0088] 在某些实施方案中，本发明涉及前述化合物及其任何附带的定义，其中 R_2 为 -NH_2。

[0089] 在某些实施方案中，本发明涉及前述化合物及其任何附带的定义，其中 R_2 为 -OH。

[0090] 在某些实施方案中，本发明涉及前述化合物及其任何附带的定义，其中 R_3 为 -OMe、-OEt、-OCH_2（环丙基）、F、-O$(CH_2)_2NMe_2$、-O$(CH_2)_2$(4- 吗啉基）、-OCH_2(4-(MeO)Ph) 或 -OCH_2(2- 吡啶基）。

[0091] 在某些实施方案中，本发明涉及前述化合物及其任何附带的定义，其中 R_3 为 -OMe。

[0092] 在某些实施方案中，本发明涉及前述化合物及其任何附带的定义，其中 R_4 为 -NMe_2、-NEt_2、-NHEt、-$NHCH_2CHMe_2$、-N(Me)CH_2CHMe_2、-N(Me)$CH_2CH_2NHC(O)Me$、-N(Me)$CH_2CH_2NHS(O)_2Me$、-N(Me)$CH_2CH_2NHS(O)_2CF_3$、-$NHCH_2CH_2NMe_2$、-$NHCH_2CH_2NMeCH_2CH_2Cl$、-$NHCH_2CH_2OH$、-N(Me)CH_2CH_2OH、-N$(CH_2CH_2OH)_2$、-N(Me)CH_2CO_2H、-N(Me)$CH_2C(O)NH_2$、-N(Me)$CH_2C(O)NHMe$、-N(Me)$CH_2C(O)NMe_2$、-NHC(O)Me、-NHC(O)$CHMe_2$、1- 吡咯烷基、1- 哌啶基、4- 吗啉基、(R)-2-（羟基甲基）-1- 吡咯烷基、(S)-2-（羟基甲基）-1- 吡咯烷基、(R)-2-(C(O)NMe_2)-1- 吡咯烷基、(S)-2-(C(O)NMe_2)-1- 吡咯烷基、-NH_2、-NO_2、Br、Cl、F、-C(O)Me、-C(O)NMe_2、-C(O)NH_2、-CO_2H、-CHO、-CH_2OH、-CH(Me)OH、-CH_2NH_2、-CH_2NHMe、-CH_2NMe_2、-$CH_2NHC(O)Me$、-CF_3 或叔 - 丁基。

[0093] 在某些实施方案中，本发明涉及前述化合物及其任何附带的定义，其中 R_4 为氨基。

[0094] 在某些实施方案中，本发明涉及前述化合物及其任何附带的定义，其中 R_4 为 -NMe_2、-N(Me)CH_2CH_2OH、-N(Me)$CH_2C(O)NMe_2$、-N(Me)$CH_2C(O)NHMe$、(R)-2-（羟基甲基）-1- 吡咯烷基或 (R)-2-(C(O)NMe_2)-1- 吡咯烷基。

[0095] 在某些实施方案中，本发明涉及前述化合物及其任何附带的定义，其中 R_4 为 -NMe_2。

[0096] 在某些实施方案中，本发明涉及前述化合物及其任何附带的定义，其中 R_{22} 选自下列基团：F、Cl 和叔 - 丁基；并且 m 为 0 或 1。

[0097] 在某些实施方案中，本发明涉及前述化合物及其任何附带的定义，其中 R_{22} 为 F；并且 m 为 0 或 1。

[0098] 在某些实施方案中，本发明涉及前述化合物及其任何附带的定义，其中 R_{22} 选自下列基团：F、Cl 和叔 - 丁基；并且 m 为 1。

[0099] 在某些实施方案中，本发明涉及前述化合物及其任何附带的定义，其中 R_{22} 为 F；并且 m 为 1。

[0100] 在某些实施方案中，本发明涉及前述化合物及其任何附带的定义，其中 R_{23} 选自下列基团：甲基、羟基甲基、烷氧基甲基、酰氧基甲基和卤代甲基。

[0101] 在某些实施方案中，本发明涉及前述化合物及其任何附带的定义，其中 R_{24} 选自下列基团：甲基、羟基甲基、烷氧基甲基、酰氧基甲基和卤代甲基。

[0102] 在某些实施方案中，本发明涉及前述化合物及其任何附带的定义，其中 R_{23} 为甲基。

[0103] 在某些实施方案中，本发明涉及前述化合物及其任何附带的定义，其中 R_{24} 为甲基。

[0104] 在某些实施方案中，本发明涉及前述化合物及其任何附带的定义，其中 R_{23} 为甲

基；并且 R_{24} 为甲基。

[0105] 在某些实施方案中，本发明涉及前述化合物及其任何附带的定义，其中 R_{25} 选自下列基团：甲基、羟基甲基、烷氧基甲基、酰氧基甲基和卤代甲基。

[0106] 在某些实施方案中，本发明涉及前述化合物及其任何附带的定义，其中 R_{25} 为甲基。

[0107] 在某些实施方案中，本发明涉及前述化合物及其任何附带的定义，其中 R_{23} 为甲基；R_{24} 为甲基；并且 R_{25} 为甲基。

[0108] 在某些实施方案中，本发明涉及前述化合物及其任何附带的定义，其中 R_1 为 -OH；并且 R_2 为 -OH 或 $-NH_2$。

[0109] 在某些实施方案中，本发明涉及前述化合物及其任何附带的定义，其中 R_1 为 -OH；R_2 为 -OH 或 $-NH_2$；并且 R_3 为 -OMe。

[0110] 在某些实施方案中，本发明涉及前述化合物及其任何附带的定义，其中 R_1 为 -OH；R_2 为 -OH 或 $-NH_2$；R_3 为 -OMe；并且 R_4 为氨基。

[0111] 在某些实施方案中，本发明涉及前述化合物及其任何附带的定义，其中 R_1 为 -OH；R_2 为 -OH 或 $-NH_2$；R_3 为 -OMe；并且 R_4 为 $-NMe_2$、$-N(Me)CH_2CH_2OH$、$-N(Me)CH_2C(O)NMe_2$、$-N(Me)CH_2C(O)NHMe$、(R)-2-(羟基甲基)-1-吡咯烷基或 (R)-2-($C(O)NMe_2$)-1-吡咯烷基。

[0112] 在某些实施方案中，本发明涉及前述化合物及其任何附带的定义，其中 R_1 为 -OH；R_2 为 -OH 或 $-NH_2$；R_3 为 -OMe；并且 R_4 为 $-NMe_2$。

[0113] 在某些实施方案中，本发明涉及前述化合物及其任何附带的定义，其中 R_1 为 -OH；R_2 为 -OH 或 $-NH_2$；R_{23} 为甲基；R_{24} 为甲基；并且 R_{25} 为甲基。

[0114] 在某些实施方案中，本发明涉及前述化合物及其任何附带的定义，其中 R_1 为 -OH；R_2 为 -OH 或 $-NH_2$；R_3 为 -OMe；R_{23} 为甲基；R_{24} 为甲基；并且 R_{25} 为甲基。

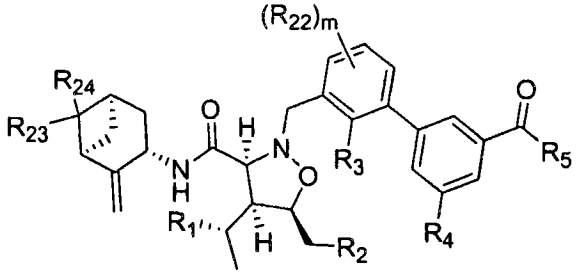
[0115] 在某些实施方案中，本发明涉及前述化合物及其任何附带的定义，其中 R_1 为 -OH；R_2 为 -OH 或 $-NH_2$；R_3 为 -OMe；R_4 为氨基；R_{23} 为甲基；R_{24} 为甲基；并且 R_{25} 为甲基。

[0116] 在某些实施方案中，本发明涉及前述化合物及其任何附带的定义，其中 R_1 为 -OH；R_2 为 -OH 或 $-NH_2$；R_3 为 -OMe；R_4 为 $-NMe_2$、$-N(Me)CH_2CH_2OH$、$-N(Me)CH_2C(O)NMe_2$、$-N(Me)CH_2C(O)NHMe$、(R)-2-(羟基甲基)-1-吡咯烷基或 (R)-2-($C(O)NMe_2$)-1-吡咯烷基；R_{23} 为甲基；R_{24} 为甲基；并且 R_{25} 为甲基。

[0117] 在某些实施方案中，本发明涉及前述化合物及其任何附带的定义，其中 R_1 为 -OH；R_2 为 -OH 或 $-NH_2$；R_3 为 -OMe；R_4 为 $-NMe_2$；R_{23} 为甲基；R_{24} 为甲基；并且 R_{25} 为甲基。

[0118] 在另一个实施方案中，本发明涉及式 3 化合物或其药学上可接受的盐：

[0119]



3

[0120] 其中每一个存在的官能团具有独立意义，

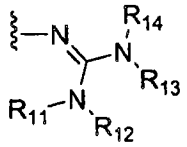
[0121] m 为 0、1、2 或 3；

[0122] n、o 和 p 每次出现时独立为 1、2、3、4 或 5；

[0123] R_1 为 -OH、$-OC(O)R_6$、$-OC(O)N(R_6)(R_7)$ 或 $-N(R_6)(R_7)$；

[0124] R_2 为 -OH、$-N(R_8)(R_9)$、$-N(R)C(O)N(R_8)(R_9)$ 或 $-N(R)C(O)R_{10}$；或为式 1b；

[0125]



1b

[0126] R_3 为烷基、卤素、烷氧基、（环烷基）烷氧基、芳烷基氧基或 $-O(CH_2)_2-N(R_{15})(R_{16})$；

[0127] R_4 为烷基、烷氧基、羟基烷基、烷氧基烷基、卤素、硝基、氨基、酰基、酰氨基、酰基氨基、氨基烷基、酰基氨基烷基、酰基氨基烷基氨基、磺酰基氨基烷基氨基、羧酸酯或 $-N=C(N(R)_2)_2$；

[0128] R_5 为 -OH 或 $-N(R_{17})(R_{18})$；

[0129] R_6 和 R_7 每次出现时独立为 H、烷基、芳烷基、杂芳烷基或 $-[C(R_{15})(R_{16})]_n-R_{19}$；

[0130] R_8 和 R_9 每次出现时独立为 H、烷基、芳烷基或杂芳烷基；

[0131] R_{10} 为烷基、卤代烷基或 $-[C(R_{15})(R_{16})]_o-COOR$；

[0132] R、R_{11}、R_{12}、R_{13}、R_{14}、R_{15} 和 R_{16} 每次出现时独立为 H 或烷基；

[0133] R_{17} 和 R_{18} 每次出现时独立为 H、烷基、芳烷基、杂芳烷基、烷氧基或 $-[C(R_{19})(R_{20})]_p-R_{21}$；

[0134] R_{19} 和 R_{20} 每次出现时独立为 H、羟基、烷基、烷氧基、氨基、氨基烷基、酰基氨基、磺酰基氨基、芳基、芳烷基、环烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳烷基；

[0135] R_{21} 每次出现时独立为 H、烷基、芳基、杂芳基、杂环基、杂环基烷基、烷氧基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、烷基磺酰氨基、芳基磺酰氨基、氨基、酰氨基或羧基；

[0136] R_{22} 每次出现时独立为卤素或烷基；

[0137] R_{23} 选自下列基团：烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、酰氧基烷基和卤代烷基；并且

[0138] R_{24} 选自下列基团：烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、酰氧基烷基和卤代烷基。

[0139] 在某些实施方案中，本发明涉及前述化合物及其任何附带的定义，其中 R_1 选自下列基团：-OH、-OC(O)Me、$-OC(O)(CH_2)_2Ph$、$-OC(O)CH_2CHMe_2$、-OC(O)NHMe、$-OC(O)NMe_2$、$-OC(O)NHCH_2(4-(OH)-Ph)$、-OC(O)NHPh、$-OC(O)NHCH_2Ph$、$-OC(O)NH(CH_2)_4Ph$、$-OC(O)NH(CH_2)_2Ph$、$-OC(O)NH(CH_2)_2Me$、$-OC(O)NH(CH_2)_2NMe_2$、$-OC(O)NH(CH_2)_2NHC(O)Me$、$-OC(O)NH(CH_2)_2CHMe_2$、-NHMe、$-NH(CH_2)_2Ph$、-NHC(O)Me 和 $-NH(CH_2)_2NMe_2$。

[0140] 在某些实施方案中，本发明涉及前述化合物及其任何附带的定义，其中 R_1 为 -OH。

[0141] 在某些实施方案中，本发明涉及前述化合物及其任何附带的定义，其中 R_2 为 -OH、-OC(O)Me、$-OCH_2CO_2H$、$-OCH_2CO_2Et$、$-N_3$、$-N=C(NMe_2)_2$、$-NH_2$、$-NMe_2$、-NHC(O)Me、$-NHC(O)CF_3$、-NHC(O)Ph、-NHC(O)NHPh、$-NHC(O)CH_2CH_2CO_2H$、$-NHC(O)CH_2CH_2CO_2Me$、$-NHCH_2Ph$、$-NHCH_2$(4-吡啶基)、$-NHCH_2$(2-吡啶基)、$-NHCH_2(4-(CO_2H)Ph)$、$-NHCH_2(3-(CO_2H)Ph)$、-NHEt、$-NHCHMe_2$、$-NHCH_2CHMe_2$、$-N(CH_2CHMe_2)_2$、$-NHCH_2$（环丙基）

或 -NHC(O)$CH_2CH_2NMe_2$。

[0142] 在某些实施方案中，本发明涉及前述化合物及其任何附带的定义，其中 R_2 为 -OH 或 $-NH_2$。

[0143] 在某些实施方案中，本发明涉及前述化合物及其任何附带的定义，其中 R_2 为 $-NH_2$。

[0144] 在某些实施方案中，本发明涉及前述化合物及其任何附带的定义，其中 R_2 为 -OH。

[0145] 在某些实施方案中，本发明涉及前述化合物及其任何附带的定义，其中 R_3 为 -OMe、-OEt、$-OCH_2$（环丙基）、F、$-O(CH_2)_2NMe_2$、$-O(CH_2)_2$(4- 吗啉基）、$-OCH_2$(4-(MeO)Ph) 或 $-OCH_2$(2- 吡啶基）。

[0146] 在某些实施方案中，本发明涉及前述化合物及其任何附带的定义，其中 R_3 为 -OMe。

[0147] 在某些实施方案中，本发明涉及前述化合物及其任何附带的定义，其中 R_4 为 $-NMe_2$、$-NEt_2$、-NHEt、$-NHCH_2CHMe_2$、-N(Me)CH_2CHMe_2、-N(Me)$CH_2CH_2NHC(O)Me$、-N(Me)$CH_2CH_2NHS(O)_2Me$、-N(Me)$CH_2CH_2NHS(O)_2CF_3$、$-NHCH_2CH_2NMe_2$、$-NHCH_2CH_2NMeCH_2CH_2Cl$、$-NHCH_2CH_2OH$、-N(Me)CH_2CH_2OH、$-N(CH_2CH_2OH)_2$、-N(Me)CH_2CO_2H、-N(Me)$CH_2C(O)NH_2$、-N(Me)$CH_2C(O)NHMe$、-N(Me)$CH_2C(O)NMe_2$、-NHC(O)Me、-NHC(O)$CHMe_2$、1- 吡咯烷基、1- 哌啶基、4- 吗啉基、(R)-2-（羟基甲基）-1- 吡咯烷基、(S)-2-（羟基甲基）-1- 吡咯烷基、(R)-2-(C(O)NMe_2)-1- 吡咯烷基、(S)-2-(C(O)NMe_2)-1- 吡咯烷基、$-NH_2$、$-NO_2$、Br、Cl、F、-C(O)Me、-C(O)NMe_2、-C(O)NH_2、$-CO_2H$、-CHO、$-CH_2OH$、-CH(Me)OH、$-CH_2NH_2$、$-CH_2NHMe$、$-CH_2NMe_2$、$-CH_2NHC(O)Me$、$-CF_3$ 或叔 - 丁基。

[0148] 在某些实施方案中，本发明涉及前述化合物及其任何附带的定义，其中 R_4 为氨基。

[0149] 在某些实施方案中，本发明涉及前述化合物及其任何附带的定义，其中 R_4 为 $-NMe_2$、-N(Me)CH_2CH_2OH、N(Me)$CH_2C(O)NMe_2$、-N(Me)$CH_2C(O)NHMe$、(R)-2-（羟基甲基）-1- 吡咯烷基或 (R)-2-(C(O)NMe_2)-1- 吡咯烷基。

[0150] 在某些实施方案中，本发明涉及前述化合物及其任何附带的定义，其中 R_4 为 $-NMe_2$。

[0151] 在某些实施方案中，本发明涉及前述化合物及其任何附带的定义，其中 R_{22} 选自下列基团：F、Cl 和叔 - 丁基；并且 m 为 0 或 1。

[0152] 在某些实施方案中，本发明涉及前述化合物及其任何附带的定义，其中 R_{22} 为 F；并且 m 为 0 或 1。

[0153] 在某些实施方案中，本发明涉及前述化合物及其任何附带的定义，其中 R_{22} 选自下列基团：F、Cl 和叔 - 丁基；并且 m 为 1。

[0154] 在某些实施方案中，本发明涉及前述化合物及其任何附带的定义，其中 R_{22} 为 F；并且 m 为 1。

[0155] 在某些实施方案中，本发明涉及前述化合物及其任何附带的定义，其中 R_{23} 选自下列基团：甲基、羟基甲基、烷氧基甲基、酰氧基甲基和卤代甲基。

[0156] 在某些实施方案中，本发明涉及前述化合物及其任何附带的定义，其中 R_{24} 选自下列基团：甲基、羟基甲基、烷氧基甲基、酰氧基甲基和卤代甲基。

[0157] 在某些实施方案中，本发明涉及前述化合物及其任何附带的定义，其中 R_{23} 为甲基。

[0158] 在某些实施方案中，本发明涉及前述化合物及其任何附带的定义，其中 R_{24} 为甲

基。

[0159] 在某些实施方案中，本发明涉及前述化合物及其任何附带的定义，其中 R_{23} 为甲基；并且 R_{24} 为甲基。

[0160] 在某些实施方案中，本发明涉及前述化合物及其任何附带的定义，其中 R_1 为 -OH；并且 R_2 为 -OH 或 $-NH_2$。

[0161] 在某些实施方案中，本发明涉及前述化合物及其任何附带的定义，其中 R_1 为 -OH；R_2 为 -OH 或 $-NH_2$；并且 R_3 为 -OMe。

[0162] 在某些实施方案中，本发明涉及前述化合物及其任何附带的定义，其中 R_1 为 -OH；R_2 为 -OH 或 $-NH_2$；R_3 为 -OMe；并且 R_4 为氨基。

[0163] 在某些实施方案中，本发明涉及前述化合物及其任何附带的定义，其中 R_1 为 -OH；R_2 为 -OH 或 $-NH_2$；R_3 为 -OMe；并且 R_4 为 $-NMe_2$、$-N(Me)CH_2CH_2OH$、$-N(Me)CH_2C(O)NMe_2$、$-N(Me)CH_2C(O)NHMe$、(R)-2-(羟基甲基)-1-吡咯烷基或 (R)-2-($C(O)NMe_2$)-1-吡咯烷基。

[0164] 在某些实施方案中，本发明涉及前述化合物及其任何附带的定义，其中 R_1 为 -OH；R_2 为 -OH 或 $-NH_2$；R_3 为 -OMe；并且 R_4 为 $-NMe_2$。

[0165] 在某些实施方案中，本发明涉及前述化合物及其任何附带的定义，其中 R_1 为 -OH；R_2 为 -OH 或 $-NH_2$；R_{23} 为甲基；并且 R_{24} 为甲基。

[0166] 在某些实施方案中，本发明涉及前述化合物及其任何附带的定义，其中 R_1 为 -OH；R_2 为 -OH 或 $-NH_2$；R_3 为 -OMe；R_{23} 为甲基；并且 R_{24} 为甲基。

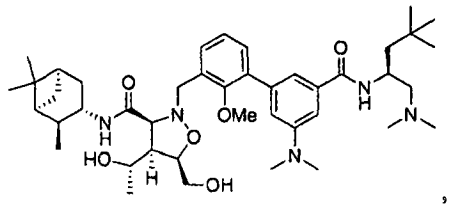
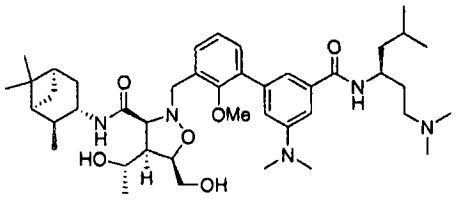
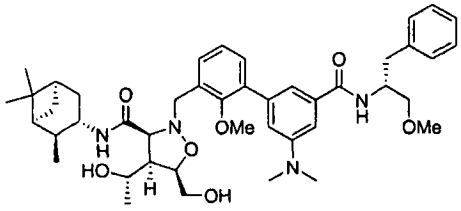
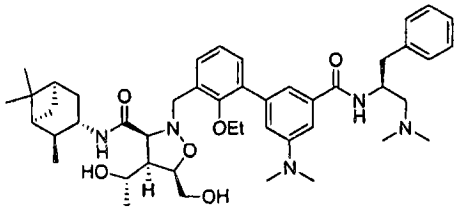
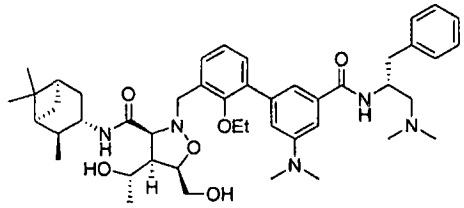
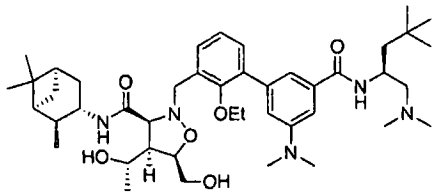
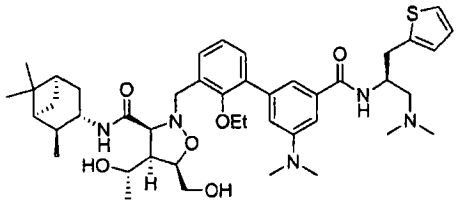
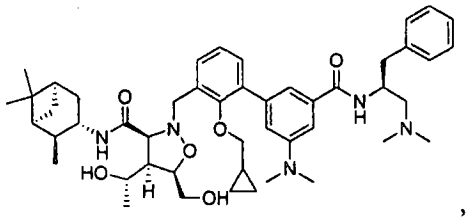
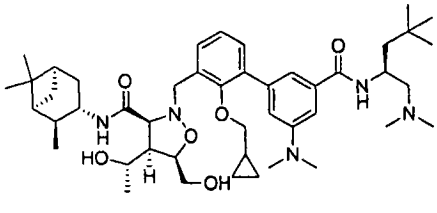
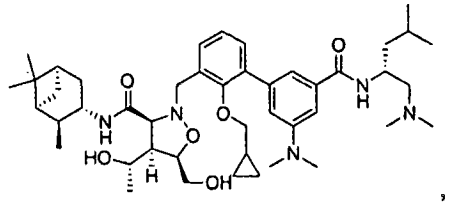
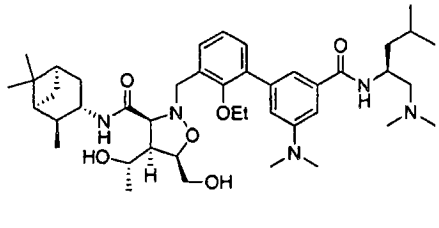
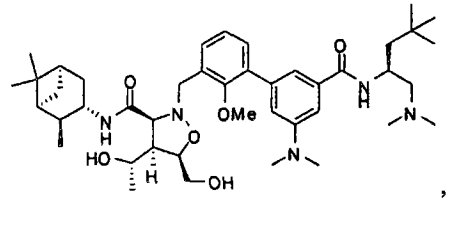
[0167] 在某些实施方案中，本发明涉及前述化合物及其任何附带的定义，其中 R_1 为 -OH；R_2 为 -OH 或 $-NH_2$；R_3 为 -OMe；R_4 为氨基；R_{23} 为甲基；并且 R_{24} 为甲基。

[0168] 在某些实施方案中，本发明涉及前述化合物及其任何附带的定义，其中 R_1 为 -OH；R_2 为 -OH 或 $-NH_2$；R_3 为 -OMe；R_4 为 $-NMe_2$、$-N(Me)CH_2CH_2OH$、$-N(Me)CH_2C(O)NMe_2$、$-N(Me)CH_2C(O)NHMe$、(R)-2-(羟基甲基)-1-吡咯烷基或 (R)-2-($C(O)NMe_2$)-1-吡咯烷基；R_{23} 为甲基；并且 R_{24} 为甲基。

[0169] 在某些实施方案中，本发明涉及前述化合物及其任何附带的定义，其中 R_1 为 -OH；R_2 为 -OH 或 $-NH_2$；R_3 为 -OMe；R_4 为 $-NMe_2$；R_{23} 为甲基；并且 R_{24} 为甲基。

[0170] 在另一个实施方案中，本发明涉及选自下列的化合物：

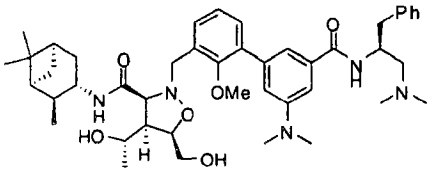
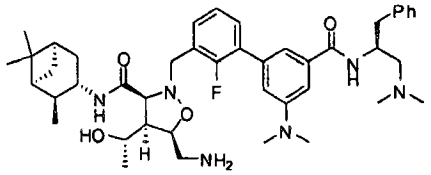
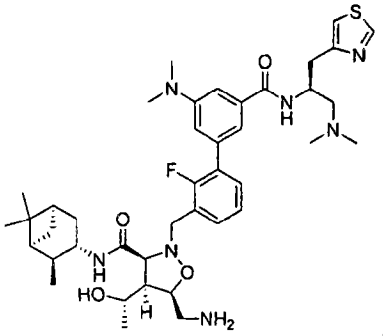
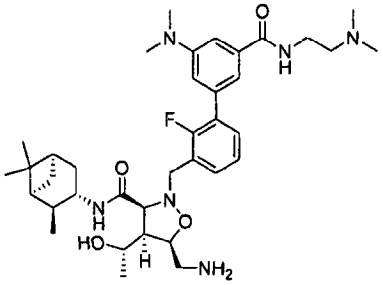
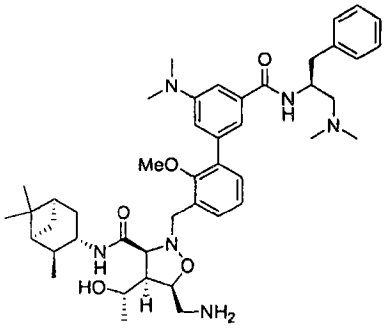
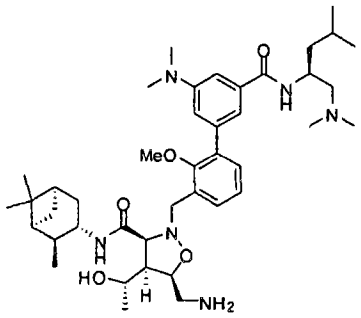
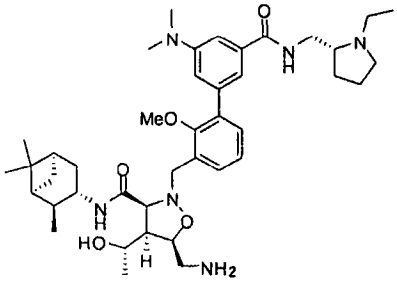
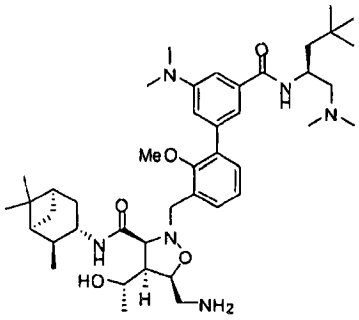
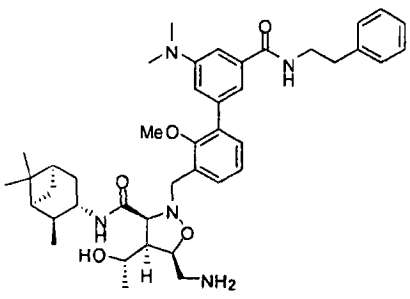
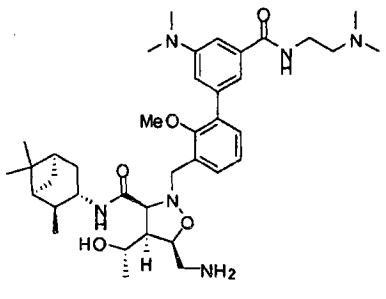
[0171]


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

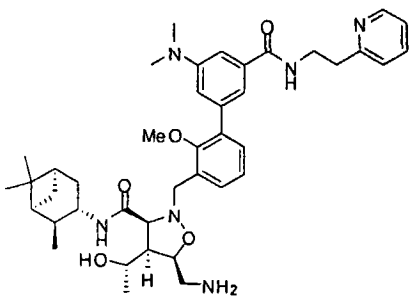
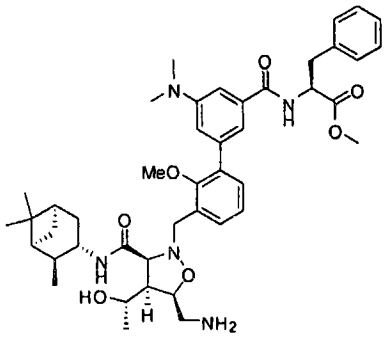
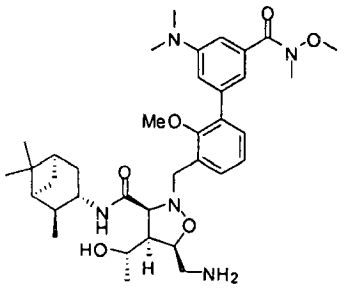
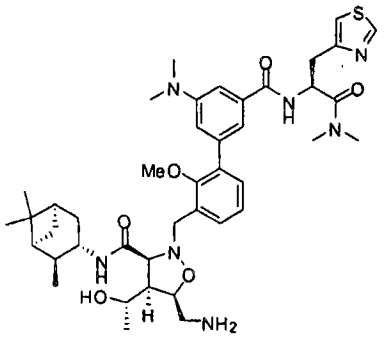
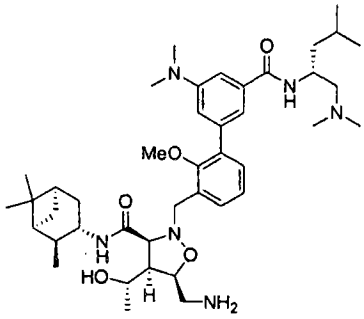
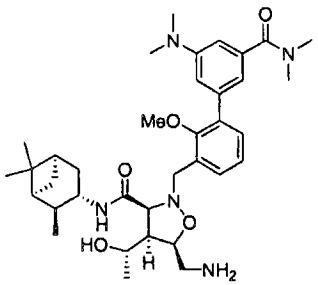
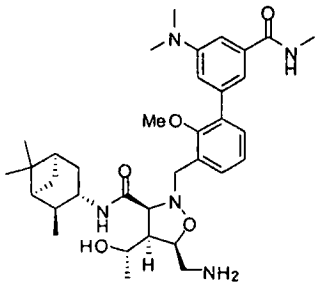
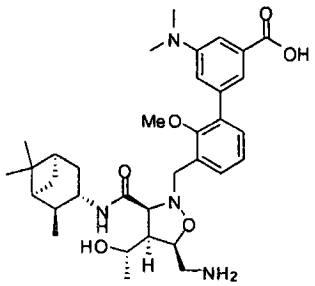
,

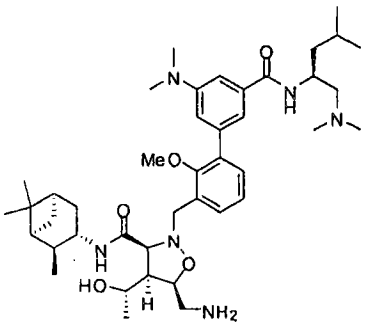
,

[0172]

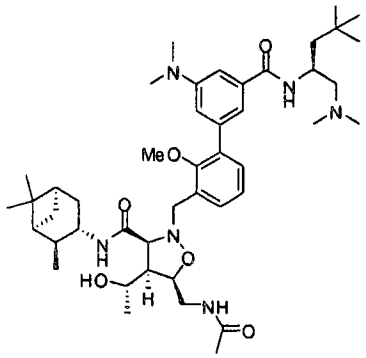











[0173]

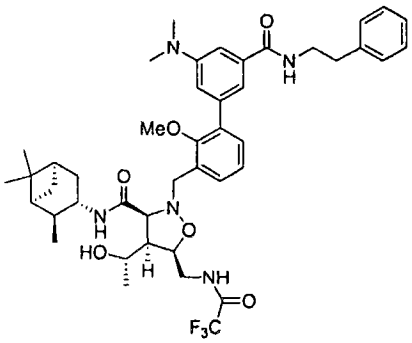

,

,

,

;

,

,

,

.
[0174]



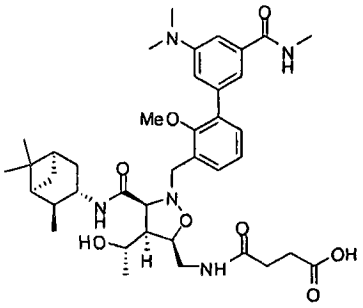
,



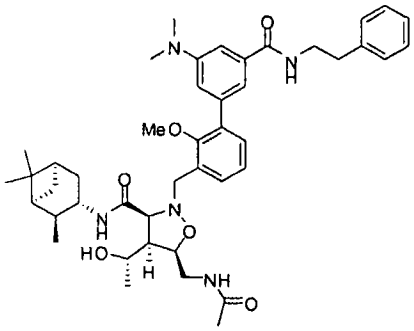
,



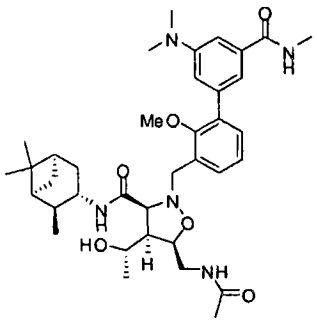
,



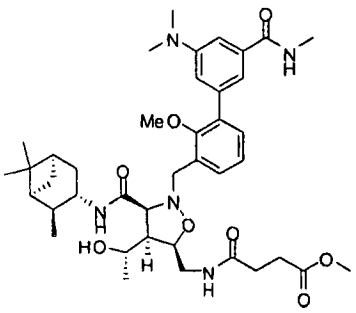
,



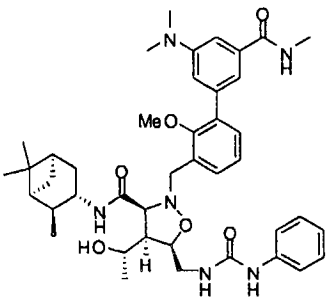
,



,

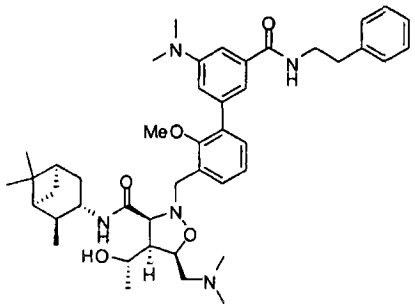


,

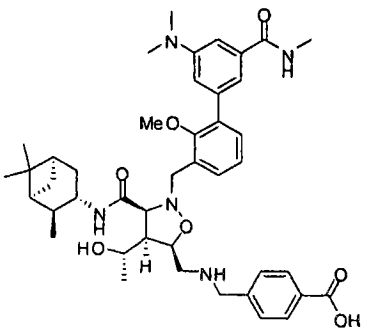


,

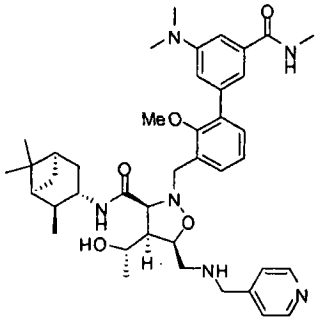
[0175]



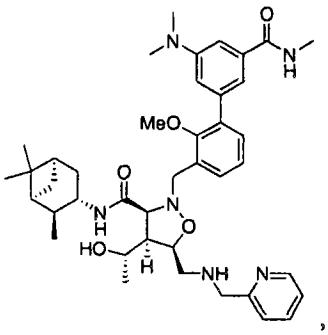
,



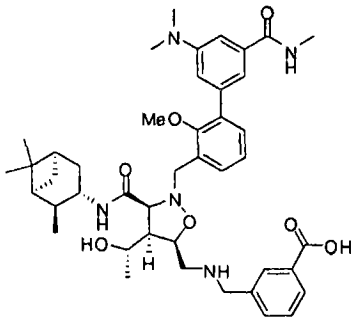
,



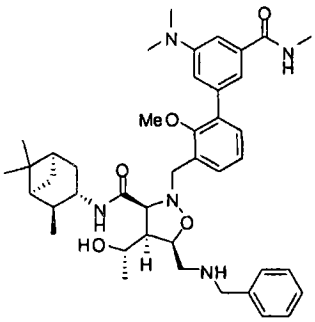
,



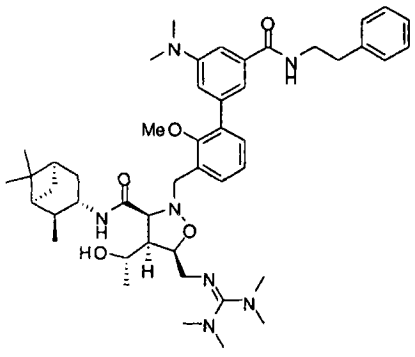
,



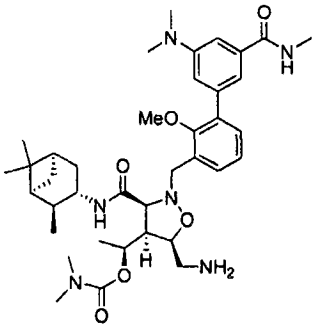
,



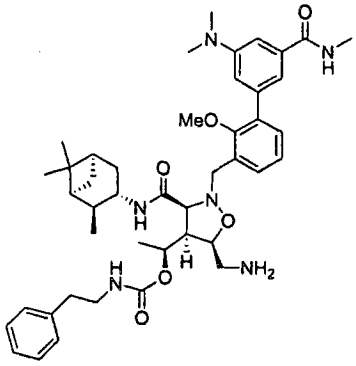
,



,

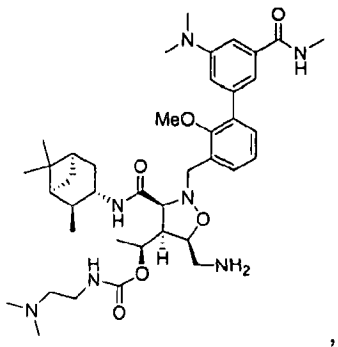
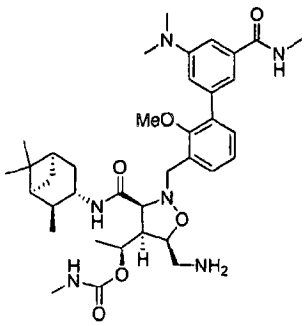
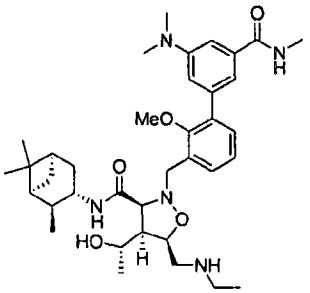
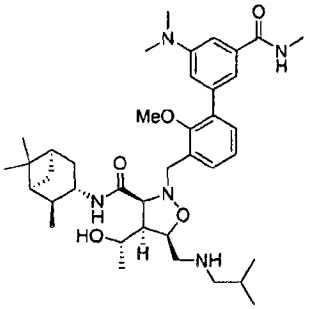
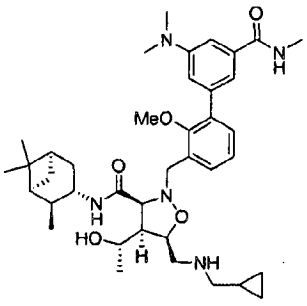
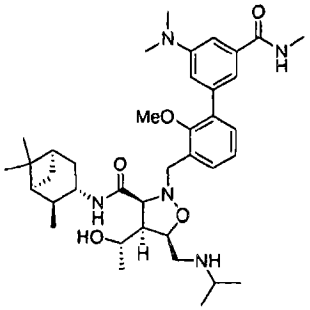
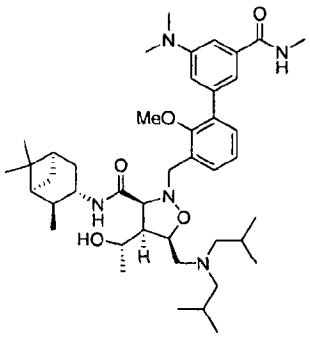
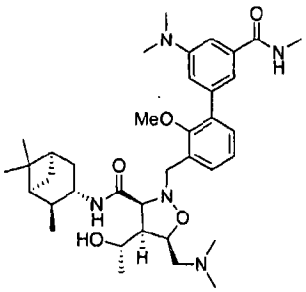
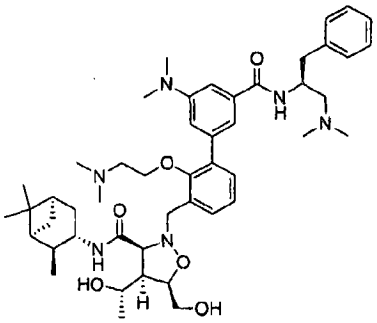
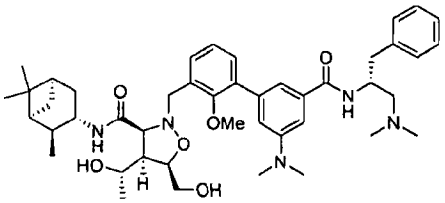
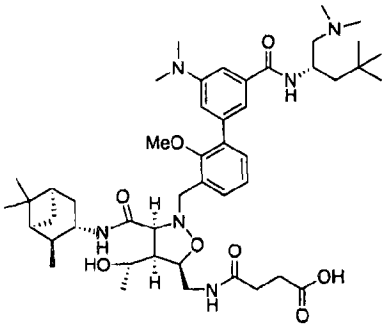
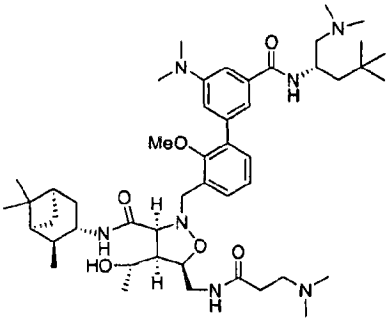
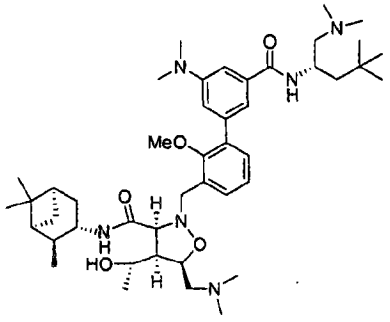


,

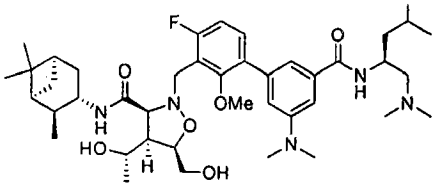
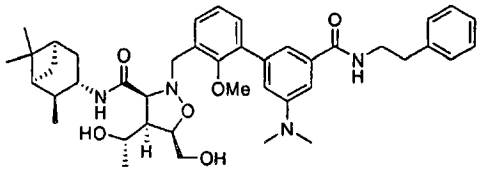
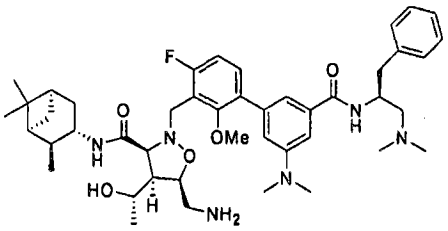
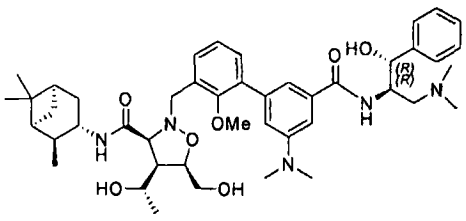
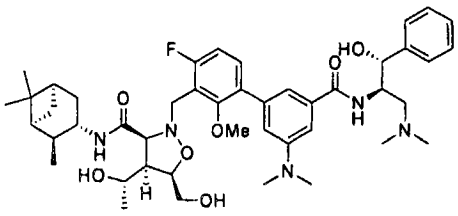
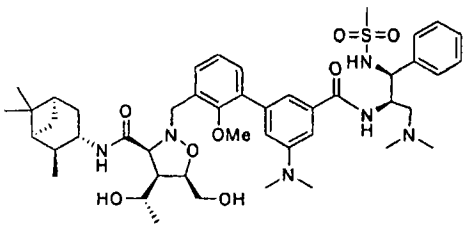
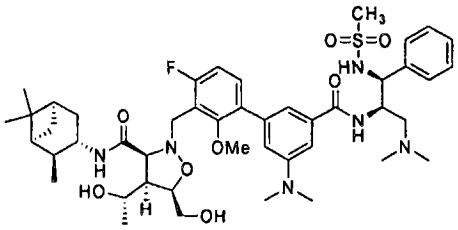
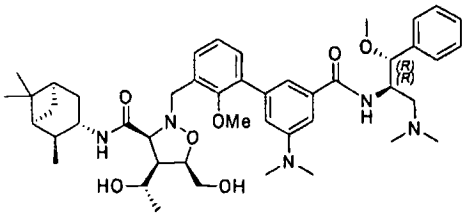
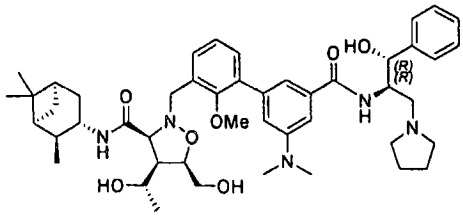
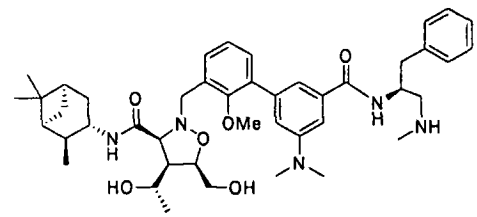
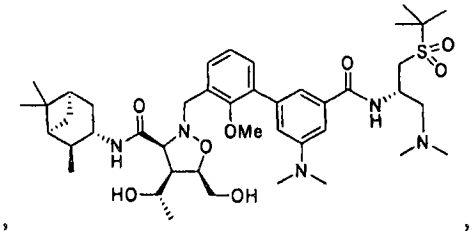


,

[0176]


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

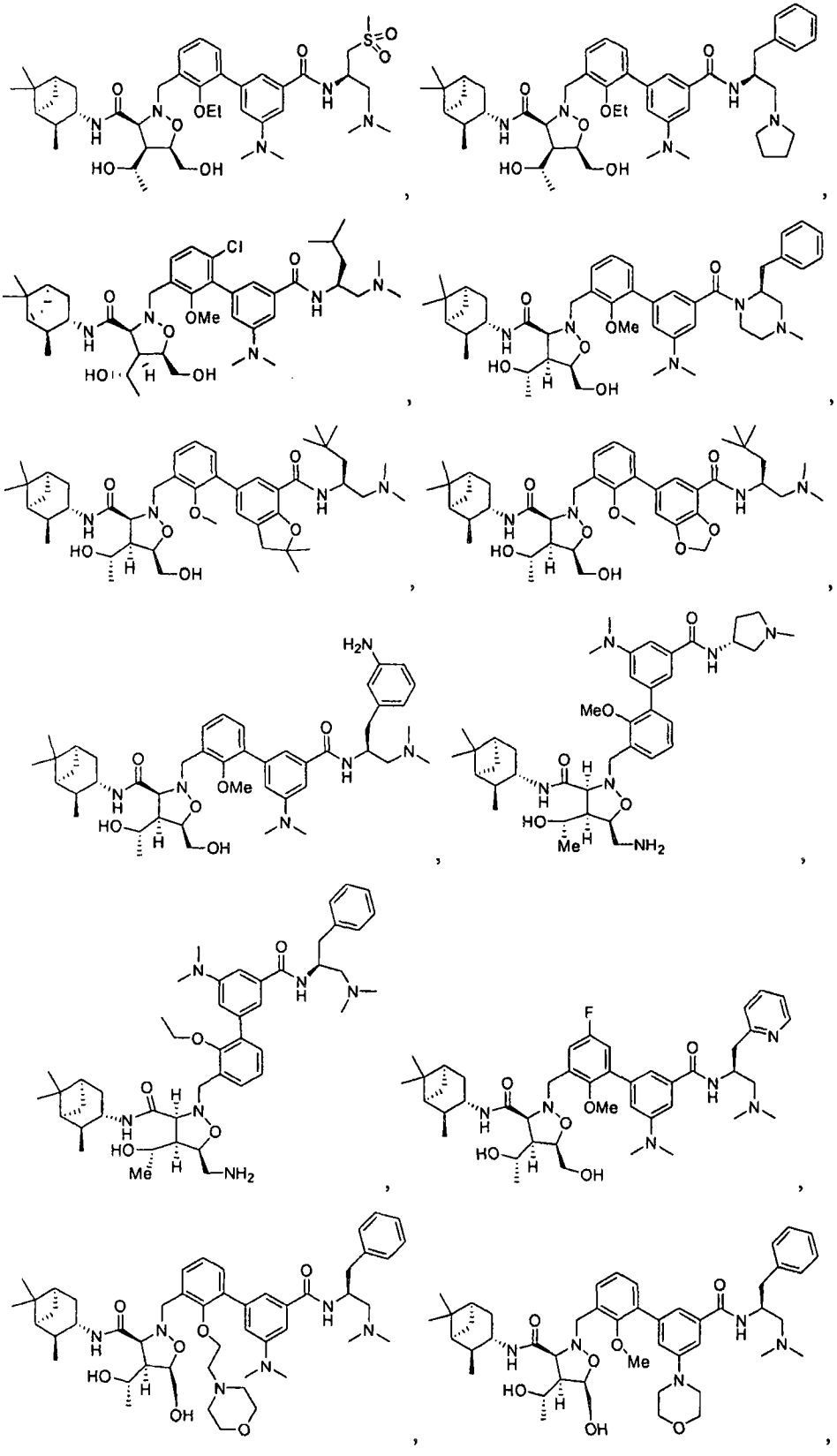
[0177]


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

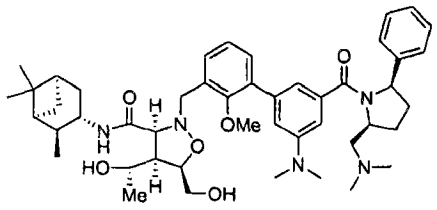
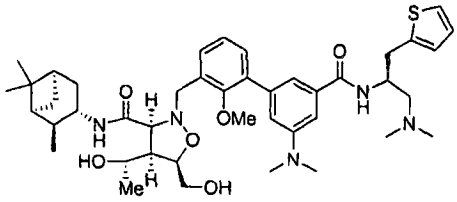
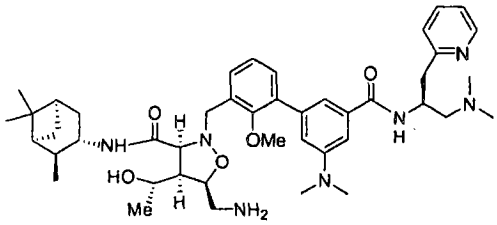
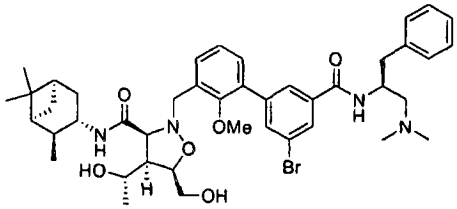
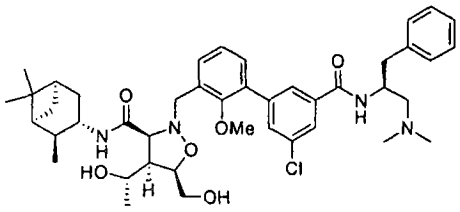
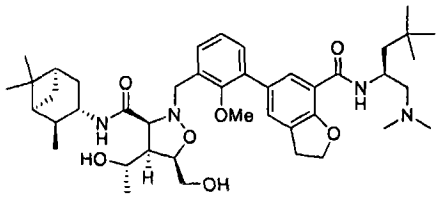
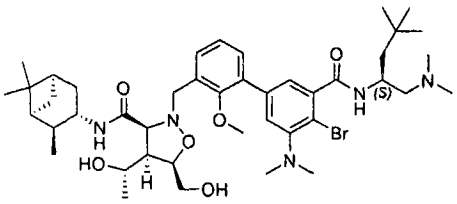
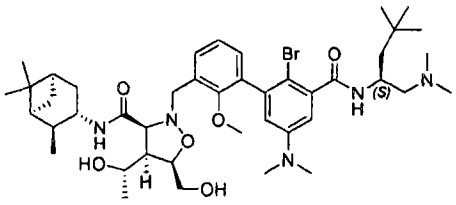
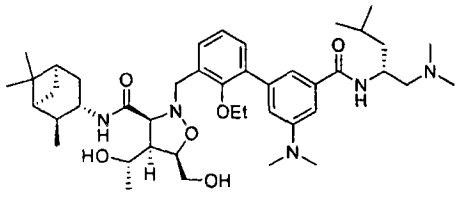
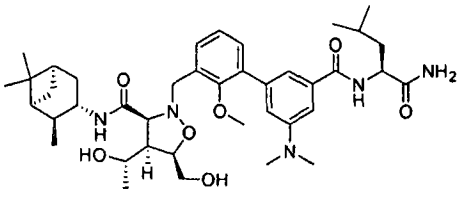
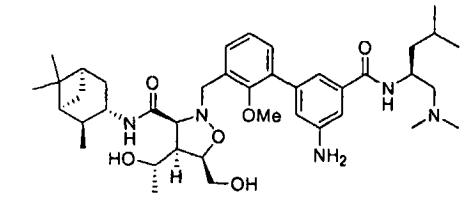
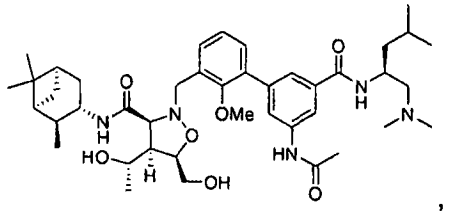
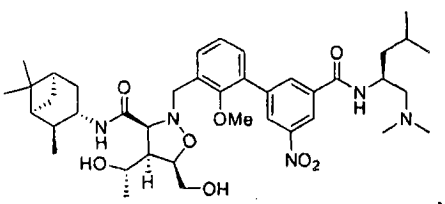
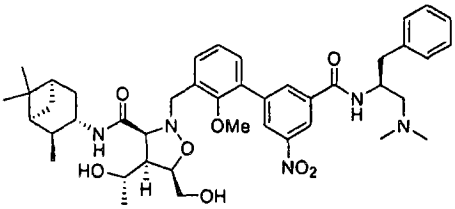
,

,

[0178]



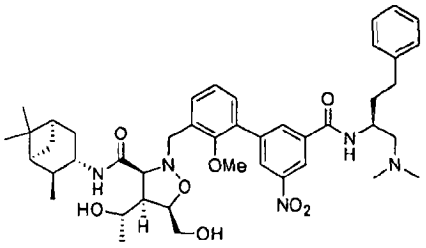
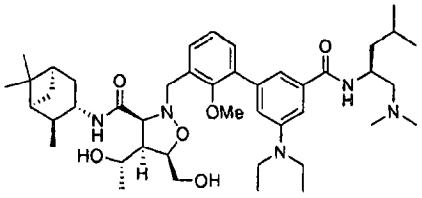
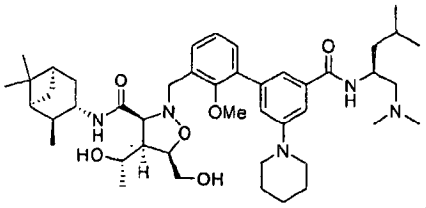
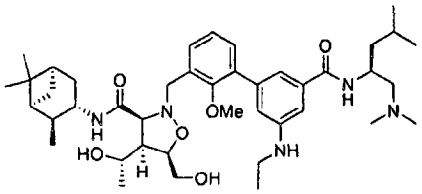
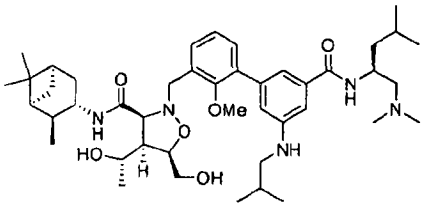
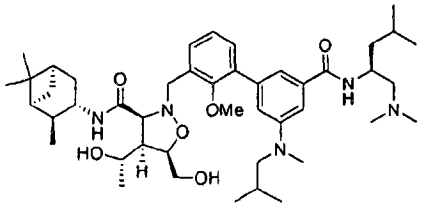
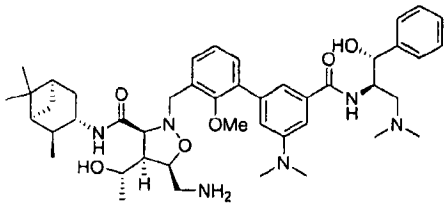
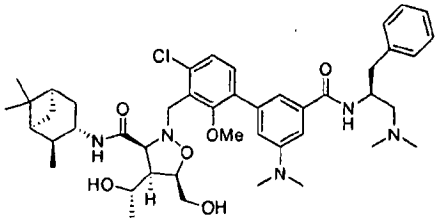
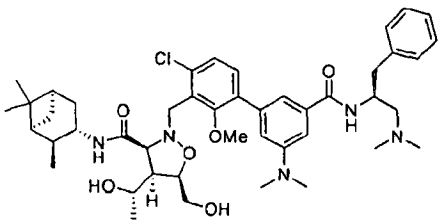
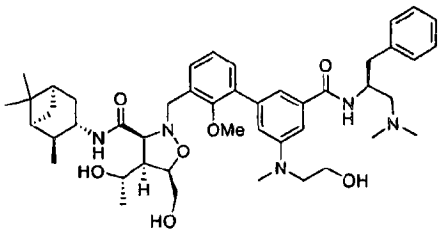
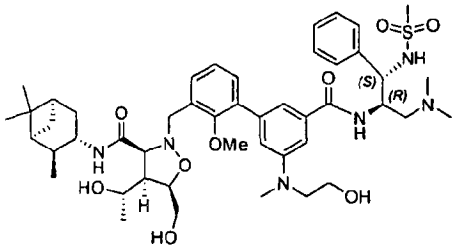
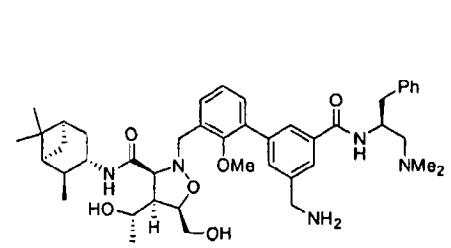
[0179]

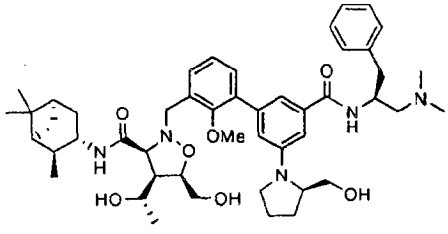

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

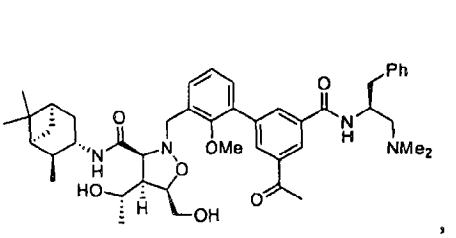
,

,

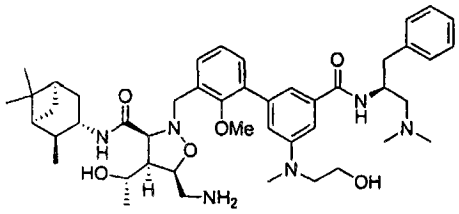
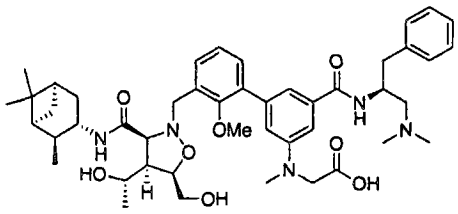
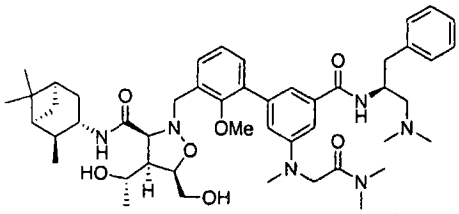
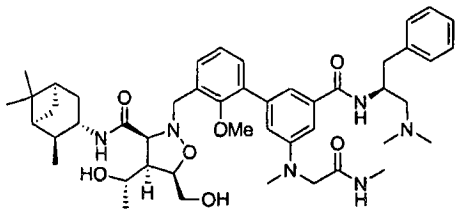
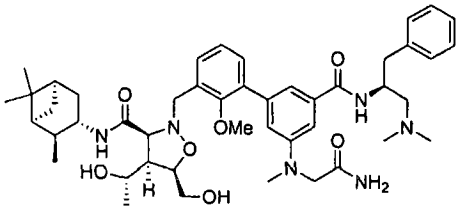
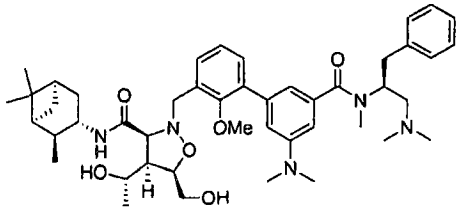
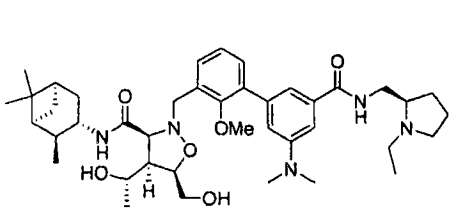
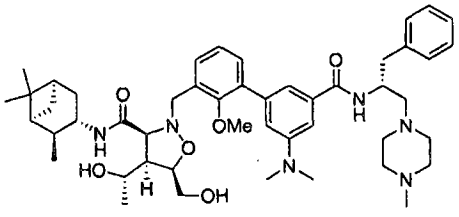
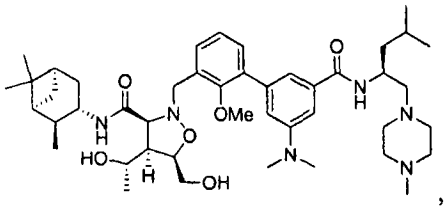
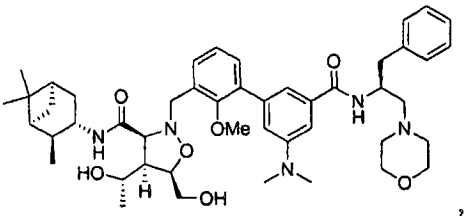
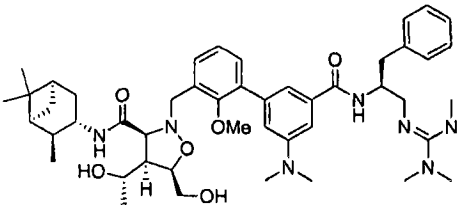
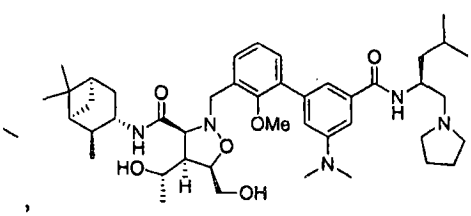
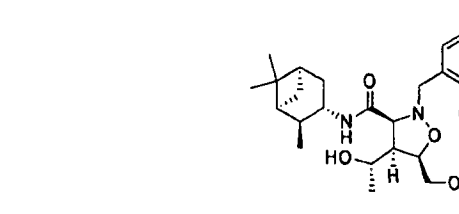
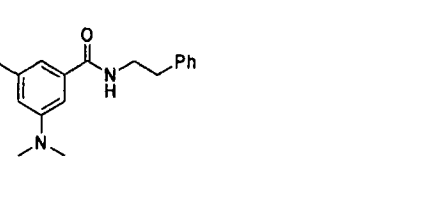
[0180]


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

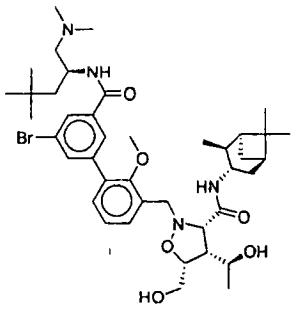
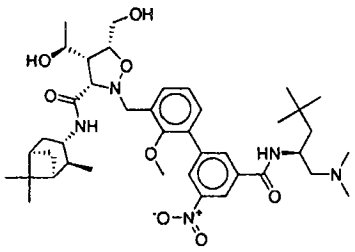
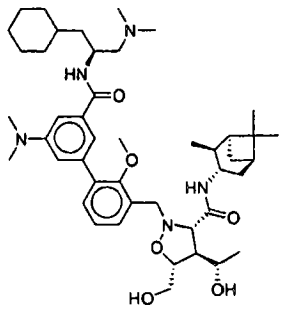
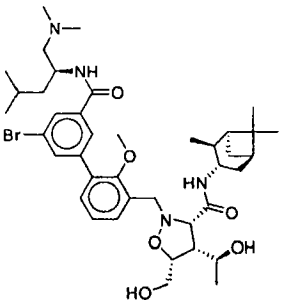
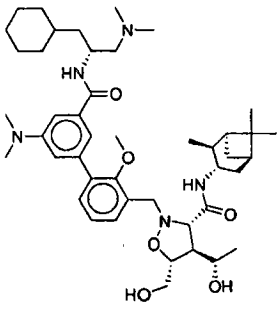
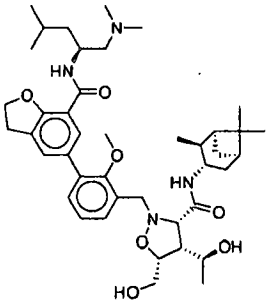
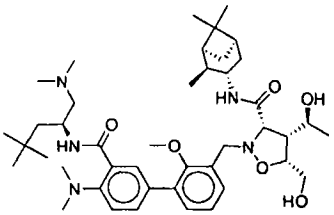
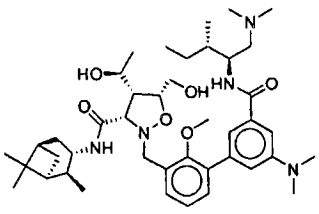
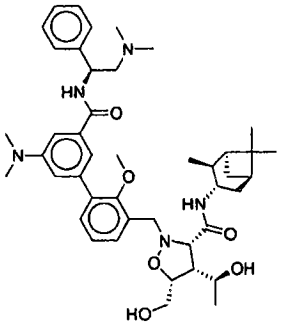
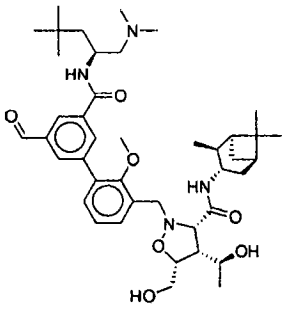
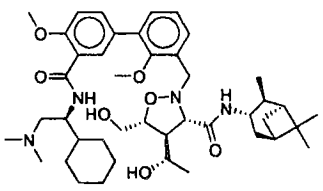
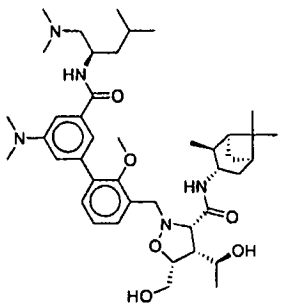
,

,

,

,

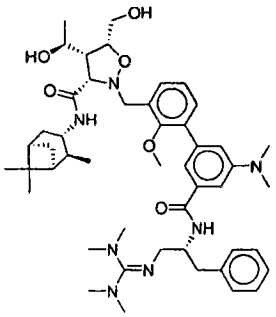
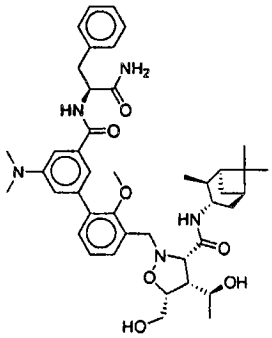
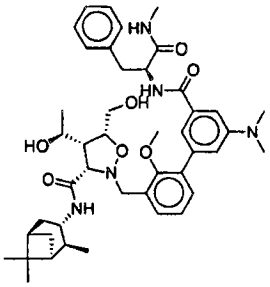
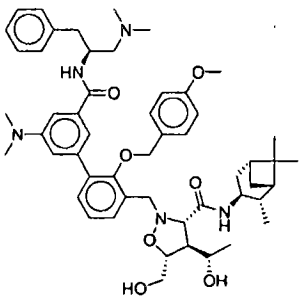
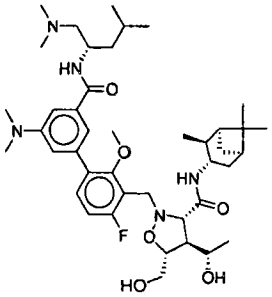
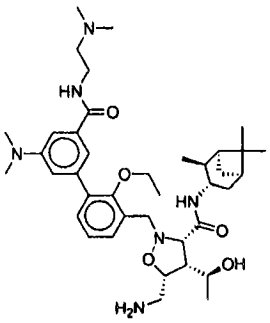
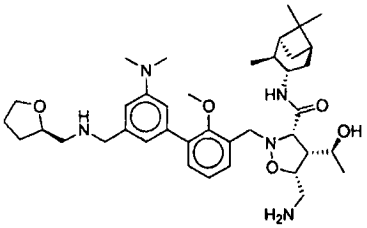
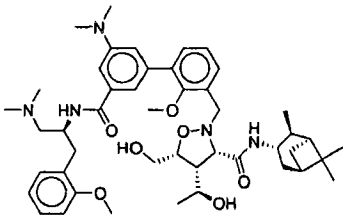
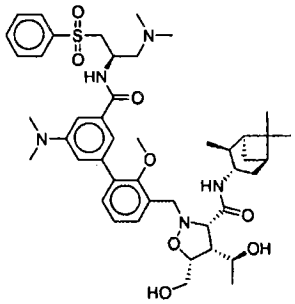
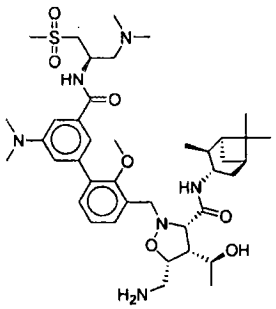
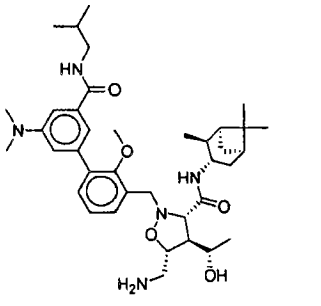
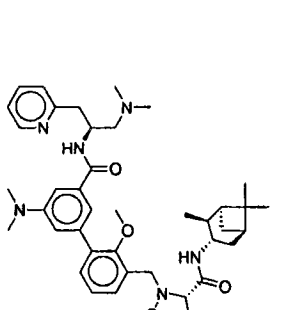
[0181]


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

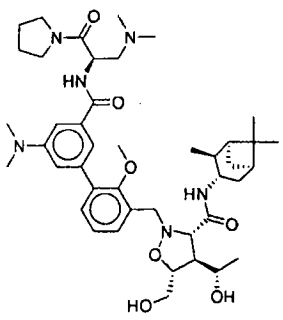
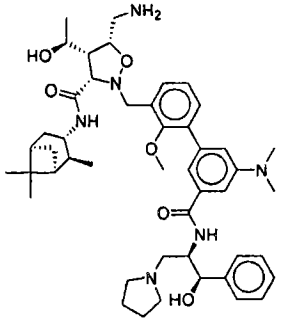
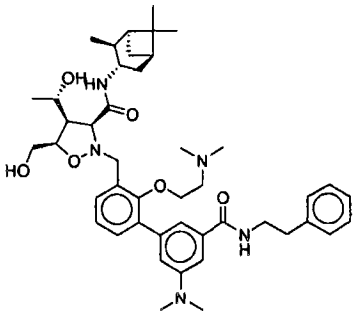
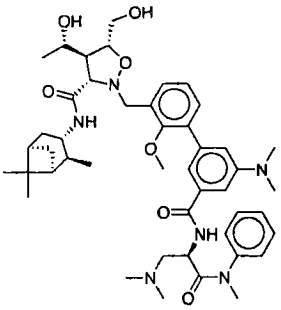
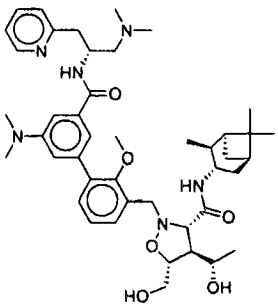
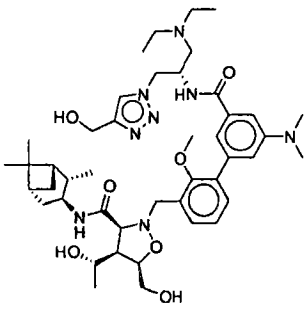
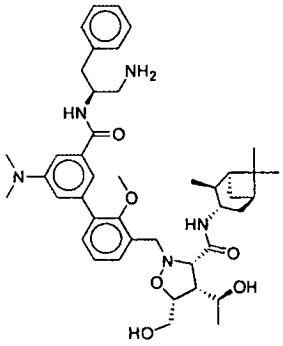
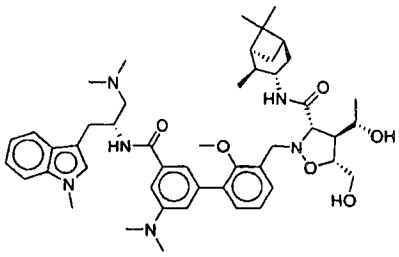
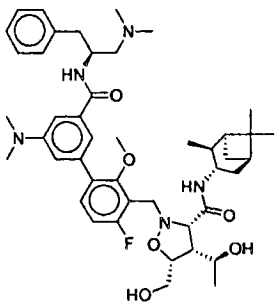
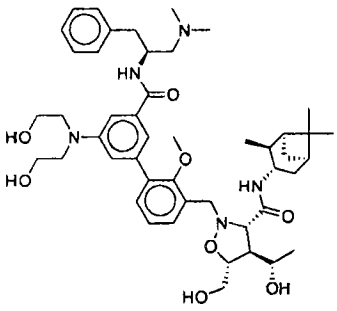
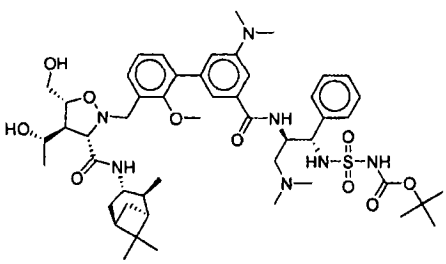
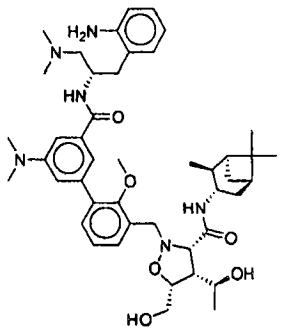
[0182]

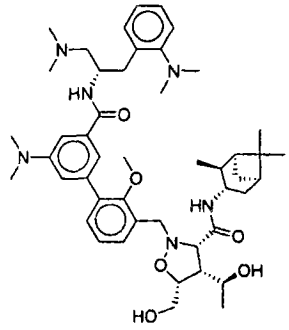
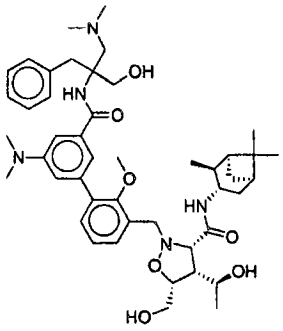
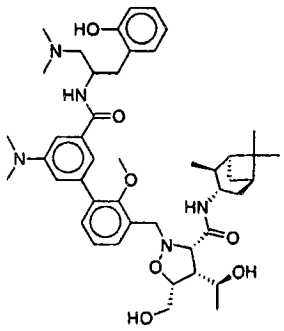
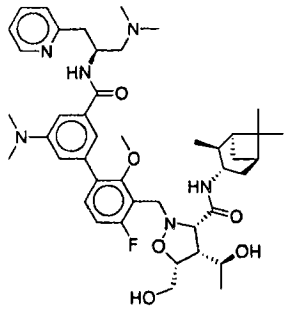
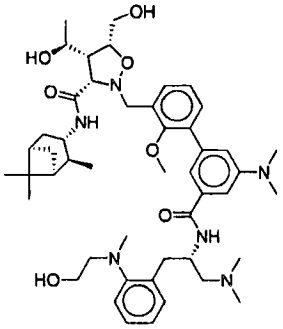
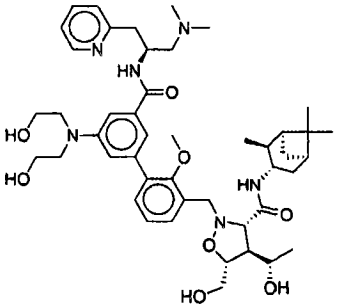
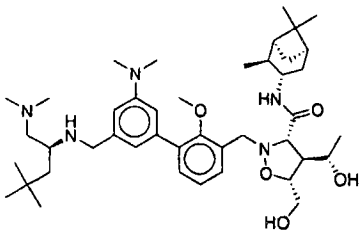
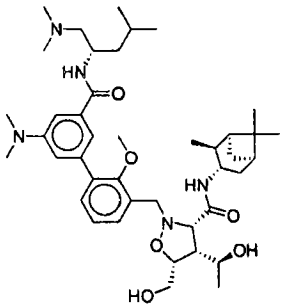
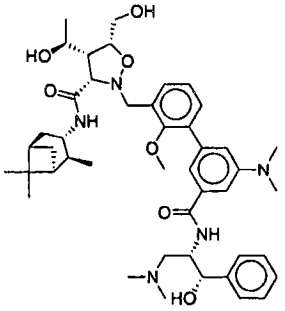
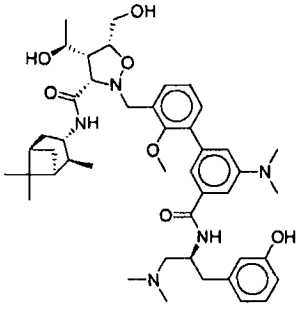
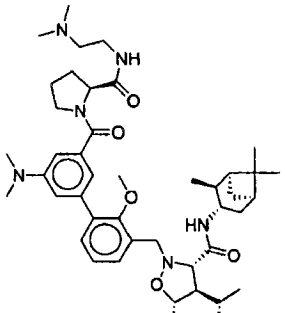
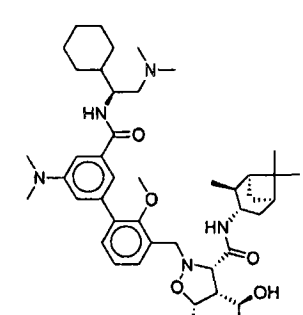
[0183]

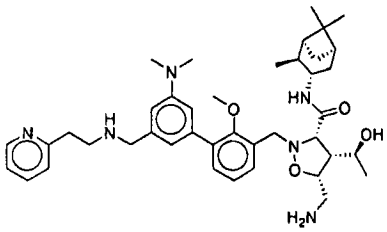
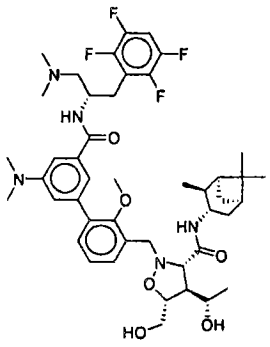
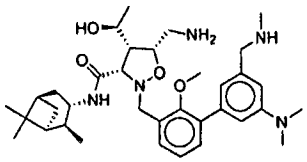
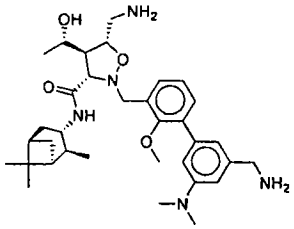
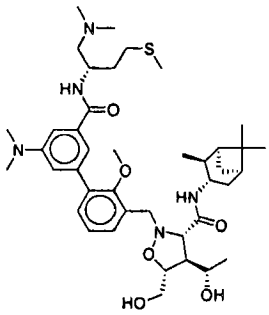
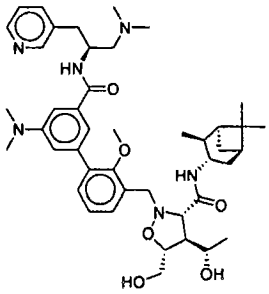
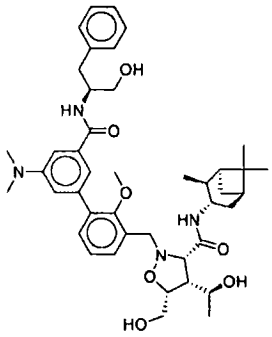
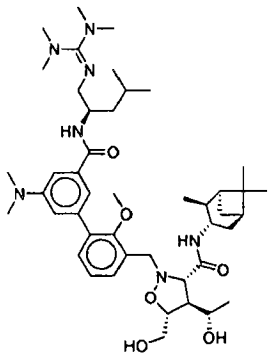
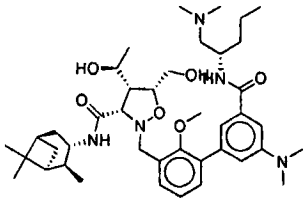
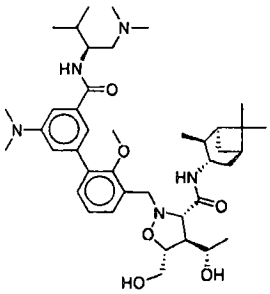
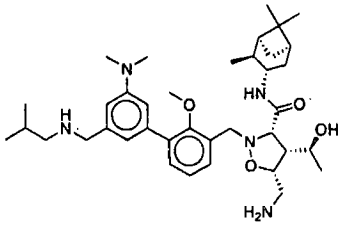
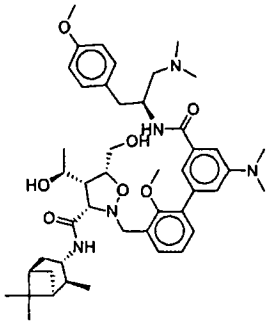
[0184]

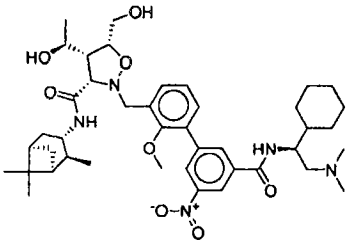
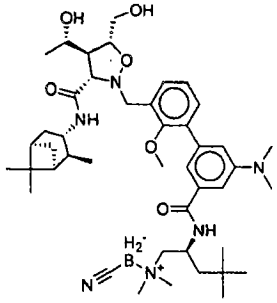
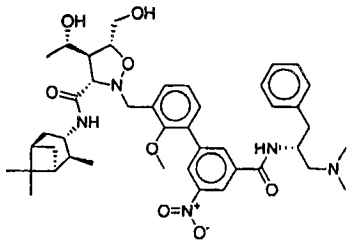
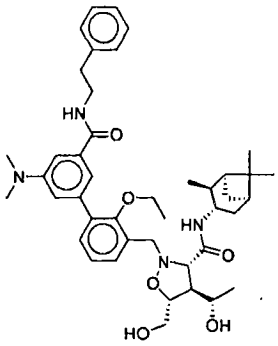
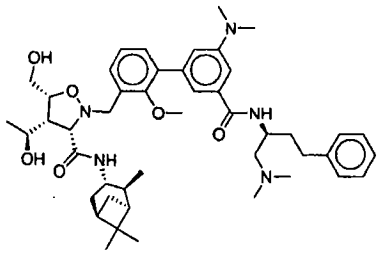
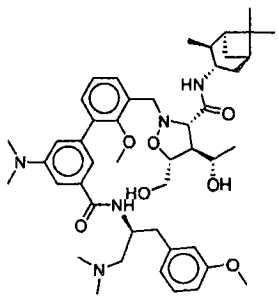
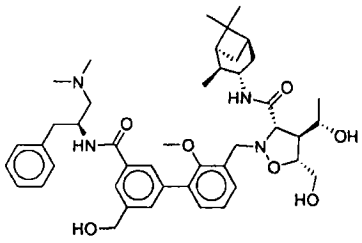
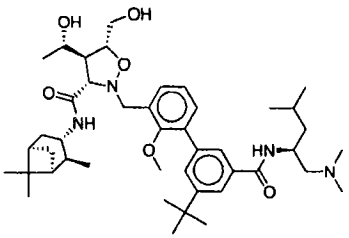
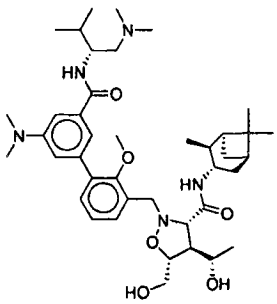
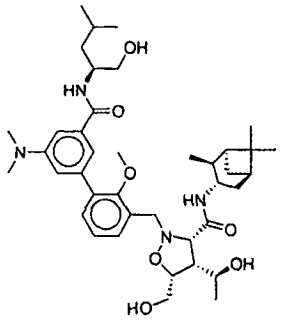
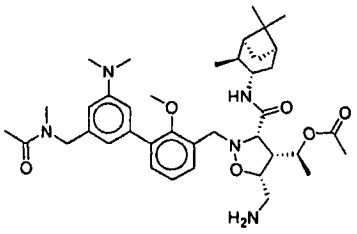
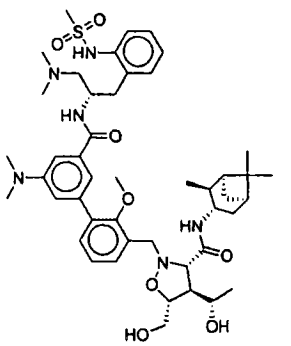
[0185]

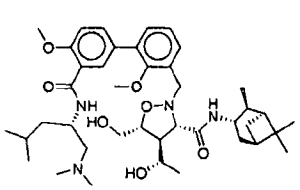
[0186]

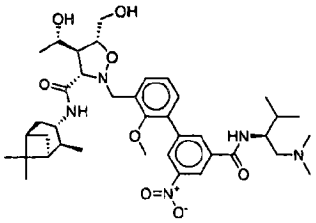













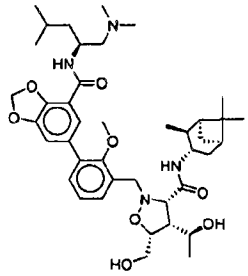
[0187]

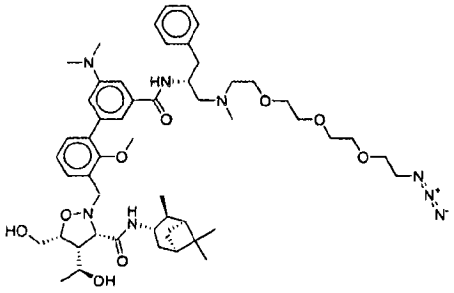













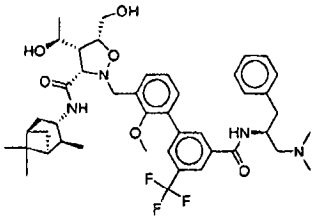
[0188]

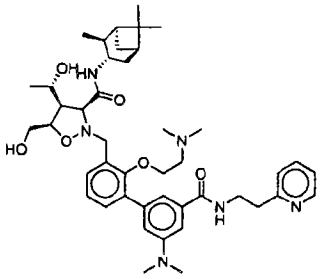


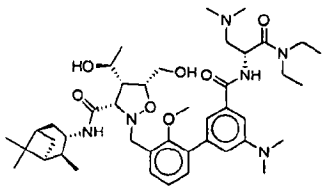


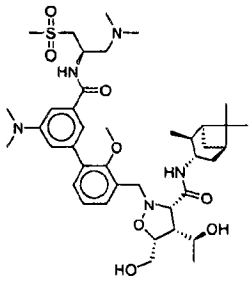


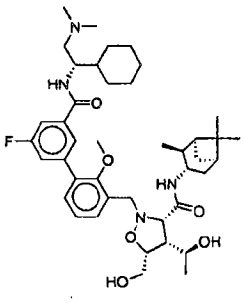


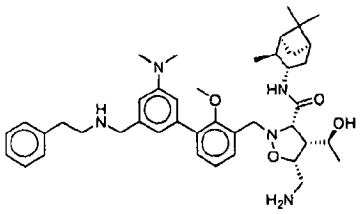


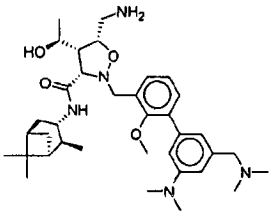


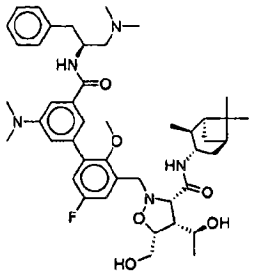




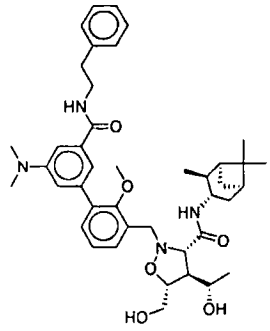
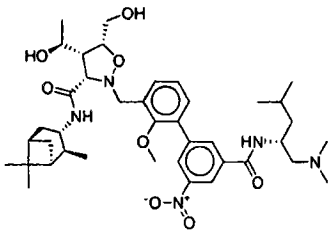
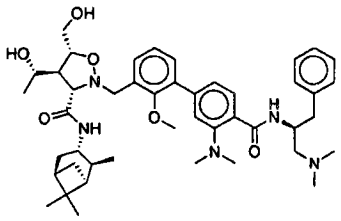
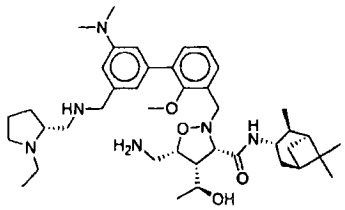
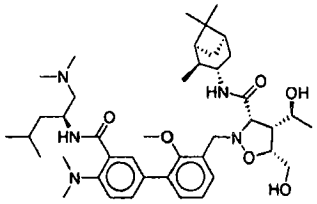
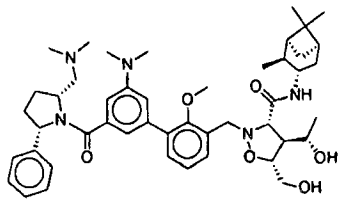
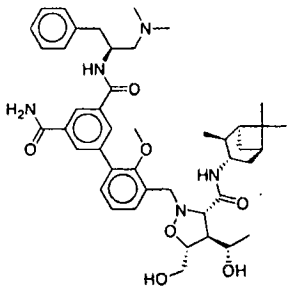
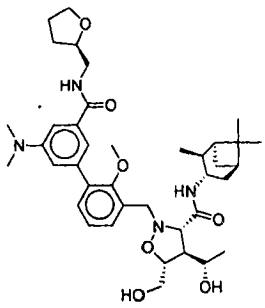
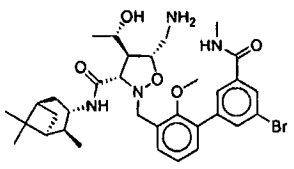
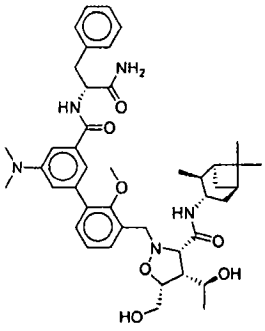
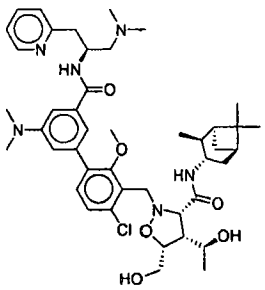
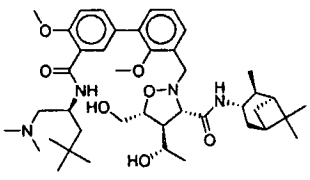




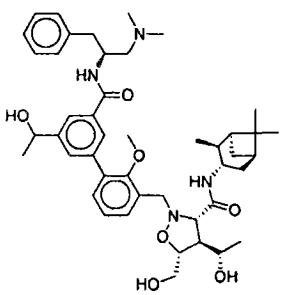
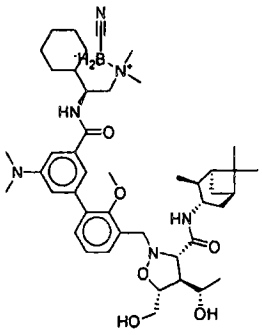
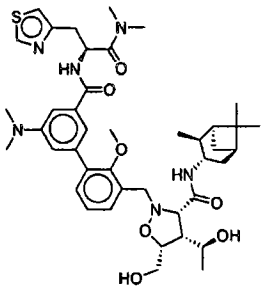
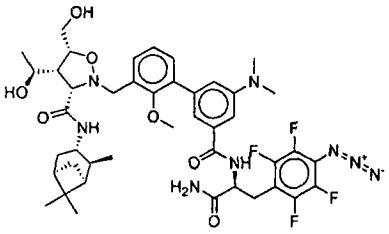
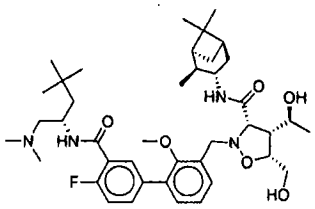
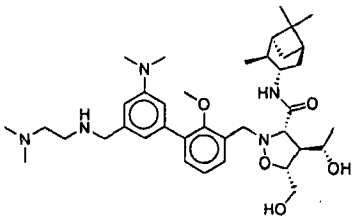
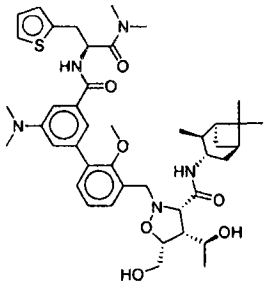
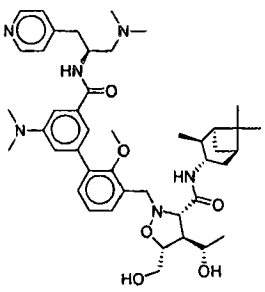
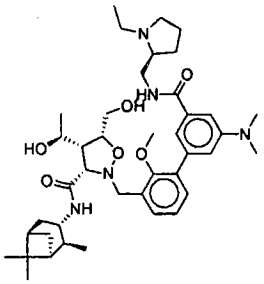
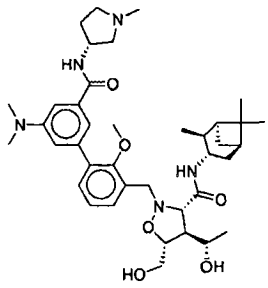
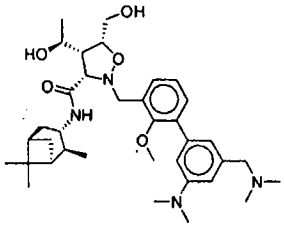
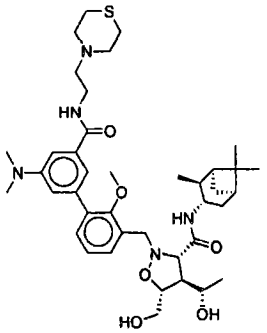




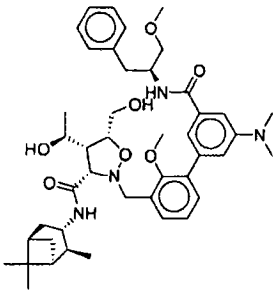
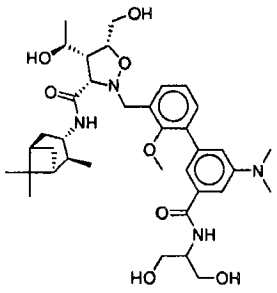
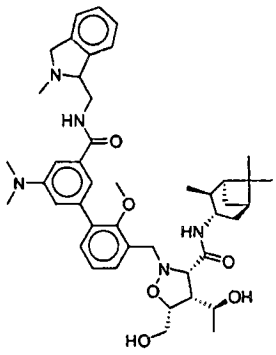
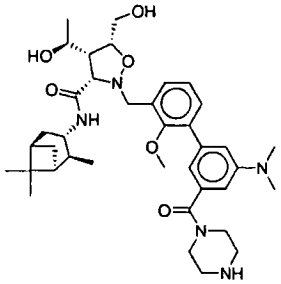
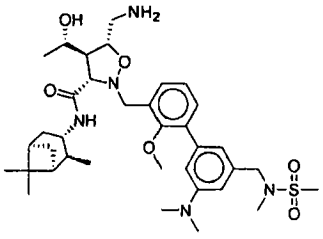
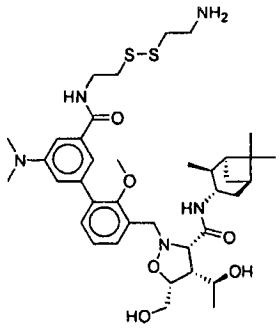
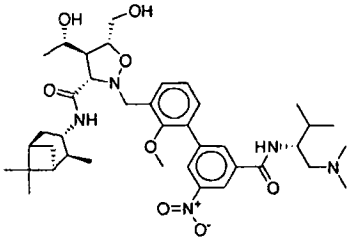
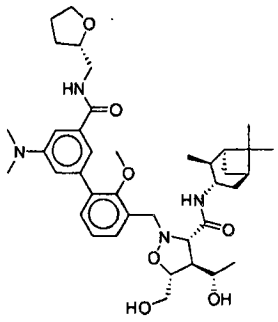
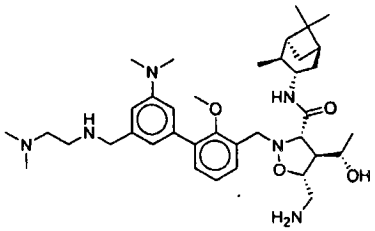
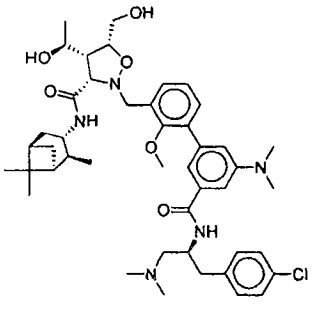
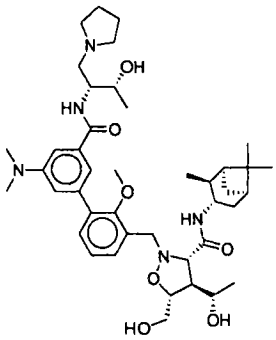
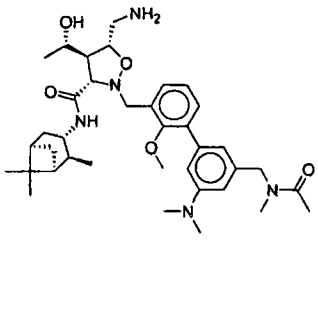
[0189]

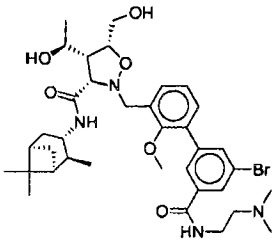
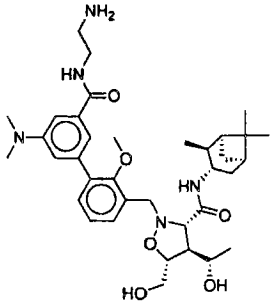
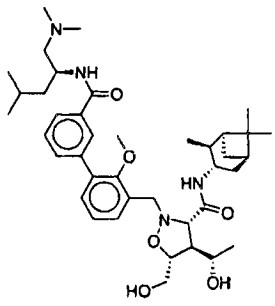
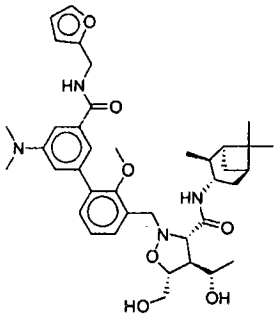
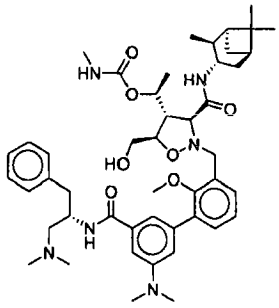
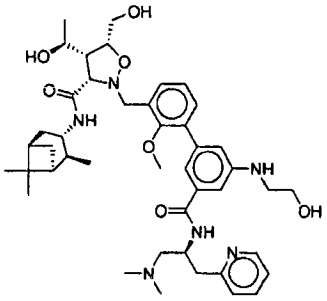
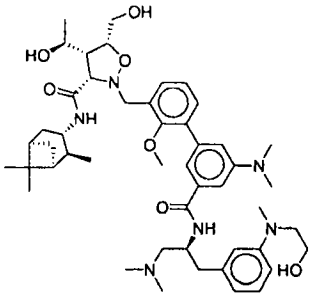
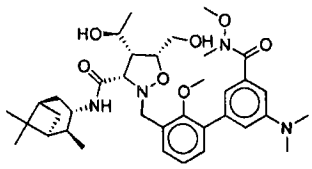
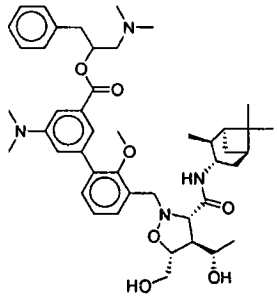
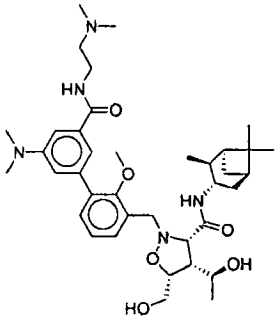
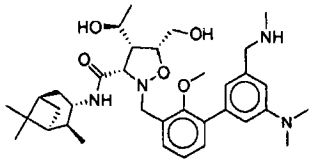
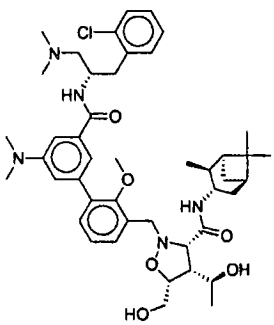
[0190]

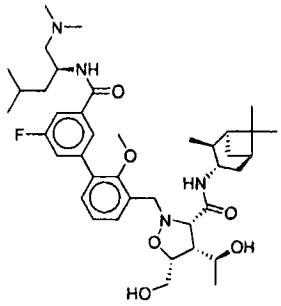
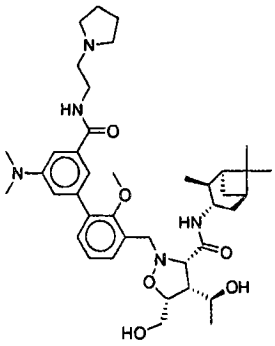
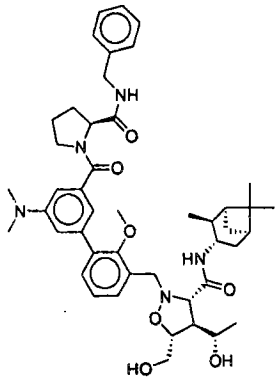
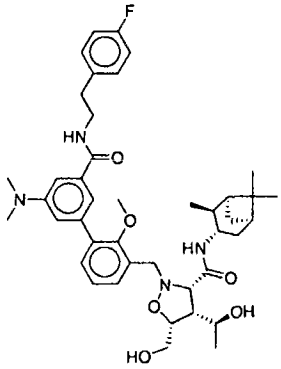
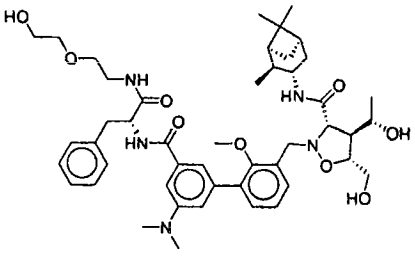
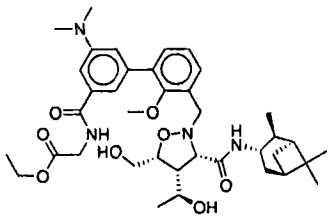
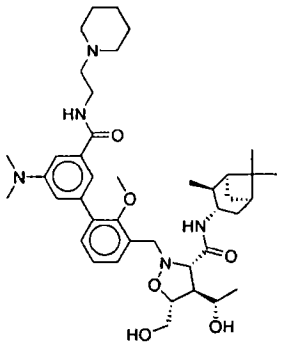
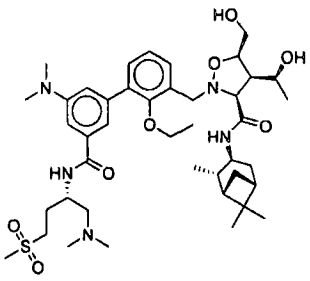
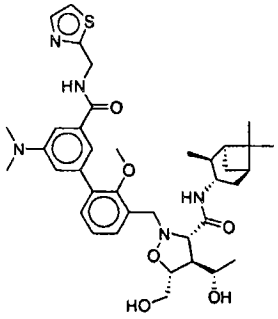
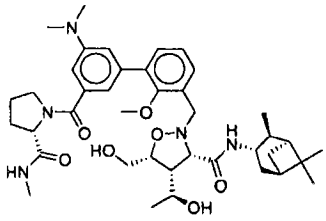
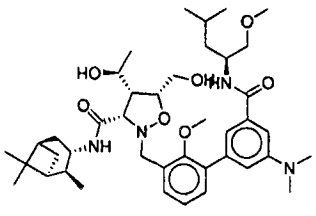
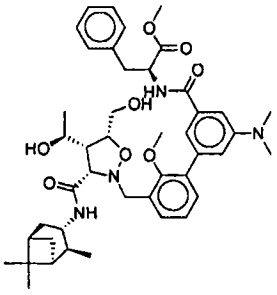
[0191]

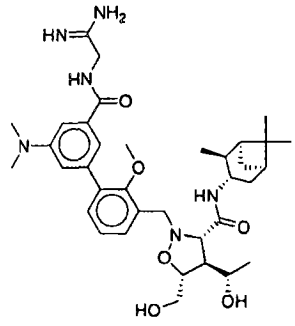
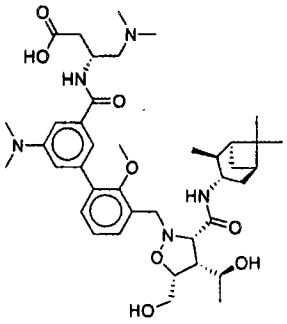
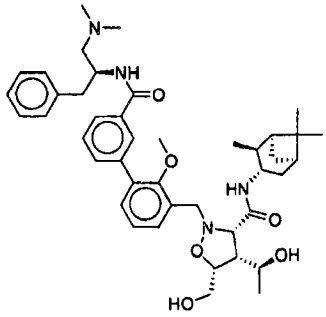
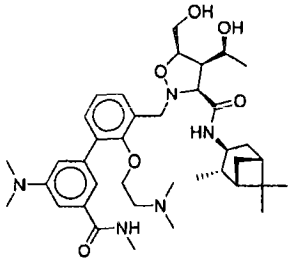
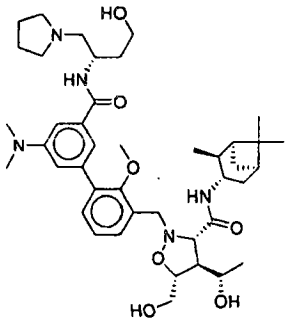
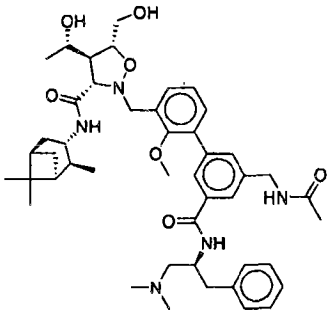
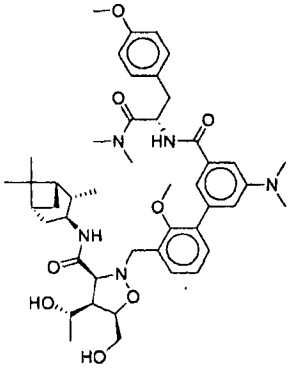
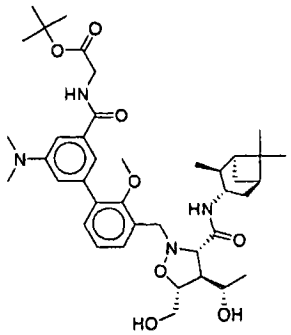
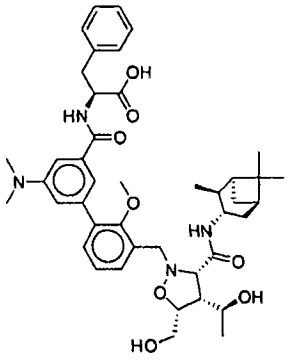
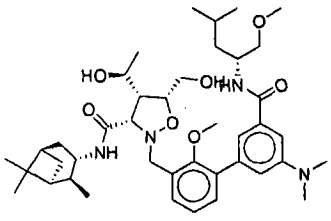
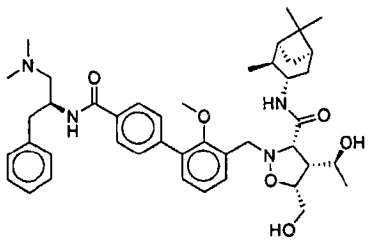
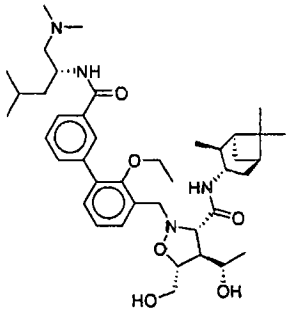
[0192]

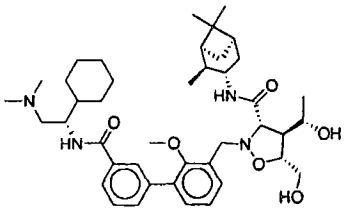
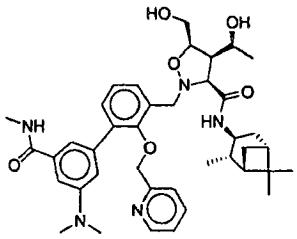
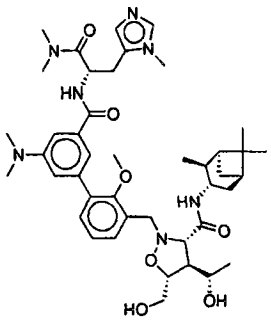
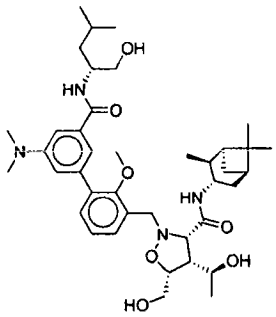
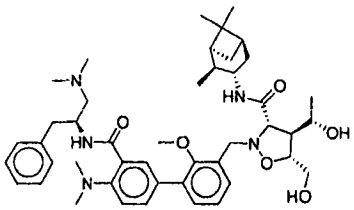
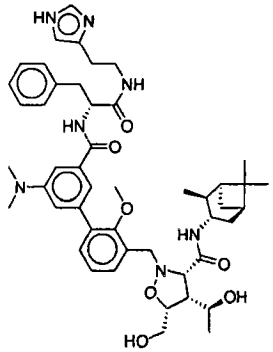
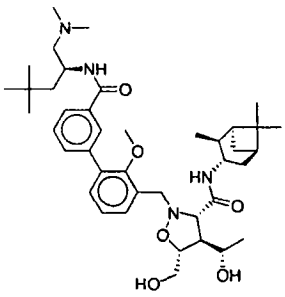
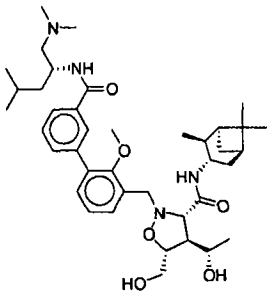
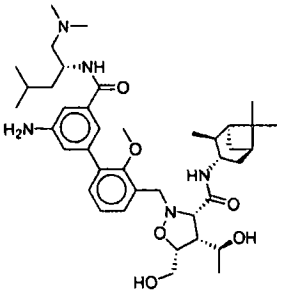
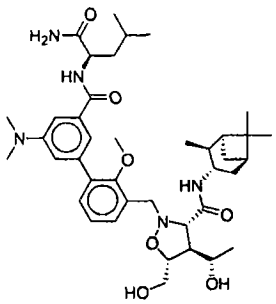
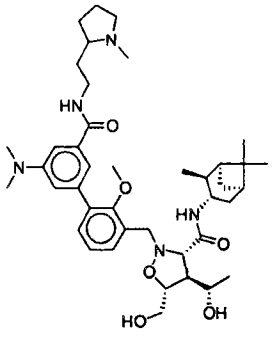
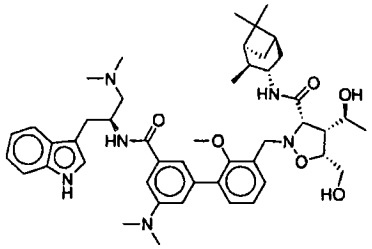
[0193]

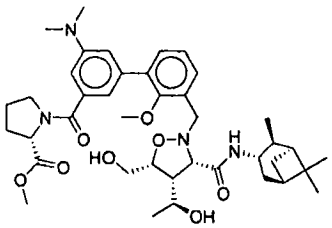
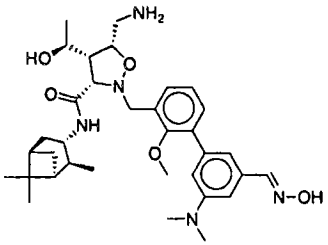
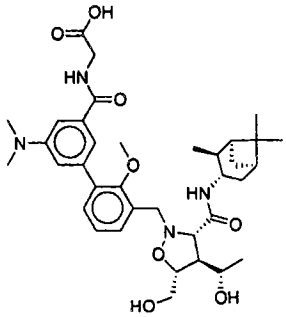
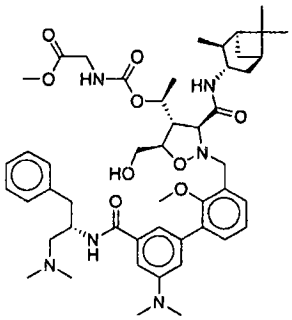
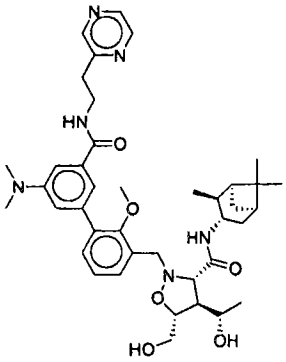
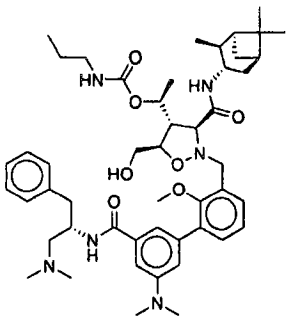
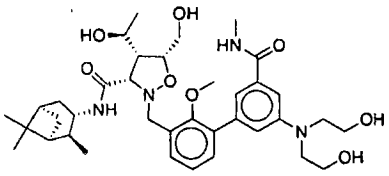
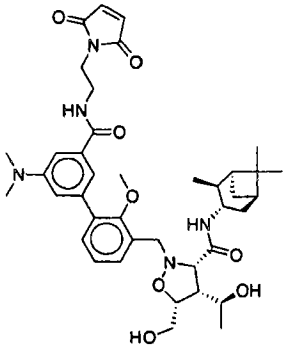
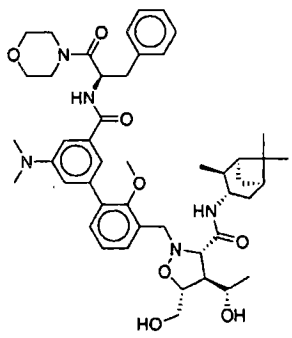
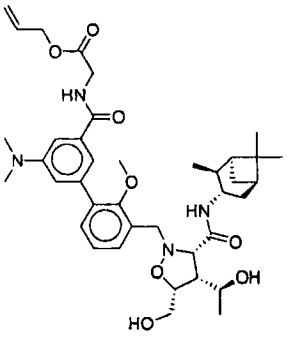
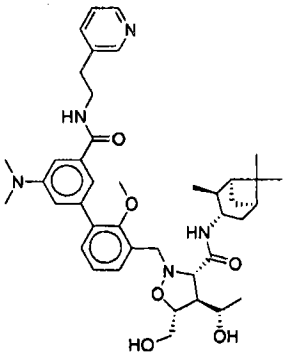
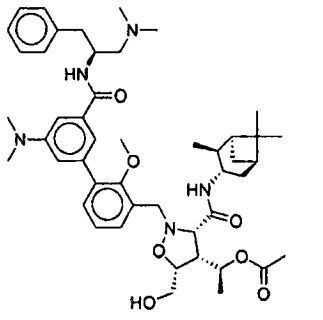
[0194]

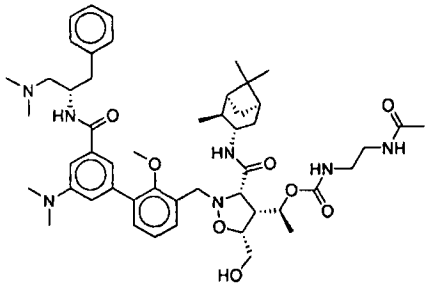
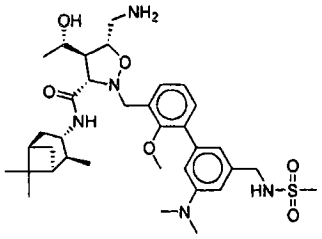
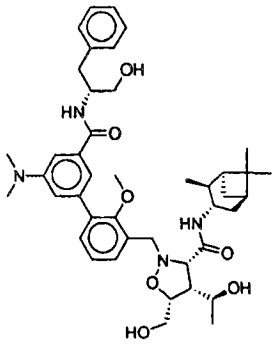
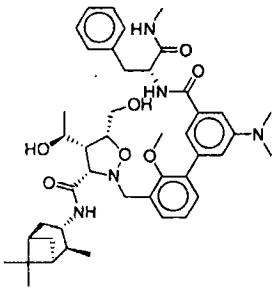
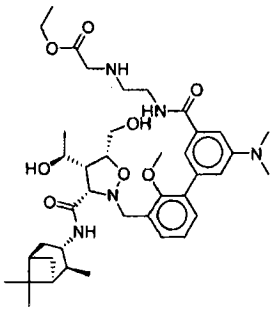
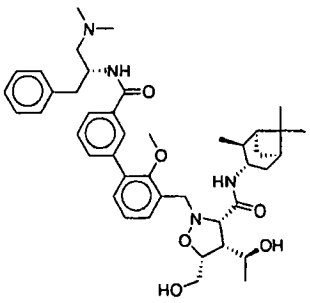
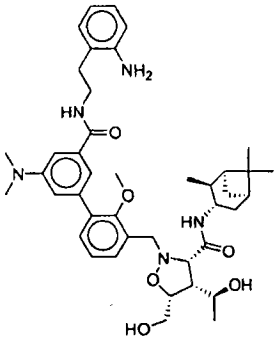
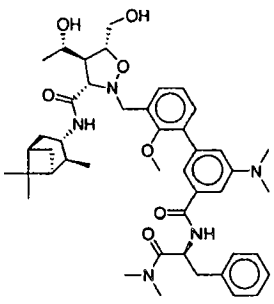
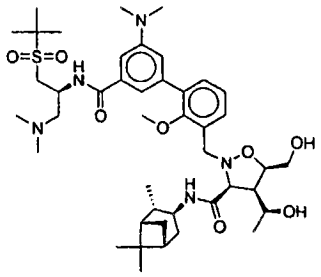
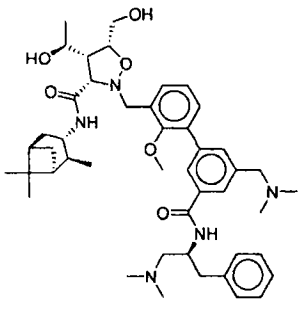
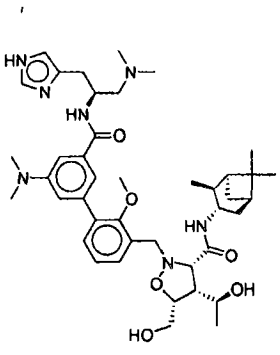
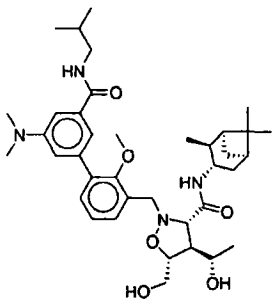
[0195]

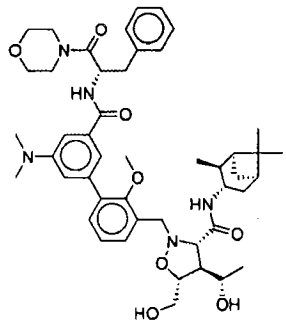
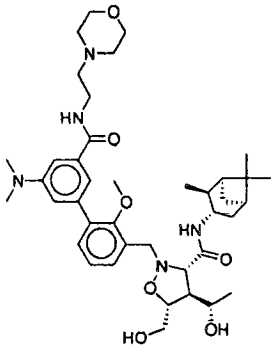
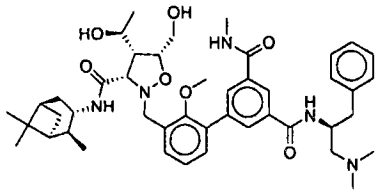
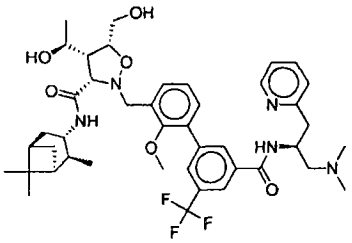
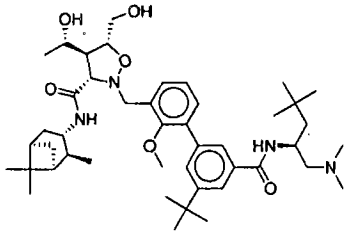
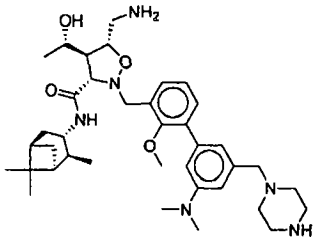
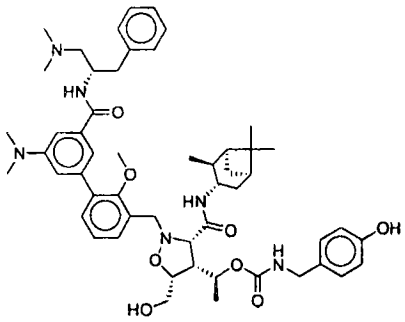
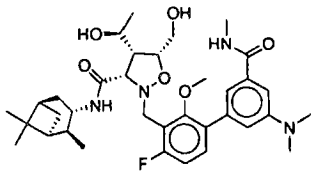
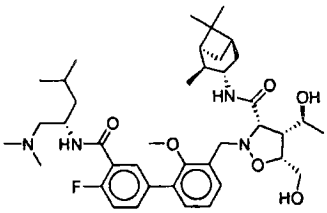
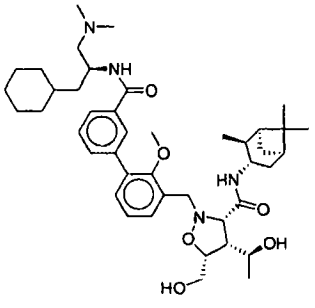
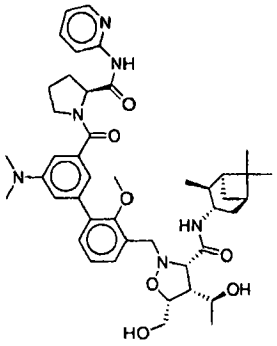
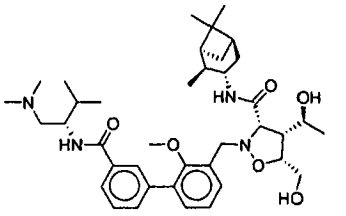
[0196]

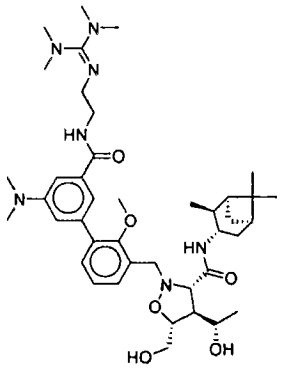
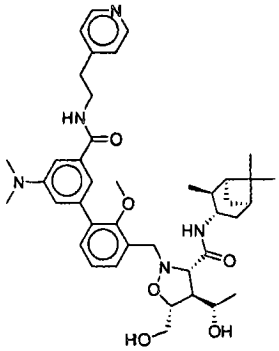
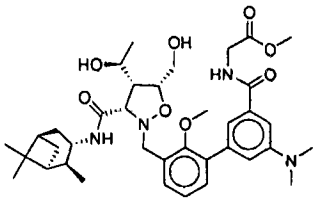
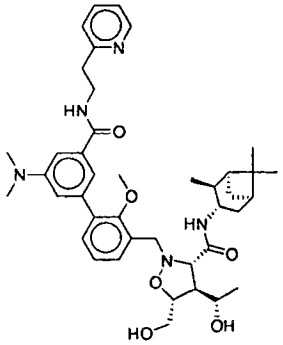
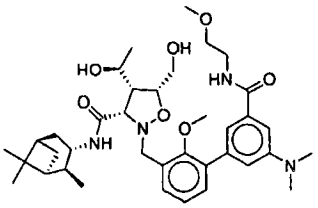
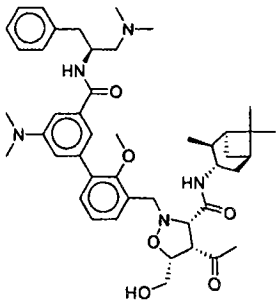
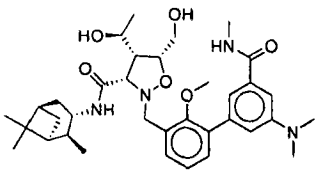
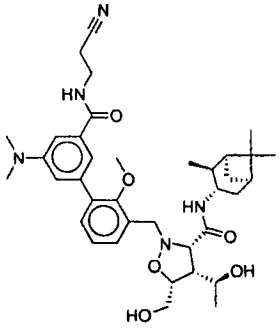
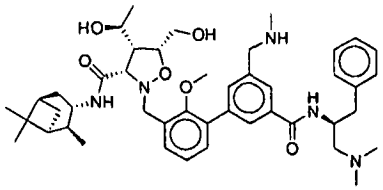
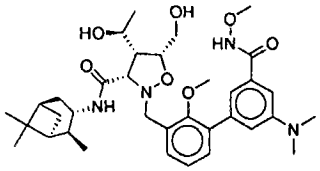
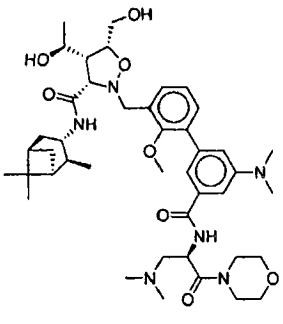
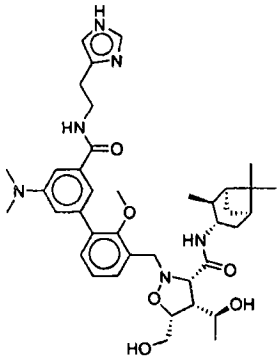
[0197]

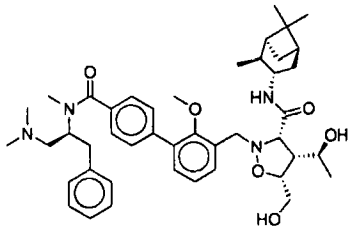
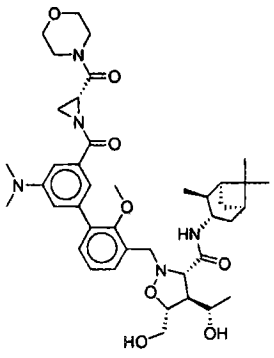
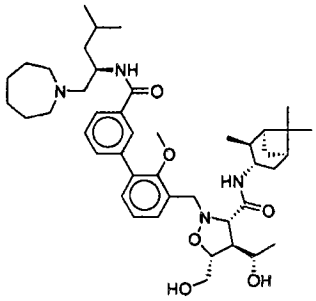
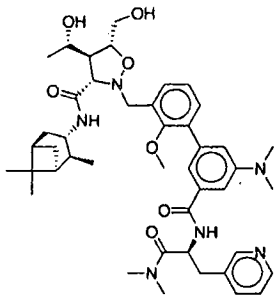
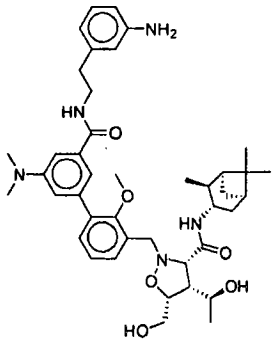
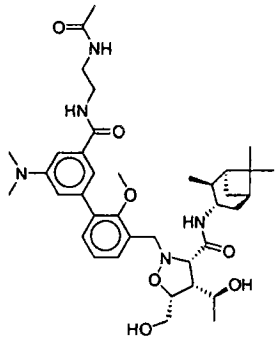
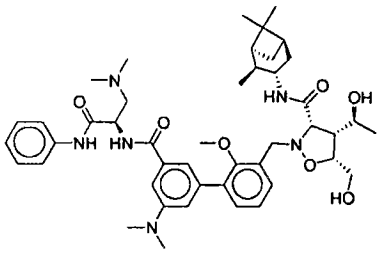
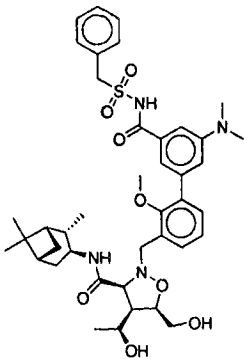
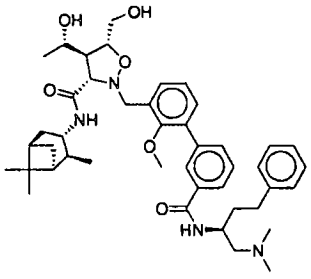
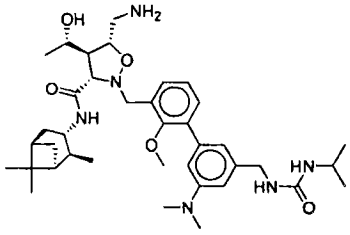
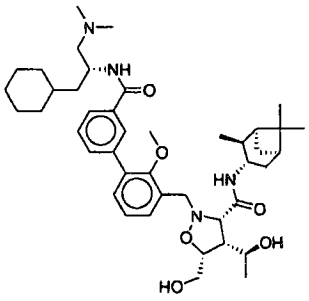
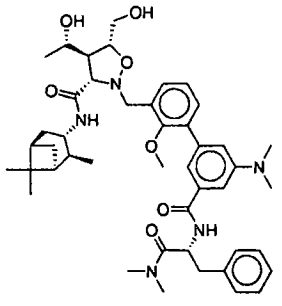
[0198]

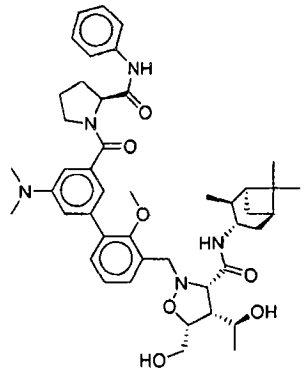
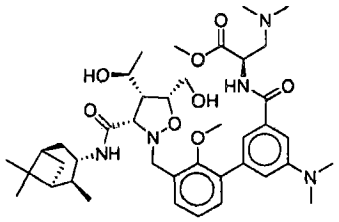
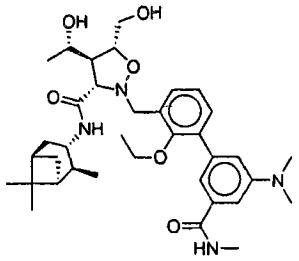
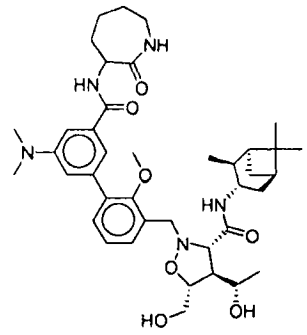
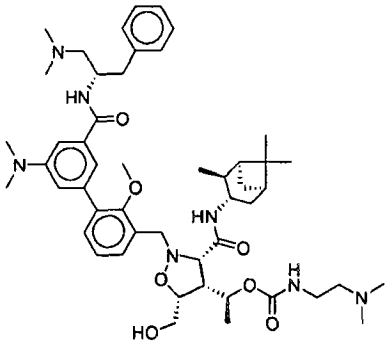
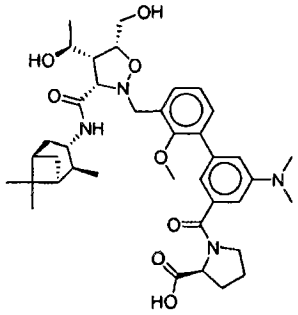
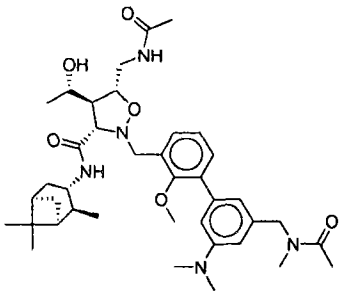
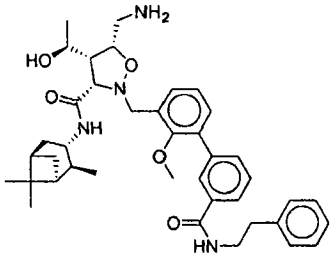
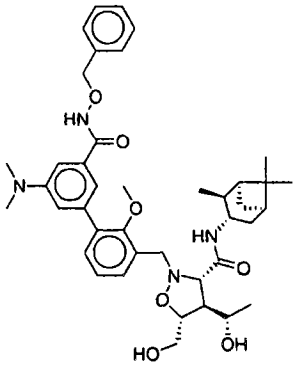
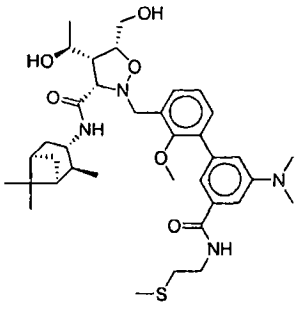
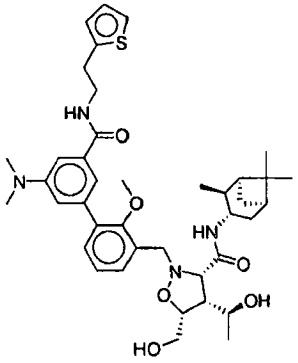
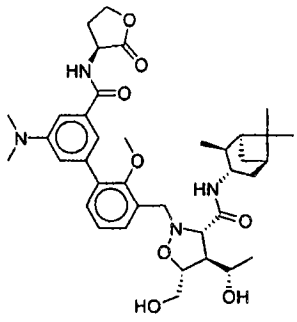
[0199]

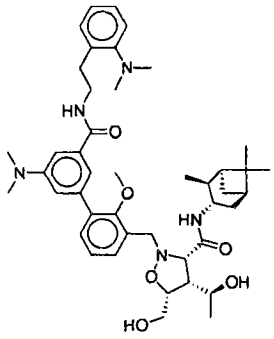
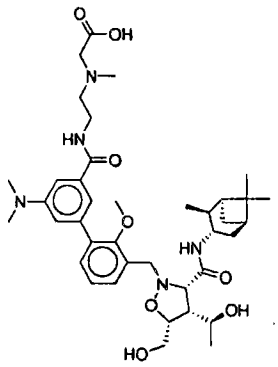
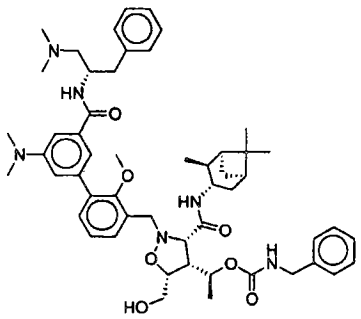
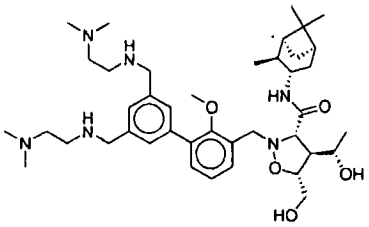
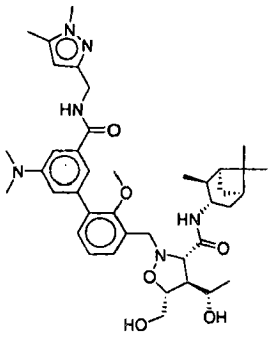
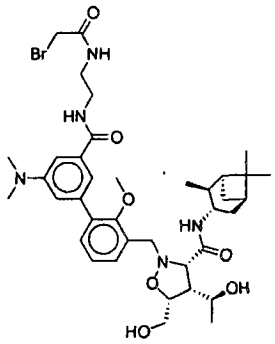
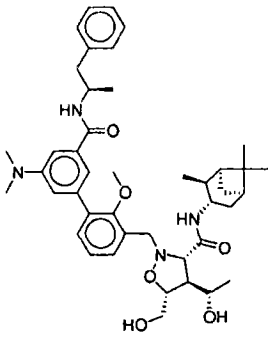
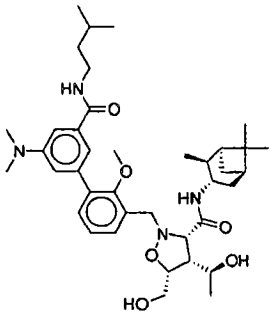
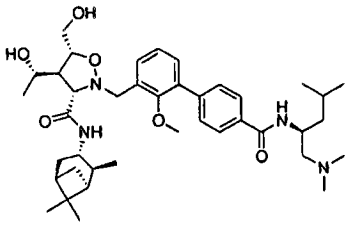
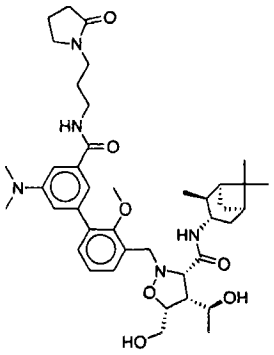
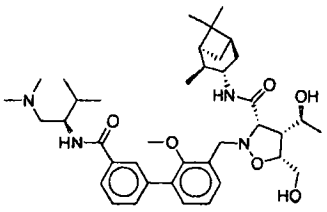
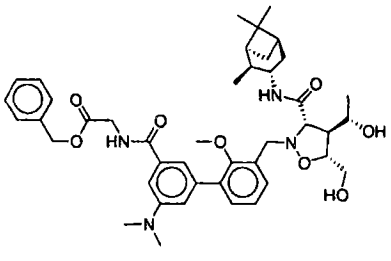
[0200]

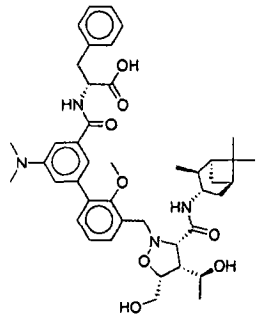
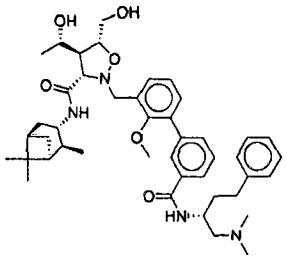
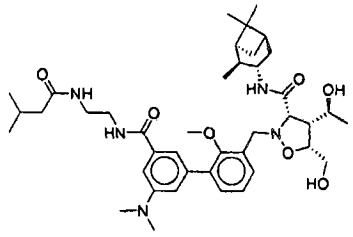
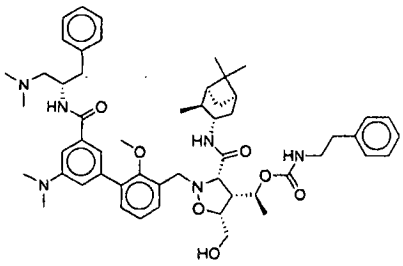
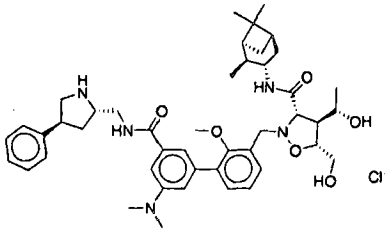
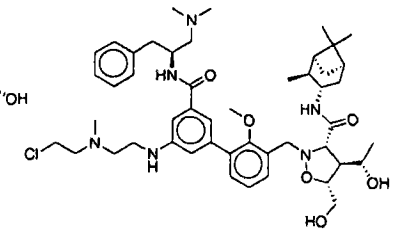
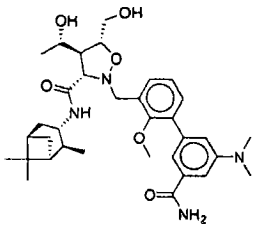
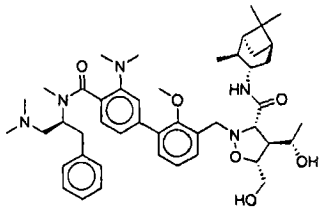
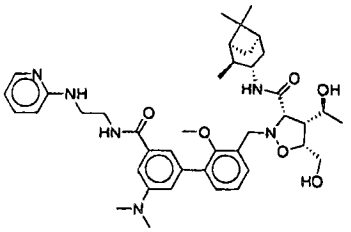
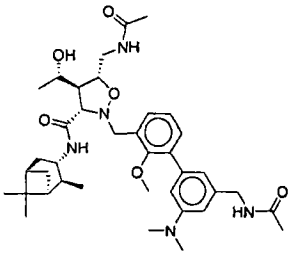
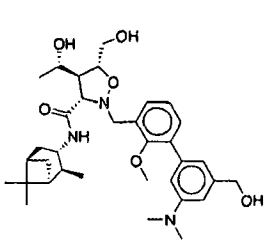
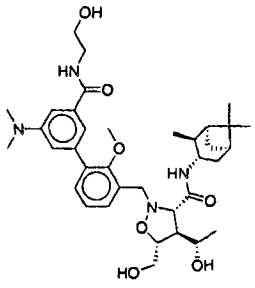
[0201]

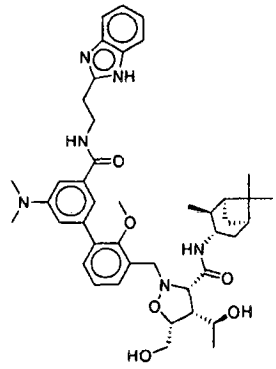
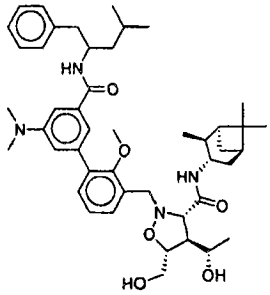
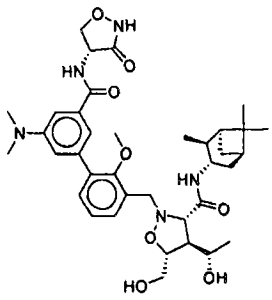
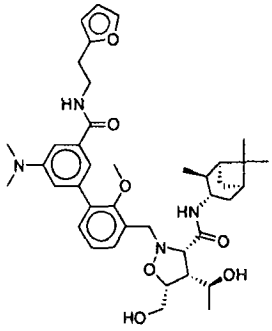
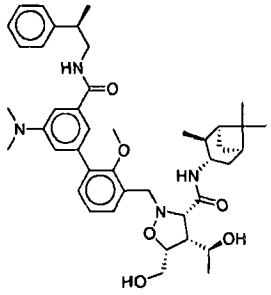
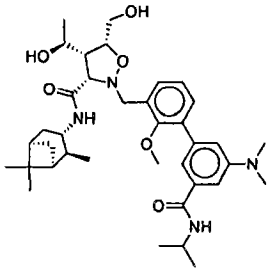
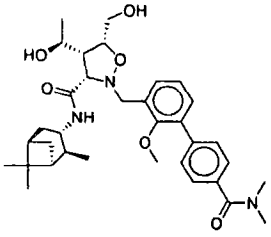
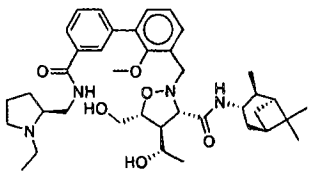
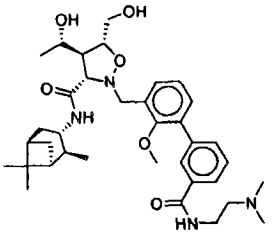
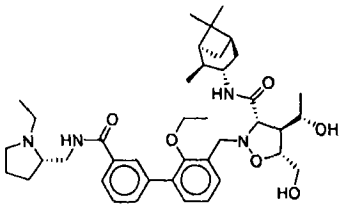
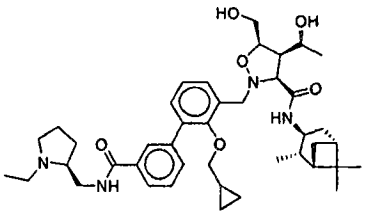
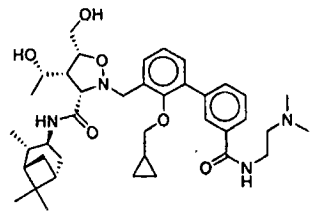
[0202]

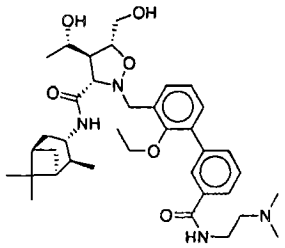
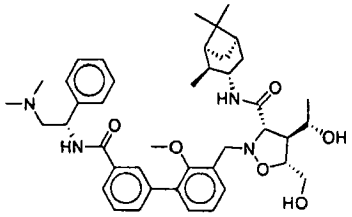
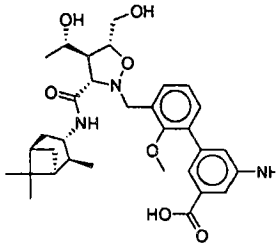
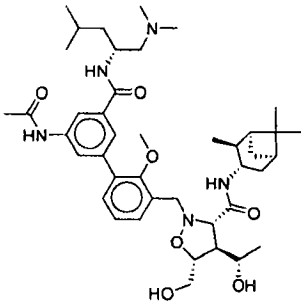
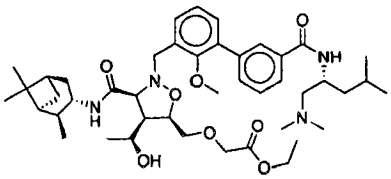
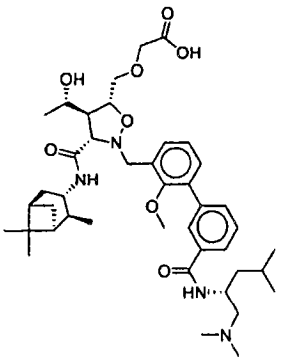
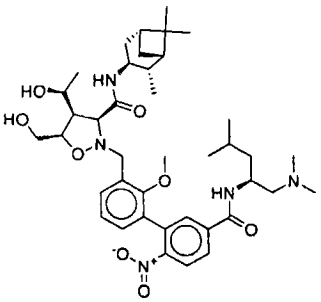
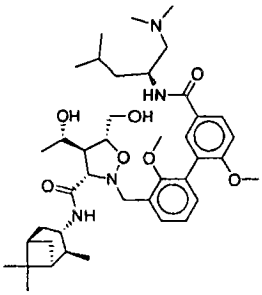
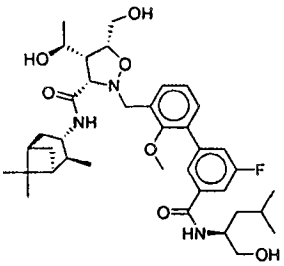
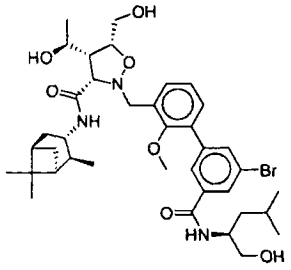
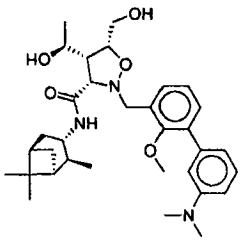
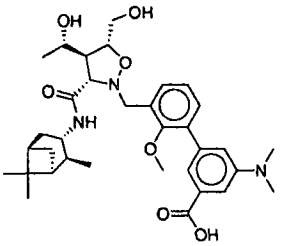
[0203]

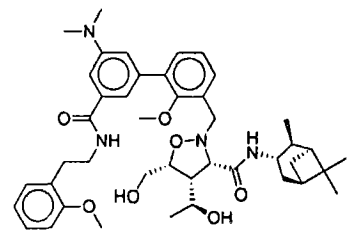
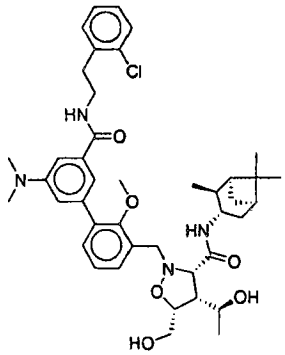
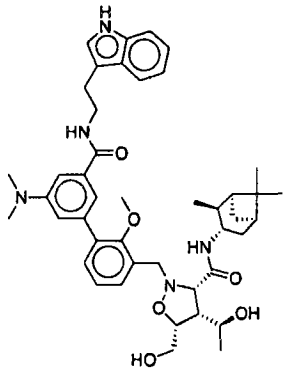
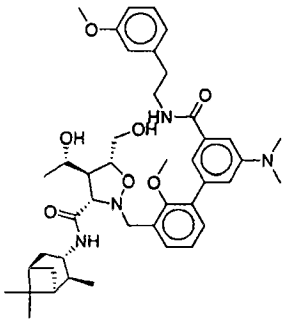
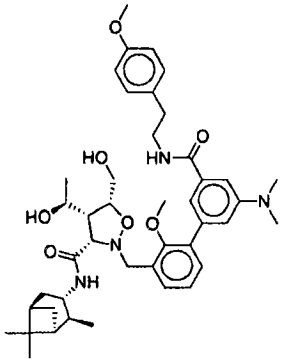
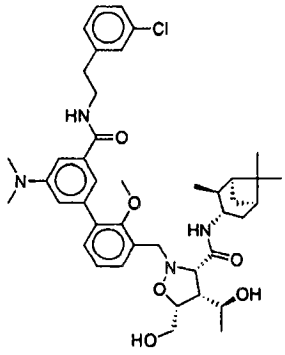
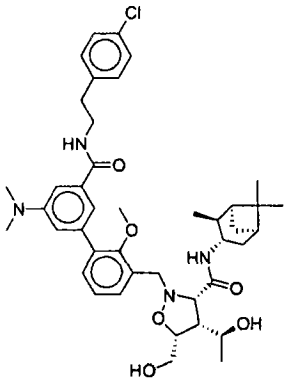
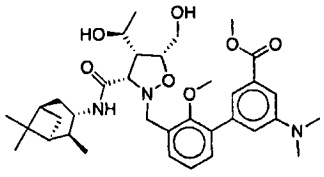
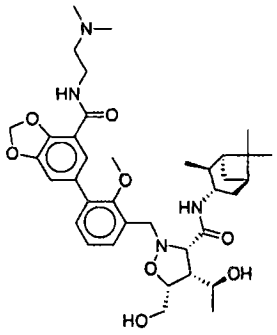
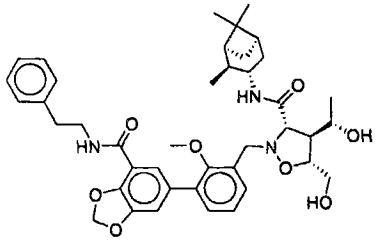
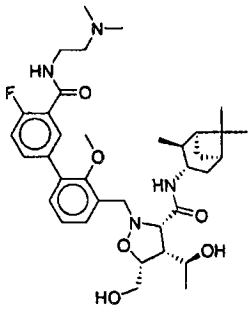
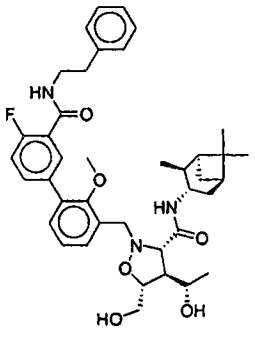
[0204]

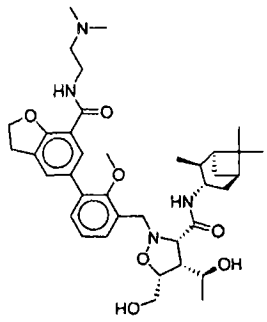
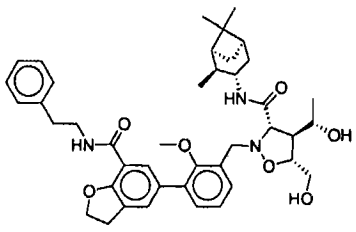
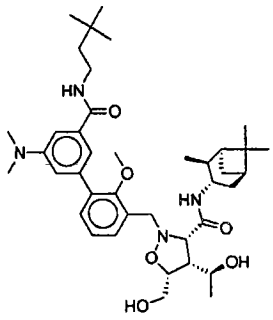
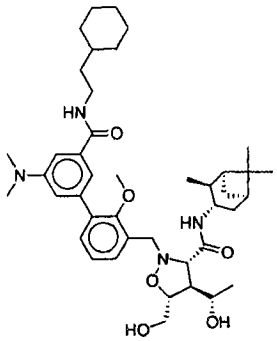
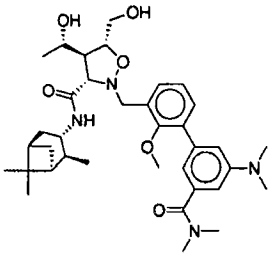
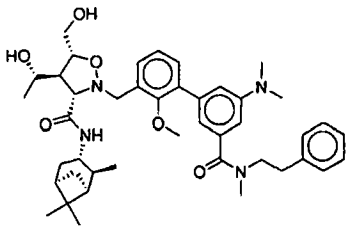
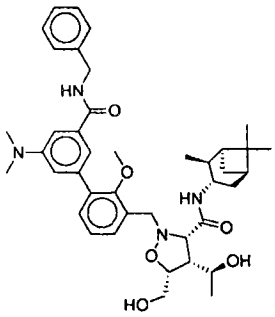
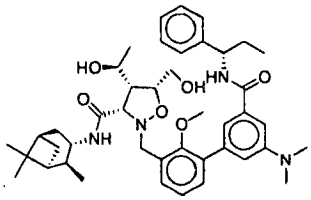
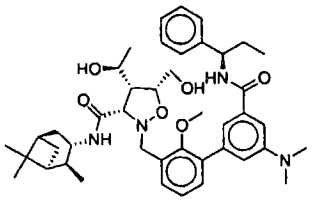
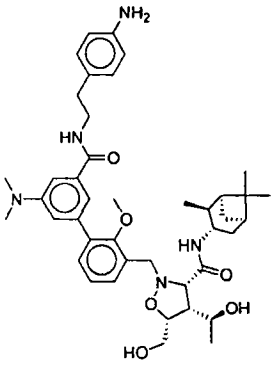
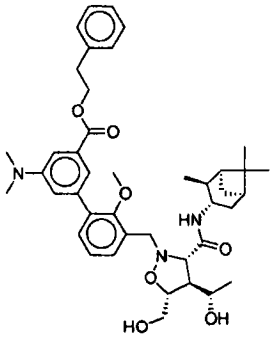
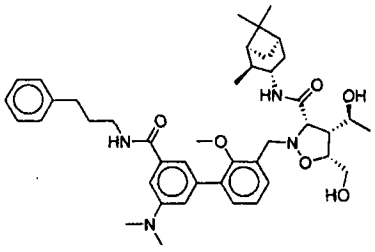
[0205]

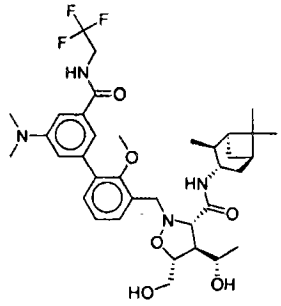
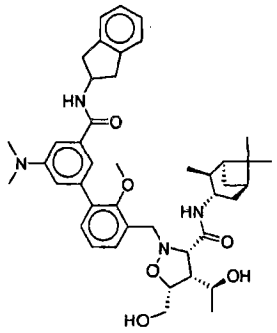
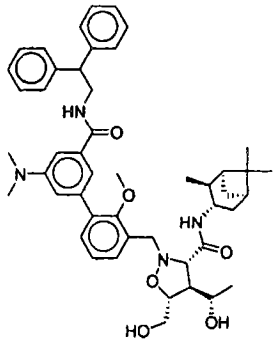
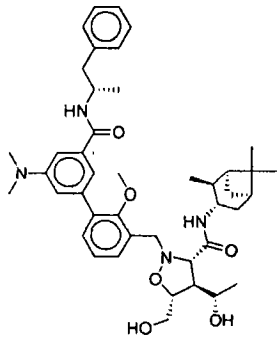
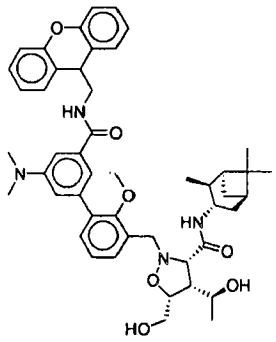
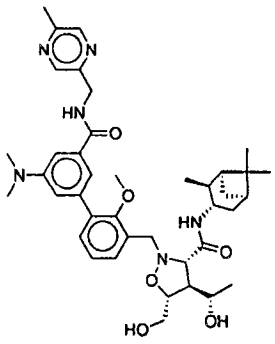
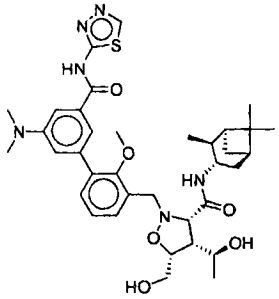
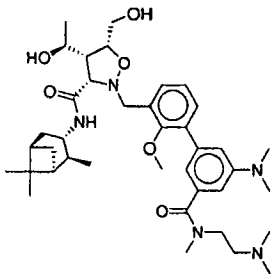
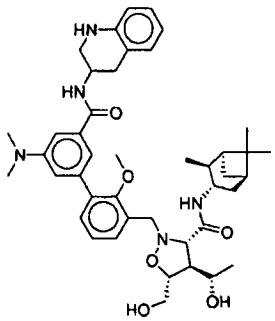
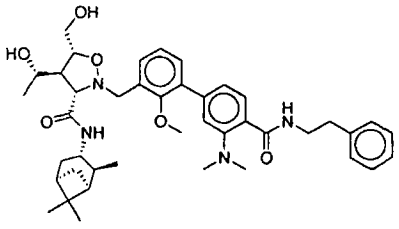
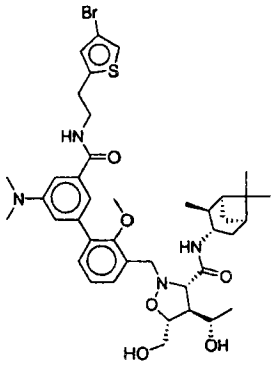
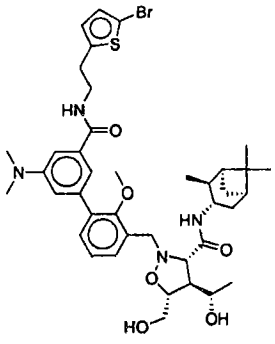
[0206]

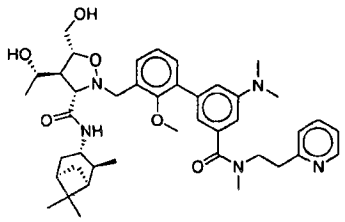
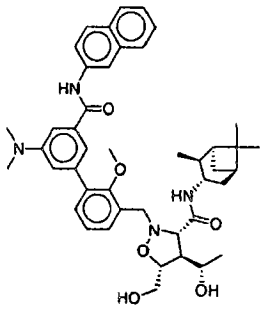
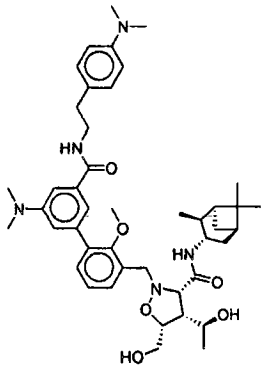
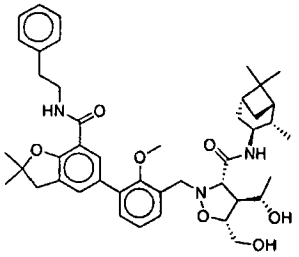
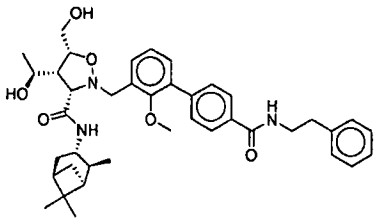
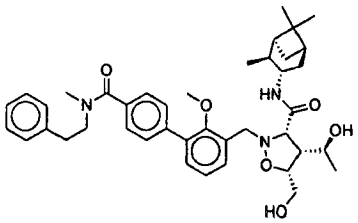
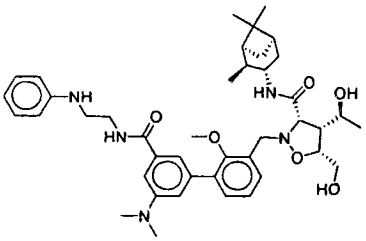
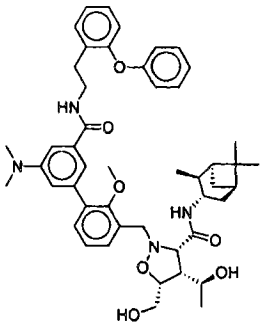
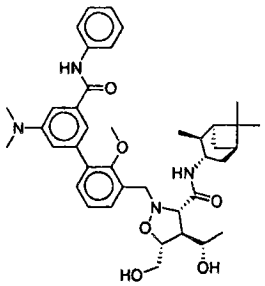
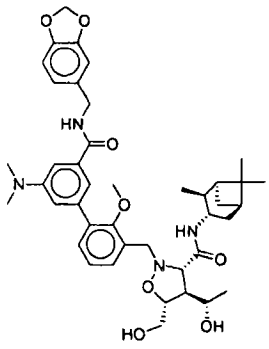
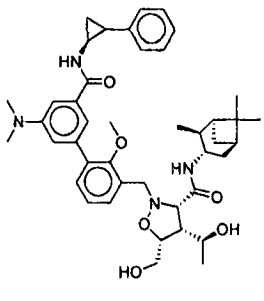
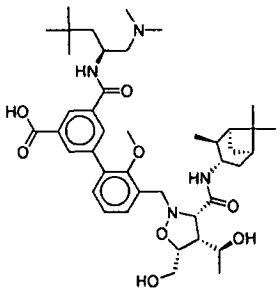
[0207]

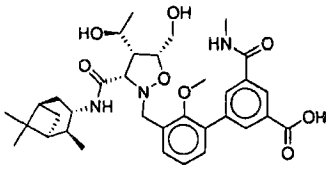
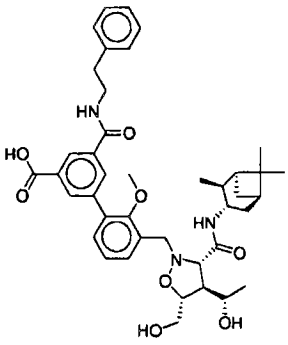
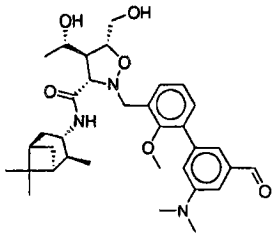
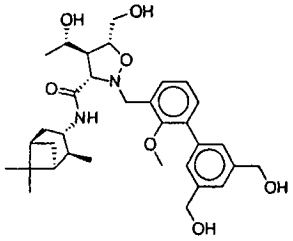
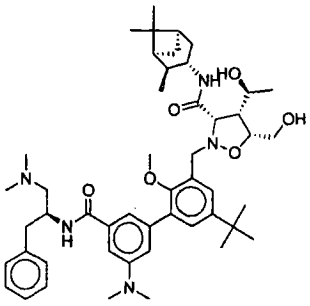
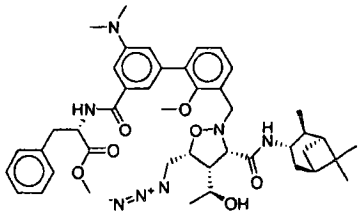
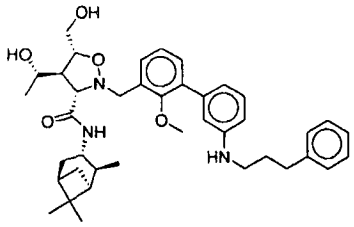
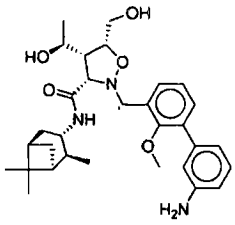
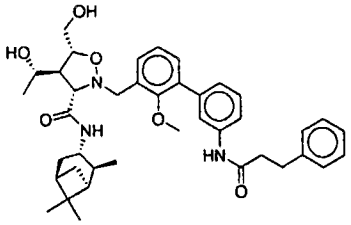
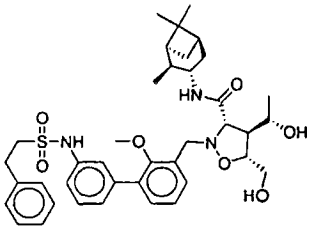
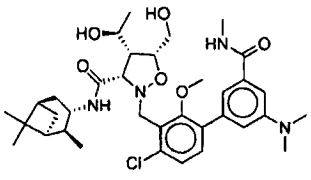
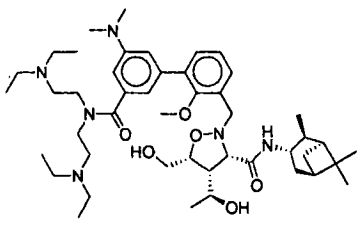
[0208]

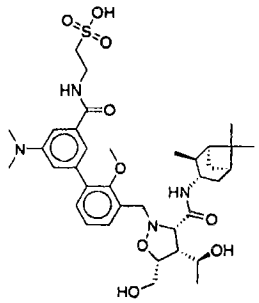
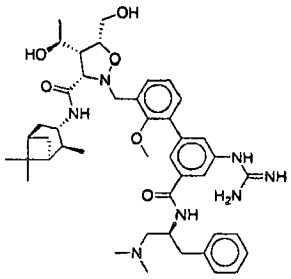
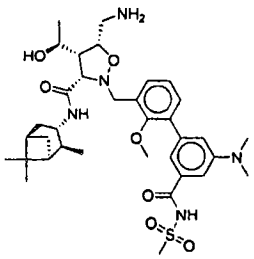
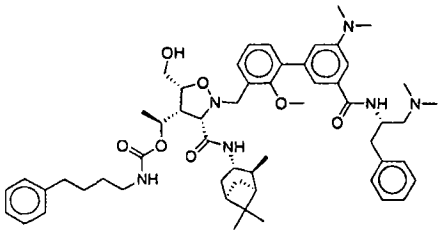
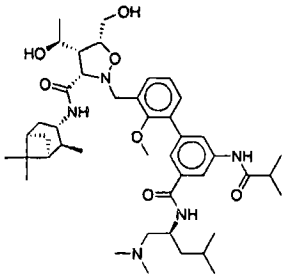
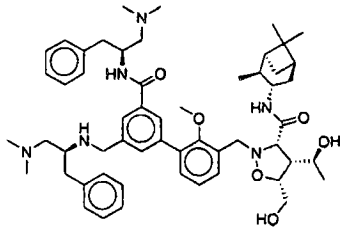
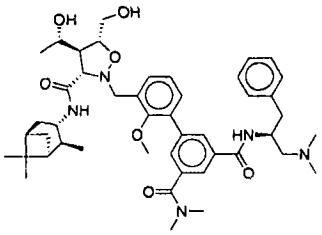
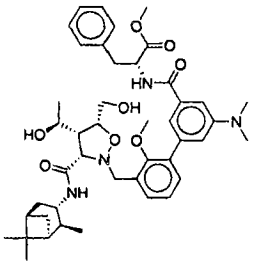
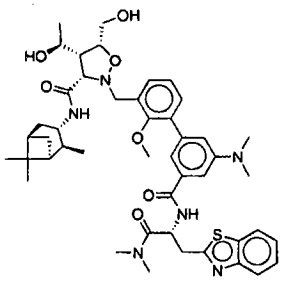
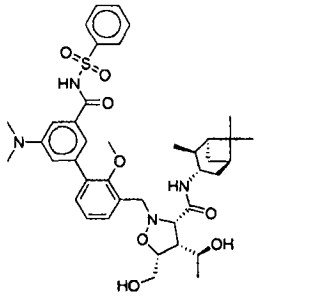
[0209]

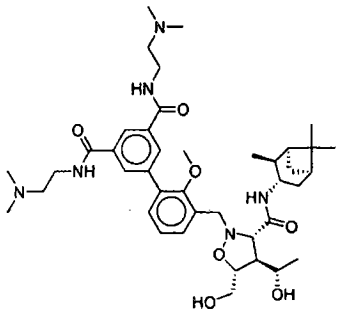
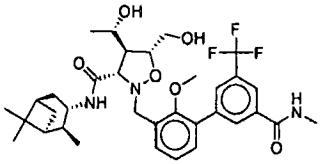
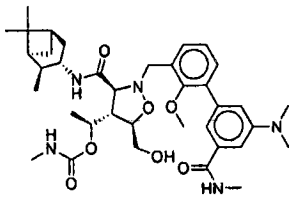
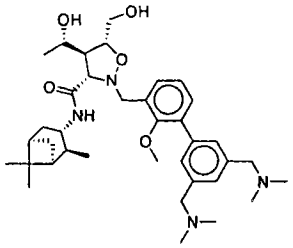
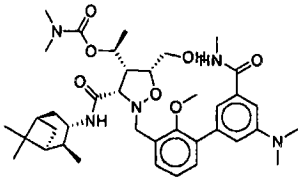
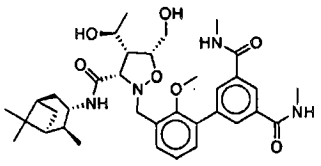
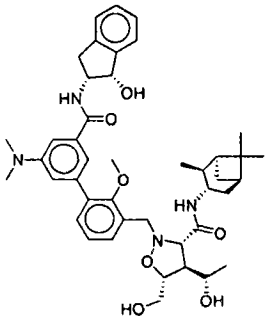
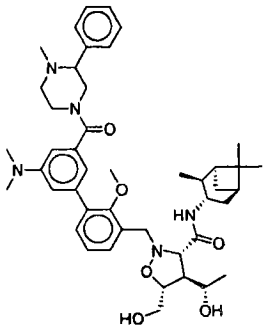
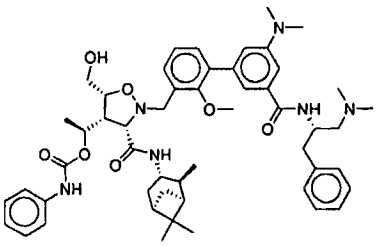
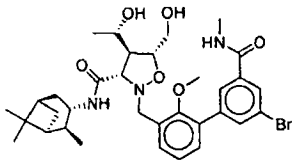
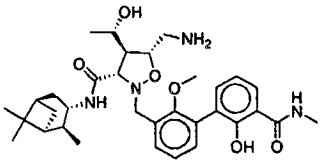
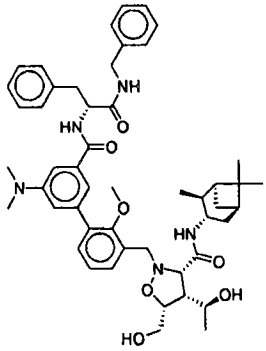
[0210]

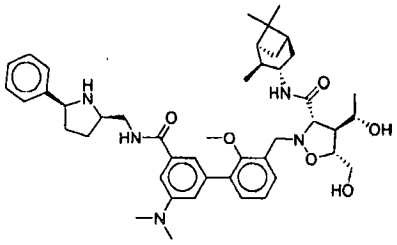
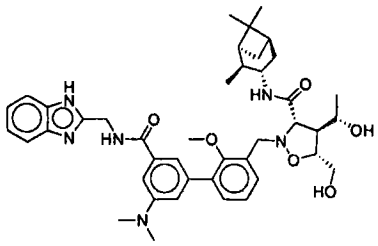
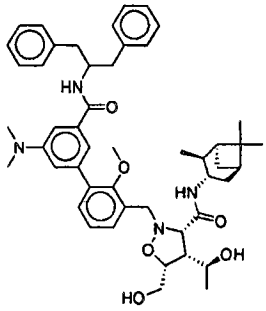
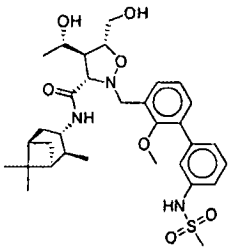
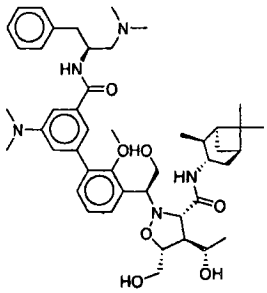
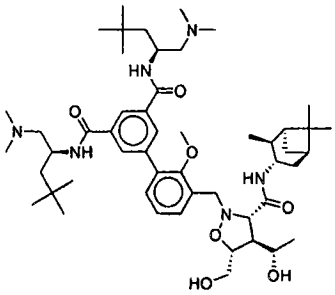
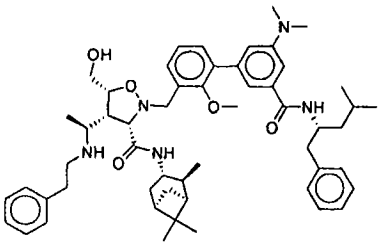
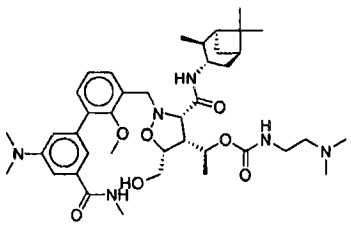
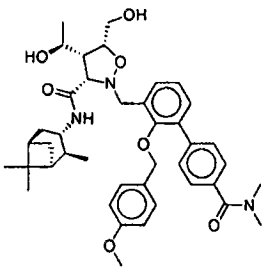
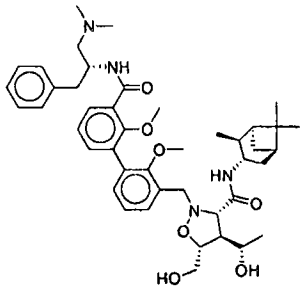
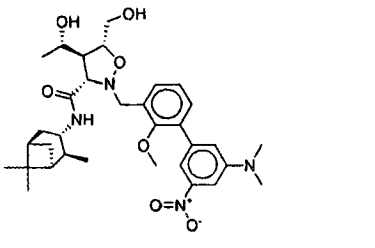
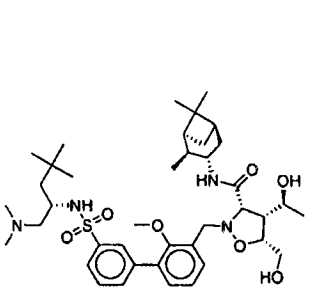
[0211]

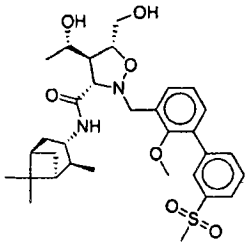
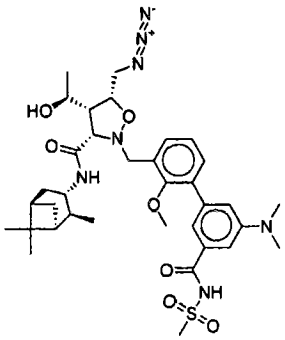
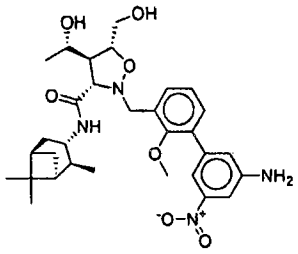
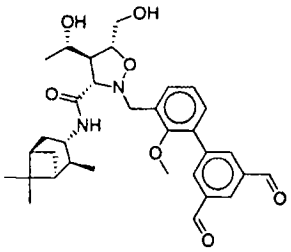
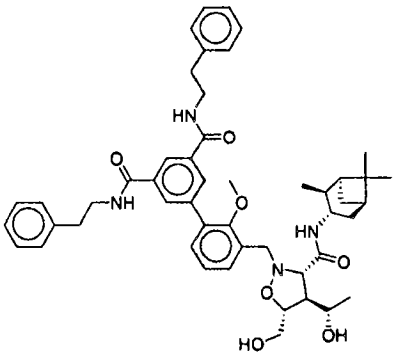
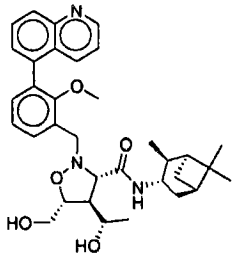
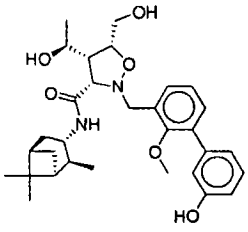
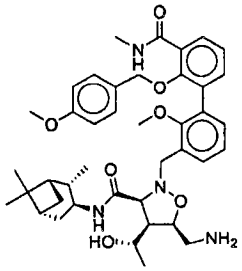
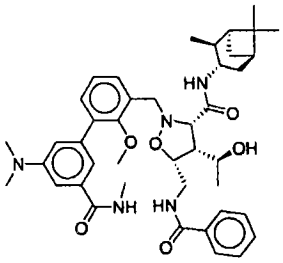
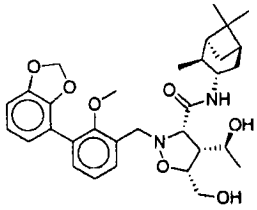
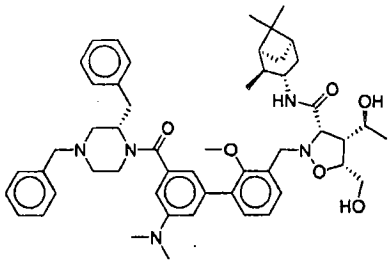
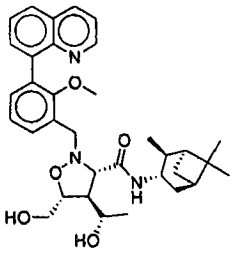
[0212]

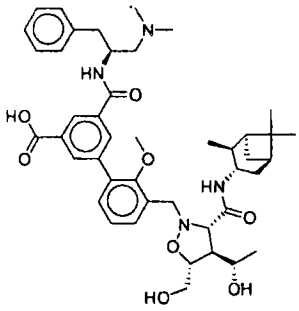
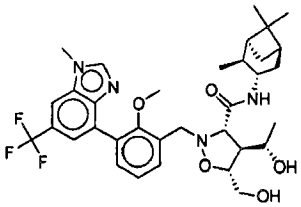
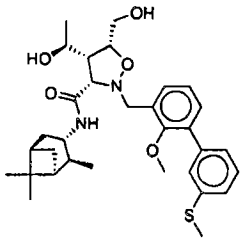
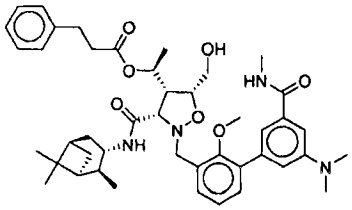
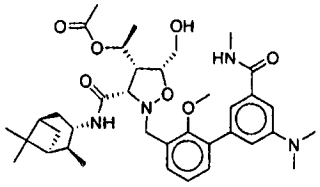
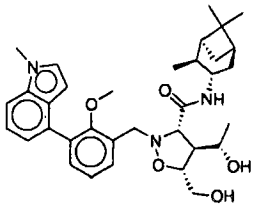
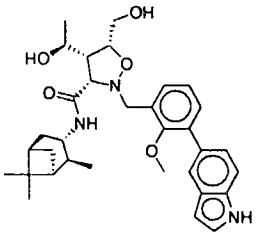
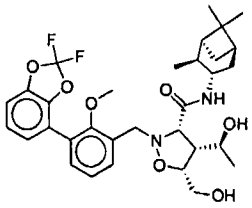
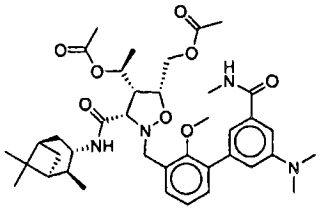
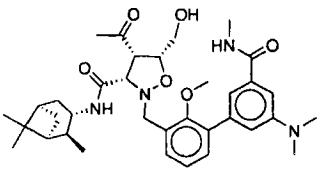
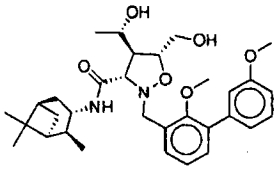
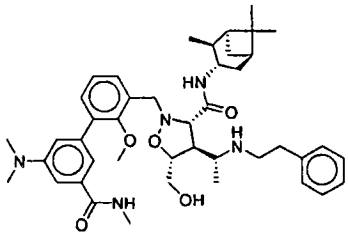
[0213]

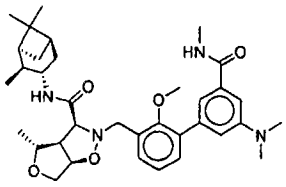
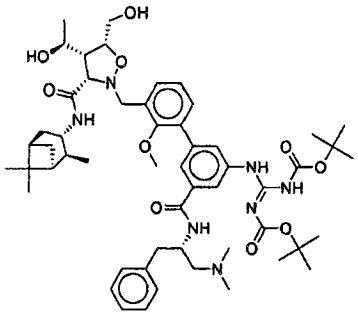
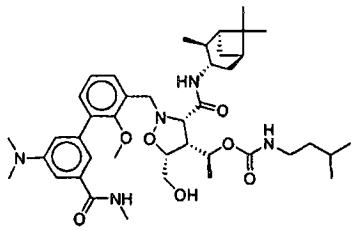
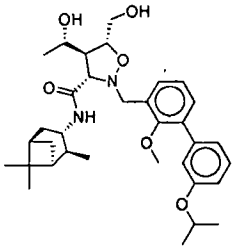
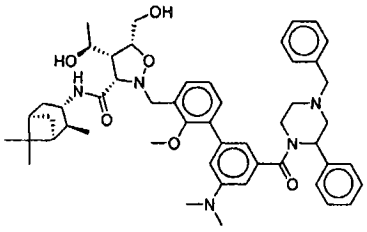
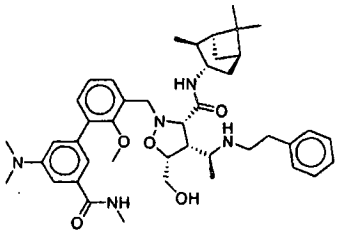
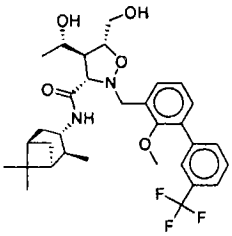
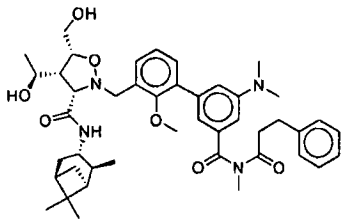
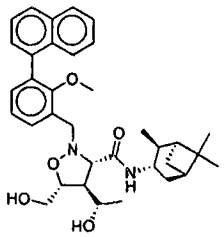
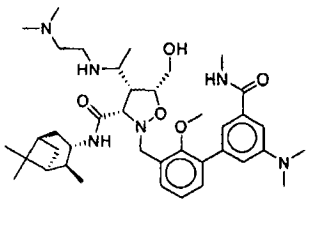
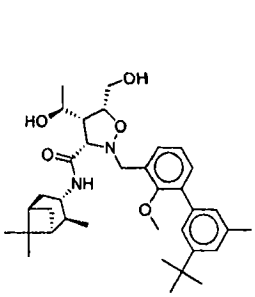
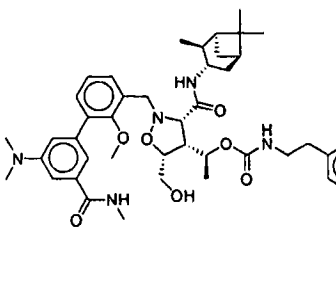
[0214]

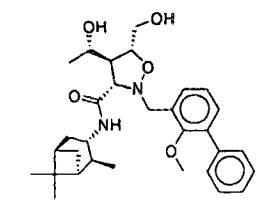
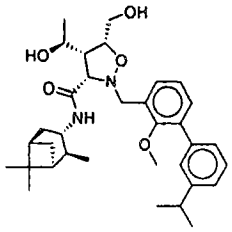
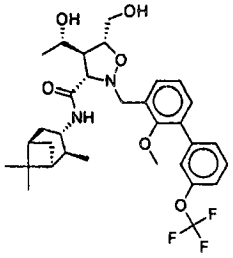
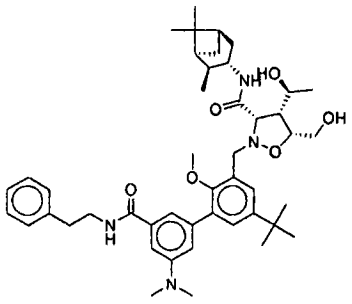
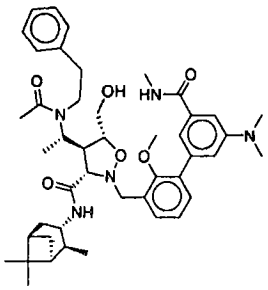
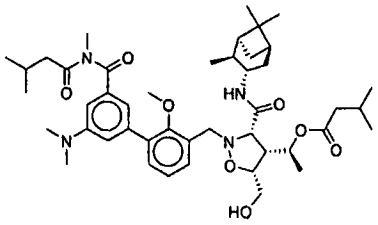
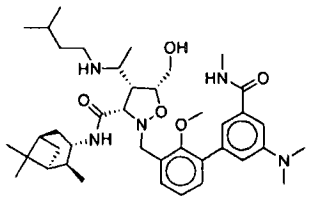
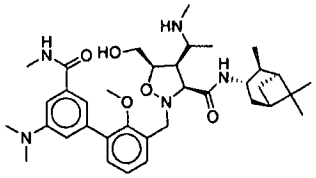
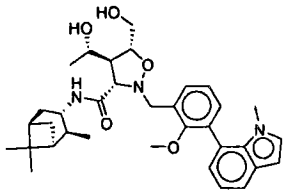
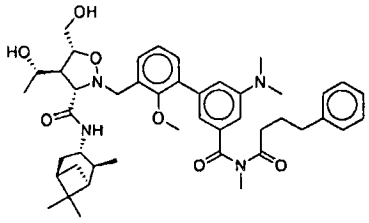
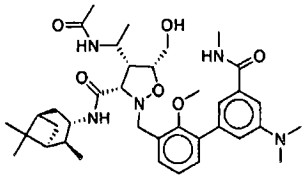
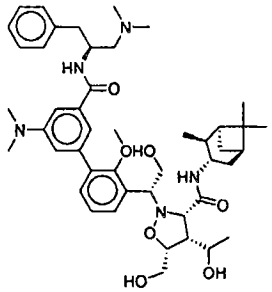
[0215]

[0216]

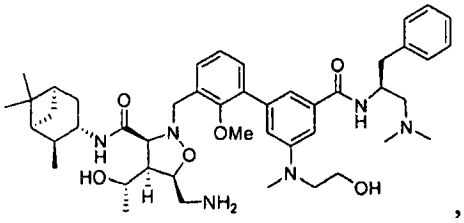
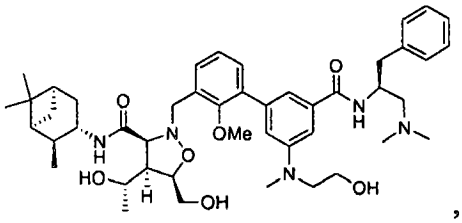













[0217]

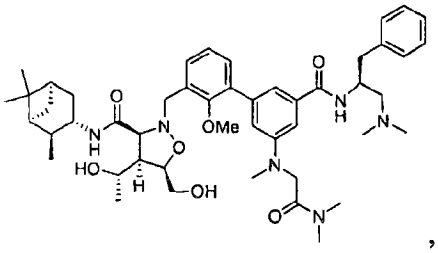
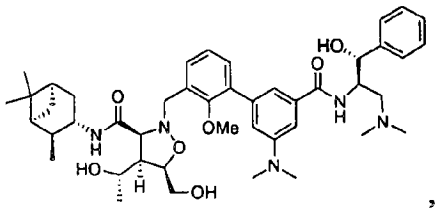
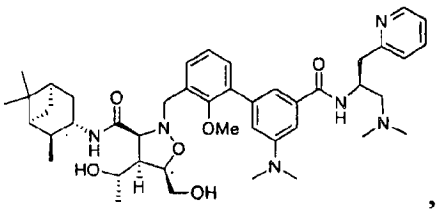
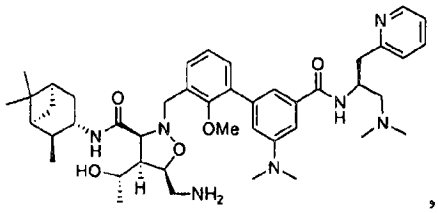
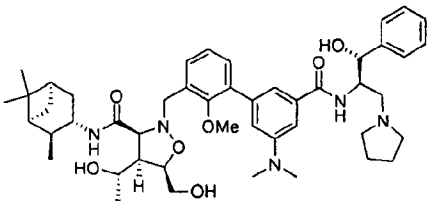
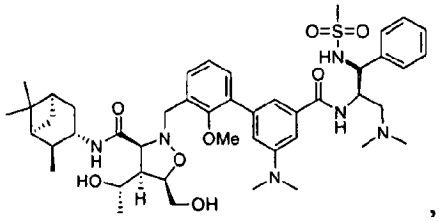
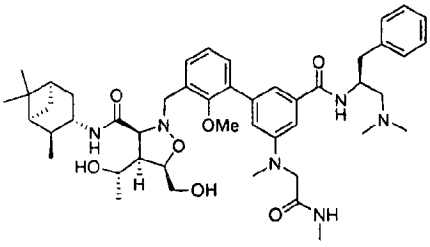
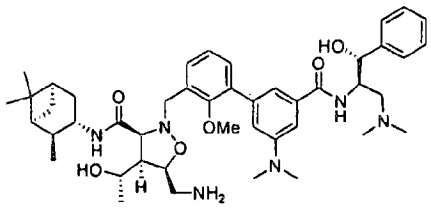
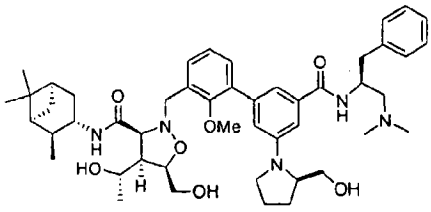
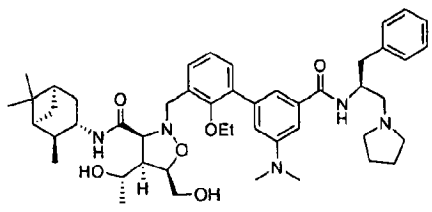
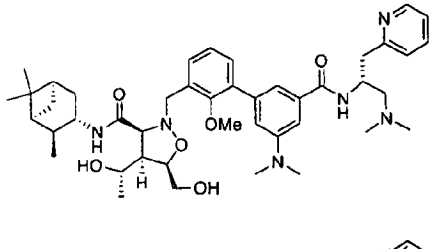
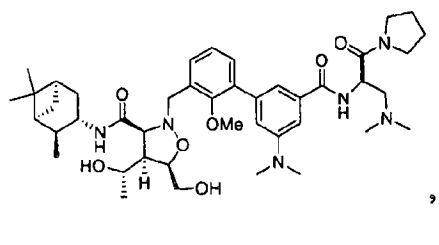
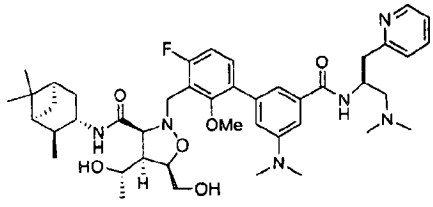
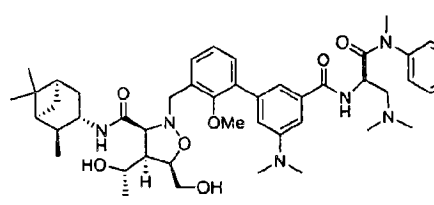













[0218] 在另一个实施方案中，本发明涉及选自下列的化合物：

[0219]


，

，

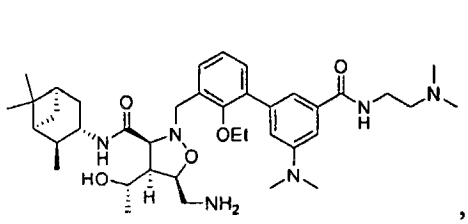
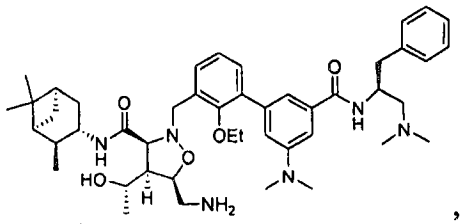
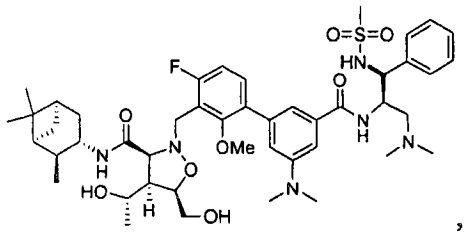
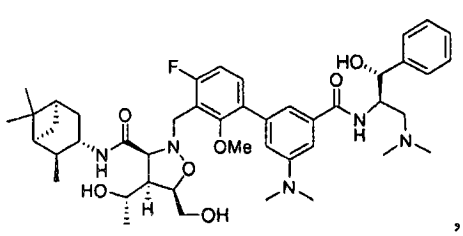
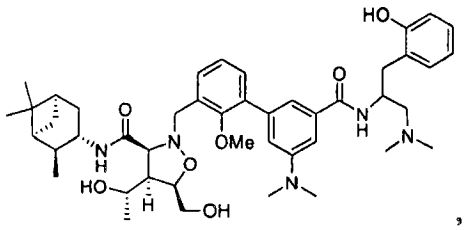
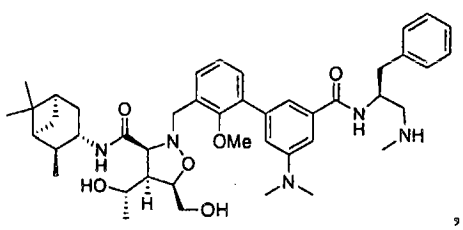
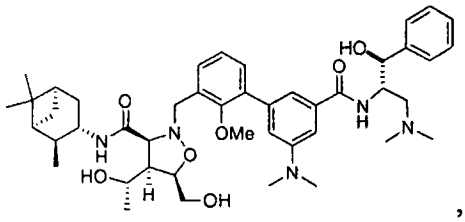
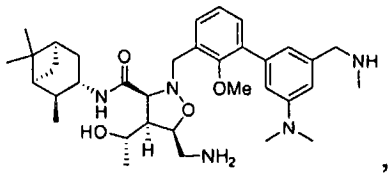
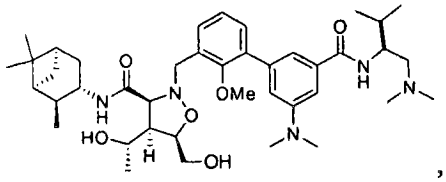
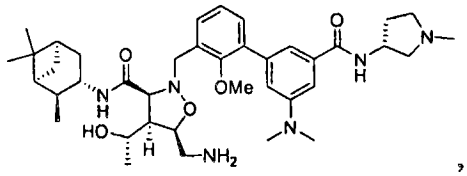
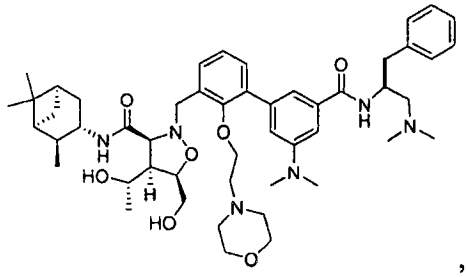
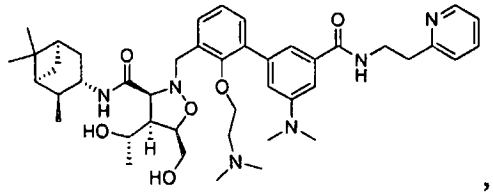
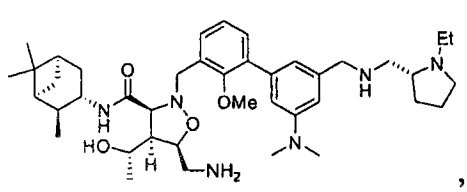
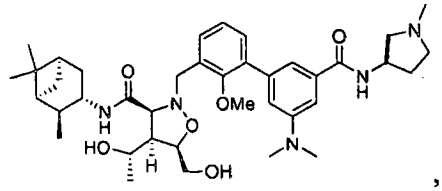
[0220]


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

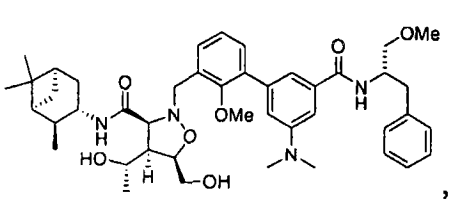
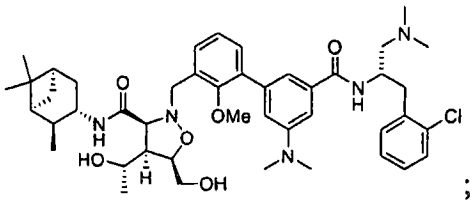
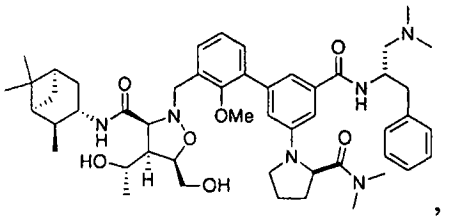
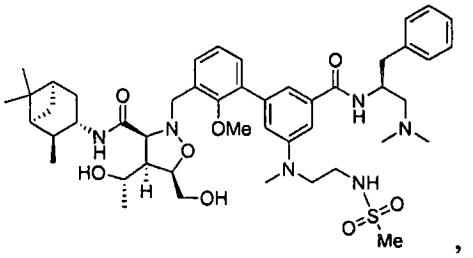
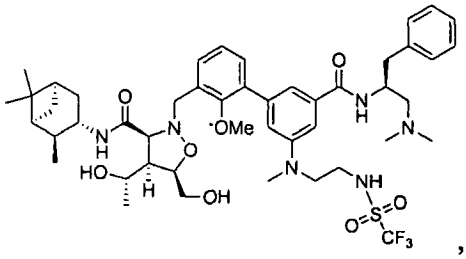
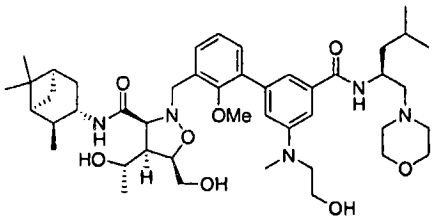
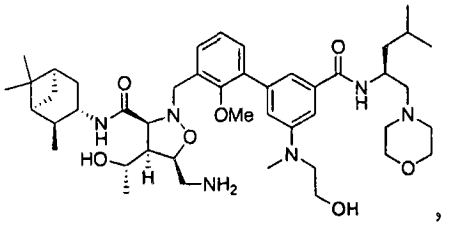
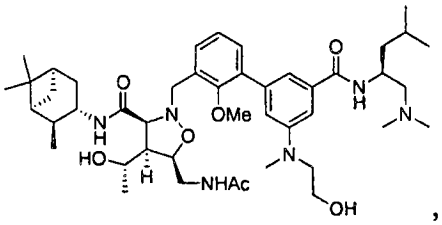
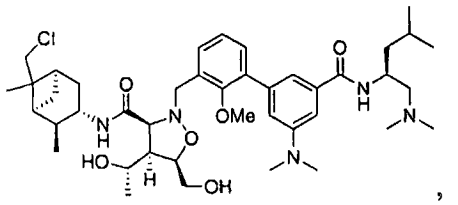
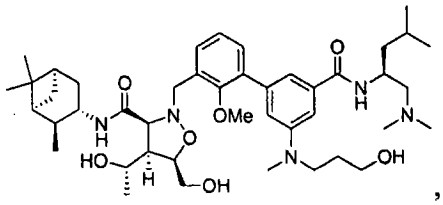
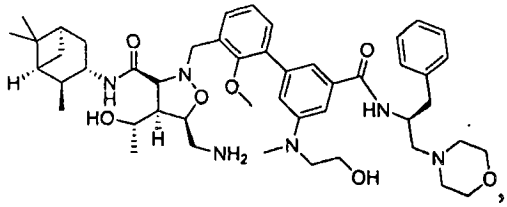
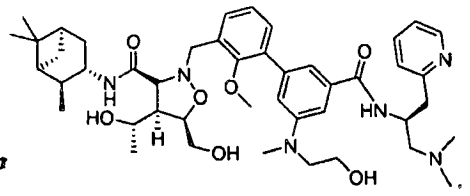
,

,

[0221]


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

[0222]


,

;

,

,

,

,

,

,

,

,

,
和

.

[0223] 本发明另一方面涉及药用组合物，它含有至少一种本发明的化合物，并且还含有至少一种药学上可接受的赋形剂。

[0224] 本发明也涉及治疗 bcl 介导的疾病的方法，该方法包括下列步骤：

[0225] 给予需要的患者治疗有效量的至少一种本发明化合物。

[0226] 在某些实施方案中，bcl 介导的疾病为癌症或肿瘤疾病。例如，bcl 介导的疾病可以是急性白血病、急性淋巴细胞性白血病、急性髓细胞性白血病、成髓细胞性白血病、前髓细胞性白血病、粒 - 单核细胞白血病、单核细胞白血病、红细胞白血病、慢性白血病、慢性髓细胞（粒细胞）性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、真性红细胞增多症、何杰金氏病、

非何杰金氏病；多发性骨髓瘤、瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症、重链病、纤维肉瘤、粘液肉瘤、脂肉瘤、软骨肉瘤、成骨肉瘤、脊索瘤、血管肉瘤、内皮肉瘤、淋巴管肉瘤、淋巴管内皮肉瘤、滑膜瘤、间皮瘤、尤因氏瘤、平滑肌肉瘤、横纹肌肉瘤、结肠癌、胰腺癌、乳癌、卵巢癌、前列腺癌、鳞状上皮细胞癌、基底细胞癌、腺癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳头状癌、乳头状腺癌、stadenocarcinoma、髓样癌、支气管癌、肾细胞癌、肝细胞瘤、胆管癌、绒毛膜癌、精原细胞瘤、胚胎性癌、维尔姆斯瘤、宫颈癌、子宫癌、睾丸肿瘤、肺癌、小细胞肺癌、膀胱癌、上皮细胞癌、神经胶质瘤、星形细胞瘤、成神经管细胞瘤、颅咽管瘤、室管膜瘤、松果体瘤、成血管细胞瘤、听神经瘤、少突神经胶质瘤、脑脊膜瘤、黑素瘤、成神经细胞瘤、视神经细胞瘤和子宫内膜癌。

[0227] 另外，所述癌症可以是滤泡性淋巴瘤、弥漫性大 B 细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病、前列腺癌症、乳癌、成神经细胞瘤、结直肠癌、子宫内膜癌、卵巢癌、肺癌、肝细胞癌、多发性骨髓瘤、头颈癌或睾丸癌。

[0228] 在某些实施方案中，所述癌症过度表达 Bcl 蛋白。另外，所述癌症的生长和存活也可以依赖于 Bcl 蛋白。在某些实施方案中，所述 Bcl 蛋白可以是 Bcl-2 和 / 或 Bcl-xL。在某些实施方案中，所述癌症具有 t(14 ;18) 染色体易位。

[0229] 本发明也涉及治疗 bcl 介导的疾病的方法，它包括下列步骤：

[0230] 联合给予需要的患者治疗有效量的至少一种化疗成分和治疗有效量的至少一种本发明化合物。

[0231] 化合物可以通过下列途径给药：肠胃外、肌肉、静脉内、皮下、口服、局部或鼻腔内。在某些实施方案中，化合物可以全身给药。

[0232] 所述患者可以是哺乳动物、灵长类或人类。

附图说明

[0233] 图 1 表示某些本发明化合物，其中某些为预言性的实施方案 (propheticembodiments)。

[0234] 图 2 表示某些本发明化合物，其中某些为预言性的实施方案。

[0235] 图 3 表示某些本发明化合物，其中某些为预言性的实施方案。

[0236] 图 4 表示某些本发明化合物，其中某些为预言性的实施方案。

[0237] 图 5 表示某些本发明化合物，其中某些为预言性的实施方案。

[0238] 图 6 表示某些本发明化合物，其中某些为预言性的实施方案。

[0239] 本发明祥述

[0240] 定义

[0241] 为了方便，在这里给出了在本说明书、实施例和所附的权利要求中所用的某些术语的定义。

[0242] 术语“联合给药”和“联合给予”是指同时给药（同时给予两种或多种治疗成分）和不同时间的给药（在与另一种治疗成分或另一些治疗成分的给药时间不同的时间给予一种或多种治疗成分），只要所述的这些治疗成分在相同的时间内在一定程度上存在于患者体内即可。

[0243] 本文所用的术语“杂原子”是指除碳或氢之外的任何元素的原子。优选的杂原子

是硼、氮、氧、磷、硫和硒。

[0244] 术语“烷基”是指饱和的脂族基团，包括直链烷基、支链烷基、环烷基（脂环族）基团、烷基取代的环烷基和环烷基取代的烷基。在优选的实施方案中，直链或支链烷基在其骨架中具有 30 个或更少的碳原子（例如，对于直链而言为 C_1-C_{30}，对于支链而言为 C_3-C_{30}），更优选具有 20 个或更少的碳原子。同样，优选的环烷基在其环结构中具有 3-10 个碳原子，更优选在其环结构中具有 5、6 或 7 个碳原子。

[0245] 除非另外指明碳的数目，否则本文中所用的“低级烷基”是指在其骨架结构中具有 1 至 10 个（更优选 1 至 6 个）碳原子的上面所定义的烷基。同样，“低级链烯基”和“低级炔基”具有相似的链长度。优选的烷基是低级烷基。在优选的实施方案中，在本文中被指定为烷基的取代基是低级烷基。

[0246] 本文所用的术语“卤代烷基”是指其中 1 个至所有的氢（无论位于何处）被卤素代替的烷基。“全卤代烷基”是指其中所有的氢都被卤素代替。

[0247] 本文所用的术语“芳烷基”是指被芳基（例如芳族或杂芳族基团）取代的烷基。

[0248] 术语“链烯基”和“炔基”是指在长度和可能的取代方面与上述烷基相似的不饱和脂族基团，但是分别包含至少一个双键或三键。

[0249] 本文所用的术语“芳基”包括含有 0-4 个杂原子的 5-、6- 和 7- 元单环芳族基团，例如，苯、蒽、萘、芘、吡咯、呋喃、噻吩、咪唑、噁唑、噻唑、三唑、吡唑、吡啶、吡嗪、哒嗪和嘧啶等。这些在其环结构中具有杂原子的芳基也被称为“芳基杂环”或“杂芳族”。该芳族环可以在一个或多个环位置上被上述此类取代基所取代，所述的取代基例如：卤素、叠氮化物、烷基、芳烷基、链烯基、炔基、环烷基、羟基、烷氧基、氨基、硝基、巯基、亚氨基、酰氨基、膦酸酯、次膦酸酯 (phosphinate)、羰基、羧基、甲硅烷基、醚、烷硫基、磺酰基、亚磺酰氨基、酮、醛、酯、杂环基、芳族或杂芳族基团、$-CF_3$、-CN 等。术语“芳基”还包括具有两个或多个环的多环环系，该环系中两个或多个碳由两个毗邻环共有（这些环被称为“稠合环”），其中所述环中的至少一个为芳族，例如，另一个环可以是环烷基、环烯基、环炔基、芳基和 / 或杂环基。

[0250] 术语邻、间和对分别适用于 1,2-、1,3- 和 1,4- 二取代的苯。例如，1,2- 二甲基苯和邻 - 二甲基苯的命名是同义的。

[0251] 术语“杂环基”或“杂环基团”是指其环结构包含 1-4 个杂原子的 3- 至 10- 元环结构，更优选为 3- 至 7- 元环。杂环也可以是多环。杂环基包括例如噻吩、噻蒽、呋喃、吡喃、异苯并呋喃、色烯、呫吨、吩噁噻 (phenoxathiin)、吡咯、咪唑、吡唑、异噻唑、异噁唑、吡啶、吡嗪、嘧啶、哒嗪、吲哚嗪、异吲哚、吲哚、吲唑、嘌呤、喹嗪、异喹啉、喹啉、酞嗪、萘啶、喹喔啉、喹唑啉、噌啉、蝶啶、咔唑、咔啉、菲啶、吖啶、嘧啶、菲咯啉、吩嗪、吩砒嗪、吩噻嗪、呋咱、吩噁嗪、吡咯烷、氧杂环戊烷、硫杂环戊烷、噁唑、哌啶、哌嗪、吗啉、内酯类、内酰胺类如氮杂环丁烷酮 (azetidinone) 和吡咯烷酮、磺内酰胺类、磺内酯类等。该杂环环可以在一个或多个位置上被上述取代基所取代，所述的取代基例如卤素、烷基、芳烷基、链烯基、炔基、环烷基、羟基、氨基、硝基、巯基、亚氨基、酰氨基、膦酸酯、次膦酸酯、羰基、羧基、甲硅烷基、醚、烷硫基、磺酰基、酮、醛、酯、杂环基、芳族或杂芳族基团、$-CF_3$、-CN 等。

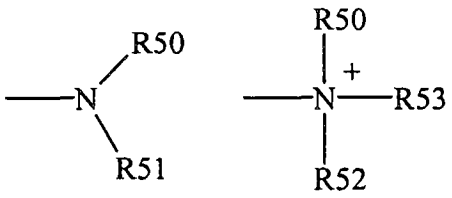
[0252] 术语“多环基”或“多环基团”是指其中两个或多个碳由两个毗邻环共有的两个或多个环（例如，环烷基、环烯基、环炔基、芳基和 / 或杂环基），例如，所述的环为“稠合的环”。通过非毗邻原子进行连接的环被称为“桥连”环。所述多环的每一个环可以被上述该类取代

基所取代，所述的取代基例如卤素、烷基、芳烷基、链烯基、炔基、环烷基、羟基、氨基、硝基、巯基、亚氨基、酰氨基、膦酸酯、次膦酸酯、羰基、羧基、甲硅烷基、醚、烷硫基、磺酰基、酮、醛、酯、杂环基、芳族或杂芳族基团、$-CF_3$、-CN 等。

[0253] 本文所用的术语“硝基”是指 $-NO_2$；术语“卤素”代表 -F、-Cl、-Br 或 -I；术语“巯基”是指 -SH；术语“羟基”是指 -OH；术语“磺酰基”是指 $-SO_2-$。

[0254] 术语“胺”和“氨基”在现有技术中是公认的并且是指未被取代和被取代的胺，例如可以用下面的通式来进行表示的基团：

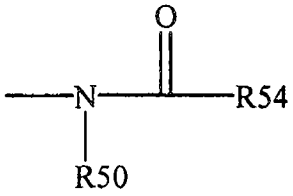
[0255]



[0256] 其中 R50、R51 和 R52 彼此独立地表示氢、烷基、链烯基、$-(CH_2)_m-R61$，或者 R50 和 R51 与它们所连接的 N 原子一起形成在环结构中具有 4-8 个原子的杂环；R61 表示芳基、环烷基、环烯基、杂环或多环；m 为 0 或 1-8 的整数。在某些实施方案中，R50 或 R51 中仅有一个可以是羰基，例如，R50、R51 和氮不能一起形成酰亚胺。在其它一些实施方案中，R50 和 R51（以及任选的 R52）各自独立地表示氢、烷基、链烯基或 $(CH_2)_m-R61$。因此，术语“烷基胺”包括具有与之相连的被取代或未被取代的烷基的上面所定义的胺，即 R50 和 R51 中至少一个是烷基。

[0257] 术语“酰基氨基”在现有技术中是公认的并且是指可以用下面的通式来进行表示的基团：

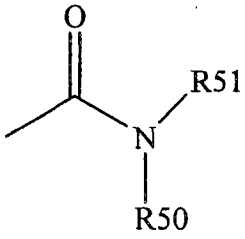
[0258]



[0259] 其中 R_{50} 如上文所定义，R_{54} 代表氢、烷基、链烯基或 $-(CH_2)m-R_{61}$，其中 m 和 R_{61} 如上文所定义。

[0260] 术语“酰氨基”在现有技术中被公认为氨基 - 取代的羰基并且包括可以用下面的通式来进行表示的基团：

[0261]



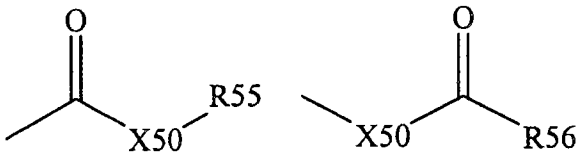
[0262] 其中 R50 和 R51 的定义如上所述。在本发明中，酰胺的某些实施方案不包括可能不稳定的酰亚胺类。

[0263] 术语“烷硫基”是指具有与其相连的硫基团的上面所定义的烷基。在某些实施方

案中，“烷硫基”部分是用 -S- 烷基、-S- 链烯基、-S- 炔基和 $-S-(CH_2)_m-R61$ 中的一种来进行表示的，其中 m 和 R61 的定义如上所述。典型的烷硫基包括甲硫基、乙硫基等。

[0264] 术语“羧基”在现有技术中是公认的并且包括用下面的通式来进行表示的该类基团：

[0265]

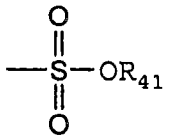


[0266] 其中 X50 为键或表示氧或硫，R55 和 R56 表示氢、烷基、链烯基、$-(CH_2)_m-R61$ 或可药用的盐，R56 表示氢、烷基、链烯基或 $-(CH_2)_m-R61$，其中 m 和 R61 的定义如上所述。其中 X50 为氧且 R55 或 R56 不为氢，该式表示“酯”。其中 X50 为氧，且 R55 的定义如上所述，所述基团在本文中被称为羧基，并且当 R55 为氢时，该式特别表示“羧酸”。在 X50 为氧并且 R56 为氢的情况中，该式表示“甲酸酯”。一般而言，在上式中的氧原子被硫代替的情况中，该式表示“硫羟羰基 (thiolcarbonyl)”。在 X50 为硫并且 R55 或 R56 不为氢的情况中，该式表示“硫羟酸酯 (thiolester)”。在 X50 为硫并且 R55 为氢的情况中，该式表示“硫羟羧酸 (thiolcarboxylic acid)”。在 X50 为硫并且 R56 为氢的情况中，该式表示“硫羟甲酸酯 (thiolformate)”。另一方面，在 X50 为键并且 R55 不为氢的情况中，上式表示“酮”基团。在 X50 为键并且 R55 为氢的情况中，上式表示“醛”基团。

[0267] 本文所用的术语“烷氧基”是指具有与其相连的氧基团的上面所定义的烷基。典型的烷氧基包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、叔 - 丁氧基等。“醚”是通过氧共价连接的两个烃。因此，使得烷基成为醚或者类似于烷氧基的烷基的取代基例如可以用 -O- 烷基、-O- 链烯基、-O- 炔基、$-O-(CH_2)_m-R_8$ 中的一种来进行表示，其中 m 和 R_8 如上所述。

[0268] 术语“磺酸酯”在现有技术中是公认的并且包括可以用下面通式表示的基团：

[0269]



[0270] 其中 R_{41} 为电子对、氢、烷基、环烷基或芳基。

[0271] 术语三氟甲磺酰基 (trifyl)、甲苯磺酰基、甲磺酰基和九氟正丁磺酰基 (nonaflyl) 在现有技术中是公认的，分别是指三氟甲磺酰基、对 - 甲苯磺酰基、甲磺酰基和九氟丁磺酰基。术语三氟甲磺酸酯、甲苯磺酸酯、甲磺酸酯和九氟正丁磺酸酯 (nonaflate) 在现有技术中是公认的并且分别是指三氟甲磺酸酯、对 - 甲苯磺酸酯、甲磺酸酯和九氟丁磺酸酯官能团和包含所述基团的分子。

[0272] 术语“氨基甲酰基”是指 -O(C = O)NRR′，其中 R 和 R′ 独立为 H、脂族基团、芳基或杂芳基。

[0273] 术语“烷基氨基”是指 -NHR，其中 R 是烷基。

[0274] 术语“二烷基氨基”是指 -NRR′，其中 R 和 R′ 都是烷基。

[0275] 术语“羟基烷基”是指 -R-OH，其中 R 是脂族基团。

[0276] 术语“氨基烷基”是指 $-R-NH_2$，其中 R 是脂族基团。

[0277] 术语“烷基氨基烷基”是指 -R-NH-R′ ，其中 R 和 R′ 都是脂族基团。

[0278] 术语“二烷基氨基烷基”是指 -R-N(R′)-R″ ，其中 R、R′ 和 R″ 是脂族基团。

[0279] 术语“芳基氨基烷基”是指 -R-NH-R’，其中 R 是脂族基团，R′ 是芳基。

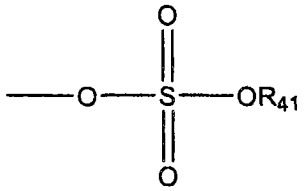
[0280] 术语“氧代”是指羰基氧 (= O)。

[0281] 术语“硫代”是指羰基硫 (= S)。

[0282] 缩写 Me、Et、Ph、Tf、Nf、Ts、Ms 分别表示甲基、乙基、苯基、三氟甲磺酰基、九氟丁磺酰基、对 - 甲苯磺酰基和甲磺酰基。在 Journal ofOrganic Chemistry 各卷第一期中给出了本领域普通有机化学家所用缩写的更全面的列表 ;这种列表通常以标题为“标准缩写列表 (Standard List ofAbbreviations)”的表的形式被列出。在所述列表中所包含的缩写以及本领域普通有机化学家所用的所有缩写在这里都被引入作为参考。

[0283] 术语“硫酸酯”在现有技术中是公认的并且包括可以用下面通式所表示的基团 :

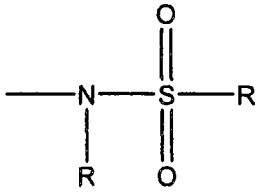
[0284]



[0285] 其中 R_{41} 如上文所定义。

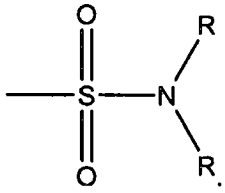
[0286] 术语“磺酰基氨基”在现有技术中是公认的并且包括可以用下面的通式表示的基团 :

[0287]



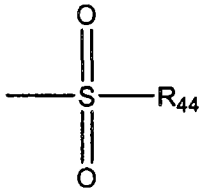
[0288] 术语“氨磺酰基”在现有技术中是公认的并且包括可以用下面的通式表示的部分 :

[0289]



[0290] 本文所用的术语“磺酰基”是指可以用下面的通式表示的基团 :

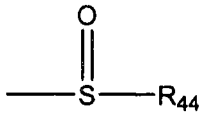
[0291]



[0292] 其中 R_{44} 选自下列基团 :氢、烷基、链烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基。

[0293] 本文所用的术语“亚砜基 (sμLfoxido)”是指可以用下面的通式表示的基团 :

[0294]



[0295] 其中 R_{44} 选自下列基团：氢、烷基、链烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳烷基或芳基。

[0296] “硒基烷基”是指具有与其相连的被取代的硒基的烷基。可以在所述烷基上被取代的“硒基醚”的实例选自 -Se- 烷基、-Se- 链烯基、-Se- 炔基和 $-Se-(CH_2)_m-R_7$ 中的一种，m 和 R_7 的定义如上所述。

[0297] 可以对链烯基和炔基进行相似的取代，从而得到例如氨基链烯基、氨基炔基、酰氨基链烯基、酰氨基炔基、亚氨基链烯基、亚氨基炔基、硫代链烯基、硫代炔基、羰基取代的链烯基或炔基。

[0298] 当在任何结构中出现一次以上时，本文所用的各种表达（例如，烷基、m、n 等）的定义独立于其在相同结构中任何其他地方的定义。

[0299] 应当理解的是，“取代”或“被 .... 取代的”包括隐含的意义，前提是该类取代与被取代原子和取代基的化合价相一致，并且该取代可以产生稳定的化合物，例如，其不能自动进行转化，如通过重排、环化、消除等来进行转化。

[0300] 本文所用的术语“被取代的”包括有机化合物所有允许的取代基。在广义上，该允许的取代基包括有机化合物无环和环状、支链和直链的碳环和杂环、芳族和非芳族取代基。取代基的实例包括例如本文上面所述的这些取代基。对于适宜的有机化合物而言，该可允许的取代基可以是一个或多个并且可以相同或不同。对于本发明的目的而言，杂原子如氮可以具有氢取代基和 / 或本文所述有机化合物任何可允许的满足该杂原子的化合价要求的取代基。本发明不会以任何方式受到有机化合物可允许取代基的限制。

[0301] 本文所用的短语“保护基团”是指保护可能会发生反应的官能团避免发生不希望的化学转化的临时取代基。此类保护基团的实例分别包括羧酸的酯、醇的甲硅烷基醚以及醛和酮的缩醛和缩酮。对保护基团化学领域已经进行了综述 (Greene, T.W. ;Wuts, P.G.M. 有机合成中的保护基团 (Protective Groups in Organic Synthesis)，第 2 版 ; Wiley :纽约，1991)。本发明化合物被保护的形式也被包括在本发明的范围内。

[0302] 本发明的某些化合物可以以特定的几何或立体异构体形式存在。本发明包括所有此类化合物，包括顺式 - 和反式 - 异构体、R- 和 S- 对映异构体、非对映异构体、(D)- 异构体、(L)- 异构体、其外消旋混合物及其其它混合物，它们也都包含在本发明的范围内。在取代基如烷基中可以存在另外的不对称碳原子。所有此类异构体及其混合物也都包含在本发明中。

[0303] 例如，如果希望获得本发明化合物特定的对映异构体，则可以通过不对称合成或通过用手性助剂进行衍生化（其中对所得的非对映异构体混合物进行分离，并将该辅助基团裂解从而得到所需的纯对映异构体）来对其进行制备。或者，在所述的分子包含碱性官能团（如氨基）或酸性官能团（如羧基）的情况中，可以用适宜的光学活性的酸或碱形成非对映异构的盐，然后用本领域众所周知的分级结晶或色谱方法对由此形成的非对映异构体进行拆分，随后回收纯对映异构体。

[0304] 所考虑的上述化合物的等同物包括与其相当并且具有相同通性的化合物，其中可以对其取代基进行一种或多种简单的修饰，该修饰不会对所述化合物与 σ 受体的结合效

率产生不利影响。一般而言，本发明化合物可以采用易于获得的起始材料、试剂和常规合成方法，根据一般反应流程（例如下述反应流程）中所述的方法来进行制备，或者可以采用其自身修饰来进行制备。在这些反应中，还可以对其进行本身已知但是在这里没有提及的修饰。

[0305] 本文所用的术语“个体”是指作为治疗、观察和／或实验目标的动物，通常为哺乳动物或人。当该术语与化合物或药物的给药联合使用时，则该个体是所述化合物或药物治疗、观察和／或给药的目标。

[0306] 本文所用的术语“治疗有效量”是指可以在细胞培养物、组织系统、动物或人体内引起生物学或医学响应的活性化合物或药学成分的量，该响应是研究者、兽医、临床医师或主治医师所寻求的，所述响应包括被治疗疾病、病症或症状的缓解。在本发明中，该量将足以与细胞中的Bcl-2结合并且可以抑制至少部分该蛋白的抗细胞凋亡活性。该量足以为患者提供治疗作用，或者可以提高被治疗的细胞对其它抗癌剂治疗的敏感度。

[0307] 术语“组合物”包括含有特定量的特定成分的产品以及由特定量的特定成分的组合直接或间接产生的产品。

[0308] 术语“可药用的载体”是指可用于制备化合物的所需剂型的介质。可药用的载体可以包括一种或多种溶剂、稀释剂或其它液体介质；分散或混悬助剂；表面活性剂；等渗剂；增稠剂或乳化剂；防腐剂；固体粘合剂；润滑剂等。Remington′ s Pharmaceutical Sciences（雷明顿药学实践），第15版，E.W.Martin(Mack Publishing Co.，Easton，Pa.，1975)和药用赋形剂手册(Handbook of Pharmaceutical Excipients)，第3版，A.H.Kibbe编辑(American Pharmaceutical Assoc.2000)公开了用于制备药物组合物的各种载体和可用于其制备的已知技术。

[0309] 本文所用的短语“胃肠外给药”和“胃肠外给予”是指除肠内和局部给药方式之外的给药方式，通常是通过注射进行给药，并且非限制性地包括静脉内、肌内、动脉内、鞘内、囊内、眼眶内、心内、真皮内、腹膜内、经气管、皮下、表皮下、关节内、包膜下、蛛网膜下、椎管内和胸骨内注射和输入。

[0310] 本文所用的短语“全身给药”、“全身给予”、“外周给药”和“外周给予”是指将化合物、药物或其它物质除直接给药于Bcl介导的疾病的部位之外的给药，从而使得所述的物质进入患者的循环，从而进行代谢和其它相似过程，例如，皮下给药。

[0311] 本文所用的术语“治疗有效量”是指化合物、物质或含有本发明化合物的组合物的量，在可用于任何医学治疗的合理益处／风险比的情况下，所述量能够在动物的至少一种细胞亚群中产生某些需要的治疗作用。

[0312] 本文所用的短语“可药用的”指的是在合理医学判断的范围内，适用于与人类和动物的组织进行接触而不会产生过量的毒性、刺激、变应性反应或其它问题或并发症的并具有合理益处／风险比的这些化合物、物质、组合物和／或剂型。

[0313] 本文所用的短语“可药用的载体”是指可药用的物质、组合物或介质，如液体或固体填充剂、稀释剂、赋形剂、制造助剂（例如，润滑剂、滑石粉、硬脂酸镁、硬脂酸钙或硬脂酸锌或硬脂酸），或在将目标化合物从一个器官或机体的一部分携带或转运到另一个器官或机体的另一部分时所涉及的溶剂包封物质。各载体在与该制剂的其它成分在可相容的意义上必须是“可接受的”并且不会对患者产生损害。一些可作为可药用载体的物质的实例

包括：(1) 糖类，如乳糖、葡萄糖和蔗糖；(2) 淀粉类，如玉米淀粉和马铃薯淀粉；(3) 纤维素及其衍生物，如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和乙酸纤维素；(4) 粉状黄蓍胶；(5) 麦芽；(6) 明胶；(7) 滑石粉；(8) 赋形剂，如可可豆脂和栓剂蜡类；(9) 油类，如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和豆油；(10) 二醇类，如丙二醇；(11) 多元醇类，如甘油、山梨醇、甘露醇和聚乙二醇；(12) 酯类，如油酸乙酯和月桂酸乙酯；(13) 琼脂；(14) 缓冲剂，如氢氧化镁和氢氧化铝；(15) 藻酸；(16) 无热原的水；(17) 等渗的盐水；(18) 林格氏溶液；(19) 乙醇；(20)pH 缓冲溶液；(21) 聚酯类、聚碳酸酯类和 / 或聚酐类；和 (22) 用于药物制剂的其它无毒的可相容的物质。

[0314] 术语“Bcl 介导的疾病”和“由表达 Bcl 蛋白的细胞介导的疾病”是指 Bcl 蛋白在其中起作用的病理状态和疾病病症。此类作用可以直接与病理状态相关，或者可以与病理状态间接相关。此类疾病的共同特征为它们可以通过抑制 Bcl 蛋白的活性或功能或与之相关的活性或功能而加以改善。

[0315] 本文所用的术语“Bcl”和“Bcl 蛋白”应当包括抗细胞凋亡蛋白 Bcl-2、Bcl-w、Mcl-1、Bcl-XlL、Al、Bfl1、Bcl-B、BOO/DIVA 的 Bcl-2 亚科的一种或多种及其同系物。

[0316] 杂环化合物的合成

[0317] 本发明的异噁唑烷化合物可以采用硝酮和烯烃之间的 [3+2] 环加合反应进行制备。所述硝酮底物和烯烃可以含有适用于化学衍生化并随后进行异噁唑烷核合成的官能团。在某些情况下，可以向反应物中加入路易酸。在优选的实施方案中，该路易酸为 $Ti(Oi\text{-}Pr)_4$。在某些情况下，该反应混合物可以进行微波照射。通常，目标反应在液体反应介质中进行，但是也可以在固体载体上进行。该反应可以在非质子溶剂中进行，优选各反应成分在其中基本上溶解的溶剂。适当的溶剂包括醚类，例如乙醚、1,2- 二甲氧基乙烷、二甘醇二甲醚、叔丁基甲醚、四氢呋喃等；卤化溶剂，例如氯仿、二氯甲烷、二氯乙烷、氯代苯、四氯化碳等；脂肪族或芳族烃溶剂，例如苯、二甲苯、甲苯、己烷、戊烷等；酯类和酮类，例如乙酸乙酯、丙酮和 2- 丁酮；极性非质子溶剂，例如乙腈、二甲基亚砜、二甲基甲酰胺、吡啶等；或两种或多种溶剂的组合。该反应可以在多种温度下进行。在某些情况下，该环加合反应可以采用与固体载体连接的底物进行。异噁唑烷核合成后，该异噁唑烷化合物可以本领域中已知的各种官能化反应进行衍生化。具有代表性的实例包括钯与链烯基氯化物或芳基卤化物的偶合反应、氧化反应、还原反应、采用亲核试剂的反应、采用亲电子试剂的反应、周环反应、保护基团的装配、保护基团除去等。

[0318] 如上所述，本发明化合物的某些实施方案可以包含碱性官能团，例如氨基或烷基氨基，因此，它们能够与可药用酸形成可药用盐。在这方面，术语“可药用盐”是指本发明化合物相对无毒的无机酸和有机酸加成盐。这些盐可以在给药介质或剂型制造过程中在原位进行制备，或者可以通过独立地将游离碱形式的本发明的纯化的化合物与适宜的有机酸或无机酸进行反应，并在随后的纯化中将由此形成的盐分离出来进行制备。典型的盐包括氢溴酸盐、盐酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、硝酸盐、乙酸盐、戊酸盐、油酸盐、棕榈酸盐、硬脂酸盐、月桂酸盐、苯甲酸盐、乳酸盐、磷酸盐、甲苯磺酸盐、柠檬酸盐、马来酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、萘二甲酸盐 (napthylate)、甲磺酸盐、葡糖酸盐、乳糖酸盐和月桂磺酸盐等。(参见，例如 Berge 等 . (1977)“药用盐 (Pharmaceutical Salts)”，J. Pharm. Sci 66 : 1-19)。

[0319] 目标化合物可药用的盐包括所述化合物的常规无毒的盐或季铵盐，例如，得自无毒有机酸或无机酸的盐。例如，此类常规无毒盐包括这些得自下列酸的盐：无机酸如盐酸、氢溴酸、硫酸、氨基磺酸、磷酸、硝酸等；有机酸如乙酸、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、棕榈酸、马来酸、羟基马来酸、苯乙酸、谷氨酸、苯甲酸、水杨酸 (salicyclic)、对氨基苯磺酸、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、羟乙磺酸 (isothionic acid) 等。

[0320] 在另一些情况中，本发明的化合物可包含一个或多个酸性官能团，并且因此可以与可药用的碱形成可药用的盐。在这些情况中，术语“可药用的盐”指的是本发明化合物相对无毒的无机碱和有机碱加成盐。这些盐同样可以在给药介质中或者在剂型制备过程中在原位进行制备，或者可以通过独立地将游离酸形式的纯化的化合物与适宜的碱进行反应而制备，所述碱如可药用金属阳离子的氢氧化物、碳酸盐或碳酸氢盐、氨、可药用的有机伯、仲或叔胺。典型的碱金属或碱土金属盐包括锂、钠、钾、钙、镁和铝盐等。用于形成碱加成盐的典型的有机胺包括乙胺、二乙胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌嗪等。（参见，例如，Berge 等，同上）

[0321] 生物学活性实验

[0322] 下列体外结合和细胞实验可以用于测定本发明化合物在细胞中与 Bcl-2 结合以及抑制 Bcl-2 功能的活性和特异性。

[0323] Bcl-2 结合实验

[0324] Bcl-2 和 Bcl-xL 结合可以采用各种已知的方法进行测定。一种此类实验为采用荧光偏振 (FP) 进行的敏感和定量的体外结合实验，该方法如下列文献所述：细胞可渗透的 Bcl-2 结合肽：一种肿瘤细胞中细胞凋亡诱导的化学方法 (Cell permeable Bcl-2 binding peptides：a chemical approach toapoptosis induction in tumor cells)。Cancer Res. 2000，60，1498-1502)。

[0325] 细胞基实验

[0326] 对本发明的异噁唑烷化合物在 Bcl-2 蛋白过度表达的癌细胞中抑制细胞存活的性能进行了测定。当 RL- 细胞暴露于本发明的异噁唑烷化合物时，所述的抑制剂在 Alamar 蓝细胞毒性 (cytoxicity) 试验中表现出剂量依赖性的杀细胞活性。当使 Pancl 细胞暴露于本发明的异噁唑烷化合物和喜树碱的组合时，该抑制剂在碘化丙啶 (propidium iodide) 排除细胞存活试验中表现出剂量依赖性的协同杀细胞活性。

[0327] 药用组合物

[0328] 在另一方面，本发明提供了可药用的药物组合物，它包含用一种或多种可药用载体（添加剂）和 / 或稀释剂配制的治疗有效量的一种或多种上述化合物。如在下面详细讨论的那样，本发明的药物组合物可以被特定地制备为用于给药的固体或液体形式，包括这些适于下面给药的形式：(1) 口服给药，例如，液体药剂（水性或非水性溶液或混悬液）、片剂（例如，目标在于用于颊、舌下和全身吸收的片剂）、大药丸、粉末剂、颗粒剂、应用于舌的糊剂；(2) 胃肠外给药，例如，通过皮下、肌内、静脉内或硬膜外注射来进行给药，例如以无菌溶液或混悬液或缓释制剂的形式来进行给药；(3) 局部应用，例如，以乳膏、软膏或控释贴剂或应用于皮肤的喷雾的形式来进行应用；(4) 阴道内或直肠给药，例如以阴道栓、乳膏或泡沫的形式进行给药；(5) 舌下给药；(6) 眼给药；(7) 经皮给药；(8) 鼻给药；(9) 肺给

药；或 (10) 鞘内给药。

[0329] 本发明的制剂包括这些适用于口服、鼻、局部（包括颊和舌下）、直肠、阴道和 / 或胃肠外给药的制剂。这些制剂可以方便地以单位剂型的形式存在并且可以以药学领域众所周知的任何方法来进行制备。可以与载体物质结合从而制得一种单一剂型的活性成分的数量取决于被治疗的主体、特定的给药方式。可以与载体物质结合从而制得单一剂型的活性成分的量通常为所述化合物能够产生治疗作用的量。一般而言，在 100％单位中，这些量的范围为约 0.1％至约 99％的活性成分，优选为约 5％至约 70％，最优选为约 10％至约 30％。

[0330] 制备这些制剂或组合物的方法包括使本发明的化合物与所述的载体和任选的一种或多种辅助成分结合的步骤。一般而言，这些制剂是通过将本发明的化合物与液体载体或微粉化的固体载体或它们两者一起均匀、密切混合进行制备，然后，如果需要的话，将该产品成型。

[0331] 适用于口服给药的本发明的制剂可以为下列形式：胶囊、扁囊剂、丸剂、片剂、锭剂（可以采用矫味基质，通常为蔗糖和阿拉伯胶或黄蓍胶）、粉末剂、颗粒剂或在水性或非水性液体中的溶液或混悬液、水包油或油包水乳剂、酏剂或糖浆、软锭剂（使用惰性基质，如明胶和甘油、蔗糖和阿拉伯胶）和 / 或漱口剂等，其各自包含预定量的本发明化合物作为活性成分。本发明的化合物还可以以大丸剂、干糖浆剂或糊剂的形式进行给药。

[0332] 在用于口服给药的本发明固体剂型（胶囊、片剂、丸剂、糖锭剂、粉末剂、颗粒剂、软胶囊 (trouches) 等）的情况中，将所述的活性成分与一种或多种可药用载体如柠檬酸钠或磷酸二钙和 / 或下面物质中的任何一种进行混合：(1) 填充剂或膨胀剂，如淀粉类物质、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和 / 或硅酸；(2) 粘合剂，例如，羧甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和 / 或阿拉伯胶；(3) 湿润剂，如甘油；(4) 崩解剂，如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠；(5) 溶液阻滞剂，如石蜡；(6) 吸收促进剂，如季铵化合物和表面活性剂，如波洛沙姆和月桂基硫酸钠；(7) 润湿剂，例如鲸蜡醇、甘油单硬脂酸酯和非离子表面活性剂；(8) 吸收剂，如高岭土和皂土；(9) 润滑剂，如滑石粉、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠、硬脂酸锌、硬脂酸钠、硬脂酸以及其混合物；(10) 着色剂；和 (11) 控制释放的物质，如交联聚维酮或乙基纤维素。在胶囊、片剂和丸剂的情况中，所述的药物组合物还可以含有缓冲剂。使用诸如乳糖 (lactose) 或乳糖类 (milk sugars) 以及高分子量聚乙二醇等赋形剂，相似类型的固体组合物也可以被用作软和硬壳明胶胶囊中的填充剂。

[0333] 片剂可以通过任选与一种或多种辅助成分一起进行压制或模塑来进行制备。压制片可以用粘合剂（例如，明胶或羟丙基甲基纤维素）、润滑剂、惰性稀释剂、防腐剂、崩解剂（例如，羟乙酸淀粉钠或交联羧甲基纤维素钠）、表面活性剂或分散剂来进行制备。模塑片可以在适宜的机器中通过对用惰性稀释剂润湿了的粉状化合物的混合物进行模塑来进行制备。

[0334] 本发明药物组合物的片剂和其它固体剂型，如糖锭剂、胶囊、丸剂和颗粒剂可以任选在上面划有刻痕或者可以用包衣和壳（如药物制剂领域众所周知的肠包衣和其它包衣）来对其进行制备。它们还可以被制备为可以使得其中活性成分缓慢或受控释放的形式，例如可以采用用于提供所需释放性能的各种比例的羟丙基甲基纤维素、其它聚合物基质、脂质体和 / 或微球来进行制备。它们可以被制备为迅速释放的形式，例如，可以为冷冻干燥形

式。例如可以通过下列方法灭菌：用截留细菌的滤器进行过滤，或者向无菌固体组合物中加入灭菌剂，该组合物在使用前可以被溶解于无菌水或其它一些可注射无菌基质中。这些组合物还可以任选含有遮光剂，并且可以被制备为仅在或者优选在胃肠道的某些部位任选以延迟方式释放所述活性成分的组合物。可以使用的包埋组合物的实例包括高分子物质和蜡类。所述的活性成分还可以为微囊形式，如果适宜的话，可以含有一种或多种上述赋形剂。

[0335] 用于本发明化合物口服给药的液体剂型包括可药用的乳剂、微乳、溶液、混悬液、糖浆和酏剂。除所述的活性成分外，该液体剂型还可以含有本领域常用的惰性稀释剂，例如，水或其它溶剂、增溶剂和乳化剂，如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苄醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、油类（特别是棉籽油、花生油、玉米油、胚油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油）、甘油、四氢呋喃醇、聚乙二醇和脱水山梨醇的脂肪酸酯以及其混合物。

[0336] 除惰性稀释剂外，口服组合物还可以含有辅助剂，如润湿剂、乳化剂和混悬剂、甜味剂、矫味剂、着色剂、香味剂和防腐剂。

[0337] 除所述的活性化合物外，该混悬液还可以含有混悬剂，例如，乙氧基化异硬脂醇、聚氧乙烯山梨醇和脱水山梨醇酯类、微晶纤维素、偏氢氧化铝、皂土、琼脂和黄蓍胶以及其混合物。

[0338] 适于胃肠外给药的本发明的药物组合物含有一种或多种本发明化合物以及一种或多种可药用的无菌的等渗的水性或非水性溶液、分散体、混悬液或乳剂，或者可以为无菌粉末，该粉末可以在使用前被重构到可注射的无菌溶液或分散体中，其可以含有糖类、醇类、抗氧剂、缓冲剂、抑菌剂、可以使得所述制剂与预定的接受者的血液等渗的溶质或混悬剂或增稠剂。

[0339] 可用于本发明药物组合物的适宜的水性或非水性载体的实例包括水、乙醇、多元醇（如甘油、丙二醇、聚乙二醇等）及其适宜的混合物、植物油如橄榄油、可注射的有机酯类如油酸乙酯。例如可以通过使用包衣材料如卵磷脂或者在分散体的情况中通过维持所需的粒度以及通过使用表面活性剂来维持适宜的流动性。

[0340] 这些组合物还可以含有某些辅助剂，如防腐剂、润湿剂、乳化剂和分散剂。通过加入各种抗细菌和抗真菌剂如尼泊金酯 (paraben)、氯丁醇、苯酚、山梨酸等来确保可以防止微生物对所述化合物的影响。还可以在所述的组合物中含有等渗剂，如糖类、氯化钠等。此外，可以通过含有延迟吸收的物质如单硬脂酸铝和明胶来延长可注射药物形式的吸收。

[0341] 在某些情况中，为了延长药物的作用，可以减缓药物自皮下或肌内注射的吸收。这可以通过使用水溶性差的晶体或无定形材料的液体混悬液来实现。药物的吸收速率将取决于其溶出速率，而溶出速率又取决于晶体大小和晶形。或者，可以通过将药物溶解或混悬于油性介质中来延迟胃肠外给药的药物形式的吸收。

[0342] 可注射的储库形式可以通过将目标化合物在可生物降解的聚合物（如聚丙交酯-聚乙交酯）中形成微囊进行制备。根据药物与聚合物的比例以及所用特定聚合物的性质，可以控制药物的释放速率。其它可生物降解的聚合物的实例包括聚（原酸酯）和聚（酸酐）。可注射的储库制剂也可以通过将所述的药物包埋于与机体组织相容的脂质体或微乳中进行制备。

[0343] 用于本发明化合物的局部或经皮给药的剂型包括粉末、喷雾、软膏、糊剂、乳膏、洗剂、凝胶剂、溶液、贴剂和吸入剂。可以在无菌条件下将活性化合物与可药用的载体、防腐

剂、缓冲剂或可能需要的抛射剂混合。

[0344] 除本发明的活性成分外，所述的软膏、糊剂、乳膏和凝胶剂还可以含有赋形剂，如动物和植物脂肪、油类、蜡类、石蜡、淀粉、黄蓍胶、纤维素衍生物、聚乙二醇、硅酮类、皂土类、硅酸、滑石粉和氧化锌或其混合物。

[0345] 除本发明的化合物外，粉末剂和喷雾剂还可以含有赋形剂，如乳糖、滑石粉、硅酸、氢氧化铝、硅酸钙和聚酰胺粉末或这些物质的混合物。喷雾剂还可以含有常规抛射剂，例如氯氟烃类和挥发性的未被取代的烃类，如丁烷和丙烷。

[0346] 透皮贴剂具有可以使本发明化合物以受控形式传递给机体的额外优点。此类剂型可以通过将所述化合物溶解或分散于适宜的介质中进行制备。还可以用促吸收剂来增加所述化合物通过皮肤的通量。可以通过控速膜或者将所述的化合物分散于聚合物基质或凝胶中来控制此类通量的速率。

[0347] 用于直肠或阴道给药的本发明药物组合物的制剂可以为栓剂的形式，可以通过将一种或多种本发明化合物与一种或多种适宜的无刺激性的赋形剂或载体混合到一起进行制备，所述的赋形剂或载体包括例如可可豆脂、聚乙二醇、栓剂蜡或水杨酸酯，它们在室温下是固体，但是在体温下是液体，因此，它们能够在直肠或阴道腔内熔化，从而释放出所述的活性化合物。

[0348] 适用于阴道给药的本发明的制剂还包括含有本领域已知的适宜的此类载体的阴道栓、塞、乳膏、凝胶剂、糊剂、泡沫剂或喷雾制剂。

[0349] 眼用制剂、眼用软膏、粉末剂、溶液剂等也包含在本发明的范围之内。

[0350] 当本发明的化合物作为药物被给药于人和动物时，它们可以以其本身的形式或者药物组合物的形式进行给药，所述组合物含有例如 0.1 至 99％（更优选 10 至 30％）活性成分并且还含有可药用的载体。

[0351] 不管所选择的给药途径是什么，均可以采用本领域技术人员已知的常规方法将本发明的化合物（可以为适宜的水合物形式）和 / 或本发明的药物组合物制备成可药用的剂型。

[0352] 治疗方法和治疗

[0353] 本发明还提供了用于治疗和降低癌症的严重程度以及其它 Bcl 介导的疾病或病症的方法。

[0354] Bcl-2 抑制剂作为单一成分对多种癌细胞系具有对抗活性，包括但不限于乳癌 (US 2003/0119894，公开的 PCT 申请 WO 02/097053 和 WO02/13833)、淋巴瘤 (Nature(2005)435,677-681)、小细胞肺癌 (Nature(2005)435,677-681)、头颈癌（公开的 PCT 申请 WO 02/097053) 和白血病（公开的 PCT 申请 WO 02/13833)。

[0355] Bcl-2 抑制剂与其它抗癌成分以及放射联合应用显示能够对多种癌细胞系具有对抗活性，包括但不限于乳癌（与多烯紫杉醇联合，公开的 PCT 申请 WO 02/097053)、前列腺癌（与多烯紫杉醇联合，公开的 PCT 申请 WO02/097053)、头颈癌（与多烯紫杉醇联合，公开的 PCT 申请 WO 02/097053) 和非小细胞肺癌（与紫杉醇联合应用，Nature(2005)435，677-681)。除了前述联合应用的化疗外，Bcl-2 蛋白的小分子抑制剂与其它抗癌成分也具有协同作用，包括但不限于依托泊苷、阿霉素、顺铂、紫杉醇和放射疗法 (Nature(2005)435，677-681)。

[0356] 可以通过给予本发明的化合物和组合物进行治疗的癌症或肿瘤性疾病以及相关疾病包括但不限于表 1 中所列的疾病（对于该类疾病的综述可参见 :Fishman 等 .,1985, Medicine,第 2 版, J.B.Lippincott Co.,Philadelphia）：

[0357] 表 1

[0358]

癌症和肿瘤性疾病
白血病
急性白血病
急性淋巴细胞性白血病

急性髓细胞性白血病

成髓细胞性

前髓细胞性

粒-单核细胞

单核细胞性

红细胞白血病

慢性白血病

慢性髓细胞(粒细胞)性白血病

慢性淋巴细胞性白血病

真性红细胞增多症

淋巴瘤

何杰金氏病

非何杰金氏病

多发性骨髓瘤

[0359]

瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症

重链病

实体瘤

肉瘤和癌

纤维肉瘤

粘液肉瘤

脂肉瘤

软骨肉瘤

成骨肉瘤

脊索瘤

血管肉瘤

淋巴管肉瘤

淋巴管内皮肉瘤

滑膜瘤

间皮瘤

尤因氏瘤

平滑肌肉瘤

横纹肌肉瘤

结肠癌

胰腺癌

乳癌

卵巢癌

前列腺癌

鳞状上皮细胞癌

基底细胞癌

腺癌

汗腺癌

皮脂腺癌

[0360]

乳头状癌

乳头状腺癌

囊腺癌

髓样癌

支气管癌

肾细胞癌

肝细胞瘤

胆管癌

绒毛膜癌

精原细胞瘤

胚胎性癌

维尔姆斯瘤

宫颈癌

子宫癌

睾丸肿瘤

肺癌

小细胞肺癌

膀胱癌

上皮细胞癌

神经胶质瘤

星形细胞瘤

成神经管细胞瘤

颅咽管瘤

[0361]

室管膜瘤

松果体瘤

成血管细胞瘤

听神经瘤

少突神经胶质瘤

脑脊膜瘤

黑素瘤

成神经细胞瘤

成视网膜细胞瘤

[0362] 在优选的实施方案中，本发明化合物用于治疗癌症，包括但不限于淋巴瘤（优选滤泡性淋巴瘤、弥散性大 B- 细胞淋巴瘤、外膜细胞淋巴瘤或慢性淋巴细胞性白血病）、前列腺癌（更优选对激素不敏感的前列腺癌）、乳癌（优选雌激素受体阳性的）、成神经细胞瘤、结直肠癌、子宫内膜癌、卵巢癌、肺癌（优选小细胞肺癌）、肝细胞癌、多发性骨髓瘤、头颈癌或卵巢癌（优选生殖细胞性卵巢癌）。

[0363] 可以改变本发明药用组合物中活性成分的实际剂量水平，从而获得对于特定患者、组合物和给药方式而言可有效达到所需治疗响应但不会对患者产生毒性的活性成分的量。

[0364] 所选择的剂量水平将取决于许多因素，包括所用本发明特定化合物或其酯、盐或酰胺的活性、给药途径、给药时间、所用特定化合物的排泄或代谢速率、吸收速率和程度、治疗的持续时间、与所用特定化合物联用的其它药物、化合物和 / 或物质、被治疗患者的年龄、性别、体重、状况、一般健康以及之前的医疗史以及医学领域众所周知的类似因素。

[0365] 具有本领域普通技能的医师和兽医可以容易地确定并开出所需药物组合物的有效量。例如，医师或兽医可以在低于所需剂量的剂量水平上开始给予药物组合物中使用的

本发明化合物从而获得所需治疗作用，然后逐渐增加剂量直至获得所需的作用。

[0366] 一般而言，本发明化合物适宜的日剂量应当是可有效产生治疗作用的最低剂量的化合物量。该有效剂量通常将取决于上述因素。当用于所示的镇痛作用时，本发明化合物口服、静脉内、脑室内和皮下给药于患者的剂量通常为约 0.0001 至约 100mg/kg 体重 / 天。

[0367] 如果需要的话，可以通过在一天中以适宜的时间间隔分别给予二、三、四、五、六或更多个亚剂量来给予所述活性化合物的有效日剂量，任选以单位剂型给药。在一个实施方案中，每天给药一次。

[0368] 本发明的化合物可以以其本身的形式进行给药，或者可以与可药用的载体混合在一起进行给药，并且还可以与抗微生物成分如青霉素类、头孢菌素类、氨基糖甙类和糖肽类联合给药。因此，联合治疗包括将所述活性化合物以下列方式进行相继、同时和独立给药：第一次给药的治疗作用未完全消失时就进行随后的给药。

[0369] 与化疗或放疗联合治疗癌症

[0370] 在某些实施方案中，将一种或多种本发明的化合物与一种或多种抗癌的化疗剂联合应用治疗或预防癌症或肿瘤性疾病，所述的化疗剂包括但不限于甲氨蝶呤、紫杉酚、巯基嘌呤、硫鸟嘌呤、羟基脲、阿糖胞苷、环磷酰胺、异环磷酰胺、亚硝基脲、顺铂、卡铂、丝裂霉素、达卡巴嗪、丙卡巴肼 (procarbizine)、依托泊苷、泼尼松龙、地塞米松、阿糖胞苷 (cytarbine)、喜树碱 (campathecins)、博来霉素、多柔比星、伊达比星、柔红霉素、更生霉素、普卡霉素、米托蒽醌、天冬酰胺酶、长春碱、长春新碱、长春瑞滨、紫杉醇和多烯紫杉醇。在一个优选的实施方案中，将一种或多种本发明的化合物与一种或多种化疗剂或其它抗癌剂联合用于治疗或预防癌症或肿瘤性疾病，所述的物质包括但不限于这些表 2 中所列的物质。

[0371] 表 2

[0372]

化疗和其它抗癌剂	
放射:	γ-放射
烷化剂	
氮芥:	环磷酰胺
	异环磷酰胺
	曲磷胺
	苯丁酸氮芥
	雌莫司汀
	美法仑
亚硝基脲:	卡莫司汀(BCNU)
	洛莫司汀(CCNU)
烷基磺酸酯:	白消安
	苏消安
三氮烯类:	达卡巴嗪
含铂化合物:	顺铂
	卡铂
	奥沙利铂(Oxaplatin)
植物生物碱	

长春花属生物碱:	长春新碱
	长春碱
	长春地辛
	长春瑞滨
紫杉烷类:	紫杉醇
	多烯紫杉醇(Docetaxol)
DNA 拓扑异构酶抑制剂	
鬼臼毒素类 (Epipodophyllins):	依托泊苷
	替尼泊苷
	托泊替康
	9-氨基喜树碱
	伊立替康(campto irinotecan)
	克立那托
丝裂霉素类	
丝裂霉素 C	丝裂霉素 C
抗代谢物	
抗叶酸剂:	
DHFR 抑制剂:	甲氨蝶呤
	三甲曲沙
IMP 脱氢酶抑制剂:	霉酚酸
	噻唑呋林(Tiazofurin)
	利巴韦林
	EICAR

[0373]

核苷酸还原酶抑制剂:	羟基脲
	去铁敏
嘧啶类似物:	
尿嘧啶类似物	5-氟尿嘧啶
	氟尿苷
	去氧氟尿苷
	Ratitrexed
	卡培他滨
胞嘧啶类似物	阿糖胞苷(ara C)
	胞嘧啶阿糖胞苷
	氟达拉滨

[0374]

嘌呤类似物	巯基嘌呤
	硫鸟嘌呤
激素疗法:	
受体拮抗剂:	
抗雌激素	他莫昔芬
	雷洛昔芬
	甲地孕酮
LHRH 激动剂	戈舍瑞林
	乙酸亮丙瑞林
抗雄激素	氟他胺

比卡鲁胺

类视色素/Deltoids

维生素 D3 类似物: EB 1089

CB 1093

KH 1060

光动学疗法: 维替泊芬 (vertoporfin)

(BPD-MA)

酞菁染料

光敏剂 Pc4

脱甲氧基-竹红菌甲素 A

(2BA-2-DMHA)

[0375]

细胞活素类: 干扰素 α

干扰素 γ

肿瘤坏死因子

其它: 泼尼松龙

伊马替尼

沙利度胺

雷利度胺(Lenalidomide)

硼替佑米(Bortezomib)

吉西他滨

埃罗替尼(Erlotinib)

吉非替尼(Gefitinib)

索非替尼(Sorafenib)

Sutinib

异戊二烯化抑制剂:	洛伐他汀
多巴胺能神经毒素:	1-甲基-4-苯基吡啶鎓离子
细胞周期抑制剂:	星状孢子碱
放线菌素类:	放线菌素 D 更生霉素
博来霉素类物质:	博来霉素 A2 博来霉素 B2 培洛霉素

[0376]

蒽环类抗生素:	柔红霉素 多柔比星(阿霉素) 伊达比星 表柔比星 吡柔比星 佐柔比星 米托蒽醌
MDR 抑制剂:	维拉帕米
Ca^{2+} ATP 酶抑制剂:	毒胡萝卜素
抗体	阿瓦斯丁(Avastin) 艾比特思(Erbitux)

[0377]

B 细胞单克隆抗体(Rituxan)

[0378] 所述的化疗剂和/或放疗可以根据本领域众所周知的治疗方案来给药。对于本领域技术人员而言显而易见的是，化疗剂和/或放疗的给药取决于被治疗的疾病以及化疗剂和/或放疗对该疾病的已知的作用。同样，根据专业临床医师的常识，所述的治疗方案（例如，给药的剂量和时间）也可以根据所观察到的所给药的治疗成分（即抗肿瘤药或放射）对患者的作用和所观察到的所述疾病对所给予的治疗成分的响应来进行变化。

[0379] 同样，一般而言，本发明的化合物和化疗剂不必在相同的药用组合物中给药，可能因为它们具有不同的物理和化学特性，可能必需通过不同的途径来进行给药。例如，本发明的化合物可以通过静脉内给药以产生和维持良好的血液水平，而化疗剂可以通过口服给药。确定给药方式和确定是否适于在相同的药物组合物中进行给药（如果可能的话）是本领域技术人员的公知技能。最初的给药可以根据现有技术已知的已经确立的方案来进行，然后，根据所观察到的作用，本领域技术人员可以调整其剂量、给药方式和给药时间。

[0380] 化疗剂或放射的特定选择取决于主治医师的诊断以及其对该患者情况的判断和适宜的治疗方案。

[0381] 根据增生性疾病的性质、患者的状况以及被与本发明化合物联合给药（即在一个单一治疗方案内给药）的化疗剂和/或放射的实际选择，本发明的化合物、化疗剂和/或放射可以并行（例如，同时、基本同时或在相同的治疗方案内）或顺序给药。

[0382] 如果本发明的化合物和所述的化疗剂和/或放射不同时或基本不同时给药，则对于不同的肿瘤而言，本发明化合物和化疗剂和/或放射进行给药的最佳次序可以不同。因此，在某些情况中，可以首先给予本发明的化合物，然后给予化疗剂和/或放射；在其它情况中，也可以首先给予化疗剂和/或放射，然后给予本发明的化合物。或者，可以在单一治疗方案中重复这种交替给药。在对所治疗的疾病和患者的情况进行评估后，专业医师在自己的知识范围内可以很好地确定在治疗方案期间各治疗剂的给药次序和重复给药次数。例如，可以首先进行化疗剂和/或放射的给药，特别是如果它为细胞毒素药物时，然后，通过给予本发明的化合物来继续进行治疗，其后，在确定其有利的情况中，再进行化疗剂和/或放射的给药，并且如此重复进行至该治疗方案结束。

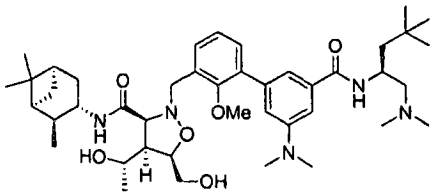
[0383] 因此，主治医师可以根据其经验和常识，在进行所述的治疗时，可以根据各患者的需要而修改各组分（治疗剂，即本发明的化合物、化疗剂或放射）的给药方案。

[0384] 例证

[0385] 通过参考下面的实施例，可以更容易地理解已经进行了一般性描述的本发明，这些实施例仅仅是为了对本发明的某些方面和实施方案进行说明，并不是要用其对本发明来进行限制。

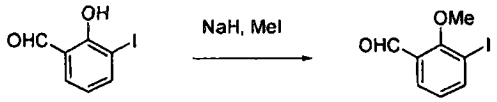
[0386] 实施例 1

[0387]



1

步骤 A

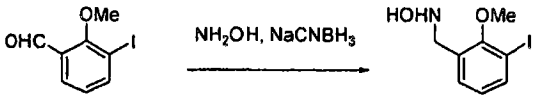


2 3

[0388] 于 0 ℃，向苯酚 2(750mg,3mmol,1eq) 的 DMF(5mL) 溶液中加入 NaH(130mg,3.6mmol,1.2eq)，随后加入 MeI(280μL,4.5mmol,1.5eq)。将反应混合物于室温下搅拌 24h，然后用水淬灭。将混合物用乙酸乙酯稀释，用水、然后用盐水洗涤 2 次。溶液经硫酸镁干燥，过滤并浓缩获得 790mg 粗品产物 3。收率 100%。

[0389] 步骤 B

[0390]



3 4

[0391] 醛 3(790mg,3.0mmol,1eq) 和盐酸羟胺 (250mg,3.6mmol,1.2eq) 溶于 THF/MeOH(3 ： 2,10mL)。加入水 (2mL)，采用 6N KOH 将 pH 调节至 9。反应混合物于室温下搅拌过夜。16h 后，加入 $NaBH_3CN$(380mg,6.07mmol,2eq)，随后加入甲基橙结晶。将 pH 调节至 2，在反应期间不断加入 1N HCl 从而保持宝石红色。搅拌 2h 后，加入另一份 $NaBH_3CN$(380mg,6.10mmol,2eq)。总共搅拌 16h 后，将反应混合物的 pH 调节至 7，加入 DCM。将混合物用水、盐水洗涤 2 次，然后经硫酸镁干燥。粗品产物经硅胶色谱纯化 (50-100% EtOAc/ 己烷) 获得 706mg 羟胺 4。收率 83%。

[0392] 步骤 C

[0393]

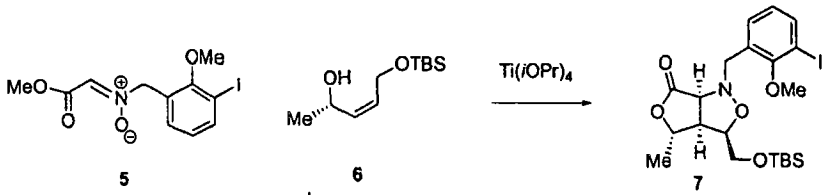


4 5

[0394] 将羟胺 4(700mg,2.5mmol,1eq) 和乙醛酸甲酯 (445mg,5.05mmol,2eq) 的苯 (15mL) 采用 Dean Stark 分离器于回流下加热过夜。真空除去过量的溶剂，获得的硝酮 5 以粗品形式直接用于下一步骤。

[0395] 步骤 D

[0396]



5 6 7

[0397] 将硝酮5(880mg,2.5mmol,1eq)、烯丙基醇6(820mg,3.80mmol,1.5eq)和$Ti(iOPr)_4$(1.1mL,3.8mmol,1.5eq)溶于甲苯(5mL),在微波中于120℃加热10分钟。将反应混合物用EtOAc(15mL)稀释,加入3-(二甲基氨基)-1,2-丙烷二醇(500μL)。搅拌2h后,加入EtOAc,将混合物用水、然后用盐水洗涤2次,经硫酸镁干燥,硅藻土过滤并真空浓缩获得油状物。粗品残留物经硅胶色谱纯化(20%己烷/EtOAc)获得575mg内酯7。收率43%。

[0398] 步骤E

[0399]



7 8

[0400] 向内酯7(225mg,42μmol)的THF(6mL)溶液中加入吡啶(2mL)和HF/吡啶(2mL)。将混合物于室温下搅拌4h,然后加入TMSOMe(8mL)。真空除去溶剂,粗品产物经硅胶色谱纯化(EtOAc)获得128mg的8,为白色泡沫状物。收率72%。

[0401] 步骤F

[0402]

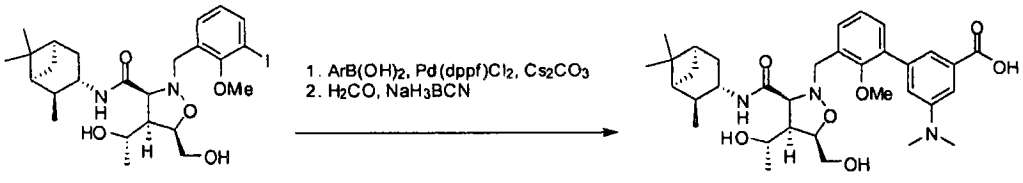


8 9

[0403] 向含有(+)-异松蒎胺(isopinocampheylamine)(110μL,0.61mmol,2eq)和DCM(2mL)的火焰干燥的10-mL圆底烧瓶加入三甲基铝(300μL,2M的己烷溶液,0.61mmol,2eq)。搅拌15分钟后,加入内酯8(128mg,0.31mmol,1eq)的DCM(4mL),将混合物于室温下搅拌过夜。反应物通过加入饱和的Rochelle盐水溶液(5mL)淬灭,将混合物快速搅拌2h。加入DCM,混合物用水、然后用盐水洗涤3次。溶液经硫酸镁干燥,过滤并真空浓缩获得油状物。粗品产物经硅胶色谱纯化(EtOAc)获得160mg的9。收率91%。

[0404] 步骤G

[0405]



9 10

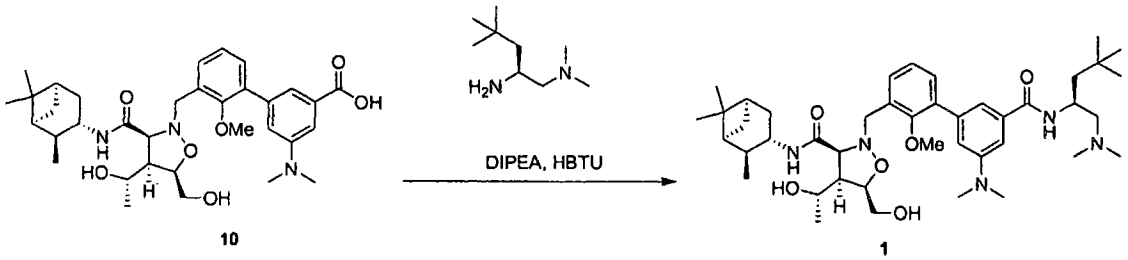
[0406] 将含有芳基碘化物9(2.0g,3.5mmol,1eq)、3-氨基-5-羧基苯基硼酸(1.2g,7.0mmol,2eq)、碳酸铯(3.5g,10mmol,3eq)、乙酸钾(300mg,3.5mmol,1eq)和Pd(dppf)Cl_2(300mg,0.35mmol,0.1eq)的烧瓶中充入氩气,加入DMSO(35mL)。将混合物于60℃加热18h,然后加入另外一份Pd(dppf)Cl_2(300mg,0.35mmol,0.1eq),继续加热另外18h。向反应

混合物中加入水 (300mL)，用 6N HCl 酸化直到水层的 pH 达到 4，用 DCM 萃取 (3×100mL)。合并的有机层经硫酸钠干燥，过滤并真空浓缩获得褐色油状物。

[0407] 将该粗品油状物溶于 MeOH(50mL)，采用 AcOH(1mL)、37％甲醛 (2mL，27mmol，8eq) 和 $NaBH_3CN$(600mg，10mmol，2.7eq) 处理。于室温下搅拌 2 小时后，将反应混合物在水 (300mL) 和 DCM(100mL) 之间分配，用 6N HCl 酸化直到水层的 pH 达到 4。分离各层，水层用 DCM 萃取 (3×80mL)。合并的有机层经硫酸钠干燥，过滤，采用 Et_3N(2mL) 处理，真空浓缩获得褐色油状物。油状物经硅胶色谱纯化 (5-7.5％ MeOH/DCM) 获得 1.34g 的 10，为褐色固体。收率 63％。

[0408] 步骤 H

[0409]

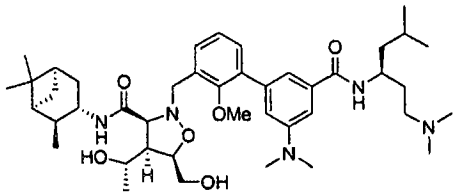


10 1

[0410] 将 10(300mg，0.5mmol，1eq) 的 DCM(10mL) 溶液采用 DIPEA(150μL，0.86mmol，1.8eq)、(S)-N^1，N^1，4，4-四甲基戊烷 -1，2-二胺 (120mg，0.74mmol，1.5eq) 和 HBTU(230mg，0.62mmol，1.3eq) 处理。于室温下搅拌过夜后，向混合物中加入水 (90mL)，用 DCM 萃取 (3×50mL)。有机相经硫酸钠干燥，过滤并真空浓缩获得褐色固体。该产物经硅胶色谱纯化 (5-10％ MeOH/DCM) 获得 161mg 的 1，为褐色固体。收率 44％。MS(ESI(+))m/z 750.91 $(M+H)^+$。

[0411] 实施例 2

[0412]

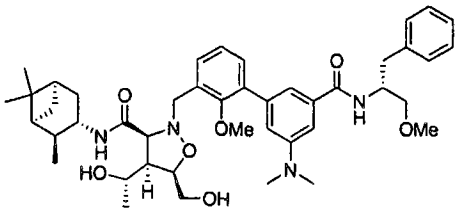


11

[0413] 化合物 11 根据实施例 1 所述方法合成，采用 (S)-N^1，N^1，1，5-三甲基己烷 -1，3-二胺代替 (S)-N^1，N^1，4，4-四甲基戊烷 -1，2-二胺。49％的收率。MS(ESI(+))m/z 376.23 $(M+2H)^{2+}$。

[0414] 实施例 3

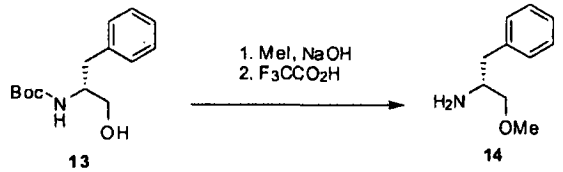
[0415]



12

[0416] 步骤 A

[0417]



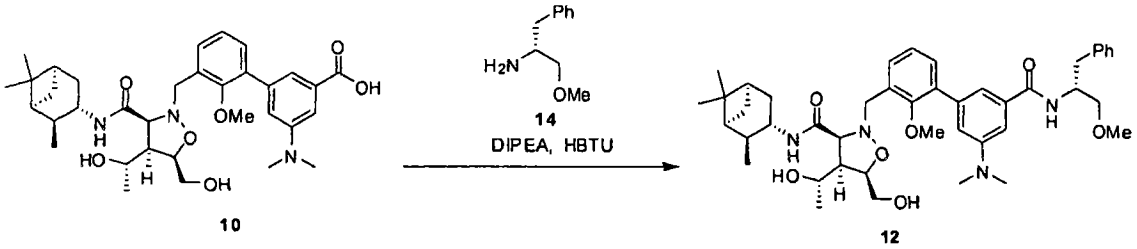
13 14

[0418] 向含有 Boc-D- 苯丙氨醇 13(100mg,0.4mmol,1eq) 和三乙基苄基氯化铵 (10mg,0.04mmol,0.1eq) 的烧瓶中加入 THF(4mL)、50% NaOH(3mL) 和 MeI(26μL,0.4mmol,1eq)。于室温下搅拌 72h,反应混合物用水 (30mL) 稀释,用 DCM 萃取 (3×20mL)。有机层经硫酸钠干燥,浓缩,经硅胶快速色谱纯化 (15% EtOAc/ 己烷),获得澄清的油状物 (ca.50mg,50%)。

[0419] 将该获得的油状物溶于三氟乙酸 (5mL) 并搅拌 2h。真空中除去上述酸,残留物与甲苯共蒸发,获得为澄清油状物的 27 的三氟乙酸盐,它无需另外纯化可以直接使用。

[0420] 步骤 B

[0421]

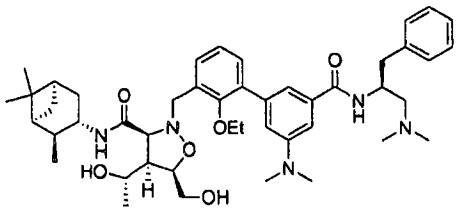


10 12

[0422] 化合物 12 根据实施例 1 所述方法合成,采用胺 14 代替 (S)-N^1,N^1,4,4- 四甲基戊烷 -1,2- 二胺。56%的收率。MS(ESI(+))m/z 757.93$(M+H)^+$。

[0423] 实施例 4

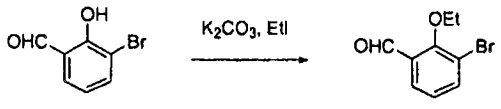
[0424]



15

[0425] 步骤 A

[0426]

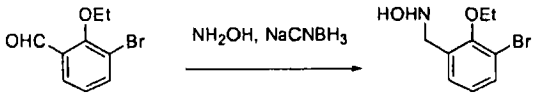


16 17

[0427] 向苯酚 16(2.0g,10mmol,1eq) 的 DMF(5mL) 溶液中加入碳酸钾 (2.1g,15mmol,1.5eq),随后加入 EtI(880μL,11mmol,1.1eq)。将反应混合物于 60℃搅拌 24h,,然后冷却至室温并用水淬灭。将混合物用乙酸乙酯稀释,用水、然后用盐水洗涤 2 次。溶液经硫酸镁干燥,过滤并真空浓缩。粗品产物经硅胶色谱纯化 (10%己烷 /EtOAc) 获得 1.63g 目标产物 17。收率 72%。

[0428] 步骤 B

[0429]

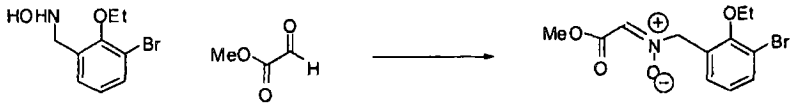


17 18

[0430] 将醛 17(1.6g,7.0mmol,1eq) 和盐酸羟胺 (590mg,8.5mmol,1.2eq) 溶于 THF/MeOH(3 ： 2,10mL)。加入水 (2mL),用 6N KOH 将 pH 调节至 9。将反应混合物于室温下搅拌 4h,然后加入 $NaBH_3CN$(890mg,14mmol,2eq),随后加入甲基橙结晶。将 pH 调节至 2,在反应期间不断加入 1N HCl 从而保持宝石红色。搅拌 2h,加入另外一份 $NaBH_3CN$(890mg,14mmol,2eq)。总共搅拌 16h 后,将反应混合物的 pH 调节至 7,加入 DCM。将混合物用水、再用盐水洗涤 2 次,硫酸镁干燥。粗品产物无需另外纯化可以直接用于下一步反应。

[0431] 步骤 C

[0432]

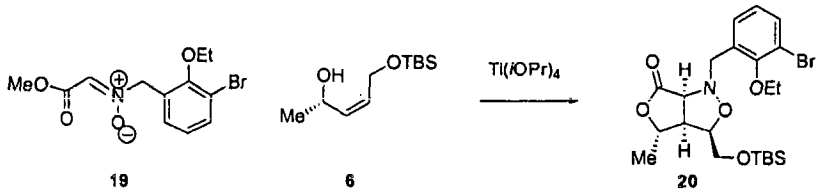


18 19

[0433] 将羟胺 18(1.5g,6.1mmol,1eq) 和乙醛酸甲酯 (1.07g,12.2mmol,2eq) 的苯 (30mL) 溶液采用 Dean Stark 分离器于回流下加热过夜。真空除去过量的溶剂,获得的硝酮 19 以粗品形式用于下一步骤。

[0434] 步骤 D

[0435]



19 6 20

[0436] 将硝酮 19(2.0g,6.3mmol,1eq)、烯丙基醇 6(2.0g,9.5mmol,1.5eq) 和 $Ti(iOPr)_4$(2.8mL,9.5mmol,1.5eq) 溶于甲苯 (25mL),在微波中于 120℃加热 10 分钟。反应混合物用 EtOAc 稀释 (50mL),加入 3-(二甲基氨基)-1,2-丙烷二醇 (1mL)。搅拌 1h 后,加入 EtOAc,将混合物用水、再用盐水洗涤 2 次,硫酸镁干燥,过滤并真空浓缩。粗品残留物经硅胶色谱纯化 (15%己烷 /EtOAc) 获得 944mg 内酯 20。收率 30%。

[0437] 步骤 E

[0438]

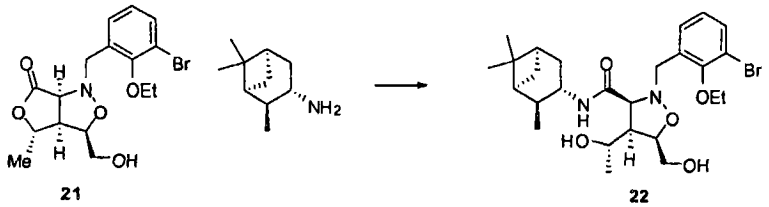


20 21

[0439] 向 20(950mg,1.9mmol,1eq) 的 THF(21mL) 溶液中加入 HF/ 吡啶 (4mL)。将混合物于室温下搅拌 3h,然后加入 TMSOMe(25mL)。真空除去溶剂,粗品产物经硅胶色谱纯化 (20-100% EtOAc/ 己烷) 获得 256mg 的 21。收率 35%

[0440] 步骤 F

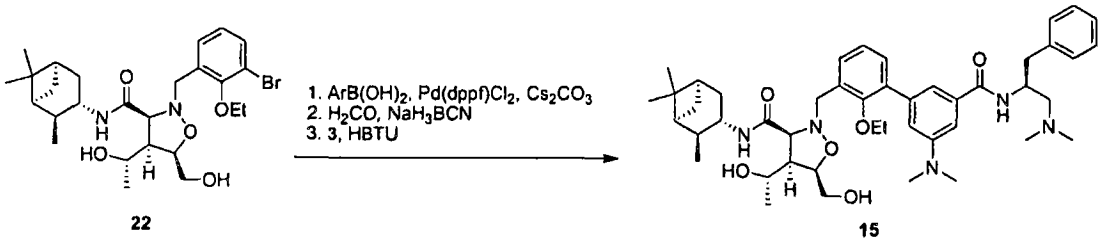
[0441]



[0442] 向火焰干燥的圆底烧瓶中加入(+)-异松蒎胺(235μL,1.33mmol,2eq)和DCM(2.0mL)。加入三甲基铝(660μL,2.0M的己烷溶液,1.33mmol,2eq),将反应混合物于室温下搅拌15分钟。加入内酯21(256mg,0.663mmol,1eq)的DCM(8mL),将混合物于室温下搅拌。搅拌16h后,加入饱和的Rochelle盐溶液(5mL),随后加入DCM(5mL)。混合物于室温下快速搅拌2h。加入DCM,混合物用水洗涤,硫酸镁干燥,过滤并真空浓缩获得油状物。残留物经硅胶色谱纯化(50-100% EtOAc/己烷)获得200mg酰胺22,56%的收率。

[0443] 步骤G

[0444]



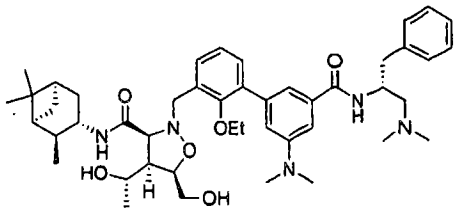
[0445] 向含有芳基溴化物22(90mg,0.17mmol,1eq)、3-氨基-5-羧基苯基硼酸(60mg,0.33mmol,2eq)、碳酸铯(160mg,0.50mmol,3eq)、乙酸钾(15mg,0.17mmol,1eq)和Pd(dppf)Cl_2(15mg,0.017mmol,0.1eq)的烧瓶中充入氩气,加入DMSO(8mL)。将混合物于60℃加热3h,然后加入另外一份Pd(dppf)Cl_2(15mg,0.17mmol,1eq),继续加热1.5h。将反应混合物在水(50mL)和DCM(50mL)之间分配,采用6M HCl将pH调节至4。分离各层,水层用DCM萃取(3×25mL)。合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩获得褐色油状物。

[0446] 将粗品油状物溶于MeOH(6mL),采用AcOH(30μL)、37%甲醛(50μL,0.67mmol,4eq)和$NaBH_3CN$(30mg,0.50mmol,3eq)处理。于室温下搅拌过夜后,将反应混合物在水(40mL)和DCM(40mL)之间分配,采用6M HCl酸化至pH4。分离各层,水层用DCM萃取(3×20mL)。合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩获得褐色油状物。

[0447] 向一等分含有9%该粗品油状物(15mg,0.024mmol,1eq)的DMF(1mL)溶液中加入(S)-N^1,N^1-二甲基-3-苯基丙烷-1,2-二胺(15μL,0.07mmol,3eq)和HBTU(30mg,0.07mmol,3eq)。混合物用MeOH稀释(1mL),经反相HPLC纯化(MeCN/水,含有40mM碳酸氢铵)获得3mg化合物15,为白色固体。收率16%。MS(ESI(+))m/z 393.25$(M+2H)^{2+}$。

[0448] 实施例5

[0449]

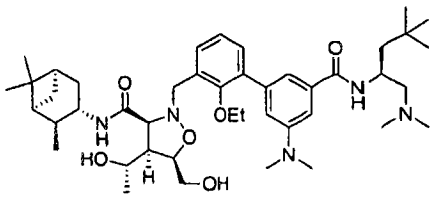


23

[0450] 化合物23根据实施例4所述方法合成，采用胺(R)-N^1,N^1-二甲基-3-苯基丙烷-1,2-二胺代替(S)-N^1,N^1-二甲基-3-苯基丙烷-1,2-二胺。21％的收率。MS(ESI(+))m/z 784.88$(M+H)^+$。

[0451] 实施例6

[0452]

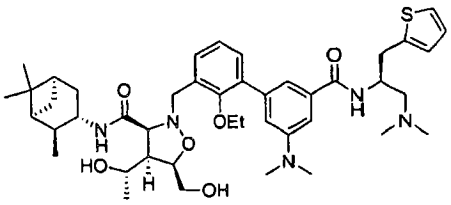


24

[0453] 化合物24根据实施例4所述方法合成，采用胺(S)-N^1,N^1,4,4-四甲基戊烷-1,2-二胺代替(S)-N^1,N^1-二甲基-3-苯基丙烷-1,2-二胺。19％的收率。MS(ESI(+))m/z 764.95$(M+H)^+$。

[0454] 实施例7

[0455]

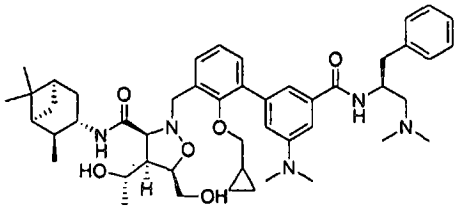


25

[0456] 化合物25根据实施例4所述方法合成，采用胺(S)-N^1,N^1-二甲基-3-(噻吩-2-基)丙烷-1,2-二胺代替(S)-N^1,N^1-二甲基-3-苯基丙烷-1,2-二胺。16％的收率。MS(ESI(+))m/z 396.18$(M+2H)^{2+}$。

[0457] 实施例8

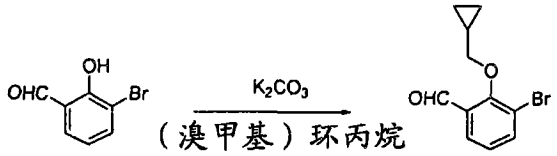
[0458]



26

[0459] 步骤A

[0460]

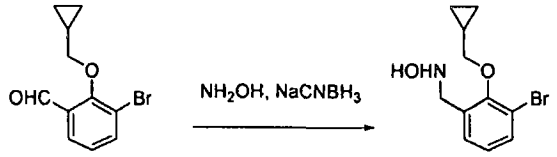


17 27

[0461] 向苯酚 17(2.2g,12mmol,1eq) 的 DMF(5mL) 溶液中加入碳酸钾 (2.3g,16mmol,1.5eq),随后加入（溴甲基）环丙烷 (1.18mL,12.2mmol,1.1eq)。将反应混合物于 60℃搅拌 24h,然后冷却至室温并用水淬灭。将混合物用乙酸乙酯稀释,用水、然后用盐水洗涤 2 次。溶液经硫酸镁干燥,过滤并真空浓缩。粗品产物经硅胶色谱纯化 (9 ： 1 己烷 /EtOAc) 获得 2.07g 目标产物 27,为无色油状物。收率 73%。

[0462] 步骤 B

[0463]

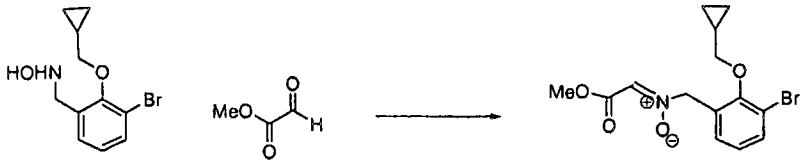


27 28

[0464] 将醛 27(2.07g,8.11mmol,1eq) 和盐酸羟胺 (766mg,9.74mmol,1.1eq) 溶于 THF/MeOH(3 ： 2,10mL)。加入水 (2mL),采用 6N KOH 将 pH 调节至 9。将反应混合物于室温下搅拌 4h,然后加入 $NaBH_3CN$(1.02g,16.2mmol,2eq),随后加入甲基橙结晶。将 pH 调节至 2,在反应期间不断加入 1N HCl 从而保持宝石红色。搅拌 2h 后,加入另外一份 $NaBH_3CN$(1.02g,16.2mmol,2eq)。总共搅拌 16h 后,将反应混合物的 pH 调节至 7,加入 DCM。将混合物用水、再用盐水洗涤 2 次,然后硫酸镁干燥,过滤并真空浓缩。粗品产物无需另外纯化可以直接用于下一步反应。

[0465] 步骤 C

[0466]

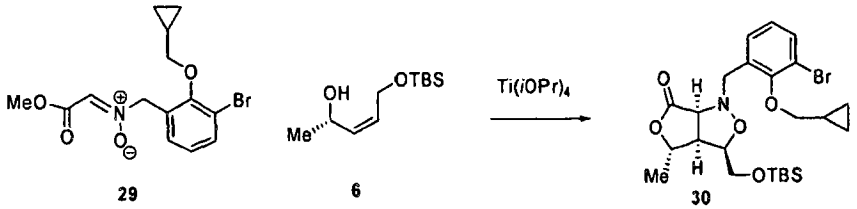


28 29

[0467] 将羟胺 28(2.15g,7.90mmol,1eq) 和乙醛酸甲酯 (1.39g,15.8mmol,2eq) 的苯 (30mL) 溶液采用 Dean Stark 分离器于回流下加热过夜。减压除去过量的溶剂,获得的硝酮 29 以粗品形式用于下一步骤。

[0468] 步骤 D

[0469]



29 6 30

[0470] 将硝酮 29(2.7g,7.9mmol,1eq)、烯丙基醇 6(2.6g,12mmol,1.5eq) 和

$Ti(iOPr)_4$(3.5mL,12mmol,1.5eq) 溶于甲苯 (25mL),在微波中于 140℃加热 20 分钟。反应混合物用 EtOAc 稀释 (50mL),加入 3-(二甲基氨基)-1,2-丙烷二醇 (1mL)。搅拌 1h 后,加入 EtOAc,将混合物用水、然后用盐水洗涤 2 次,经硫酸镁干燥,硅藻土过滤并浓缩。粗品残留物经硅胶色谱纯化 (15%己烷 /EtOAc) 获得 1.35g 内酯 30。收率 33%。

[0471] 步骤 E

[0472]

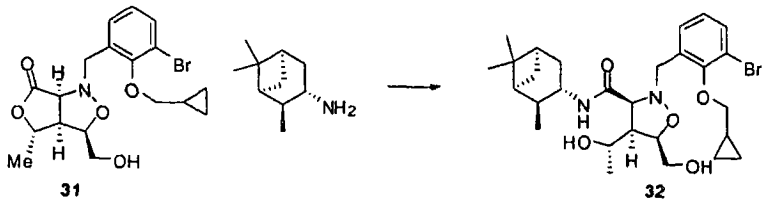


30 31

[0473] 向 30(1.35g,2.56mmol,1eq) 的 THF(21mL) 溶液中加入 HF/ 吡啶 (4mL)。将混合物于室温下搅拌 3h,然后加入 TMSOMe(25mL)。真空除去溶剂,粗品产物经快速色谱纯化 (20-100% EtOAc/ 己烷) 获得 404mg 的 31。收率 38%。

[0474] 步骤 F

[0475]

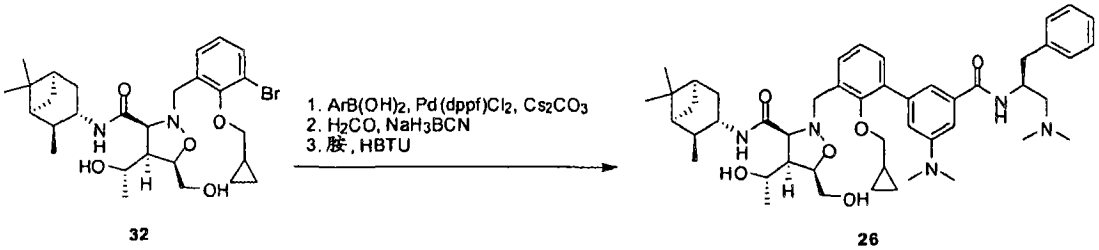


31 32

[0476] 向火焰干燥的圆底烧瓶中加入 (+)-异松蒎胺 (325μL,1.83mmol,2eq) 和 DCM(2.0mL)。加入三甲基铝 (917μL,2.0M 的己烷溶液,1.82mmol,2eq),将反应混合物于室温下搅拌 15 分钟。加入内酯 22(378mg,0.92mmol,1eq) 的 DCM(8mL) 溶液,继续搅拌 16h。加入饱和的 Rochelle 盐溶液 (5mL),随后加入 DCM(5mL),将混合物于室温下快速搅拌 2h。加入 DCM,混合物用水洗涤,硫酸镁干燥,过滤并真空浓缩。粗品产物经硅胶色谱纯化 (50-100% EtOAc/ 己烷) 获得 415mg 酰胺 32。收率 80%。

[0477] 步骤 G

[0478]



32 26

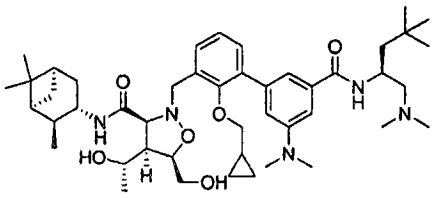
[0479] 向含有芳基溴化物 32(90mg,0.16mmol,1eq)、3-氨基 -5-羧基苯基硼酸 (60mg,0.33mmol,2eq)、碳酸铯 (160mg,0.5mmol,3eq)、乙酸钾 (15mg,0.17mmol,1eq) 和 Pd(dppf)Cl_2(15mg,0.017mmol,0.1eq) 的烧瓶中充入氩气,加入 DMSO(5mL)。将混合物于 60℃加热 3h,然后加入另外一份 Pd(dppf)Cl_2(15mg,0.17mmol,1eq),继续加热 1.5h。将反应混合物在水 (50mL) 和 DCM(50mL) 之间分配,采用 6N HCl 酸化至 pH4。分离各层,水相用 DCM 萃取 (3×25mL)。合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩获得褐色油状物。

[0480] 将该粗品油状物溶于MeOH(6mL)，采用AcOH(30μL)、37％甲醛(50μL，0.67mmol，4eq)和$NaBH_3CN$(32mg，0.50mmol，3eq)处理。于室温下搅拌2小时后，反应混合物在水(40mL)和DCM(40mL)之间分配，用6N HCl酸化直到水层的pH达到4。分离各层，水层用DCM萃取(3×20mL)。合并的有机层经硫酸钠干燥并真空浓缩，获得褐色油状物。

[0481] 向一等份的含有12％该粗品油状物(20mg，0.031mmol，1eq)的DMF(1mL)溶液中加入(S)-N^1，N^1-二甲基-3-苯基丙烷-1，2-二胺(20μL，0.09mmol，3eq)和HBTU(30mg，0.07mmol，3eq)。搅拌12h后，将混合物用MeOH(1mL)稀释，经反相HPLC纯化(MeCN/水，含有40mM碳酸氢铵)，获得3mg化合物26，为白色固体。收率12％。MS(ESI(+))m/z406.26$(M+2H)^{2+}$。

[0482] 实施例9

[0483]

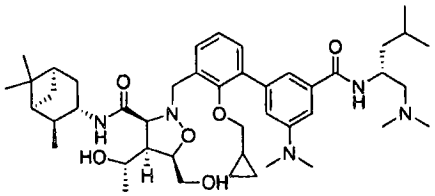


33

[0484] 化合物33根据实施例8所述方法合成，采用胺(S)-N^1，N^1，4，4-四甲基戊烷-1，2-二胺代替(S)-N^1，N^1-二甲基-3-苯基丙烷-1，2-二胺。收率12％。MS(ESI(+))m/z396.25$(M+2H)^{2+}$。

[0485] 实施例10

[0486]

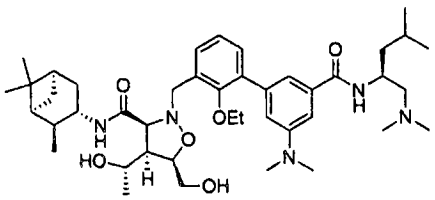


34

[0487] 化合物34根据实施例8所述方法合成，采用胺(R)-N^1，N^1，4-三甲基戊烷-1，2-二胺代替(S)-N^1，N^1-二甲基-3-苯基丙烷-1，2-二胺。收率13％。MS(ESI(+))m/z389.19$(M+2H)^{2+}$。

[0488] 实施例11

[0489]



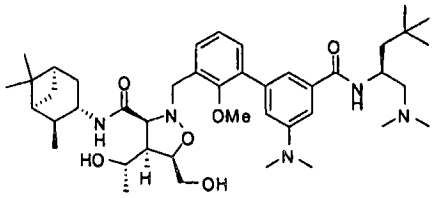
35

[0490] 化合物35根据实施例4所述方法合成，采用胺(S)-N^1，N^1，4-三甲基戊烷-1，

2- 二胺代替 (S)-N^1, N^1- 二甲基 -3- 苯基丙烷 -1,2- 二胺。收率 17％。MS(ESI(+))m/z 374.24$(M+2H)^{2+}$。

[0491] 实施例 12

[0492]

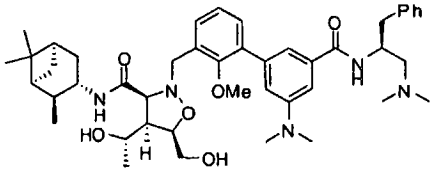


36

[0493] 根据实施例 1 所述相似方法制备，采用 (R)-N^1, N^1,4,4- 四甲基戊烷 -1,2- 二胺代替 (S)-N^1, N^1,4,4- 四甲基戊烷 -1,2- 二胺。收率 4％。MS(ESI(+))m/z750.5.$(M+H)^+$。

[0494] 实施例 13

[0495]

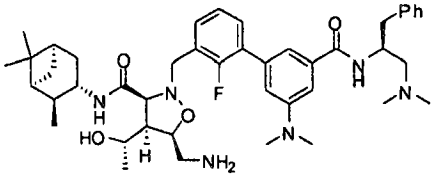


37

[0496] 根据实施例 1 所述相似方法制备，采用 (S)-N^1, N^1- 二甲基 -3- 苯基丙烷 -1,2- 二胺代替 (S)-N^1, N^1,4,4- 四甲基戊烷 -1,2- 二胺。收率 65％。MS(ESI(+))m/z 770.7.$(M+H)^+$。

[0497] 实施例 14

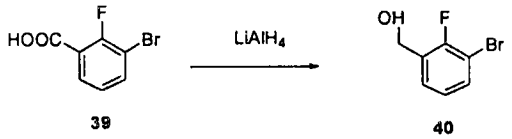
[0498]



38

[0499] 步骤 A

[0500]

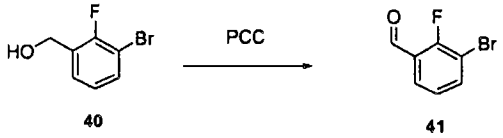


39 **40**

[0501] 将 3- 溴 -2- 氟 - 苯甲酸 39(15g,69mmol,1eq) 溶于 THF(400mL)，随后在 5 分钟的时间内加入 LiAlH4(2.9g,76mmol,1.1eq)。将反应混合物剧烈搅拌 12h，采用饱和的 Rochelle 盐溶液淬灭，再搅拌 2h。然后将混合物在 DCM/ 饱和的碳酸氢钠溶液之间分配，用 DCM 萃取 (2×200mL)。合并的有机相经硫酸镁干燥，过滤并真空浓缩获得 11.2g 醇 40。

[0502] 步骤 B

[0503]

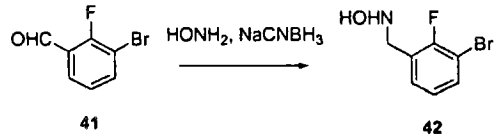


40 41

[0504] 将氯代铬酸吡啶 (22.3g,103mmol,1.91eq) 溶于 DCM(140mL),向溶液中加入**4Å**分子筛 (22.3g)。将反应混合物搅拌 30 分钟。在 5 分钟的时间内滴加苄基醇 40(11g,54mmol,1eq) 的 DCM(140mL) 溶液。加入醇后,橙色反应混合物立即转变为暗褐色。搅拌 30 分钟后,反应混合物用 70%己烷 /EtOAc 溶液稀释 (250mL),通过硅胶垫 (150g) 过滤。硅胶用己烷 /EtOAc(500mL) 洗涤,真空浓缩获得 9.8g 醛 41,为白色固体。以上两步收率 70%。

[0505] 步骤 C

[0506]

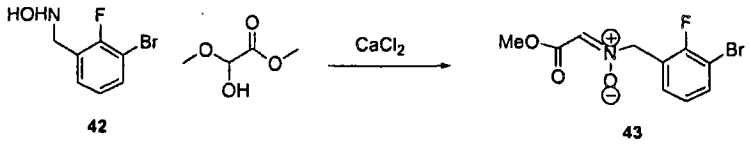


41 42

[0507] 于室温下,将醛 41(9.8g,48.3mmol,1eq) 和盐酸羟胺 (3.97g,57.9mmol,1.2eq) 溶于 THF/MeOH(3 ： 2,40niL)。加入水 (25mL),采用 6N KOH 将 pH 调节至 9。搅拌 16h 后,加入 $NaBH_3CN$(3.03g,48.3mmol,1eq),随后加入甲基橙结晶。将 pH 调节至 2,在反应期间不断加入 1N HCl 从而保持反应混合物的宝石红色。搅拌 2h,加入另外一份 $NaBH_3CN$(3.03g,48.2mmol,1eq)。总共搅拌 16h 后,反应混合物采用 6N KOH 调节至 pH 7。混合物用 DCM 萃取 (2×100mL),合并的有机相用水 (50mL)、盐水 (20mL) 洗涤,硫酸镁干燥,过滤并真空浓缩获得 8.1g 羟胺 42。粗品产物无需另外纯化可以直接使用。粗品收率 76%。

[0508] 步骤 D

[0509]

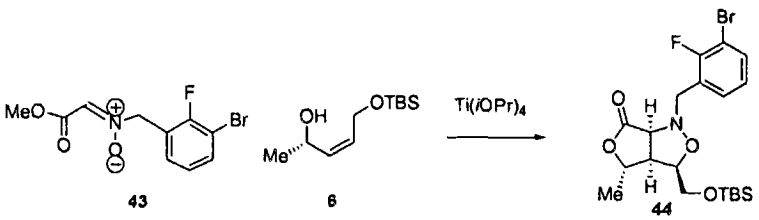


42 43

[0510] 于室温下,向羟胺 42(8.1g,36.8mmol,1eq) 的乙醚 (200mL) 溶液中加入乙醛酸甲酯甲缩醛 (5.3g,44.2mmol,1.2eq),随后加入氯化钙 (4.9g,44.2mmol,1.2eq)。搅拌 3h 后,反应混合物通过硅藻土过滤,用 DCM 洗涤 (2×200mL),真空浓缩至白色固体,获得 10.5g 的 43。粗品产物无需另外纯化可以直接使用。收率 98%。

[0511] 步骤 E

[0512]



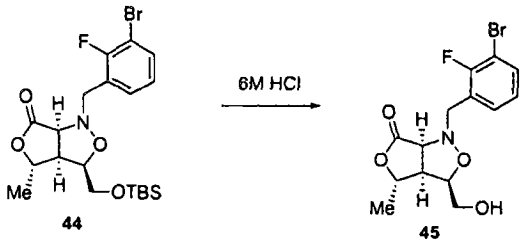
43 6 44

[0513] 将硝酮 43(10.5g,36mmol,1eq)、烯丙基醇 6(9.8g,45mmol,1.2eq) 和 $Ti(iOPr)_4$(13g,45mmol,1.2eq) 溶于 THF(50mL),在微波中于 140℃加热 30 分钟。将反应混合物冷却至室温,然后用 EtOAc(150mL)、水 (150mL) 和 3-(二甲基氨基)-1,2-丙烷二

醇 (5mL) 稀释。搅拌 2h 后，反应混合物用 EtOAc 萃取 (2×100mL)。合并的有机相用水 (3×50mL)、盐水 (50mL) 洗涤，经硫酸镁干燥，通过硅藻土过滤并真空浓缩。粗品残留物经硅胶色谱纯化 (5-25% EtOAc/ 己烷) 获得 11.45g 内酯 44。收率 67%。

[0514] 步骤 F

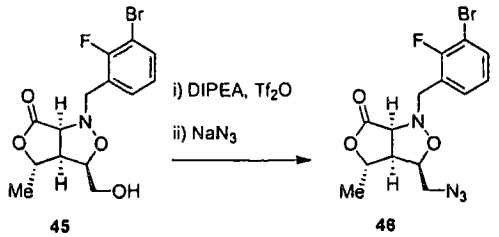
[0515]



[0516] 向 0℃的 TBS- 保护的内酯 44(11.2g,24mmol,1eq) 的 THF(60mL) 溶液中加入 6N HCl(6mL)。将反应混合物搅拌 2h 后，然后通过加入饱和的碳酸氢钠溶液 (30mL) 淬灭。反应混合物用 EtOAc 萃取 (2×100mL)，合并的有机相经硫酸镁干燥，过滤并真空浓缩。粗品残留物经硅胶色谱纯化 (30-70% EtOAc/ 己烷) 获得 7.7g 醇 45。收率 91%。

[0517] 步骤 G

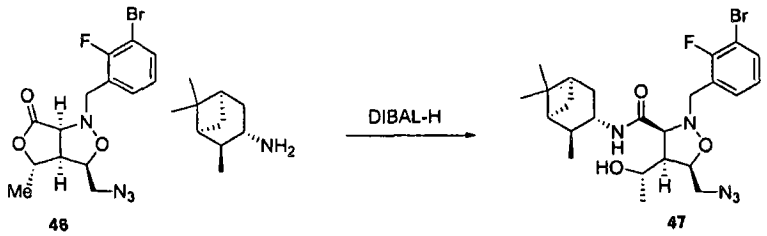
[0518]



[0519] 在 5 分钟的时间内向 0℃的醇 45(810mg,1.99mmol,1eq) 的 DCM(20mL) 溶液中滴加三氟甲磺酸酐 (0.4mL,2.4mmol,2.4eq)。搅拌 30 分钟后，反应混合物用 DMF 稀释 (5mL)，随后一次性加入叠氮化钠 (388mg,5.97mmol,3eq)。将反应混合物搅拌 12h，然后通过加入水淬灭，用 EtOAc 萃取 (2×100mL)，合并的有机相经硫酸镁干燥，过滤并真空浓缩获得油状物。将粗品油状物经硅胶色谱纯化 (30-80% EtOAc/ 己烷)，获得 758mg 的 46。收率 88%。

[0520] 步骤 H

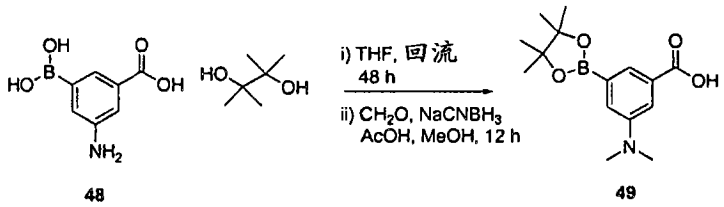
[0521]



[0522] 向 0 ℃的 (+)- 异松蒎胺 (1.98mL,11.8mmol,6eq) 的 THF(20mL) 溶液中加入 DIBAL(9.8mL,1M 的甲苯溶液,9.8mmol,5eq)，将反应混合物搅拌 2h。然后在 5 分钟内滴加内酯 46 溶液 (758mg，溶于 5mL THF,1.97mmol,1eq)。搅拌 2h 后，将反应物采用饱和的 Rochelle 盐水溶液和 EtOAc 稀释，然后剧烈搅拌 5h。混合物用 EtOAc 萃取 (3×100mL)，合并的有机相经硫酸镁干燥，过滤并真空浓缩获得油状物。粗品油状物经硅胶色谱纯化 (30-70% EtOAc/ 己烷)，获得 500mg 酰胺 47。收率 47%。

[0523] 步骤 I

[0524]

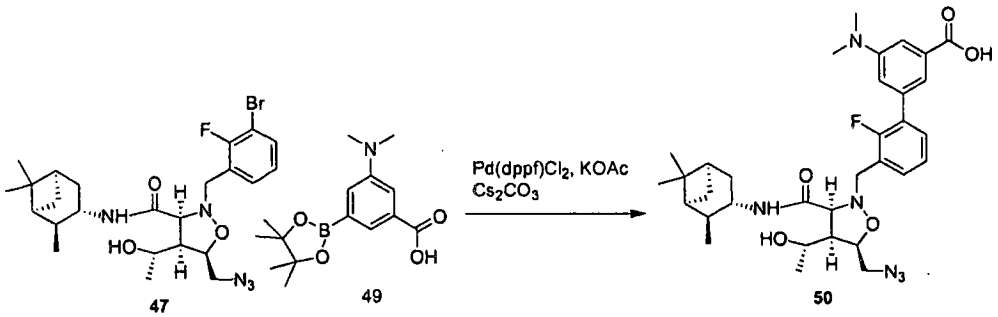


48 49

[0525] 将 (3- 氨基 -5- 羧基苯基) 硼酸 48(15g,83mmol,1eq) 和频那醇 (29g,249mmol,3eq) 与 THF(72mL) 混和并加热至回流。于回流下加热 48h,将反应混合物冷却至室温,然后浓缩至橙色油状物。将该橙色油状物溶于 MeOH(250mL),用冰浴将溶液冷却至 0℃。加入甲醛 (67g 的 37％水溶液,829mmol,10eq),随后加入 AcOH(30g,497mmol,6eq),再分次加入 $NaBH_3CN$(7.8g,124mmol,3eq)。移除冰浴,将反应物温热至室温。搅拌 12h 后,反应混合物通过硅藻土过滤,用 EtOAc 洗涤 (2×100mL),将合并的滤液浓缩至橙色油状物。将油状物溶于 EtOAc(200mL),用水稀释,采用 6NNaOH 将 pH 调节至 10,然后用 EtOAc 萃取 (2×200mL)。水相采用 6N HCl 调节至 pH4,用 DCM 萃取 (2×200mL)。然后将合并的 DCM 萃取液经硫酸镁干燥,过滤并浓缩获得 11g 的 49,为灰白色固体。该产物无需另外纯化可以直接使用。

[0526] 步骤 J

[0527]

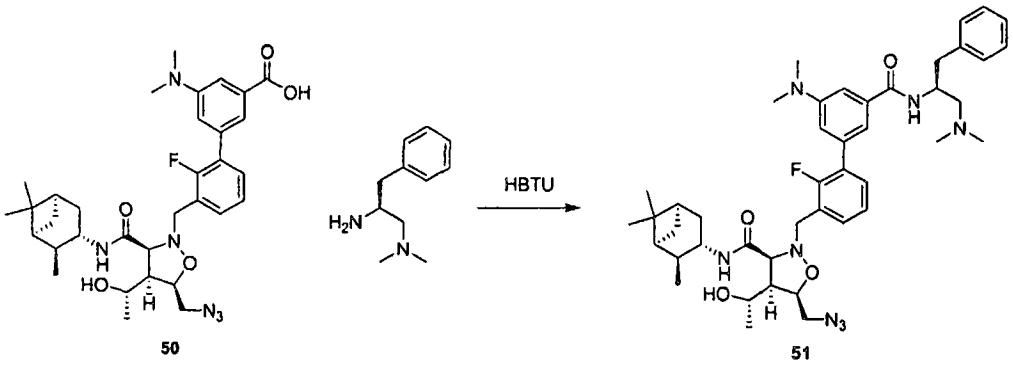


47 49 50

[0528] 将异噁唑烷 47(335mg,0.622mmol,1eq)、硼酸频那醇酯 49(362mg,1.24mmol,2eq)、Pd(dppf)Cl_2(102mg,0.124mmol,0.1eq)、乙酸钾 (79mg,0.81mmol,1.3eq) 和碳酸铯 (608mg,1.87mmol,3eq) 溶于无水 DMSO(5mL),在正压下充入氩气。将反应混合物于 60℃搅拌 2h,然后冷却至室温。反应混合物用 EtOAc(20mL) 和水 (10mL) 稀释,水相用 6M HCl 调节至 pH4。反应混合物用 EtOAc 萃取 (3×100mL),合并的有机相经硫酸镁干燥,过滤并真空浓缩获得油状物。将粗品油状物经硅胶色谱纯化 (10-35％丙酮 / 己烷) 获得 110mg 联苯酸 50。收率 28％。

[0529] 步骤 K

[0530]

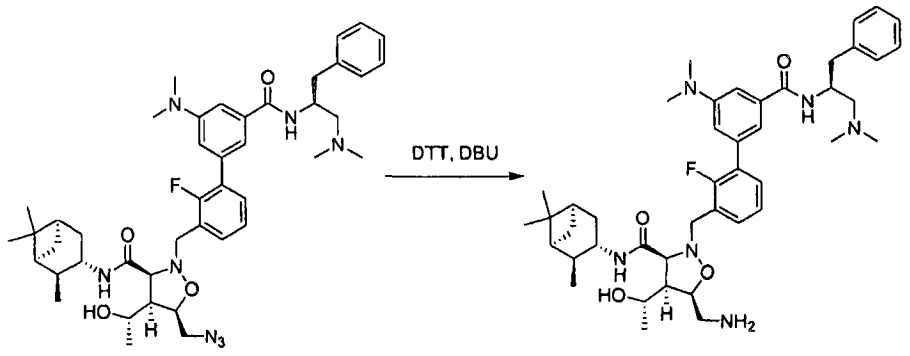


50 51

[0531] 将联苯酸50(40mg,0.064mmol,1eq)和HBTU(49mg,0.13mmol,2eq)溶于DMF(1mL),随后加入胺(S)-N^1,N^1-二甲基-3-苯基丙烷-1,2-二胺(23mg,0.13mmol,2eq)。将反应混合物搅拌2h,用EtOAc稀释,用饱和的碳酸氢钠水溶液淬灭。反应混合物用EtOAc萃取(3×100mL),合并的有机相经硫酸镁干燥,过滤并真空浓缩获得油状物。将粗品油状物经硅胶色谱纯化(2-5% MeOH/DCM)获得23mg联苯酰胺51。收率45%。

[0532] 步骤L

[0533]

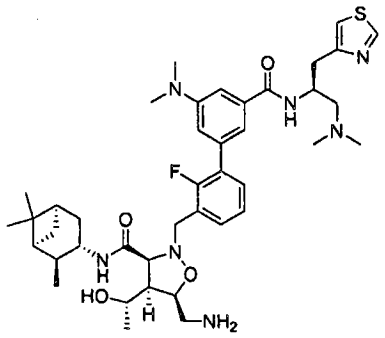


51 38

[0534] 将叠氮化物51(18mg,0.023mmol,1eq)和二硫苏糖醇(11mg,0.07mmol,3eq)溶于DMF(1mL),随后加入DBU(12μL,0.07mmol,3eq)。将反应混合物搅拌1h,然后经反相HPLC直接纯化(MeCN/水,含有40mM的碳酸氢铵),得到7mg化合物38。MS((ESI(+))m/z 757.4$(M+H)^+$。

[0535] 实施例15

[0536]



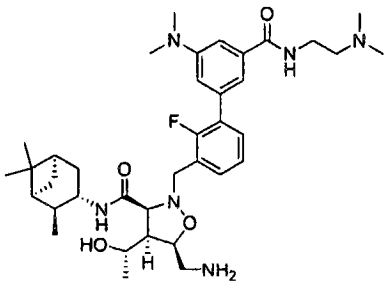
52

[0537] 根据实施例13所述的相似方法制备,采用2-氨基-N,N-二甲基-3-(噻唑-4-基)丙酰胺代替(S)-N^1,N^1-二甲基-3-苯基丙烷-1,2-二胺。收率29%。MS(ESI(+))m/z

778.4. $(M+H)^+$。

[0538] 实施例 16

[0539]

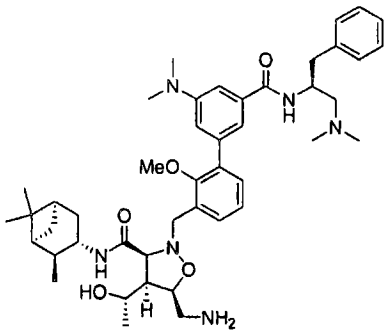


53

[0540] 根据实施例 13 所述的相似方法制备，采用 N^1, N^1- 二甲基乙烷 -1,2- 二胺代替 (S)-N^1, N^1- 二甲基 -3- 苯基丙烷 -1,2- 二胺。收率 49%。MS(ESI(+))m/z667.4. $(M+H)^+$。

[0541] 实施例 17

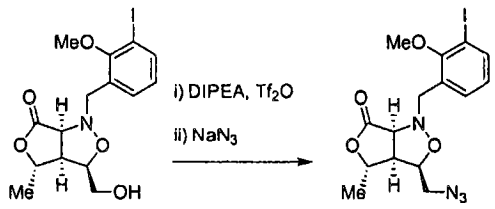
[0542]



54

[0543] 步骤 A

[0544]

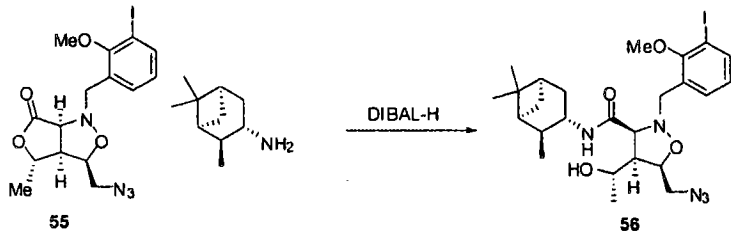


8 55

[0545] 于 0℃，在 5 分钟内向内酯 8(1.8g,4.3mmol,1eq) 的 DCM(42mL) 溶液中滴加三氟甲磺酸酐 (0.87mL,5.15mmol,1.2eq)。30 分钟后，将反应混合物用 DMF 稀释 (10mL)，随后一次性加入叠氮化钠 (0.84g,12.9mmol,3eq)。将反应混合物自冰浴移除，温热至室温。搅拌 12h 后，然后将反应物通过加入水淬灭，用 EtOAc 萃取 (2×100mL)，硫酸镁干燥，过滤并真空浓缩获得油状物。将粗品油状物经硅胶色谱纯化 (30-80% EtOAc/ 己烷) 获得 1.7g 叠氮化物 55。收率 89%。

[0546] 步骤 B

[0547]

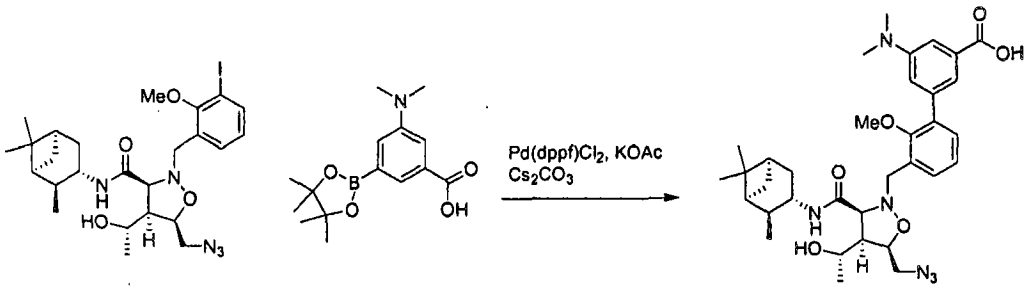


55 56

[0548] 向 0 ℃的 (+)- 异松蒎胺 (5.75mL,34.3mmol,6eq) 的 THF(60mL) 溶液中加入 DIBAL(14.3mL,2M 的甲苯溶液,28.6mmol,5eq)。搅拌 2h 后,将反应混合物加至溶于 THF(10mL) 的内酯 55 溶液 (2.54g,5.72mmol,1eq) 中。将合并的反应混合物搅拌 2h,然后用饱和的 Rochelle 盐溶液和 EtOAc 稀释。搅拌 5h 后,将反应混合物用 EtOAc 萃取 (3×100mL),硫酸镁干燥,过滤并真空浓缩获得油状物。将粗品油状物经硅胶色谱纯化 (30-70% EtOAc/己烷),获得 2.79g 叠氮化物 56。收率 82%。

[0549] 步骤 C

[0550]

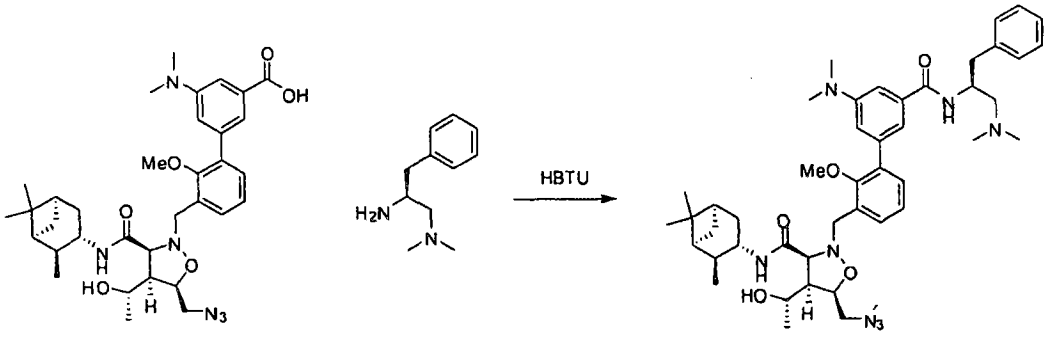


56 49 57

[0551] 将异噁唑烷 56(300mg,0.50mmol,1eq)、硼酸频那醇酯 49(368mg,1.26mmol,2.5eq)、$Pd(dppf)Cl_2$(82mg,0.10mmol,0.2eq)、乙酸钾 (65mg,0.657mmol,1.3eq) 和碳酸铯 (494mg,1.52mmol,3eq) 溶于无水 DMSO(5mL),反应容器在正压下充入氩气 15 分钟。将反应混合物于 60℃搅拌 2h,,然后冷却至室温。反应混合物用 EtOAc(20mL) 和水 (10mL) 稀释,水相用 6N HCl 调节至 pH4。反应混合物用 EtOAc 萃取 (3×100mL),合并的有机相经硫酸镁干燥,过滤并真空浓缩获得油状物。将粗品油状物经梯度硅胶色谱纯化 (10-35%丙酮 / 己烷),获得 170mg 联苯酸 57。收率 53%。

[0552] 步骤 D

[0553]



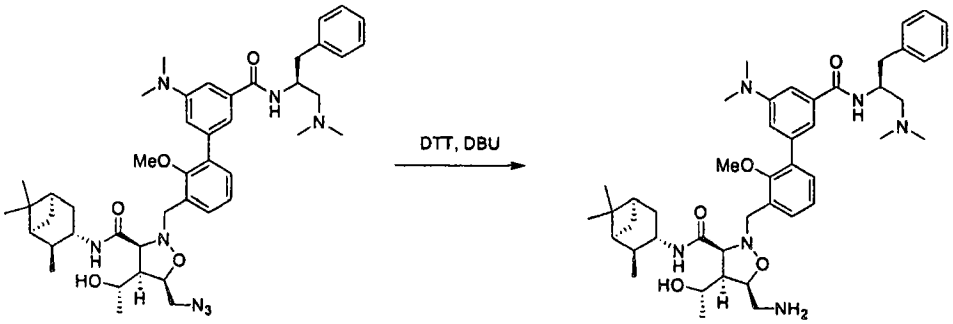
57 58

[0554] 将联苯酸 57(320mg,0.50mmol,1eq) 和 HBTU(287mg,0.756mmol,1.5eq) 溶于 DMF(5mL),随后加入 (S)-N^1,N^1- 二甲基 -3- 苯基丙烷 -1,2- 二胺 (180mg,1.0mmol,2eq)。搅拌 2h 后,反应混合物用 EtOAc(100mL) 和饱和的碳酸氢钠溶液稀释。混合物用 EtOAc 萃取

(3×100mL)，硫酸镁干燥，过滤并浓缩至获得油状物。将粗品油状物经硅胶色谱纯化 (2-5% MeOH/DCM)，获得 197mg 叠氮化物 58。收率 49%。

[0555] 步骤 E

[0556]

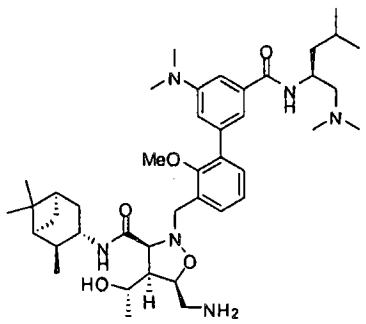


58 54

[0557] 将叠氮化物 58(15mg,0.018mmol,1eq) 和二硫苏糖醇 (8.7mg,0.054mmol,3eq) 溶于 DMF(1mL)，随后加入 DBU(8.5μL,0.054mmol,3eq)。搅拌 1h 后，将反应混合物经反相 HPLC 直接纯化 (CH_3CN/ 水，含有 40mM 碳酸氢铵)，得到 7mg 胺 54。收率 47%。MS((ESI(+))m/z 769.9$(M+H)^+$。

[0558] 实施例 18

[0559]

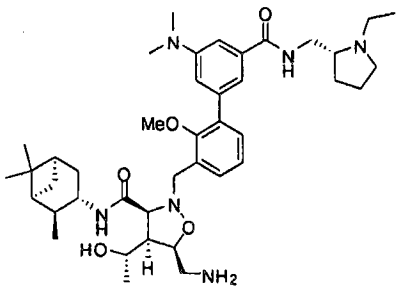


59

[0560] 根据实施例 17 所述的相似方法制备，采用 (S)-N^1,N^1- 三甲基戊烷 -1,2- 二胺代替 (S)-N^1,N^1- 二甲基 -3- 苯基丙烷 -1,2- 二胺。43%的收率。MS(ESI(+))m/z 735.1$(M+H)^+$。

[0561] 实施例 19

[0562]

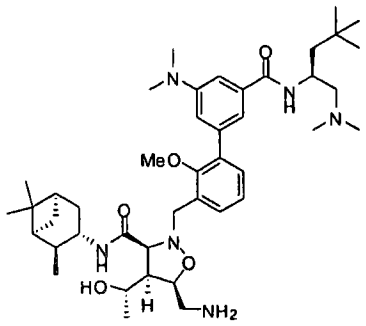


60

[0563] 根据实施例 17 所述的相似方法制备，采用 (R)-(1- 乙基吡咯烷 -2- 基) 甲基胺代替 (S)-N^1,N^1- 二甲基 -3- 苯基丙烷 -1,2- 二胺。收率 43%。MS(ESI(+))m/z733.1$(M+H)^+$。

[0564] 实施例 20

[0565]

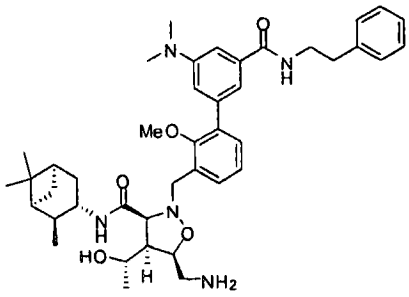


61

[0566] 根据实施例 17 所述的相似方法制备，采用 (S)-N^1,N^1-4,4- 四甲基戊烷 -1,2- 二胺代替 (S)-N^1,N^1- 二甲基 -3- 苯基丙烷 -1,2- 二胺。收率 27％。MS(ESI(+))m/z 749.1(M+H)$^+$。

[0567] 实施例 21

[0568]

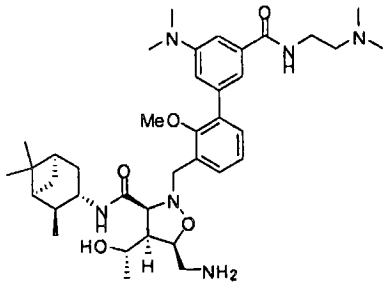


62

[0569] 根据实施例 17 所述的相似方法制备，采用 2- 苯基乙基胺代替 (S)-N^1, N^1- 二甲基 -3- 苯基丙烷 -1,2- 二胺。收率 43％。MS(ESI(+))m/z 711.9(M+H)$^+$。

[0570] 实施例 22

[0571]

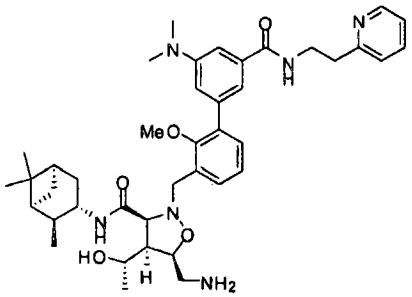


63

[0572] 根据实施例 17 所述的相似方法制备，采用 N^1, N^1- 二甲基乙烷 -1,2- 二胺代替 (S)-N^1, N^1- 二甲基 -3- 苯基丙烷 -1,2- 二胺。收率 62％。MS(ESI(+))m/z679.1(M+H)$^+$。

[0573] 实施例 23

[0574]

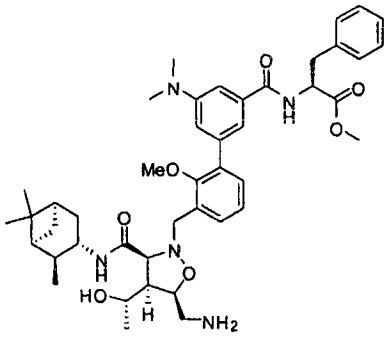


64

[0575] 根据实施例 17 所述的相似方法制备，采用 2-(吡啶 -2- 基) 乙基胺代替 (S)-N^1, N^1- 二甲基 -3- 苯基丙烷 -1,2- 二胺。收率 37%。MS(ESI(+))m/z712.9$(M+H)^+$。

[0576] 实施例 24

[0577]

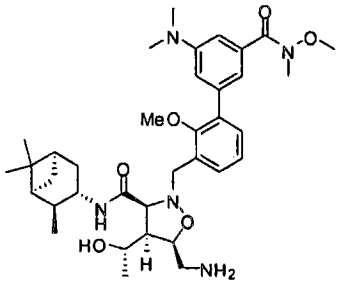


65

[0578] 根据实施例 17 所述的相似方法制备，采用 2- 氨基 -3- 苯基丙酸 (S)- 甲酯代替 (S)-N^1, N^1- 二甲基 -3- 苯基丙烷 -1,2- 二胺。收率 37%。MS(ESI(+))w/z770.1$(M+H)^+$。

[0579] 实施例 25

[0580]

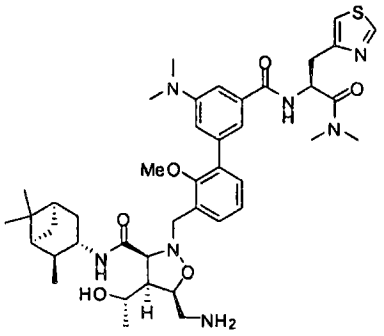


66

[0581] 根据实施例 17 所述的相似方法制备，采用 N- 甲氧基甲基胺代替 (S)-N^1, N^1- 二甲基 -3- 苯基丙烷 -1,2- 二胺。收率 87%。MS(ESI(+))m/z652.2$(M+H)^+$。

[0582] 实施例 26

[0583]

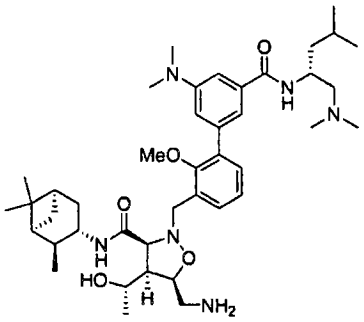


67

[0584] 根据实施例 17 所述的相似方法制备，采用 (S)-2- 氨基 -N, N- 二甲基 -3-(噻唑 -4- 基) 丙基酰胺代替 (S)-N^1, N^1- 二甲基 -3- 苯基丙烷 -1,2- 二胺。收率 11 %。MS(ESI(+))m/z 790.0(M+H)$^+$。

[0585] 实施例 27

[0586]

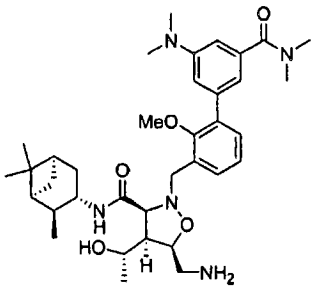


68

[0587] 根据实施例 17 所述的相似方法制备，采用 (R)-N^1,N^1,4- 三甲基戊烷 -1,2- 二胺代替 (S)-N^1, N^1- 二甲基 -3- 苯基丙烷 -1,2- 二胺。收率 54%。MS(ESI(+))m/z735.1(M+H)$^+$。

[0588] 实施例 28

[0589]

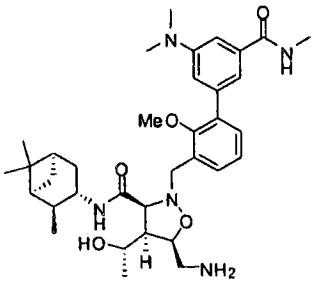


69

[0590] 根据实施例 17 所述的相似方法制备，采用二甲基胺代替 (S)-N^1,N^1- 二甲基 -3- 苯基丙烷 -1,2- 二胺。收率 15%。MS(ESI(+))m/z 635.8(M+H)$^+$。

[0591] 实施例 29

[0592]

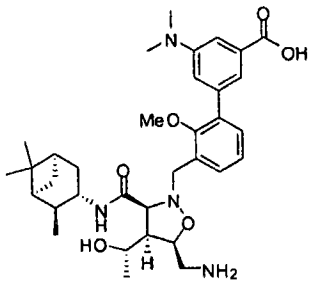


70

[0593] 根据实施例 17 所述的相似方法制备，采用甲基胺代替 (S)-N^1,N^1- 二甲基 -3- 苯基丙烷 -1,2- 二胺。收率 42%。MS(ESI(+))m/z 622.0$(M+H)^+$。

[0594] 实施例 30

[0595]

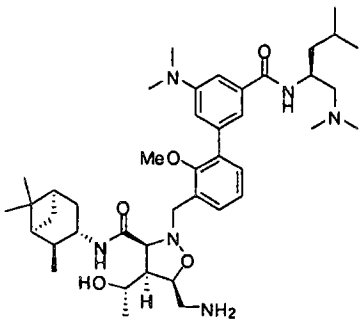


71

[0596] 根据实施例 17 所述的相似方法制备，采用化合物 57 代替化合物 58。收率 33%。MS(ESI(+))m/z 609.1$(M+H)^+$。

[0597] 实施例 31

[0598]

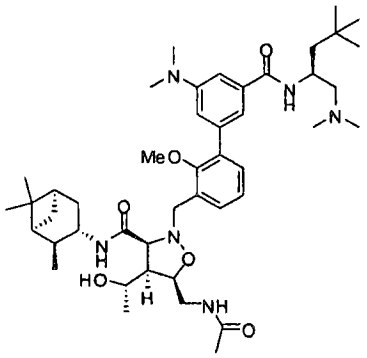


72

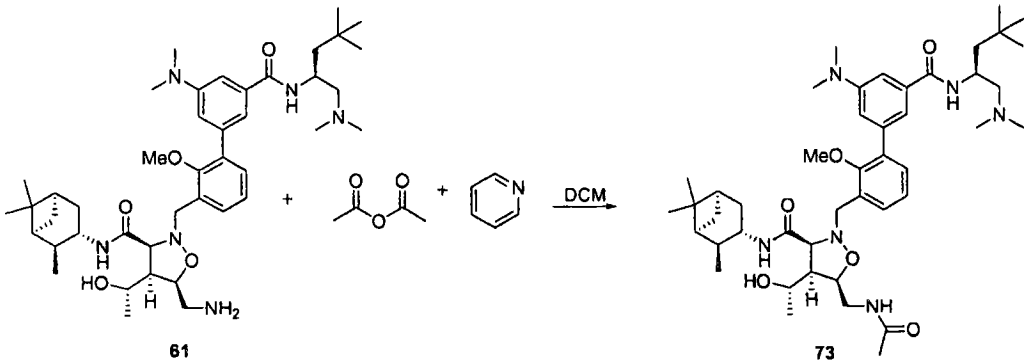
[0599] 根据实施例 17 所述的相似方法制备，采用 (S)-N^1,N^1,4- 三甲基戊烷 -1,2- 二胺代替 (S)-N^1,N^1- 二甲基 -3- 苯基丙烷 -1,2- 二胺。收率 54%。MS(ESI(+))m/z735.1$(M+H)^+$。

[0600] 实施例 32

[0601]



73

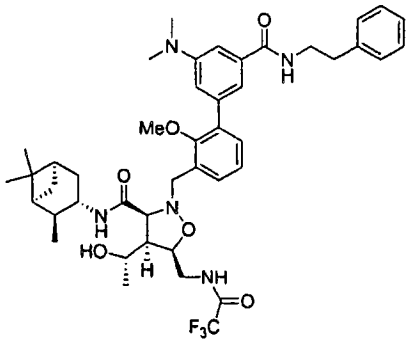


61 73

[0602] 将化合物61(4mg,0.006mmol,1eq)溶于DCM(1mL),随后加入吡啶(1.3μL,0.016mmol,1.5eq)和乙酸酐(1.5μL,0.016mmol,1.5eq)。1h后,将反应混合物用水淬灭,用DCM萃取,硫酸镁干燥,过滤并真空浓缩获得油状物。将粗品产物溶于MeOH(1mL),经反相HPLC纯化(CH_3CN/水,含有40mM碳酸氢铵),得到2mg乙酰胺73。收率47%。MS((ESI(+))m/z791.5$(M+H)^+$。

[0603] 实施例33

[0604]

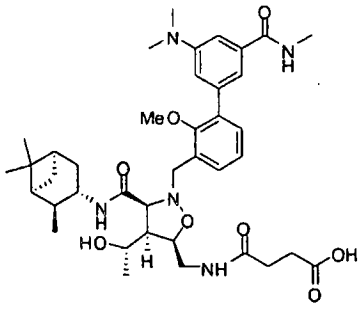


74

[0605] 根据实施例32所述的相似方法制备,采用化合物62代替化合物61,采用三氟乙酸酐代替乙酸酐。收率40%。MS(ESI(+))m/z 808.4$(M+H)^+$。

[0606] 实施例34

[0607]

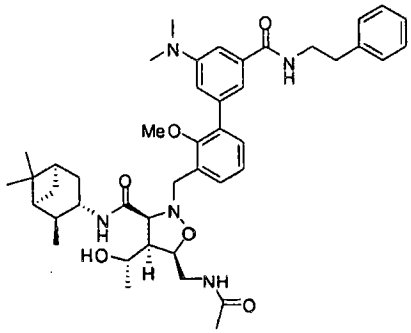


75

[0608] 根据实施例 31 所述的相似方法制备，采用化合物 70 代替化合物 61，琥珀酸酐代替乙酸酐。收率 28％。MS(ESI(+))m/z 722.1(M+H)$^+$。

[0609] 实施例 35

[0610]

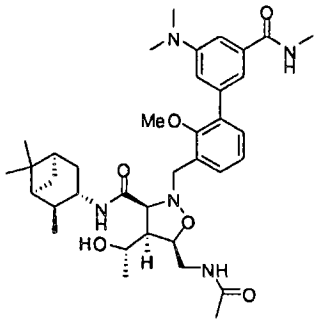


76

[0611] 根据实施例 31 所述的相似方法制备，采用化合物 62 代替化合物 61。收率 28％。MS(ESI(+))m/z 754.4(M+H)$^+$。

[0612] 实施例 36

[0613]

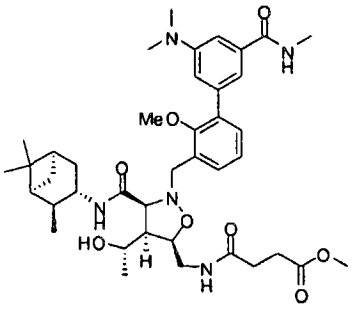


77

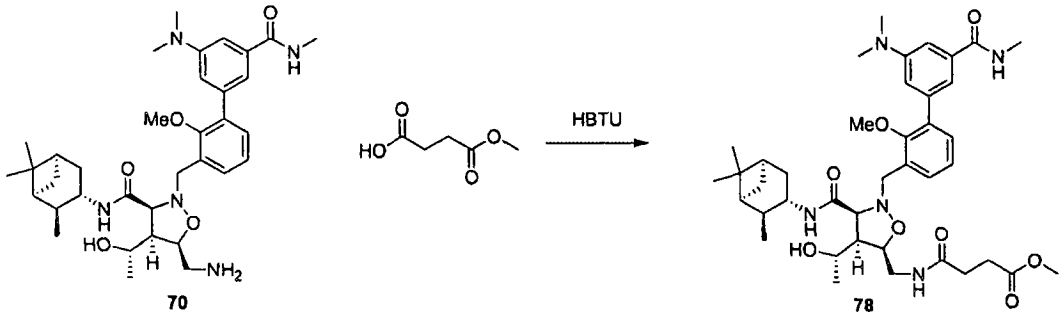
[0614] 根据实施例 31 所述的相似方法制备，采用化合物 70 代替化合物 61。收率 47％。MS(ESI(+))m/z 664.4(M+H)$^+$。

[0615] 实施例 37

[0616]



78

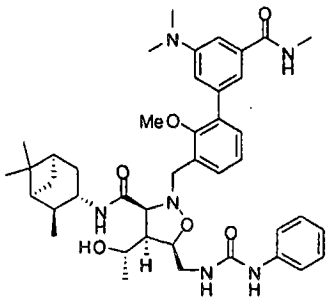


70 78

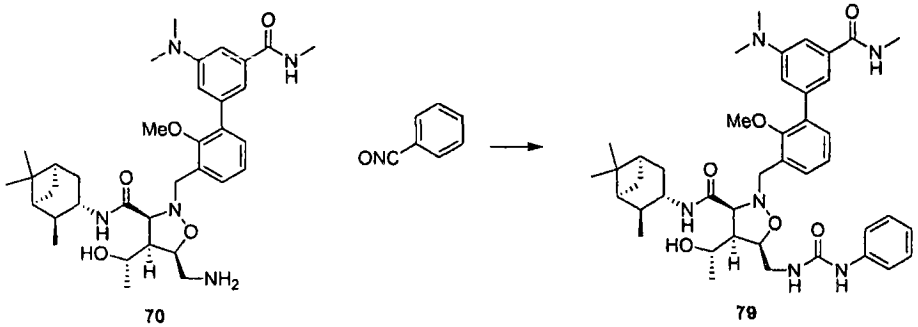
[0617] 向琥珀酸单-甲基酯(2.5mg,19μmol,3eq)的DMF(0.5mL)溶液中加入HBTU(7.3mg,19μmol,3eq)。搅拌15分钟后,加入化合物70(4mg,64μmol,1eq)的THF溶液(0.5mL)中。粗品反应混合物经反相HPLC直接纯化(MeCN/水,含有40mmol碳酸氢铵),得到2mg酰胺78。收率42%。MS((ESI(+))m/z 736.1(M+H)$^+$。

[0618] 实施例38

[0619]



79



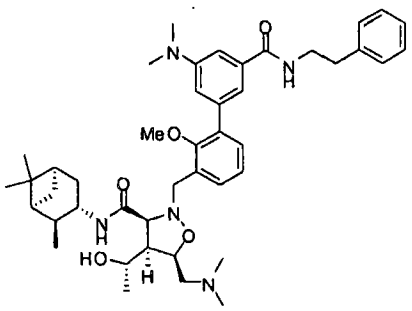
70 79

[0620] 将化合物70(4mg,6μmol,1eq)溶于DCM(1mL),随后加入异氰酸苯基酯(1μL,8μmol,1.25eq)。搅拌30分钟后,反应混合物经反相HPLC直接纯化(MeCN/水,含有40mmol

碳酸氢铵），得到 2mg 脲 76。收率 42％。MS((ESI(+))m/z 741.2(M+H)$^+$。

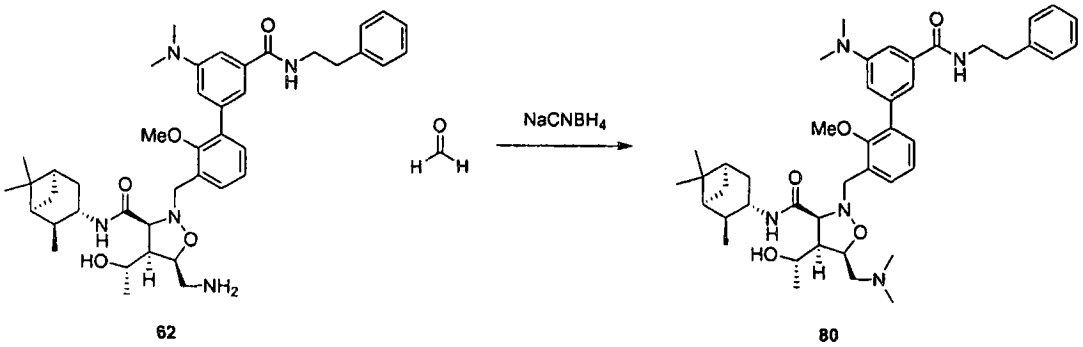
[0621] 实施例 39

[0622]



80

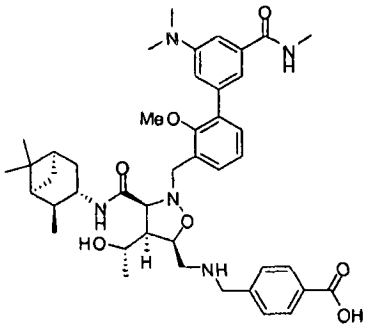
[0623]



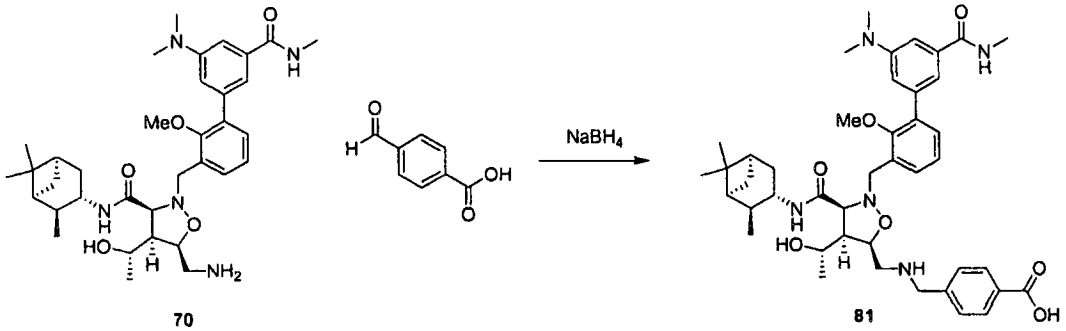
[0624] 将化合物 62(10mg,0.014mmol,1eq) 溶于 MeOH(1mL)，随后加入甲醛 (2mg,0.07mmol,5eq)。搅拌 30 分钟后，然后一次性加入 $NaBH_3CN$(2.6mg,0.04mmol,3eq)。反应混合物经反相 HPLC 纯化 (MeCN/ 水，含有 40mmol 碳酸氢铵)，得到 5mg 二甲基胺 77。收率 50％。MS((ESI(+))m/z740.5(M+H)$^+$。

[0625] 实施例 40

[0626]



81

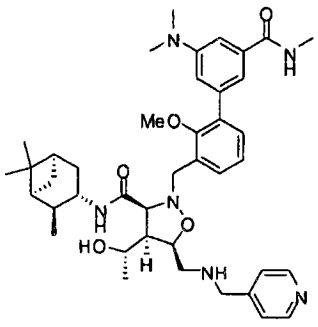


70 **81**

[0627] 将化合物 70(4mg,6μmol,1eq) 溶于 MeOH(1mL),随后加入芳基醛 (3mg,0.02mmol,3eq)。搅拌 3h 后,加入 $NaBH_3CN$(1mg,0.02mmol,3eq)。将反应混合物再搅拌 30 分钟,然后经反相 HPLC 直接纯化 (MeCN/ 水,含有 40mmol 碳酸氢铵),得到 2.5mg 苄基胺 81。收率 51%。MS((ESI(+))m/z756.2$(M+H)^+$。

[0628] 实施例 41

[0629]

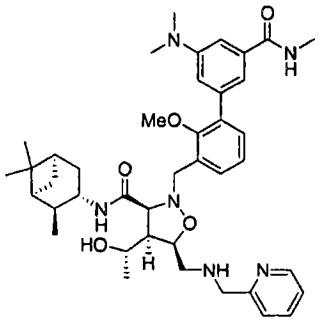


82

[0630] 根据实施例 40 所述的相似方法制备,采用异烟醛代替 4- 甲酰基苯甲酸。收率 37%。MS(ESI(+))m/z 713.2$(M+H)^+$。

[0631] 实施例 42

[0632]

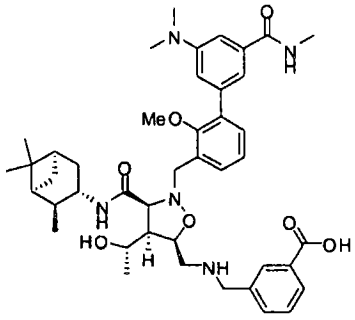


83

[0633] 根据实施例 40 所述的相似方法制备，采用甲吡啶醛代替 4- 甲酰基苯甲酸。收率 44%。MS(ESI(+))m/z 713.2(M+H)$^+$。

[0634] 实施例 43

[0635]

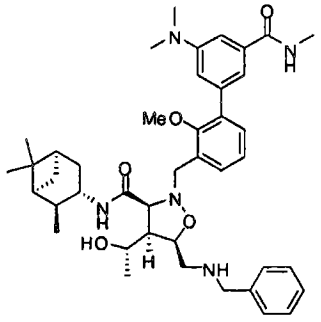


84

[0636] 根据实施例 40 所述的相似方法制备，采用 3- 甲酰基苯甲酸代替 4- 甲酰基苯甲酸。收率 37%。MS(ESI(+))m/z 756.2(M+H)$^+$。

[0637] 实施例 44

[0638]

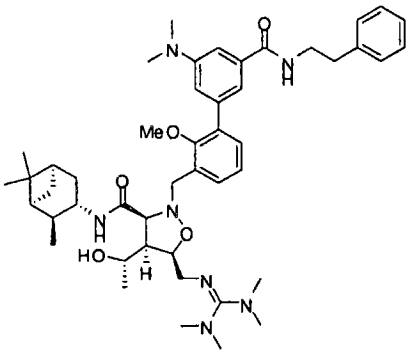


85

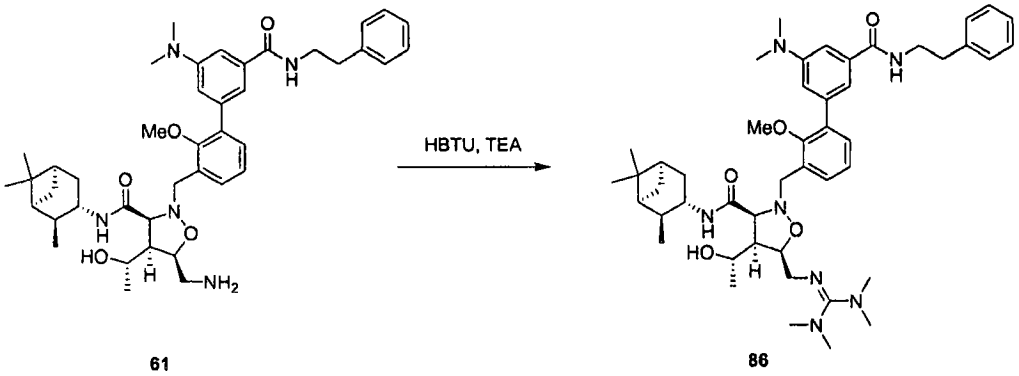
[0639] 根据实施例 40 所述的相似方法制备，采用苯甲醛代替 4- 甲酰基苯甲酸。收率 33%。MS(ESI(+))m/z 712.2(M+H)$^+$。

[0640] 实施例 45

[0641]



86

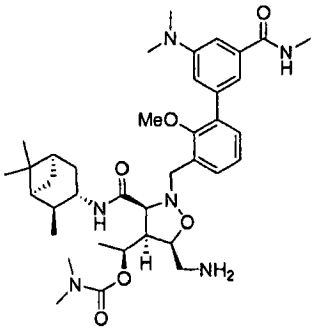


61 86

[0642] 向化合物 61(8mg,0.01mmol,1eq) 的 DCM/DMF(4 ： 1,1mL) 溶液中加入 Et_3N(5μL,0.03mmol,3eq) 和 HBTU(10mg,0.03mmol,3eq)。搅拌 3h 后，反应混合物经反相 HPLC 直接纯化 (MeCN/ 水，含有 40mM 碳酸氢铵)，得到 4mg 的 86。收率 44％。MS((ESI(+))m/z 810.4(M+H)$^+$。

[0643] 实施例 46

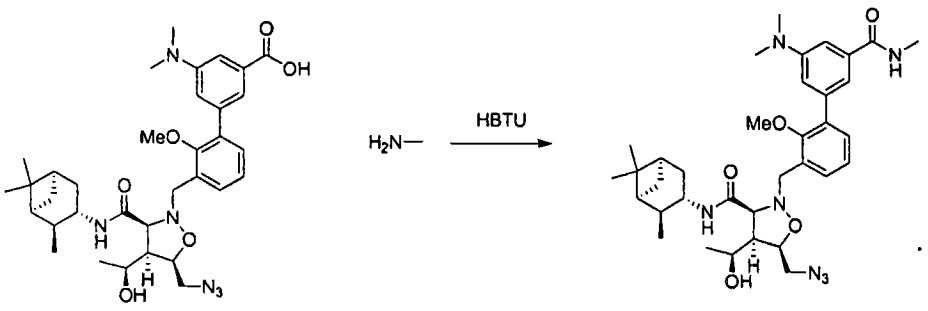
[0644]



87

[0645] 步骤 A

[0646]

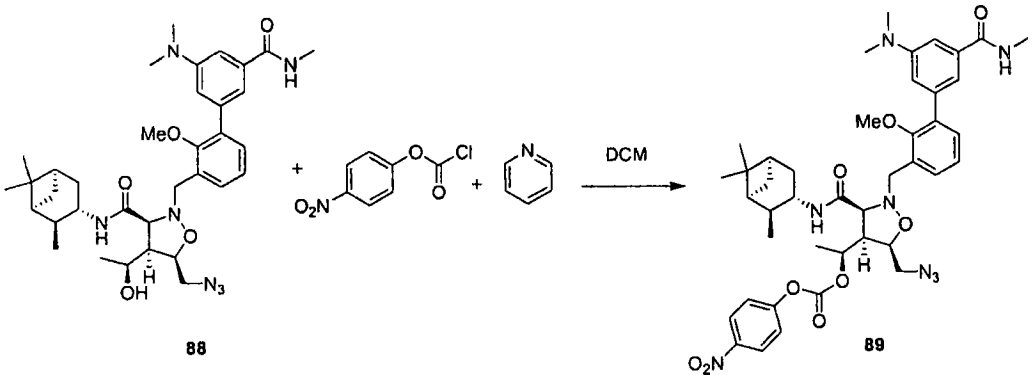


57 88

[0647] 根据实施例 17 所述的相似方法制备，采用甲基胺代替 (S)-N^1,N^1- 二甲基 -3- 苯基丙烷 -1,2- 二胺。收率 26%。

[0648] 步骤 B

[0649]

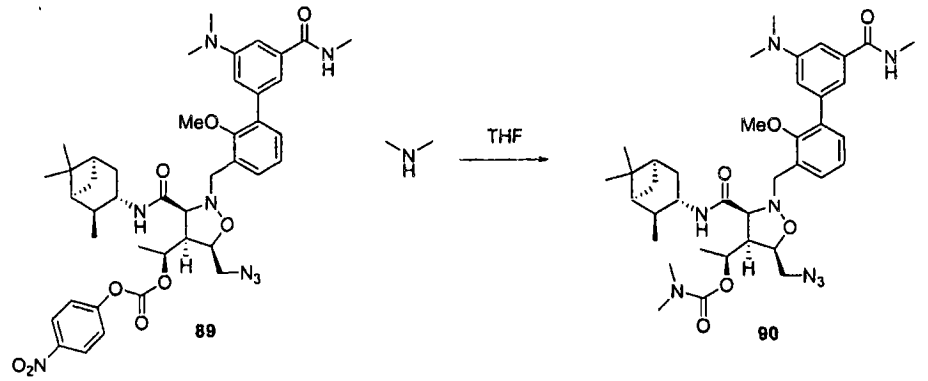


88 89

[0650] 将叠氮基醇 88(150mg,0.232mmol,1eq) 溶于 DCM(2.5mL)，随后加入吡啶 (55mL,0.695mmol,3eq) 和对 - 硝基氯代甲酸酯 (140mg,0.695mmol,3eq)。搅拌 5h 后，反应混合物用 DCM(20mL)、水 (20mL) 稀释，混合物用 DCM 萃取 (2×20mL)，硫酸镁干燥，过滤并真空浓缩获得油状物。粗品产物经硅胶色谱纯化 (50-90% EtOAc/ 己烷)，得到 142mg 对 - 硝基碳酸酯 89。收率 75%。

[0651] 步骤 C

[0652]

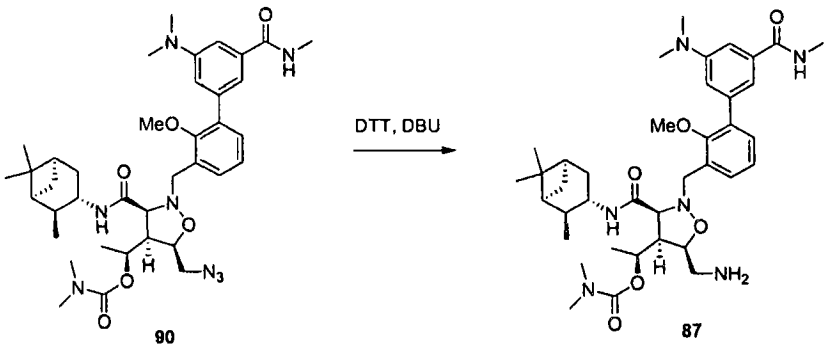


89 90

[0653] 向叠氮基碳酸酯 89(15mg,0.018mmol,1eq) 的 THF(0.5mL) 溶液中加入二甲基胺 (18μL,2M 的 THF 溶液,0.036mmol,2eq)。反应混合物迅速转变为亮黄色。搅拌 6h 后，反应混合物用 EtOAc 稀释 (10mL)，用水洗涤 (5mL)。水层用 EtOAc 萃取 (2×15mL)，合并的有机相经硫酸镁干燥，过滤并真空浓缩，获得黄色油状物。将粗品油状物直接用于下一步骤。

[0654] 步骤 D

[0655]

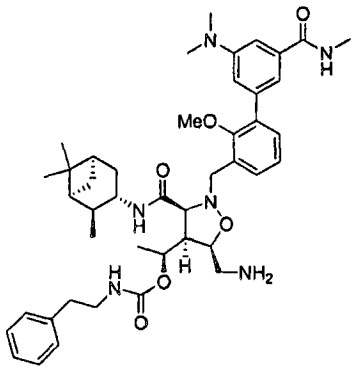


90 87

[0656] 向氨基甲酸酯 90(13mg,0.018mmol,1eq) 的 THF(0.5mL) 溶液中加入二硫苏糖醇 (8mg,0.054mmol,3eq) 的 DMF(0.5mL) 溶液,随后加入 DBU(8mg,0.054mmol,3eq)。搅拌 1h 后,反应混合物经反相 HPLC 直接纯化 (MeCN/ 水,含有 40mmol 碳酸氢铵),得到 5mg 化合物 87。收率 40%。MS((ESI(+))m/z 693.4(M+H)$^+$。

[0657] 实施例 47

[0658]

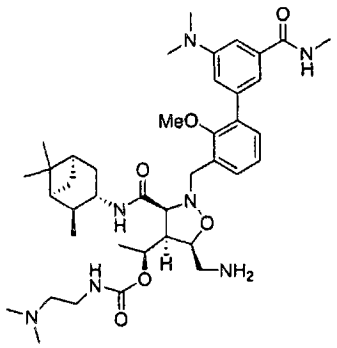


91

[0659] 根据实施例 46 所述的相似方法制备,采用 2- 苯基乙基胺代替二甲基胺。收率 42%。MS(ESI(+))m/z 769.5(M+H)$^+$。

[0660] 实施例 48

[0661]

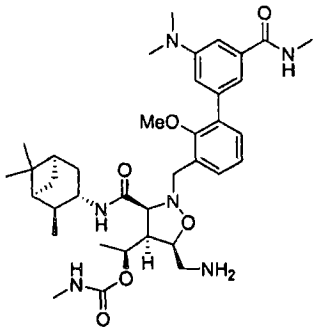


92

[0662] 根据实施例 46 所述的相似方法制备,采用 N^1,N^1- 二甲基乙烷 -1,2- 二胺代替二甲基胺。收率 30%。MS(ESI(+))m/z 736.4(M+H)$^+$。

[0663] 实施例 49

[0664]

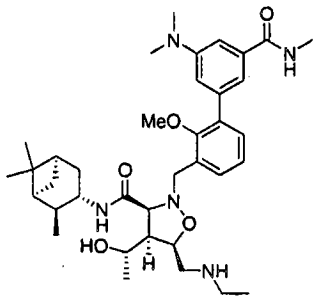


93

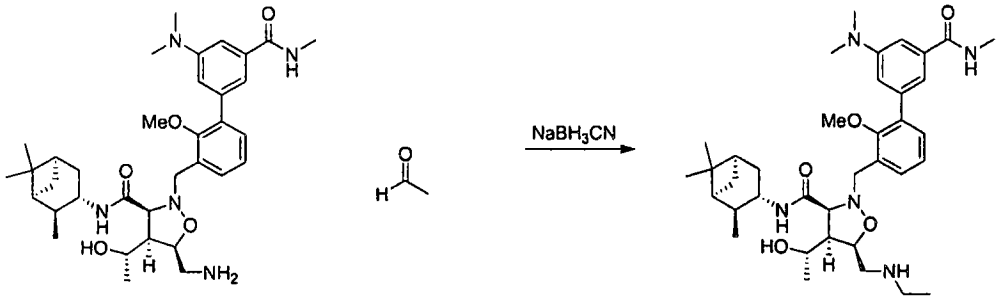
[0665] 根据实施例 46 所述的相似方法制备，采用甲基胺代替二甲基胺。收率 42％。MS(ESI(+))m/z 679.4(M+H)$^+$。

[0666] 实施例 50

[0667]



94

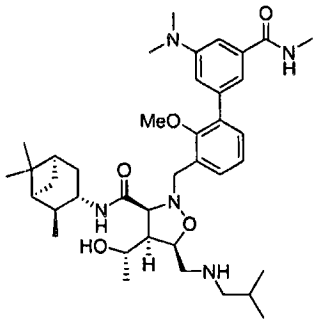


70 94

[0668] 向胺 70(10mg,0.02mmol,1eq) 的 EtOH(1mL) 溶液中加入乙醛 (0.5mg,0.01mmol,0.5eq)，随后加入 $NaBH_3CN$(2mg,0.03mmol,1.5eq)，最后加入 AcOH(1mg,0.02mmol,1eq)。搅拌 12h，加入另外一份乙醛 (1mg,0.02mmol,1eq) 和 $NaBH_3CN$(2mg,0.03mmol,1.5eq)，将反应物于室温下搅拌 4h。粗品产物经反相 HPLC 直接纯化 (MeCN/ 水，含有 40mM 碳酸氢铵)，得到 2mg 的 91。收率 19％。MS(ESI(+))m/z 650.81(M+H)$^+$。

[0669] 实施例 51

[0670]

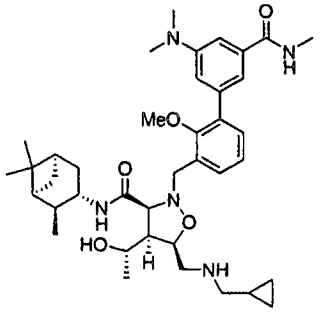


95

[0671] 胺 95 根据实施例 50 所述的相似方法制备，采用异丁醛代替乙醛得到 3mg 的 95。收率 28%。MS(ESI(+))m/z 678.84(M+H)$^+$。

[0672] 实施例 52

[0673]

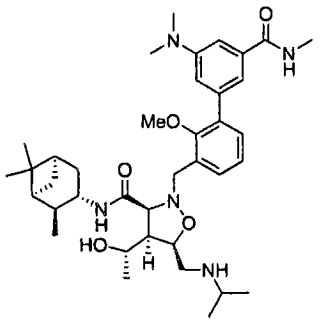


96

[0674] 胺 96 根据实施例 50 所述的相似方法制备，采用环丙醛代替乙醛，得到 3mg 的 95。收率 28%。MS(ESI(+))m/z 676.9(M+H)$^+$。

[0675] 实施例 53

[0676]

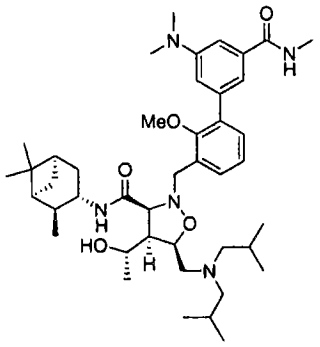


97

[0677] 胺 97 根据实施例 50 所述的相似方法制备，采用丙酮代替乙醛，得到 3mg 的 97。收率 28%。MS(ESI(+))m/z 664.8(M+H)$^+$。

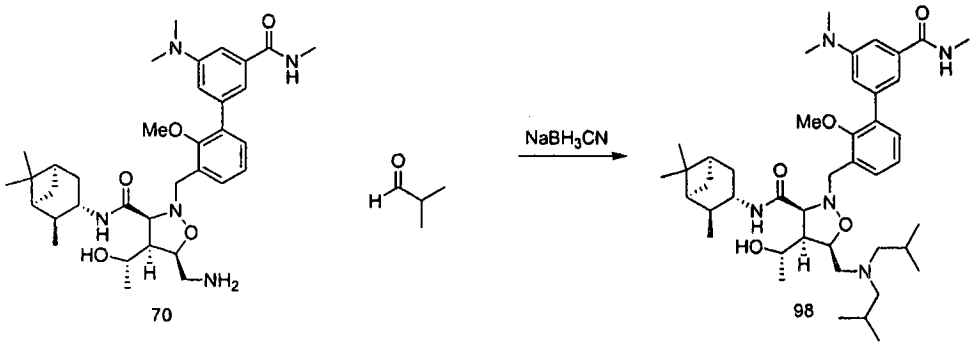
[0678] 实施例 54

[0679]



98

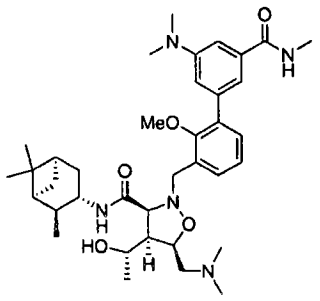
[0680]



[0681] 向胺 70(10mg,0.02mmol,1eq) 的 EtOH(1mL) 溶液中加入过量的异丁醛 (6mg,0.08mmol,4eq),随后加入 $NaBH_3CN$(2mg,0.03mmol,1.5eq),最后加入 AcOH(1mg,0.02mmol,1eq)。搅拌 2h 后,反应混合物经反相 HPLC 纯化 (MeCN/ 水,含有 40mM 碳酸氢铵),得到 2mg 的 98。收率 18%。MS(ESI(+))m/z 734.9$(M+H)^+$。

[0682] 实施例 55

[0683]

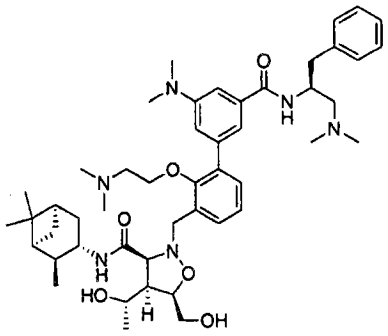


99

[0684] 胺 99 根据实施例 53 所述的相似方法制备,采用甲醛代替异丁醛,得到 2mg 的 99。收率 38%。MS(ESI(+))m/z 650.81$(M+H)^+$。

[0685] 实施例 56

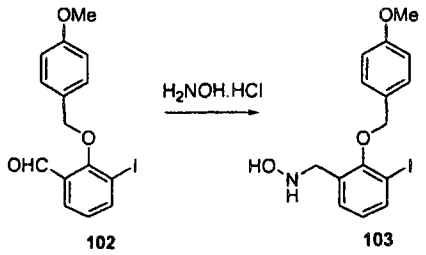
[0686]



100

[0687] 步骤 A

[0688]

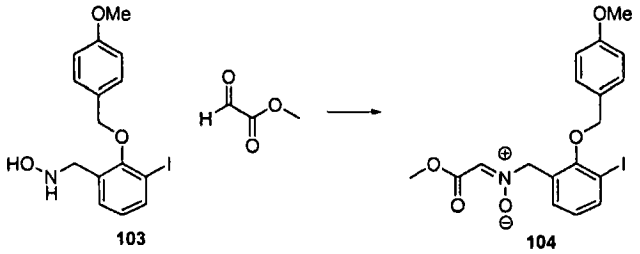


102 103

[0689] 将醛 102(12g,33mmol,1eq) 和盐酸羟胺 (2.7g,39mmol,1.18eq) 溶于 THF/MeOH(3 ： 1,60mL)。加入水 (2mL),采用 6N KOH 将 pH 调节至 9。反应混合物于室温下搅拌过夜,然后加入 $NaBH_3CN$(3.1g,49mmol),随后加入甲基橙结晶。将 pH 调节至 3,在反应期间不断加入 1N HCl 从而保持宝石红色。搅拌 2h 后,加入另一份 $NaBH_3CN$(1g,13mmol,0.4eq)。将溶液搅拌 16h,然后中和至 pH7,用 DCM 稀释。混合物用水 (3×10mL)、盐水洗涤,硫酸镁干燥,过滤并真空浓缩。粗品产物经硅胶色谱纯化 (50-100% EtOAc/ 己烷),获得 8g 化合物 103。收率 64%。

[0690] 步骤 B

[0691]

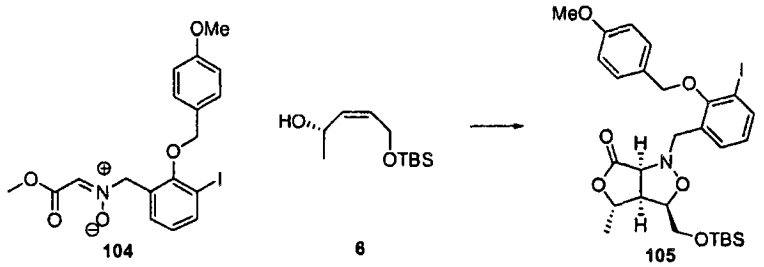


103 104

[0692] 将羟胺 103(5g,13mmol,1eq) 和乙醛酸甲酯 (1g,16mmol) 的苯 (15mL) 溶液采用 Dean Stark 分离器于回流下加热 3h。真空除去过量的溶剂,残留的硝酮 104(6g) 以粗品形式用于下一步骤。

[0693] 步骤 C

[0694]

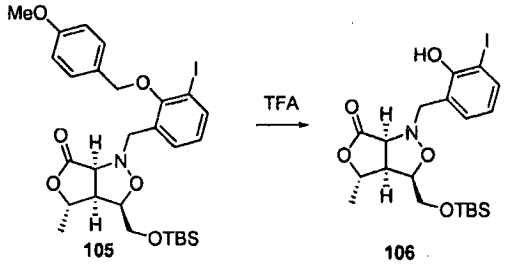


104 6 105

[0695] 将硝酮 104(5g,11mmol,1eq)、烯丙基醇 (2g,11mmol,1eq) 和 $Ti(iOPr)_4$(4g,4mL,13mmol,1.18eq) 溶于甲苯 (40mL),在微波中于 120℃加热 10 分钟。反应混合物用 EtOAc 稀释 (10mL),加入 3-(二甲基氨基)-1,2-丙烷二醇 (4mL)。搅拌 2h 后,加入 EtOAc(10mL),混合物用水洗涤 (3×10mL),然后用盐水洗涤 (10mL),经硫酸镁干燥,硅藻土过滤并真空浓缩。粗品残留物经硅胶色谱纯化 (10-30%己烷 -EtOAc),获得 2.5g 化合物 105。收率 35%。

[0696] 步骤 D

[0697]

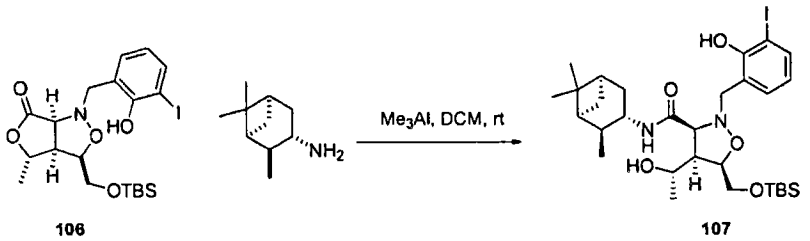


105 106

[0698] 于 0℃,向 PMB 醚 105(2g,3mmol,1eq) 的 DCM(150mL) 溶液中滴加 TFA(3g,31mmol,10.33eq)。将溶液搅拌 1.5h,采用饱和的碳酸氢钠 (60mL) 淬灭。分离有机相,硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩获得油状物。获得的油状物经硅胶色谱纯化 (10-30%己烷 -EtOAc),获得 1.2g 化合物 106,收率 74%。

[0699] 步骤 E

[0700]

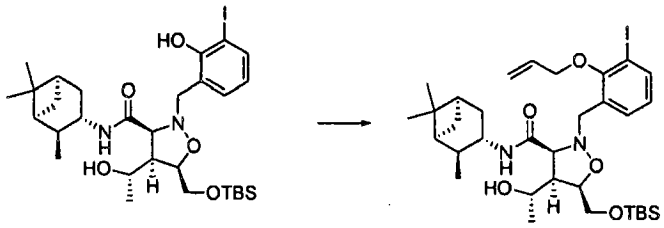


106 107

[0701] 于室温下,在 2.5 分钟内向 (+)-异松蒎胺 (0.6g,0.7mL,4mmol,2eq) 的 DCM(10mL) 溶液中滴加三甲基铝 (0.4g,3mL,2M 的甲苯溶液,6mmol,3eq)。将溶液于室温下搅拌 10 分钟,然后滴加内酯 106(1g,2mmol,1eq) 的 DCM(15mL) 溶液。将溶液搅拌 24h,采用 DCM(125mL) 和饱和的 Rochelle 盐溶液 (125mL) 稀释。将混合物剧烈搅拌 2h 直到两相形成。分离各层,有机相用水、盐水洗涤,硫酸镁干燥,过滤并真空浓缩获得固体。该固体经硅胶色谱纯化 (25%己烷 /EtOAc),获得 0.5g 化合物 107。收率 39%。

[0702] 步骤 F

[0703]

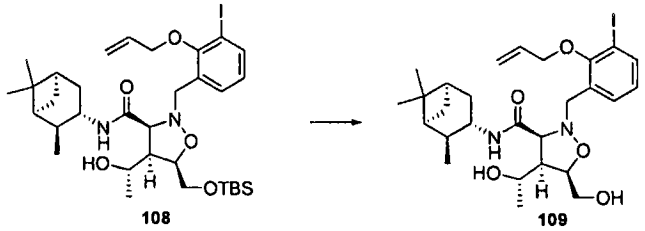


107 108

[0704] 将苯酚 107(187mg,0.27mmol,1eq) 溶于 DMF(3.5mL),采用碳酸钾 (111mg,0.8mmol,3eq) 和烯丙基溴 (49mg,0.4mmol,1.48eq) 处理。将溶液搅拌 2.5h,用水稀释,用乙醚萃取 (3×4mL)。分离有机相,硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩获得固体。将获得的固体溶于 THF/Et_3N(1 ∶ 1,6mL),于 0℃采用 HF/ 吡啶 (1mL) 溶液处理。将溶液于室温下搅拌 1h,用 TMSOMe(25mL) 淬灭,真空浓缩获得固体,将其经硅胶色谱纯化 (20% DCM/ 己烷),获得 0.21g 化合物 108,为白色固体。收率 67%。

[0705] 步骤 G

[0706]

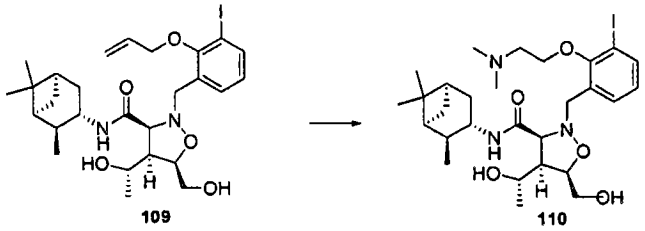


108 109

[0707] 于 0℃,向 TBS 醚 108(0.25g,0.35mmol,1eq) 的 THF(5mL) 溶液中加入吡啶 (6mL) 和 HF/ 吡啶溶液 (1.2mL)。将反应物在 1 小时内搅拌下温热至室温。将反应溶液采用过量的 TMSOMe(30mL) 淬灭,再搅拌 30 分钟。然后将反应物浓缩至油状物,经硅胶色谱纯化,得到 0.21g 化合物 109。收率 67%。

[0708] 步骤 H

[0709]



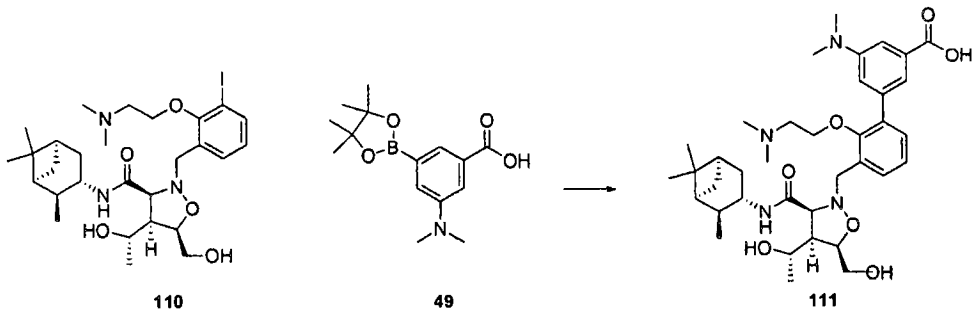
109 110

[0710] 向烯烃 109(0.14g,0.2mmol,1eq) 的 t-BuOH(16mL)、THF(8mL) 和 H_2O(2mL) 溶液中加入 NMO(80mg,0.8mmol,4eq),随后滴加 OsO_4(0.21g,2.9mL,2.5% 的 2- 甲基 -2- 丙醇溶液,0.02mmol,0.1eq)。3h 后,反应混合物用 DCM(5mL)、盐水和 10% $Na_2S_2O_3$ 稀释,分离有机相。水相用 DCM 萃取 (2×60mL),合并的有机相经硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩获得固体。将该固体溶于 THF/ 水 (10 ∶ 1,1.2mL),一次性加入高碘酸 (80mg,0.4mmol,2eq) 处理,搅拌 12h。将溶液用 DCM 稀释 (5mL),用盐水洗涤,硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩获得油状物。将获得的油状物悬浮于 MeOH(5mL),采用乙酸 (100μL)、二甲基胺 (20mg,2M 的 THF 溶液,0.5mmol,2.5eq) 和 $NaBH_3CN$(30mg,0.5mmol,2.5eq) 处理,搅拌 12h。将溶液用 0.1MNaOH(1mL)、饱和的 NaCl(1mL) 稀释,用 EtOAc 萃取 (3×3mL)。将合并的有机相真空浓缩获得油状物。油状物经硅胶色谱纯化 (DCM/MeOH/AcOH,99.5 ∶ 0 ∶ 0.5 至 97.5 ∶ 2 ∶ 0.5),获得 75mg 化合

物 110。收率 60%。

[0711] 步骤 I

[0712]

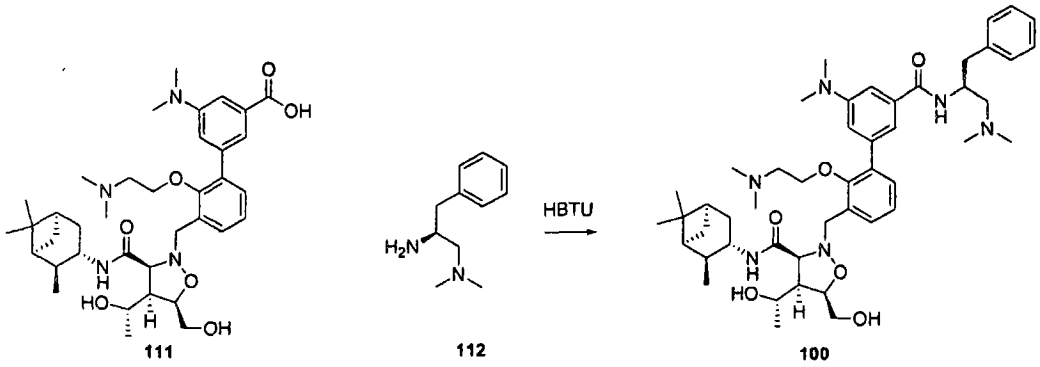


110 49 111

[0713] 向含有芳基碘化物 110(25mg,0.04mmol,1eq)、硼酸频那醇酯 49(17mg,0.06mmol,1.5eq)、乙酸钾 (5mg,0.048mmol,1.2eq)、碳酸铯 (39mg,0.12mmol,3eq) 和 Pd(dppf)Cl_2(6.5mg,8μmol,0.2eq) 的烧瓶中充入氩气,加入 DMSO(2mL)。将混合物加热至 70℃ 3h,然后冷却至室温。将溶液用 DCM(10mL)、水 (5mL) 稀释,采用 0.1N HCl 将 pH 调节至 6.8。水相用 DCM 萃取 (2×10mL),合并的有机相经盐水洗涤 (20mL),硫酸镁干燥,过滤并真空浓缩获得深褐色油状物。将获得的油状物经快速色谱纯化 (2.5-5% CH_2Cl_2/MeOH),获得 15mg 化合物 111,为黄色固体。收率 57%。

[0714] 步骤 J

[0715]

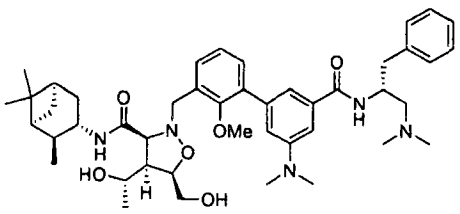


111 112 100

[0716] 向 111(8mg,0.02mmol,1eq) 的 DMF(1.5mL) 溶液中加入 HBTU(9mg,0.02mmol,1eq)、胺 112(4mg,0.02mmol,1eq) 和 Et_3N(4mg,5μL,0.04mmol,2eq)。将溶液搅拌 2h,用水稀释 (0.5mL),经反相 HPLC 纯化 (MeCN/ 水,含有 40mM 碳酸氢铵),得到 7mg 化合物 100。收率 67%。MS(ESI(+))m/z828$(M+H)^+$。

[0717] 实施例 57

[0718]



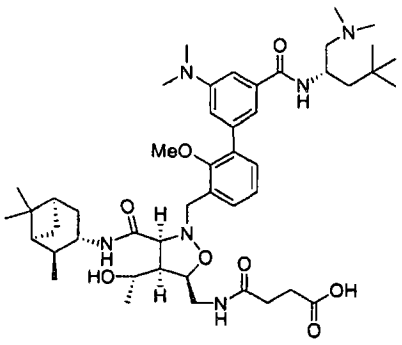
113

[0719] 根据实施例 1 所述相似方法制备,采用 (R)-N^1,N^1- 二甲基 -3- 苯基丙烷 -1,2- 二

胺代替 (S)-N^1,N^1,4,4-四甲基戊烷-1,2-二胺。收率65%。MS(ESI(+))m/z 770.7$(M+H)^+$。

[0720] 实施例58

[0721]

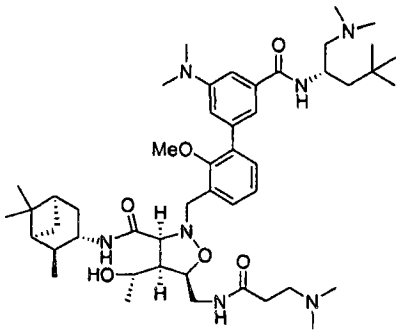


114

[0722] 根据实施例31所述的相似方法制备,采用化合物60代替化合物72,琥珀酸酐代替乙酸酐。65%的收率。MS(ESI(+))m/z 770.7$(M+H)^+$。

[0723] 实施例59

[0724]

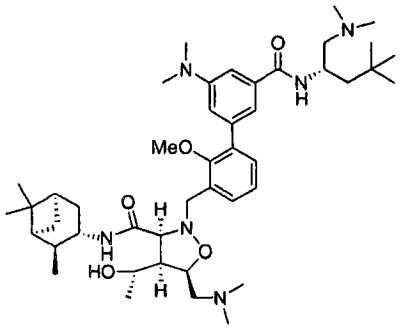


115

[0725] 根据实施例37所述的相似方法制备,采用化合物61代替化合物70,采用3-(二甲基氨基)丙酸代替琥珀酸单-甲基酯。28%的收率。MS(ESI(+))m/z 849.6$(M+H)^+$。

[0726] 实施例60

[0727]

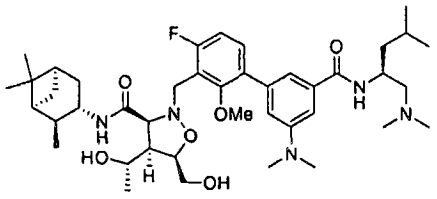


116

[0728] 根据实施例54所述的相似方法制备,采用化合物61代替化合物70,甲醛代替异丁醛。36%的收率。MS(ESI(+)m/z 777.6$(M+H)^+$。

[0729] 实施例61

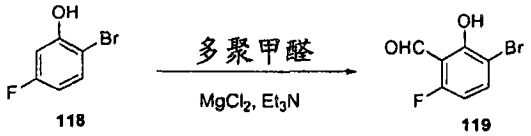
[0730]



117

[0731] 步骤 A

[0732]

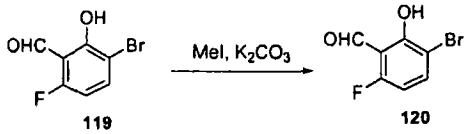


118 119

[0733] 在氩气环境下，向 $MgCl_2$(2.0g，20.9mmol，2eq) 和多聚甲醛 (0.943g，31.4mmol，3eq) 的 THF(50mL) 混合物中加入三乙胺 (2.92mL，20.9mmol，2eq)。将混合物于室温下、氩气环境中搅拌 10 分钟，加入苯酚 118(2.00g，10.5mmol，1eq)。将反应物加热至回流 2h，然后冷却至室温。加入乙醚 (100mL)，将溶液用 HCl 1N 洗涤 (3×100mL)，硫酸钠干燥，过滤并浓缩至干获得粗品 119(2.07g)，它无需另外纯化可以直接使用。收率 90%。

[0734] 步骤 B

[0735]

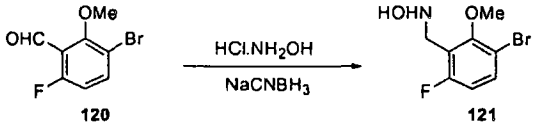


119 120

[0736] 于室温下，向粗品苯酚 119(2.1g，9.5mmol，1eq) 的 DMF(50mL) 溶液中加入碳酸钾 (1.88g，13.6mmol，1.4eq)，随后加入 MeI(0.848mL，13.6mmol，1.4eq)。将反应混合物于 40℃、氩气环境中搅拌 5h，然后采用 6N HCl(10ml) 淬灭。混合物用 1N HCl(250mL) 稀释，用 DCM 萃取 (3×100mL)。收集的有机部分用水洗涤 (3×100mL)，然后用盐水 (100mL) 洗涤。将溶液用硫酸钠干燥，过滤并浓缩至干。残留物经快速色谱纯化 (EtOAc 的己烷溶液，梯度为 0% -20%)，获得 1.02g 产物 120。收率 42%。

[0737] 步骤 C

[0738]

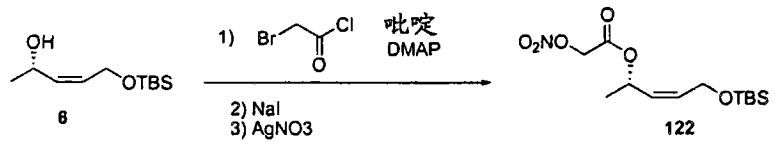


120 121

[0739] 将醛 120(1.0g，4.37mmol，1eq) 和盐酸羟胺 (364mg，5.24mmol，1.2eq) 溶于 THF/MeOH/ 水 (4 ： 2 ： 1，13mL)。将溶液于室温下搅拌 5 分钟，然后加入甲基橙的结晶和氰基硼氢化钠 (550mg，8.74mmol，2eq)。将 pH 调节至 2，在反应期间不断加入 6N HCl 从而保持获得的宝石红色。搅拌 2h 后，加入另一份氰基硼氢化钠 (380mg，6.07mmol，2eq)。搅拌 1h 后，混合物经滤纸过滤，用 THF 洗涤。滤液用 1N NaOH(100mL) 稀释，用 DCM 萃取 (3×50mL)。收集的有机部分用水 (3×)、盐水洗涤，然后将硫酸钠干燥。粗品产物经快速色谱纯化 (EtOAc 的己烷溶液，梯度 0% -70%)，获得 703mg 羟胺 121。收率 64%。

[0740] 步骤 D

[0741]



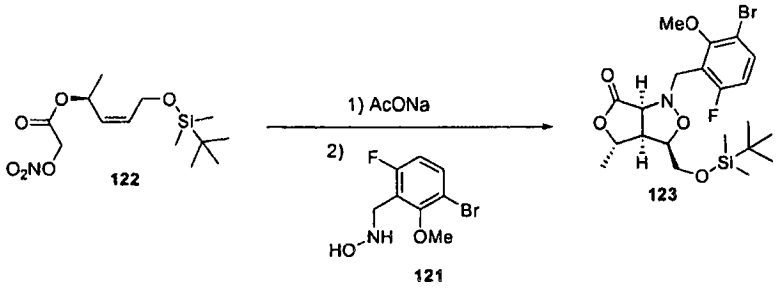
[0742] 将烯丙基醇 6(5.0g,23mmol,1eq)、吡啶 (3.75mL,46mmol,2eq) 和 DMAP(281mg,2.3μmol,0.1eq) 的 DCM(120mL) 溶液在冰水浴中冷却,加入溴代乙酰氯 (2.47mL,29.9mmol,1.3eq)。将溶液于 0℃搅拌 30 分钟,然后使其升高至室温。30 分钟后,将反应物顺序用 1N HCl(200mL)、水 (100mL)、5%碳酸氢钠 (100mL)、盐水 (100mL) 以及 10% Na_2SO_3(100mL) 洗涤,然后再用盐水 (100mL) 洗涤,硫酸钠干燥,过滤,然后真空浓缩,获得琥珀色液体。

[0743] 将该液体用丙酮 (40mL) 稀释,加入 NaI(3.44g,23mmol,1eq)。将混合物于室温下搅拌 6h,然后用 EtOAc(100mL) 稀释,用水洗涤 (1×),然后用 10% Na_2SO_3(2×) 洗涤,硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩获得琥珀色油状物。

[0744] 将该油状物溶于乙腈 (50mL),加入 $AgNO_3$(5.0g,29mmol,1.25eq)。将反应物于室温下搅拌过夜,然后在水 (200mL) 和乙醚 (150mL) 中分配。分离水相,用乙醚 (100mL) 再洗涤一次。合并的有机层用盐水洗涤 (2×),硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩。残留物经快速色谱纯化 (EtOAc 的己烷溶液,梯度洗脱 0% -10%),获得 122(4.27g),为澄清的液体。收率 58%。

[0745] 步骤 E

[0746]

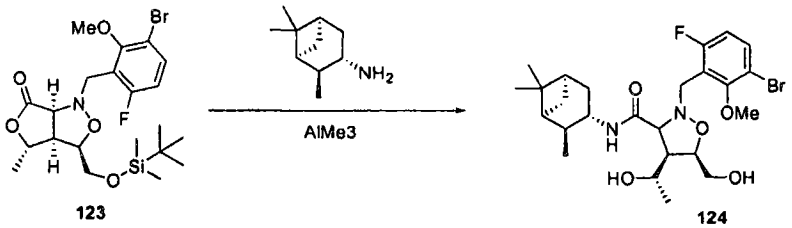


[0747] 将亚硝酸酯 122(800mg,2.50mmol,1.05eq) 溶于 DMSO(5mL),加入乙酸钠 (308mg,3.75mmol,1.50eq)。将溶液于室温下搅拌 30 分钟,然后倒入盐水 (30mL) 中,用乙醚萃取 (3×30mL)。合并的有机层用饱和的碳酸氢钠 (1×)、水 (2×) 和盐水 (1×) 洗涤,硫酸钠干燥,过滤并浓缩至干。

[0748] 然后将产物与羟胺 121(588mg,2.35mmol,1eq) 的甲苯 (20mL) 回流溶液反应过夜。将溶液浓缩,残留物经快速色谱纯化 (EtOAc 的己烷溶液,梯度 0% -30%),获得内酯 123(923mg)。收率 78%。

[0749] 步骤 F

[0750]



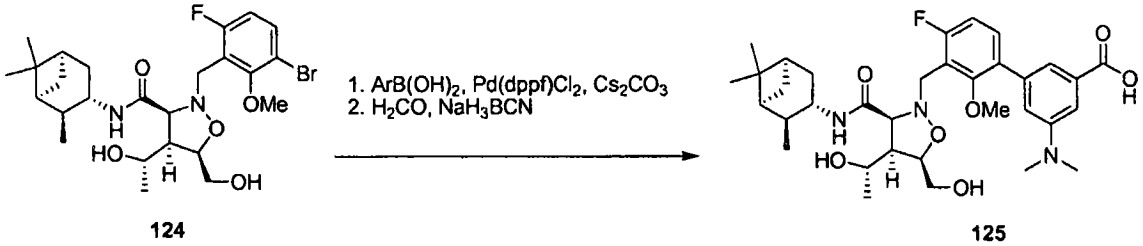
123 124

[0751] 将 124 内酯 123(923mg,1.83mmol,1eq) 溶于 THF(8mL),加入 HCl6N(0.6mL)。将溶液于室温下搅拌 2h,然后用 DCM(100mL) 稀释,用 5%碳酸氢钠 (3×) 和盐水 (1×) 洗涤,硫酸钠干燥,过滤并浓缩至干。

[0752] 向残留物的无水 DCM(6mL) 溶液中加入 (+)- 异松蒎胺 (614μL,3.66mmol,2eq)(在无水 DCM(6mL) 溶液中采用三甲基铝的己烷 (2.0M,1.83mL,3.66mmol,2eq) 溶液预处理 15 分钟)。将溶液于室温下搅拌过夜,然后采用无水 DCM 稀释,用 $Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$(5.9g 18.3mmol,10eq) 淬灭。将混合物于室温下剧烈搅拌 5h,然后经硅藻土过滤。将滤液浓缩至干,残留物经快速色谱纯化 (EtOAc 的己烷溶液,梯度 0% -80%) 获得 994mg 的 124。收率 71%。

[0753] 步骤 G

[0754]



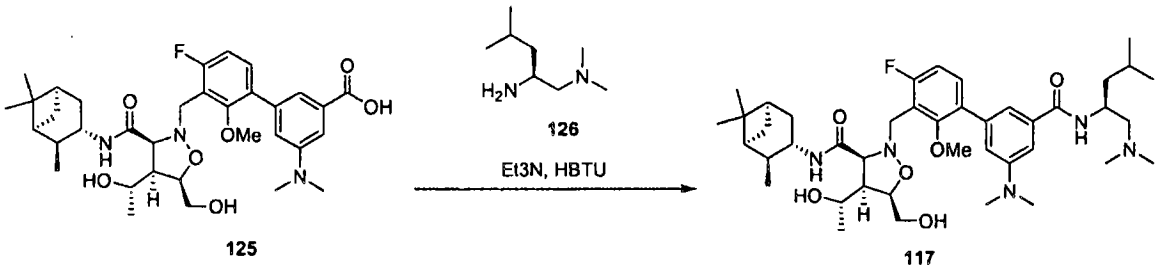
124 125

[0755] 将含有溴化物 122(360mg,662μmol,1eq)、3- 氨基 -5- 羧基苯基硼酸 (240mg,1.32mmol,2eq)、碳酸铯 (383mg,1.99mmol,3eq)、乙酸钾 (65mg,662μmol,1eq) 和 Pd(dppf)Cl_2(48mg,66μmol,0.1eq) 的烧瓶中充入氩气,加入 DMSO(5mL)。向反应混合物中加入水 (300mL),采用 6M HCl 酸化直到水层 pH 达到 4,用 DCM 萃取 (3×100mL)。合并的有机层用水洗涤 (1×100mL),硫酸钠干燥并浓缩获得褐色油状物。

[0756] 将该粗品油状物溶于 MeOH(10mL),采用 HOAc(38μL,662μmol,1eq)、37% 甲醛 (493μL,6.62mol,10eq) 和氰基硼氢化钠 (333mg,5.29mmol,8eq) 处理。于室温下搅拌 40 分钟,将反应混合物在水 (50mL) 和 DCM(20mL) 之间分配,采用 6M HCl 酸化直到水层 pH 达到 4。分离各层,水层用 DCM 萃取 (3×20mL)。合并的有机层用水洗涤 (1×),硫酸钠干燥,浓缩获得褐色油状物。该油状物经硅胶快速色谱纯化 (DCM/MeOH/AcOH 90 : 10 : 1 的 DCM 溶液 0% -100%),获得 119mg 的 123,为褐色固体。收率 29%。

[0757] 步骤 H

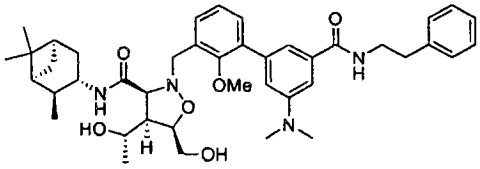
[0758]



[0759] 将 123(33mg,53μmol,1eq) 的 DCM(1mL) 溶液采用 Et_3N(22μL,158μmol,3eq)、二胺 124(11mg,79μmol,1.5eq) 和 HBTU(30mg,79μmol,1.5eq) 处理。3h 后,将混合物浓缩至干。冷冻干燥后将残留物经 HPLC 纯化获得 1(6mg)。收率 15%。MS(ESI(+))m/z 755.22$(M+H)^+$。

[0760] 实施例 62

[0761]

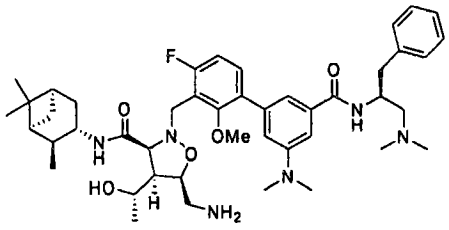


126

[0762] 根据实施例 1 所述相似方法制备,采用 2- 苯基乙胺代替 (S)-N^1,N^1,4,4- 四甲基戊烷 -1,2- 二胺。收率 50%。

[0763] 实施例 63

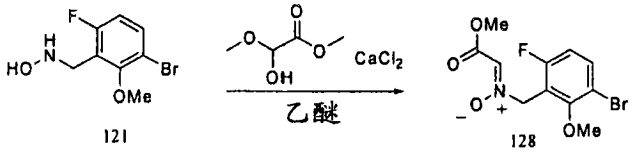
[0764]



127

[0765] 步骤 A

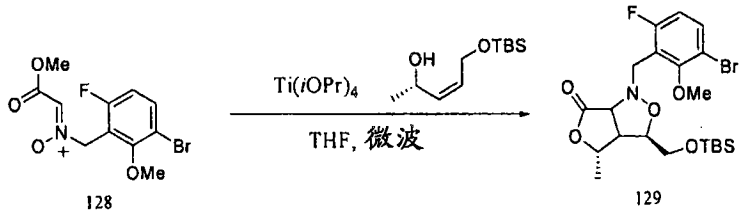
[0766]



[0767] 向羟胺 121(12.3g,49.2mmol,1eq) 的无水乙醚 (270mL) 溶液中加入甲酯 (7.68g,63.9mmol,1.3eq) 和无水氯化钙 (7.10g,63.9mmol,1.3eq)。反应混合物于室温下搅拌 3 小时,然后经硅藻土垫过滤 . 滤液用 DCM 和乙醚洗涤。然后将收集的有机相浓缩至干获得粗品 128(15.75g),它无需另外纯化可以直接使用。

[0768] 步骤 B

[0769]

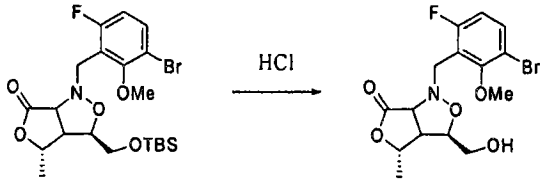


128 129

[0770] 将硝酮 128(15.75g,49.2mmol,1eq)、烯丙基醇 (12.78g,59.0mmol,1.2eq) 和 $Ti(iOPr)_4$(21.62mL,73.8mmol,1.5eq) 溶于无水 THF(100mL),在微波中于 140℃加热 10 分钟。将反应混合物用 EtOAc 稀释 (30mL),加入 3-(二甲基氨基)-1,2-丙烷二醇 (30mL)。搅拌过夜后,将混合物采用 Rochelle 盐、水和盐水洗涤。然后将混合物通过硅藻土过滤,采用 EtOAc、水洗涤,然后用盐水洗涤。有机相经硫酸钠干燥并浓缩至干,获得粗品 129(24.82g),它无需另外纯化可以直接使用。

[0771] 步骤 C

[0772]

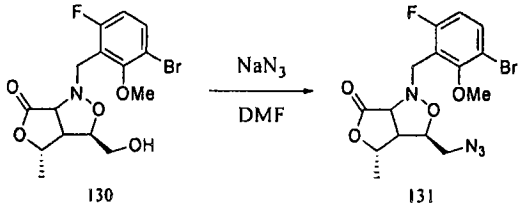


129 130

[0773] 向内酯 129(4.82g,49.2mmol,1eq) 的 THF(270mL) 溶液中加入浓 HCl(24.6mL,148mmol,3eq),于室温下搅拌 1.5 小时。然后采用饱和的碳酸氢钠将反应物酸化至 pH7,采用 EtOAc 萃取。将收集的有机相用盐水洗涤,硫酸钠干燥,过滤并浓缩至干。粗品产物经快速色谱纯化 (EtOAc 的己烷溶液,梯度 20% -40%),获得 130(15.6g)。收率 81%。

[0774] 步骤 D

[0775]

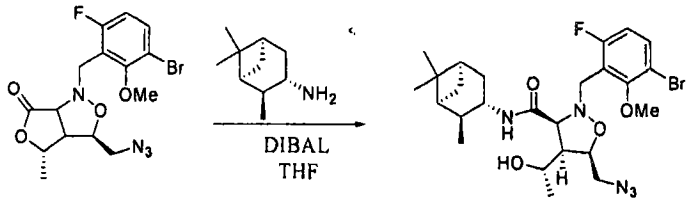


130 131

[0776] 于 0℃,向内酯 130(6.6g,16.91mmol,1eq) 的 DCM(71mL) 溶液中加入 Hunig 碱 (8.86mL,50.7mmol,3eq) 和三氟甲磺酸酐 (3.43mL,20.3mmol,1.2eq),搅拌 15 分钟。然后将反应混合物温热至室温,加入 DMF(84mL) 和 NaN_3(3.3g,50.7mmol,3eq),于室温下搅拌过夜。反应混合物采用碳酸氢钠和盐水洗涤,硫酸钠干燥,过滤并浓缩至干。粗品产物经快速色谱纯化 (EtOAc 的己烷溶液,梯度 30% -50%),获得 131(6.85g)。收率 98%。

[0777] 步骤 E

[0778]

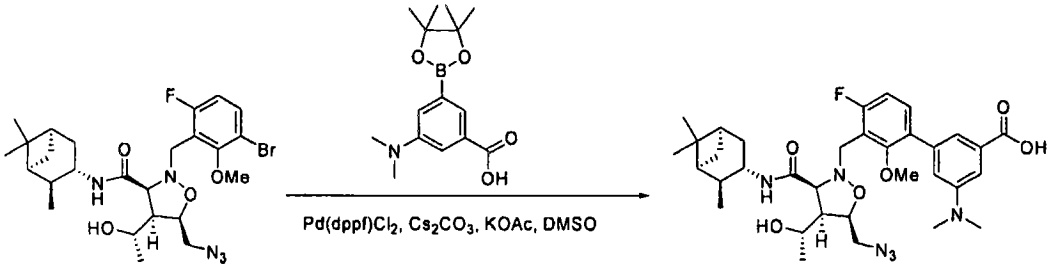


131 132

[0779] 于 0 ℃ 向 (+)- 异松蒎胺 (1.22mL,7.23mmol,6eq) 的 THF(10mL) 溶液中加入 DIBAL(6.03mL,1M 的 DCM 溶液,6.02mmol,5eq) 并搅拌 30 分钟。然后将混合物温热至室温,将其再搅拌 2 小时。加入内酯 131(0.5g,1.2mmol,1eq) 的 THF(5mL) 溶液,将混合物于室温下搅拌 30 分钟。反应物用 EtOAc 稀释 (35mL),通过加入饱和的 Rochelle 盐水溶液 (35mL) 淬灭,将混合物快速搅拌过夜。混合物用乙醚萃取,收集的有机相用水洗涤,然后用盐水洗涤,硫酸钠干燥,过滤并浓缩至干。粗品产物经快速色谱纯化 (EtOAc 的己烷溶液,梯度 10% -30%),获得 132(0.42g)。收率 61%。

[0780] 步骤 F

[0781]

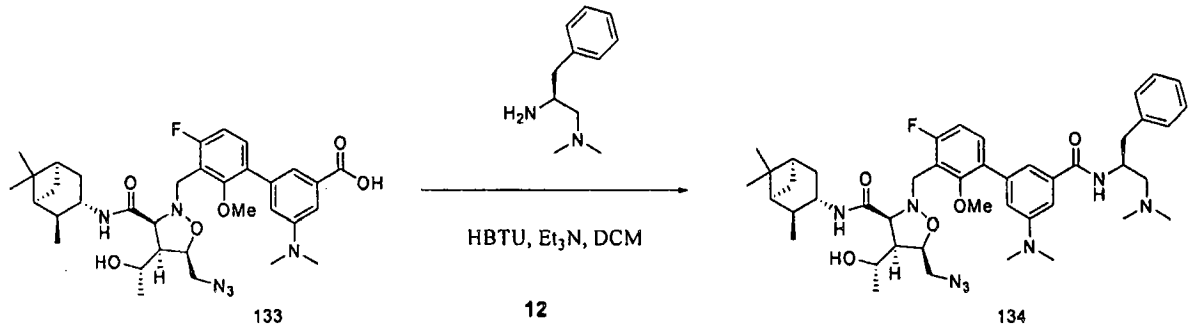


132 133

[0782] 向含有芳基溴化物 132(470mg,0.83mmol,1eq)、3- 氨基 -5- 羧基苯基硼酸 (36.1mg,1.24mmol,1.5eq)、碳酸铯 (80.8mg,2.48mmol,3eq)、乙酸钾 (122mg,1.24mmol,1.5eq) 和 Pd(dppf)Cl_2(121mg,0.17mmol,0.2eq) 的烧瓶中充入氩气,加入 DMSO(10mL)。将混合物于 70℃加热 3 小时。向反应混合物中加入水 (10mL),用 6N HCl 酸化直到水层的 pH 达到 4,用 EtOAc 萃取 (3×10mL)。合并的有机层用水洗涤,分离,硫酸钠干燥,过滤并浓缩至干。粗品产物经快速色谱纯化 (EtOAc 的己烷溶液,梯度 30% -50%),获得 133(46mg)。收率 8.5%。

[0783] 步骤 J

[0784]



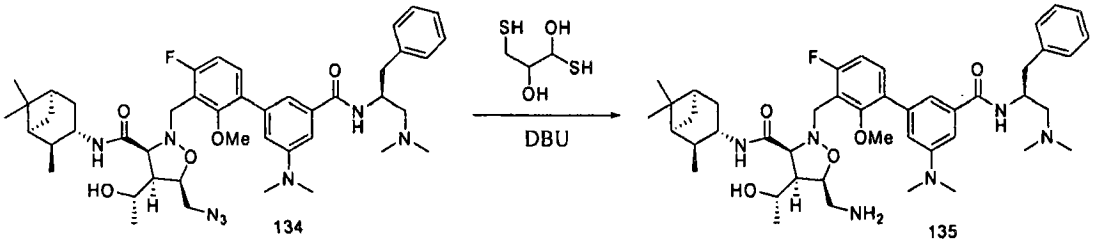
133 12 134

[0785] 将 133(64.7mg,0.099mmol,1eq) 的 DCM(5mL) 溶液采用 Et_3N(41.4μL,0.23mmol,3eq)、(S)-N^1,N^1- 二甲基 -3- 苯基丙烷 -1,2- 二胺 (26.5mg,0.149mmol,1.5eq) 和

HBTU(75mg,0.198mmol,2eq)处理。2小时后,混合物用DCM稀释(15mL),用饱和的碳酸钾溶液(15mL)洗涤,用DCM萃取(2×15mL)。合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并浓缩至干。粗品产物经快速色谱纯化(MeOH的DCM溶液,梯度1%-5%),获得134(43mg)。收率53%。

[0786] 步骤K

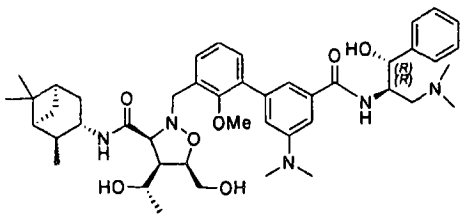
[0787]



[0788] 于0℃将134(43mg,0.053mmol,1eq)的DMF(4mL)溶液采用二硫苏糖醇(24.5mg,0.159mmol,3eq)和DBU(23.9μL,0.159mmol,3eq)处理并搅拌。15分钟后,冷冻干燥后混合物经HPLC纯化获得135(4.1mg)。收率12.7%。MS(ESI(+))m/e 788.13$(M+H)^+$。

[0789] 实施例64

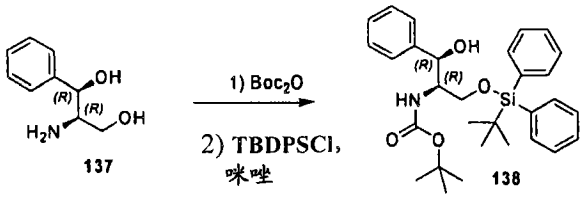
[0790]



136

[0791] 步骤A

[0792]

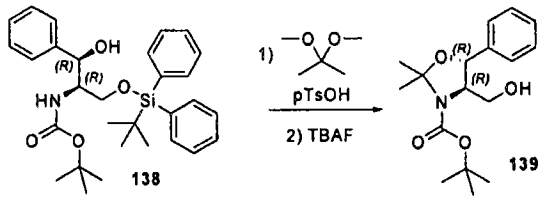


[0793] 于0℃,将氨基二醇137(5.0g,29.9mmol,1eq)溶于MeOH(30mL),加入二碳酸盐二叔丁基酯(7.18g,32.9mmol,1.1eq)。将溶液于0℃搅拌2h,然后浓缩至干。

[0794] 将残留物溶于DMF(120mL),加入咪唑(4.48g,65.8mmol,2.2eq)。将溶液在冰浴中冷却,加入叔丁基二苯基甲硅烷基氯化物(9.86g,32.9mmol,1.2eq)的DMF(20mL)溶液。将溶液于室温下搅拌18h,然后于60℃搅拌2h。将反应物倒入饱和的碳酸氢钠(300mL)中,将溶液采用EtOAc萃取(3×100mL)。合并的有机相经硫酸钠干燥,过滤,浓缩。残留物经快速色谱纯化(Hex/EtOAc 0%-20%)获得138,为无色油状物(6.15g,12.1mmol)。收率41%。

[0795] 步骤B

[0796]

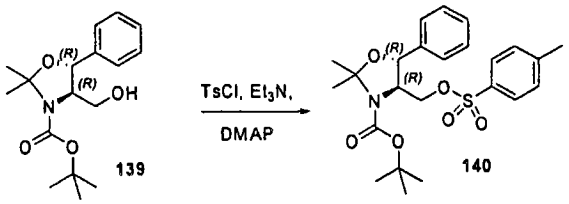


[0797] 将化合物 138(6.1g,12mmol,1eq) 与 2,2- 二甲氧基丙烷 (2.96mL,24.1mmol,2eq) 的甲苯 (60mL) 溶液一起回流,采用对甲苯磺酸单水合物 (23mg,0.12mmol,0.1eq) 作为催化剂。30 分钟后,将反应物冷却至室温,然后采用 5%碳酸氢钠 (3×20mL) 和盐水 (1×20L) 洗涤,硫酸钠干燥,过滤并浓缩至干。

[0798] 将粗品溶于 THF(60mL),加入 1.0M 叔丁基氟化铵溶液 (60mL,60mmol,5eq)。将溶液于 60℃搅拌 2h,然后将其体积在旋转蒸发仪上减少。将残留物在水 (100mL) 和 $CHCl_3$(60mL) 之间分配。分离各层,水相采用 $CHCl_3$ 萃取 (2×60mL)。合并的有机相经盐水洗涤 (1×60mL),硫酸钠干燥,过滤并浓缩。残留物经快速色谱纯化 (Hex/EtOAc 0%-40%) 获得 139(3.13g,10.2mmol),为无色油状物。收率 84%。

[0799] 步骤 C

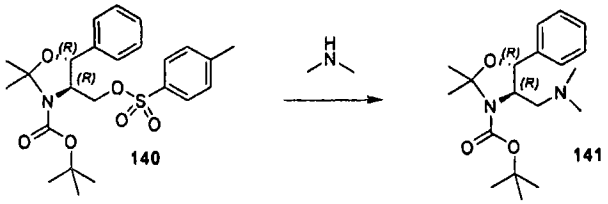
[0800]



[0801] 将醇 139(3.13g,10.2mmol,1eq) 和甲苯磺酰氯 (2.13g,11.2mmol,1.1eq) 溶于 DCM(20mL),然后加入三乙胺 (2.84mL,20.3mmol,2eq) 和催化 DMAP(124mg,1mmol,0.1eq)。将该橙色溶液于室温下搅拌 3h,然后用 DCM 稀释 (60mL),采用 HCl 1N(3×30mL) 和盐水 (1×30mL) 洗涤,硫酸钠干燥,过滤,浓缩。残留物经快速色谱纯化 (Hex/EtOAc 0%-30%) 获得 140(4.08g,8.8mmol),为白色固体。收率 87%。

[0802] 步骤 D

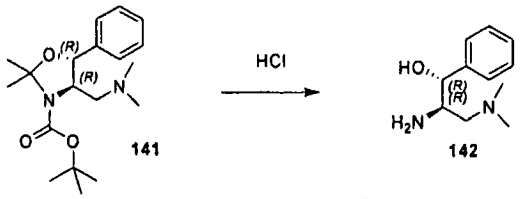
[0803]



[0804] 在密封的反应器中,将甲苯磺酸酯 140(4.08g,8.8mmol,1eq) 于 60℃在 1.0M 的二甲胺的 THF(88mL,177mmol,20eq) 溶液中加热。44h 后,将溶液浓缩,残留物经快速色谱纯化 (DCM 和 DCM/MeOH/NH_4OH 80 : 20 : 0.50%-50%) 获得 141(2.46g,7.36mmol),为澄清的油状物。收率 83%。

[0805] 步骤 E

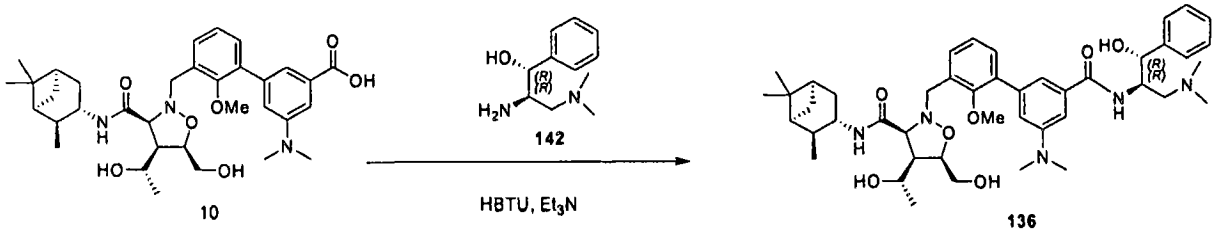
[0806]



[0807] 将化合物 141(487mg,1.45mmol,1eq) 采用 4.0M 的 HCl 二氧六环 (5mL) 溶液和水 (100μL) 于室温下处理 1.5 小时。然后将溶液浓缩,高真空干燥,获得定量收率的 142 的盐酸盐 (339mg,1.45mmol),为灰白色泡沫状物。

[0808] 步骤 F

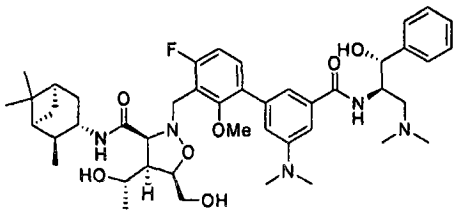
[0809]



[0810] 将 酸 10(30mg,49μmol,1eq)、 胺 142(14mg,59μmol,1.2eq) 和 HBTU(22mg,59μmol,1.2eq) 溶于 DCM(1mL),加入三乙胺 (41μL,295μmol,6eq)。将反应物于室温下搅拌 30 分钟,然后浓缩至干。残留物经 HPLC 纯化获得 136(13mg,16μmol),为冻干粉末。收率 33%。MS(ESI(+))m/e786.27$(M+H)^+$。

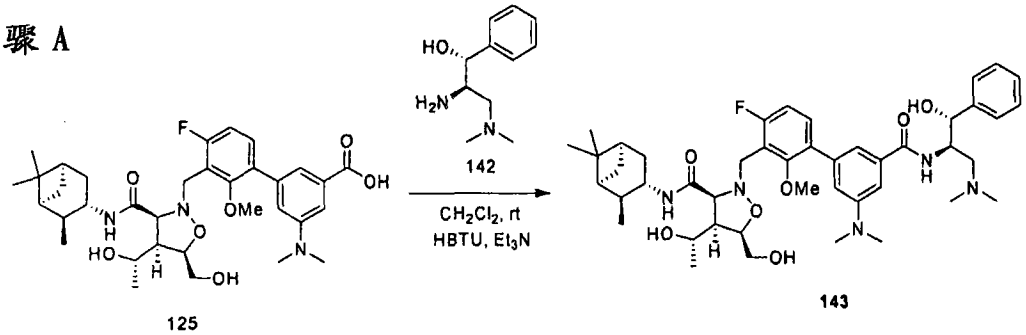
[0811] 实施例 65

[0812]



143

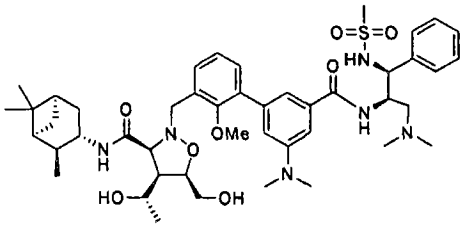
步骤 A



[0813] 向搅拌的酸 125(150mg,0.24mmol,1.0 当量) 的 CH_2Cl_2(3mL,0.08M) 溶液中加入三乙胺 (100μL,0.717mmol,3.0 当量),随后加入苄基醇 142(45mg,0.24mmol,1.0 当量) 和 HBTU(100mg,0.26mmol,1.1equiv.)。14 小时后,反应混合物用 CH_2Cl_2 稀释,用水洗涤,硫酸钠干燥,真空浓缩。获得的油状物经 HPLC 纯化 (酸性方法) 获得 143,为褐色油状物 (9.2mg,5% 收率)。LCMS(ESI(+))m/e 804$(M+H)^+$。

[0814] 实施例 66

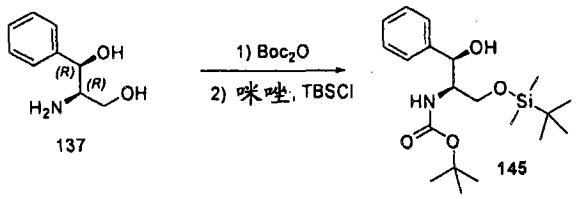
[0815]



144

[0816] 步骤 A

[0817]

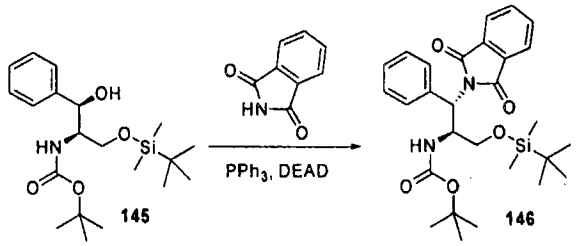


[0818] 将氨基二醇 137(4.0g,23.9mmol,1eq) 于 0℃溶于 MeOH(50mL),加入二碳酸二叔丁基酯 (6.27g,28.7mmol,1.2eq)。将溶液于 0℃搅拌 2h,然后浓缩至干。

[0819] 将残留物溶于 DMF/DMSO 2 : 1(60mL),加入咪唑 (3.26g,47.8mmol,2eq),然后加入叔丁基二甲基甲硅烷基氯化物 (4.33g,28.7mmol,1.2eq)。将溶液于室温下搅拌过夜。16h 后,加入更多的咪唑 (3.26g,47.8mmol,2eq),然后再加入叔丁基二甲基甲硅烷基氯化物 (4.33g,28.7mmol,1.2eq)。3h 后,将反应物倒入饱和的碳酸氢钠 (200mL),溶液采用 EtOAc 萃取 (3×100mL)。合并的有机相经硫酸钠干燥,过滤,浓缩。残留物经快速色谱纯化 (Hex/EtOAc 0% -20%) 获得 145,为澄清的油状物 (7.91g,20.7mmol)。收率 87%。

[0820] 步骤 B

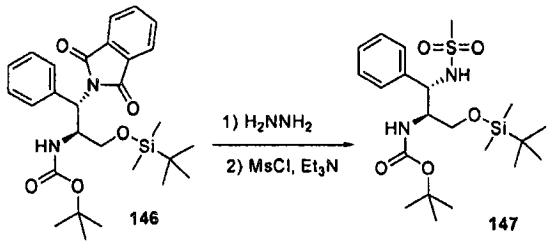
[0821]



[0822] 在氩气环境中,将醇 145(2.08g,5.45mmol,1eq)、邻苯二甲酰亚胺 (0.96g,6.54mmol,1.2eq) 和三苯膦 (1.71g,6.54mmol,1.2eq) 溶于无水 THF(20mL),滴加偶氮二甲酸二乙酯 (1.04mL,6.54mmol,1.2eq)。将反应物搅拌 2h,然后加入三苯膦 (340mg,1.3mmol,0.2eq) 的 THF(3mL) 溶液,然后加入偶氮二甲酸二乙酯 (0.20mL,1.3mmol,0.2eq)。将溶液于室温下搅拌 1h,然后浓缩至干。残留物经快速色谱纯化 (Hex/EtOAc 0% -25%) 获得 146(1.38g,5.45mmol)。收率 49%。

[0823] 步骤 C

[0824]

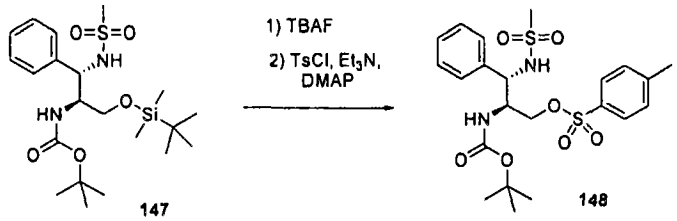


[0825] 将化合物 146(1.379g,2.7mmol,1eq) 采用肼水合物 (1.31mL,27mmol,10eq) 在回流的乙醇中处理 2h。将反应物冷却至室温,然后经滤纸过滤。将滤液浓缩至干,残留物溶于 DCM。将混合物在滤纸上过滤,将滤液浓缩至干。

[0826] 将残留物溶于 DCM(20mL),加入三乙胺 (1.13mL,8.1mmol,3eq),然后加入甲磺酰氯 (0.42mL,5.40mmol,2eq)。将溶液于室温下搅拌 1h,然后加入更多的三乙胺 (1.13mL,8.1mmol,3eq) 和甲磺酰氯 (0.42mL,5.40mmol,2eq)。将溶液于室温下搅拌 1h,然后采用 DCM 稀释 (100mL),采用 HCl 1N 洗涤 (3×30mL)。合并的有机相经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。残留物经快速色谱纯化 (Hex/EtOAc 0% -100%),获得磺酰胺 147(0.898g,1.96mmol),为白色固体。收率 72.5%。

[0827] 步骤 D

[0828]

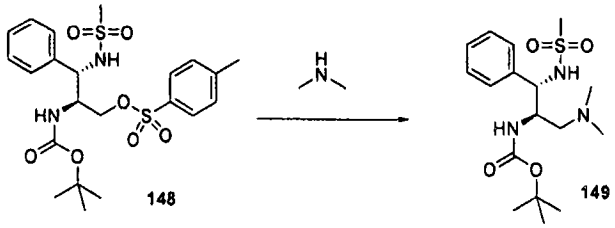


[0829] 将化合物 147(0.898g,1.96mmol, eq) 溶于无水 THF(20mL),加入 1.0M 叔丁基氟化铵溶液 (3.9mL,3.9mmol,2eq)。将溶液于室温下搅拌 2h,然后在旋转蒸发仪上将其体积减少。将残留物在水 (60mL) 和 $CHCl_3$(30mL) 之间分配。分离各层,水层用 $CHCl_3$ 萃取 (2×30mL)。合并的有机相经盐水洗涤 (1×30mL),硫酸钠干燥,过滤并浓缩。

[0830] 将残留物溶于 DCM(10mL),然后加入甲苯磺酰氯 (448mg,2.35mmol,1.2eq)、三乙胺 (545μL,3.9mmol,2eq) 和催化 DMAP(24mg,196μmol,0.1eq)。将溶液于室温下搅拌 4h,然后采用 DCM(60mL) 稀释,用 HCl1N(3×20mL) 和盐水 (1×20mL) 洗涤,硫酸钠干燥,过滤,浓缩。残留物经快速色谱纯化 (Hex/EtOAc 0% -30%) 获得 148(713mg,1.43mmol),为白色固体。收率 73%。

[0831] 步骤 E

[0832]

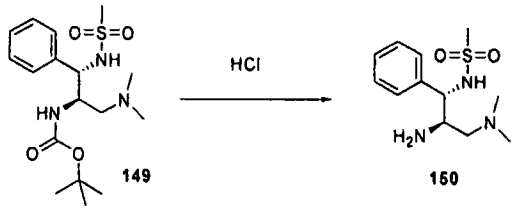


[0833] 在密封的反应器中,将甲苯磺酸酯 148(713mg,1.43mmol,1eq) 于 60℃在 1.0M 二甲胺的 THF(28mL,57.2mmol,40eq) 溶液中加热。16h 后,将溶液浓缩,残留物经快速色谱纯化

(DCM 和 DCM/MeOH/NH4OH 80 ： 20 ： 0.50% -80%) 获得 149(416mg,1.12mmol),为澄清的油状物。收率 78%。

[0834] 步骤 F

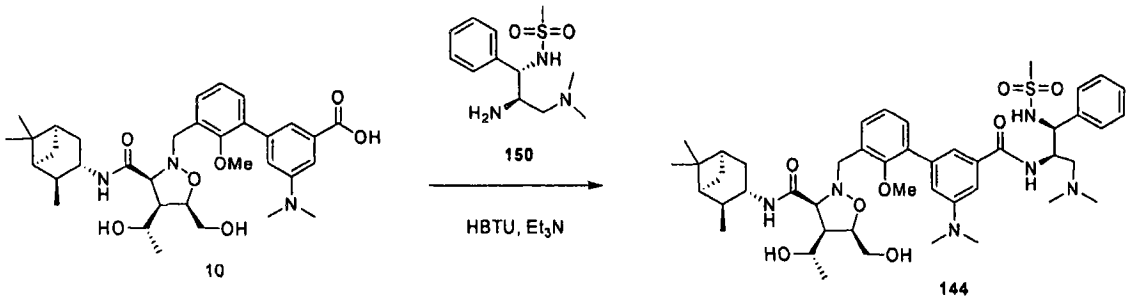
[0835]



[0836] 将化合物 149(385mg,1.04mmol,1eq) 采用 4.0M 的 HCl 二氧六环溶液 (10mL) 于室温下搅拌 1。然后将该浑浊的溶液浓缩,高真空干燥,以定量收率获得 150 盐酸盐 (319mg,1.04mmol),为白色固体。

[0837] 步骤 G

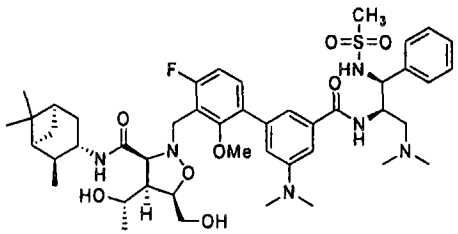
[0838]



[0839] 将 酸 10(30mg,49μmol,1eq)、 胺 150(17mg,54μmol,1.1eq) 和 HBTU(21mg,54μmol,1.1eq) 分散于 DCM(1mL),加入三乙胺 (41μL,295μmol,6eq)。将反应物于室温下搅拌 30 分钟,然后浓缩至干。残留物经 HPLC 纯化获得 144(11.8mg,13.6μmol),为冻干粉末。收率 27.8%。MS(ESI(+))m/e 863.25$(M+H)^+$。

[0840] 实施例 67

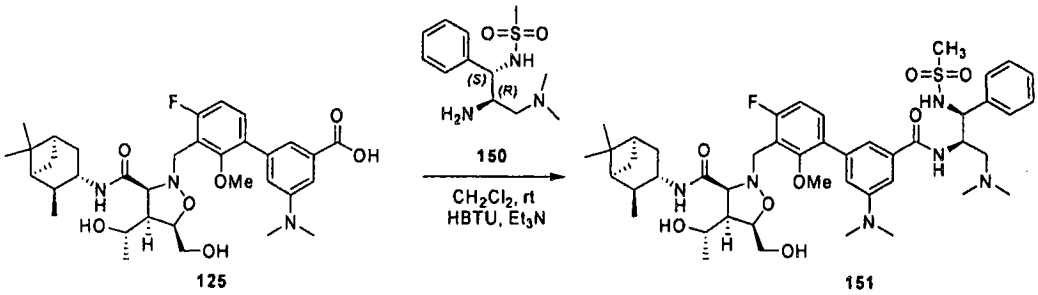
[0841]



151

[0842] 步骤 A

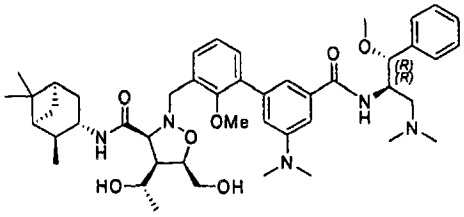
[0843]



[0844] 向搅拌的酸 125(59mg,0.094mmol,1.0equiv.) 的 CH_2Cl_2(3mL,0.03M) 溶液中加入三乙胺 (40μL,0.282mmol,3.0equiv.),随后加入苄基磺酰胺 150(28mg,0.103mmol,1.1equiv.) 和 HBTU(43mg,0.113mmol,1.2equiv.)。5 分钟后,将反应混合物用 CH_2Cl_2 稀释,用水洗涤,硫酸钠干燥,真空浓缩。获得的油状物经 HPLC 纯化 (碱性方法) 获得 151,为褐色油状物 (15.7mg,19% 收率)。LCMS(ESI(+))m/e 881 $(M+H)^+$。

[0845] 实施例 68

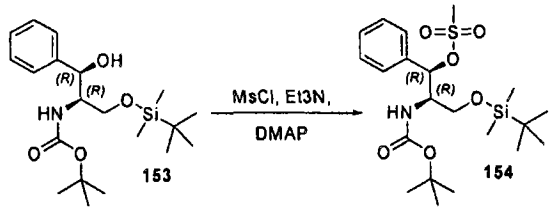
[0846]



152

[0847] 步骤 A

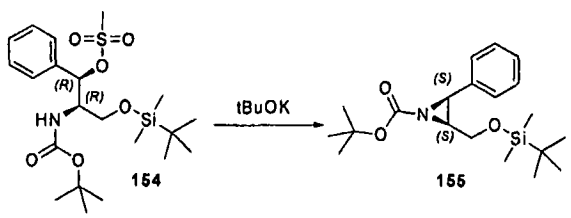
[0848]



[0849] 将化合物 153(2.95g,7.72mmol,1eq) 溶于 DCM(30mL),加入三乙胺 (1.18mL,8.49mmol,1.1eq) 和 DMAP(47mg,0.38mmol,0.05eq)。将溶液自冰水浴中冷却,加入甲磺酰氯 (0.60mL,7.72mmol,1eq)。将溶液于室温下搅拌 3h,然后加入三乙胺 (1.18mL,8.49mmol,1.1eq) 和甲磺酰氯 (0.60mL,7.72mmol,1eq)。将溶液搅拌 30 分钟,然后在水 (30mL) 和 DCM(90mL) 之间分配。分离各层,然后有机相采用 HCl 1N 洗涤 (3×20mL),硫酸钠干燥,过滤,浓缩。残留物经快速色谱纯化 (Hex/EtOAc 0% -25%) 获得 154(3.16g,6.87mmol),为油状物。收率 89%。

[0850] 步骤 B

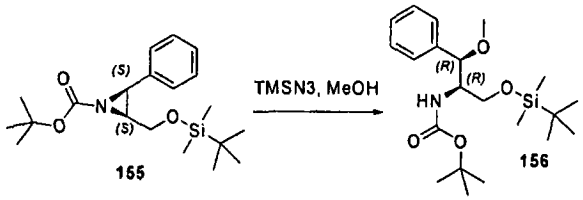
[0851]



[0852] 在氩气环境下，将甲磺酸酯 154(2.619g，5.70mmol，1eq) 溶于无水 THF(40mL)，滴加叔丁醇钾 (0.655g，5.84mmol，1.025eq) 的无水 THF(20mL) 溶液。将反应物于室温下搅拌 3h，然后采用水 (60mL) 淬灭，用 EtOAc 萃取 (3×40mL)。收集的有机相用盐水洗涤 (1×30mL)，硫酸钠干燥，过滤并浓缩。残留物经快速色谱纯化获得氮杂环丙烷 155(1.96g，5.41mmol)，为白色蜡状物。收率 95%。

[0853] 步骤 C

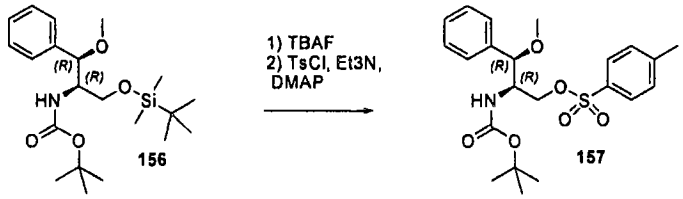
[0854]



[0855] 在玻璃屏封后的密封反应器中，将氮杂环丙烷 155(1.87g，5.14mmol，1eq) 和三甲基甲硅烷基叠氮化物 (2mL，20.5mmol，4eq) 的甲醇 (40mL) 溶液于 70℃加热 5h。将溶液冷却至室温，然后浓缩。残留物经快速色谱纯化 (Hex/EtOAc 0%-15%) 获得加合物 156(1.72g，4.36mmol)。收率 85%。

[0856] 步骤 D

[0857]

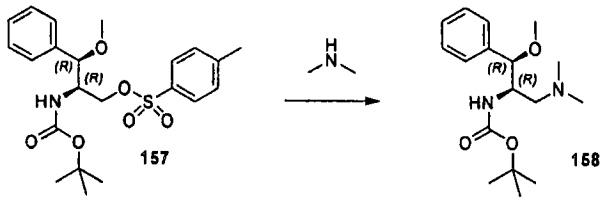


[0858] 将化合物 156(1.646g，4.16mmol，eq) 溶于无水 THF(20mL)，加入 1.0M 叔丁基氟化铵 (8.3mL，8.32mmol，2eq)。将溶液于室温下搅拌 2h，然后在旋转蒸发仪上将其体积减少。残留物在水 (60mL) 和 $CHCl_3$(30mL) 之间分配。分离各层，采用 $CHCl_3$(2×30mL) 萃取水相。合并的有机相经盐水洗涤 (1×30mL)，硫酸钠干燥，过滤并浓缩。

[0859] 将残留物溶于 DCM(10mL)，然后加入甲苯磺酰氯 (952mg，4.99mmol，1.2eq)、三乙胺 (1.16mL，8.32mmol，2eq) 和催化 DMAP(51mg，416μmol，0.1eq)。将溶液于室温下搅拌 4h，然后用 DCM 稀释 (60mL)，用 HCl 1N(3×20mL) 和盐水 (1×20mL) 洗涤，硫酸钠干燥，过滤，浓缩。残留物经快速色谱纯化 (Hex/EtOAc 0% -30%) 获得 157(886mg，2.0mmol)，为白色固体。收率 49%。

[0860] 步骤 E

[0861]

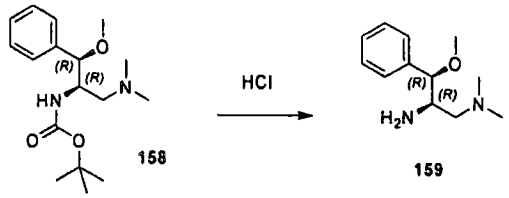


[0862] 在密封的反应器中，将甲苯磺酸酯 157(800mg，1.84mmol，1eq) 于 60℃在 1.0M 二甲基胺的 THF(37mL，37mmol，20eq) 溶液中加热。16h 后，将溶液浓缩，残留物经快速色谱纯化

(DCM 和 DCM/MeOH/NH_4OH 80 ： 20 ： 0.50% -80%) 获得 158(352mg,1.m14mol),为澄清的油状物。收率 62%。

[0863] 步骤 F

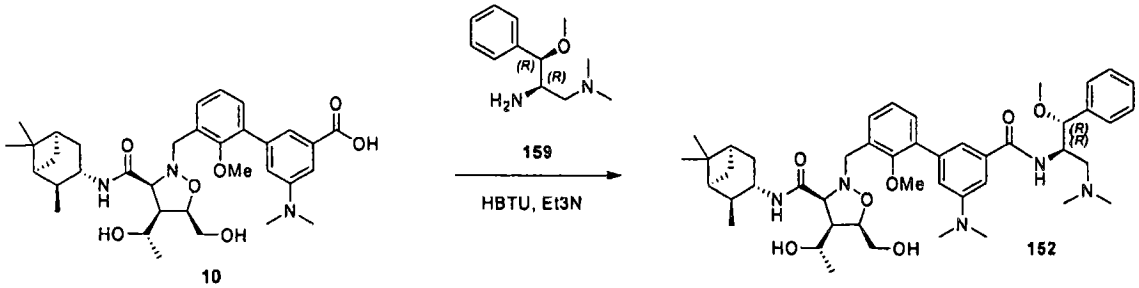
[0864]



[0865] 将化合物 158(300mg,0.97mmol,1eq) 采用 4.0M 的 HCl 二氧六环 (10mL) 溶液于室温下处理 1。然后将该浑浊的溶液浓缩,高真空干燥,以定量收率获得 159 的盐酸盐 (238mg,0.97mmol),为白色固体。

[0866] 步骤 G

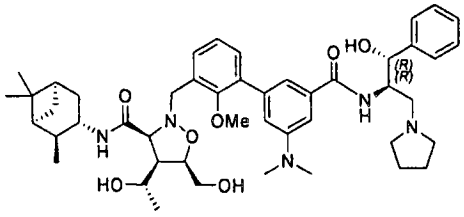
[0867]



[0868] 将 酸 10(40mg,66μmol,1eq)、 胺 159(18mg,72μmol,1.1eq) 和 HBTU(27mg,72μmol,1.1eq) 分散于 DCM(1mL),加入三乙胺 (27μL,197μmol,3eq)。将反应物于室温下搅拌 30 分钟,然后浓缩至干。残留物经 HPLC 纯化获得 152(18mg,23μmol),为冻干粉末。收率 34%。MS(ESI(+))m/e 800.34$(M+H)^+$。

[0869] 实施例 69

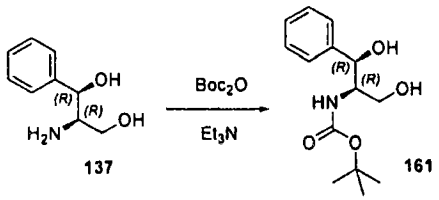
[0870]



160

[0871] 步骤 A

[0872]

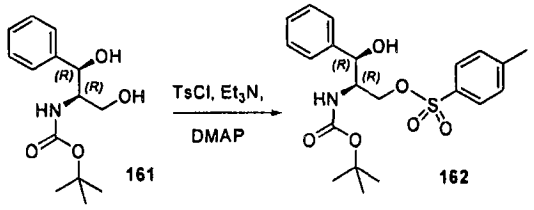


[0873] 将氨基二醇 137(1.0g,5.98mmol,1eq) 溶于 DCM(50mL),加入二碳酸二叔丁基酯 (1.28g,5.86mmol,0.98eq),随后加入三乙胺 (1.17mL,12mmol,2eq)。将反应物于室温下搅

拌。1h 后，溶液用 DCM 稀释 (50mL)，采用 HCl 1N(3×20mL) 和盐水 (1×20mL) 洗涤，硫酸钠干燥，过滤并浓缩至干，获得 161(1.35g，5.05mmol)，它无需另外纯化可以直接使用。收率 84%。

[0874] 步骤 B

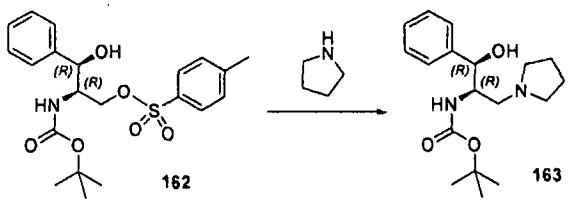
[0875]



[0876] 将化合物 162(1.13g，4.2mmol，1eq) 溶于 DCM(20mL)，然后加入甲苯磺酰氯 (0.97g，5.1mmol，1.2eq)、三乙胺 (1.2mL，8.5mmol，2eq) 和催化 DMAP(100mg，0.85mol，0.2eq)。将溶液于室温下搅拌 4h，然后采用 DCM(60mL) 稀释，用 HCl 1N(3×20mL) 和盐水 (1×20mL) 洗涤，硫酸钠干燥，过滤，浓缩。残留物经快速色谱纯化 (Hex/EtOAc 0% -60%) 获得 162(0.84g，2.0mmol)，为白色固体。收率 47%。

[0877] 步骤 C

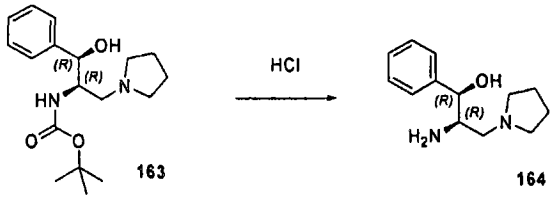
[0878]



[0879] 将甲苯磺酸酯 162(0.88g，2.09mmol，1eq) 溶于 DMF(30mL)，加入吡咯烷 (350μL，4.17mmol，2eq)。将溶液于 60℃搅拌过夜。16h 后，将反应物冷却至室温，用水 (90mL) 稀释，用 EtOAc 萃取 (3×30mL)。合并的有机相用盐水洗涤，硫酸钠干燥，过滤，浓缩。残留物经快速色谱纯化 (DCM 和 DCM/MeOH/NH_4OH 80 ： 20 ： 0.5 0% -80%) 获得 163(224mg，699μmol)，为油状物。收率 33%。

[0880] 步骤 D

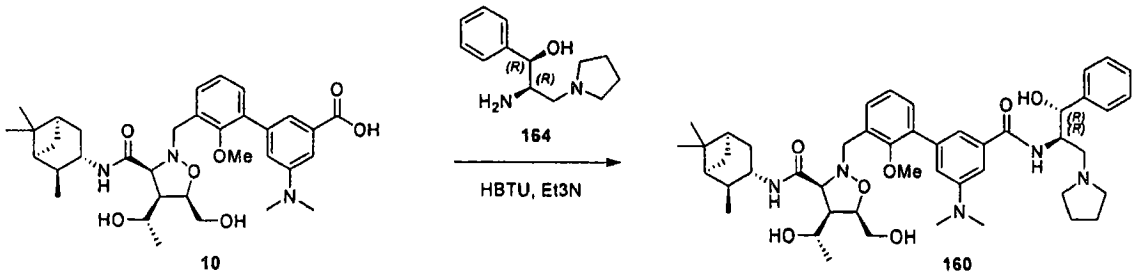
[0881]



[0882] 将化合物 163(224mg，699μmol，1eq) 采用 4.0M 的 HCl 二氧六环 (1mL) 溶液于室温下处理 1。然后将该浑浊的溶液浓缩，高真空干燥以定量收率获得 164 的盐酸盐 (154mg，699μmol)，为白色固体。

[0883] 步骤 E

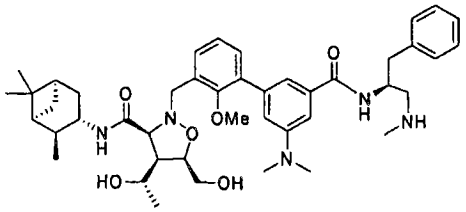
[0884]



[0885] 将酸 10(100mg,164μmol,1eq)、胺 164(44mg,197μmol,1.2eq) 和 HBTU(75mg,197μmol,1.2eq) 分散于 DCM(1mL),加入三乙胺 (69μL,492μmol,3eq)。将反应物于室温下搅拌 30 分钟,然后浓缩至干。残留物经 HPLC 纯化获得 160(9.1mg,11μmol),为冻干粉末。收率 6.8%。MS(ESI(+))m/e 812.56$(M+H)^+$。

[0886] 实施例 70

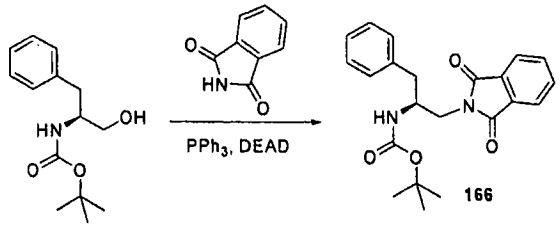
[0887]



165

[0888] 步骤 A

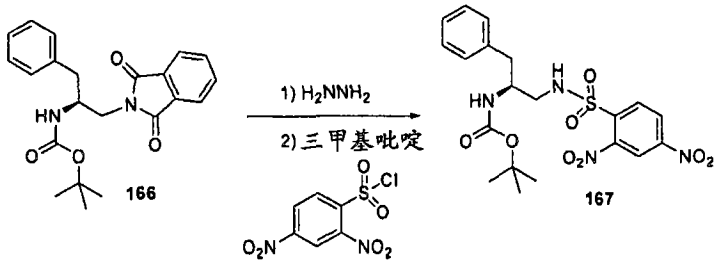
[0889]



[0890] 在氩气环境中,将 Boc-(S)-苯丙氨醇 (2.01g,8.24mmol,1eq)、邻苯二甲酰亚胺(1.45g,9.88mmol,1.2eq) 和三苯膦 (3.24g,12.4mmol,1.5eq) 溶于无水 THF(20mL)。滴加偶氮二甲酸二异丙基酯 (2.43mL,12.4mmol,1.5eq),将反应物于室温下搅拌。2h 后,将溶液浓缩至干,残留物经快速色谱纯化 (Hex/EtOAc 15%-25%) 获得 166(1.63g,4.28mmol)。收率 52%。

[0891] 步骤 B

[0892]



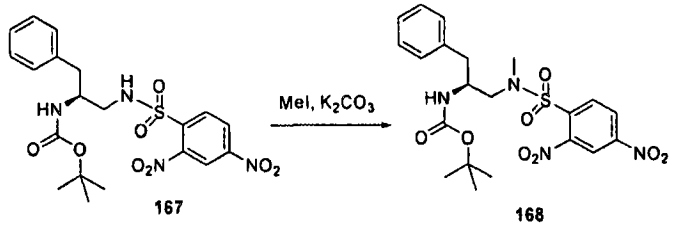
[0893] 将化合物 166(3.46g,9.09mmol,1eq) 采用肼水合物 (2.25mL,45.5mmol,5eq) 在回流的乙醇中处理 2h。将反应物冷却至室温,然后在滤纸上过滤。将滤液浓缩至干,残留物溶

于 DCM。混合物在滤纸上过滤，将滤液浓缩至干。

[0894] 将残留物溶于 DCM(20mL)，加入 2,4,6- 三甲基吡啶 (0.658mL,4.99mmol,1eq)，然后加入 2,4- 二硝基苯基磺酰氯 (1.40g,5.24mmol,1.05eq)。5h 后，将反应物用 DCM 稀释 (100mL)，用 HCl 1N(3×20mL)、水 (1×20mL) 和盐水 (1×20mL) 洗涤，硫酸钠干燥，过滤并浓缩。残留物经快速色谱纯化 (Hex/EtOAc 10% -25%) 获得 167(1.63g,3.99mmol)，为黄色粉末。收率 68%。

[0895] 步骤 C

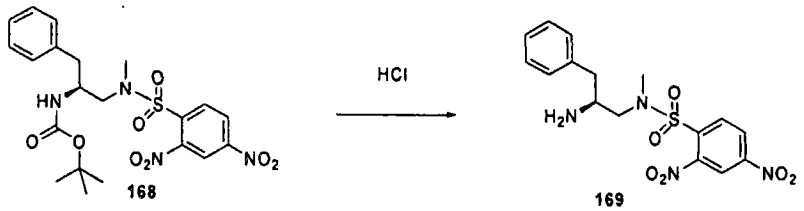
[0896]



[0897] 将化合物 167(777mg,1.62mmol,1eq) 和碳酸钾 (447mg,3.24mmol,2eq) 溶于丙酮 (20mL)，加入碘甲烷 (204μL,3.24mmol,2eq)。将反应物于室温下搅拌 20h，然后用 HCl 1N(100mL) 稀释，用 EtOAc 萃取 (3×25mL)。合并的有机相用水 (1×20mL) 和盐水 (1×20mL) 洗涤，硫酸钠干燥，过滤并浓缩。残留物经快速色谱纯化 (Hex/EtOAc 10% -25%) 获得 168(685mg,1.39mmol)，为黄色粉末。收率 85%。

[0898] 步骤 D

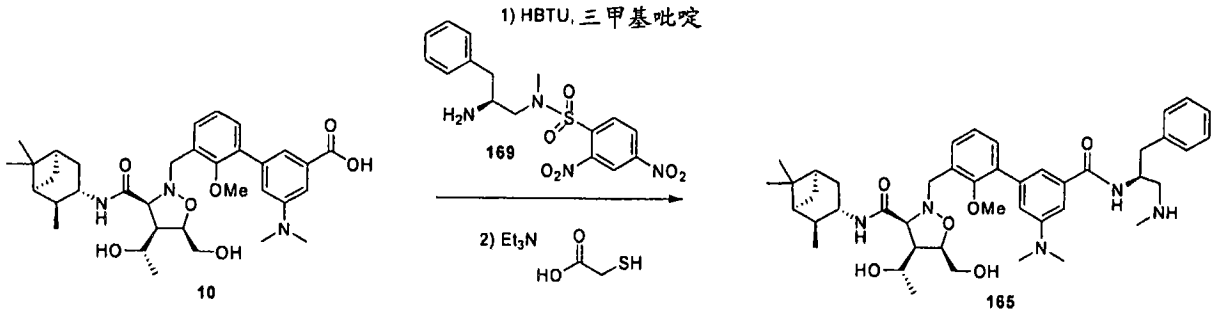
[0899]



[0900] 将化合物 168(685mg,1.4mmol,1eq) 采用 4.0M 的 HCl 二氧六环 (10mL) 溶液于室温下处理 1。然后将该浑浊的溶液浓缩，高真空干燥以定量收率获得 169 盐酸盐 (604mg,1.4mmol)，为黄色泡沫状物。

[0901] 步骤 E

[0902]

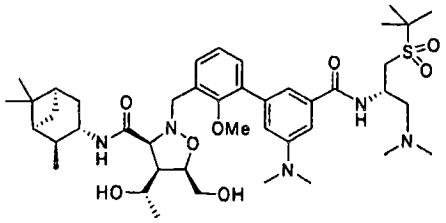


[0903] 将 酸 10(40mg,66μmol,1eq)、 胺 169(31mg,79μmol,1.2eq) 和 HBTU(30mg,79μmol,1.2eq) 溶于 DCM(1mL)，加入 2,4,6- 三甲基吡啶 (26μL,197μmol,3eq)。将反应物于室温下搅拌 1h，然后加入巯基乙酸 (108mL,1.32mmol,20eq)。将该红色溶液于室温

下搅拌 1h，然后浓缩至干。残留物经 HPLC 纯化获得 165(7.3mg，9.6μmol)，为冻干粉末。MS(ESI(+))m/e756.33(M+H)$^+$。收率 14.6%。

[0904] 实施例 71

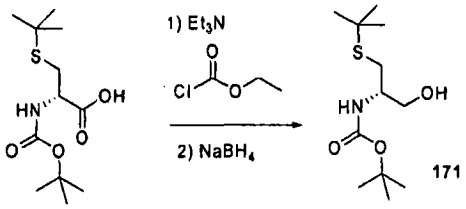
[0905]



170

[0906] 步骤 A

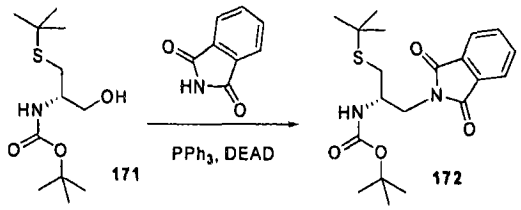
[0907]



[0908] 在氩气环境中，将 N-Boc-S- 叔丁基 -(D)- 半胱氨酸 (2.40g，8.65mmol，1eq) 溶于无水 THF(20mL)，将溶液在冰 / 盐水浴中冷却。滴加氯代甲酸乙酯 (0.827mL，8.65mmol，1eq)，然后滴加三乙胺 (0.876mL，8.25mmol，1eq)，将反应物于 -10℃搅拌 10 分钟。加入硼氢化钠 (1.31g，34.6mmol，4eq)，将反应物于 -10℃搅拌 2h。然后将反应物采用甲醇 (40mL) 和 HCl 1N(15mL) 于 0℃淬灭。蒸发出甲醇，将溶液用 HCl 1N(80mL) 稀释，用 EtOAc 萃取 (3×30mL)。合并的有机相采用 HCl 1N(3×20mL)、NaOH 1N(3×20mL) 和盐水 (1×20mL) 洗涤，硫酸钠干燥，过滤并浓缩获得 171(2.08g，7.90mmol)，它无需另外纯化可以直接使用。收率 91%。

[0909] 步骤 B

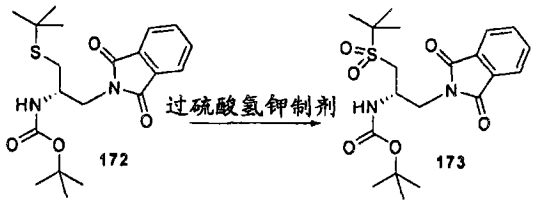
[0910]



[0911] 在氩气环境中，将醇 171(2.0g，7.6mmol，1eq)、邻苯二甲酰亚胺 (1.3g，9.1mmol，1.2eq) 和三苯膦 (2.4g，9.1mmol，1.2eq) 溶于无水 THF(40mL)。滴加偶氮二甲酸二异丙基酯 (2.4mL，12mmol，1.6eq)，将反应物于室温下搅拌。2h 后，将溶液蒸发至干，残留物经快速色谱纯化 (Hex/EtOAc 0% -50%) 获得 172(2.11g，7.6mmol)。收率 71%。

[0912] 步骤 C

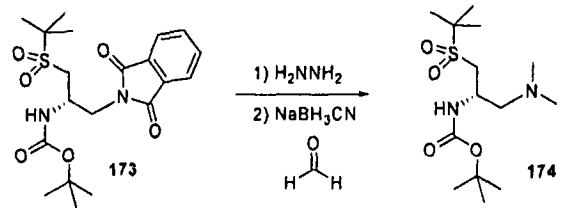
[0913]



[0914] 将硫醚172(2.1g,5.4mmol,1eq)溶于甲醇(100mL),加入过硫酸氢钾制剂(过硫酸氢钾制)(9.9g,16mmol,3eq)的水溶液(20mL)。将反应物于室温下搅拌1h,然后采用20%亚硫酸氢钠(20mL)淬灭。将溶液用水稀释(200mL),用氯仿萃取(3×40mL)。合并的有机相经盐水洗涤(1×30mL),硫酸钠干燥,过滤并浓缩获得173(2.2g,5.2mmol),它无需另外纯化可以直接使用。收率97%。

[0915] 步骤D

[0916]

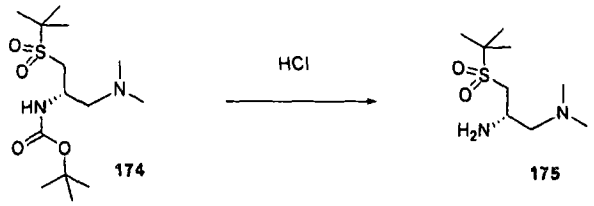


[0917] 将砜173(2.20g,5.2mmol,1eq)采用肼水合物(2.5mL,52mmol,10eq)在回流的乙醇中加热2h。将反应物冷却至室温,然后在滤纸上过滤。将滤液浓缩至干,将残留物溶于DCM。混合物在滤纸上过滤,将滤液浓缩至干。

[0918] 将残留物溶于甲醇(40mL),加入甲醛37%(1.1mL,15mmol,3eq)。将溶液于室温下搅拌10分钟,然后加入氰基硼氢化钠(0.96g,15mmol,3eq)。将反应物于室温下搅拌1h,然后采用5%碳酸氢钠(40mL)淬灭。在旋转蒸发仪上减少反应物的体积,残留的水溶液用DCM萃取(3×20mL)。合并的有机相经盐水洗涤(1×20mL),然后硫酸钠干燥,过滤并浓缩获得174(1.416g,4.4mmol),它无需另外纯化可以直接使用。收率86%。

[0919] 步骤E

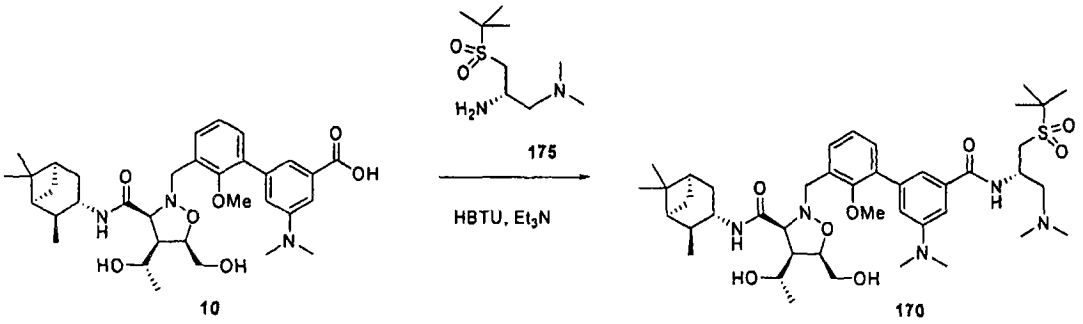
[0920]



[0921] 将化合物174(1.416g,4.4mmol,1eq)采用4.0M的HCl二氧六环(10mL)溶液于室温下处理1。然后将该浑浊的溶液浓缩,高真空干燥以定量收率获得175的盐酸盐(1.13g,4.4mmol),为黄色泡沫状物。

[0922] 步骤F

[0923]

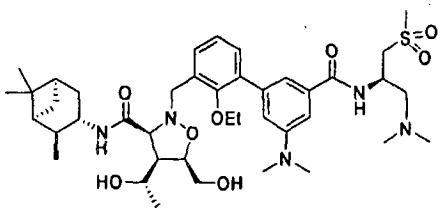


10 170

[0924] 将 酸 10(40mg,66μmol,1eq)、 胺 175(31mg,79μmol,1.2eq) 和 HBTU(30mg,79μmol,1.2eq) 分散于DCM(1mL),加入三乙胺 (27μL,197μmol,3eq)。将反应物于室温下搅拌 1h,然后浓缩至干。残留物经 HPLC 纯化获得 170(9.6mg,12μmol),为冻干粉末。收率 18%。MS(ESI(+))m/e814.47$(M+H)^+$。

[0925] 实施例 72

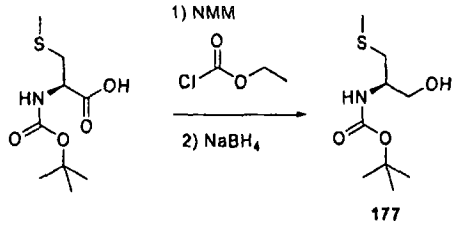
[0926]



176

[0927] 步骤 A

[0928]

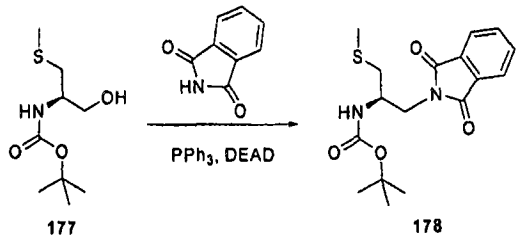


177

[0929] 在氩气环境中,将 N-Boc-S- 甲基 -(L)- 半胱氨酸 (1.50g,6.37mmol,1eq) 溶于无水 THF(20mL),将溶液在冰 / 盐水浴中冷却。滴加氯代甲酸乙酯 (0.610mL,6.37mmol,1eq),然后滴加 N- 甲基吗啉 (0.701mL,6.37mmol,1eq),将反应物于 -10℃搅拌 10 分钟。加入硼氢化钠 (0.965g,25.5mmol,4eq),将反应物于 -10℃搅拌 2h。然后将反应物采用甲醇 (40mL) 和 HCl 1N(15mL) 于 0℃淬灭。蒸发除去甲醇,将溶液用 HCl 1N(80mL) 稀释,用 EtOAc 萃取 (3×30mL)。合并的有机相采用 HCl 1N(3×20mL)、NaOH 1N(3×20mL) 和盐水 (1×20mL) 洗涤,硫酸钠干燥,过滤并浓缩获得 177(1.11g,5.04mmol),它无需另外纯化可以直接使用。收率 79%。

[0930] 步骤 B

[0931]

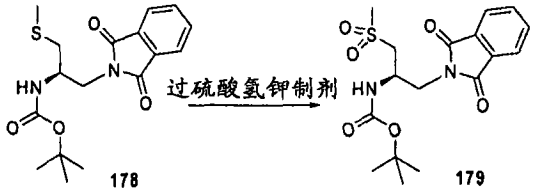


177 178

[0932] 在氩气环境中，将醇 177(1.11g,5.04mmol,1eq)、邻苯二甲酰亚胺 (0.889g,6.05mmol,1.2eq) 和三苯膦 (1.98g,7.56mmol,1.5eq) 溶于无水 THF(30mL)。滴加偶氮二甲酸二异丙基酯 (1.46mL,7.56mmol,1.5eq)，将反应物于室温下搅拌。2h 后，将溶液蒸发至干，残留物经快速色谱纯化 (Hex/EtOAc 0% -50%) 获得 178(1.43g,4.12mmol)。收率 82%。

[0933] 步骤 C

[0934]

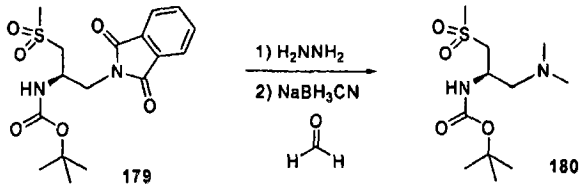


178 179

[0935] 将硫醚 178(1.43g,4.1mmol,1eq) 溶于甲醇 (100mL)，加入过硫酸氢钾制 (5.1g,8.2mmol,2eq) 的水溶液 (20mL)。将反应物于室温下搅拌 1h，溶液采用 20% 亚硫酸氢钠 (20mL) 淬灭。将溶液用水稀释 (200mL)，用氯仿萃取 (3×40mL)。合并的有机相经盐水洗涤 (1×30mL)，硫酸钠干燥，过滤并浓缩获得 179(1.3g,3.4mmol)，它无需另外纯化可以直接使用。收率 83%。

[0936] 步骤 D

[0937]



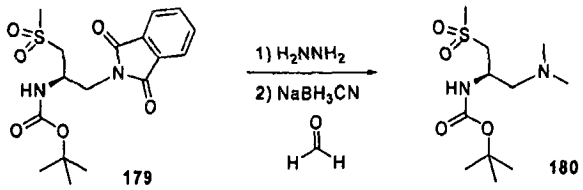
179 180

[0938] 将砜 179(1.3g,3.4mmol,1eq) 采用肼水合物 (1.06mL,34mmol,10eq) 在回流的乙醇中加热 2h。将反应物冷却至室温，然后在滤纸上过滤。将滤液浓缩至干，将残留物溶于 DCM。混合物在滤纸上过滤，将滤液浓缩至干。

[0939] 将残留物溶于甲醇 (40mL)，加入甲醛 37% (0.75mL,10mmol,3eq)。将溶液于室温下搅拌 10 分钟，然后加入氰基硼氢化钠 (0.64g,10mmol,3eq)。将反应物于室温下搅拌 1h，然后采用 5% 碳酸氢钠 (40mL) 淬灭。在旋转蒸发仪上减少反应物的体积，残留的水溶液用 DCM 萃取 (3×20mL)。合并的有机相经盐水洗涤 (1×20mL)，然后经硫酸钠干燥，过滤并浓缩获得 180(0.85g,3mmol)，它无需另外纯化可以直接使用。收率 90%。

[0940] 步骤 E

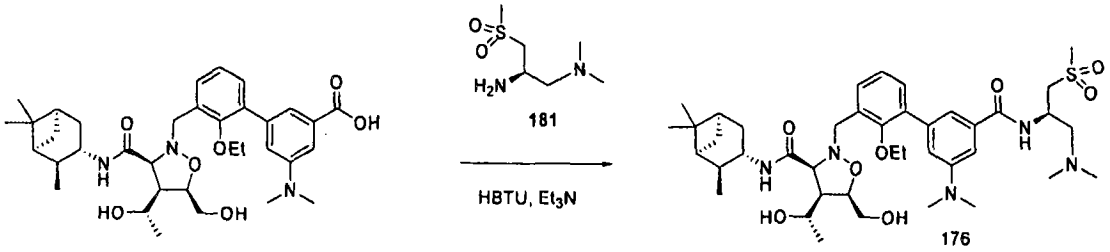
[0941]



[0942] 将化合物 180(0.85g,3mmol,1eq) 采用 4.0M 的 HCl 二氧六环溶液 (10mL) 于室温下处理 1。然后将该浑浊的溶液浓缩,高真空干燥获得 181 盐酸盐 (0.21g,1.17mmol),为白色泡沫状物。收率 39%。

[0943] 步骤 F

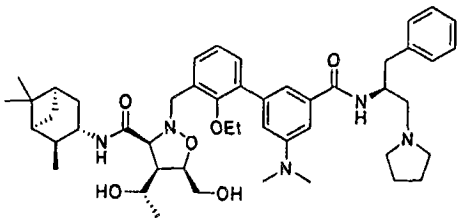
[0944]



[0945] 将实施例 4 步骤 G 中所述的酸 (50mg,80μmol,1eq)、胺 181(17mg,96μmol,1.2eq) 和 HBTU(36mg,96μmol,1.2eq) 分散于 DCM(1mL),加入三乙胺 (34μL,240μmol,3eq)。将反应物于室温下搅拌 1h,然后浓缩至干。残留物经 HPLC 纯化获得 176(2.2mg,2.8μmol),为冻干粉末。MS(ESI(+))m/e786.56$(M+H)^+$。收率 3.5%。

[0946] 实施例 73

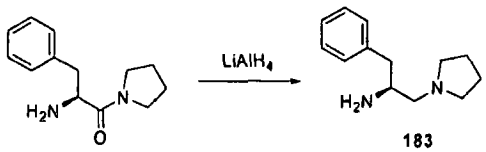
[0947]



182

[0948] 步骤 A

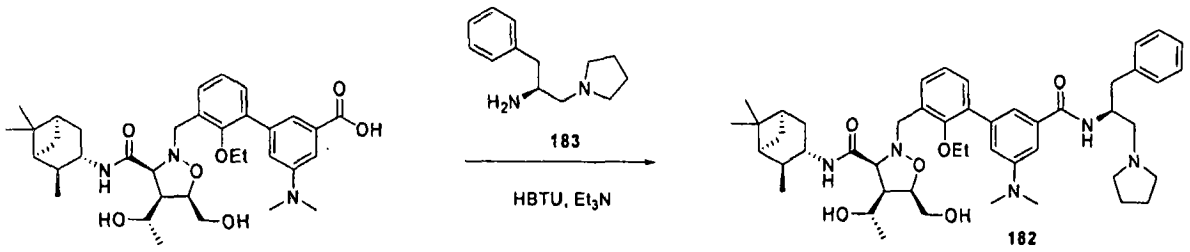
[0949]



[0950] 在顶端配有冷凝器的三颈圆底烧瓶中,在氩气环境中,将 (L)- 苯基丙氨酸吡咯烷酰胺 (pyrrolidide)(1.00g,4.6mmol,1eq) 溶于无水 THF(20mL)。将溶液自冰水浴中冷却,滴加氢化铝锂的 2.0M 的 THF 溶液 (9.2mL,18mmol,4eq)。将反应物于氩气环境下回流过夜。18 小时后,将反应物冷却至室温,然后在冰水浴中冷却,通过小心地顺序滴加水 (0.7mL)、15% NaOH(0.7mL) 和水 (2.1mL) 淬灭,获得白色沉淀物。将反应物在滤纸上过滤,滤饼用 THF(60mL) 洗涤。将滤液浓缩获得粗品 183,为黄色油状物 (0.917g,4.5mmol),它无需另外纯化可以直接使用。收率 98%。

[0951] 步骤 B

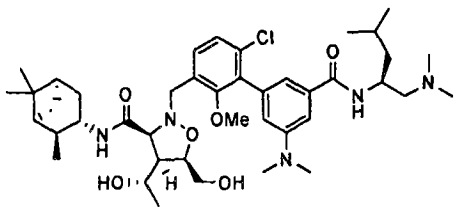
[0952]



[0953] 将根据实施例 4 步骤 G 中所述制备的酸 (80mg,128μmol,1eq)、胺 183(31mg,154μmol,1.2eq) 和 HBTU(58mg,154μmol,1.2eq) 分散于 DCM(1mL),加入三乙胺 (54μL,385μmol,3eq)。将反应物于室温下搅拌 1h,然后浓缩至干。残留物经 HPLC 纯化获得 182(16.8mg,20μmol),为冻干粉末。收率 16.1%。MS(ESI(+))m/e 810.65$(M+H)^+$。

[0954] 实施例 74

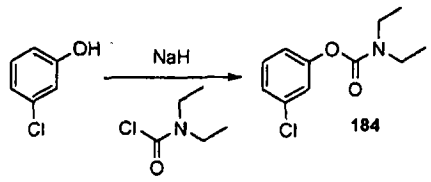
[0955]



183

[0956] 步骤 A

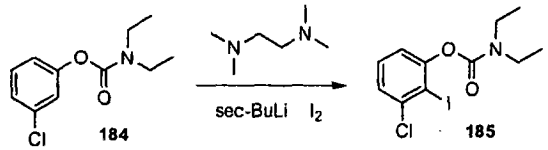
[0957]



[0958] 在氩气环境中,将氢化钠 60% (3.1g,78mmol,2eq) 分散于无水 THF(40mL) 中。10 分钟内,滴加 3- 氯代苯酚 (4.1mL,39mmol,1eq) 的无水 THF(10mL) 溶液。将溶液搅拌 1h,然后滴加氯代甲酸二乙酯 (9.9mL,78mmol,2eq) 的无水 THF(10mL) 溶液。将溶液于室温下搅拌过夜。14h 后,将反应物通过滴加水 (5mL) 淬灭,采用乙醚 (120mL) 稀释。有机相用水洗涤 (2×30mL),然后用 NaOH 洗涤 (2×30mL),硫酸钠干燥,过滤并浓缩。残留物经快速色谱纯化 (己烷 /EtOAc,先 0%,然后 10%),获得为油状物的 184(8.2g,36mmol)。收率 93%。

[0959] 步骤 B

[0960]

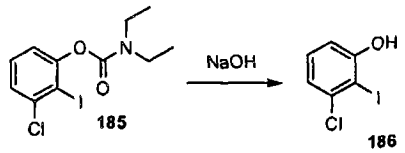


[0961] 在氩气环境中,将无水 THF(120mL) 加至火焰干燥的圆底烧瓶中,在干冰 / 丙酮浴中冷却。顺序加入 1.4M 仲 - 丁基锂的环己烷溶液 (31mL,43mmol,1.2eq)、四甲基乙二胺 (6.5mL,43mmol,1.2eq) 和 184(8.2g,36mmol,1eq) 的无水 THF(10mL) 溶液。将溶液于 -78℃搅拌 2h,然后加入碘 (11g,43mmol,1.2eq) 的无水 THF(20mL) 溶液。然后将溶液于 -78℃搅

拌 30 分钟，然后温热至室温。2h 后，将反应物采用 5％亚硫酸氢钠 (100mL) 淬灭，然后用 EtOAc 萃取 (3×100mL)。合并的有机相经硫酸钠干燥，过滤并浓缩。残留物经快速色谱纯化 (己烷 /EtOAc 0％ -30％)，获得 185 的油状物 (8.92g，25mmol)。收率 70％。

[0962] 步骤 C

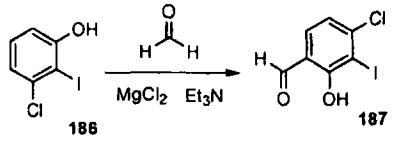
[0963]



[0964] 将氨基甲酸酯 185(10g，28mmol，1eq) 采用氢氧化钠 (11g，283mmol，10eq) 在回流的乙醇 (140mL) 中处理。14h 后，将溶液冷却至室温，采用 HCl6N 酸化，然后用 DCM 萃取 (3×60mL)。合并的有机相经硫酸钠干燥，过滤并浓缩。残留物经快速色谱纯化 (己烷 /DCM 0％ -100％)，获得 186 的油状物 (3.75g，15mmol)。收率 52％。

[0965] 步骤 D

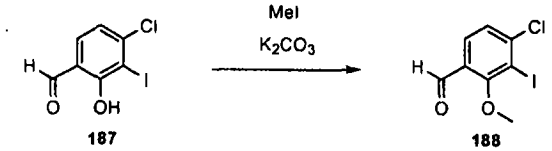
[0966]



[0967] 在氩气环境中，向 $MgCl_2$(2.25g，23.6mmol，2eq) 和多聚甲醛 (1.06g，35.4mmol，3eq) 的 THF(60mL) 混合物中加入三乙胺 (3.29mL，23.6mmol，2eq)。将混合物于室温下、氩气环境中搅拌 10 分钟，加入苯酚 186(3.00g，11.8mmol，1eq)。将反应物加热至回流 3h，然后冷却至室温。加入乙醚 (100mL)，溶液采用 HCl 1N(3×100mL) 洗涤，硫酸钠干燥，过滤并浓缩至干，获得粗品 187(3.33g，11.8mml)，它无需另外纯化可以直接使用。收率 99％。

[0968] 步骤 E

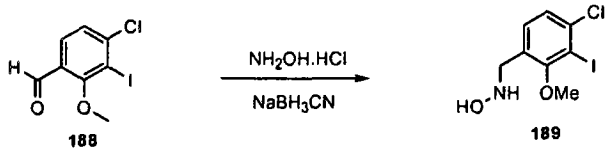
[0969]



[0970] 于室温下，向粗品苯酚 187(3.33g，11.8mmol，1eq) 的 DMF(50mL) 溶液中加入碳酸钾 (2.18g，15.3mmol，1.30eq)，随后加入 MeI(0.956mL，15.3mmol，1.3eq)。将反应混合物于 40℃、氩气环境中搅拌 5h，然后采用 HCl 6N(10ml) 淬灭。混合物用 HCl 1N(250mL) 稀释，用 DCM 萃取 (3×100mL)。收集的有机相用水洗涤 (3×100mL)，然后用盐水洗涤 (1×100mL)。溶液经硫酸钠干燥，过滤并浓缩至干。残留物经快速色谱纯化 (EtOAc/ 己烷，0％ -20％) 获得 188(2.42g，8.16mmol)。收率 69％。

[0971] 步骤 F

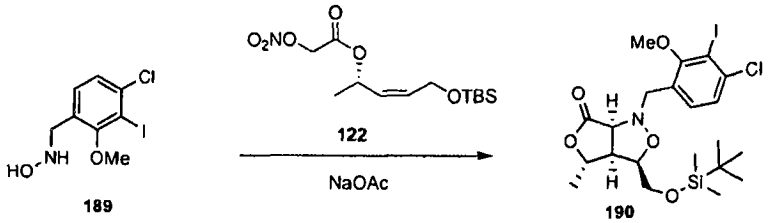
[0972]



[0973] 将醛 188(2.41g,8.13mmol,1eq) 和盐酸羟胺 (678mg,9.75mmol,1.2eq) 溶于 THF/MeOH/ 水 (7 ： 4 ： 1,12mL)。将溶液于室温下搅拌 5 分钟,然后加入甲基橙结晶和氰基硼氢化钠 (1.02g,16.26mmol,2eq)。将 pH 调节至 2,在反应期间通过不断加入 6N HCl 保持获得的宝石红颜色。搅拌 1h 后,将混合物在滤纸上过滤,采用 THF 洗涤。滤液用 NaOH 1N(100mL) 稀释,用 DCM 萃取 (3×50mL)。收集的有机相用水 (3×20mL)、盐水 (1×20mL) 洗涤,然后经硫酸钠干燥。粗品产物经快速色谱纯化 (己烷 /EtOAc,0% -80%) 获得 189(1.498g,4.78mmol)。收率 58%。

[0974] 步骤 G

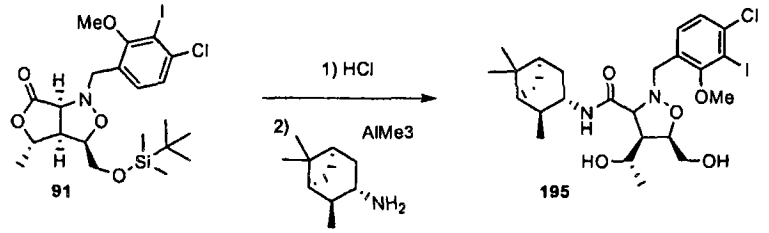
[0975]



[0976] 将亚硝酸酯 122(850mg,2.66mmol,1.05eq) 溶于 DMSO(5mL),加入乙酸钠 (327mg,3.99mmol,1.50eq)。将溶液于室温下搅拌 30 分钟,然后倒入盐水 (30mL),用乙醚萃取 (3×30mL)。合并的有机层用饱和的碳酸氢钠 (1×20mL)、水 (2×20mL) 和盐水 (1×20mL) 洗涤,硫酸钠干燥,过滤并浓缩至干。然后将残留物与羟胺 189(588mg,2.35mmol,1eq) 在回流的甲苯 (20mL) 溶液中反应过夜。14h 后,将溶液浓缩,残留物经快速色谱纯化 (己烷 / EtOAc,0% -30%),获得 190(964mg,1.69mmol)。收率 66%。

[0977] 步骤 H

[0978]

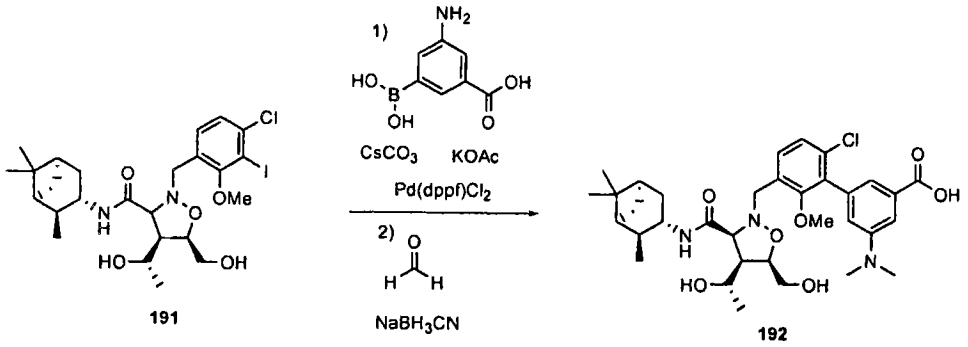


[0979] 将内酯 190(964mg,1.69mmol,1eq) 溶于 THF(8mL),加入 HCl6N(0.6mL)。将溶液于室温下搅拌 2h,然后用 DCM 稀释 (100mL),用 5%碳酸氢钠 (3×) 和盐水 (1×) 洗涤,硫酸钠干燥,过滤并浓缩至干。

[0980] 向残留物的无水 DCM(6mL) 溶液中加入 (+)- 异松蒎胺 (569μL,3.39mmol,2eq) 溶液 (预先在无水 DCM(6mL) 中采用 2.0M 三甲基铝己烷溶液 (1.83mL,3.39mmol,2eq) 处理 15 分钟)。将溶液于室温下搅拌过夜。14h 后,加入预先在无水 DCM(3mL) 中采用 2.0M 三甲基铝己烷溶液 (850μL,1.69mmol,1eq) 处理 15 分钟的 (+)- 异松蒎胺 (285μL,1.69mmol,1eq) 溶液。5h 后,将溶液采用无水 DCM(150mL) 稀释,采用 $Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$(8.2g,25.4mmol,15eq) 淬灭。将混合物于室温下剧烈搅拌 15h,然后经硅藻土过滤。将滤液浓缩至干,残留物经快速色谱纯化 (己烷 /EtOAc,0% -100%),获得 191(659mg,1.09mmol)。收率 64%。

[0981] 步骤 I

[0982]

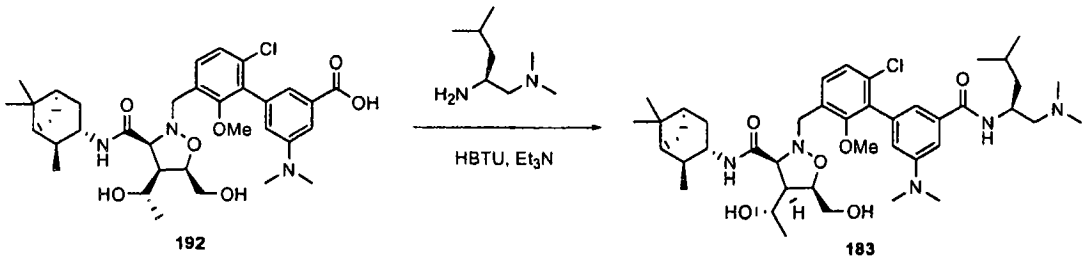


[0983] 向含有碘化物 191(659mg,1.09mmol,1eq)、3- 氨基 -5- 羧基苯基硼酸 (240mg,2.17mmol,2eq)、碳酸铯 (628mg,3.25mmol,3eq)、乙酸钾 (107mg,1.09μmol,1eq) 和 $Pd(dppf)Cl_2$(79mg,109μmol,0.1eq) 的烧瓶中充入氩气,加入 DMSO(5mL)。将反应物于 60℃加热 24h。向反应混合物中加入水 (100mL),采用 6M HCl 酸化直到水相 pH 达到 4,用 DCM 萃取 (3×50mL)。合并的有机层用水洗涤 (1×50mL),硫酸钠干燥并浓缩,获得褐色油状物。

[0984] 将该粗品油状物溶于 MeOH(10mL),采用 37% 甲醛 (162μL,2.17mol,2eq) 和氰基硼氢化钠 (205mg,3.25mmol,3eq) 处理。于室温下搅拌 30 分钟后,反应混合物用饱和的碳酸氢钠 (4mL) 淬灭,在水 (50mL) 和 DCM(20mL) 之间分配。水相采用 6M HCl 酸化至 pH4。分离各层,水层用 DCM 萃取 (3×20mL)。合并的有机层用水洗涤 (1×20),硫酸钠干燥,浓缩获得褐色油状物,它无需纯化可以直接用于下一步反应。

[0985] 步骤 J

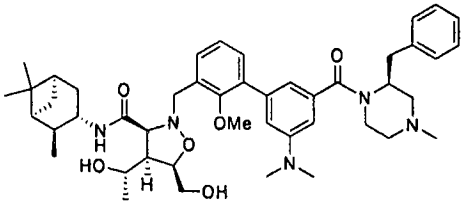
[0986]



[0987] 将化合物 192 溶于 DCM(2mL),加入获自亮氨酸的胺 (78mg,543μmol,0.5eq)、HBTU(206mg,543μmol,0.5eq) 和三乙胺 (151μL,1086μmol,1eq)。将反应物于室温下搅拌 1h,然后浓缩至干。残留物经快速色谱纯化 (DCM 和 DCM/MeOH/NH4OH 4 : 1 : 0.10%-100%),然后通过 HPLC 获得 183(5.0mg,6.5μmol),为冻干粉末。收率 0.6%(自 191)。MS(ESI(+))m/e770.49$(M+H)^+$。

[0988] 实施例 75

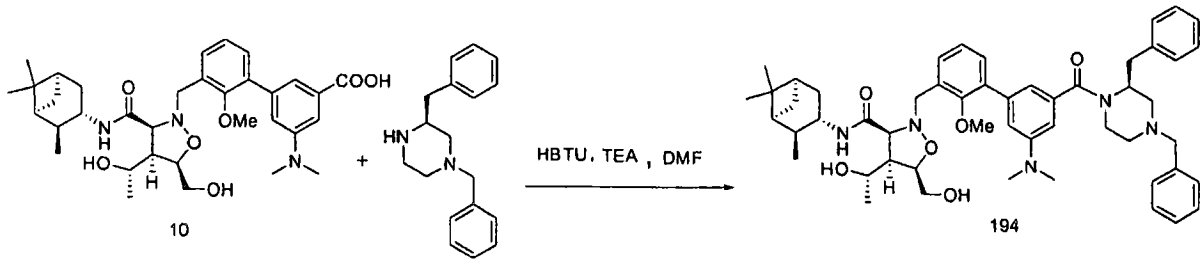
[0989]



193

[0990] 步骤 A

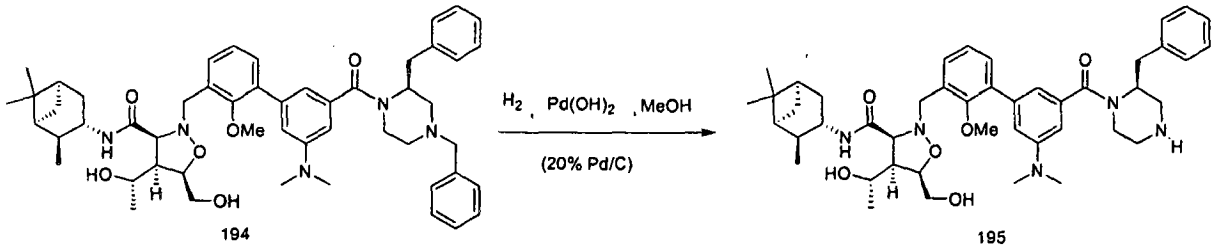
[0991]



[0992] 向苯甲酸衍生物 10(50mg,0.08mmol,1.0eq.)的 DMF(3mL)溶液中加入 2M(S)-N^4-苄基-2-苄基哌嗪(0.04mg,0.2mmol,2eq.)的 THF 溶液,随后加入三乙胺(10mg,0.1mmol,1.5eq.)和 HBTU(30mg,0.07mmol,0.9eq.)。于 23℃搅拌 40h 后,反应混合物用 EtOAc(100mL)和饱和的 NaCl 溶液(200mL)稀释。采用 6N NaOH 将混合物的 pH 调节至 12,用乙酸乙酯萃取(2×100mL)。合并的有机萃取物经硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩获得 100mg 褐色油状物。该产物采用硅胶色谱纯化(2.5-10% MeOH/DCM),获得 33mg 的 194,为褐色固体。收率 47%。MS(ESI(+))m/z 858.62$(M+H)^+$。

[0993] 步骤 B

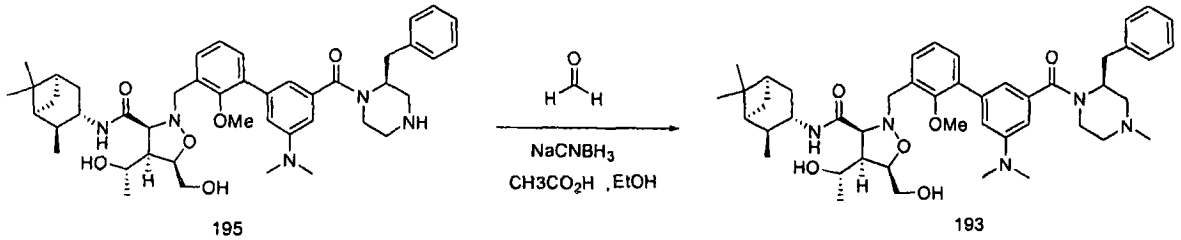
[0994]



[0995] 在氢气环境中,向(S)-N^4-苄基-2-苄基哌嗪酰胺 194(27mg,0.031mmol,1eq.)的 MeOH(3mL)溶液中加入 44mg $Pd(OH)_2$(44mg,0.031mmol,1eq.)。于 23℃搅拌 18h 后,反应混合物通过硅藻土 545 过滤,用 MeOH 洗涤(2×50mL)。将滤液真空浓缩获得粗品 195(14.5mg),为浅褐色固体,它可以直接用于下一步反应。收率:60%。MS(ESI(+))m/z 768.37$(M+H)^+$。

[0996] 步骤 C

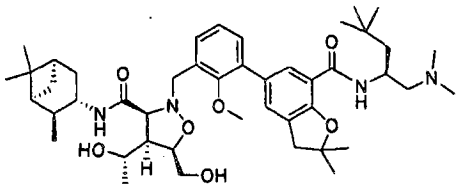
[0997]



[0998] 向 12mg 原料 195(0.02mmol,1eq.)的 EtOH(1mL)溶液中加入 37%的甲醛水溶液(4mg,0.05mmol.3eq.)、乙酸(0.9mg,0.02mmol,1eq.)和氰基硼氢化钠(3mg,0.05mmol,3eq.)。于 23℃搅拌 16h 后,反应混合物通过硅藻土 545 过滤,浓缩至干获得橙色固体。将该产物采用饱和的 NaCl 溶液、水和 EtOAc 稀释。采用 6N NaOH 将混合物的 pH 调节至 10,用乙酸乙酯萃取(2×50mL)。合并的有机相经硫酸镁干燥,过滤并真空浓缩。粗品产物经 HPLC 纯化获得 4mg(S)-N^4-甲基-2-苄基哌嗪酰胺产物 193。收率 33%。MS(ESI(+))m/z 782.58$(M+H)^+$。

[0999] 实施例 76

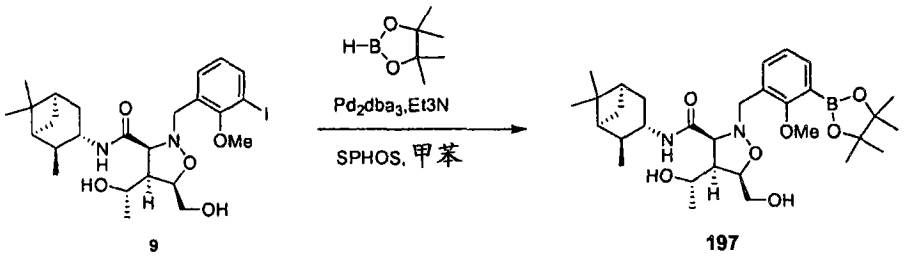
[1000]



196

[1001] 步骤 A

[1002]

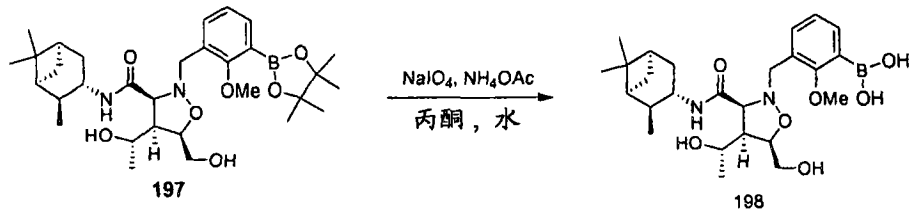


9 197

[1003] 在氩气环境中，向 9(1g) 的甲苯 (10mL) 溶液加入二氧杂硼杂环戊烷 (1mL)、SPHOS(0.04g)、三乙胺 (0.7mL) 和 Pd 催化剂 (0.02g)。将溶液充入氩气，然后于 80℃加热 2h。LCMS 显示主要为原料。加入另一份 60mgSPHOS、30mg Pd 催化剂和 0.3mL 二氧杂硼杂环戊烷。将溶液于 80℃再加热 5h，然后冷却至 23℃，加入甲醇 (10mL)。将混合物通过硅胶短柱并浓缩。硅胶快速色谱（己烷至 30％、50％乙酸乙酯的己烷溶液）获得 1g 目标产物 197。

[1004] 步骤 B

[1005]

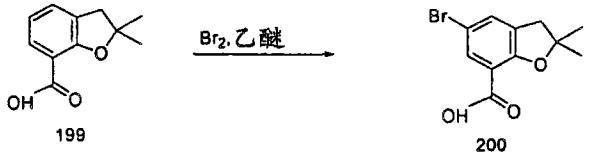


197 198

[1006] 于室温下，向频那醇硼 197(1g) 的丙酮和水混和溶剂 (1 ： 1,20mL) 的溶液中加入高碘酸钠 (2g) 和乙酸铵 (0.8g)。将混合物于 23℃搅拌 12hr。将反应物蒸发至干，残留物溶于乙酸乙酯 (100mL)，采用 0.1N HCl(10mL) 洗涤有机层。有机层用盐水洗涤，经硫酸镁干燥并蒸发，获得 750mg 为黄色固体的 198，直接用于下一步反应（该实施例的步骤 D)。

[1007] 步骤 C

[1008]



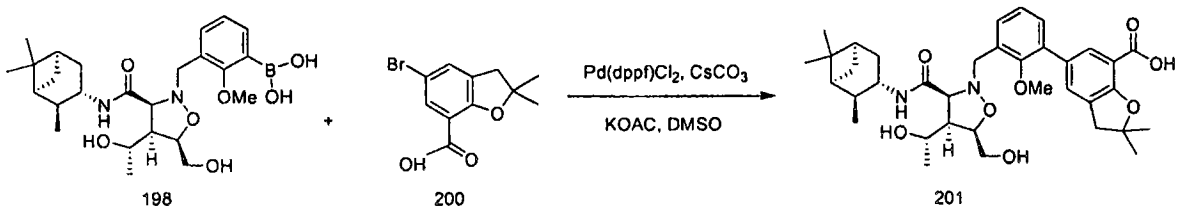
199 200

[1009] 于 0℃，向二氢苯并呋喃甲酸 199(150mg) 的乙酸 (3mL) 溶液中滴加溴的乙酸溶液 (120μl 的 1mL 乙酸溶液)。将混合物于 23℃搅拌 12hr。将反应物采用亚硫酸钠 (2M) 溶液淬灭直到红色消失。将混合物减压浓缩，残留物溶于 150mL DCM，采用 2M 亚硫酸钠、盐水洗

涤，干燥并浓缩获得 200mg 粗品产物 200，将其直接用于下一步反应（该实施例的步骤 D）。

[1010] 步骤 D

[1011]

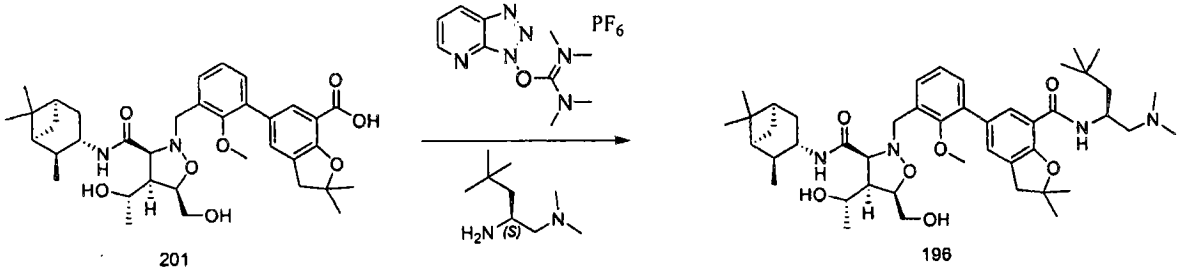


198 200 201

[1012] 于 23℃，向硼酸 198(100mg) 的 DMSO(5mL) 溶液中加入芳基溴化物 200(85mg)、碳酸铯 (200mg)、乙酸钾 (20mg) 和 Pd 催化剂 (17mg)。将混合物充入氩气，于 75℃加热 5h。LCMS 显示为需要的产物，将反应物浓缩。HPLC 纯化获得 20mg 目标产物 201。

[1013] 步骤 E

[1014]

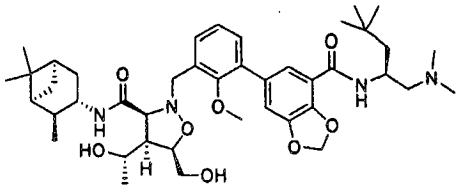


201 196

[1015] 向 201(5mg) 的 DCM(1mL) 溶液中加入粗品胺 (10μL)、HATU(4mg)。将混合物于 23℃搅拌 2h。然后粗品混合物用甲醇 (800μL) 稀释，经 HPLC 纯化（碱性 10-100），获得 3.5mg 目标产物 196。MS(ESI(+))m/e 777.58$(M+H)^+$。

[1016] 实施例 77

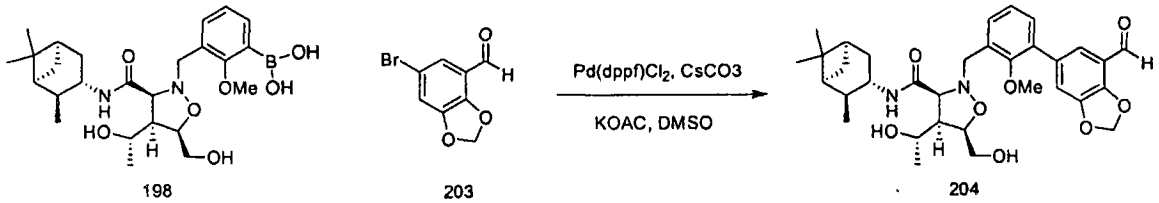
[1017]



202

[1018] 步骤 A

[1019]

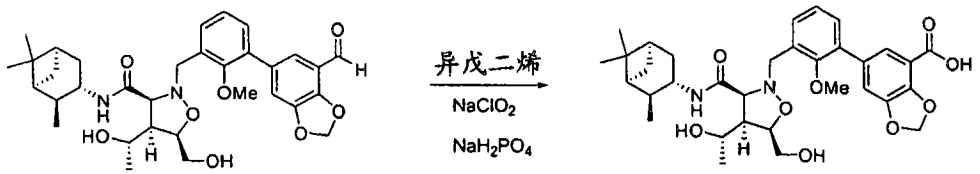


198 203 204

[1020] 于 23℃，向硼酸 198(50mg) 的 DMSO(1.5mL) 溶液中加入芳基溴化物 203(35mg)、碳酸铯 (100mg)、乙酸钾 (10mg) 和 Pd 催化剂 (9mg)。将混合物充入氩气，于 75℃加热 5h。LCMS 显示为需要的产物，将反应物浓缩。HPLC 纯化（酸性 10-100）获得 30mg 目标产物 204。

[1021] 步骤 B

[1022]

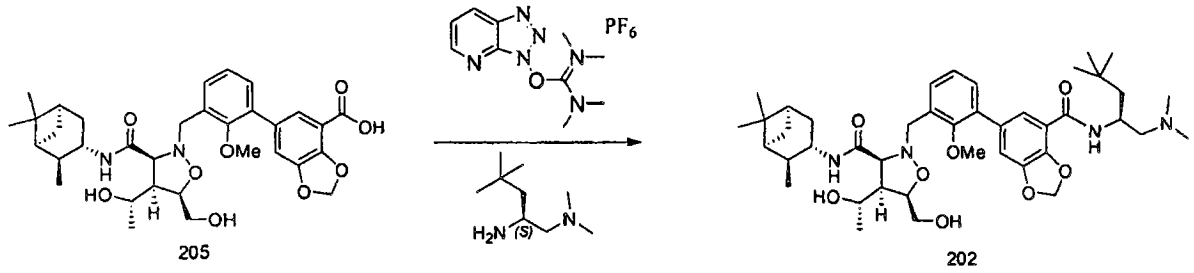


204 205

[1023] 于 23℃，向醛 204(30mg) 的 THF(1mL) 溶液中加入异戊二烯 (51μl)、2.7M 磷酸盐缓冲液 (0.15mL) 和 $NaClO_2$(18mg)。2h 后通过加入水 (30mL) 中止反应，采用 6M HCl 酸化至 pH 为 1，用 DCM 萃取 (3×15mL)。有机层用硫酸钠干燥并浓缩获得 205，为白色泡沫状物，无需另外纯化直接用于该实施例的步骤 C。

[1024] 步骤 C

[1025]

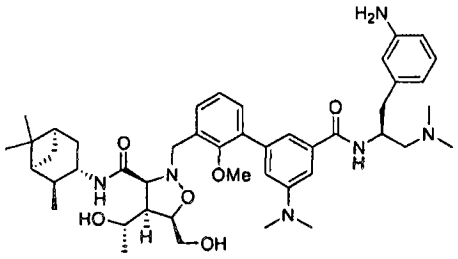


205 202

[1026] 向 205(7mg) 的 DCM(0.6mL) 溶液中加入粗品胺 (10μL)、HATU(4mg)。将混合物于 23℃搅拌 2h。粗品混合物用甲醇 (800μL) 稀释，经 HPLC 纯化（碱性 10-100)，获得 3mg 目标产物 202。MS(ESI(+))m/e 751.72$(M+H)^+$。

[1027] 实施例 78

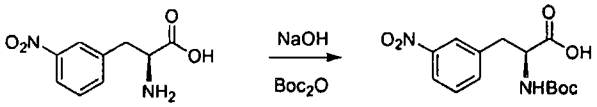
[1028]



206

[1029] 步骤 A

[1030]

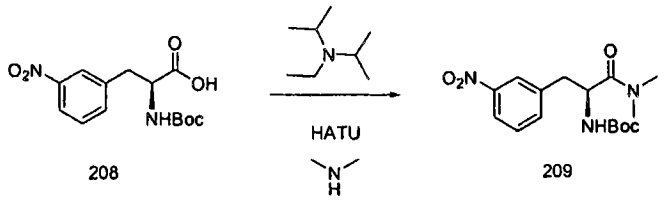


207 208

[1031] 向苯基丙氨酸 207(0.5g) 在二氧六环 (5mL) 和 1N 氢氧化钠 (5mL) 混合溶剂中的溶液加入二碳酸二－叔－丁基酯 (0.7g)。将反应混合物于 23℃搅拌 1.5h。加入 $KHSO_4$(1M) 直到溶液的 pH 达到 5。用乙酸乙酯 (3×100mL) 萃取混合物。合并的有机层用盐水洗涤，硫酸钠干燥并浓缩获得 583mg 粗品产物 208，它无需另外纯化可以直接用于该实施例的步骤 B。

[1032] 步骤 B

[1033]

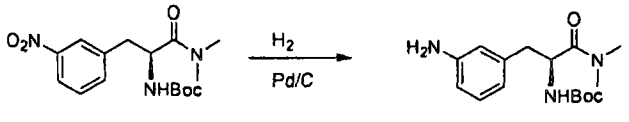


208 209

[1034] 于 23℃，向 Boc 保护的苯基丙氨酸 208(583mg) 的 DCM(10mL) 溶液中加入 HATU(544mg)、二甲基胺 (203mg) 和 DIPEA(0.8mL)。反应混合物于 23℃搅拌 2hr。然后将反应混合物用 DCM 稀释 (50mL)，用饱和的碳酸氢钠、饱和的氯化铵、盐水洗涤，硫酸镁干燥，然后浓缩至干。硅胶快速色谱纯化 (10％乙酸乙酯的己烷溶液，40％，60％)，获得 500mg 目标产物 209(两步收率 66％)。

[1035] 步骤 C

[1036]

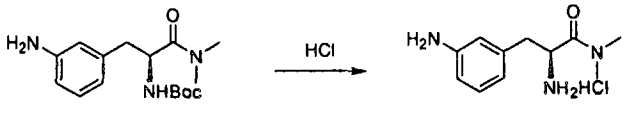


209 210

[1037] 将 209(500mg) 溶于甲醇 (10mL)。向反应溶液充入氮气，加入披钯炭 (10％，0.6g)，将充满氢气的气瓶连接于反应烧瓶。将反应物于 23℃搅拌 45 分钟，然后将混合物通过硅藻土短柱过滤。硅藻土短柱用 2 份乙酸乙酯洗涤。合并有机溶液并浓缩获得 450mg 的 210。

[1038] 步骤 D

[1039]

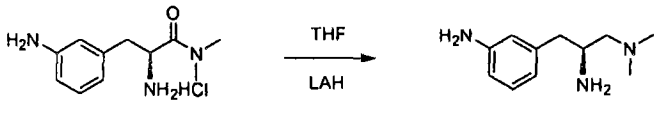


210 211

[1040] 于 23℃将 210(100mg) 溶于无水 THF(1mL)，随后加入 HCl(4M，1mL)。将混合物于 23℃搅拌 4hr，然后浓缩至干。采用乙酸乙酯 (2×5mL) 除去过量的 HCl，获得 105mg 粗品 211，它无需另外纯化可以直接用于该实施例的步骤 E。

[1041] 步骤 E

[1042]

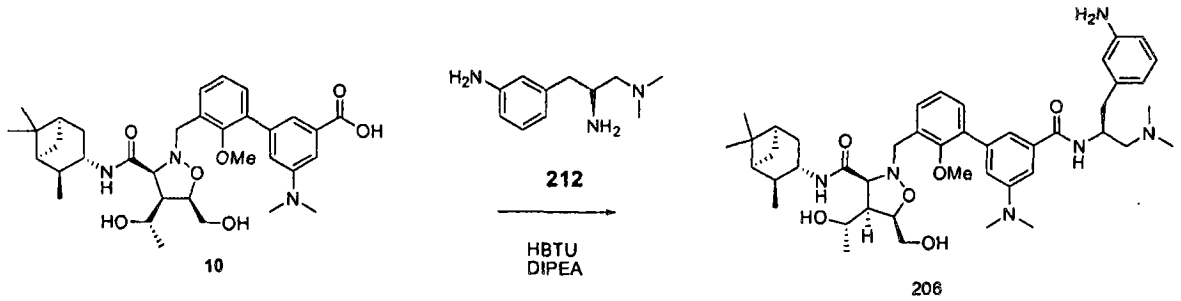


211 212

[1043] 于 0℃、氩气环境中，向 211(100mg) 的 THF(1.5mL) 溶液中滴加 LAH(1M，1.7mL)。将获得的混合物温热至 23℃，搅拌 12h。反应混合物通过缓慢加入水 (0.2mL)、15％ NaOH(0.2mL) 和水 (0.6mL) 淬灭。随后加入 10ml 酒石酸钠 / 钾溶液，采用 DCM(3×100mL) 萃取水溶液。合并的有机溶液经硫酸镁干燥，浓缩获得粗品油性产物 212(70mg)，它无需另外纯化可以直接用于该实施例的步骤 F。

[1044] 步骤 F

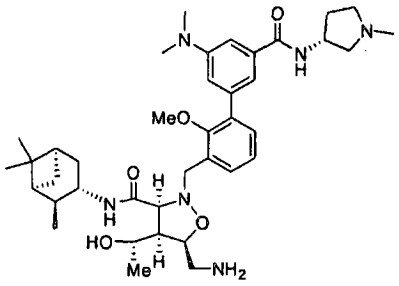
[1045]



[1046] 向 10(14mg) 的 DCM(3mL) 溶液中加入粗品胺 212(13mg)、HBTU(14mg) 和 DIPEA(14μl)。将混合物于 23℃搅拌 2h,此时反应混合物用 DCM 稀释 (50mL),用饱和的碳酸氢钠、饱和的氯化铵、盐水洗涤,硫酸镁干燥并浓缩。HPLC 纯化 (酸性方法 10-100) 获得 2.8mg 目标产物 206。MS(ESI(+))m/e785.61$(M+H)^+$。

[1047] 实施例 79

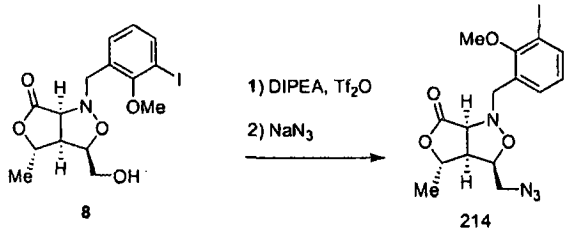
[1048]



213

[1049] 步骤 A

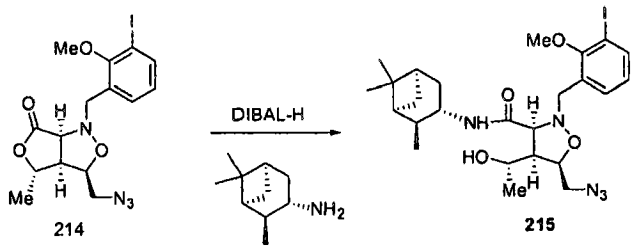
[1050]



[1051] 于 0℃,5 分钟内向 0℃的内酯 8(1.8g,4.29mmol) 的 DCM(42mL) 溶液中滴加三氟甲磺酸酐 (0.867mL,5.15mmol)。30 分钟后,反应混合物用 DMF 稀释 (10mL),随后一次性加入叠氮化钠 (0.837g,12.9mmol)。反应混合物自冰浴上移除,缓慢温热至 23℃。搅拌 12h 后,然后将反应物通过加入水淬灭,用 EtOAc 萃取 (2×100mL),硫酸镁干燥,过滤并浓缩至油状物。将粗品油状物通过梯度快速色谱纯化 (30-80% EtOAc/ 己烷) 获得 1.7g(89%) 叠氮化物 214。

[1052] 步骤 B

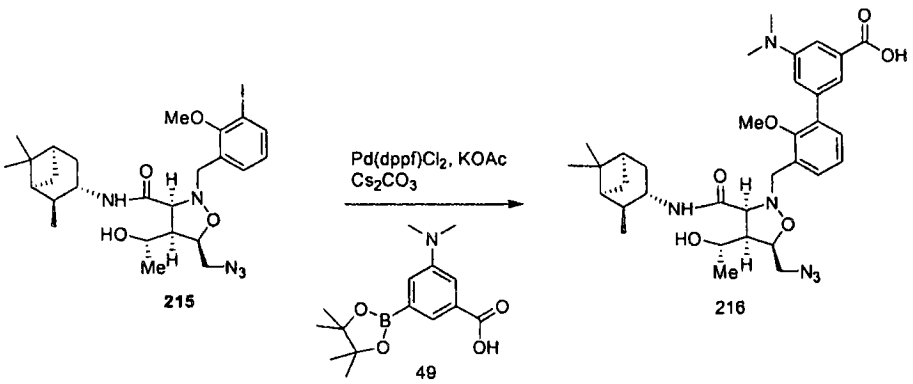
[1053]



[1054] 向0℃的(+)-异松蒎胺(5.75mL,34.3mmol)的THF(60mL)溶液中加入2M DIBAL的甲苯溶液(14.3mL,28.6mmol)。搅拌2h后,将反应混合物加至溶解于THF(10mL)的内酯214(2.54g,5.72mmol)中。将合并的反应混合物搅拌2h,然后倒入含有饱和的Rochelle盐溶液和EtOAc的Erlenmeyer烧瓶中。搅拌5h后,将反应混合物用乙酸乙酯萃取(3×100mL),干燥($MgSO_4$),过滤并浓缩至油状物。将粗品油状物通过梯度快速色谱纯化(30-70% EtOAc/己烷)获得2.79g(82%)叠氮化物215。

[1055] 步骤C

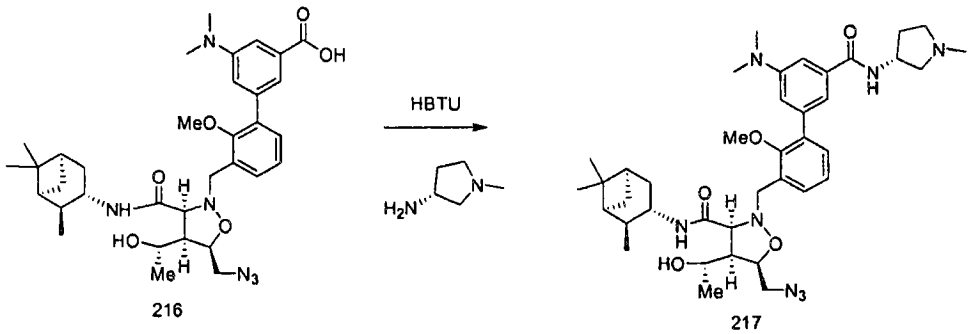
[1056]



[1057] 将异噁唑烷215(302mg,0.505mmol)、硼酸频那醇酯49(368mg,1.26mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$(82mg,0.101mmol)、乙酸钾(65mg,0.657mmol)和碳酸铯(494mg,1.52mmol)溶于无水DMSO(5mL),在正压下充入氩气。将反应混合物于60℃搅拌2h,然后冷却至室温。反应混合物用EtOAc(20mL)和水(10mL)稀释,水相采用6M HCl调节至pH4。反应混合物用EtOAc萃取(3×100mL),合并的有机相干燥($MgSO_4$),过滤并浓缩至油状物。将粗品油状物通过梯度快速色谱纯化(10-35%丙酮/己烷)获得170mg(53%)联苯酸216。

[1058] 步骤D

[1059]

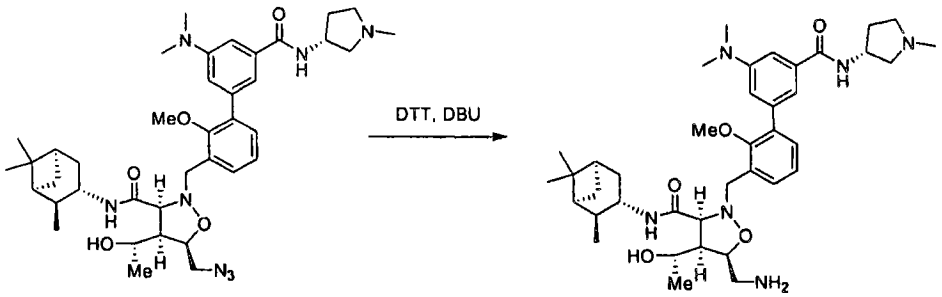


[1060] 将联苯酸216(320mg,0.504mmol)和HBTU(287mg,0.756mmol)溶于DMF(5mL),随后加入(R)-1-甲基吡咯烷-3-胺(101mg,1.01mmol)。搅拌2h后,反应混合物用EtOAc(100mL)和饱和的碳酸氢钠溶液稀释。混合物用EtOAc萃取(3×100mL),干燥($MgSO_4$),过滤并浓缩

至油状物。将粗品油状物通过梯度快速色谱纯化 (2-5% MeOH/DCM) 获得 176mg(49%) 叠氮化物 217。

[1061] 步骤 E

[1062]

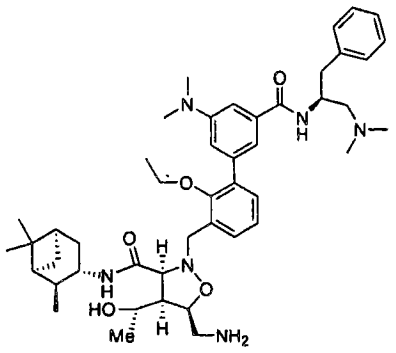


217 213

[1063] 将叠氮化物 217(13mg,0.018mmol) 和二硫苏糖醇 (dithiotreitol)(8.7mg, 0.054mmol) 溶于 DMF(1mL),随后加入 DBU(8.5μL,0.054mmol)。搅拌 1h 后,将反应混合物在 HPLC 上直接纯化 (乙腈 /40mmol 碳酸氢铵水溶液),得到 6mg(47%) 胺 213。MS((ESI(+)) m/e 691.5$(M+H)^+$。

[1064] 实施例 80

[1065]



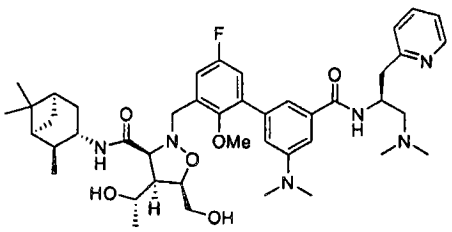
218

[1066] 步骤 A

[1067] 根据实施例 79 中所述方法,采用化合物 21 获得化合物 218。MS((ESI(+))m/e 783.1$(M+H)^+$。

[1068] 实施例 81

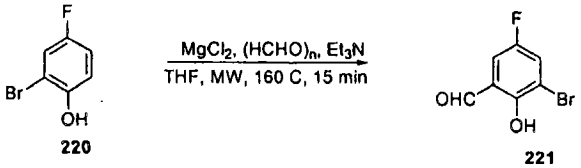
[1069]



219

[1070] 步骤 A

[1071]

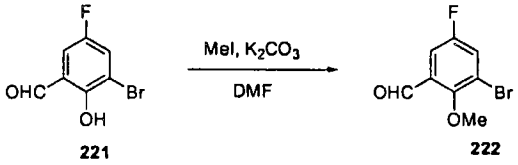


220 221

[1072] 向 $MgCl_2$(325 目筛的粉末,5.0g,52mmol,2eq)、多聚甲醛 (3.0g,79mmol,3eq) 和 Et_3N(7.0mL,52mmol,2eq) 的 THF(60mL) 溶液中加入 220(5.0g,26mmol,1eq),在微波中于 160℃加热 15 分钟。薄层色谱 (3 ： 2 己烷： DCM) 显示 220 消耗完全。蒸发 THF,将反应混合物溶于 EtOAc,盐水洗涤,干燥,过滤并真空浓缩获得 5.2g 的 221,它无需纯化可以直接使用。收率 93%。

[1073] 步骤 B

[1074]

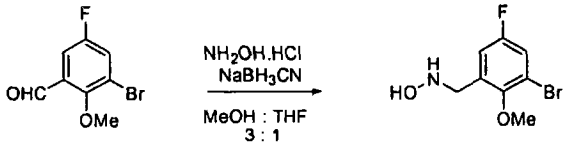


221 222

[1075] 向 221(6.0g,31mmol,1eq) 的 DMF(38mL) 溶液中加入碳酸钾 (3.0g,41mmol,1.3eq),于室温下搅拌 10 分钟,获得混悬液。滴加碘甲烷 (3.0mL,41mmol,1.3eq),于室温下搅拌过夜。薄层色谱 (9 ： 1 己烷： EtOAc) 显示无 221 剩余。混合物用水稀释,采用 EtOAc 萃取。分离有机相,盐水洗涤,干燥,过滤并真空浓缩获得 222,为油状物。粗品产物经柱色谱纯化 (硅胶,50% DCM 的己烷溶液) 获得 2.4g 的 222,为白色固体。

[1076] 步骤 C

[1077]

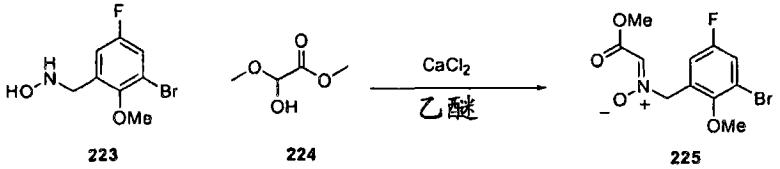


222 223

[1078] 向 222(2.5g,11mmol,1eq) 的 MeOH-THF(3 ： 1,20mL) 溶液中一次性加入盐酸羟胺 (0.75g,11mmol,1.2eq 的 4mL 水溶液)。采用 NaOH(6N) 将 pH 调节至 9,于室温下搅拌 1hr,此时薄层色谱 (2 ： 1 己烷： EtOAc) 显示 222 消耗完全。加入 $NaBH_3CN$(1.3g,21mmol,2eq) 和甲基红结晶,采用 HCl 的 MeOH(20V/V) 溶液将溶液酸化至 pH 2-3。在 12 小时的时间内通过加入小量的甲醇制盐酸溶液将反应溶液的 pH 保持在 pH3,此时采用 NaOH(2N) 将其碱化至 9。溶液用 EtOAc 萃取,盐水洗涤,干燥,过滤并真空浓缩获得橙色油状物。粗品产物经柱色谱纯化 (硅胶,55% EtOAc 的己烷溶液) 获得 2.7g 的 223,为奶油色固体。

[1079] 步骤 D

[1080]



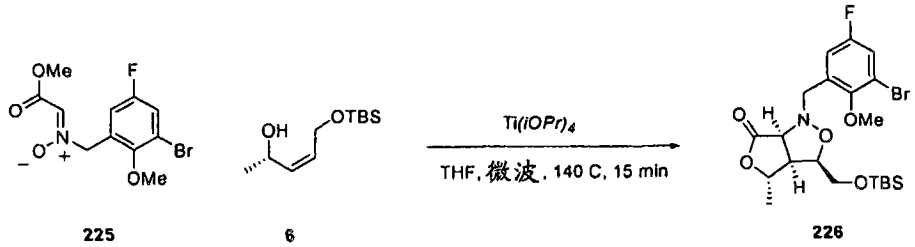
223 224 225

[1081] 向 223(1.8g,7.0mmol,1eq) 和乙醛酸酯 224(1.0g,9.0mmol,1,3eq) 的乙醚 (20mL) 溶液中加入无水 $CaCl_2$(1.0g,9.0mmol,1.3eq),将其于室温下搅拌 3h,获得混悬液。将混悬

液经硅藻土垫过滤，用 DCM 和乙醚洗涤。将获得的黄色溶液真空浓缩，获得 2.0g 的 225，为黄色油状物，无需纯化可以直接使用。

[1082] 步骤 E

[1083]

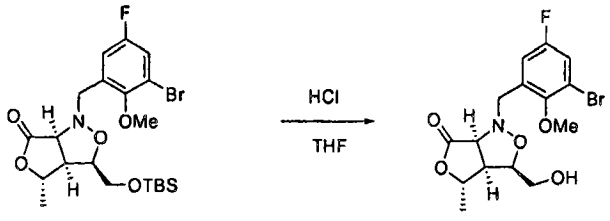


225 6 226

[1084] 向 225(0.497g，1.48mmol，1eq) 的无水 THF(10mL) 溶液中加入 (S，Z)-5- 叔 - 丁基二甲基甲硅烷氧基）戊 -3- 烯 -2- 醇 6(0.5mL，1.77mmol，1.2eq) 和 $Ti(iOPr)_4$(0.65mL，2.22mmol，1.5eq)，在微波中于 140℃加热 15 分钟。薄层色谱 (30 ：1 DCM ：乙醚）显示硝酮 225 和烯丙基醇 6 的消耗。加入 3-(二甲基氨基)-1，2- 丙烷二醇 (1mL) 的 EtOAc(1mL) 溶液，将深褐色溶液于室温下搅拌过夜。该深褐色溶液用 EtOAc 稀释，用 Rochelle 盐溶液淬灭，用水、盐水洗涤，干燥，真空浓缩获得褐色油状物。粗品产物经柱色谱纯化 (硅胶，10％ EtOAc 的己烷溶液) 获得 0.490g 的 226，为褐色油状物。

[1085] 步骤 F

[1086]

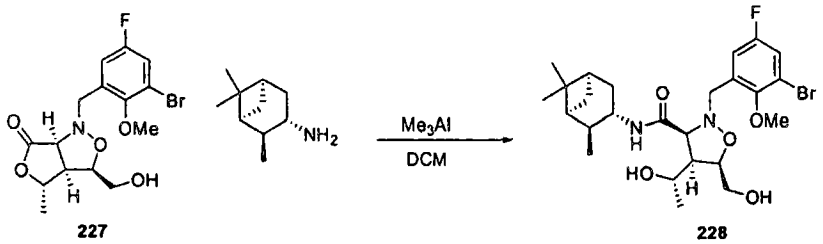


226 227

[1087] 向 226(0.40g，0.903mmol，1eq) 的 THF(5mL) 溶液中加入浓 6NHCl(0.45mL，2.71mmol，3eq)，于室温下搅拌 2h。中和部分的薄层色谱 (1 ：2 己烷：EtOAc) 显示 226 消耗完全。将反应物用碳酸氢钠中和，用乙酸乙酯萃取，盐水洗涤，干燥，过滤并真空浓缩获得褐色油状物。粗品产物经柱色谱纯化 (硅胶，50％ EtOAc 的己烷溶液) 获得 0.251g 的 227，为褐色固体。81％收率。

[1088] 步骤 G

[1089]



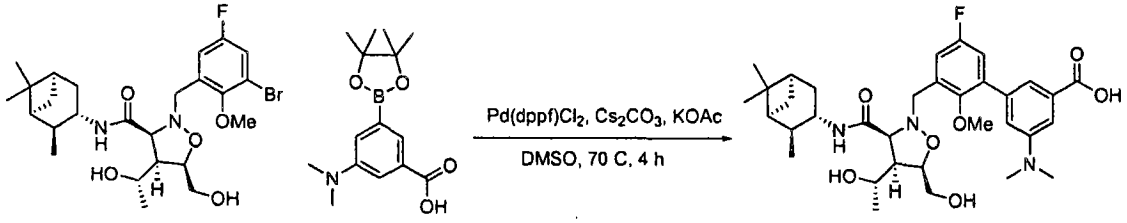
227 228

[1090] 20 分钟内，向充过氩气的 (+-) 异松蒎胺 (isocamphenylamine)(0.314g，2.0mmol，2eq) 的无水 DCM(5mL) 溶液中滴加 Me_3Al(2M 的己烷溶液，0.513mL，1.02mmol，2eq)，于室温下将获得的澄清溶液搅拌 40 分钟。滴加内酯 227(0.4g，0.10mmol，1eq) 的 DCM(15mL) 溶液，将反应混合物于室温下搅拌 12h 直到薄层色谱 (2 ：1 EtOAc ：己烷）显示所有的 227

消耗完毕。反应物用 DCM 稀释，通过滴加快速搅拌的 Rochelle 盐溶液淬灭，于室温下搅拌 2h。分离有机层，用水、盐水洗涤，干燥，真空浓缩获得黄色油状物。粗品产物经柱色谱纯化（硅胶，50% EtOAc 的己烷溶液）获得 0.33g 的 228，为黄色油状物。收率 53%。

[1091] 步骤 H

[1092]

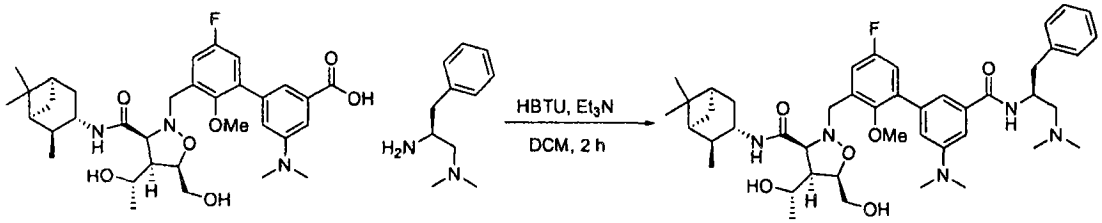


228 229

[1093] 向充入氩气的异噁唑烷 228(100mg，0.179mmol，1eq) 的 DMSO(5mL) 溶液中加入硼酸频那醇酯 (68mg，0.232mmol，1.3eq)、乙酸钾 (26mg，0.268mmol，1.5eq) 和碳酸铯 (175mg，0.526mmol，3eq)。搅拌 10 分钟后，一次性加入 $Pd(dppf)Cl_2$(29mg，0.036mmol，0.2eq)。将混合物于 70℃加热 4h，然后冷却至室温。加入 EtOAc 和盐水，采用 HCl(2N) 将 pH 调节至 3-4。分离有机层，用水、盐水洗涤，干燥，真空浓缩获得棕黑色油状物。粗品产物经柱色谱纯化（硅胶，4% MeOH 的 DCM 溶液）获得 35mg 的 229，为褐色固体。30%收率。

[1094] 步骤 I

[1095]

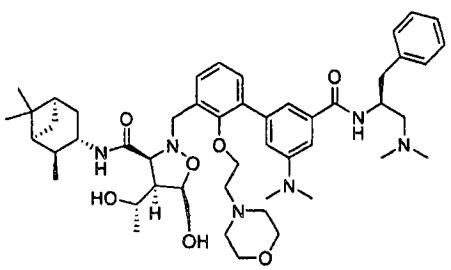


229 219

[1096] 向 229(35mg，0.055mmol，1eq) 的 DCM(3mL) 溶液中加入 Et_3N(23μL，0.165mmol，3eq) 和 HBTU(42mg，0.110mmol，2eq)，将其于室温下搅拌 10 分钟。向该溶液中加入胺 (9.8mg，0.055mmol，1eq)，将其于室温下搅拌 2h。将反应物溶于 DCM，用碳酸钾、水、盐水洗涤，干燥，真空浓缩获得褐色固体。粗品产物用甲醇稀释 (2mL)，经反相 HPLC 纯化 (MeCN/水，含有 40mM 的碳酸氢铵）获得 13mg 的 219，为白色固体。20%收率。

[1097] 实施例 82

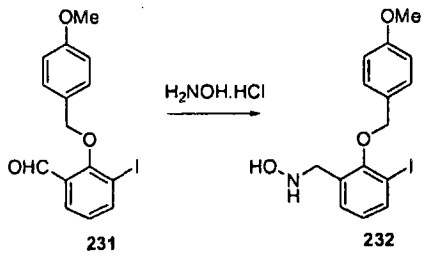
[1098]



230

[1099] 步骤 A

[1100]

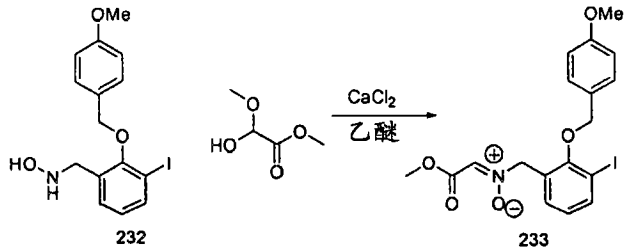


231 232

[1101] 将醛 231(12g,33mmol,1eq) 和盐酸羟胺 (2.7g,39mmol,1.18eq) 溶于 THF/MeOH(3 ： 1,60mL)。加入水 (2mL),采用 6N KOH 将 pH 调节至 9。反应混合物于室温下搅拌过夜,然后加入 $NaBH_3CN$(3.1g,49mmol),随后加入甲基橙结晶。将 pH 调节至 3,在反应期间不断加入 1N HCl 从而保持宝石红色。搅拌 2h 后,加入另一份 $NaBH_3CN$(1g,13mmol,0.4eq)。将溶液搅拌 16h,然后中和至 pH7,用 DCM 稀释。将混合物用水 (3×10mL)、盐水洗涤,硫酸镁干燥,过滤并真空浓缩。粗品产物经硅胶色谱纯化 (50-100% EtOAc/ 己烷) 获得 8g 化合物 232。收率 64%。

[1102] 步骤 B

[1103]

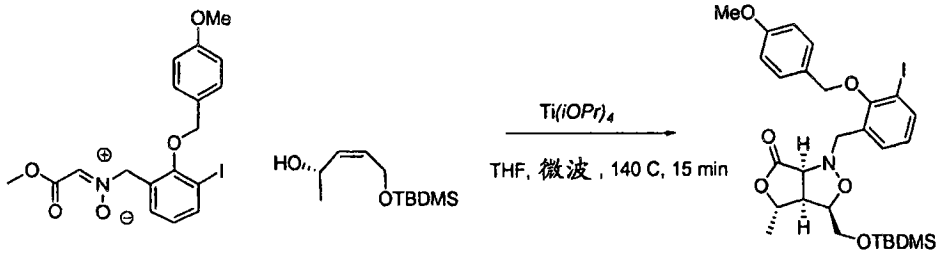


232 233

[1104] 向 232(0.486g,1.83mmol,1eq) 和乙醛酸酯 (0.285g,2.37mmol 1.3eq) 的乙醚 (10mL) 溶液中加入无水 $CaCl_2$(0.263g,2.37mmol,1.3eq),将其于室温下搅拌 3h,获得混悬液。将该悬浮液经硅藻土垫过滤,用 DCM 和乙醚萃取。将获得的黄色溶液真空浓缩,获得 0.497g 的 233,为黄色油状物,无需纯化可以直接使用。

[1105] 步骤 C

[1106]

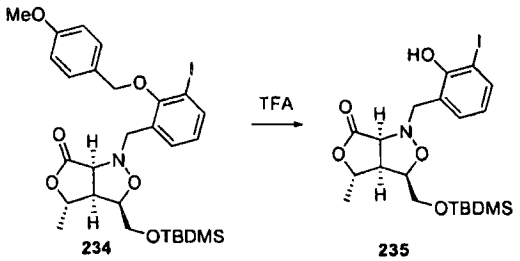


233 6 234

[1107] 将硝酮 233(5g,11mmol,1eq)、烯丙基醇 6(2g,11mmol,1eq) 和 $Ti(iOPr)_4$(4g,4mL,13mmol,1.18eq) 溶于甲苯 (40mL),在微波中于 120℃加热 10 分钟。反应混合物用 EtOAc 稀释 (10mL),加入 3-(二甲基氨基)-1,2- 丙烷二醇 (4mL)。搅拌 2h 后,加入 EtOAc(10mL),混合物用水 (3×10mL)、盐水 (10mL) 洗涤,硫酸镁干燥,过滤并真空浓缩。粗品残留物经硅胶色谱纯化 (10-30% 己烷 -EtOAc) 获得 2.5g 化合物 234。收率 35%。

[1108] 步骤 D

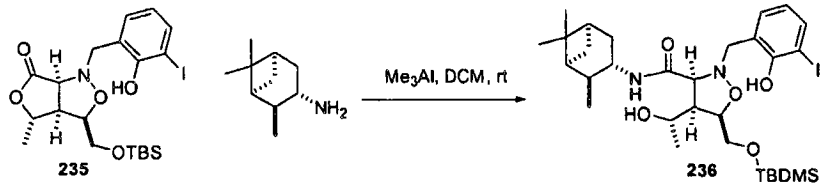
[1109]



[1110] 于0℃，向PMB醚234(2g，3mmol，1eq)的DCM(150mL)溶液中滴加TFA(3g，31mmol，10.33eq)。将溶液搅拌1.5h，采用饱和的碳酸氢钠(60mL)淬灭。分离有机相，盐水洗涤，硫酸钠干燥，过滤并真空浓缩获得油状物。获得的油状物经硅胶色谱纯化(10-30％己烷-EtOAc)获得1.2g化合物235。收率74％。

[1111] 步骤E

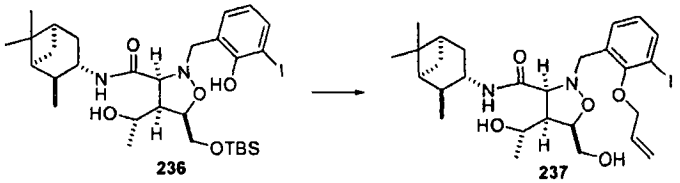
[1112]



[1113] 于室温下，在2.5分钟的时间向(+)异松蒎胺(0.6g，0.7mL，4mmol，2eq)的DCM(10mL)溶液中滴加Me_3Al(0.4g，3mL，2M的甲苯溶液，6mmol，3eq)。将溶液于室温下搅拌10分钟，然后滴加内酯235(1g，2mmol，1eq)的DCM(15mL)溶液。将反应物搅拌24h，采用DCM(125mL)和饱和的Rochelle盐溶液(125mL)稀释。将混合物剧烈搅拌2h直到两相形成。分离各层，有机相用水、盐水洗涤，硫酸镁干燥，过滤并真空浓缩获得固体。该固体经硅胶色谱纯化(25％己烷/EtOAc)获得0.5g化合物236。收率39％。

[1114] 步骤F

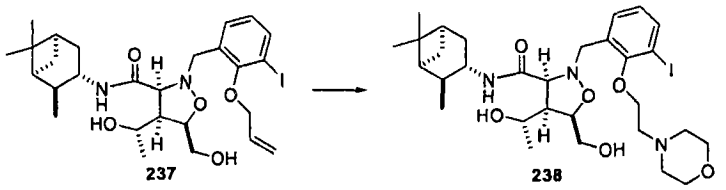
[1115]



[1116] 将苯酚236(187mg，0.27mmol，1eq)溶于DMF(3.5mL)，采用碳酸钾(111mg，0.8mmol，3eq)、烯丙基溴化物(49mg，0.4mmol，1.48eq)处理。将溶液搅拌2.5h，用水稀释，用乙醚萃取(3×4mL)。分离有机相，硫酸钠干燥，过滤并真空浓缩获得固体。将获得的固体溶于THF/Et_3N(1：1，6mL)，采用HF/吡啶(1mL)于0℃处理。将溶液于室温下搅拌1h，采用TMSOMe(25mL)淬灭并真空浓缩获得固体，将其经硅胶色谱纯化(20％DCM/己烷)获得0.21g化合物237，为白色固体。收率67％。

[1117] 步骤G

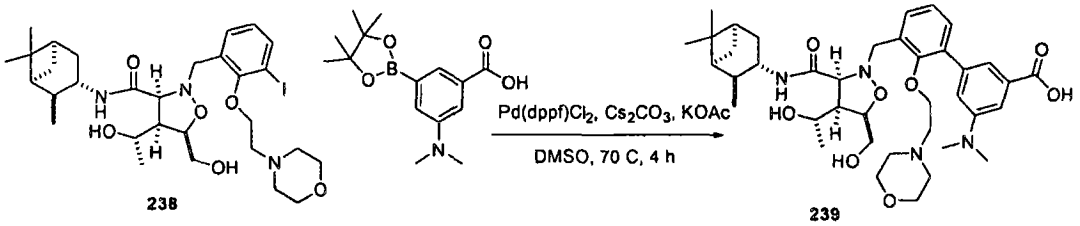
[1118]



[1119] 向烯烃 237(0.14g,0.2mmol,1eq) 的 t-BuOH(16mL)、THF(8mL) 和 H_2O(2mL) 溶液中加入 NMO(80mg,0.8mmol,4eq),随后滴加 OsO_4(0.21g,2.9mL,2.5%的 2-甲基-2-丙醇溶液,0.02mmol,0.1eq)。3h 后,将反应混合物用 DCM(5mL)、盐水和 10% $Na_2S_2O_3$ 稀释,分离有机相。水相用 DCM 萃取 (2×60mL),合并的有机相经硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩获得固体。将该固体溶于 THF/水 (10 : 1,1.2mL),一次性加入高碘酸 (80mg,0.4mmol,2eq) 处理,搅拌 12h。将溶液用 DCM 稀释 (5mL),用盐水洗涤,硫酸钠干燥,过滤并真空获得油状物。将获得的油状物悬浮于 DCM(5mL),采用 AcOH(10μL)、吗啉 (40mg,0.4mmol,2eq) 和三乙酰氧基硼氢化钠 (140mg,0.4mmol,2eq) 处理,搅拌 12h。将溶液用 0.1M NaOH(1mL)、饱和的 NaCl(1mL) 稀释,用 EtOAc 萃取 (3×3mL)。将合并的有机相真空浓缩获得油状物。该油状物经硅胶色谱纯化 (DCM/MeOH/AcOH,99.5 : 0 : 0.5 至 97.5 : 2 : 0.5) 获得 75mg 化合物 238。

[1120] 步骤 H

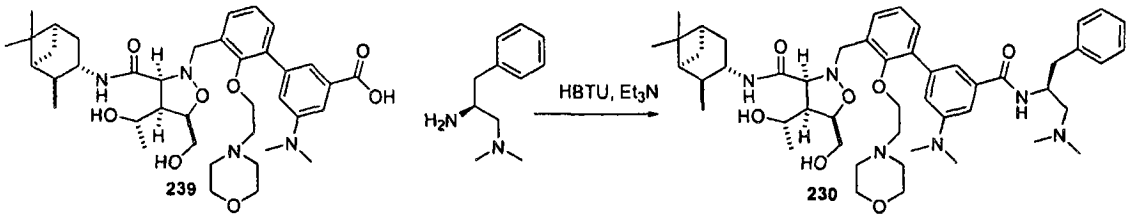
[1121]



[1122] 向含有芳基碘化物 238(25mg,0.04mmol,1eq)、硼酸频那醇酯 (17mg,0.06mmol,1.5eq)、KOAc(5mg,0.048mmol,1.2eq)、碳酸铯 (39mg,0.12mmol,3eq) 和 Pd(dppf)Cl_2(6.5mg,8μmol,0.2eq) 的烧瓶中充入氩气,加入 DMSO(2mL)。将混合物于 70℃加热 3h,然后冷却至室温。将溶液用 DCM(10mL)、水 (5mL) 稀释,采用 0.1N HCl 将 pH 调节至 6.8。水相用 DCM 萃取 (2×10mL),合并的有机相经盐水洗涤 (20mL),硫酸镁干燥,过滤并真空浓缩获得深褐色油状物。获得的油状物经快速色谱纯化 (2.5-5% CH_2Cl_2/MeOH) 获得 16mg 化合物 239,为黄色固体。收率 54%。

[1123] 步骤 I

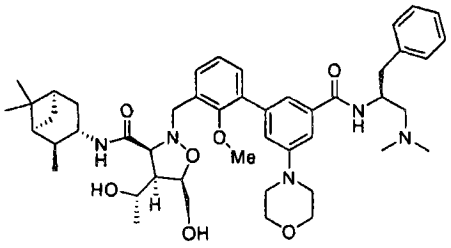
[1124]



[1125] 向 239(8mg,0.02mmol,1eq) 的 DMF(1.5mL) 溶液中加入 HBTU(9mg,0.02mmol,1eq)、胺 (4mg,0.02mmol,1eq) 和 Et_3N(4mg,5μL,0.04mmol,2eq)。将溶液搅拌 2h,用水 (0.5mL) 稀释,经反相 HPLC 纯化 (MeCN/水,含有 40mM 的 NH_4HCO_2) 得到 7mg 化合物 230。收率 67%。MS(ESI(+))m/z870.1 $(M+H)^+$。

[1126] 实施例 83

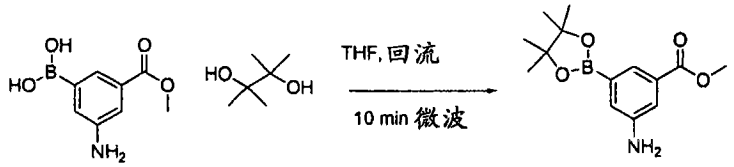
[1127]



240

[1128] 步骤 A

[1129]

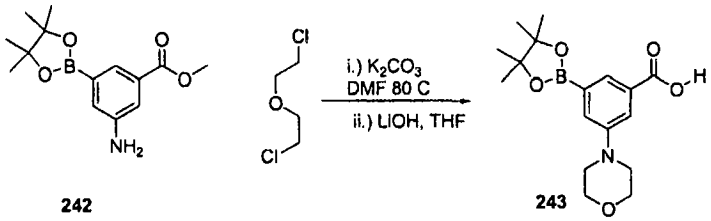


241 242

[1130] 将 (3- 氨基 -5- 羧基苯基) 硼酸甲基酯 241(1.5g,8.3mmol,1eq) 和频那醇 (2.9g,25mmol,3eq) 与 THF(7mL) 混和,在微波中于 140℃加热 10 分钟,将反应混合物冷却至室温,然后浓缩至橙色油状物。粗品产物 242 无需另外纯化可以直接使用。

[1131] 步骤 B

[1132]

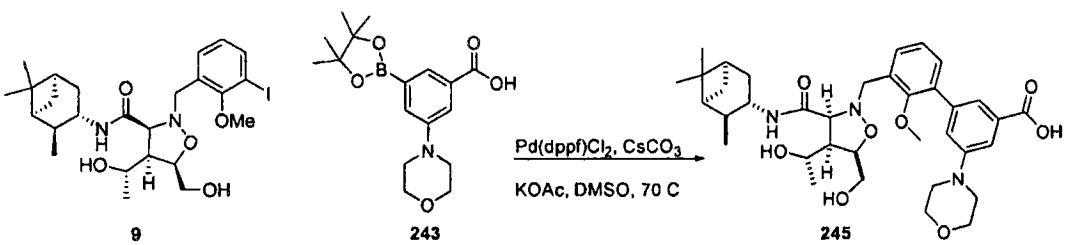


242 243

[1133] 向苯胺 242(0.4g,1.9mmol) 的 DMF(5mL) 溶液中加入二 (氯代乙基) 醚 (0.27g,1.9mmol)、碘化钾 (0.8g,5.7mmol),于 80℃加热 24h。将溶液用水稀释 (10mL),用乙醚萃取 (2×5mL)。有机层用水 (2×5mL)、盐水 (5mL) 洗涤,硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩,获得为油状物的酯。向酯的 THF(2.5mL) 溶液中加入 2N LiOH(0.5mL) 溶液。将获得的溶液搅拌 2h,用水稀释 (10mL),用 EtOAc 萃取 (2×10mL)。有机层用盐水 (10mL)、水 (10mL) 洗涤,硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩获得油状物。该油状物经柱色谱纯化 (30% EtOAc 的己烷溶液) 获得 243,为白色固体。42% 收率。

[1134] 步骤 C

[1135]



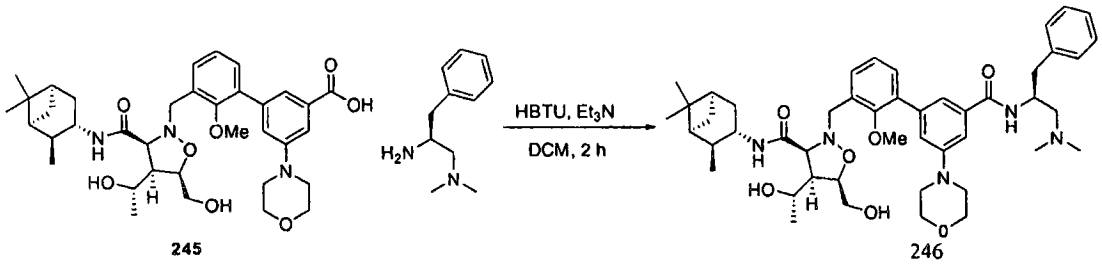
9 243 245

[1136] 向含有芳基碘化物 9(40mg,0.07mmol,1eq)、硼酸频那醇酯 243(30mg,0.09mmol,

1.5eq)、KOAc(6.8mg,0.069mmol,1.2eq)、碳酸铯(68mg,0.2mmol,3eq)和 Pd(dppf)Cl_2(10mg,14μmol,0.2eq)的烧瓶中充入氩气,加入 DMSO(2mL)。将混合物于 70℃加热 3h,然后冷却至室温。将溶液用 DCM(10mL)、水(5mL)稀释,采用 0.1N HCl 将 pH 调节至 6.8。水相用 DCM 萃取(2×10mL),合并的有机相经盐水洗涤(20mL),硫酸镁干燥,过滤并真空浓缩获得深褐色的油状物。获得的油状物经快速色谱纯化(2.5-5% CH_2Cl_2/MeOH)获得 15mg 化合物 245,为黄色固体。收率 22%。

[1137] 步骤 D

[1138]

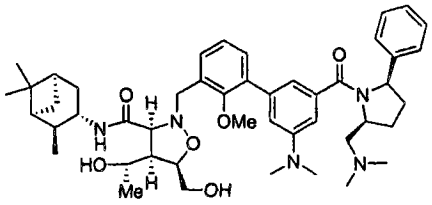


245 246

[1139] 向 245(10mg,0.015mmol,1eq)的 DCM(1mL)溶液加入 Et_3N(4μL,0.031mmol,2eq)和 HBTU(8.7mg,0.023mmol,1.5eq),将其于室温下搅拌 10 分钟。向该溶液中加入胺(3.3mg,0.023mmol,1.5eq),将其于室温下搅拌 2h。将反应物溶于 DCM,采用碳酸钾、水、盐水洗涤,干燥,真空浓缩获得褐色固体。粗品产物用甲醇稀释(2mL),经反相 HPLC 纯化(MeCN/水,含有 40mM 碳酸氢铵)获得 4mg 的 246,为白色固体。32%收率。MS(ESI(+))m/z 813.0$(M+H)^+$。

[1140] 实施例 84

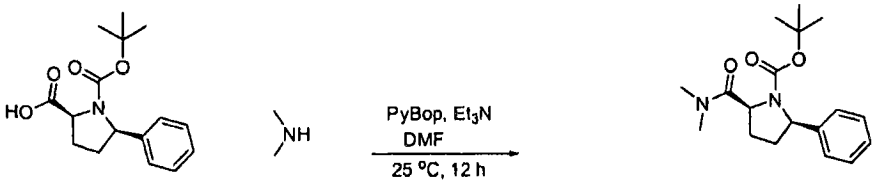
[1141]



247

[1142] 步骤 A

[1143]

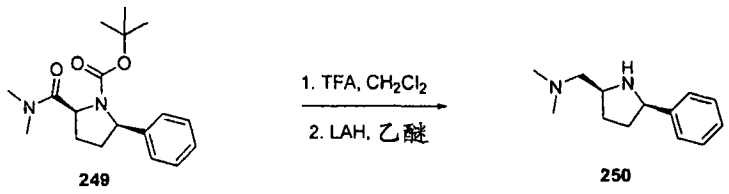


248 249

[1144] 于 0℃,向 248(5g,17mmol,1eq)和 PyBop(11.6g,22mmol,1.3)的 DCM(60mL)溶液中加入二甲基胺(1.5g,17mL,34mmol,2eq)。将溶液搅拌 10 分钟,随后滴加 DIPEA(4.4g,5.9mL,34mmol,2eq)。搅拌 6h 后,将溶液采用饱和的碳酸氢钠(40mL)稀释,水相用 DCM 萃取(2×50mL)。合并的有机相用盐水洗涤,分层,硫酸镁干燥,过滤并真空浓缩获得油状物。获得的油状物经硅胶色谱纯化(50-100%己烷/EtOAc)获得 249,为澄清的油状物。

[1145] 步骤 B

[1146]

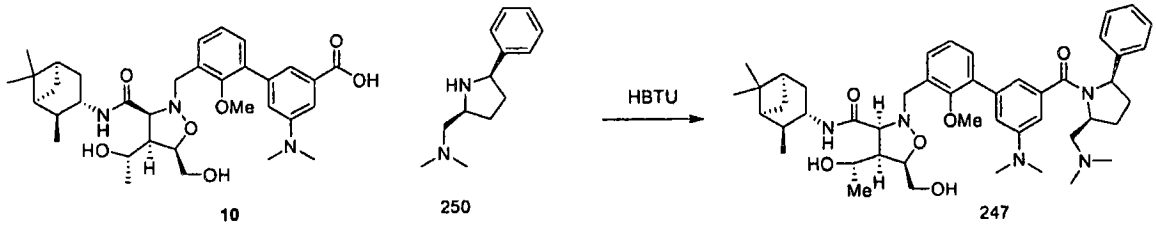


249 250

[1147] 于0℃，向酰胺249(4.5g，14mmol，1eq)的DCM(100mL)溶液中加入TFA(10mL)。于室温下搅拌2h后，真空除去溶剂获得油状物。将获得的油状物悬浮于THF并冷却至0℃，向其中分次加入$LiAlH_4$(4g，108mmol，6.8eq)，在氩气环境中于回流下加热12h。将溶液冷却至室温，采用水(4mL)淬灭，将其搅拌5分钟，随后加入15% NaOH(4mL)，再搅拌5分钟，最后加入水(12mL)，将悬浮液搅拌直到白色沉淀物形成。过滤该固体，用乙酸乙酯洗涤，真空浓缩滤液获得250，为油状物，它无需另外纯化可以直接使用。

[1148] 步骤C

[1149]

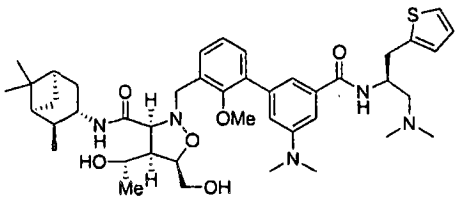


10 250 247

[1150] 将联苯酸10(40mg，0.064mmol，1eq)和HBTU(49mg，0.13mmol，2eq)溶于DMF(1mL)，随后加入N，N-二甲基-1-((2S，5R)-5-苯基吡咯烷-2-基)甲胺250(23mg，0.13mmol，2eq)。将反应混合物搅拌2h，用EtOAc稀释，用饱和的碳酸氢钠水溶液淬灭。反应混合物用EtOAc萃取(3×100mL)，合并的有机相经硫酸镁干燥，过滤并真空浓缩获得油状物。将粗品油状物经硅胶色谱纯化(2-5% MeOH/DCM，0.1% Et_3N)获得23mg联苯基酰胺247。收率45%。

[1151] 实施例85

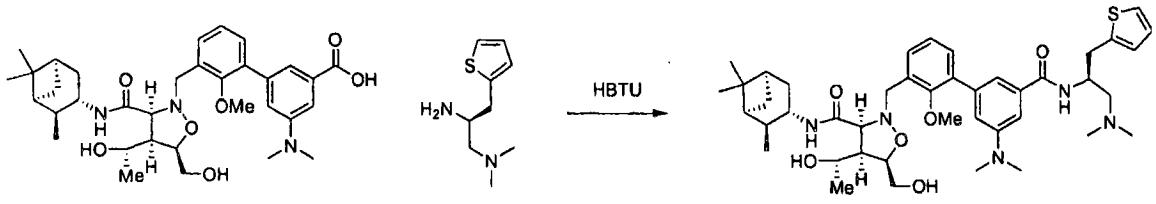
[1152]



251

[1153] 步骤A

[1154]



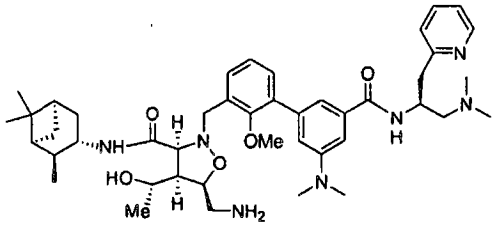
10 251

[1155] 将联苯酸10(40mg，0.064mmol，1eq)和HBTU(49mg，0.13mmol，2eq)溶于DMF(1mL)，随后加入(S)-N^1，N^1-二甲基-3-(噻吩-2-基)丙烷-1，2-二胺(23mg，0.13mmol，2eq)。将反应混合物搅拌2h，用EtOAc稀释，用饱和的碳酸氢钠水溶液淬灭。反应混合物用EtOAc萃

取(3×100mL),合并的有机相经硫酸镁干燥,过滤并真空浓缩获得油状物。将粗品油状物经硅胶色谱纯化(2-5% MeOH/DCM,0.1% Et_3N)获得23mg联苯基酰胺251。收率45%。

[1156] 实施例86

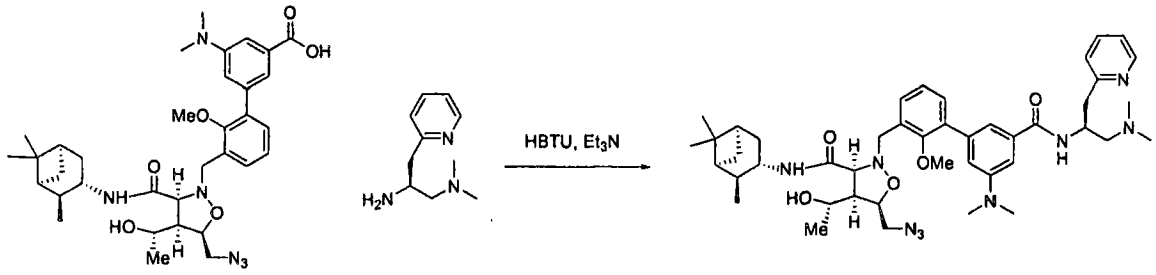
[1157]



252

[1158] 步骤A

[1159]

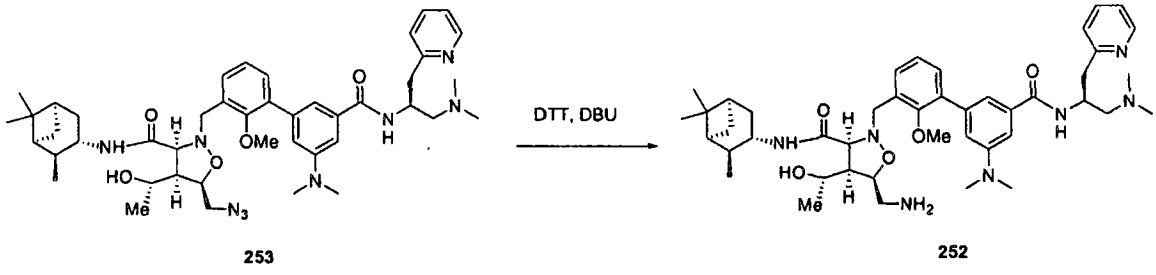


216 253

[1160] 将联苯酸216(130mg,0.205mmol,1eq)、Et_3N(62μL,0.615mmol,3eq)和HBTU(155mg,0.410mmol,2eq)溶于DCM(5mL),随后加入胺(74mg,0.410mmol,2eq)。搅拌2h后,反应混合物用EtOAc(100mL)和饱和的碳酸氢钠溶液稀释。混合物用EtOAc萃取(3×100mL),硫酸镁干燥,过滤并浓缩至油状物。将粗品油状物经硅胶色谱纯化(2-5% MeOH/DCM)获得49mg叠氮化物253。收率30%。

[1161] 步骤B

[1162]

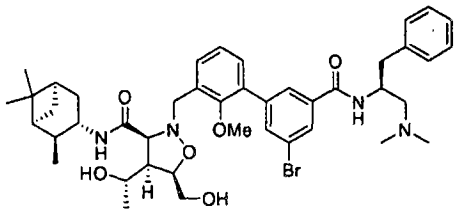


253 252

[1163] 将叠氮化物217(30mg,0.038mmol,1eq)和二硫苏糖醇(17mg,0.113mmol,3eq)溶于DMF(1mL),随后加入DBU(17μL,0.113mmol,3eq)。搅拌1h后,将反应混合物经反相HPLC直接纯化(CH3CN/水,含有40mM碳酸氢铵),得到17mg胺253。收率62%。

[1164] 实施例87

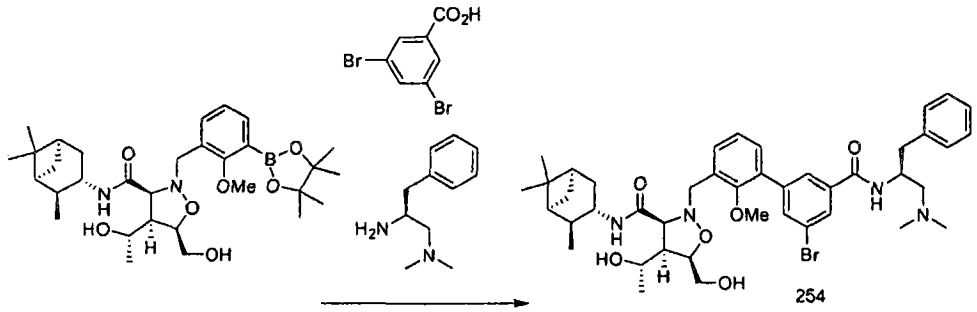
[1165]



253

[1166] 步骤 A

[1167]



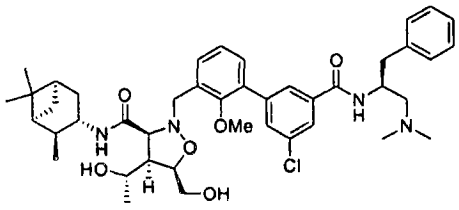
254

[1168] 向含有硼酸酯 (20mg,0.035mmol,1eq.)、3,4- 二溴苯甲酸 (30mg,0.11mmol,3eq.)、碳酸铯 (50mg,1mmol,3eq.)、乙酸钾 (5mg,0.03mmol,1eq.) 和 $Pd(dppf)Cl_2$(5mg,0.003mmol,0.1eq.) 的烧瓶中充入氩气,加入 DMSO(1mL)。将混合物于 60℃加热 3h,然后于 45℃加热过夜。将反应混合物在水 (30mL) 和 DCM(20mL) 之间分配,采用 6M HCl 酸化直到水相 pH 为 1。分离各层,萃取水相 (2×20mL DCM)。合并的有机层经硫酸钠干燥并浓缩获得褐色油状物。

[1169] 向含有约 50% 该粗品油状物等分产物 (0.019mmol,1eq.) 的 DMF(1mL) 溶液中加入胺 (8μL,0.04mmol,2eq.)、DIEA(10μL) 和 HBTU(15mg,0.04mmol,2eq.)。当 HPLC 显示反应完成后,混合物用甲醇稀释 (1mL),经反相 HPLC 纯化 (MeCN/40mM 甲酸铵 25% -> 80%) 获得 254,为白色固体 (4mg,27%)。MS(ESI(+))m/e 807.6$(M+H)^+$。

[1170] 实施例 88

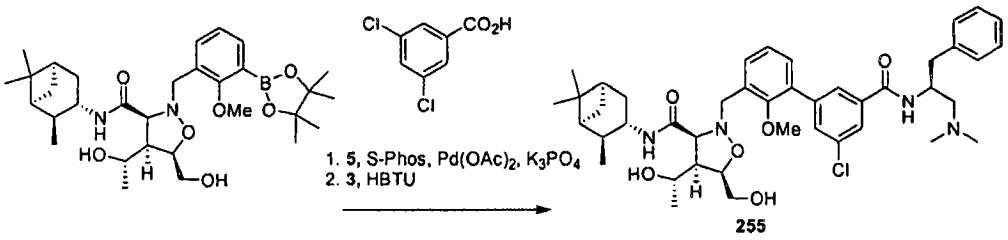
[1171]



255

[1172] 步骤 A

[1173]



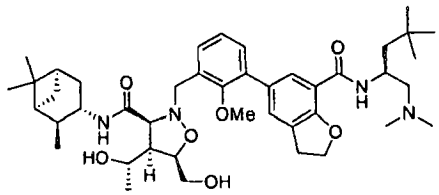
255

[1174] 向含有硼酸酯(30mg,0.05mmol,1eq.)、3,4-二氯代苯甲酸(20mg,0.1mmol,2eq.)、S-Phos(2mg,0.005mmol,0.1eq.)、磷酸钾(50mg,0.2mmol,4eq.)和少量乙酸钯的烧瓶中充入氩气,加入THF(2mL)。将混合物于40℃加热过夜。反应混合物采用6M HCl酸化,用DCM萃取。合并的有机层经硫酸钠干燥并浓缩获得褐色油状物。

[1175] 向含有该粗品油状物的等分产物(0.05mmol,1eq.)的DMF(1mL)溶液中加入(S)-N^1,N^1-二甲基-3-苯基丙烷-1,2-二胺(30μL,0.15mmol,3eq.)和HBTU(30mg,0.08mmol,1.5eq.)。当HPLC显示反应完成时,混合物用甲醇稀释(1mL),经反相HPLC纯化(MeCN/40mM甲酸铵25%->80%)获得255,为白色固体(3mg,8%)。MS(ESI(+))m/e 761.7$(M+H)^+$。

[1176] 实施例89

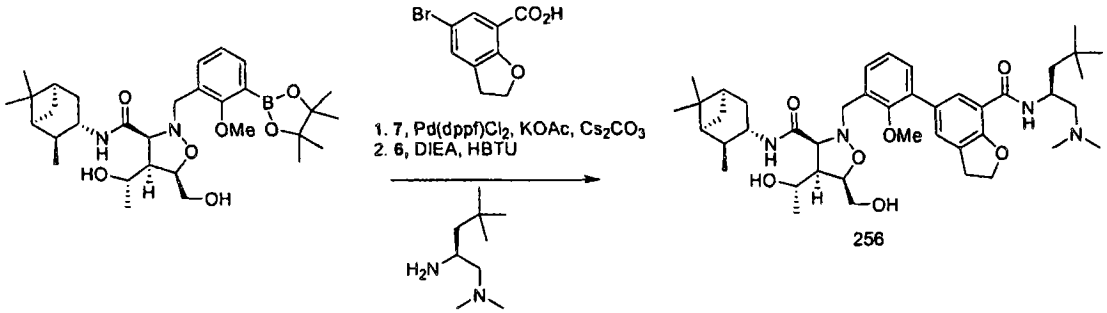
[1177]



256

[1178] 步骤A

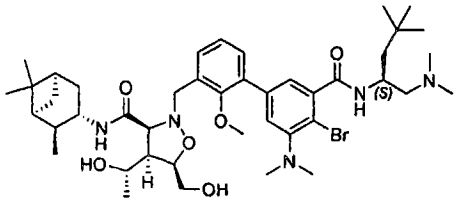
[1179]



[1180] 化合物256根据实施例88所述方法合成。MS(ESI(+))m/e749.6$(M+H)^+$。

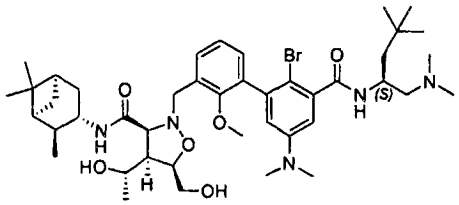
[1181] 实施例90

[1182]



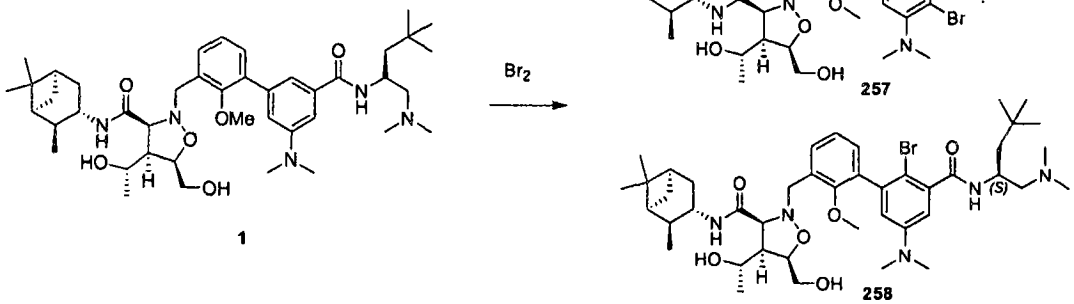
257

和



258

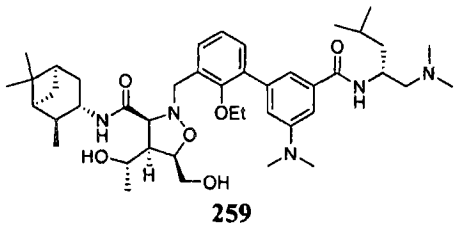
步骤 A



[1183] 将粗品化合物 1(8mg,0.01mmol,1eq.) 的 MeCN(500μL) 溶液通过滴加 1 ：100 的溴的 MeCN 溶液处理，直到 LC 显示 1 消耗完毕。反应混合物经反相 HPLC 纯化 (MeCN/40mM 甲酸铵 25% -＞ 80%)，获得不可分离的混合物，NMR 显示其中含有约等量的 257 和 258，为白色固体 (3mg,30%)。MS(ESI(+))m/e 830.6$(M+H)^+$。

[1184] 实施例 91

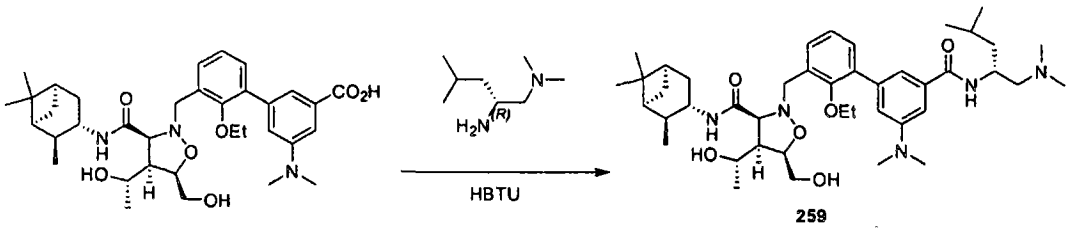
[1185]



259

[1186] 步骤 A

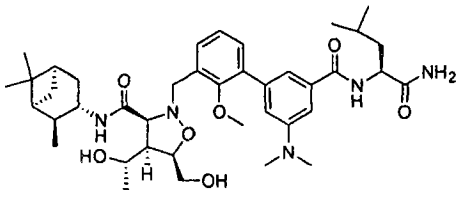
[1187]



[1188] 向等分粗品酸 (实施例 3 步骤 G)(0.024mmol,1eq.) 的 DMF(1mL) 溶液中加入胺 (11μL,0.05mmol,2eq.) 和 HBTU(30mg,0.08mmol,3eq.)。当 HPLC 显示反应完成后，混合物用甲醇稀释 (1mL)，经反相 HPLC 纯化 (MeCN/40mM 甲酸铵 25% -＞ 80%) 获得 259，为白色固体 (3mg,17%)。MS(ESI(+))m/e750.6$(M+H)^+$。

[1189] 实施例 92

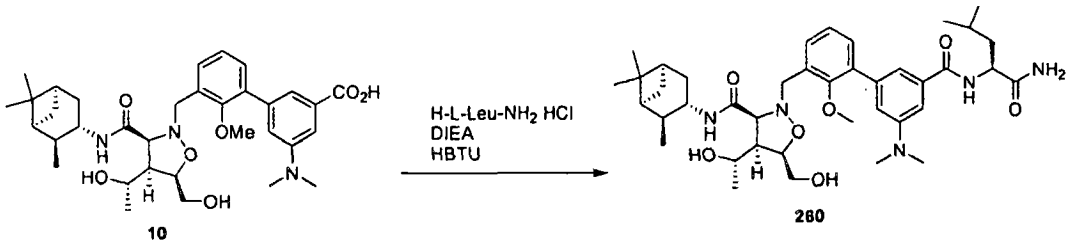
[1190]



260

[1191] 步骤 A

[1192]

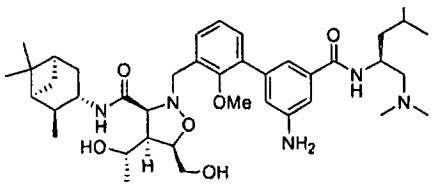


10 260

[1193] 向酸 10(10mg,0.016mmol,1eq.)的 DMF(1mL)溶液中加入 DIEA(10μL)、H-L-Leu-NH_2 HCl(8mg,0.05mmol,3eq.)和 HBTU(20mg,0.05mmol,3eq.)。当 HPLC 显示反应完成后,混合物用甲醇稀释(1mL),经反相 HPLC 纯化(MeCN/40mM 甲酸铵 25%->80%)获得 260,为白色固体(3mg,25%)。MS(ESI(+))m/e 722.6$(M+H)^+$。

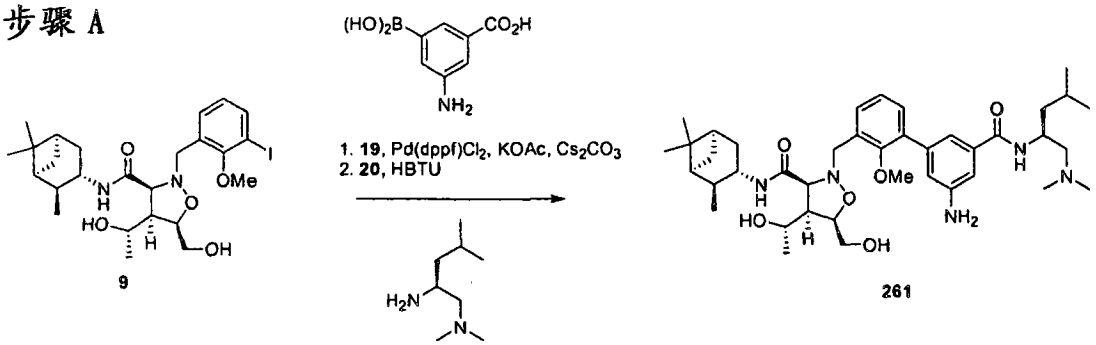
[1194] 实施例 93

[1195]



261

步骤 A



9 261

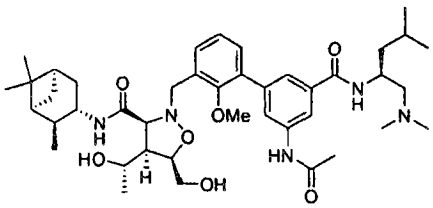
[1196] 向含有碘化物 9(200mg,0.35mmol,1eq.)、硼酸酯(126mg,0.7mmol,2eq.)、碳酸铯(340mg,1mmol,3eq.)、乙酸钾(35mg,0.35mmol,1eq.)和 Pd(dppf)Cl_2(20mg,0.035mmol,0.1eq.)的烧瓶中充入氩气,加入 DMSO(11mL)。将混合物于 60℃加热 3h,然后加入另一份 Pd(dppf)Cl_2(20mg,0.035mmol,0.1eq.),继续于室温下搅拌过夜。反应混合物采用四丁基溴化铵(230mg)处理,用水(30mL)萃取,3×30mL DCM。合并的有机层用盐水洗涤(20mL),硫酸钠干燥并浓缩获得褐色油状物。

[1197] 向含有约 50%该粗品油状物的等分产物(0.017mmol,1eq.)的 DMF(5mL)溶液中加入胺(25mg,0.017mmol,1eq.)和 HBTU(200mg,0.5mmol,3eq.)。当 HPLC 显示反应完成后,混合物用甲醇稀释(1mL),经反相 HPLC 纯化(MeCN/40mM 甲酸铵 25%->80%)获得 261,为

白色固体.MS(ESI(+))m/e 708.5(M+H)$^+$。

[1198] 实施例 94

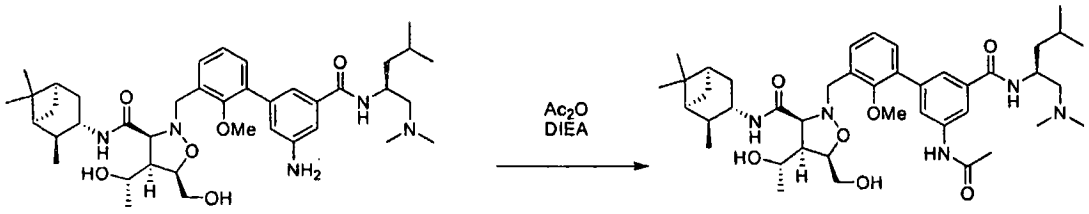
[1199]



262

[1200] 步骤 A

[1201]

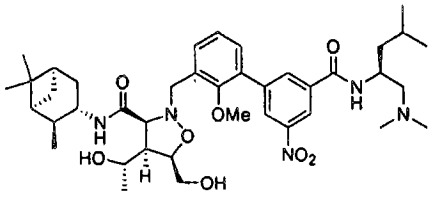


261 262

[1202] 向含有胺 261(12mg,0.017mmol,1eq.)的 DCM(1mL)和 MeOH(100μL)的烧瓶中加入 DIEA(10μL,0.05mmol,3eq.)和乙酸酐 (5μL,0.05mmol,3eq.)。振摇过夜后,反应混合物用碳酸氢钠水溶液稀释,萃取 (3×5mLDCM)。合并的有机层经硫酸钠干燥并浓缩,获得为棕色固体的 262(3mg22%)。MS(ESI(+))m/e 750.8(M+H)$^+$。

[1203] 实施例 95

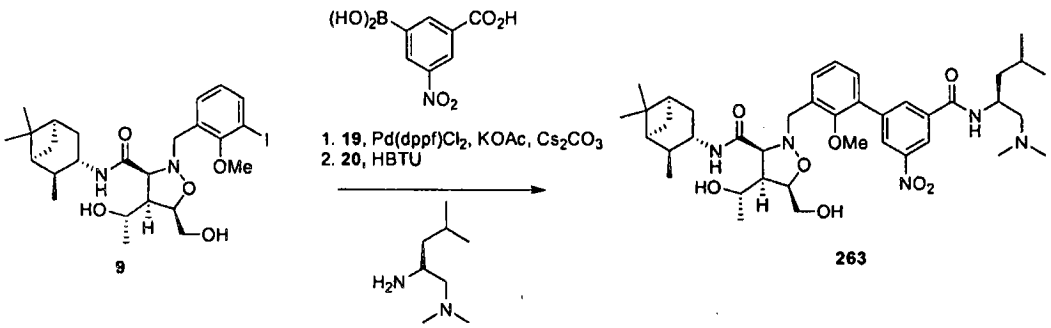
[1204]



263

[1205] 步骤 A

[1206]

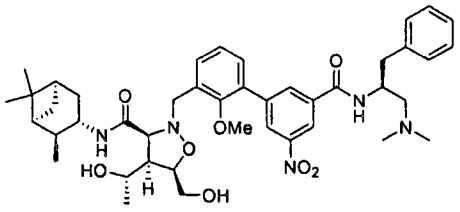


9 263

[1207] 化合物 263 根据实施例 88 所述方法合成,采用 (R)-N^1,N^1,4-三甲基戊烷-1,2-二胺代替 (S)-N^1,N^1-二甲基-3-苯基丙烷-1,2-二胺。收率 9mg(53%)。MS(ESI(+))m/e 738.5(M+H)$^+$。

[1208] 实施例 96

[1209]

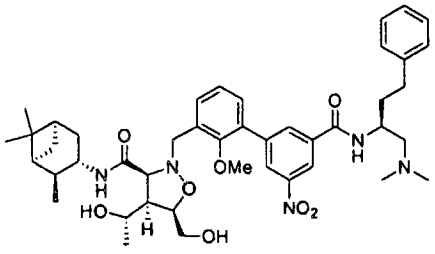


264

[1210] 根据实施例 88 中所述方法合成化合物 264，采用 (S)-N^1, N^1- 二甲基 -3- 苯基丙烷 -1,2- 二胺。收率 3mg(16％)。MS(ESI(+))m/e 772.5$(M+H)^+$。

[1211] 实施例 97

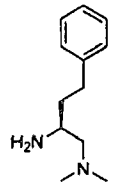
[1212]



265

[1213] 步骤 A

[1214]

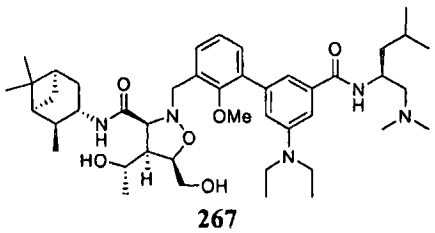


266

[1215] 化合物 265 根据实施例 88 所述方法合成，采用胺 266 代替 (S)-N^1, N^1- 二甲基 -3- 苯基丙烷 -1,2- 二胺和实施例 95 步骤 A 中所述的中间体酸。收率 3mg(16％)。MS(ESI(+))m/e 786.5$(M+H)^+$。

[1216] 实施例 98

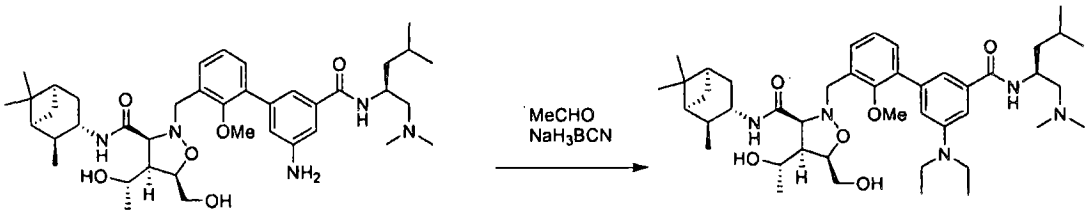
[1217]



267

[1218] 步骤 A

[1219]

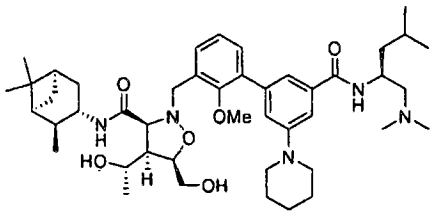


261 267

[1220] 将等分的粗品 261(0.03mmol,1eq.)的 MeOH(1mL)采用乙醛(20μL,0.3mmol,10eq.)和氰基硼氢化钠(8mg,0.12mmol,4eq.)处理。加入乙酸(5μL),将溶液于 50℃振摇过夜。当 HPLC 显示反应完成后,混合物用甲醇稀释(1mL),经反相 HPLC 纯化(MeCN/40mM 甲酸铵 25% - > 80%),获得为白色固体的 267(3mg,15%)。MS(ESI(+))m/e 764.7(M+H)$^+$。

[1221] 实施例 99

[1222]



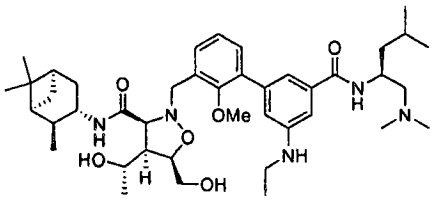
268

[1223] 步骤 A

[1224] 化合物 268 根据实施例 98 所述方法合成,采用戊二醛代替乙醛。收率 3mg(14%)。MS(ESI(+))m/e 776.6(M+H)$^+$。

[1225] 实施例 100

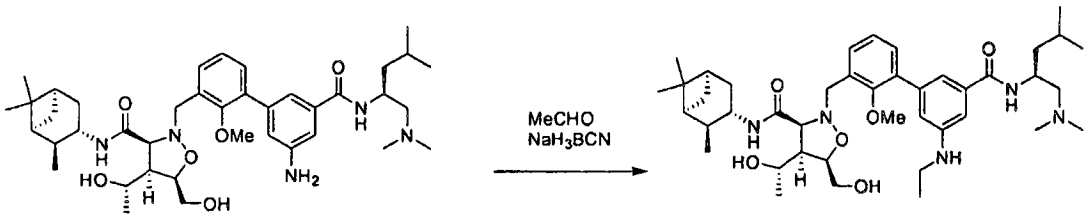
[1226]



269

[1227] 步骤 A

[1228]

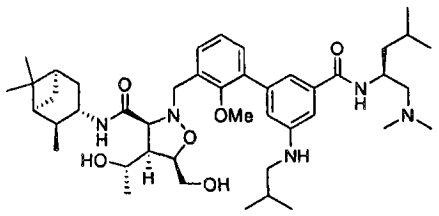


261 269

[1229] 将等份粗品 261(0.03mmol,1eq.)的 MeOH(1mL)溶液采用乙醛(10μL,0.15mmol,5eq.)和氰基硼氢化钠(6mg,0.09mmol,3eq.)处理。将溶液于室温下振摇过夜。混合物用甲醇稀释(1mL),经反相 HPLC 纯化(MeCN/40mM 甲酸铵 25% - > 80%)获得 269,为白色固体(3mg,14%)。MS(ESI(+))m/e736.6(M+H)$^+$。

[1230] 实施例 101

[1231]

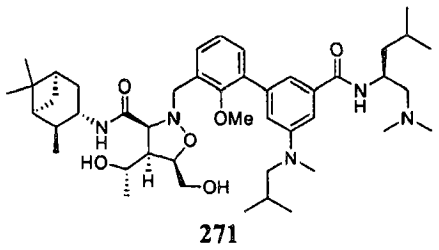


270

[1232] 化合物 270 根据实施例 94 所述方法合成，采用异丁醛 (isobutaraldehyde) 代替乙醛。收率 3mg(14％)。MS(ESI(+))m/e 764.7$(M+H)^+$。

[1233] 实施例 102

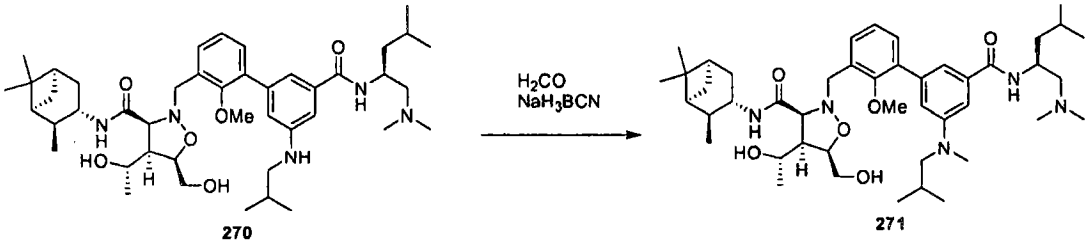
[1234]



271

[1235] 步骤 A

[1236]

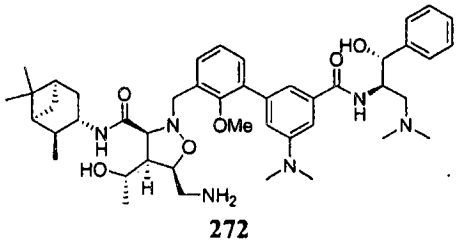


270 271

[1237] 将获自生产 270 的粗品反应混合物 (0.03mmol，1eq.) 真空除去所有的挥发物，将其溶于 MeOH(1mL)。加入乙酸 (5μL)、37％甲醛 (10μL) 和氰基硼氢化钠 (4mg，0.8mmol，3eq.)。4h 后，混合物用甲醇稀释 (1mL)，经反相 HPLC 纯化 (MeCN/40mM 甲酸铵 25％－＞80％) 获得 271，为白色固体 (3mg，14％)。MS(ESI(+))m/e 778.7$(M+H)^+$。

[1238] 实施例 103

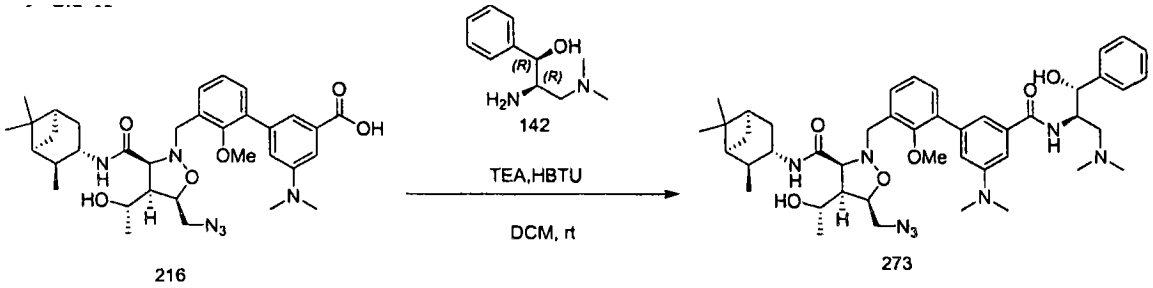
[1239]



272

[1240] 步骤 A

[1241]

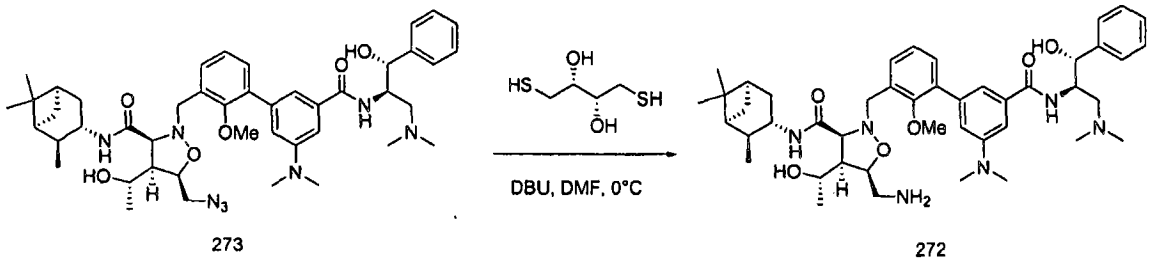


216 273

[1242] 向 216(45.4mg,0.07mmol,1eq) 的 DCM(5mL) 溶液中加入 TEA(30μL,0.22mmol,3eq) 和 HBTU(54.2mg,0.14mmol,2eq)。将溶液于室温下搅拌 10 分钟。加入二胺 142(28.7mg,0.11mmol,1.5eq)。于室温下搅拌 2h,混合物用 DCM 稀释 (15mL),采用饱和的碳酸钾溶液 (10mL) 洗涤。水层用 DCM 萃取 (2×10mL)。合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩。产物经硅胶色谱纯化 (含有 1% 三乙胺的 80% EtOAc/DCM- 含有 1% 三乙胺的 5% MeOH/DCM),获得 40mg 的 273。收率 69%。MS(ESI(+))m/z 811.28M^+。

[1243] 步骤 B

[1244]

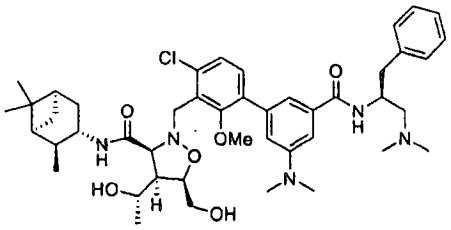


273 272

[1245] 于 0 ℃,向 273(40mg,0.05mmol,1eq) 的 DMF(2mL) 溶液中加入二硫苏糖醇 (22.8mg,0.15mmol,3eq) 和 DBU(22.3μL,0.15mmol,3eq)。将溶液于 0℃搅拌 30 分钟。将粗品反应物于 0℃放置,经 HPLC 纯化获得 16mg 的 272。收率 41%。MS(ESI(+))m/z 785.33M^+。

[1246] 实施例 104

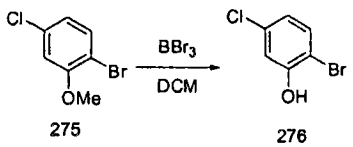
[1247]



274

[1248] 步骤 A

[1249]



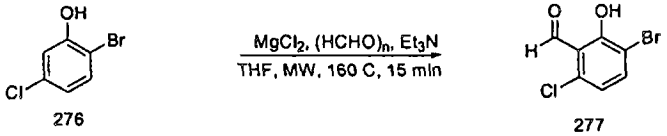
275 276

[1250] 于 -40℃,在 20 分钟内向 1- 溴 -5- 氯代 -2- 甲氧基苯基 275(2.5g,11mmol,1eq) 的 DCM(100mL) 溶液中滴加 BBr_3(1M 的 DCM 溶液,38.5mmol,3.5eq)。将溶液温热至室温并搅拌 12h。薄层色谱 (3 ： 2 己烷 ： DCM) 显示 275 消耗完全。将溶液采用碳酸氢钠淬灭并搅拌直到两相出现。分离有机相,盐水洗涤,干燥,过滤并真空浓缩获得 0.80g 的 276,为白

色固体，它无需纯化可以直接使用。收率 32％。

[1251] 步骤 B

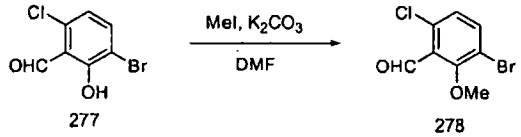
[1252]



[1253] 向 $MgCl_2$(325 目的粉末，0.734g，7.71mmol，2eq)、多聚甲醛 (0.347g，11.57mmol，3eq) 和 Et_3N(1.08mL，7.71mmol，2eq) 的 THF(20mL) 溶液中加入 276(0.800g，3.68mmol，1eq)，在微波中于 160℃加热 15 分钟。薄层色谱 (3 ： 2 己烷： DCM) 显示 3 消耗完全。蒸发 THF，将反应混合物溶于 EtOAc，盐水洗涤，干燥，过滤并真空浓缩获得 0.52g 的 277，它无需纯化可以直接使用。收率 47％。

[1254] 步骤 C

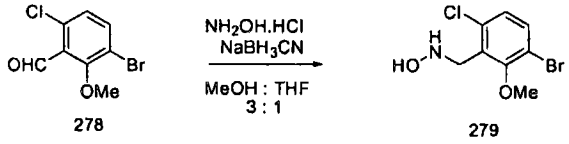
[1255]



[1256] 向 277(0.518g，2.2mmol，1eq) 的 DMF(5mL) 溶液中加入碳酸钾 (0.456g，3.3mmol，1.5eq)，于室温下搅拌 10 分钟，获得混悬液。滴加碘甲烷 (0.206mL，3.3mmol，1.5eq)，将其于室温下搅拌过夜。薄层色谱 (9 ： 1 己烷： EtOAc) 显示无 277 剩余。混合物用水稀释，采用 EtOAc 萃取。分离有机相，盐水洗涤，干燥，过滤并真空浓缩获得 0.505g 的 278，为橙色油状物，它无需纯化可以直接使用。收率 92％。

[1257] 步骤 D

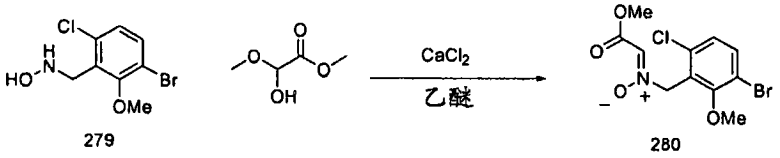
[1258]



[1259] 向 278(0.505g，2.02mmol，1eq) 的 MeOH-THF(3 ： 1，5mL) 溶液中一次性加入羟胺水溶液 (0.169g，2.43mmol，1.2eq 的 2.5mL 水溶液)。采用 NaOH(6N) 将 pH 调节至 9 并于室温下搅拌 1h，此时薄层色谱 (2 ： 1 己烷： EtOAc) 显示 278 消耗完全。加入 $NaBH_3CN$(0.254g，2.43mmol，2eq) 及少量甲基红，采用 HCl 的 MeOH 溶液 (20V/V) 将溶液酸化至 pH 2-3。通过加入少量的甲醇制盐酸溶液在 12 小时内将反应溶液的 pH 保持在 pH3，此时采用 NaOH(2N) 将其碱化至 pH9。溶液用 EtOAc 萃取，盐水洗涤，干燥，过滤并真空浓缩获得橙色油状物。粗品产物经柱色谱纯化 (硅胶，55％ EtOAc 的己烷溶液)，获得 0.486g 的 279，为奶油色固体。收率 90％。

[1260] 步骤 E

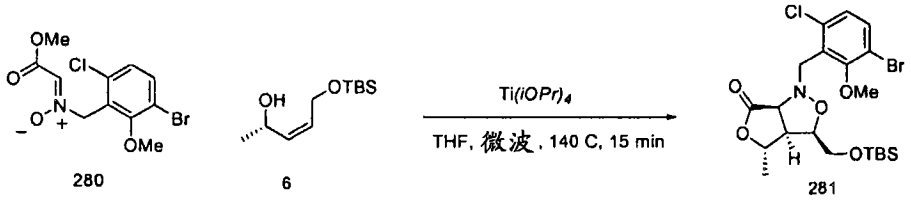
[1261]



[1262] 向 279(0.486g,1.83mmol,1eq) 和乙醛酸酯 (0.285g,2.37mmol 1.3eq) 的乙醚 (10mL) 溶液中加入无水 $CaCl_2$(0.263g,2.37mmol,1.3eq),将其于室温下搅拌 3h,获得混悬液。该混悬液经硅藻土垫过滤,采用 DCM 和乙醚洗涤。将获得的黄色溶液真空浓缩,获得 0.497g 的 280,为黄色油状物,无需纯化可以直接使用。MS(ESI(+))m/z 337.8(M+H)$^+$。收率 81%。

[1263] 步骤 F

[1264]

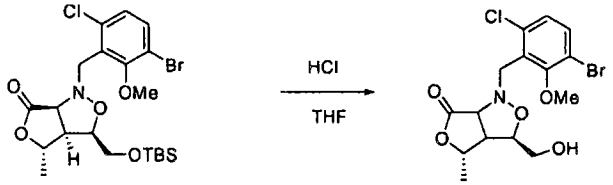


280 6 281

[1265] 向 280(0.497g,1.48mmol,1eq) 的无水 THF(10mL) 溶液中加入 (S,Z)-5- 叔 - 丁基二甲基甲硅烷氧基) 戊 -3- 烯 -2- 醇 6(0.5mL,1.77mmol,1.2eq) 和 $Ti(OiPr)_4$(0.65mL,2.22mmol,1.5eq),在微波中于 140℃加热 15 分钟。薄层色谱 (30 : 1 DCM : 乙醚) 显示硝酮 280 和烯丙基醇 6 消耗完全。加入 3-(二甲基氨基)-1,2- 丙烷二醇 (1mL) 的 EtOAc(1mL) 溶液,将该深褐色溶液于室温下搅拌过夜。该深褐色溶液用 EtOAc 稀释,用 Rochelle 盐溶液淬灭,用水、盐水洗涤,干燥并真空浓缩获得褐色油状物。该粗品产物经柱色谱纯化 (硅胶,10% EtOAc 的己烷溶液),获得 0.490g 的 281,为褐色油状物。MS(ESI(+))m/z 521.9(M+H)$^+$。收率 64%。

[1266] 步骤 G

[1267]

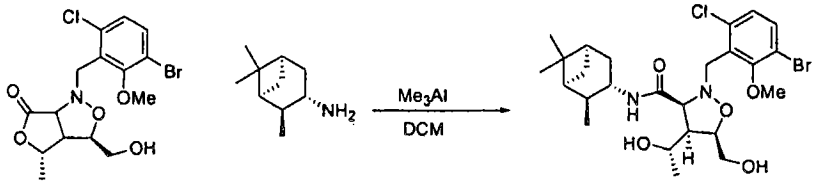


281 282

[1268] 向 281(0.470g,0.903mmol,1eq) 的 THF(5mL) 溶液中加入浓 6NHCl(0.45mL,2.71mmol,3eq),于室温下搅拌 2h。中和的等份产物的薄层色谱 (1 : 2 己烷 : EtOAc) 显示 281 消耗完全。将反应物用碳酸氢钠中和,用 EtOAc 萃取,盐水洗涤,干燥,过滤并真空浓缩获得褐色油状物。粗品产物经柱色谱纯化 (硅胶,50% EtOAc 的己烷溶液),获得 0.251g 的 282,为褐色固体。MS(ESI(H-))m/z 407.7(M+H)$^+$。收率 70%。

[1269] 步骤 H

[1270]



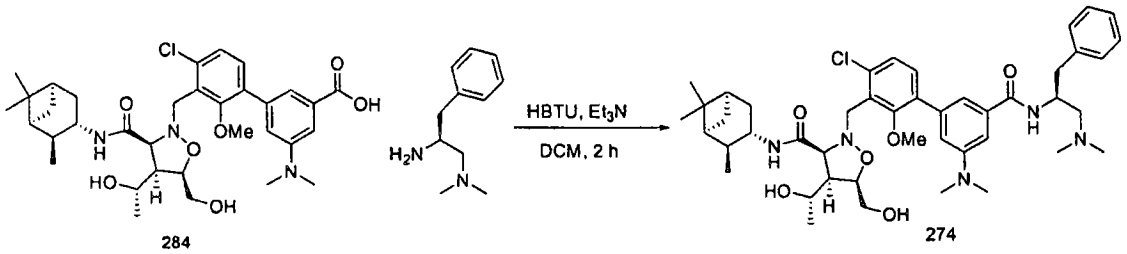
282 283

[1271] 20 分钟内,向充过氩气的 (+-) 异松蒎胺 (0.291g,1.897mmol,3eq) 的无水 DCM(3mL) 溶液中滴加 Me_3Al(2M 的己烷溶液,0.632mL,1.26mmol,2eq),将获得的澄清溶液于

室温下搅拌40分钟。通过套管烧瓶缓慢加入内酯282(0.264g,0.632mmol,1eq)的DCM(3mL)溶液,伴随着气体的产生反应物变为黄色。将反应混合物于室温下搅拌12h,在一个前沿移动较快的斑点中薄层色谱(2 : 1 EtOAc :己烷)显示清晰的反应物,将反应物采用DCM稀释,通过滴加至快速搅拌的Rochelley盐溶液淬灭,于室温下搅拌2h。分离有机层,用水、盐水洗涤,干燥,真空浓缩获得黄色胶状物。粗品产物经柱色谱纯化(硅胶,50% EtOAc的己烷溶液),获得0.237g的283,为黄色油状物。MS(ESI(+))m/z 560.8$(M+H)^+$,收率67%。

[1272] 步骤I

[1273]

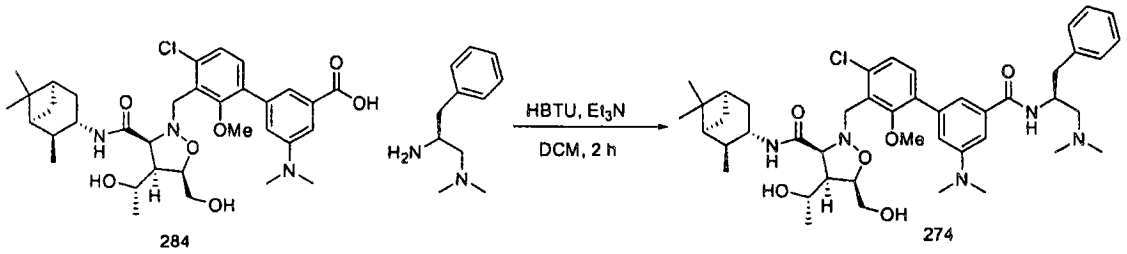


284 274

[1274] 向充过氩气的异噁唑烷283(100mg,0.179mmol,1eq)的DMSO(5mL)溶液中加入硼酸频那醇酯(68mg,0.232mmol,1.3eq)、乙酸钾(26mg,0.268mmol,1.5eq)和碳酸铯(175mg,0.526mmol,3eq)。搅拌10分钟后,一次性加入$Pd(dppf)Cl_2$(29mg,0.036mmol,0.2eq)。将混合物于70℃加热4h,然后冷却至室温。加入EtOAc和盐水,采用HCl(2N)将pH调节至3-4。分离有机相,用水、盐水洗涤,干燥,真空浓缩获得黑褐色油状物。该粗品产物经柱色谱纯化(硅胶,4% MeOH的DCM溶液),获得35mg的284,为褐色固体。MS(ESI(+))m/z 644.0$(M+H)^+$,收率30%。

[1275] 步骤I

[1276]

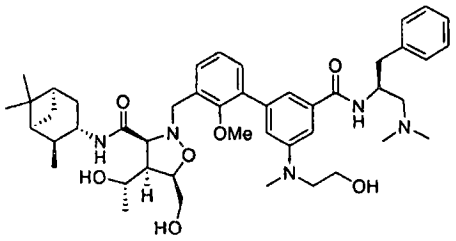


284 274

[1277] 向284(35mg,0.055mmol,1eq)的DCM(3mL)溶液中加入Et_3N(23μL,0.165mmol,3eq)和HBTU(42mg,0.110mmol,2eq),将其于室温下搅拌10分钟。向该溶液中加入(S)-N^1,N^1-二甲基-3-苯基丙烷-1,2-二胺(9.8mg,0.055mmol,1eq),将其于室温下搅拌2h。将反应物溶于DCM,用碳酸钾、水、盐水洗涤,干燥并真空浓缩获得褐色固体。粗品产物用甲醇稀释(2mL),经反相HPLC纯化(MeCN/水,含40mM碳酸氢铵),获得13mg的274,为白色固体。MS(ESI(+))m/z 804.2$(M+H)^+$,收率30%。

[1278] 实施例105

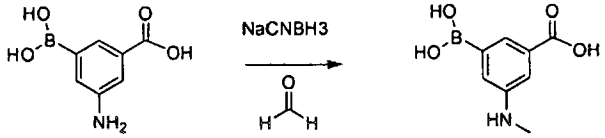
[1279]



285

[1280] 步骤 A

[1281]

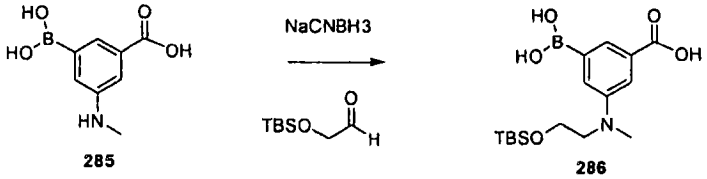


285

[1282] 将 3- 氨基 -5- 硼苯甲酸 (1g,5.5mmol) 溶于 25ml MeOH,加入 412μL 的 37% 甲醛溶液 (0.166mg,5.5mmol,1eq)。加入氰基硼氢化钠 (347mg,5.5mmol,1eq),将反应物于室温下搅拌 30 分钟。将溶液通过旋转蒸发仪干燥,将获得的产物经硅胶色谱纯化 (5-10% MeOH 的 DCM 溶液,含有 0.2% 乙酸),获得 285(333mg,31% 收率)。将该单烷基化的产物用于进行第二步还原烷基化反应。

[1283] 步骤 B

[1284]

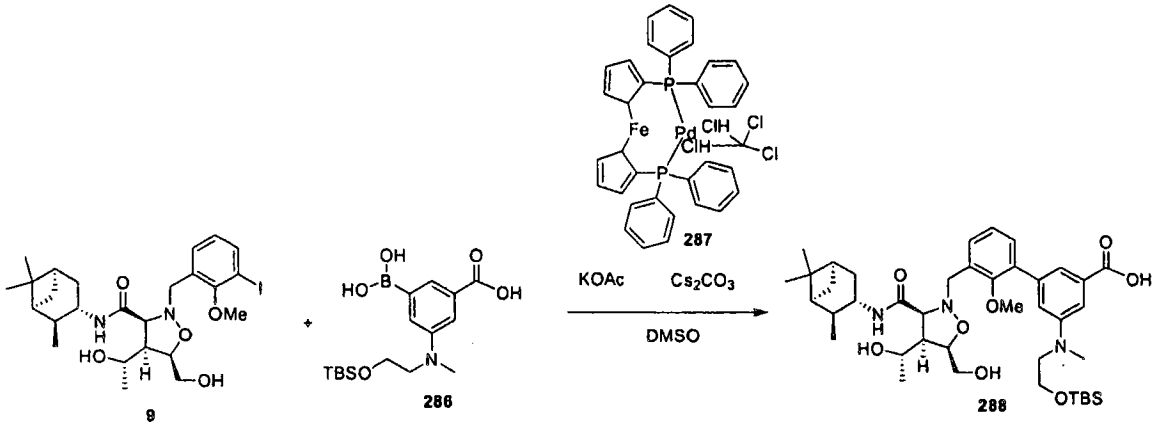


285 286

[1285] 向硼酸 285(102mg,0.5mmol) 的 2mL MeOH 溶液中加入 100μL 的 3(92mg,0.5mmol,1eq)。加入氰基硼氢化钠 (49mg,0.75mmol,1.5eq),将反应物于室温下搅拌 90 分钟。该溶液通过旋转蒸发仪干燥,将获得的产物经硅胶色谱纯化 (5-10% MeOH 的 DCM 溶液,含有 0.2% 乙酸),获得 286(333mg),31% 收率。

[1286] 步骤 C

[1287]



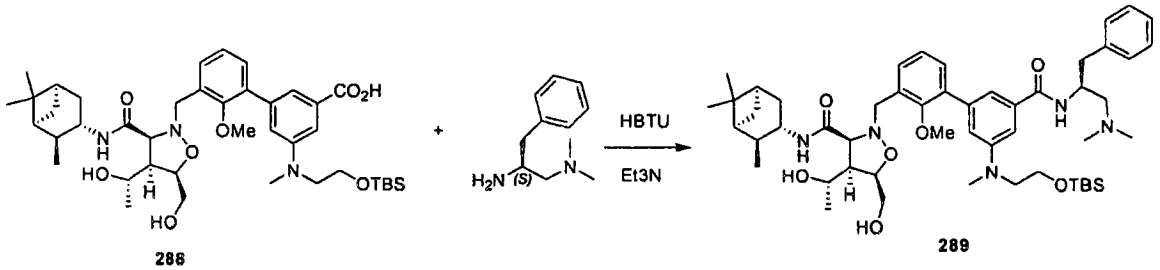
9 286 287 288

[1288] 将硼酸 286(162mg,0.280mmol) 溶于 DMSO(7mL),加入乙酸钾 (28mg,0.280mmol,1eq) 和碳酸铯 (277mg,0.850mmol,3eq)。加入碘化物 9(100mg,0.280mmol,1eq),将该

搅拌的溶液通过三次交替充入 60 秒的真空和氩气进行脱气。加入钯催化剂 287(46mg，0.057mmol，0.2eq)，将溶液于 60℃加热 2 小时。将反应物酸化至 pH，采用 DCM 萃取。合并有机萃取液，硫酸钠干燥并浓缩至干。粗品产物经快速色谱纯化 (5% MeOH 的 DCM 溶液)，获得 288(94mg)，44%收率。

[1289] 步骤 D

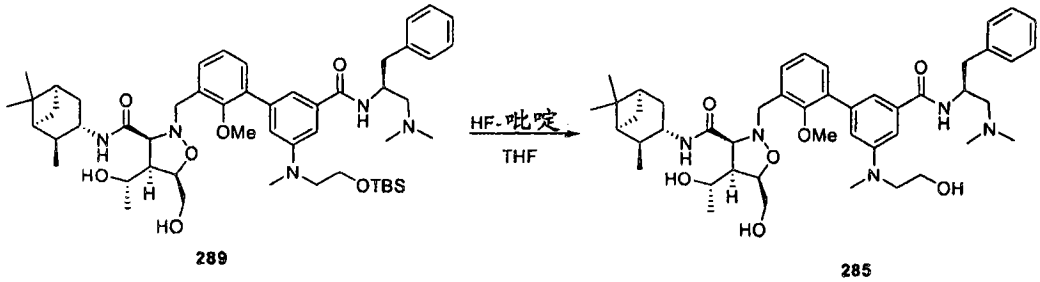
[1290]



[1291] 将联苯酸 288(50mg，0.066mmol) 溶于 DMF(0.5mL)，与 (S)-N^1，N^1- 二甲基 -3- 苯基丙烷 -1，2- 二胺 (13mg，0.073mmol，1.1eq) 混合。加入三乙胺 (27μL，0.2mmol，3eq)，随后加入 HBTU(25mg，0.066mmol，1eq)。4 小时后，该粗品反应物经快速色谱纯化 (5% MeOH 的 DCM 溶液，含有 0.2% NH_4OH)，得到 289(42mg)。69%的收率。

[1292] 步骤 E.

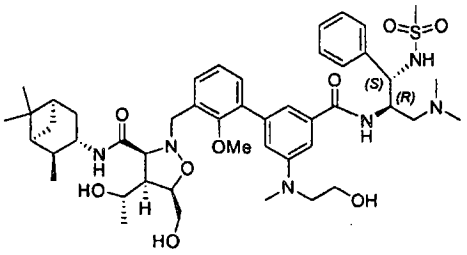
[1293]



[1294] 将 TBS 醚 289(42mg，0.046mmol) 溶于 THF(1mL)，加入 HF- 吡啶 (30μL，0.092mmol，2eq)。搅拌 6 小时后，粗品产物经快速色谱纯化 (5% MeOH 的 DCM 溶液，含有 0.2% NH_4OH)，得到 285(4.5mg)。12%的收率。MS(ESI(+))m/e 800.5$(M+H)^+$。

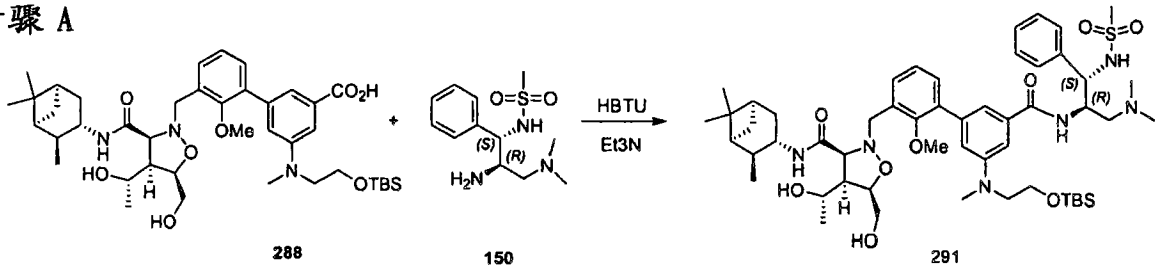
[1295] 实施例 106

[1296]



290

步骤 A

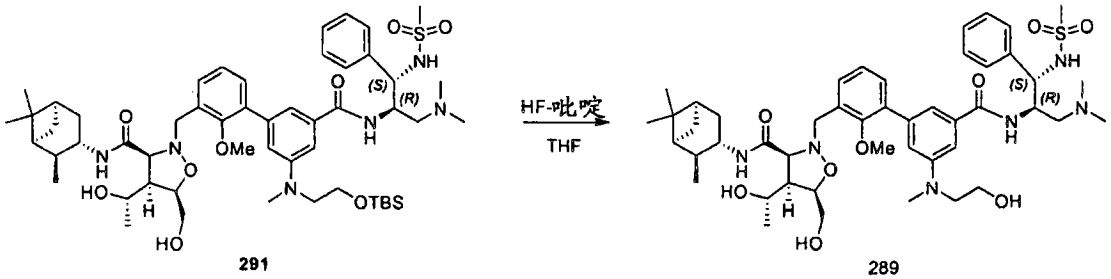


288 150 291

[1297] 将联苯酸 288(25mg,0.033mmol) 溶于 DMF(0.5mL),与胺 150(10mg,0.033mrnol,1eq) 混合。加入三乙胺 (14μL,0.099mmol,3eq),随后加入 HBTU(13mg,0.033mmol,1eq)。4 小时后,该粗品反应物经快速色谱纯化 (5% -10% MeOH 的 DCM 溶液),得到 291(9mg)。27% 收率。

[1298] 步骤 B

[1299]

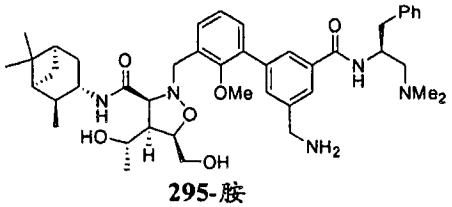


291 289

[1300] 将 TBS 醚 291(9mg,0.009mmol) 溶于 THF(0.4mL),加入 HF- 吡啶 (2.7μL,0.022mmol,2.5eq)。搅拌 12 小时后,粗品产物经快速色谱纯化 (5% MeOH 的 DCM 溶液,含有 0.2% NH_4OH),得到 289(2mg)。25%的收率。MS(ESI(+))m/e 893.5$(M+H)^+$。

[1301] 实施例 107

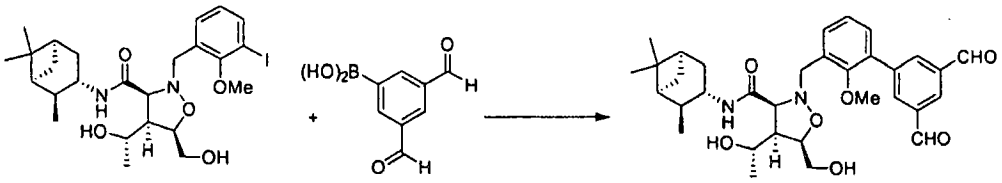
[1302]



295-胺

[1303] 步骤 A

[1304]

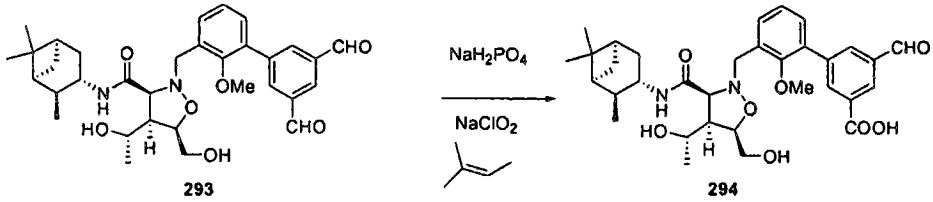


9 293

[1305] 在氩气环境下，向碘代－核 9(1.00g，1.74mmol，1.0eq) 的 DMSO(20mL) 溶液中加入碳酸铯 (1.71g，5.24mmol，3.0eq)、乙酸钾 (171mg，1.74mmol，1.0eq) 和 3，5－二甲酰基苯基硼酸 (622mg，3.49mmol，2.0eq)。通过充入氩气将该溶液脱气 5 分钟。然后加入 $PdCl_2$(dppf)CH_2Cl_2 加合物 (285mg，0.35mmol，0.2eq)，将获得的混合物于 70℃搅拌 1h。将反应物冷却至室温，采用盐水 (20mL) 淬灭，用 AcOEt(20mL) 稀释。分离各层，有机相采用盐水 (5×10mL) 洗涤，硫酸镁干燥，过滤并真空浓缩。残留物经快速色谱纯化 (Hex/AcOEt3 ： 7、1 ： 4 和 0 ： 1)。获得为泡沫状物的 293(669mg，1.16mmol，66％收率)。

[1306] 步骤 B

[1307]

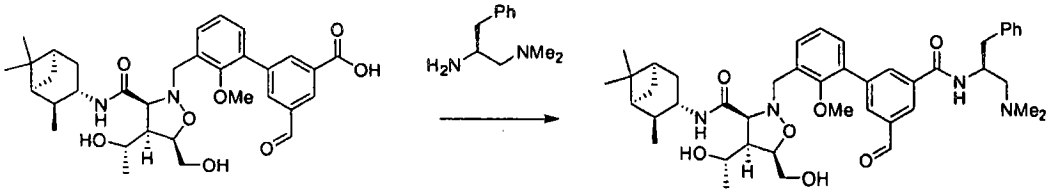


293 294

[1308] 向 293(650mg，1.12mmol，1.0eq) 的 THF(12mL) 溶液中加入 2M 磷酸氢钠溶液 (842μL，1.69mmol，1.5eq)、异丁烯 (788μL，11.2mmol，10.0eq) 和 1M 亚氯酸钠溶液 (1.35mL，1.35mmol，1.2eq)。将反应混合物于室温下搅拌 50 分钟，采用 10％ $Na_2S_2O_3$(10mL) 淬灭，再搅拌 15 分钟，采用 AcOEt(10mL) 稀释，分层，水相用 AcOEt 萃取 (2×10mL)。合并的萃取液用盐水洗涤，硫酸镁干燥，过滤并真空浓缩。残留物经快速色谱纯化 (DCM/MeOH 98 ： 2 和 9 ： 1)。获得为灰白色泡沫状物的 294(204mg，0.34mmol，31％收率)。

[1309] 步骤 C

[1310]

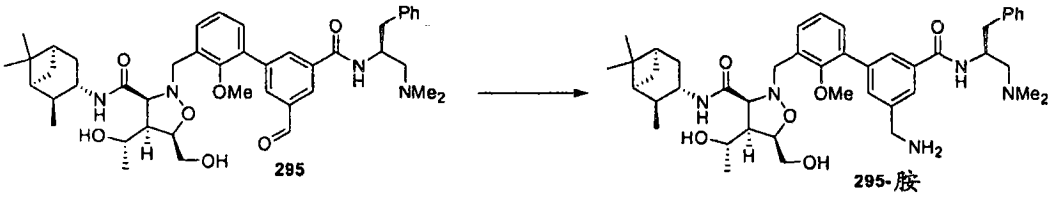


294 295

[1311] 在氩气环境下，向酸 294(200mg，0.34mmol，1.0eq) 的无水 DCM(1mL) 搅拌溶液中加入 (S)－N^1，N^1－二甲基－3－苯基丙烷－1，2－二胺 (120mg，0.67mmol，2.0eq)、Hunig 碱 (117μL，0.67mmol，2.0eq) 和 HBTU(191mg，0.50mmol，1.5eq)。1h 后，反应物用水 (5mL) 淬灭，分层，水相用 DCM 萃取 (2×5mL)。合并的有机萃取液用盐水洗涤 (10mL)，硫酸镁干燥，过滤并真空浓缩。残留物经快速色谱纯化 (DCM/MeOH 9 ： 1)。获得为泡沫状物的酰胺 295(100mg，0.13mmol，39％收率)。

[1312] 步骤 D

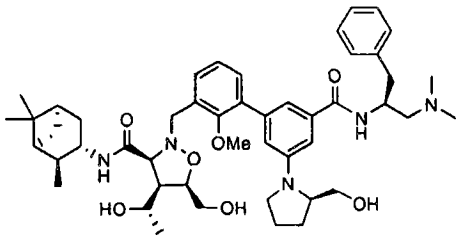
[1313]



[1314] 向醛 295(42mg,0.06mmol,1.0eq) 的 THF(1.5mL) 和 MeOH(0.45mL) 溶液中加入 0.5M 氨的二氧六环溶液 (2.23mL,1.11mmol,20.0eq),随后加入 AcOH(32μL,0.56mmol,10.0eq) 和氰基硼氢化钠 (17mg,0.28mmol,5.0eq)。将获得的混合物于室温下搅拌 1h,用饱和的碳酸氢钠溶液 (10mL) 淬灭,用 AcOEt 萃取 (3×10mL)。合并的有机萃取液用盐水洗涤 (20mL),硫酸镁干燥,过滤并真空浓缩。获得白色泡沫状物,将其经制备性 HPLC 纯化获得 295- 胺 (10mg,0.013mmol,24% 收率),为冻干粉末。MS(ESI(+))m/e756.46$(M+H)^+$。

[1315] 实施例 108

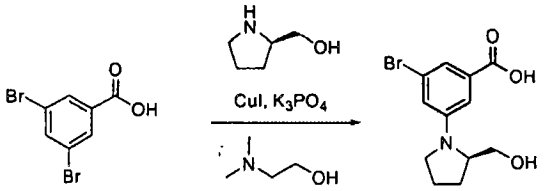
[1316]



296

[1317] 步骤 A

[1318]

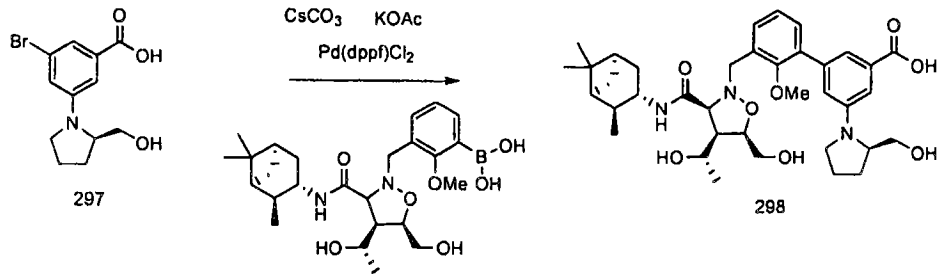


297

[1319] 在密封的反应器中,将 3,5- 二溴苯甲酸 (1.0g,3.57mmol,1eq)、N,N- 二甲基乙醇胺 (735mI,7.15mmol,2eq)、三聚磷酸钾 (1.517g,7.15mmol,2eq) 和碘化铜 (I)(68mg,0.357mmol,0.1eq) 溶于水 (10mL)。将溶液于 90℃加热 16 小时,然后将其冷却至室温,倒入 HCl 1N(100mL)。将混合物采用 NaOH1N 和 HCl 1N 调节至 pH ～ 4,然后采用 EtOAc 萃取 (3×30mL)。合并的有机相用盐水洗涤,硫酸钠干燥,过滤,浓缩。残留物经快速色谱纯化 (DCM 和 DCM/MeOH/AcOH 90 : 10 : 1,0-50%),获得为油状物的 297(318mg,1.06mmol)。收率 30%。

[1320] 步骤 B

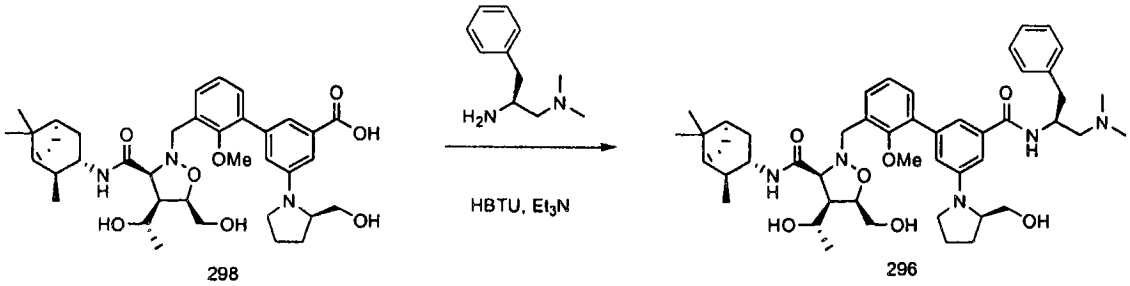
[1321]



[1322] 向含有硼酸酯（如实施例1步骤G所述）(194mg,396μmol,1eq)、溴化物297(142mg,475μmol,1.2eq)、碳酸铯 (387mg,1.18mmol,3eq)、乙酸钾 (39mg,396μmol,1eq) 和 $Pd(dppf)Cl_2$(58mg,79μmol,0.2eq) 的烧瓶中充入氩气，加入DMSO(2mL)。将反应物于60℃加热5h，然后将其冷却至室温，用水 (100mL) 稀释，采用HCl 0.02M将其酸化至pH～4。混合物用DCM萃取 (3×30mL)。合并的有机层用水 (1×30mL) 和盐水 (1×30mL) 洗涤，硫酸钠干燥，过滤并浓缩为褐色油状物，将其经快速色谱纯化 (DCM和DCM/MeOH/AcOH 90 : 10 : 1,0-70%)，获得为油状物的298(155mg,233μmol)。收率59%。

[1323] 步骤C

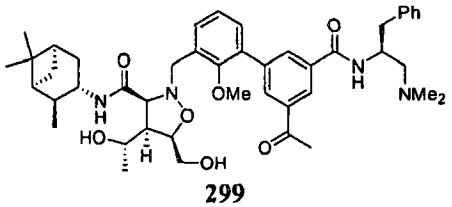
[1324]



[1325] 将酸298(43mg,65μmol,1eq)、(S)-N^1, N^1-二甲基-3-苯基丙烷-1,2-二胺(14mg,77mol,1.2eq)和HBTU(29mg,77μmol,1.2eq)分散于DCM(1mL)，加入三乙胺(27μL,194μmol,3eq)。将反应物于室温下搅拌1h，然后浓缩至干。残留物经HPLC纯化获得296(3.9mg,4.7μmol)，为冻干粉末。MS(ESI(+))m/e 826.47$(M+H)^+$。收率7.3%。

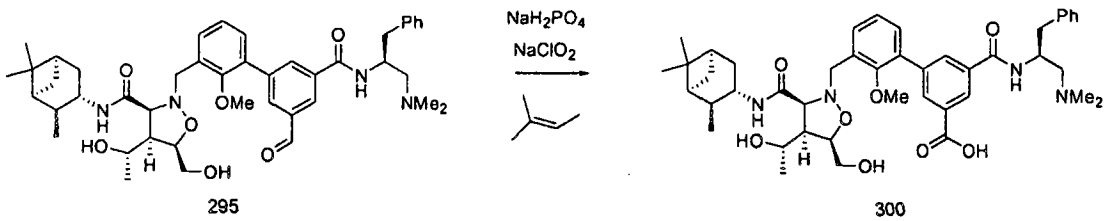
[1326] 实施例109

[1327]



[1328] 步骤A

[1329]

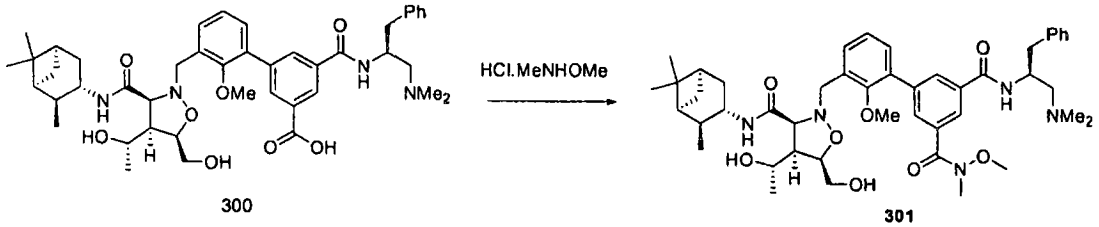


[1330] 向295(100mg,0.13mmol,1.0eq)的THF(2mL)溶液中加入2M磷酸氢钠溶液

(99μL,0.20mmol,1.5eq)、异丁烯(93μL,1.33mmol,10.0eq)和1M亚氯酸钠溶液(159μL,0.16mmol,1.2eq)。将反应混合物于室温下搅拌1h,加入等量的试剂,继续再搅拌30分钟。将反应物采用10% $Na_2S_2O_3$(5mL)淬灭,搅拌15分钟,用AcOEt(5mL)稀释,分层,水相用AcOEt萃取(2×5mL)。合并的有机萃取液用盐水洗涤,硫酸镁干燥,过滤并真空浓缩。残留物300无需另外纯化可以直接使用。

[1331] 步骤B

[1332]

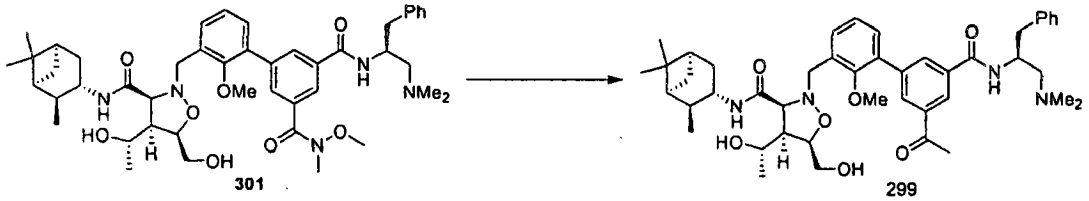


300 301

[1333] 在氩气环境下,向搅拌的粗品酸300(67mg,0.09mmol,1.0eq)的无水DCM(1mL)溶液中加入N,O-二甲基盐酸羟胺5(21mg,0.22mmol,2.5eq)、Hunig碱(56μL,0.44mmol,5.0eq)和HBTU(49mg,0.13mmol,1.5eq)。1h后,将反应物用水(5mL)淬灭,分层,水相用DCM萃取(2×5mL)。合并的有机萃取液用盐水洗涤(10mL),硫酸镁干燥,过滤并真空浓缩。残留物301直接用于下一步反应。

[1334] 步骤C

[1335]

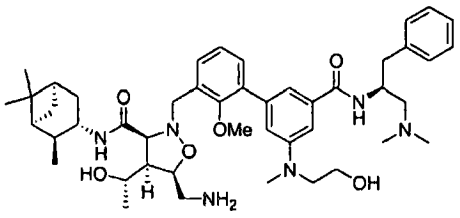


301 299

[1336] 在氩气环境下,将粗品Weinreb酰胺301(35mg,0.04mmol,1.0eq)溶于无水THF(1mL),将其冷却至-78℃,加入1.6M甲基锂的乙醚溶液(54μL,0.09mmol,2.0eq),将反应混合物于-78℃搅拌30分钟,将其温热至室温。将反应物采用饱和的氯化铵溶液(5mL)淬灭,用乙醚(5mL)稀释,分层,水相用乙醚萃取(2×5mL),合并的有机萃取液用盐水(10mL)洗涤,硫酸镁干燥,过滤并真空浓缩。获得泡沫状物,将其经制备性HPLC纯化获得299(6mg,0.01mmol,18%收率),为冻干粉末。MS(ESI(+))m/e769.45$(M+H)^+$。

[1337] 实施例110

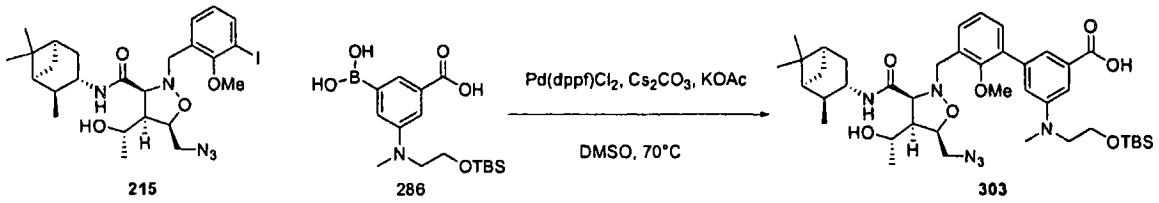
[1338]



302

[1339] 步骤A

[1340]

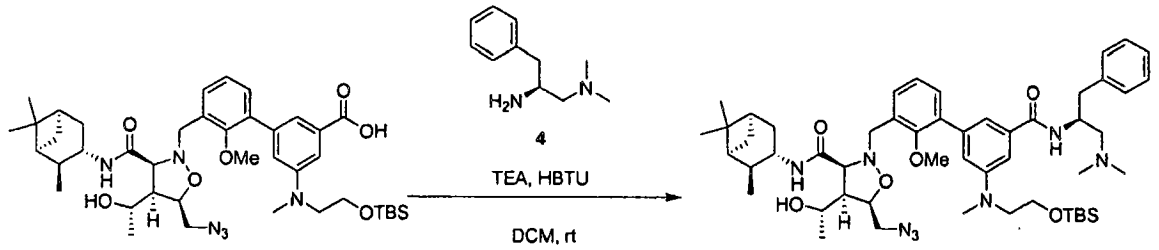


215 286 303

[1341] 将芳基碘化物 215(113mg,0.19mmol,1eq)、硼酸 286(80mg,0.23mmol,1.2eq)、碳酸铯 (185g,0.57mmol,3eq) 和乙酸钾 (18.6mg,0.19mmol,1eq) 的 DMSO(4.8mL) 溶液通过充入氩气脱气 10 分钟。然后加入 $Pd(dppf)Cl_2$(27.7mg,0.04mmol,0.2eq),向烧瓶中充入氩气。将混合物于 70℃加热 1h。将反应混合物加至盐水 (10mL) 中,采用 1N HCl 酸化直到水相的 pH 达到 3,用 EtOAc 萃取 (2×10mL)。合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩获得褐色油状物。油状物经硅胶色谱纯化 (40-60% EtOAc/ 己烷,含有 0.25% 乙酸),获得 17.3mg 的 303,为褐色油状物。收率 12%。MS(ESI(+))m/z 779.53M^+。

[1342] 步骤 B

[1343]

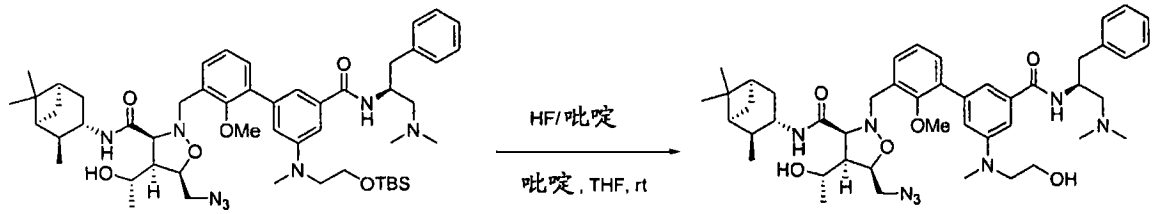


303 304

[1344] 向 303(17.3mg,0.022mmol,1eq) 的 DCM(2mL) 溶液中加入 TEA(10μL,0.067mmol,3eq) 和 HBTU(16.8mg,0.044mmol,2eq)。将溶液于室温下搅拌 10 分钟。然后加入 (S)-N^1,N^1- 二甲基 -3- 苯基丙烷 -1,2- 二胺 (6mg,0.033mmol,1.5eq)。于室温下搅拌 2h,混合物用 DCM(10mL) 稀释,用饱和的碳酸钾溶液 (10mL) 洗涤。水相用 DCM 萃取 (2×10mL)。合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩。产物经硅胶色谱纯化 (60-75% EtOAc/ 己烷,含有 0.25% TEA),获得 15.1mg 的 304。收率 72%。MS(ESI(+))m/z 939.68M^+。

[1345] 步骤 C

[1346]

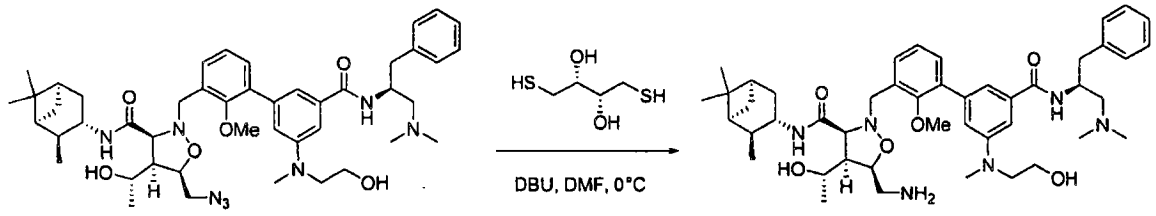


304 305

[1347] 于室温下,向聚丙烯试管中的 304(15.1mg,0.016mmol,1eq) 的 THF(1.5mL) 溶液中加入 1 ： 1 ： 1 的 THF ： HF/ 吡啶 ： 吡啶溶液 (70μL)。将溶液于室温下搅拌 1h,采用甲氧基三甲基硅烷 (700μL) 淬灭并真空浓缩。粗品 305 无需另外纯化可以直接用于下一步骤。MS(ESI(+))m/z 825.44M^+。

[1348] 步骤 D

[1349]

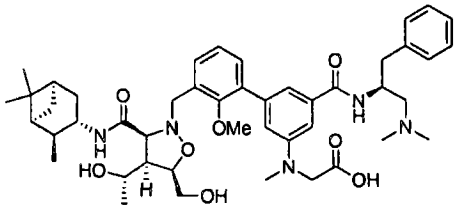


305 302

[1350] 于 0℃，向 305(14.3mg,0.017mmol,1eq) 的 DMF(0.6mL) 溶液中加入二硫苏糖醇 (8mg,0.052mmol,3eq) 和 DBU(7.8μL,0.052mmol,3eq)。将溶液于 0℃搅拌 20 分钟。粗品反应物于 0℃保存，经 HPLC 纯化获得 0.8mg 的 302。收率 6%。MS(ESI(+))m/z 799.55M^+。

[1351] 实施例 111

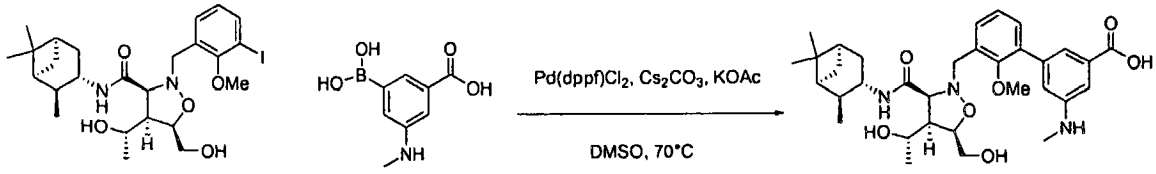
[1352]



306

[1353] 步骤 A

[1354]

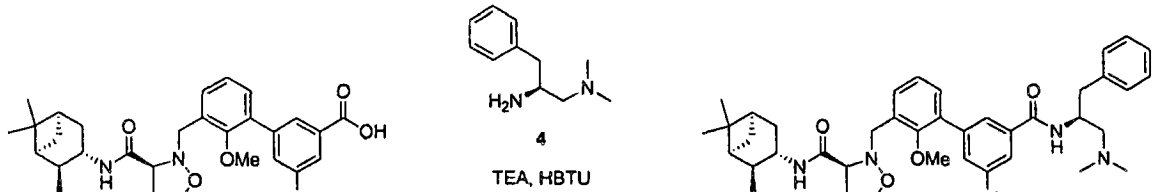


9 285 306

[1355] 将芳基碘化物 9(403.8mg,0.71mmol,1eq)、硼酸 285(151mg,0.78mmol,1.1eq)、碳酸铯 (689g,2.2mmol,3eq) 和乙酸钾 (69.2mg,0.71mmol,1eq) 的 DMSO(7.4mL) 溶液通过充入氩气脱气 10 分钟。然后加入 Pd(dppf)Cl_2(103mg,0.14mmol,0.2eq)，向烧瓶中充入氩气。混合物于 70℃加热 1.5h。将反应混合物加至盐水 (40mL)，采用 1N HCl 酸化直到水相的 pH 达到 3，用 EtOAc 萃取 (2×40mL)。合并的有机层经硫酸钠干燥，过滤并真空浓缩获得褐色油状物。油状物经硅胶色谱纯化 (75-95% EtOAc/ 己烷，含有 0.25% 乙酸)，获得 124.3mg 的 306。收率 29.6%。MS(ESI(+))m/z596.34$(M+H)^+$。

[1356] 步骤 B

[1357]



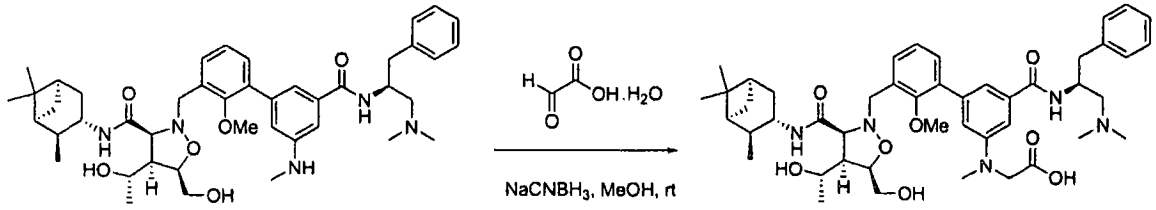
306 307

[1358] 向 306(25mg,0.04mmol,1eq) 的 DCM(4mL) 溶液中加入 TEA(17μL,0.12mmol,3eq)、HBTU(31.8mg,0.08mmol,2eq) 和 (S)-N^1,N^1- 二甲基 -3- 苯基丙烷 -1,2- 二胺 (15mg,0.08mmol,2eq)。于室温下搅拌 2h 后，将混合物用 DCM(15mL) 稀释，用饱和的碳酸钾溶液

(10mL) 洗涤。水层用 DCM 萃取 (2×10mL)。合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩。产物经硅胶色谱纯化 (60-75% EtOAc/DCM,含有 0.25% TEA) 获得 22.8mg 的 307。收率 72%。MS(ESI(+))m/z 756.45M^+。

[1359] 步骤 C

[1360]

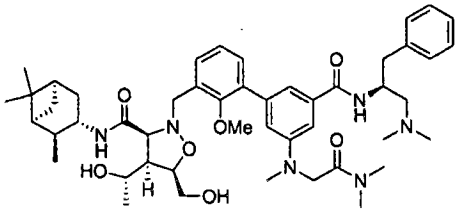


307 306

[1361] 于室温下,向 307(6.7mg,0.009mmol,1eq) 的 MeOH(0.5mL) 溶液中加入乙醛酸单水合物 (1mg,0.011mmol,1.2eq)。将溶液于室温下搅拌 10 分钟。然后加入氰基硼氢化钠 (0.7mg,0.011mmol,1.2eq)。将溶液于室温下搅拌 1h 并真空浓缩。粗品反应物经 HPLC 纯化获得 5mg 的 306。收率 69%。MS(ESI(+))m/z 814.53M^+。

[1362] 实施例 112

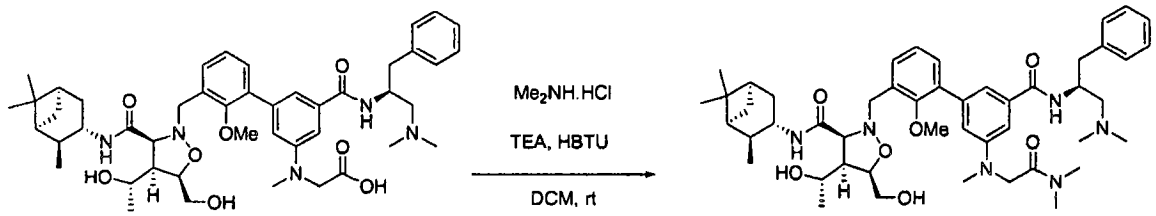
[1363]



308

[1364] 步骤 A

[1365]

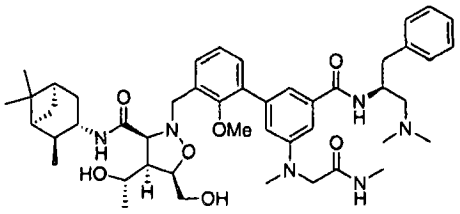


306 308

[1366] 将 306(5.5mg,0.007mmol,1eq)、二甲基胺盐酸盐 (1.7mg,0.02mmol,3eq)、HBTU(5.2mg,0.014mmol,2eq) 和 TEA(4μL,0.028mmol,4eq) 的 DCM(0.5mL) 溶液于室温下搅拌 2h。将该粗品反应物真空浓缩,经 HPLC 纯化获得 4.4mg 的 308。收率 77%。MS(ESI(+))m/z 841.63M^+。

[1367] 实施例 113

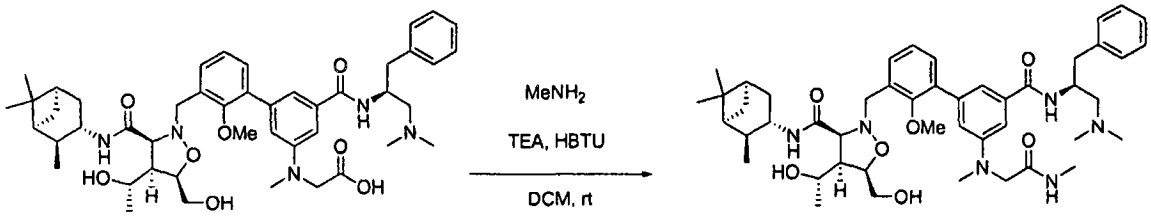
[1368]



309

[1369] 步骤 A

[1370]

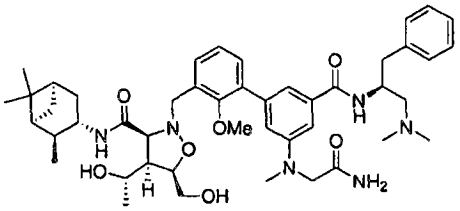


306 309

[1371] 将 306(14mg,0.017mmol,1eq)、甲基胺 (26μL,2M 的 THF 溶液,0.052mmol,3eq)、HBTU(13mg,0.034mmol,2eq) 和 TEA(10μL,0.069mmol,4eq) 的 DCM(1mL) 于室温下搅拌 2h。将该粗品反应物真空浓缩,经 HPLC 纯化获得 3.3mg 的 309。收率 23%。MS(ESI(+))m/z 827.60M^+。

[1372] 实施例 114

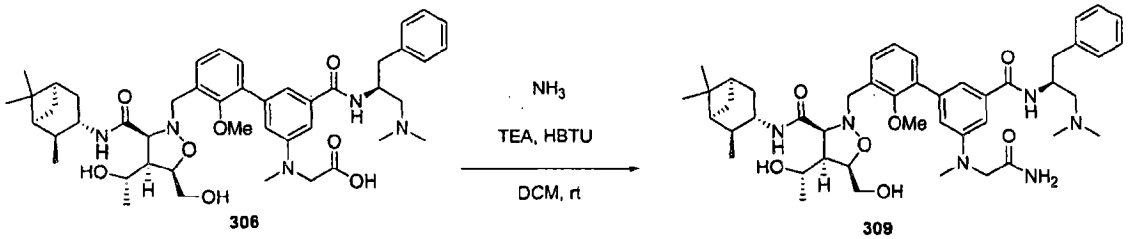
[1373]



310

[1374] 步骤 A

[1375]

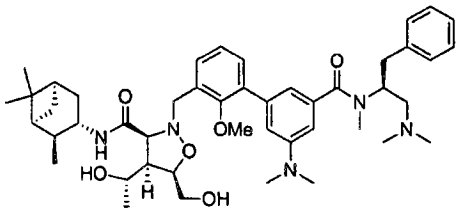


306 309

[1376] 将 306(13.3mg,0.016mmol,1eq)、氨 (7μL,7N 的 MeOH 溶液,0.049mmol,3eq)、HBTU(12.4mg,0.033mmol,2eq) 和 TEA(9μL,0.065mmol,4eq) 的 DCM(1mL) 溶液于室温下搅拌 2h。将该粗品反应物真空浓缩,经 HPLC 纯化获得 6mg 的 310。收率 45%。MS(ESI(+))m/z 813.58M^+。

[1377] 实施例 115

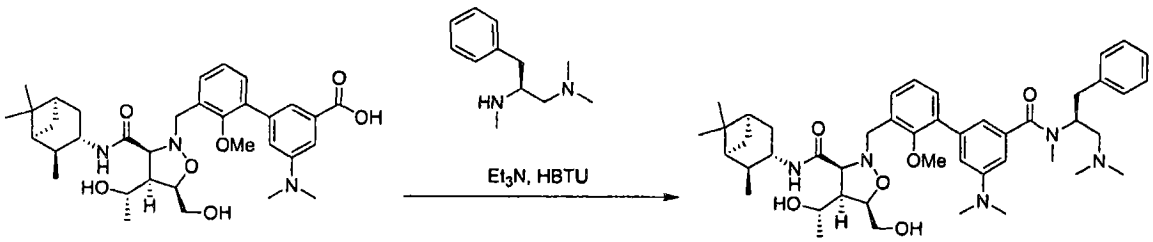
[1378]



311

[1379] 步骤 A

[1380]

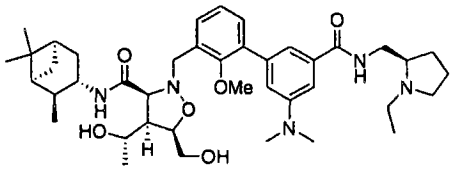


10 311

[1381] 将 10(10mg,0.02mmol,1eq) 的 DMF(1mL) 溶液采用 TEA(9μL,0.07mmol,3.0eq)、(S)-N1,N1,N2-三甲基-3-苯基丙烷-1,2-二胺 (9mg,0.06mmol,3.0eq)(根据实施例 73 步骤 A 中所述方法,衍生自必需氨基酸类似物)和 HBTU(10mg,0.04mmol,2.0eq) 处理。于室温下搅拌 2h 后,将反应混合物用甲醇稀释 (500μL),直接经反相 HPLC 纯化 (MeCN/水,含有 40mM NH_5CO_2),获得为白色固体的 5mg 化合物 311。收率 50%。MS(ESI(+))m/z 784.4$(M+H)^+$。

[1382] 实施例 116

[1383]



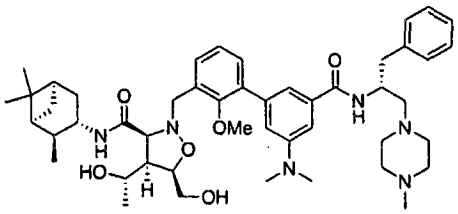
312

[1384] 步骤 A

[1385] 化合物 312 根据实施例 1 步骤 H 所述方法合成,采用得自商业的 (R)-2-氨基甲基-1-乙基吡咯烷代替 (S)-N^1, N^1,4,4-四甲基戊烷-1,2-二胺。收率 20%。MS(ESI(+)) m/z 720.4$(M+H)^+$。

[1386] 实施例 117

[1387]



313

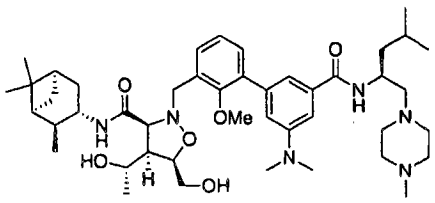
[1388] 步骤 A

[1389] 化合物 313 根据实施例 1 步骤 H 所述方法合成,采用 (R)-1-苄基-2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙基胺(根据实施例 73 步骤 A 中所述方法,衍生自必需氨基酸类似物)代替

(S)-N^1,N^1,4,4-四甲基戊烷-1,2-二胺。收率41%。MS(ESI(+))m/z 825.5$(M+H)^+$。

[1390] 实施例118

[1391]



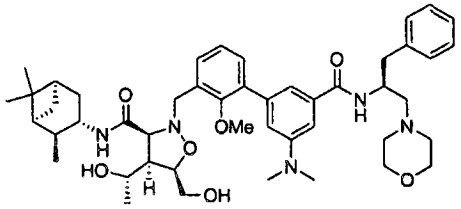
314

[1392] 步骤A

[1393] 化合物314根据实施例1步骤H所述方法合成,采用(S)-3-甲基-1-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-丁基胺(根据实施例73步骤A中所述方法,衍生自必需氨基酸类似物)代替胺(S)-N^1,N^1,4,4-四甲基戊烷-1,2-二胺。收率28%。MS(ESI(+))m/z 791.5$(M+H)^+$。

[1394] 实施例119

[1395]



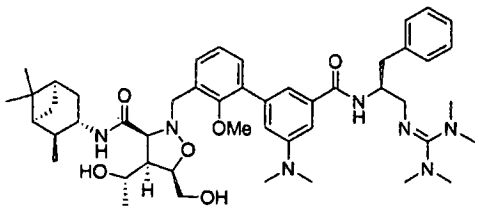
315

[1396] 步骤A

[1397] 化合物315根据实施例1步骤H所述方法合成,采用(S)-3-甲基-1-吗啉-4-基甲基胺(根据实施例73步骤A中所述方法,衍生自必需氨基酸类似物)代替(S)-N^1,N^1,4,4-四甲基戊烷-1,2-二胺。收率25%。MS(ESI(+))m/z778.6$(M+H)^+$。

[1398] 实施例120

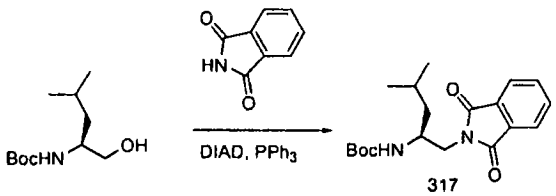
[1399]



316

[1400] 步骤A

[1401]



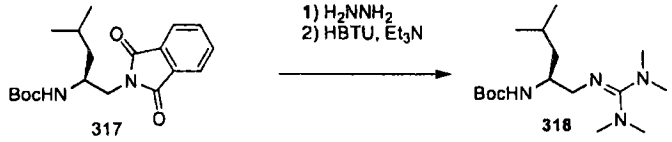
317

[1402] 在氩气环境下,将Boc-亮氨醇(2.20g,10.1mmol,1eq)、邻苯二甲酰亚胺(1.79g,12.2mmol,1.2eq)和三苯膦(3.98g,15.2mmol,1.5eq)溶于无水THF(40mL),滴加二偶氮

甲酸二异丙基酯 (3.17mL,15.2mmol,1.5eq)。将溶液于室温下搅拌 1.5h,然后浓缩至干。残留物经快速色谱纯化 (己烷,然后 Hex/EtOAc 9 : 1),获得为白色固体的 317(2.99g,8.6mmol)。收率 85%。

[1403] 步骤 B

[1404]

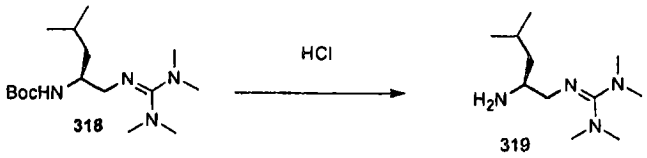


[1405] 化合物 317(1.0g,2.89mmol,1eq) 采用肼水合物 (0.896mL,28.9mmol,10eq) 在回流的乙醇中处理 2h。将反应物冷却至室温,然后在滤纸上过滤。将滤液浓缩至干,将残留物溶于 DCM。混合物在滤纸上过滤,将滤液浓缩至干。

[1406] 将残留物溶于 DCM/THF 1 : 1(40mL),加入 HBTU(1.2g,3.1mmol,1.1eq),然后加入三乙胺 (0.43mL,3.1mmol,1.1eq)。将溶液于室温下搅拌 3.5h,然后浓缩。将残留物溶于 EtOAc(100mL),溶液采用 NaOH 1N 洗涤 (3×20mL),硫酸钠干燥,过滤,浓缩至干获得 318(1.051g,纯度 85%) 为油状物。收率 99%。

[1407] 步骤 C

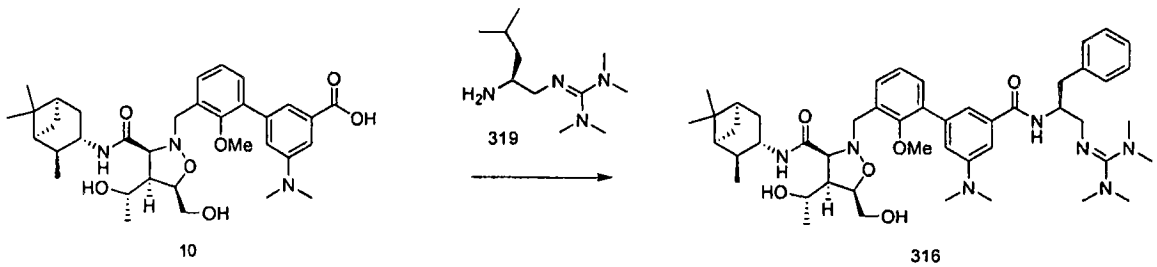
[1408]



[1409] 化合物 318(1.051g,3.34mmol,1eq) 采用 HCl 4M 的二氧六环溶液处理 1h,然后浓缩至干。残留物自甲醇 / 乙醚沉淀,真空干燥,获得定量收率的 319 的二盐酸盐,为灰白色泡沫状物 (800mg,2.89mmol)。

[1410] 步骤 D

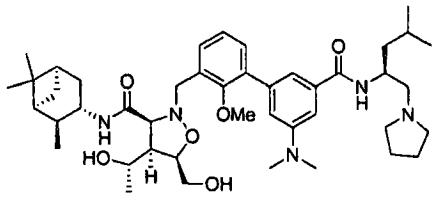
[1411]



[1412] 化合物 316 根据实施例 1 步骤 H 所述方法合成,采用胺 319 代替 (S)-N^1,N^1,4,4- 四甲基戊烷 -1,2- 二胺。收率 32%。MS(ESI(+))m/z806.6$(M+H)^+$。

[1413] 实施例 121

[1414]



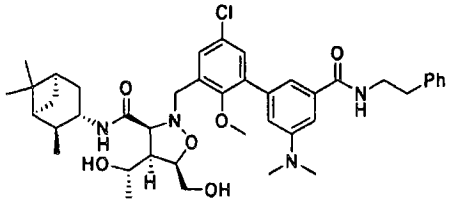
320

[1415] 步骤 A

[1416] 化合物320根据实施例1步骤H所述方法合成，采用(S)-3-甲基-1-吡咯烷-1-基甲基-丁基胺（根据实施例73步骤A中所述方法，衍生自必需氨基酸类似物）代替(S)-N^1,N^1,4,4-四甲基戊烷-1,2-二胺。收率22%。MS(ESI(+))m/z 762.6$(M+H)^+$。

[1417] 实施例122

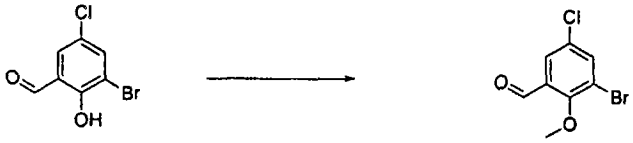
[1418]



321

[1419] 步骤 A

[1420]



322

[1421] 将3-溴-5-氯代-2-羟基苯甲醛(2g,8.5mmol,1eq)溶于DMF(10mL)，采用碳酸钾(1.76g,12.7mmol,1.5eq)和碘甲烷(1.06mL,17mmol,2eq)处理。该混合物于50℃搅拌14h。将混合物倒入水(100mL)中，用乙醚萃取(2×75mL)。醚层用15% NaOH水溶液、水和盐水（每次50mL）顺序洗涤。硫酸镁干燥并真空浓缩，获得为白色固体的醚322(2.07g，98%收率）。

[1422] 步骤 B

[1423]



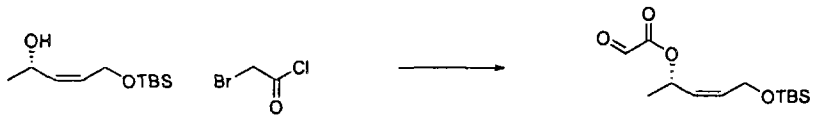
322 323

[1424] 于23℃，将醛322(2.07g,8.38mmol,1eq)和盐酸羟胺(0.757g,10.9mmol,1.3eq)溶于THF/MeOH(1：3,30mL)。采用6N KOH将pH调节至9。搅拌2h后，加入$NaBH_3CN$(0.526g,8.4mmol,1eq)，随后加入甲基橙结晶。将pH调节至2，在反应期间通过不断加入1N HCl保持获得的反应混合物的宝石红色泽。总共搅拌16h后，反应混合物采用6N KOH调节至pH 7。混合物用水(100mL)稀释，用DCM萃取(2×50mL)，合并的有机相用水(50mL)、盐水(20mL)洗涤，硫酸镁干燥，过滤并真空浓缩获得2.0g(90%收率）羟胺323。粗品产物无需另外纯

化可以直接使用。

[1425] 步骤 C

[1426]

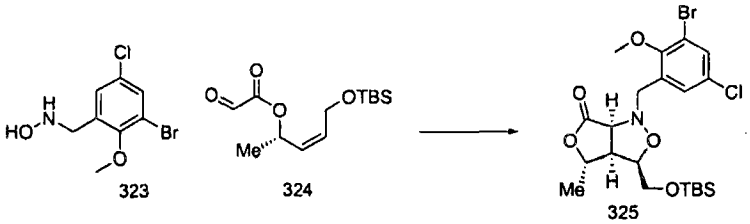


324

[1427] 于 0℃将 (S)- 烯丙基醇 (5.0g,23mmol,1eq) 和吡啶 (4mL,46mmol,2eq) 的二氯甲烷溶液 (120mL) 采用溴代乙酰氯 (2mL,30mmol,1.3eq) 处理。20 分钟后,将混合物于 23℃搅拌 1h,然后倒入 1N HCl(200mL) 中。分离各层,有机层用水、5% 碳酸氢钠水溶液和盐水 (每次 50mL) 顺序洗涤,硫酸钠干燥。真空浓缩获得浅琥珀色油状物 (6.5g,83% 收率)。将该油状物溶于含有碘化钠 (3.0g,19mmol,1.0 当量) 的丙酮 (40mL),于 23℃搅拌 6h。然后将混合物用乙酸乙酯 (100mL) 稀释,用水、10% 亚硫酸钠水溶液和盐水 (每次 50mL) 顺序洗涤,有机层经硫酸钠干燥,真空浓缩获得浅琥珀色油状物。将该油状物溶于无水乙腈 (50mL),采用硝酸银 (5.0g,29mmol,1.5eq) 处理,于 23℃搅拌 14h。将混合物倒入水 (200mL) 中,采用醚萃取 2 次 (2×100mL)。醚层用水 (200mL) 和盐水 (100mL) 洗涤,硫酸镁干燥,真空浓缩获得澄清的油状物。将该油状物的一部分 (500mg,1.56mmol,1eq) 溶于无水 DMSO(6mL),于 23℃采用乙酸钠 (193mg,2.35mmol,1.5eq) 在搅拌下处理。25 分钟后,将混合物倒入冰水 (40mL) 中,用乙醚萃取 (3×30mL),醚层用饱和的碳酸氢钠水溶液、水和盐水顺序洗涤,硫酸钠干燥。真空浓缩获得 324,为澄清的油状物 (270mg,60% 收率)。

[1428] 步骤 D

[1429]



323 324 325

[1430] 将羟胺 323(350.0mg,1.3mmol,1eq) 和乙醛酸烯丙基酯 324(393mg,1.44mmol,1.1eq) 溶于甲苯 (20mL),于 80℃加热 2h。将反应混合物真空浓缩。粗品残留物经硅胶色谱纯化 (10-50% EtOAc/ 己烷),获得 420mg 内酯 325(61% 收率)。

[1431] 步骤 E

[1432]



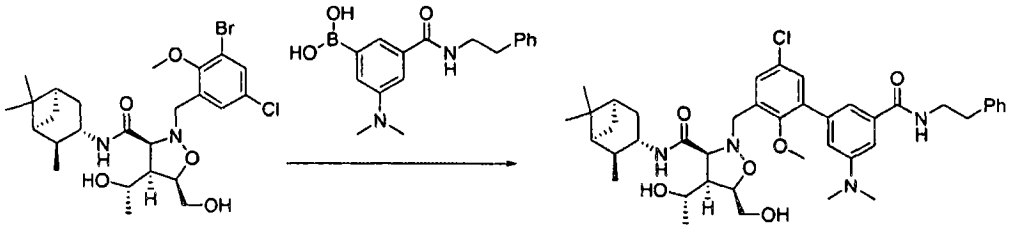
325 326

[1433] 于 0℃,向 TBS- 保护的内酯 325(410mg,0.8mmol,1eq) 的 THF(4mL) 溶液中加入 6N HCl(0.3mL)。将反应混合物搅拌 4h,然后通过加入 5% 碳酸氢钠水溶液 (30mL) 淬灭。反应混合物用二氯甲烷萃取 (2×40mL),合并的有机相经盐水洗涤 (30mL),硫酸镁干燥,过滤并

真空浓缩。醇的粗品残留物再溶于无水二氯甲烷 (5mL)。于 0℃将 (+)- 异松蒎胺 (0.4mL, 2.36mmol,3eq) 的二氯甲烷 (5mL) 溶液采用三甲基铝 (1.2mL,2M 的甲苯溶液,2.36mmol, 3eq) 处理,将该反应混合物搅拌 30 分钟。然后滴加粗品内酯醇溶液。于 23℃搅拌 14h 后, 加入二氯甲烷 (50mL) 和硫酸钠 - 十二水合物 (1.0g),将混合物搅拌 3h。过滤并将滤液真空浓缩获得油状物,将其经硅胶色谱纯化 (30-70% EtOAc/ 己烷),获得 335mg 酰胺 326(76% 收率)。

[1434] 步骤 F

[1435]

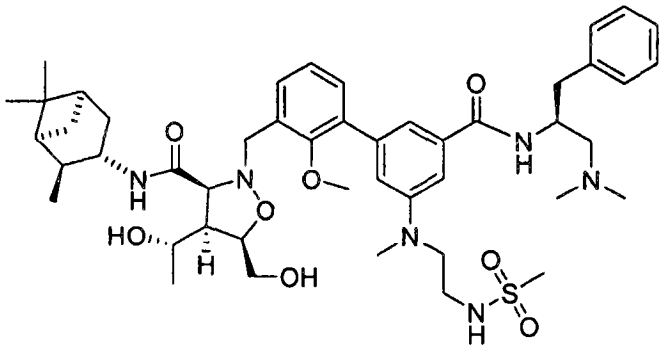


326 321

[1436] 将酰胺 326(25mg,0.045mmol,1eq)、3-(二甲基氨基)-5-(苯乙基氨基甲酰基) 苯基硼酸 (17mg,0.054mmol,1.2eq)、$Pd(OAc)_2$(1.0mg,0.0045mmol,0.1eq)、碳酸钾 (25mg, 0.18mmol,4eq) 和 S-Phos(Kevin W.Anderson 和 Stephen L.Buchwald, Angew.Chem.Int. Ed.2005,44,2-6)(4.7mg,0.009mmol,0.2eq) 溶于四氢呋喃 (1mL) 和水 (0.5mL)。将混合物充入氩气,于 50℃搅拌 5h。反应混合物用 EtOAc(20mL) 和水 (10mL) 稀释,分层。有机层用盐水 (10mL) 洗涤,硫酸钠干燥,真空浓缩。粗品残留物经 HPLC 纯化 (乙腈 /30mM 碳酸氢铵水溶液),获得 9mg 联苯 321(30% 收率),为白色泡沫状物。MS(ESI(+))m/e 747.5($M+H^+$)。

[1437] 实施例 123

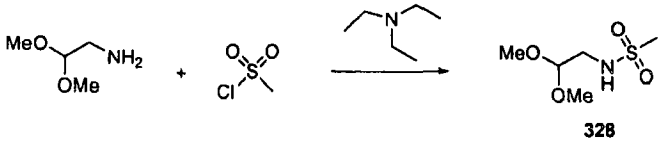
[1438]



327

[1439] 步骤 A

[1440]



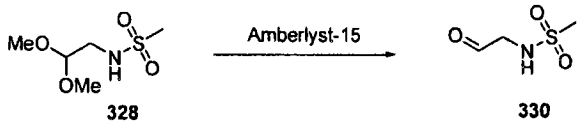
328

[1441] 于 0℃、在氩气环境下,向氨基乙醛二甲缩醛 (3.5g,33.3mmol,1eq) 的 DCM(8mL) 溶液中加入三乙胺 (9.28mL,66.6mmol,2eq),随后加入甲磺酰氯 (3.89mL,49.9mmol,1.5eq)。将获得的混合物于 0℃搅拌 15 分钟。将反应物用 DCM 稀释 (20mL),采用饱和的碳酸氢钠溶

液 (20mL) 洗涤。水层用 DCM 萃取 (2×20mL)。合并的有机层经硫酸镁干燥，过滤并真空浓缩。获得为黄色油状物的化合物 328，它无需另外纯化可以直接使用。

[1442] 步骤 B

[1443]

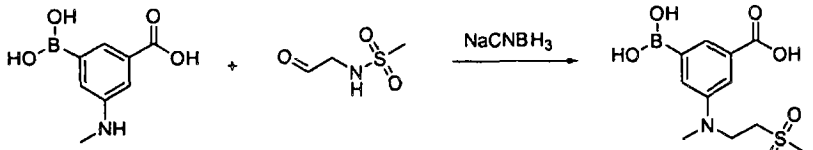


328 330

[1444] 向 328(3.0g,16.4mmol,1eq) 的丙酮：水 (1 ： 1,4mL) 溶液中加入 Amberlyst-15 树脂 (3.0g)。将获得的混合物搅拌 3h。将该混悬液通过硅藻土过滤并真空浓缩。获得为黄色油状物的化合物 330，它无需另外纯化可以直接使用。

[1445] 步骤 C

[1446]

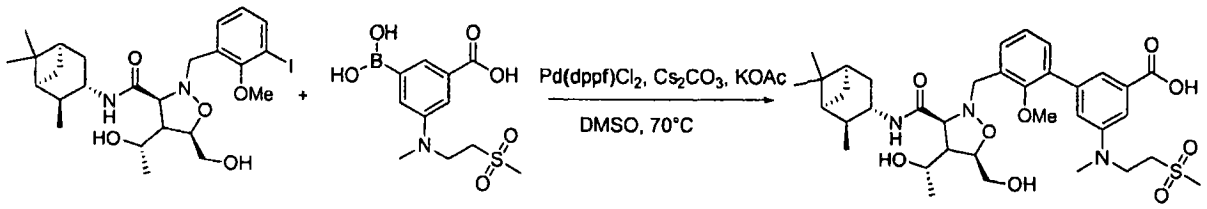


330 331

[1447] 向硼酸 (90mg,0.462mmol,1eq) 的 THF(2mL) 溶液中加入 330(158mg,1.154mmol,2.5eq) 的 MeOH(1mL) 溶液，随后加入乙酸 (52.8μL,0.923mmol,2.0eq) 和氰基硼氢化钠 (145mg,2.308mmol,5.0eq)。将获得的混合物搅拌 30 分钟。反应混合物用 EtOAc 稀释 (10mL)，用盐水淬灭。水层采用 1N HCl 酸化至 pH 3，用 EtOAc 萃取 (3×20mL)。合并的有机层经硫酸镁干燥，过滤并真空浓缩获得黄色油状物。该油状物经硅胶色谱纯化 (2-7% MeOH/DCM，含有 0.5% 乙酸)，获得 94mg 的 331。收率 64.4%。MS(ESI(+))m/z 317.24$(M+H)^+$。

[1448] 步骤 D

[1449]

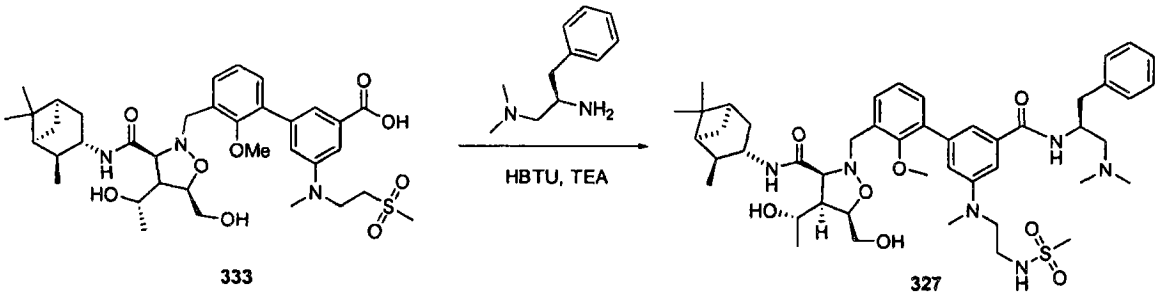


331 333

[1450] 将芳基碘化物 (140mg,0.245mmol,1eq)、331(85mg,0.269mmol,1.1eq)、碳酸铯 (159mg,0.489mmol,2eq) 和乙酸钾 (24mg,0.245mmol,1eq) 的 DMSO(3mL) 溶液通过充入氩气脱气 10 分钟。随后加入 Pd(dppf)Cl_2(35.8mg,0.049mmol,0.2eq)，向烧瓶中充入氩气。将混合物于 70℃ 加热 4h。向反应混合物中加入盐水 (10mL)，采用 1N HCl 酸化直到水层 pH 达到 3，用 EtOAc 萃取 (3×20mL)。合并的有机层经硫酸镁干燥，过滤并真空浓缩获得褐色油状物。油状物经硅胶色谱纯化 (0-15% MeOH/EtOAc)，获得 110mg 的 333。收率 62.7%。MS(ESI(+))m/z717.44$(M+H)^+$。

[1451] 步骤 E

[1452]

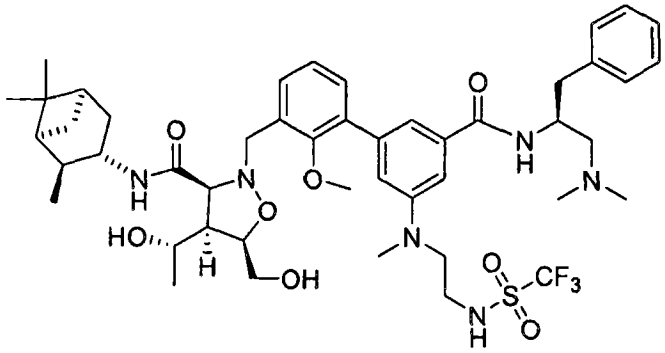


333 327

[1453] 向 333(30mg,0.04mmol,1eq) 的 DMF(1mL) 溶液中加入 HBTU(19mg,0.05mmol,1.2eq) 和 (S)-N^1,N^1- 二甲基 -3- 苯基丙烷 -1,2- 二胺 (15mg,0.08mmol,2eq),随后加入 TEA(17μL,0.12mmol,3eq)。于室温下搅拌 30 分钟后,将混合物用乙酸乙酯稀释 (10mL),用盐水 (3×10mL) 洗涤。有机层经硫酸镁干燥,过滤并真空浓缩。产物经 HPLC 纯化获得 11mg 的 327。收率 30%。MS(ESI(+))m/z 877.72M^+。

[1454] 实施例 124

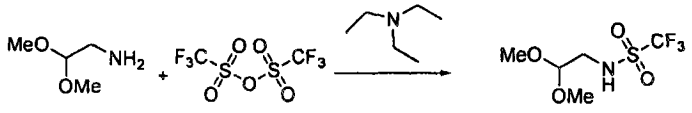
[1455]



334

[1456] 步骤 A

[1457]

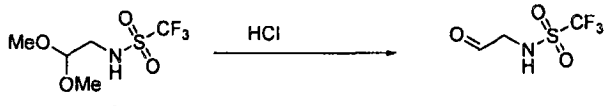


335

[1458] 于 0℃、氩气环境下,向氨基乙醛二甲缩醛 (1.0g,9.51mmol,1eq) 的 DCM(10mL) 溶液中加入三乙胺 (2.64mL,19.02mmol,2eq),随后滴加三氟甲磺酸酐 (2.40mL,14.27mmol,1.5eq)。将获得的混合物于 0℃搅拌 1h。将反应物用 DCM 稀释 (10mL),用饱和的氯化铵溶液 (20mL) 洗涤。水层用 DCM 萃取 (2×20mL)。合并的有机层经硫酸镁干燥,过滤并真空浓缩。获得为浅黄色油状物的化合物 335,无需另外纯化可以直接使用。

[1459] 步骤 B

[1460]

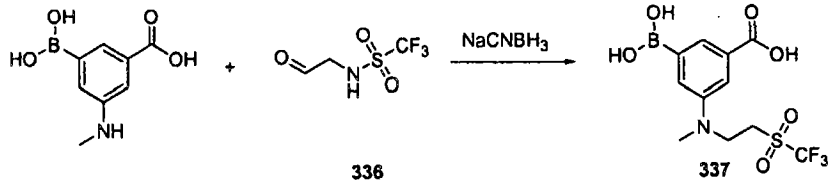


335 336

[1461] 将 1N HCl(1mL) 加至 2,2-(二甲氧基乙基) 三氟甲磺酰胺 (500mg,2.1mmol,1eq) 中,将获得的混合物于 100℃加热 2h。将溶液抽空至干,获得为黄色油状物的 336,它无需另外纯化可以直接使用。

[1462] 步骤 C

[1463]

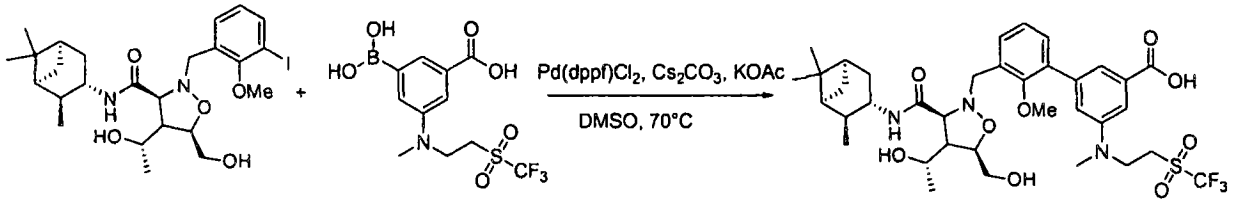


336 337

[1464] 向硼酸 (60mg,0.31mmol,1eq) 的 THF(2mL) 溶液中加入醛 336(147mg,0.77mmol,2.5eq) 的 MeOH(1mL) 溶液，随后加入乙酸 (35μL,0.62mmol,2.0eq) 和氰基硼氢化钠 (97mg,1.54mmol,5.0eq)。将获得的混合物搅拌 30 分钟。反应混合物用 EtOAc 稀释 (10mL)，用盐水淬灭。水相采用 1N HCl 酸化至 pH3，用 EtOAc 萃取 (3×20mL)。合并的有机层经硫酸镁干燥，过滤并真空浓缩获得黄色油状物。该油状物经硅胶色谱纯化 (2-10% MeOH/DCM，含有 0.5% 乙酸)，获得 64mg 的 337。收率 56.2%。MS(ESI(+))m/z 371.22$(M+H)^+$。

[1465] 步骤 D

[1466]

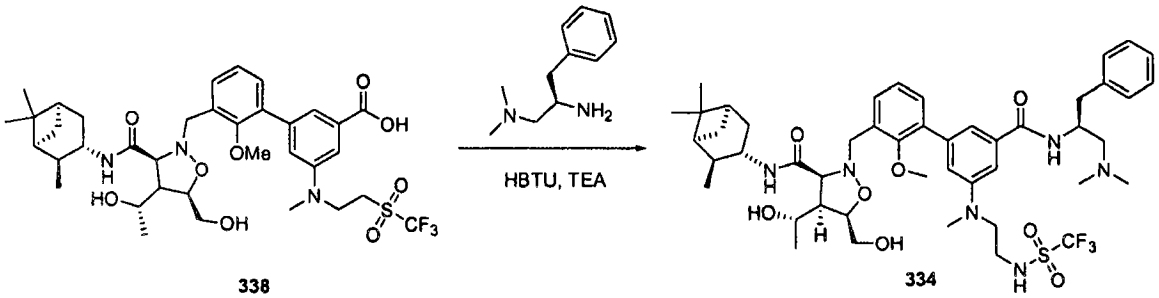


337 338

[1467] 将芳基碘化物 (90mg,0.157mmol,1eq)、硼酸 337(64mg,0.173mmol,1.1eq)、碳酸铯 (102mg,0.314mmol,2eq) 和乙酸钾 (15mg,0.157mmol,1eq) 的 DMSO(2mL) 溶液通过充入氩气脱气 10 分钟。然后加入 $Pd(dppf)Cl_2$(23mg,0.031mmol,0.2eq)，向烧瓶中充入氩气。将混合物于 70℃加热 4h。向反应混合物中加入盐水 (10mL)，采用 1N HCl 酸化直到水相 pH 达到 3，用 EtOAc 萃取 (3×20mL)。合并的有机层经硫酸镁干燥，过滤并真空浓缩获得褐色油状物。该油状物经硅胶色谱纯化 (0-15% MeOH/EtOAc) 获得 55mg 的 338。收率 44.6%。MS(ESI(+))m/z771.45$(M+H)^+$。

[1468] 步骤 E

[1469]



338 334

[1470] 向 338(55mg,0.071mmol,1eq) 的 DMF(1mL) 溶液中加入 HBTU(32.5mg,0.086mmol,1.2eq) 和 (S)-N^1, N^1- 二甲基 -3- 苯基丙烷 -1,2- 二胺 (25mg,0.143mmol,2eq)，随后加入 TEA(30μL,0.213mmol,3eq)。于室温下搅拌 30 分钟后，将混合物用乙酸乙酯稀释 (10mL)，用盐水洗涤 (3×10mL)。有机层经硫酸镁干燥，过滤并真空浓缩。产物经 HPLC 纯化获得 16mg 的 334。收率 24%。MS(ESI(+))m/z 931.61M^+。

[1471] 实施例 125

[1472] 下面列出了本发明各种化合物的 Bcl-2 和 Bcl-xL 结合亲合力分析数据。注意：“＊＊＊＊”表示其 K_i ＜ 1nM,“＊＊＊”表示其 K_i 为 1-5nM,“＊＊”表示其 K_i 为 5-9,“＊”表示其 K_i 为＞ 9nM。注意 :“++++”表示其 K_i ＜ 1μM,“+++”表示其 K_i 为 1-5μM,“++”表示其 K_i 为 5-10μM,“+”表示其 K_i ＞ 10μM。

[1473]

化合物	Bcl2	Bcl-Xl	化合物	Bcl2	Bcl-Xl	化合物	Bcl2	Bcl-Xl
1	****	††††	84	*	†	240	****	†††
12	**	††	85	*	††	247	****	††††
15	****	††††	86	*	†	251	****	††††
23	****	††††	87	*	†	252	****	†††
24	****	††††	91	*	†	253	****	††††
25	****	††††	92	*	†	255	****	††††
26	****	††††	93	*	†	256	****	††††
33	****	††††	94	***	†	257	****	††††
34	****	††††	95	**	††	258	****	††††
35	****	††††	96	**	††	259	****	†††
36	****	††††	97	*	†	260	***	††††
37	****	††††	98	*	††	262	**	†††
38	****	†	99	*	†	263	****	††††
53	***	†	100	****	†††	264	****	††††
54	***	†	111	****	††††	265	****	††††
55	****	†††	112	****	††††	267	****	†††
60	****	†††	113	****	††††	268	***	†††
61	****	††††	114	****	††††	269	****	††††
62	****	††	115	****	††††	270	***	†††
63	****	††	126	****	††††	271	****	††††
64	****	†	127	****	††††	272	****	†††

[1474]

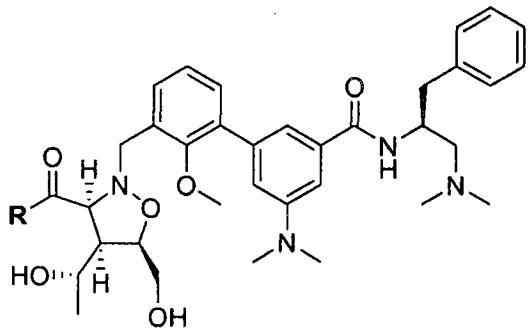
65	****	†	136	****	††††	274	****	†††
66	****	††	143	****	††††	285	****	††††
67	****	††	144	****	††††	290	****	††††
68	****	††††	151	****	††††	296	****	††††
69	**	†	152	****	††††	299	****	††††
70	***	†	160	****	††††	302	****	†††
71	*	†††	165	****	††††	306	****	††††
72	****	††††	170	***	†††	308	****	††††
73	****	††††	176	***	†††	309	****	††††
74	*	††	182	****	††††	310	****	††††
75	**	†††	183	***	†††	311	****	††††
76	**	†	193	***	†††	312	****	††††
77	**	†††	196	****	††††	313	****	††††
78	*	††	202	****	††††	314	****	††††
79	*	††	206	****	††††	315	****	††††
80	**	††	213	****	†	316	****	††††
81	*	†	218	****	†††	320	****	††††
82	*	†	219	***	†††	321	*	††
83	*	†	230	****	††††	295-胺	****	††††

[1475] 引入参考

[1476] 本文中所列举的所有美国专利、美国专利申请和 PCT 专利申请都在此被引入作为参考。

[1477] 等同方案

[1478] 本领域技术人员将意识到或者能够在不进行非常规实验的情况下确定本文所公开的本发明特定实施方案的许多等同方案。该类等同方案也被包括在下面权利要求书的范围中。



R=

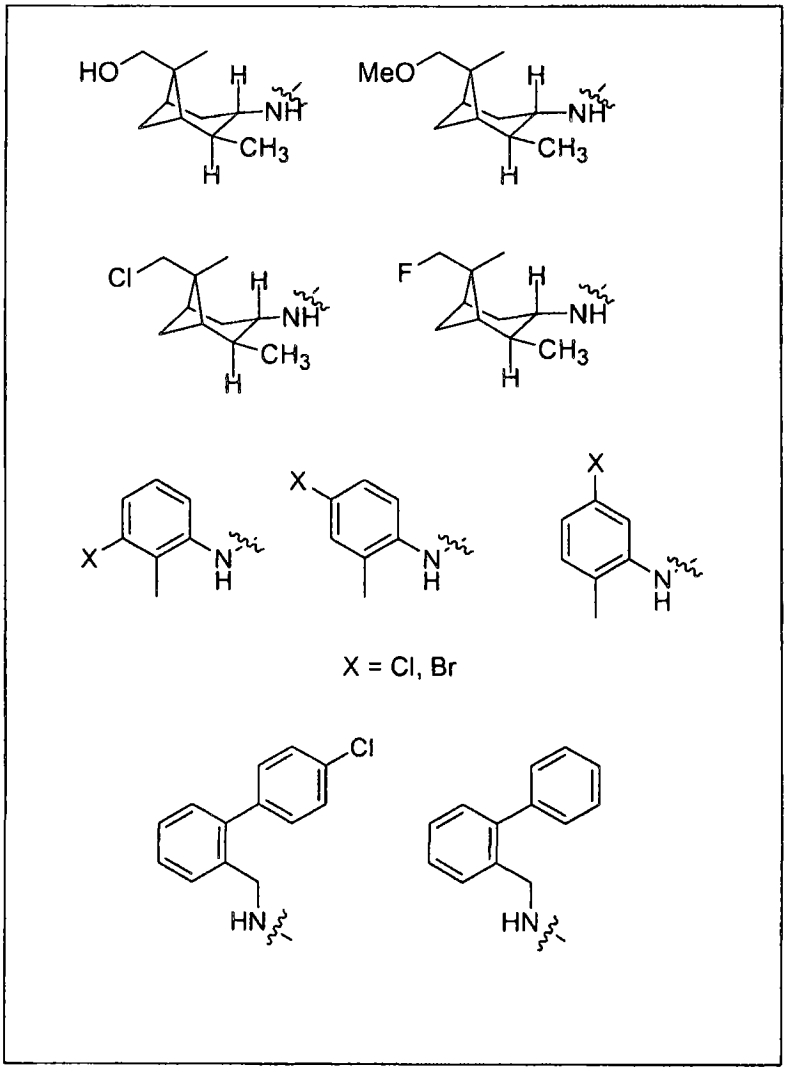
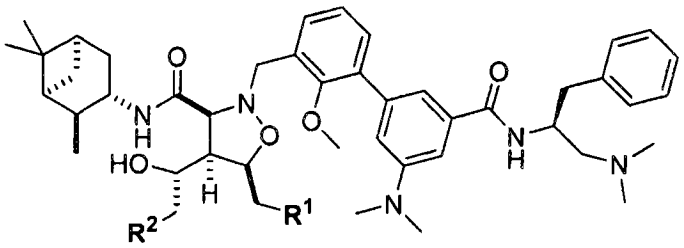
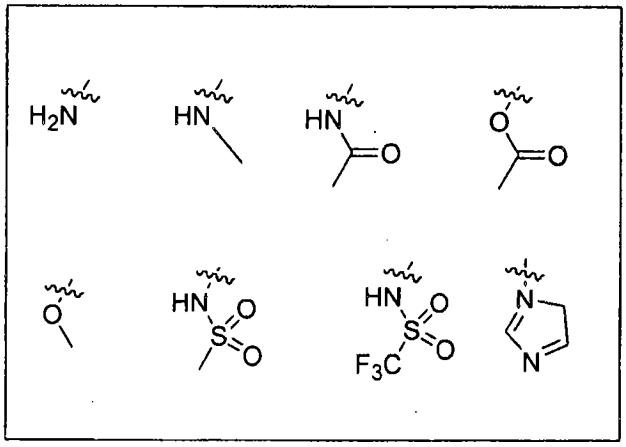


图 1



R^1 =



R^2 =

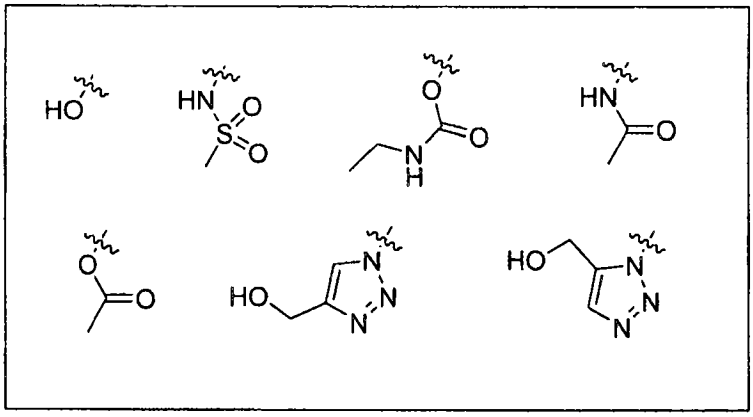


图 2

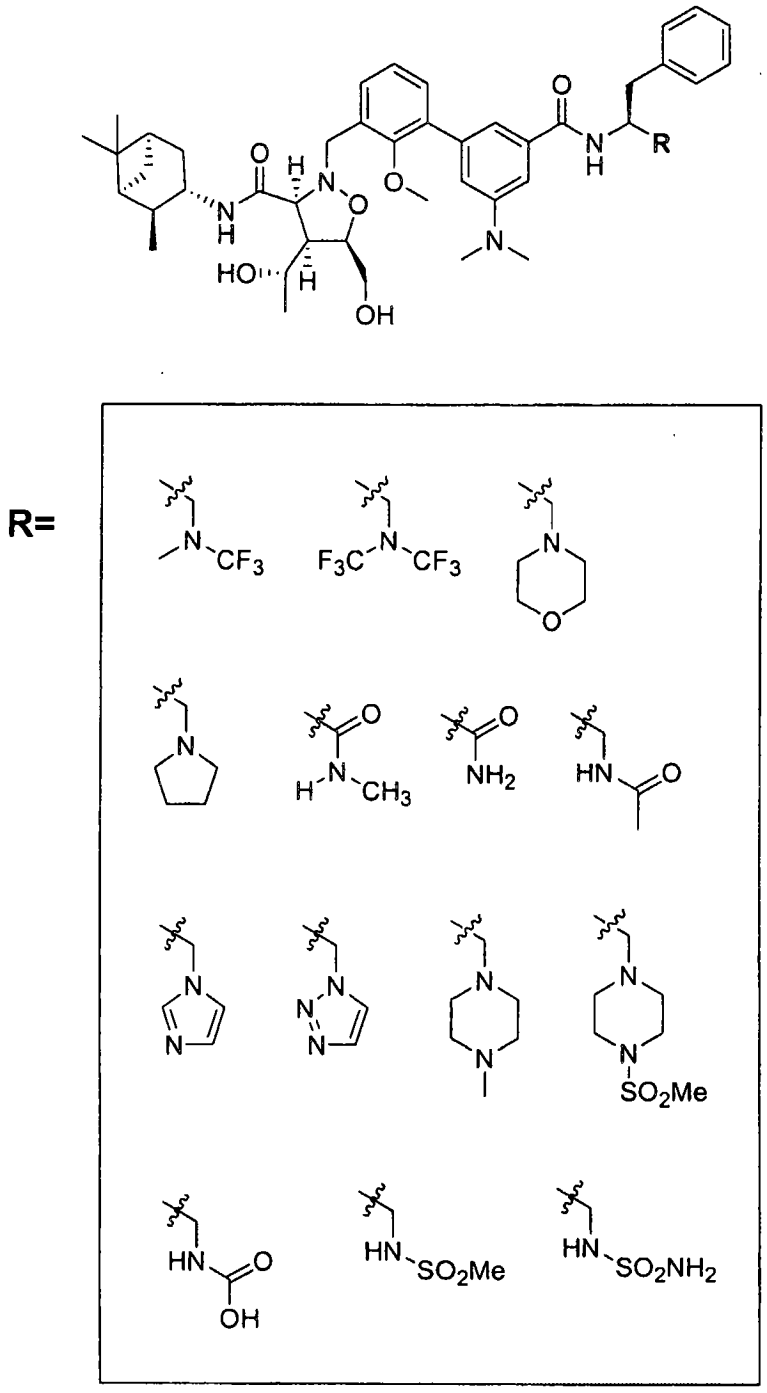
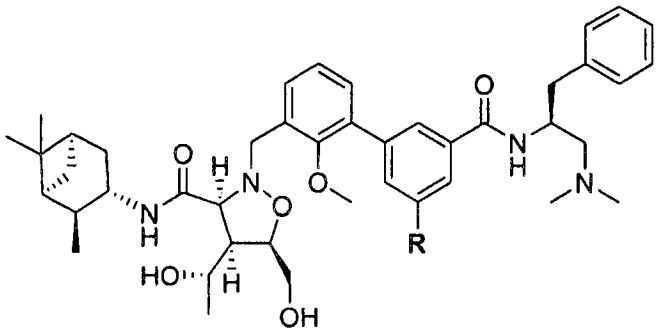


图 3


O
H
N
O
N
H
HO
H
OH
O
N
H
N
O
R

R=

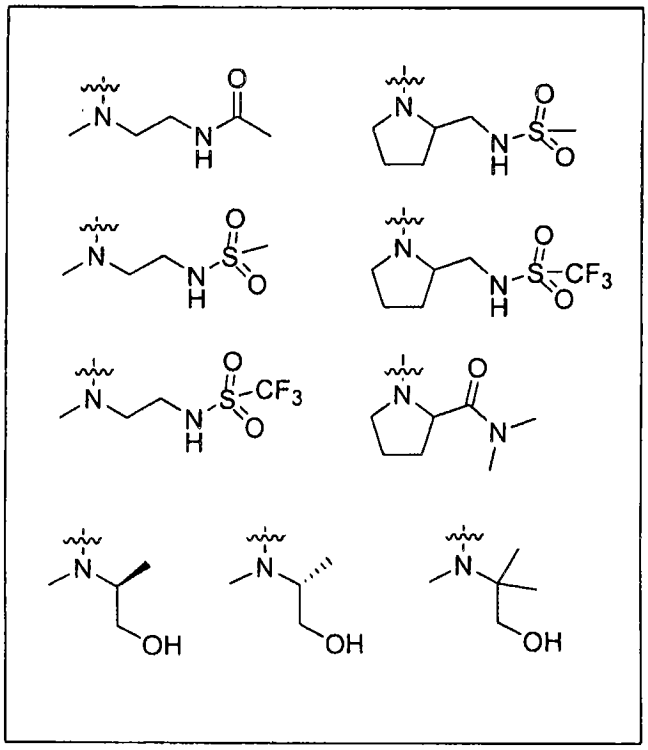

N
O
N
H
N
O
S
O
N
H
N
O
S
O
O
N
H
N
O
S
O
CF3
N
O
S
O
CF3
N
H
N
O
N
N
OH
N
OH
N
OH

图 4

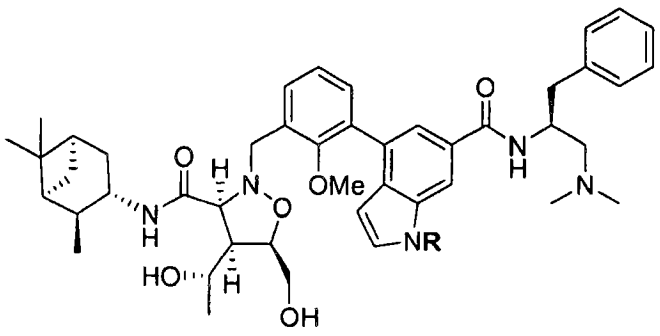
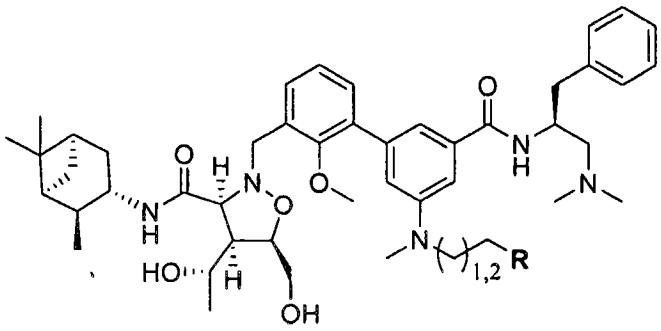

O
H
N
O
N
H
HO
H
OH
OMe
O
N
H
N
NR

图 5

R = H、CH_3 或 $(CH_2)_2OH$



R=

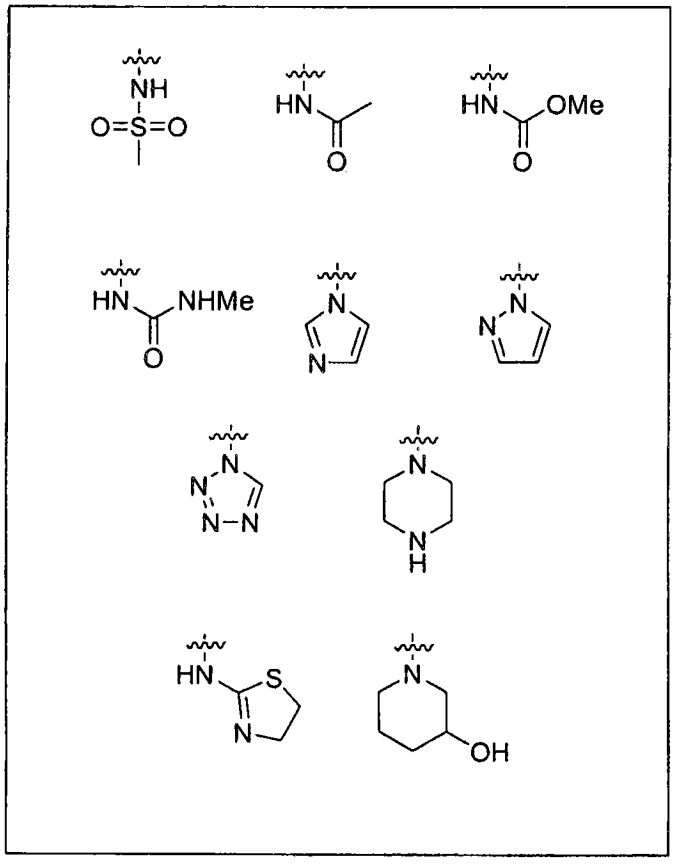


图 6