



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I875118 B

(45)公告日：中華民國 114 (2025) 年 03 月 01 日

(21)申請案號：112129621

(22)申請日：中華民國 107 (2018) 年 04 月 27 日

(51)Int. Cl. : **C07D515/22 (2006.01)** **A61K31/4995(2006.01)**
A61P35/00 (2006.01) **A61K31/435 (2006.01)**
A61K31/357 (2006.01) **A61K31/495 (2006.01)**
A61K31/34 (2006.01) **A61K31/40 (2006.01)**

(30)優先權：2017/04/27 歐洲專利局 17382228.9
2017/07/26 歐洲專利局 17382497.0

(71)申請人：西班牙商瑪製藥股份有限公司 (西班牙) PHARMA MAR, S.A. (ES)
西班牙

(72)發明人：迪 卡門 克維斯 瑪契恩提 瑪麗亞 DEL CARMEN CUEVAS MARCHANTE,
MARIA (ES)；法蘭賽史契 索羅所 安德斯 FRANCESCH SOLLOSO, ANDRES
(ES)；馬提奈茲 巴拉撒 維蘭提恩 MARTINEZ BARRASA, VALENTIN (ES)

(74)代理人：閻啓泰；林景郁

(56)參考文獻：

WO 03/014127A1

WO 2011/147828A1

審查人員：江盈盈

申請專利範圍項數：39 項 圖式數：67 共 282 頁

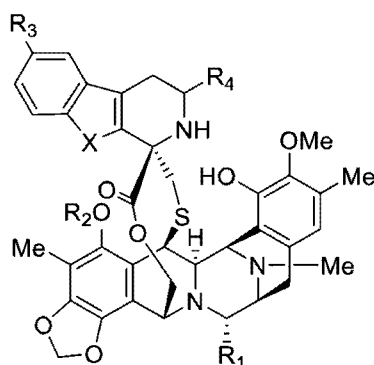
(54)名稱

抗腫瘤化合物

(57)摘要

一種通式 I 的化合物，用於癌症的治療，其中 X、R₁-R₄ 採用不同的含義。

A compound of general formula I, wherein X, R₁-R₄ take various meanings, for use in the treatment of cancer.



I

指定代表圖：

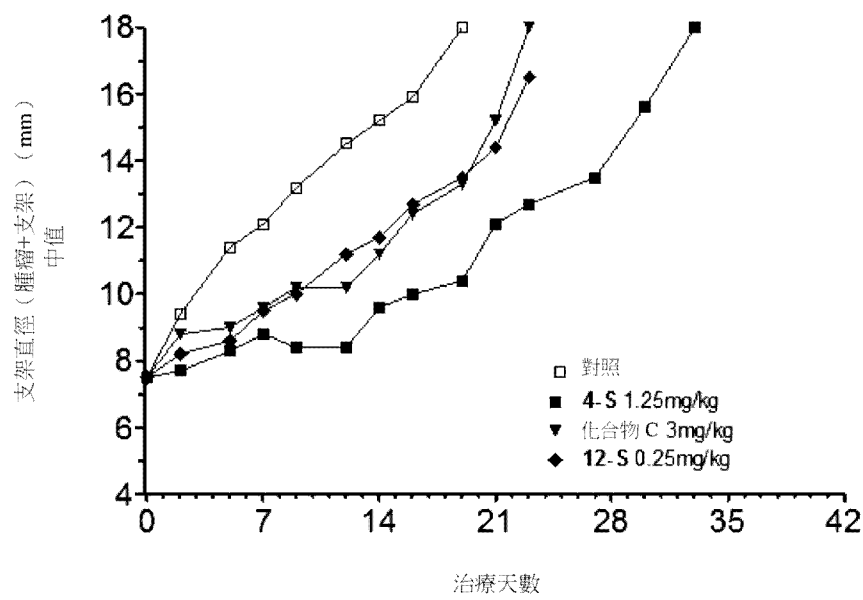
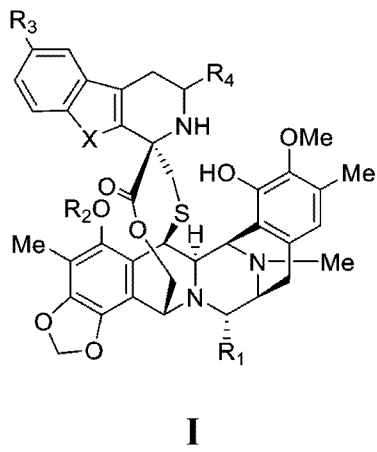


圖1

特徵化學式：





I875118

【發明摘要】

【中文發明名稱】 抗腫瘤化合物

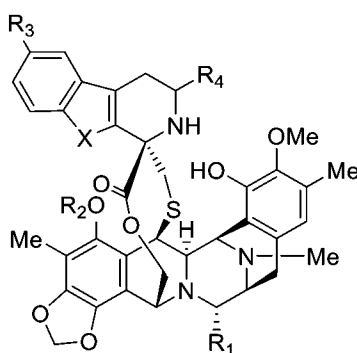
【英文發明名稱】 ANTITUMORAL COMPOUNDS

【中文】

一種通式I的化合物，用於癌症的治療，其中X、R₁-R₄採用不同的含義。

【英文】

A compound of general formula **I**, wherein X, R₁-R₄ take various meanings, for use in the treatment of cancer.

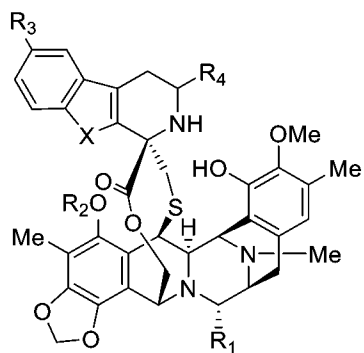
**I**

【指定代表圖】 圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



I

【發明說明書】

【中文發明名稱】 抗腫瘤化合物

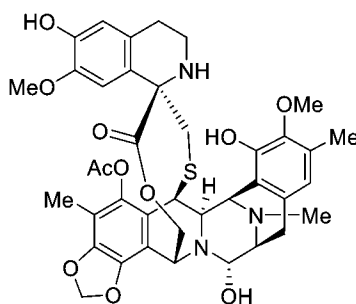
【英文發明名稱】 ANTITUMORAL COMPOUNDS

【技術領域】

【0001】 本發明涉及海鞘素，特別是海鞘素736 (ET-736)的合成類似物，含有它們的藥物組合物，它們的製備方法和它們作為抗腫瘤劑的用途。

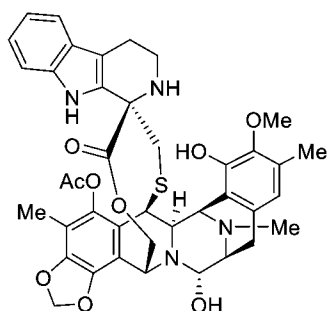
【先前技術】

【0002】 海鞘素是從海洋被囊動物-紅樹海鞘(*Ecteinascidia turbinata*)中分離出來的非常有效的抗腫瘤劑。其中一種化合物ET-743具有下式：



根據國際非專屬藥名(INN)，該化合物被用作抗癌藥物曲貝替定 (trabectedin)，用於在用蒽環類藥物和異環磷醯胺 (ifosfamide) 治療失敗或不適合接受這些藥物後來治療罹患晚期和轉移性軟組織肉瘤(STS)的患者，以及用於與聚乙二醇化脂質體多柔比星 (doxorubicin) 一起來治療復發性鉑敏感卵巢癌。

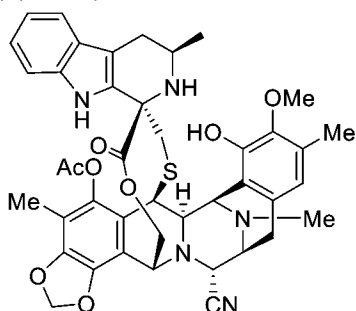
【0003】 海鞘素 736(ET-736)最早是由Rinehart發現的，其特徵是四氫-β-吡啶單元取代了更常見於從天然來源分離出的海鞘素化合物中的四氫異喹啉單元；參見例如Sakai等人的*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*，1992，vol.89，11456-11460。



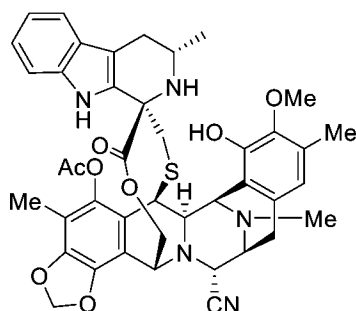
ET-736

【0004】 美國專利第**5,149,804**號描述了從加勒比海被囊動物紅樹海鞘（*Ecteinascidia turbinata*）中分離出來的海鞘素736(ET-736)及其結構。ET-736以極低的濃度在體內保護小鼠免受P388淋巴瘤、B16黑素瘤和Lewis肺癌的侵害。

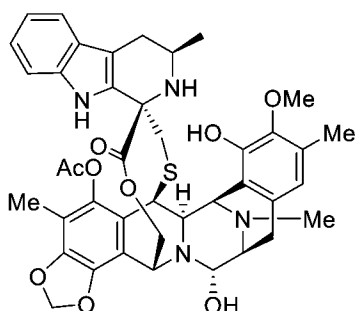
【0005】 **WO03014127**描述了ET-736的幾種合成類似物及其對腫瘤細胞的細胞毒性活性。具體而言，**WO03014127**描述了化合物**A**至**D**連同其對一組癌細胞系的細胞毒性活性。



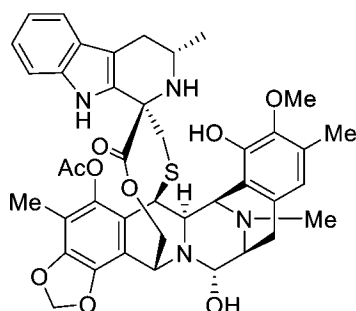
A



B

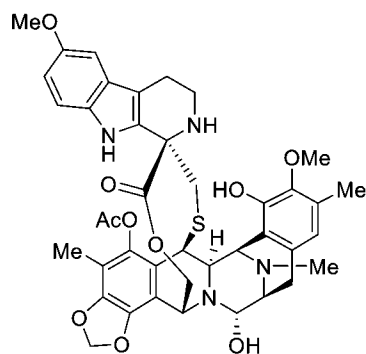


C



D

【0006】 該專利申請中描述的另一種化合物**PM01183**目前正處於治療癌症的臨床試驗中。**PM01183**具有以下化學結構：

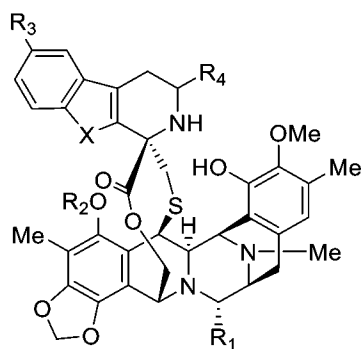


【0007】 **PM01183**已經證實對固體和非固體腫瘤細胞系具有高度有效的體外活性，並且對小鼠體內的幾種異種移植人類腫瘤細胞系（如乳腺癌，腎癌和卵巢癌）具有顯著的體內活性。**PM01183**通過DNA小溝中的鳥嘌呤的共價修飾發揮其抗癌作用，最終在癌細胞中產生DNA雙鏈斷裂，S期阻滯和凋亡。

【0008】 儘管在化療臨床應用中取得了積極成果，但在海鞘素化合物領域中對確定具有最佳活性特徵、對腫瘤的選擇性、降低的全身毒性和/或改善的藥代動力學性質的新化合物的研究仍是開放的。

【發明內容】

【0009】 在本發明的第一方面中，提供了式**I**化合物或其藥學上可接受的鹽或酯：



I

其中：

X是-NH-或-O-；

R₁是-OH或-CN；

R₂是-C(=O)R^a基團；

R₃是氫或-OR^b基團；

R₄選自氫、-CH₂OH、-CH₂OC(=O)R^c、-CH₂NH₂和-CH₂NHProt^{NH}；

R^a選自氫、經取代或未經取代的C₁-C₁₂烷基、經取代或未經取代的C₂-C₁₂烯基以及經取代或未經取代的C₂-C₁₂炔基；

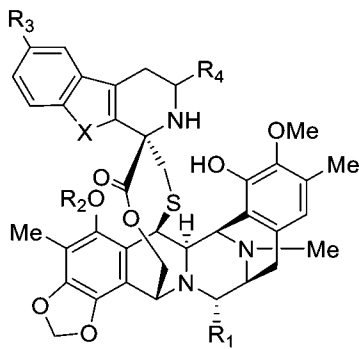
R^b選自經取代或未經取代的C₁-C₁₂烷基、經取代或未經取代的C₂-C₁₂烯基以及經取代或未經取代的C₂-C₁₂炔基；

R^c選自經取代或未經取代的C₁-C₁₂烷基、經取代或未經取代的C₂-C₁₂烯基以及經取代或未經取代的C₂-C₁₂炔基；和

Prot^{NH}是胺基保護基，

條件是當R₄是氫時，則X是-O-。

【0010】 還提供了式IC化合物或其藥學上可接受的鹽或酯：



IC

其中：

X是-NH-；

R₁是-OH或-CN；

R₂是-C(=O)R^a基團；

R₃是氫或-OR^b基團；

R₄選自-CH₂OH、-CH₂O-(C=O)R^c、-CH₂NH₂和-CH₂NHProt^{NH}；

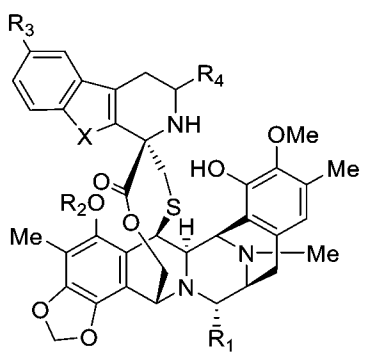
R^a 選自氫、經取代或未經取代的 C_1 - C_{12} 烷基、經取代或未經取代的 C_2 - C_{12} 烯基以及經取代或未經取代的 C_2 - C_{12} 炔基；

R^b 選自經取代或未經取代的 C_1 - C_{12} 烷基、經取代或未經取代的 C_2 - C_{12} 烯基以及經取代或未經取代的 C_2 - C_{12} 炔基；

R^c 選自經取代或未經取代的 C_1 - C_{12} 烷基、經取代或未經取代的 C_2 - C_{12} 烯基以及經取代或未經取代的 C_2 - C_{12} 炔基；和

$Prot^{NH}$ 是胺基保護基。

【0011】 還提供了式ID的化合物或其藥學上可接受的鹽或酯：



ID

其中：

X是-O-；

R_1 是-OH或-CN；

R_2 是-C(=O) R^a 基團；

R_3 是氫或-OR b 基團；

R_4 選自氫、-CH₂OH、-CH₂O-(C=O) R^c 、-CH₂NH₂和-CH₂NHProt^{NH}；

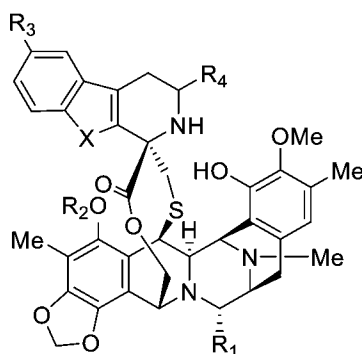
R^a 選自氫、經取代或未經取代的 C_1 - C_{12} 烷基、經取代或未經取代的 C_2 - C_{12} 烯基以及經取代或未經取代的 C_2 - C_{12} 炔基；

R^b 選自經取代或未經取代的 C_1 - C_{12} 烷基、經取代或未經取代的 C_2 - C_{12} 烯基以及經取代或未經取代的 C_2 - C_{12} 炔基；

R^c 選自經取代或未經取代的 C_1 - C_{12} 烷基、經取代或未經取代的 C_2 - C_{12} 烯基以及經取代或未經取代的 C_2 - C_{12} 炔基；和

$Prot^{NH}$ 是胺基保護基。

【0012】 還提供了式**IE**化合物或其藥學上可接受的鹽或酯：



IE

其中：

X是-NH-或-O-；

R_1 是-OH或-CN；

R_2 是-C(=O) R^a 基團；

R_3 是氫或-OR^b基團；

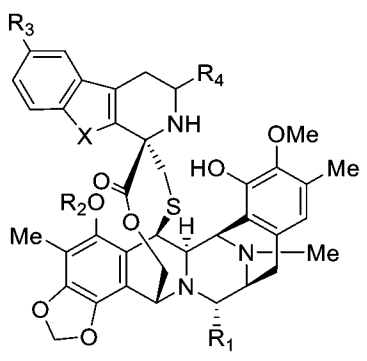
R_4 選自-CH₂NH₂和-CH₂NHProt^{NH}；

R^a 選自氫、經取代或未經取代的 C_1 - C_{12} 烷基、經取代或未經取代的 C_2 - C_{12} 烯基以及經取代或未經取代的 C_2 - C_{12} 炔基；

R^b 選自經取代或未經取代的 C_1 - C_{12} 烷基、經取代或未經取代的 C_2 - C_{12} 烯基以及經取代或未經取代的 C_2 - C_{12} 炔基；和

$Prot^{NH}$ 是胺基保護基。

【0013】 還提供了式**IA**化合物或其藥學上可接受的鹽或酯：



IA

其中：

X是-NH-或-O-；

R₁是-OH或-CN；

R₂是-C(=O)R^a基團；

R₃是氫；

R₄選自氫、-CH₂OH、CH₂O-(C=O)R^c、-CH₂NH₂和CH₂NHProt^{NH}；

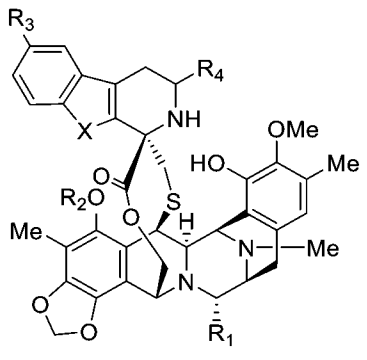
R^a選自氫、經取代或未經取代的C₁-C₁₂烷基、經取代或未經取代的C₂-C₁₂烯基以及經取代或未經取代的C₂-C₁₂炔基；

R^c選自經取代或未經取代的C₁-C₁₂烷基、經取代或未經取代的C₂-C₁₂烯基以及經取代或未經取代的C₂-C₁₂炔基；和

Prot^{NH}是胺基保護基；

條件是當R₄是氫時，則X是-O-。

【0014】 還提供了式IB化合物或其藥學上可接受的鹽或酯：



IB

其中：

X是-NH-或-O-；

R₁是-OH或-CN；

R₂是-C(=O)R^a基團；

R₃是-OR^b基團；

R₄選自氫、-CH₂OH、-CH₂O-(C=O)R^c、-CH₂NH₂和-CH₂NHProt^{NH}；

R^a選自氫、經取代或未經取代的C₁-C₁₂烷基、經取代或未經取代的C₂-C₁₂烯基以及經取代或未經取代的C₂-C₁₂炔基；

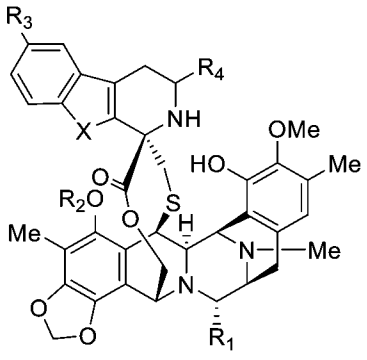
R^b選自經取代或未經取代的C₁-C₁₂烷基、經取代或未經取代的C₂-C₁₂烯基以及經取代或未經取代的C₂-C₁₂炔基；

R^c選自經取代或未經取代的C₁-C₁₂烷基、經取代或未經取代的C₂-C₁₂烯基以及經取代或未經取代的C₂-C₁₂炔基；和

Prot^{NH}是胺基保護基；

條件是當R₄是氫時，則X是-O-。

【0015】 還提供了式IF化合物或其藥學上可接受的鹽或酯：



IF

其中：

X是-NH-或-O-；

R₁是-OH；

R₂是-C(=O)R^a基團；

R₃是氫或-OR^b基團；

R₄選自氫、-CH₂OH、-CH₂O-(C=O)R^c、-CH₂NH₂和-CH₂NHProt^{NH}；

R^a選自氫、經取代或未經取代的C₁-C₁₂烷基、經取代或未經取代的C₂-C₁₂烯基以及經取代或未經取代的C₂-C₁₂炔基；

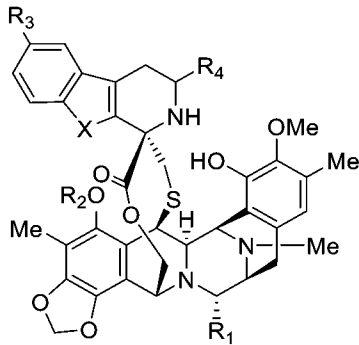
R^b選自經取代或未經取代的C₁-C₁₂烷基、經取代或未經取代的C₂-C₁₂烯基以及經取代或未經取代的C₂-C₁₂炔基；

R^c選自經取代或未經取代的C₁-C₁₂烷基、經取代或未經取代的C₂-C₁₂烯基以及經取代或未經取代的C₂-C₁₂炔基；和

Prot^{NH}是胺基保護基，

條件是當R₄是氫時，則X是-O-。

【0016】 還提供了式IG化合物或其藥學上可接受的鹽或酯：



IG

其中：

X是-NH-或-O-；

R₁是-OH或-CN；

R₂是乙醯基；

R₃是氫或-OR^b基團；

R₄選自氫、-CH₂OH、CH₂OC(=O)R^c、-CH₂NH₂和-CH₂NHProt^{NH}；

R^b選自經取代或未經取代的C₁-C₁₂烷基、經取代或未經取代的C₂-C₁₂烯基以及經取代或未經取代的C₂-C₁₂炔基；

R^c選自經取代或未經取代的C₁-C₁₂烷基、經取代或未經取代的C₂-C₁₂烯基以及經取代或未經取代的C₂-C₁₂炔基；

Prot^{NH}是胺基保護基，

條件是當R₄是氫時，則X是-O-。

【0017】 在本發明的另一方面，提供了一種藥物組合物，其包含根據本發明的化合物和藥學上可接受的載劑。

【0018】 在本發明的又一方面，提供了包含根據本發明的藥物組合物的劑型。

【0019】 在本發明的又一方面，提供了用作藥物的根據本發明的化合物、藥物組合物或劑型。

【0020】 在本發明的又一方面，提供了用於治療癌症的根據本發明的化合物、藥物組合物或劑型。

【0021】 在本發明的又一方面，提供了根據本發明的化合物、藥物組合物或劑型在製備用於治療癌症的藥物中的用途。

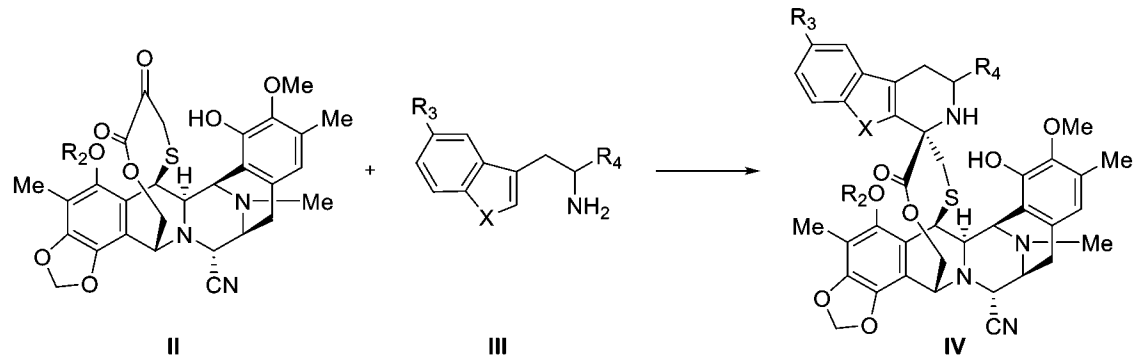
【0022】 在本發明的又一方面，提供了用於預防或治療癌症的方法，其包括將有效量的根據本發明的化合物施用至、將有效量的根據本發明的藥物組合物施用至或將有效量的根據本發明的劑型施用至需要其的患者，特別是人類。

【0023】 在本發明的又一方面，提供了根據本發明的化合物用於治療癌症或用於製備較佳用於治療癌症的藥物的用途。

【0024】 在本發明的又一方面，提供了一種套組（kit），其包含治療有效量的根據本發明的化合物和藥學上可接受的載劑。該套組用於治療癌症。

【0025】 在本發明的又一方面，提供了用於獲得式**I**化合物或其藥學上可接受的鹽或酯、式**IA**化合物或其藥學上可接受的鹽或酯、式**IB**化合物或其藥學

上可接受的鹽或酯、式**IC**化合物或其藥學上可接受的鹽或酯、式**ID**化合物或其藥學上可接受的鹽或酯、式**IE**化合物或其藥學上可接受的鹽或酯、式**IF**化合物或其藥學上可接受的鹽或酯、式**IG**的化合物或其藥學上可接受的鹽或酯；包括使式**II**化合物與式**III**化合物反應得到式**IV**化合物的步驟：



其中(只要可能的取代基允許)：

X是-NH-或-O-；

R₂是-C(=O)R^a基團；

R₃是氫或-OR^b基團；

R₄選自氫、-CH₂OH、-CH₂OC(=O)R^c、-CH₂NH₂和-CH₂NHProt^{NH}；

R^a選自氫、經取代或未經取代的C₁-C₁₂烷基、經取代或未經取代的C₂-C₁₂烯基以及經取代或未經取代的C₂-C₁₂炔基；

R^b選自經取代或未經取代的C₁-C₁₂烷基、經取代或未經取代的C₂-C₁₂烯基以及經取代或未經取代的C₂-C₁₂炔基；

R^c選自經取代或未經取代的C₁-C₁₂烷基、經取代或未經取代的C₂-C₁₂烯基以及經取代或未經取代的C₂-C₁₂炔基；和

Prot^{NH}是胺基保護基；

條件是當R₄是氫時，則X是-O-。

該方法可包括用羥基取代式**IV**化合物中的氰基的進一步的步驟，得到式**I**、**IA**、**IB**、**IC**、**ID**、**IE**、**IF**或**IG**的化合物，其中R₁為OH。

【圖式簡單說明】

【0026】 [圖1.] 用安慰劑、化合物C、4-S和12-S處理的小鼠中HT1080腫瘤的腫瘤總直徑的評估。

【0027】 [圖2.] 用安慰劑、化合物C、4-S和12-S處理的小鼠中MDA-MB-231腫瘤的腫瘤體積的評估。

【0028】 [圖3.] 用安慰劑，化合物C、4-S和12-S處理的小鼠中H460腫瘤的腫瘤體積的評估。

【0029】 [圖4.] 用安慰劑，化合物C、4-S和12-S處理的小鼠中H526腫瘤的腫瘤體積的評估。

【0030】 [圖5.] 用安慰劑，化合物C、4-S和12-S處理的小鼠中H82腫瘤的腫瘤體積評估。

【0031】 [圖6.] 用安慰劑，化合物C、4-S和12-S處理的小鼠中A2780腫瘤的腫瘤體積的評估。

【0032】 [圖7.] 用安慰劑，化合物C、4-S和12-S處理的小鼠中HGC-27腫瘤的腫瘤體積的評估。

【0033】 [圖8.] 用安慰劑、PM01183和4-R處理的小鼠中HT1080腫瘤的腫瘤總直徑的評估。

【0034】 [圖9.] 用安慰劑、PM01183和化合物D處理的小鼠中HT1080腫瘤的腫瘤總直徑的評估。

【0035】 [圖10.] 用安慰劑、PM01183和4-R處理的小鼠中MDA-MB-231腫瘤的腫瘤體積的評估。

【0036】 [圖11.] 用安慰劑、PM01183和化合物D處理的小鼠中MDA-MB-231腫瘤的腫瘤體積的評估。

【0037】 [圖12.] 用安慰劑、PM01183和4-R處理的小鼠中H460腫瘤的腫

瘤體積的評估。

【0038】 [圖13.] 用安慰劑、PM01183和化合物D治療的小鼠中H460腫瘤的腫瘤體積的評估。

【0039】 [圖14.] 用安慰劑、PM01183和4-R處理的小鼠中A2780腫瘤的腫瘤體積的評估。

【0040】 [圖15.] 用安慰劑、PM01183和化合物D處理的小鼠中A2780腫瘤的腫瘤體積的評估。

【0041】 [圖16.] 用安慰劑、PM01183和4-R處理的小鼠中HGC-27腫瘤的腫瘤體積的評估。

【0042】 [圖17.] 用安慰劑、PM01183和化合物D處理的小鼠中HGC-27腫瘤的腫瘤體積的評估。

【0043】 [圖18.] 用安慰劑、化合物D和12-R處理的小鼠中HT1080腫瘤的腫瘤總直徑的評估。

【0044】 [圖19.] 用安慰劑、化合物D和12-R處理的小鼠中MDA-MB-231腫瘤的腫瘤體積的評估。

【0045】 [圖20.] 用安慰劑、化合物D和12-R處理的小鼠中H460腫瘤的腫瘤體積評估。

【0046】 [圖21.] 用安慰劑、化合物D和12-R處理的小鼠中H526腫瘤的腫瘤體積的評估。

【0047】 [圖22.] 用安慰劑、化合物D和12-R處理的小鼠中H82腫瘤的腫瘤體積的評估。

【0048】 [圖23.] 用安慰劑、化合物D和12-R處理的小鼠中A2780腫瘤的腫瘤體積的評估。

【0049】 [圖24.] 用安慰劑、化合物D和12-R治療的小鼠中HGC-27腫瘤的

腫瘤體積的評估。

【0050】 [圖25.] 用安慰劑、PM01183和19-S處理的小鼠中HT1080腫瘤的腫瘤總直徑的評估。

【0051】 [圖26.] 用安慰劑、PM01183和19-S治療的小鼠中MDA-MB-231腫瘤的腫瘤體積的評估。

【0052】 [圖27.] 用安慰劑、PM01183和19-S處理的小鼠中H460腫瘤的腫瘤體積評估。

【0053】 [圖28.] 用安慰劑、PM01183和19-S治療的小鼠中A2780腫瘤的腫瘤體積的評估。

【0054】 [圖29.] 用安慰劑、PM01183和19-S處理的小鼠中HGC27腫瘤的腫瘤體積的評估。

【0055】 [圖30.] 用安慰劑、PM01183和19-R處理的小鼠中HT1080腫瘤的腫瘤總直徑的評估。

【0056】 [圖31.] 用安慰劑、PM01183和19-R處理的小鼠中MDA-MB-231腫瘤的腫瘤體積的評估。

【0057】 [圖32.] 用安慰劑、PM01183和19-R處理的小鼠中H460腫瘤的腫瘤體積的評估。

【0058】 [圖33.] 用安慰劑、PM01183和19-R處理的小鼠中A2780腫瘤的腫瘤體積的評估。

【0059】 [圖34.] 用安慰劑、PM01183和19-R處理的小鼠中HGC-27腫瘤的腫瘤體積的評估。

【0060】 [圖35.] 用安慰劑、化合物C和39-S處理的小鼠中HT1080腫瘤的腫瘤總直徑的評估。

【0061】 [圖36.] 用安慰劑、化合物C和39-S處理的小鼠中MDA-MB-231

腫瘤的腫瘤體積的評估。

【0062】 [圖37.] 用安慰劑、化合物C和39-S治療的小鼠中H460腫瘤的腫瘤體積的評估。

【0063】 [圖38.] 用安慰劑、化合物C和39-S治療的小鼠中H526腫瘤的腫瘤體積的評估。

【0064】 [圖39.] 用安慰劑、化合物C和39-S處理的小鼠中H82腫瘤的腫瘤體積的評估。

【0065】 [圖40.] 用安慰劑、化合物C和39-S治療的小鼠中A2780腫瘤的腫瘤體積的評估。

【0066】 [圖41.] 用安慰劑、化合物C和39-S處理的小鼠中HGC27腫瘤的腫瘤體積的評估。

【0067】 [圖42.] 用安慰劑、化合物D和47-R處理的小鼠中HT1080腫瘤的腫瘤總直徑的評估。

【0068】 [圖43.] 用安慰劑、化合物D和47-R處理的小鼠中MDA-MB-231腫瘤的腫瘤體積的評估。

【0069】 [圖44.] 用安慰劑、化合物D和47-R處理的小鼠中H460腫瘤的腫瘤體積的評估。

【0070】 [圖45.] 用安慰劑、化合物D和47-R治療的小鼠中H526腫瘤的腫瘤體積的評估。

【0071】 [圖46.] 用安慰劑、化合物D和47-R處理的小鼠中H82腫瘤的腫瘤體積的評估。

【0072】 [圖47.] 用安慰劑、化合物D和47-R處理的小鼠中A2780腫瘤的腫瘤體積的評估。

【0073】 [圖48.] 用安慰劑、化合物D和47-R治療的小鼠中HGC27腫瘤的

腫瘤體積的評估。

【0074】 [圖49.] 用安慰劑、**ET-736**和**32**處理的小鼠中HT1080腫瘤的腫瘤總直徑的評價。

【0075】 [圖50.] 用安慰劑、**ET-736**和**32**處理的小鼠中MDA-MB-231腫瘤的腫瘤體積的評估。

【0076】 [圖51.] 用安慰劑、**ET-736**和**32**處理的小鼠中H460腫瘤的腫瘤體積的評估。

【0077】 [圖52.] 用安慰劑、**ET-736**和**32**處理的小鼠中H526腫瘤的腫瘤體積的評估。

【0078】 [圖53.] 用安慰劑、**ET-736**和**32**治療的小鼠中H82腫瘤的腫瘤體積評估。

【0079】 [圖54.] 用安慰劑、**ET-736**和**32**處理的小鼠中A2780腫瘤的腫瘤體積的評估。

【0080】 [圖55.] 用安慰劑、**ET-736**和**32**處理的小鼠中HGC27腫瘤的腫瘤體積的評估。

【0081】 [圖56.] 用安慰劑、**PM01183**和**35**處理的小鼠中HT1080腫瘤的腫瘤總直徑的評估。

【0082】 [圖57.] 用安慰劑、**PM01183**和**35**處理的小鼠中MDA-MB-231腫瘤的腫瘤體積的評估。

【0083】 [圖58.] 用安慰劑、**PM01183**和**35**處理的小鼠中H460腫瘤的腫瘤體積的評估。

【0084】 [圖59.] 用安慰劑、**PM01183**和**35**處理的小鼠中的A2780腫瘤的腫瘤體積的評估。

【0085】 [圖60.] 用安慰劑、**PM01183**和**35**處理的小鼠中HGC27腫瘤的腫

瘤體積的評估。

【0086】 [圖61.] 用安慰劑、**12-S**和**12-R**處理的小鼠中PC-3腫瘤的腫瘤體積的評估。

【0087】 [圖62.] 用安慰劑和**4-S**處理的小鼠中PC-3腫瘤的腫瘤體積的評估。

【0088】 [圖63.] 用安慰劑和**4-S**處理的小鼠中DU-145腫瘤的腫瘤體積的評估。

【0089】 [圖64.] 用安慰劑和**4-S**處理的小鼠中22Rv1腫瘤的腫瘤體積的評估。

【0090】 [圖65.] 用安慰劑和**39-S**治療的小鼠中PC-3腫瘤的腫瘤體積的評估。

【0091】 [圖66.] 用安慰劑和**39-S**治療的小鼠中DU-145腫瘤的腫瘤體積的評估。

【0092】 [圖67.] 用安慰劑和**39-S**治療的小鼠中22Rv1腫瘤的腫瘤體積的評估。

【實施方式】

【0093】 以下適用於本發明的所有方面：

【0094】 在本發明的化合物中，烷基可以是支鏈或無支鏈的，並且較佳具有1至約12個碳原子。一類更佳的烷基具有1至約6個碳原子。甚至更佳具有1、2、3或4個碳原子的烷基。甲基、乙基、正丙基、異丙基以及包括正丁基、異丁基、仲丁基和叔丁基的丁基是本發明化合物中特別較佳的烷基。

【0095】 在本發明的化合物中，烯基可以是支鏈或無支鏈的，具有一個或多個雙鍵和2至約12個碳原子。一類更佳的烯基具有2至約6個碳原子。甚至

更佳的是具有2、3或4個碳原子的烯基。在本發明化合物中，乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-甲基乙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基以及3-丁烯基是特別較佳的烯基。

【0096】 在本發明的化合物中，炔基可以是支鏈或無支鏈的，具有一個或多個三鍵和2至約12個碳原子。一類更佳的炔基具有2至約6個碳原子。甚至更佳的是具有2、3或4個碳原子的炔基。

【0097】 本發明化合物中合適的芳基包括單環和多環化合物，包括含有單獨的和/或稠合的芳基的多環化合物。典型的芳基包含1至3個單獨的和/或稠合的環和6至約18個碳環原子。較佳地，芳基含有6至約10個碳環原子。特別較佳的芳基包括經取代或未經取代的苯基、經取代或未經取代的萘基、經取代或未經取代的聯苯、經取代或未經取代的菲基和經取代或未經取代的蒽基。

【0098】 合適的雜環基團包括含有1至3個單獨的和/或稠合的環和5至約18個環原子的雜芳族和雜脂環族基團。較佳地，雜芳族和雜脂環族基團含有5至約10個環原子，最佳5、6或7個環原子。本發明化合物中合適的雜芳族基團含有選自N、O或S原子的1、2或3個雜原子並且包括（例如）包括8-香豆素基的香豆素基、包括8-喹啉基的喹啉基、異喹啉基、吡啶基、吡嗪基、吡唑基、噁啶基、呋喃基、吡咯基、噻吩基、噻唑基、異噻唑基、三唑基、四唑基、異𠵼唑基、𠵼唑基、咪唑基、𧄂噪基、異𧄂噪基、𧄂唑基、𧄂𧄂基、酞𧄂基、喋啶基、𦨭呤基、𠵼二唑基、噻二唑基、呋𧄂基、𧄂𧄂基、三𧄂基、𧄂𧄂基、苯並咪唑基、苯並呋喃基、苯並呋𧄂基、苯並噻吩基、苯並噻唑基、苯並𠵼唑基、噻𧄂𧄂基、噻𠵼𧄂基、蔡啶基和呋喃並吡啶基。本發明化合物中合適的雜芳族基團含有選自N、O或S原子的1、2或3個雜原子且包括（例如）吡咯啶基、四氫呋喃基、四氫噻吩基、四氫硫代哌喃基、哌啶基、味𧄂基、硫代味𧄂基、氧硫𧄂基、哌𧄂基、氮雜環丁烷基、氧雜環丁烷基、硫雜環丁烷基、高哌啶基

(homopiperidyl)、氧雜環庚烷基、硫雜環庚烷基、氧氮呋基、二氮呋基、硫氮呋基、1,2,3,6-四氮吡啶基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、二氮吡啶基、2*H*-哌喃基、4*H*-哌喃基、二噁呋基、1,3-二氧戊環基、吡啶基、二硫呋基(dithianyl)、二硫戊環基、二氮哌喃基、二氮噻吩基、二氮呋喃基、吡啶基、咪啶基、咪啶基、3-氮雜二環[3.1.0]己基、3-氮雜二環[4.1.0]庚基、3*H*-吡啶基和喹啉基。

【0099】 上述基團可以在一個或多個可用位置上被一個或多個合適的基團取代，例如OR'、=O、SR'、SOR'、SO₂R'、NO₂、NHR'、NR'R'、=N-R'、NHCOR'、N(COR')₂、NH₂SO₂R'、NR'C(=NR')NR'R'、CN、鹵素、COR'、COOR'、OCOR'、OCONHR'、OCONR'R'、CONHR'、CONR'R'、被保護的OH、被保護的胺基、被保護的SH、經取代的或未經取代的C₁-C₁₂烷基、經取代的或未經取代的C₂-C₁₂烯基、經取代的或未經取代的C₂-C₁₂炔基、經取代的或未經取代的芳基和經取代或未經取代的雜環基其中每個R'基團獨立地選自氫、OH、NO₂、NH₂、SH、CN、鹵素、COH、CO烷基、CO₂H、經取代或未經取代的C₁-C₁₂烷基、經取代或未經取代的C₂-C₁₂烯基、經取代或未經取代的C₂-C₁₂炔基、經取代或未經取代的芳基和經取代或未經取代的雜環基。當這些基團本身經取代時，取代基可以選自上述列表。另外，當取代基上有多於一個R'基團時，每個R'可以相同或不同。

【0100】 在本發明的化合物中，鹵素取代基包括F、Cl、Br和I。

【0101】 術語“藥學上可接受的鹽”和“酯”是指任何藥學上可接受的鹽或酯，其在施用至患者時能夠(直接或間接)提供如本文所述的化合物。然而，應該理解，非藥學上可接受的鹽也落入本發明的範圍內，因為它們可用於製備藥學上可接受的鹽。鹽的製備可以通過本領域已知的方法進行。

【0102】 例如，本文提供的化合物的藥學上可接受的鹽由含有鹼性或酸

性部分的母化合物通過常規化學方法合成。通常，這些鹽（例如）通過使這些化合物的游離酸或鹼與化學計量量的適當的鹼或酸在水中或在有機溶劑中或在兩者的混合物中反應來製備。通常，非水介質如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、2-丙醇或乙腈是較佳的。酸加成鹽的實例包括無機酸加成鹽（例如鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、硫酸鹽、硝酸鹽、磷酸鹽）和有機酸加成鹽（例如乙酸鹽、三氟乙酸鹽、馬來酸鹽、富馬酸鹽、檸檬酸鹽、草酸鹽、琥珀酸鹽、酒石酸鹽、蘋果酸鹽、扁桃酸鹽、甲磺酸鹽和對甲苯磺酸鹽）。鹼加成鹽的例子包括無機鹽（例如鈉鹽、鉀鹽、鈣鹽和銨鹽）以及有機鹼鹽（例如乙二胺、乙醇胺、*N,N*-二亞烷基乙醇胺、三乙醇胺和鹼性胺基酸鹽）。

【0103】 本發明的化合物可以是游離化合物或溶劑化物(例如水合物)的結晶或無定形形式，且期望所有形式都在本發明的範圍內。溶劑化的方法在本領域中通常是已知的。

【0104】 關於具有未指定立體化學的不對稱碳的立體異構是可能的，因此在這種情況下，不對稱碳可以具有(*R*)或(*S*)構型。由這種不對稱碳的特定構型與分子中存在的其它不對稱碳以及其混合物一起產生的所有非對映異構體都被認為在本發明的範圍內。關於雙鍵(幾何異構)的立體異構也是可能的，因此在某些情況下，分子可以以(*E*)-異構體或(*Z*)-異構體的形式存在。如果分子包含多個雙鍵，則每個雙鍵將具有其自身的立體異構性，其可以與該分子的其他雙鍵的立體異構性相同或不同。此外，本文提及的化合物可以以阻轉異構體（*atropoisomer*）的形式存在。包括本文涉及的化合物的非對映異構體、幾何異構體和阻轉異構體在內的單一立體異構體及其混合物落入本發明的範圍內。

【0105】 另外，本文提及的化合物可以以同位素標記的形式存在。本文提及的化合物的所有藥學上可接受的鹽、酯和同位素標記形式及其混合物均被認為在本發明的範圍內。

【0106】 本文公開的化合物的被保護的形式被認為在本發明的範圍內。合適的保護基為本領域技術人員所熟知。Wuts、PGM和Greene TW在《有機合成中的保護基》第4版（Wiley-Interscience），以及Kocienski PJ在《保護基》第3版（Georg Thieme Verlag）提供了有機化學中保護基的一般綜述。這些參考文獻提供了OH、胺基和SH基團的保護基團的章節。所有這些參考文獻在此通過引用全文併入本文。

【0107】 在本發明的範圍內，OH保護基被定義為通過形成合適的受保護的OH基來保護OH而產生的O-鍵合部分。這種受保護的OH基團的實例包括醚、矽基醚、酯、磺酸酯、次磺酸酯和亞磺酸酯、碳酸酯和胺基甲酸酯。在醚的情況下，OH的保護基可以選自甲基、甲氧基甲基、甲硫基甲基、(苯基二甲基矽基)甲氧基甲基、苄氧基甲基、對甲氧基苄氧基甲基、[(3,4-二甲氧基苄基)氧基]甲基、對硝基苄氧基甲基、鄰硝基苄氧基甲基，[(R)-1-(2-硝基苯基)乙氧基]甲基、(4-甲氧基苯氧基)甲基、癒創木酚甲基、[對苯基苯基)氧基]甲基、叔丁氧基甲基、4-戊烯氧基甲基、矽烷氧基、2-甲氧基乙氧基甲基、2-氟基乙氧基甲基、雙(2-氯乙氧基)甲基、2,2,2-三氯乙氧基甲基、2-(三甲基矽基)乙氧基甲基、薄荷氧基甲基、O-雙(2-乙醯氧基-乙氧基)甲基、四氫吡喃基、四氫吡喃基氟、3-溴四氫吡喃基、四氫硫代吡喃基、1-甲氧基環己基、4-甲氧基四氫吡喃基、4-甲氧基-四氫硫代吡喃基、4-甲氧基四氫硫代吡喃基S,S-二氧化物、1-[(2-氯-4-甲基)-苯基]-4-甲氧基吡啶-4-基、1-(2-氟苯基)-4-甲氧基吡啶-4-基、1-(4-氯苯基)-4-甲氧基吡啶-4-基、1,4-二噁咁-2-基、四氫噻喃基、2,3,3a,4,5,6,7,7a-八氫-7,8,8-三甲基-4,7-亞甲基苯並呋喃-2-基、1-乙氧基乙基、1-(2-氯乙氧基)乙基、2-羥乙基、2-溴乙基、1-[2-(三甲基矽基)乙氧基]乙基、1-甲基-1-甲氧基乙基、1-甲基-1-苄氧基乙基、1-甲基-1-苄氧基-2-氟乙基、1-甲基-1-苯氧基乙基、2,2,2-三氯乙基、1,1-二大茴香基-2,2,2-三氯乙基、1,1,1,3,3,3-六氟-2-苯基異丙基、1-(2-氟基

乙氧基)乙基、2-三甲基矽基乙基、2-(苄硫基)乙基、2-(苯基硒基)乙基、叔丁基、環己基、1-甲基-1'-環丙基甲基、烯丙基、異戊二烯基、肉桂基、2-苯烯丙基、炔丙基、對氯苯基、對甲氧基苯基、對硝基苯基、2,4-二硝基苯基、2,3,5,6-四氟-4-(三氟甲基)苯基、苄基、對甲氧基苄基、3,4-二甲氧基苄基、2,6-二氯苄基、鄰硝基苄基、對硝基苄基、戊二烯基硝基苄基、戊二烯基硝基向日葵基、鹵代苄基、2,6-二氯苄基、2,4-二氯苄基、2,6-二氟苄基、對氰基苄基、氟苄基、4-氟烷氧基苄基、三甲基矽基二甲苯基、對苯基苄基、2-苯基-2-丙基、對-醯基胺基苄基、對疊氮基苄基、4-疊氮基-3-氯苄基、2-三氟甲基苄基、4-三氟甲基苄基、對(甲基亞磺醯基)苄基、對矽雜環丁基苄基、4-乙醯氧基苄基、4-(2-三甲基矽基)乙氧基甲氧基苄基、2-萘甲基、2-吡啶甲基、4-吡啶甲基、3-甲基-2-吡啶甲基 N -氧化物、2-喹啉基甲基、6-甲氧基-2-(4-甲基苯基)-4-喹啉基、1-茈基甲基、二苯基甲基、4-甲氧基二苯基甲基、4-苯基二苯基甲基、 p,p' -二硝基二苯基甲基、5-二苯並環庚基、三苯基甲基、四(4-叔丁基苯基)甲基、 α -萘基二苯基甲基、對甲氧基苯基二苯基甲基、二(對甲氧基苯基)苯基-甲基、三(對甲氧基苯基)甲基、4-(4'-溴苯醯氧基)苯基二苯基甲基、4,4',4''-三(4,5-二氯苯二甲醯亞胺苯基)甲基、4,4',4''-三(乙醯丙基(levulinoyl)氧基苯基)甲基、4,4',4''-三(苯甲醯氧基苯基)甲基、4,4'-二甲氧基-3''-[N -(咪唑基甲基)]三苯甲基、4,4'-二甲氧基-3''-[N -(咪唑基乙基)胺基甲醯基]三苯甲基、雙(4-甲氧基苯基)-1'-茈基甲基、4-(17-四苯並[a,c,g,i]萘基甲基)-4,4'-二甲氧基三苯甲基、9-蒽基、9-(9-苯基)吡基、9-苯基硫代黃嘌呤酸基、9-(9-苯基-10-側氧基)蒽基、1,3-苯並二硫戊環-2-基、4,5-雙(乙氧基羰基)-[1,3]二氧戊環-2-基、苯並異噻唑基 S,S -二氧化物。對於矽基醚，OH的保護基可以選自三甲基矽基、三乙基矽基、三異丙基矽基、二甲基異丙基矽基、二乙基異丙基矽基、二甲基己基矽基、2-降冰片烯基二甲基矽基、叔丁基二甲基矽基、叔丁基二苯基矽基、三苄基矽基、

三對二甲苯基矽基、三苯基矽基、二苯基甲基矽基、二叔丁基甲基矽基、雙(叔丁基)-1-萘基甲氧基矽基、三(三甲基矽基)矽基、(2-羥基苯乙烯基)二甲基矽基、(2-羥基苯乙烯基)二異丙基矽基、叔丁基甲氧基苯基矽基、叔丁氧基二苯基矽基、1,1,3,3-四異丙基-3-[2-(三苯基甲氧基)乙氧基]二矽氧烷-1-基和氟矽基。在酯的情況下，OH的保護基與其所連接的未保護OH的氧原子一起形成可選自下述的酯：甲酸酯、苯甲醯甲酸酯、乙酸酯、氯乙酸酯、二氯乙酸酯、三氯乙酸酯、三氯乙醯胺酯、三氟乙酸酯、甲氧基乙酸酯、三苯基甲氧基乙酸酯、苯氧基乙酸酯、對氯苯氧基乙酸酯、苯基乙酸酯、二苯基乙酸酯、3-苯基丙酸酯、雙氟鏈型丙醯基、4-戊烯酸酯、4-側氧基戊酸酯、4,4-(亞乙基二硫基)戊酸酯、5[3-雙(4-甲氧基苯基)2-甲基苯氧基]乙醯丙酸酯、新戊酸酯、1-金剛烷酸酯、巴豆酸酯、4-甲氧基丁烯酸酯、苯甲酸酯、對苯基苯甲酸酯、2,4,6-三甲基苯甲酸酯、4-溴苯甲酸酯、2,5-二氟苯甲酸酯、對硝基苯甲酸酯、吡啶甲酸酯、菸鹼酸酯、2-(疊氮基甲基)苯甲酸酯、4-疊氮基丁酸酯、(2-疊氮基甲基)苯基乙酸酯、2-{[(三苯甲基硫代)氧基]甲基}苯甲酸酯、2-{[(4-甲氧基三苯甲基硫代)氧基]甲基}苯甲酸酯、2-{[甲基(三苯甲基硫代)胺基]甲基}苯甲酸酯、2-{[(4-甲氧基三苯甲基)硫基]甲基胺基}甲基}苯甲酸酯、2-(烯丙氧基)苯基乙酸酯、2-(異戊氧基甲基)苯甲酸酯、6-(乙醯丙基氧基甲基)-3-甲氧基-2-硝基苯甲酸酯、6-(乙醯丙基氧基甲基)-3-甲氧基-4-硝基苯甲酸酯、苄氧基丁酸酯、4-三烷基矽基氧基丁酸酯、4-乙醯氧基-2,2-二甲基丁酸酯、2,2-二甲基-4-戊烯酸酯、2-碘苯甲酸酯、4-硝基-4-甲基戊酸酯、鄰(二溴甲基)苯甲酸酯、2-甲醯基苯磺酸酯(甲硫基甲氧基)丁酸酯、2-(甲硫基甲氧基甲基)苯甲酸酯、2-(氯乙醯氧基甲基)苯甲酸酯、2-[(2-氯乙醯氧基)乙基]苯甲酸酯、2-[2-[2-(4-甲氧基苄氧基)乙基]苯甲酸酯、2,6-二氯-4-甲基苯氧基乙酸酯、2,6-二氯-4-(1,1,3,3-四甲基丁基)苯氧基乙酸酯、2,4-雙(1,1-二甲基丙基)苯氧基乙酸酯、氯二苯基乙酸酯、異丁酸酯、單琥

珀酸酯、(E)-2-甲基-2-丁烯酸酯、鄰(甲氧基羰基)苯甲酸酯、 α -萘甲酸酯、硝酸酯、烷基*N,N,N',N'*-四甲基磷醯二胺酸酯和2-氯苯甲酸酯。在磺酸酯、次磺酸酯和亞磺酸酯的情況下，OH的保護基與未被保護的OH的氧原子一起形成選自下述的磺酸酯、次磺酸酯或亞磺酸酯：硫酸酯、烯丙基磺酸酯、甲磺酸酯、苄基磺酸酯、甲苯磺酸酯、2-[(4-硝基苯基)乙基]磺酸酯、2-三氟甲基苯磺酸酯、4-單甲氧基三苯甲基硫酸酯、2,4-二硝基苯基亞磺酸烷基酯、2,2,5,5-四甲基吡咯啉-3-酮-1-亞磺酸酯和二甲基硫代磷醯基。在碳酸酯的情況下，OH的保護基與其所連接的未保護OH的氧原子一起形成選自下述的碳酸酯：碳酸甲酯、碳酸甲氧基甲酯、碳酸9-芡基甲酯、碳酸乙酯、碳酸溴乙酯、2-(甲硫基甲氧基)乙基碳酸酯、2,2,2-三氯乙基碳酸酯、1,1-二甲基-2,2,2-三氯乙基碳酸酯、2-(三甲基矽基)乙基碳酸酯、2-[二甲基(2-萘基甲基)矽基]碳酸乙酯、2-(苯基磷醯基)碳酸乙酯、2-(三苯基磷基)碳酸乙酯、順-[4-[(甲氧基三苯甲基)亞磷醯基]氧基]四氫呋喃-3-基]氧基碳酸酯、碳酸異丁酯、碳酸叔丁酯、碳酸乙烯酯、碳酸烯丙酯、碳酸肉桂酯、碳酸炔丙酯、碳酸對氯苯酯、碳酸對硝基苯酯、4-乙氧基-1-萘碳酸酯、6-溴-7-羥基香豆素-4-基碳酸甲酯、碳酸苄酯、碳酸鄰硝基苄酯、對硝基苄基碳酸酯、對甲氧基苄基碳酸酯、3,4-二甲氧基苄基碳酸酯、蔥醌-2-基甲基碳酸酯、2-丹磷醯基乙基碳酸酯、2-(4-硝基苯基)碳酸乙酯、2-(2,4-二硝基苯基)碳酸乙酯、2-(2-硝基苯基)碳酸丙酯、2-(3,4-亞甲基二氧基-6-硝基苯基)碳酸丙酯、2-氰基-1-苯基乙基碳酸酯、2-(2-吡啶基)胺基-1-苯基乙基碳酸酯、2-[*N*-甲基-*N*-(2-吡啶基)]胺基-1-苯基乙基碳酸酯、碳酸苯甲醯甲酯、3',5'-二甲氧基苯甲基碳酸酯、二硫代碳酸甲酯和*S*-苄基硫代碳酸酯。以及在胺基甲酸酯的情況下，OH的保護基與其所連接的未保護的OH的氧原子一起形成胺基甲酸酯，其可以選自硫代胺基甲酸二甲酯，*N*-苯基胺基甲酸酯和*N*-甲基-*N*-(鄰硝基苯基)胺基甲酸酯。

【0108】 在本發明的範圍內，胺基保護基被定義為通過形成合適的被保護的胺基而保護胺基得到的*N*-鍵合部分。被保護的胺基的實例包括胺基甲酸酯、脲、醯胺、雜環體系、*N*-烷基胺、*N*-烯基胺、*N*-炔基胺、*N*-芳基胺、亞胺、烯胺、*N*-金屬衍生物、*N*-*N*衍生物、*N*-*P*衍生物、*N*-*Si*衍生物和*N*-*S*衍生物。在胺基甲酸酯的情況下，胺基的保護基與其所連接的胺基一起形成胺基甲酸酯，其可以選自胺基甲酸甲酯、胺基甲酸乙酯、9-苄基甲基胺基甲酸酯、2,6-二叔丁基-9-苄基甲基胺基甲酸酯、2,7-雙(三甲基矽基)苄基甲基胺基甲酸酯、9-(2-磺基)苄基甲基胺基甲酸酯、9-(2,7-二溴)苄基甲基胺基甲酸酯、17-四苯並[*a,c,g,i*]苄基甲基胺基甲酸酯、2-氯-3-茛基甲基胺基甲酸酯、苯並[*f*]茛-3-基甲基胺基甲酸酯、1,1-二側氧基苯並[*b*]-噻吩-2-基甲基胺基甲酸酯、2-甲基磺醯基-3-苯基-1-丙-2-烯基胺基甲酸酯、2,7-二叔丁基-[9,(10,10-二側氧基-10,10,10,10-四氫噻黃嘌呤酸基)]胺基甲酸甲酯、2,2,2-三氯乙基胺基甲酸酯、2-三甲基矽基乙基胺基甲酸酯、(2-苯基-2-三甲基矽基)乙基胺基甲酸酯、2-苯乙基胺基甲酸酯、2-氯乙基胺基甲酸酯、1,1-二甲基-2-鹵代乙基胺基甲酸酯、1,1-二甲基-2,2-二溴乙基胺基甲酸酯、1,1-二甲基-2,2,2-三氯乙基胺基甲酸酯、2-(2'-吡啶基)乙基胺基甲酸乙酯、2-(4'-吡啶基)乙基胺基甲酸酯、2,2-雙(4'-硝基苯基)乙基胺基甲酸酯、2-[(2-硝基苯基)二硫]-1-苯乙基胺基甲酸酯、2-(*N,N*-二環己基甲醯胺基)乙基胺基甲酸酯、胺基甲酸叔丁酯、含氟BOC胺基甲酸酯、1-金剛烷基胺基甲酸酯、2-金剛烷基胺基甲酸酯、1-(1-金剛烷基)-1-甲基乙基胺基甲酸酯、1-甲基-1-(4-聯苯基)乙基胺基甲酸酯、1-(3,5-二叔丁基苯基)-1-甲基乙基胺基甲酸酯、三異丙基矽基氧基胺基甲酸酯、胺基甲酸乙烯酯、胺基甲酸烯丙酯、胺基甲酸異戊酯、胺基甲酸1-異丙基烯丙酯、胺基甲酸肉桂酯、4-硝基肉桂基胺基甲酸酯、3-(3'-吡啶基)丙-2-烯基胺基甲酸酯、己二烯基胺基甲酸酯、炔丙基胺基甲酸酯、1,4-丁-2-炔基二胺基甲酸酯、8-喹啉基胺基甲酸酯、*N*-羥基哌啶基

胺基甲酸酯、二硫代胺基甲酸烷基酯、苄基胺基甲酸酯、3,5-二叔丁基苄基胺基甲酸酯、對甲氧基苄基胺基甲酸酯、對硝基苄基胺基甲酸酯、對溴苄基胺基甲酸酯、對氯苄基胺基甲酸酯、2,4-二氯苄基胺基甲酸酯、4-甲基亞磺醯基苄基胺基甲酸酯、4-三氟甲基苄基胺基甲酸酯、氟代胺基甲酸苄基酯、2-萘基甲基胺基甲酸酯、9-蒽基甲基胺基甲酸酯、二苯基甲基胺基甲酸酯、胺基甲酸4-苯基乙醯氧基苄基酯、4-疊氮基苄基胺基甲酸酯、4-疊氮基甲氧基苄基胺基甲酸酯、間-氯代對醯氧基苄基胺基甲酸酯、對(二羥基硼基)-苄基胺基甲酸酯、5-苯並異噁唑基甲基胺基甲酸酯、2-(三氟甲基)-6-色酮基甲基胺基甲酸酯、2-甲基硫代乙基胺基甲酸酯、2-甲基磺醯基乙基胺基甲酸酯、2-(對甲苯磺醯基)乙基胺基甲酸酯、2-(4-硝基苯基磺醯基)乙基胺基甲酸酯、2-(2,4-二硝基苯磺醯基)乙基胺基甲酸酯、2-(4-三氟甲基苯磺醯基)乙基胺基甲酸酯、2-[1,3-二硫王基]甲基胺基甲酸酯、2-膦醯基乙基胺基甲酸酯、2-[苯基(甲基)銻基]乙基胺基甲酸酯、1-甲基-1-(三苯基膦鎢)乙基胺基甲酸酯、1,1-二甲基-2-氰基乙基胺基甲酸酯、2-二乙基乙基胺基甲酸酯、2-(4-硝基苯基)乙基胺基甲酸酯、4-甲基苯基胺基甲酸酯、2,4-二甲基苯基胺基甲酸酯、間硝基苯胺基甲酸酯、1-甲基-1-(3,5-二甲氧基苯基)乙基胺基甲酸酯、 α -硝基苄基胺基甲酸酯、鄰硝基苄基胺基甲酸酯、3,4-二甲氧基-6-硝基苄基胺基甲酸酯、苯基(鄰硝基苯基)甲胺基甲酸酯、2-硝基苯基乙基胺基甲酸酯、6-硝基藜蘆醯基胺基甲酸酯、4-甲氧基苯甲醯基胺基甲酸酯、3',5'-二甲氧基苯偶姻胺基甲酸酯、9-吡基甲基胺基甲酸酯、*N*-甲基-*N*-(鄰硝基苯基)胺基甲酸酯、叔戊基胺基甲酸酯、1-甲基環丁基胺基甲酸酯、1-甲基環己基胺基甲酸酯、1-甲基-1-環丙基甲基胺基甲酸酯、環丁基胺基甲酸酯、環戊基胺基甲酸酯、環己基胺基甲酸酯、異丁基胺基甲酸異丁酯、異冰片基胺基甲酸酯、環丙基甲基胺基甲酸酯、對癸氧基苄基胺基甲酸酯、二異丙基甲基胺基甲酸酯、2,2-二甲氧基羰基乙烯基胺基甲酸酯、鄰-(*N,N*-二甲基-甲醯胺基)胺

基甲酸苄酯、1,1-二甲基-3-(*N,N*-二甲基-甲醯胺基)胺基甲酸丙酯、胺基甲酸丁炔酯、1,1-二甲基丙炔胺基甲酸酯、2-碘乙基胺基甲酸酯、1-甲基-1-(4'-吡啶基)乙基胺基甲酸酯、1-甲基-1-(對苯基偶氮苯基)乙基胺基甲酸酯、對(對甲氧基苯偶氮)苄基胺基甲酸酯、對(苯基偶氮)苄基胺基甲酸酯、2,4,6-三甲基苄基胺基甲酸酯、異菸鹼醯胺基甲酸酯、4-(三甲基鉸)苄基胺基甲酸酯、對氰基苄基胺基甲酸酯、二(2-吡啶基)甲基胺基甲酸酯、2-呋喃基甲基胺基甲酸酯、胺基甲酸苯酯、2,4,6-三叔丁基苯基胺基甲酸酯、1-甲基-1-苯基乙基胺基甲酸酯和*S*-苄基硫代胺基甲酸酯。在尿素的情況下，胺基的保護基可選自吩噻吡基- (10)-羰基、*N'*-對甲苯磺醯胺基羰基、*N'*-苯基胺基硫代羰基、4-羥基苯基胺基羰基、3-羥基色胺基羰基和*N'*-苯基胺基硫代羰基。在醯胺的情況下，胺基的保護基連同其所連接的胺基一起形成醯胺，其可選自甲醯胺、乙醯胺、氯乙醯胺、三氯乙醯胺、三氟乙醯胺、苯基乙醯胺、3-苯基丙醯胺、戊-4-烯醯胺、吡啶醯胺、3-吡啶基甲醯胺、*N*-苯甲醯苯丙胺醯胺、苯甲醯胺、對苯基苯甲醯胺、鄰硝基苯基乙醯胺、2,2-二甲基-2-(鄰硝基苯基)乙醯胺、鄰硝基苯氧基乙醯胺、3-(鄰硝基苯基)丙醯胺、2-甲基-2-(鄰硝基苯氧基)丙醯胺、3-甲基-3-硝基丁醯胺、鄰硝基肉桂醯胺、鄰硝基苯甲醯胺、3-(4-叔丁基-2,6-二硝基苯基)-2,2-二甲基丙醯胺、鄰(苄氧基甲基)苯甲醯胺、2-(乙醯氧基甲基)苯甲醯胺、2-[(叔丁基二苯基矽烷氧基)甲基]苯甲醯胺、3-(3',6'-二側氧基-2',4',5'-三甲基環己-1',4'-二烯)-3,3-二甲基丙醯胺、鄰羥基反式肉桂醯胺、2-甲基-2-(鄰苯基偶氮苯氧基)丙醯胺、4-氯丁醯胺、乙醯乙醯胺、3-(對羥基苯基)丙醯胺、(*N'*-二硫代苄氧基羰基胺基)乙醯胺和*N*-乙醯甲硫胺酸醯胺。在雜環體系的情況下，胺基的保護基與其所連接的胺基一起形成雜環體系，其可以選自4,5-二苯基-3-噁唑啉-2-酮、*N*-鄰苯二甲醯亞胺、*N*-二氯鄰苯二甲醯亞胺、*N*-四氯鄰苯二甲醯亞胺、*N*-4-硝基鄰苯二甲醯亞胺、*N*-硫代二乙醯基、*N*-二硫代琥珀醯亞胺、*N*-2,3-二苯基馬來醯亞胺、*N*-

2,3-二甲基馬來醯亞胺、*N*-2,5-二甲基吡咯、*N*-2,5-雙(三異丙基矽烷氧基)吡咯、*N*-1,1,4,4-四甲基二矽基氮雜環戊烷加合物、*N*-1,1,3,3-四甲基-1,3-二矽雜二氫吡啶、*N*-二苯基矽基二乙烯、*N*-5-取代-1,3-二甲基-1,3,5-三氮雜環己烷-2-酮、*N*-5-取代-1,3-苄基-1,3,5-三氮雜環己烷-2-酮、1-取代3,5-二硝基-4-吡啶酮和1,3,5-二嘮啡。在*N*-烷基、*N*-烯基、*N*-炔基，或*N*-芳基胺的情況下，胺基的保護基可選自*N*-甲基、*N*-叔丁基、*N*-烯丙基、*N*-異戊烯基、*N*-肉桂基、*N*-苯基烯丙基、*N*-炔丙基、*N*-甲氧基甲基、*N*-[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基、*N*-3-乙醯氧基丙基、*N*-氰基甲基、*N*-2-氮雜降冰片烯、*N*-苄基、*N*-4-甲氧基苄基、*N*-2,4-二甲氧基苄基、*N*-2-羥基苄基、*N*-二茂鐵基甲基、*N*-2,4-二硝基苯基、鄰甲氧基苯基、對甲氧基苯基、*N*-9-苯基芴基、*N*-芴基、*N*-2-胺甲基吡啶 N' -氧化物、*N*-7-甲氧基香豆基-4-基甲基、*N*-二苯基甲基、*N*-雙(4-甲氧基苯基)甲基、*N*-5-二苯並環庚基、*N*-三苯基甲基、*N*-(4-甲氧基苯基)二苯基甲基和*N*-(4-甲氧基苯基)二苯基甲基。在亞胺的情況下，胺基的保護基團可以選自*N*-1,1-二甲基硫代亞甲基、*N*-亞苄基、*N*-對甲氧基亞苄基、*N*-二苯基亞甲基、*N*-[2-吡啶基)亞甲基]亞甲基、*N*-(N' , N' -二甲基胺基亞甲基)、*N*-(N' , N' -二苄基胺基亞甲基)、*N*-(N' , N' -叔丁基胺基亞甲基)、*N,N'-異亞丙基、*N*-對硝基亞苄基、*N*-亞水楊基亞砷、*N*-5-氯亞水楊基、*N*-(5-氯-2-羥基苯基)苯基亞甲基、*N*-亞環己基和*N*-叔亞丁基。在烯胺的情況下，胺基的保護基可選自*N*-(5,5-二甲基-3-側氧基-1-環己烯基)乙基、*N*-2,7-二氯-9-芴基亞甲基、*N*-1-(4,4-二甲基-2,6-二側氧基亞環己基)乙基、*N*-(1,3-二甲基-2,4,6-(1*H*,3*H*,5*H*)-三側氧基嘓啶-5-亞基)-甲基、*N*-4,4,4-三氟-3-側氧基-1-丁烯基和*N*-(1-異丙基-4-硝基-2-側氧基-3-吡咯啉-3-基)。在*N*-金屬衍生物的情況下，胺基的保護基可選自*N*-硼烷、*N*-二苯基硼酸酯、*N*-二乙基硼酸酯、*N*-9-硼雜雙環壬烷、*N*-二氟硼酸酯和3,5-雙(三氟甲基)苯基硼酸；且還包括*N*-苯基(五羰基鉻)碳烯基、*N*-苯基(五羰基鎢)碳烯基、*N*-甲基(五羰基鉻)碳烯基、*N*-甲基(五羰基*

鎢)碳烯基、*N*-銅螯合物、*N*-鋅螯合物和18冠-6衍生物。在*N*-*N*衍生物的情況下，胺基的保護基與其所連接的胺基一起形成*N*-*N*衍生物，其可以選自*N*-硝基胺基、*N*-亞硝基胺基、胺*N*-氧化物、疊氮化物、三氮烯衍生物、和*N*-三甲基矽基甲基-*N*-苄基肼。在*N*-*P*衍生物的情況下、胺基的保護基連同其所連接的胺基一起形成*N*-*P*衍生物，其可以選自二苯基膦醯胺、二甲基硫代膦醯胺、二苯基硫代膦醯胺、二烷基胺基磷酸酯、二苄基胺基磷酸酯、二苯基膦醯胺和亞胺基三苯基正膦。在*N*-*Si*衍生物的情況下，NH₂的保護基團可以選自叔丁基二苯基矽基和三苯基矽基。在*N*-*S*衍生物的情況下，被保護的胺基可以選自*N*-亞磺醯基或*N*-磺醯基衍生物。*N*-亞磺醯基衍生物可以選自苯亞磺醯胺、2-硝基苯亞磺醯胺、2,4-二硝基苯亞磺醯胺、五氯苯亞磺醯胺、2-硝基-4-甲氧基苯亞磺醯胺、三苯基甲基磺醯胺、1-(2,2,2-三氟-1,1-二苯基)乙基亞磺醯胺和*N*-3-硝基-2-吡啶亞磺醯胺。*N*-磺醯基衍生物可選自甲磺醯胺、三氟甲磺醯胺、叔丁基磺醯胺、苄基磺醯胺、2-(三甲基矽基)乙磺醯胺、對甲苯磺醯胺、苯磺醯胺、鄰甲氧基苯磺醯胺、2-硝基苯磺醯胺、4-硝基苯磺醯胺、2,4-二硝基苯磺醯胺、2-萘磺醯胺、4-(4',8'-二甲氧基萘基甲基)苯磺醯胺、2-(4-甲基苯基)-6-甲氧基-4-甲基磺醯胺、9-蒽磺醯胺、吡啶-2-磺醯胺、苯並噻唑-2-磺醯胺、苯甲醯甲基磺醯胺、2,3,6-三甲基-4-甲氧基苯磺醯胺、2,4,6-三甲氧基苯磺醯胺、2,6-二甲基-4-甲氧基苯磺醯胺、五甲基苯磺醯胺、2,3,5,6-四甲基-4-甲氧基苯磺醯胺、4-甲氧基苯磺醯胺、2,4,6-三甲基苯磺醯胺、2,6-二甲氧基-4-甲基苯磺醯胺、3-甲氧基-4-叔丁基苯磺醯胺和2,2,5,7,8-五甲基吡-6-磺醯胺。

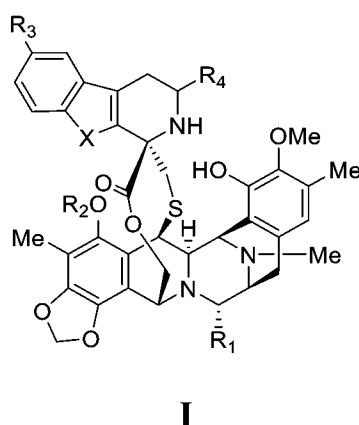
【0109】 在本發明的範圍內，SH的保護基被定義為通過形成合適的受保護的SH基而保護SH基得到的S-鍵合部分。這種受保護的SH基團的實例包括硫醚、二硫化物、矽基硫醚、硫酯、硫代碳酸酯和硫代胺基甲酸酯。在硫醚的情況下，SH的保護基可選自*S*-烷基、*S*-苄基、*S*-對甲氧基苄基、*S*-鄰羥基苄基、

S-對羥基苄基、*S*-鄰乙醯氧基苄基、*S*-對乙醯氧基苄基、*S*-對硝基苄基、*S*-鄰硝基苄基、*S*-2,4,6-三甲基苄基、*S*-2,4,6-三甲氧基苄基、*S*-4-吡啶甲基、*S*-2-吡啶甲基-*N*-氧化物、*S*-2-喹啉基甲基、*S*-9-蒽基甲基、*S*-9-萸基甲基、*S*-吡基、*S*-二茂鐵基甲基、*S*-二苯基甲基、*S*-雙(4-甲氧基苯基)甲基、*S*-5-二苯並環庚基、*S*-三苯基甲基、4-甲氧基三苯基、*S*-二苯基-4-吡啶基甲基、*S*-苯基、*S*-2,4-二硝基苯基、*S*-2-喹啉基、*S*-叔丁基、*S*-1-金剛烷基、*S*-甲氧基甲基、*S*-異丁氧基甲基、*S*-苄氧基甲基、*S*-1-乙氧基乙基、*S*-苯甲醯硫基甲基、*S*-苯硫基甲基、*S*-乙醯胺基甲基(Acm)、*S*-三甲基乙醯胺基甲基、*S*-苯甲醯胺基甲基、*S*-烯丙氧基羰基胺基甲基、*S*-*N*-[2,3,5,6-四氟-4-(*N'*-吡啶基)-苯基-*N*-烯丙氧基羰基胺基甲基、*S*-鄰苯二甲醯亞胺基甲基、*S*-苯基乙醯胺基甲基、*S*-乙醯基甲基、*S*-羧基甲基、*S*-氰基甲基、*S*-(2-硝基-1-苯基)乙基、*S*-2-(2,4-二硝基苯基)乙基、*S*-2-(4'-吡啶基)乙基、*S*-2-氰乙基、*S*-2-(三甲基矽基)乙基、*S*-2,2-雙(乙氧羰基)乙基、*S*-(1-間硝基苯基-2-苯甲醯基)乙基、*S*-2-苯基磺醯基乙基、*S*-1(4-甲基苯基磺醯基)-2-甲基丙-2-基和*S*-對羥基苯甲醯甲基。在二硫化物的情況下，受保護的SH基團可以選自*S*-乙基二硫化物、*S*-叔丁基二硫化物、*S*-2-硝基苯基二硫化物、*S*-2,4-二硝基苯基二硫化物、*S*-2-苯基偶氮苯基二硫化物、*S*-2-羧基苯基二硫化物和*S*-3-硝基-2-吡啶基二硫化物。在矽基硫醚的情況下，SH的保護基團可以選自上面列出的用矽基醚保護OH的基團。在硫酯的情況下，SH的保護基可選自*S*-乙醯基、*S*-苯甲醯基、*S*-2-甲氧基異丁醯基、*S*-三氟乙醯基、*S*-*N*-[[對聯苯基]-異丙氧基]羰基]-*N*-甲基- γ -胺基硫代丁酸酯和*S*-*N*-(叔丁氧基羰基)-*N*-甲基- γ -胺基硫代丁酸酯。在SH的硫代碳酸酯保護基的情況下，可選自*S*-2,2,2-三氯乙氧基羰基、*S*-叔丁氧基羰基、*S*-苄氧基羰基、*S*-對甲氧基苄氧基羰基和*S*-萸基甲基羰基。在硫代胺基甲酸酯的情況下，被保護的SH基團可以選自*S*-(*N*-乙基胺基甲酸酯)和*S*-(*N*-甲氧基甲基胺基甲酸酯)。

【0110】 提及的這些基團不應該被解釋為對本發明範圍的限制，因為它們僅僅作為OH、胺基和SH基團的保護基團的簡單說明被提及，但是具有所述功能的其他基團可以由本領域技術人員瞭解，並且它們將被理解為也包含在本發明中。

【0111】 為了提供更加簡潔的描述，本文給出的一些定量表達並不用術語“約”。應該理解的是，無論術語“約”是否被明確地使用，在此給出的每個量都是指實際的給定值，並且還意指基於本領域技術人員合理推斷出來的這種給定值的近似值，包括由於這種給定值的實驗和/或測量條件而產生的等同值和近似值。

【0112】 在一個實施方式中，化合物可以是式I化合物或其藥學上可接受的鹽或酯：



其中：

X是-NH-或-O-；

R₁是-OH或-CN；

R₂是-C(=O)R^a基團；

R₃是氫或-OR^b基團；

R₄選自氫、-CH₂OH、-CH₂OC(=O)R^c、-CH₂NH₂和-CH₂NHProt^{NH}；

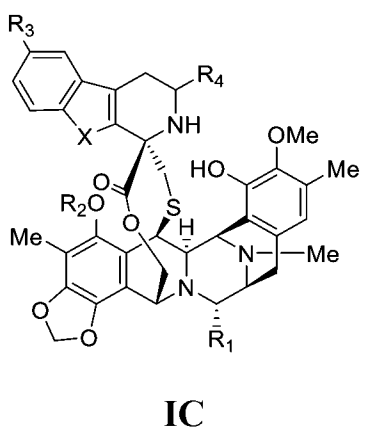
R^a選自氫、經取代或未經取代的C₁-C₁₂烷基、經取代或未經取代的C₂-C₁₂烯基以及經取代或未經取代的C₂-C₁₂炔基；

R^b選自經取代或未經取代的C₁-C₁₂烷基、經取代或未經取代的C₂-C₁₂烯基以及經取代或未經取代的C₂-C₁₂炔基；

R^c選自經取代或未經取代的C₁-C₁₂烷基、經取代或未經取代的C₂-C₁₂烯基以及經取代或未經取代的C₂-C₁₂炔基；和

Prot^{NH}是胺基保護基，
條件是當R₄是氫時，則X是-O-。

【0113】 在另外的實施方式中，式I化合物可以是式IC化合物或其藥學上可接受的鹽或酯：



其中：

- X是-NH-；
- R₁是-OH或-CN；
- R₂是-C(=O)R^a基團；
- R₃是氫或-OR^b基團；
- R₄選自-CH₂OH、-CH₂O-(C=O)R^c、-CH₂NH₂和-CH₂NHProt^{NH}；

R^a選自氫、經取代或未經取代的C₁-C₁₂烷基、經取代或未經取代的C₂-C₁₂烯基以及經取代或未經取代的C₂-C₁₂炔基；

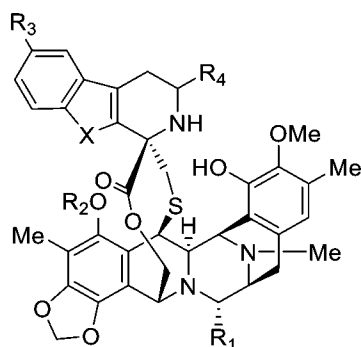
R^b選自經取代或未經取代的C₁-C₁₂烷基、經取代或未經取代的C₂-C₁₂烯基以及經取代或未經取代的C₂-C₁₂炔基；

R^c選自經取代或未經取代的C₁-C₁₂烷基、經取代或未經取代的C₂-C₁₂烯基以

及經取代或未經取代的C₂-C₁₂炔基；和

Prot^{NH}是胺基保護基。

【0114】 在另外的實施方式中，式**I**化合物可以是式**ID**的化合物或其藥學上可接受的鹽或酯：



ID

其中：

X是-O-；

R₁是-OH或-CN；

R₂是-C(=O)R^a基團；

R₃是氫或-OR^b基團；

R₄選自氫、-CH₂OH、-CH₂O-(C=O)R^c、-CH₂NH₂和-CH₂NHProt^{NH}；

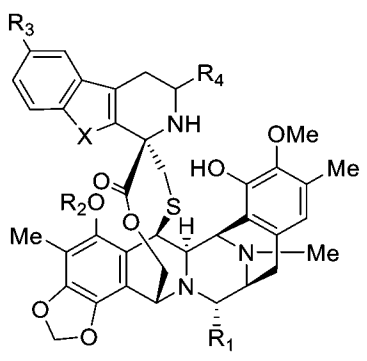
R^a選自氫、經取代或未經取代的C₁-C₁₂烷基、經取代或未經取代的C₂-C₁₂烯基以及經取代或未經取代的C₂-C₁₂炔基；

R^b選自經取代或未經取代的C₁-C₁₂烷基、經取代或未經取代的C₂-C₁₂烯基以及經取代或未經取代的C₂-C₁₂炔基；

R^c選自經取代或未經取代的C₁-C₁₂烷基、經取代或未經取代的C₂-C₁₂烯基以及經取代或未經取代的C₂-C₁₂炔基；和

Prot^{NH}是胺基保護基。

【0115】 在另外的實施方式中，式**I**化合物可以是式**IE**化合物或其藥學上可接受的鹽或酯：



IE

其中：

X是-NH-或-O-；

R₁是-OH或-CN；

R₂是-C(=O)R^a基團；

R₃是氫或-OR^b基團；

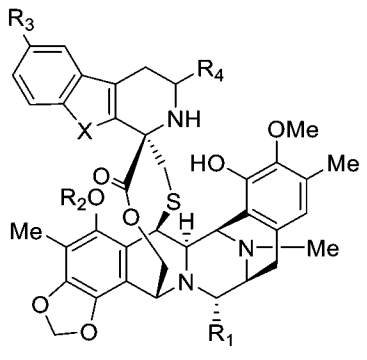
R₄選自-CH₂NH₂和-CH₂NHProt^{NH}；

R^a選自氫、經取代或未經取代的C₁-C₁₂烷基、經取代或未經取代的C₂-C₁₂烯基以及經取代或未經取代的C₂-C₁₂炔基；

R^b選自經取代或未經取代的C₁-C₁₂烷基、經取代或未經取代的C₂-C₁₂烯基以及經取代或未經取代的C₂-C₁₂炔基；和

Prot^{NH}是胺基保護基。

【0116】 在另外的實施方式中，式I化合物可以是式IA化合物或其藥學上可接受的鹽或酯：



IA

其中：

X是-NH-或-O-；

R₁是-OH或-CN；

R₂是-C(=O)R^a基團；

R₃是氫；

R₄選自氫、-CH₂OH、-CH₂O-(C=O)R^c、-CH₂NH₂和-CH₂NHProt^{NH}；

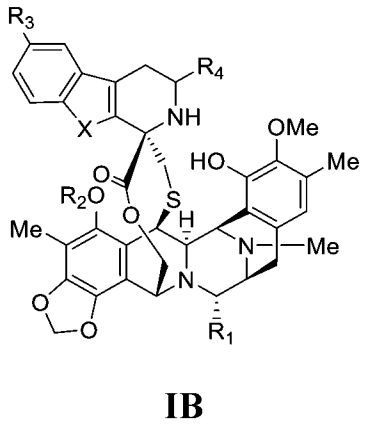
R^a選自氫、經取代或未經取代的C₁-C₁₂烷基、經取代或未經取代的C₂-C₁₂烯基以及經取代或未經取代的C₂-C₁₂炔基；

R^c選自經取代或未經取代的C₁-C₁₂烷基、經取代或未經取代的C₂-C₁₂烯基以及經取代或未經取代的C₂-C₁₂炔基；和

Prot^{NH}是胺基保護基；

條件是當R₄是氫時，則X是-O-。

【0117】 在另外的實施方式中，式**I**化合物可以是式**IB**化合物或其藥學上可接受的鹽或酯：



其中：

X是-NH-或-O-；

R₁是-OH或-CN；

R₂是-C(=O)R^a基團；

R₃是-OR^b基團；

R_4 選自氫、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-(\text{C}=\text{O})\text{R}^c$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$
 $-\text{CH}_2\text{NHProt}^{\text{NH}}$ ；

R^a 選自氫、經取代或未經取代的 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 烷基、經取代或未經取代的 $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ 烯基以及經取代或未經取代的 $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ 炔基；

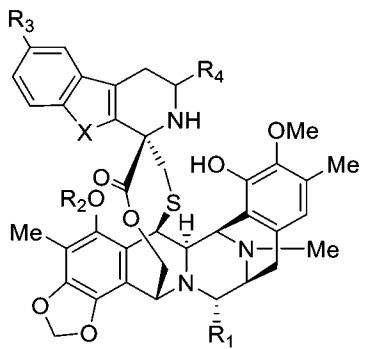
R^b 選自經取代或未經取代的 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 烷基、經取代或未經取代的 $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ 烯基以及經取代或未經取代的 $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ 炔基；

R^c 選自經取代或未經取代的 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 烷基、經取代或未經取代的 $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ 烯基以及經取代或未經取代的 $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ 炔基；和

Prot^{NH} 是胺基保護基；

條件是當 R_4 是氫時，則 X 是 $-\text{O}-$ 。

【0118】 在另外的實施方式中，式**I**化合物可以是式**IF**化合物或其藥學上可接受的鹽或酯：



IF

其中：

X 是 $-\text{NH}-$ 或 $-\text{O}-$ ；

R_1 是 $-\text{OH}$ ；

R_2 是 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 基團；

R_3 是氫或 $-\text{OR}^b$ 基團；

R_4 選自氫、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{R}^c$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 和 $-\text{CH}_2\text{NHProt}^{\text{NH}}$ ；

R^a 選自氫、經取代或未經取代的 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 烷基、經取代或未經取代的 $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ 烯基

基以及經取代或未經取代的C₂-C₁₂炔基；

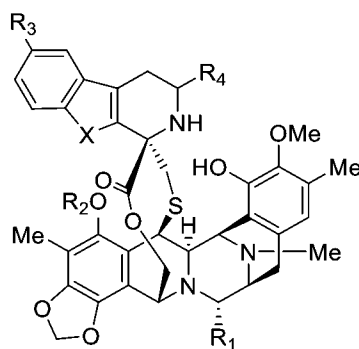
R^b選自經取代或未經取代的C₁-C₁₂烷基、經取代或未經取代的C₂-C₁₂烯基以及經取代或未經取代的C₂-C₁₂炔基；

R^c選自經取代或未經取代的C₁-C₁₂烷基、經取代或未經取代的C₂-C₁₂烯基以及經取代或未經取代的C₂-C₁₂炔基；和

Prot^{NH}是胺基保護基，

條件是當R₄是氫時，則X是-O-。

【0119】 在另外的實施方式中，式I化合物可以是式IG化合物或其藥學上可接受的鹽或酯：



IG

其中：

X是-NH-或-O-；

R₁是-OH或-CN；

R₂是乙醯基；

R₃是氫或-OR^b基團；

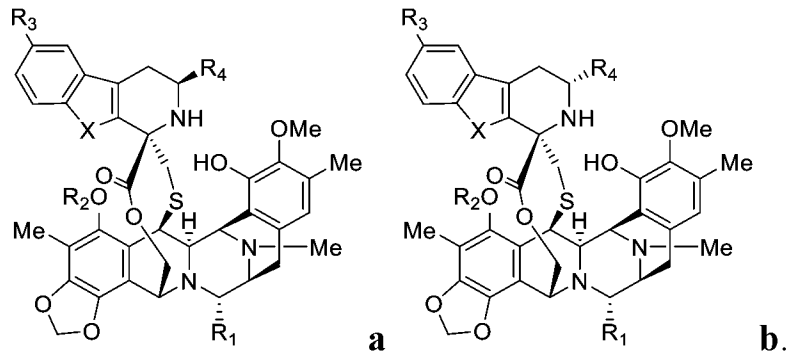
R₄選自氫、-CH₂OH、-CH₂OC(=O)R^c、-CH₂NH₂和-CH₂NHProt^{NH}；

R^b選自經取代或未經取代的C₁-C₁₂烷基、經取代或未經取代的C₂-C₁₂烯基以及經取代或未經取代的C₂-C₁₂炔基；

R^c選自經取代或未經取代的C₁-C₁₂烷基、經取代或未經取代的C₂-C₁₂烯基以及經取代或未經取代的C₂-C₁₂炔基；和

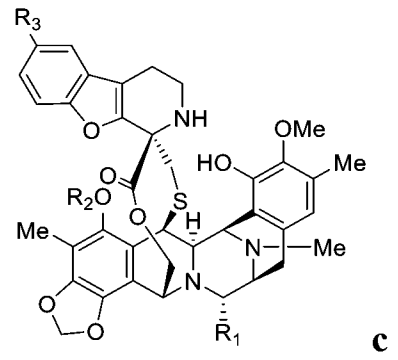
Prot^{NH}是胺基保護基，
條件是當R₄是氫時，則X是-O-。

【0120】 式I、IA、IB、IC、ID、IE、IF或IG的化合物的較佳化合物是具有式a或b的化合物或其藥學上可接受的鹽或酯：



注意，其中具有通式a或b的化合物，R₄可以不是氫。

【0121】 式I、IA、IB、ID、IF或IG的化合物的較佳化合物可以是具有式c的那些化合物或其藥學上可接受的鹽或酯：



其中：

R₁是-OH-或-CN；

R₂是-C(=O)R^a基團；

R₃是氫或-OR^b基團；

R^a選自氫、經取代或未經取代的C₁-C₁₂烷基、經取代或未經取代的C₂-C₁₂烯基以及經取代或未經取代的C₂-C₁₂炔基；

R^b選自經取代或未經取代的C₁-C₁₂烷基、經取代或未經取代的C₂-C₁₂烯基以及經取代或未經取代的C₂-C₁₂炔基；

【0122】 較佳的化合物包括通式**I**、**IA**、**IB**、**IE**、**IF**、**IG**、**Ia**、**IAa**、**IBa**、**IEa**、**IFa**、**IGa**、**Ib**、**IAb**、**IBb**、**IEb**、**IFb**和**IGb**的化合物，其中：

X是-NH-；

且 R_1 ； R_2 ； R_3 ； R_4 ； R^a ； R^b ； R^c ；和 Prot^{NH} 如上所定義。

【0123】 較佳的化合物包括通式**I**、**IA**、**IB**、**IE**、**IF**、**IG**、**Ia**、**IAa**、**IBa**、**IEa**、**IFa**、**IGa**、**Ib**、**IAb**、**IBb**、**IEb**、**IFb**和**IGb**的化合物，其中：

X是-O-；

且 R_1 ； R_2 ； R_3 ； R_4 ； R^a ； R^b ； R^c ；和 Prot^{NH} 如上所定義。

【0124】 另外較佳的化合物包括通式**I**、**IA**、**IB**、**IC**、**ID**、**IE**、**IG**、**Ia**、**IAa**、**IBa**、**ICa**、**Ida**、**IEa**、**IGa**、**Ib**、**IAb**、**IBb**、**ICb**、**IDb**、**IEb**和**IGb**的化合物，其中：

R_1 是-OH；

且X； R_2 ； R_3 ； R_4 ； R^a ； R^b ； R^c ；和 Prot^{NH} 如上所定義。

【0125】 進一步較佳的化合物包括通式**I**、**IA**、**IB**、**IC**、**ID**、**IE**、**IF**、**Ia**、**IAa**、**IBa**、**ICa**、**Ida**、**IEa**、**IFa**、**Ib**、**IAb**、**IBb**、**ICb**、**IDb**、**IEb**和**IFb**的化合物，其中：

R_2 是-C(=O) R^a 基團，其中 R^a 是經取代或未經取代的 C_1 - C_6 烷基。特別較佳的 R^a 選自經取代或未經取代的甲基、經取代或未經取代的乙基、經取代或未經取代的正丙基、經取代或未經取代的異丙基、經取代或未經取代的正丁基、經取代或未經取代的異丁基、經取代或未經取代的仲丁基和經取代或未經取代的叔丁基。最佳的 R^2 是乙醯基；

且X； R_1 ； R_3 ； R_4 ； R^b ； R^c ；和 Prot^{NH} 如上所定義。

【0126】 進一步較佳的化合物包括通式**I**、**IB**、**IC**、**ID**、**IE**、**IF**、**IG**、**Ia**、**IBa**、**ICa**、**Ida**、**IEa**、**IFa**、**IGa**、**Ib**、**IBb**、**ICb**、**IDb**、**IEb**、**IFb**和**IGb**

的化合物，其中：

對於式I、IC、ID、IE、IF、IG、Ia、ICa、IDa、IEa、IFa、IGa、Ib、ICb、IDb、IEb、IFb或IGb的化合物， R_3 是氫或-OR^b基團；對於式IB、IBa或IBb的化合物， R_3 是-OR^b基團；其中R^b是經取代或未經取代的C₁-C₆烷基。特別較佳的R^b選自經取代或未經取代的甲基、經取代或未經取代的乙基、經取代或未經取代的正丙基、經取代或未經取代的異丙基、經取代或未經取代的正丁基、經取代或未經取代的異丁基、經取代或未經取代的仲丁基和經取代或未經取代的叔丁基。更佳的 R_3 是氫和甲氧基，其中氫是最佳的 R_3 基團；

且X； R_1 ； R_2 ； R_4 ； R^a ； R^c ；和Prot^{NH}如上所定義。

【0127】 進一步較佳的化合物包括通式**I**、**IA**、**IB**、**IC**、**ID**、**IE**、**IF**、**IG**、**Ia**、**IAa**、**IBa**、**ICa**、**IDa**、**IEa**、**IFa**、**IGa**、**Ib**、**IAb**、**IBb**、**ICb**、**IDb**、**IEb**、**IFb**和**IGb**的化合物，其中：

對於式I、IA、IB、IC、ID、IF、IG、Ia、IAa、IBa、ICa、IDa、IFa、IGa、Ib、IAb、IBb、ICb、IDb、IFb或IGb的化合物， R_4 選自-CH₂OH、-CH₂OHC(=O)R^c、-CH₂NH₂和-CH₂NHProt^{NH}；對於式IE、IEa或IEb的化合物， R_4 選自-CH₂NH₂和-CH₂NHProt^{NH}；其中R^c是經取代或未經取代的C₁-C₆烷基。特別較佳的R^c選自經取代或未經取代的甲基、經取代或未經取代的乙基、經取代或未經取代的正丙基、經取代或未經取代的異丙基、經取代或未經取代的正丁基、經取代或未經取代的異丁基、經取代或未經取代的仲丁基、未取代的叔丁基。最佳的，R^c是甲基。更佳的， R_4 選自-CH₂OH和-CH₂NH₂。更佳地， R_4 可以是-CH₂NH₂。最佳的， R_4 是-CH₂OH；

且X； R_1 ； R_2 ； R_3 ； R^a ；和R^b；如上所定義。

【0128】 進一步較佳的化合物包括通式**I**、**IA**、**IB**、**IC**、**IE**、**IF**、**IG**、**Ia**、**IAa**、**IBa**、**ICa**、**IEa**、**IFa**、**IGa**、**Ib**、**IAb**、**IBb**、**ICb**、**IEb**、**IFb**和**IGb**

其中：

X是-NH-；

R₁是-OH；

且R₂；R₃；R₄；R^a；R^b；R^c；和Prot^{NH}如上所定義。

【0129】 進一步較佳的化合物包括通式**I**、**IA**、**IB**、**IC**、**IE**、**IF**、**IG**、**Ia**、**IAa**、**IBa**、**ICa**、**IEa**、**IFa**、**IGa**、**Ib**、**IAb**、**IBb**、**ICb**、**IEb**、**IFb**和**IGb**的化合物，其中：

X是-NH-；

對於式**I**、**IA**、**IB**、**IC**、**IE**、**IF**、**Ia**、**IAa**、**IBa**、**ICa**、**IEa**、**IFa**、**Ib**、**IAb**、**IBb**、**ICb**、**IEb**或**IFb**的化合物，R₂為-C(=O)R^a；對於式**IG**、**IGa**或**IGb**的化合物，R₂是乙醯基；其中R^a是經取代或未經取代的C₁-C₆烷基。特別較佳的R^a選自經取代或未經取代的甲基、經取代或未經取代的乙基、經取代或未經取代的正丙基、經取代或未經取代的異丙基、經取代或未經取代的正丁基、經取代或未經取代的異丁基、經取代或未經取代的仲丁基和經取代或未經取代的叔丁基。最佳的R₂是乙醯基；

且R₁；R₃；R₄；R^b；R^c；和Prot^{NH}如上所定義。

【0130】 進一步較佳的化合物包括通式**I**、**IA**、**IB**、**IC**、**IE**、**IF**、**IG**、**Ia**、**IAa**、**IBa**、**ICa**、**IEa**、**IFa**、**IGa**、**Ib**、**IAb**、**IBb**、**ICb**、**IEb**、**IFb**和**IGb**的化合物，其中：

X是-NH；

對於式**I**、**IC**、**IE**、**IF**、**IG**、**Ia**、**ICa**、**IEa**、**IFa**、**IGa**、**Ib**、**ICb**、**IEb**、**IFb**或**IGb**的化合物，R₃為氫或-OR^b基團；對於式**IA**、**IAa**或**IAb**的化合物，R₃是氫；並且對於式**IB**、**IBa**或**IBb**的化合物，R₃是-OR^b基團；其中R^b是經取代或未經取代的C₁-C₆烷基。特別較佳的R^b選自經取代或未經取代的甲基、經取代或未

經取代的乙基、經取代或未經取代的正丙基、經取代或未經取代的異丙基、經取代或未經取代的正丁基、經取代或未經取代的異丁基、經取代或未經取代的仲丁基和經取代或未經取代的叔丁基。更佳的 R_3 是氫和甲氧基、其中氫是最佳的 R_3 基團；

且 R_1 ； R_2 ； R_4 ； R^a ； R^c ；和 Prot^{NH} 如上所定義。

【0131】 進一步較佳的化合物包括通式**I**、**IA**、**IB**、**IC**、**IE**、**IF**、**IG**、**Ia**、**IAa**、**IBa**、**ICa**、**IEa**、**IFa**、**IGa**、**Ib**、**IAb**、**IBb**、**ICb**、**IEb**、**IFb**和**IGb**的化合物，其中：

X是-NH-；

對於**I**、**IA**、**IB**、**IC**、**IF**、**IG**、**Ia**、**IAa**、**IBa**、**ICa**、**IFa**、**IGa**、**Ib**、**IAb**、**IBb**、**ICb**、**IFb**或**IGb**的化合物， R_4 選自- CH_2OH 、- $\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{R}^c$ 、- CH_2NH_2 和- $\text{CH}_2\text{NHProt}^{\text{NH}}$ ；對於式**IE**、**IEa**或**IEb**的化合物， R_4 選自- CH_2NH_2 和- $\text{CH}_2\text{NHProt}^{\text{NH}}$ ；其中 R^c 是經取代或未經取代的 C_1 - C_6 烷基。特別較佳的 R^c 選自經取代或未經取代的甲基、經取代或未經取代的乙基、經取代或未經取代的正丙基、經取代或未經取代的異丙基、經取代或未經取代的正丁基、經取代或未經取代的異丁基、經取代或未經取代的仲丁基或經取代或未經取代的叔丁基。最佳的 R^c 是甲基。更佳的， R_4 選自 CH_2OH 和 CH_2NH_2 。更佳地， R_4 可以是- CH_2NH_2 。最佳的 R_4 是- CH_2OH ；

且 R_1 ； R_2 ； R_3 ； R^a ； R^b 如上所定義。

【0132】 進一步較佳的化合物包括通式**I**、**IA**、**IB**、**IC**、**IE**、**IF**、**IG**、**Ia**、**IAa**、**IBa**、**ICa**、**IEa**、**IFa**、**IGa**、**Ib**、**IAb**、**IBb**、**ICb**、**IEb**、**IFb**和**IGb**的化合物，其中：

X是-NH-；

R_1 是-OH；

對於式I、IA、IB、IC、IE、IF、Ia、IAa、IBa、ICa、IEa、IFa、Ib、IAb、IBb、ICb、IEb或IFb的化合物， R_2 為 $-C(=O)R^a$ ；對於式IG、IGa或IGb的化合物， R_2 是乙醯基；其中 R^a 是經取代或未經取代的 C_1 - C_6 烷基。特別較佳的 R^a 選自經取代或未經取代的甲基、經取代或未經取代的乙基、經取代或未經取代的正丙基、經取代或未經取代的異丙基、經取代或未經取代的正丁基、經取代或未經取代的異丁基、經取代或未經取代的仲丁基和經取代或未經取代的叔丁基。最佳的 R_2 是乙醯基；

且 R_3 ； R_4 ； R^b ； R^c ；和 $Prot^{NH}$ 如上所定義。

【0133】 進一步較佳的化合物包括通式I、IA、IB、IC、IE、IF、IG、Ia、IAa、IBa、ICa、IEa、IFa、IGa、Ib、IAb、IBb、ICb、IEb、IFb和IGb的化合物，其中：

X是-NH-；

R_1 是-OH；

對於式I、IC、IE、IF、IG、Ia、ICa、IEa、IFa、IGa、Ib、ICb、IEb、IFb或IGb的化合物， R_3 為氫或 $-OR^b$ 基團；對於式IA、IAa或IAb的化合物， R_3 是氫；以及對於式IB、IBa或IBb化合物， R_3 是 $-OR^b$ 基團；其中 R^b 是經取代或未經取代的 C_1 - C_6 烷基。特別較佳的 R^b 選自經取代或未經取代的甲基、經取代或未經取代的乙基、經取代或未經取代的正丙基、經取代或未經取代的異丙基、經取代或未經取代的正丁基、經取代或未經取代的異丁基、經取代或未經取代的仲丁基和經取代或未經取代的叔丁基。更佳的 R_3 是氫和甲氧基，其中氫是最佳的 R_3 基團；

且 R_2 ； R_4 ； R^a ； R^c ；和 $Prot^{NH}$ 如上所定義。

【0134】 進一步較佳的化合物包括通式I、IA、IB、IC、IE、IF、IG、Ia、IAa、IBa、ICa、IEa、IFa、IGa、Ib、IAb、IBb、ICb、IEb、IFb和IGb

的化合物，其中：

X是-NH-；

R₁是-OH；

對於式I、IA、IB、IC、IF、IG、Ia、IAa、IBa、Ca、IFa、IGa、Ib、IAb、IBb、ICb、IFb或IGb的化合物，R₄選自-CH₂OH、-CH₂OC(=O)R^c、-CH₂NH₂和-CH₂NHProt^{NH}；對於式IE、IEa或IEb的化合物，R₄選自-CH₂NH₂和-CH₂NHProt^{NH}；其中R^c是經取代或未經取代的C₁-C₆烷基。特別較佳的R^c選自經取代或未經取代的甲基、經取代或未經取代的乙基、經取代或未經取代的正丙基、經取代或未經取代的異丙基、經取代或未經取代的正丁基、經取代或未經取代的異丁基、經取代或未經取代的仲丁基、經取代或未經取代的叔丁基。最佳的R^c是甲基。更佳的R₄選自CH₂OH和CH₂NH₂。更佳地，R₄可以是-CH₂NH₂。最佳的R₄是-CH₂OH；

且R₂；R₃；R^a；和R^b如上所定義。

【0135】 進一步較佳的化合物包括通式I、IA、IB、IC、IE、IF、IG、Ia、IAa、IBa、ICa、IEa、IFa、IGa、Ib、IAb、IBb、ICb、IEb、IFb和IGb的化合物，其中：

X是-NH-；

對於式I、IA、IB、IC、IE、IF、Ia、IAa、IBa、ICa、IEa、IFa、Ib、IAb、IBb、ICb、IEb或IFb的化合物，R₂是-C(=O)R^a基團；且對於式IG、IGa或IGb的化合物，R₂是乙醯基；其中R^a是經取代或未經取代的C₁-C₆烷基。特別較佳的R^a選自經取代或未經取代的甲基、經取代或未經取代的乙基、經取代或未經取代的正丙基、經取代或未經取代的異丙基、經取代或未經取代的正丁基、經取代或未經取代的異丁基、經取代或未經取代的仲丁基、經取代或未經取代的叔丁基。最佳的R₂是乙醯基；

對於式I、IC、IE、IF、IG、Ia、ICa、IEa、IFa、IGa、Ib、ICb、IEb、IFb或IGb的化合物， R_3 為氫或-OR^b基團；對於式IA、IAa或IAb的化合物， R_3 是氫；以及對於式IB、IBa或IBb化合物， R_3 是-OR^b基團；其中R^b是經取代或未經取代的C₁-C₆烷基。特別較佳的R^b選自經取代或未經取代的甲基、經取代或未經取代的乙基、經取代或未經取代的正丙基、經取代或未經取代的異丙基、經取代或未經取代的正丁基、經取代或未經取代的異丁基、經取代或未經取代的仲丁基和經取代或未經取代的叔丁基。更佳的 R_3 是氫和甲氧基，且氫是最佳的 R_3 基團；

且 R_1 ； R_4 ； R^c ；和Prot^{NH}如上所定義。

【0136】 進一步較佳的化合物包括通式**I、IA、IB、IC、IE、IF、IG、Ia、IAa、IBa、ICa、IEa、IFa、IGa、Ib、IAb、IBb、ICb、IEb、IFb**和**IGb**的化合物，其中：

X是-NH-；

對於式I、IA、IB、IC、IE、IF、Ia、IAa、IBa、ICa、IEa、IFa、Ib、IAb、IBb、ICb、IEb或IFb的化合物， R_2 是-C(=O)R^a基團；且對於式IG、IGa或IGb的化合物， R_2 是乙醯基；其中R^a是經取代或未經取代的C₁-C₆烷基。特別較佳的R^a選自經取代或未經取代的甲基、經取代或未經取代的乙基、經取代或未經取代的正丙基、經取代或未經取代的異丙基、經取代或未經取代的正丁基、經取代或未經取代的異丁基、經取代或未經取代的仲丁基、經取代或未經取代的叔丁基。最佳的 R_2 是乙醯基；

對於式I、IA、IB、IC、IF、IG、Ia、IAa、IBa、Ca、IFa、IGa、Ib、IAb、IBb、ICb、IFb或IGb的化合物， R_4 選自-CH₂OH、-CH₂OC(=O)R^c、-CH₂NH₂和-CH₂NHProt^{NH}；對於式IE、IEa或IEb的化合物， R_4 選自-CH₂NH₂和-CH₂NHProt^{NH}；其中R^c是經取代或未經取代的C₁-C₆烷基。特別較佳的R^c選自經

取代或未經取代的甲基、經取代或未經取代的乙基、經取代或未經取代的正丙基、經取代或未經取代的異丙基、經取代或未經取代的正丁基、經取代或未經取代的異丁基、經取代或未經取代的仲丁基、經取代或未經取代的叔丁基。最佳的 R^c 是甲基。更佳的 R_4 選自 CH_2OH 和 CH_2NH_2 。更佳地， R_4 可以是 $-CH_2NH_2$ 。最佳的 R_4 是 $-CH_2OH$ ；

且 R_1 ； R_3 ；和 R^b 如上所定義。

【0137】 進一步較佳的化合物包括通式 **I**、**IA**、**IB**、**IC**、**IE**、**IF**、**IG**、**Ia**、**IAa**、**IBa**、**ICa**、**IEa**、**IFa**、**IGa**、**Ib**、**IAb**、**IBb**、**ICb**、**IEb**、**IFb**和**IGb**的化合物，其中：

X 是 $-NH-$ ；

對於式**I**、**IC**、**IE**、**IF**、**IG**、**Ia**、**ICa**、**IEa**、**IFa**、**IGa**、**Ib**、**ICb**、**IEb**、**IFb**或**IGb**的化合物， R_3 為氫或 $-OR^b$ 基團；對於式**IA**、**IAa**或**IAb**的化合物， R_3 是氫；以及對於式**IB**、**IBa**或**IBb**化合物， R_3 是 $-OR^b$ 基團；其中 R^b 是經取代或未經取代的 C_1 - C_6 烷基。特別較佳的 R^b 選自經取代或未經取代的甲基、經取代或未經取代的乙基、經取代或未經取代的正丙基、經取代或未經取代的異丙基、經取代或未經取代的正丁基、經取代或未經取代的異丁基、經取代或未經取代的仲丁基和經取代或未經取代的叔丁基。更佳的 R_3 是氫和甲氧基，且氫是最佳的 R_3 基團；

對於式**I**、**IA**、**IB**、**IC**、**IF**、**IG**、**Ia**、**IAa**、**IBa**、**Ca**、**IFa**、**IGa**、**Ib**、**IAb**、**IBb**、**ICb**、**IFb**或**IGb**的化合物， R_4 選自 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OC(=O)R^c$ 、 $-CH_2NH_2$ 和 $-CH_2NHProt^{NH}$ ；對於式**IE**、**IEa**或**IEb**的化合物， R_4 選自 $-CH_2NH_2$ 和 $-CH_2NHProt^{NH}$ ；其中 R^c 是經取代或未經取代的 C_1 - C_6 烷基。特別較佳的 R^c 選自經取代或未經取代的甲基、經取代或未經取代的乙基、經取代或未經取代的正丙基、經取代或未經取代的異丙基、經取代或未經取代的正丁基、經取代或未經

取代的異丁基、經取代或未經取代的仲丁基、經取代或未經取代的叔丁基。最佳的 R^c 是甲基。最佳的 R_4 選自 CH_2OH 和 CH_2NH_2 。更佳地， R_4 可以是 $-CH_2NH_2$ 。最佳的 R_4 是 $-CH_2OH$ ；

且 R_1 ； R_2 ；和 R^a 如上所定義。

【0138】 進一步較佳的化合物包括通式**I**、**IA**、**IB**、**IC**、**IE**、**IF**、**IG**、**Ia**、**IAa**、**IBa**、**ICa**、**IEa**、**IFa**、**IGa**、**Ib**、**IAb**、**IBb**、**ICb**、**IEb**、**IFb**和**IGb**的化合物，其中：

X 是 $-NH-$ ；

R_1 是 $-OH$ ；

對於式**I**、**IA**、**IB**、**IC**、**IE**、**IF**、**Ia**、**IAa**、**IBa**、**ICa**、**IEa**、**IFa**、**Ib**、**IAb**、**IBb**、**ICb**、**IEb**或**IFb**的化合物， R_2 是 $-C(=O)R^a$ 基團；且對於式**IG**、**IGa**或**IGb**的化合物， R_2 是醯基；其中 R^a 是經取代或未經取代的 C_1 - C_6 烷基。特別較佳的 R^a 選自經取代或未經取代的甲基、經取代或未經取代的乙基、經取代或未經取代的正丙基、經取代或未經取代的異丙基、經取代或未經取代的正丁基、經取代或未經取代的異丁基、經取代或未經取代的仲丁基、經取代或未經取代的叔丁基。最佳的 R_2 是醯基；

對於式**I**、**IC**、**IE**、**IF**、**IG**、**Ia**、**ICa**、**IEa**、**IFa**、**IGa**、**Ib**、**ICb**、**IEb**、**IFb**或**IGb**的化合物， R_3 為氫或 $-OR^b$ 基團；對於式**IA**、**IAa**或**IAb**的化合物， R^3 是氫；以及對於式**IB**、**IBa**或**IBb**化合物， R_3 是 $-OR^b$ 基團；其中 R^b 是經取代或未經取代的 C_1 - C_6 烷基。特別較佳的 R^b 選自經取代或未經取代的甲基、經取代或未經取代的乙基、經取代或未經取代的正丙基、經取代或未經取代的異丙基、經取代或未經取代的正丁基、經取代或未經取代的異丁基、經取代或未經取代的仲丁基和經取代或未經取代的叔丁基。最佳的 R_3 是氫和甲氧基，且氫是最佳的 R_3 基團；

且 R_4 、 R^c 和 Prot^{NH} 如上定義。

【0139】 進一步較佳的化合物包括通式 **I**、**IA**、**IB**、**IC**、**IE**、**IF**、**IG**、**Ia**、**IAa**、**IBa**、**ICa**、**IEa**、**IFa**、**IGa**、**Ib**、**IAb**、**IBb**、**ICb**、**IEb**、**IFb**和**IGb**的化合物，其中：

X 是 $-\text{NH}-$ ；

R_1 是 $-\text{OH}$ ；

對於 式**I**、**IA**、**IB**、**IC**、**IE**、**IF**、**Ia**、**IAa**、**IBa**、**ICa**、**IEa**、**IFa**、**Ib**、**IAb**、**IBb**、**ICb**、**IEb**或**IFb**的化合物， R_2 是 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 基團；且對於式**IG**、**IGa**或**IGb**的化合物， R_2 是乙醯基；其中 R^a 是經取代或未經取代的 C_1 - C_6 烷基。特別較佳的 R^a 選自經取代或未經取代的甲基、經取代或未經取代的乙基、經取代或未經取代的正丙基、經取代或未經取代的異丙基、經取代或未經取代的正丁基、經取代或未經取代的異丁基、經取代或未經取代的仲丁基、經取代或未經取代的叔丁基。最佳的 R_2 是乙醯基；

對於式**I**、**IA**、**IB**、**IC**、**IF**、**IG**、**Ia**、**IAa**、**IBa**、**Ca**、**IFa**、**IGa**、**Ib**、**IAb**、**IBb**、**ICb**、**IFb**或**IGb**的化合物， R_4 選自 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{R}^c$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 和 $-\text{CH}_2\text{NHProt}^{\text{NH}}$ ；對於 式**IE**、**IEa**或**IEb**的化合物， R_4 選自 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 和 $-\text{CH}_2\text{NHProt}^{\text{NH}}$ ；其中 R^c 是經取代或未經取代的 C_1 - C_6 烷基。特別較佳的 R^c 選自經取代或未經取代的甲基、經取代或未經取代的乙基、經取代或未經取代的正丙基、經取代或未經取代的異丙基、經取代或未經取代的正丁基、經取代或未經取代的異丁基、經取代或未經取代的仲丁基、經取代或未經取代的叔丁基。最佳的 R^c 是甲基。更佳的 R_4 選自 CH_2OH 和 CH_2NH_2 。更佳地， R_4 可以是 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 。最佳的 R_4 是 $-\text{CH}_2\text{OH}$ ；

且 R_3 ；和 R^b 如上所定義。

【0140】 進一步較佳的化合物包括通式**I**、**IA**、**IB**、**IC**、**IE**、**IF**、**IG**、

Ia、IAa、IBa、ICa、IEa、IFa、IGa、Ib、IAb、IBb、ICb、IEb、IFb和IGb的化合物，其中：

X是-NH-；

對於式I、IA、IB、IC、IE、IF、Ia、IAa、IBa、ICa、IEa、IFa、Ib、IAb、IBb、ICb、IEb或IFb的化合物， R_2 是-C(=O) R^a 基團；且對於式IG、IGa或IGb的化合物， R_2 是醯基；其中 R^a 是經取代或未經取代的C₁-C₆烷基。特別較佳的 R^a 選自經取代或未經取代的甲基、經取代或未經取代的乙基、經取代或未經取代的正丙基、經取代或未經取代的異丙基、經取代或未經取代的正丁基、經取代或未經取代的異丁基、經取代或未經取代的仲丁基、經取代或未經取代的叔丁基。最佳的 R_2 是乙醯基；

對於式I、IC、IE、IF、IG、Ia、ICa、IEa、IFa、IGa、Ib、ICb、IEb、IFb或IGb的化合物， R_3 為氫或-OR^b基團；對於式IA、IAa或IAb的化合物， R_3 是氫；以及對於式IB、IBa或IBb化合物， R_3 是-OR^b基團；其中 R^b 是經取代或未經取代的C₁-C₆烷基。特別較佳的 R^b 選自經取代或未經取代的甲基、經取代或未經取代的乙基、經取代或未經取代的正丙基、經取代或未經取代的異丙基、經取代或未經取代的正丁基、經取代或未經取代的異丁基、經取代或未經取代的仲丁基和經取代或未經取代的叔丁基。更佳的 R_3 是氫和甲氧基，且氫是最佳的 R_3 基團；

對於式I、IA、IB、IC、IF、IG、Ia、IAa、IBa、Ca、IFa、IGa、Ib、IAb、IBb、ICb、IFb或IGb的化合物， R_4 選自-CH₂OH、-CH₂OC(=O) R^c 、-CH₂NH₂和-CH₂NHProt^{NH}；對於式IE、IEa或IEb的化合物， R_4 選自-CH₂NH₂和-CH₂NHProt^{NH}；其中 R^c 是經取代或未經取代的C₁-C₆烷基。特別較佳的 R^c 選自經取代或未經取代的甲基、經取代或未經取代的乙基、經取代或未經取代的正丙基、經取代或未經取代的異丙基、經取代或未經取代的正丁基、經取代或未經

取代的異丁基、經取代或未經取代的仲丁基、經取代或未經取代的叔丁基。最佳的 R^c 是甲基。最佳的 R_4 選自 CH_2OH 和 CH_2NH_2 。更佳地， R_4 可以是 $-CH_2NH_2$ 。最佳的 R_4 是 $-CH_2OH$ ；

且 R_1 如上所定義。

【0141】 進一步較佳的化合物包括通式**I**、**IA**、**IB**、**IC**、**IE**、**IF**、**IG**、**Ia**、**IAa**、**IBa**、**ICa**、**IEa**、**IFa**、**IGa**、**Ib**、**IAb**、**IBb**、**ICb**、**IEb**、**IFb**和**IGb**的化合物，其中：

X 是 $-NH-$ ；

R_1 是 $-OH$ ；

對於式**I**、**IA**、**IB**、**IC**、**IE**、**IF**、**Ia**、**IAa**、**IBa**、**ICa**、**IEa**、**IFa**、**Ib**、**IAb**、**IBb**、**ICb**、**IEb**或**IFb**的化合物， R_2 是 $-C(=O)R^a$ 基團；且對於式**IG**、**IGa**或**IGb**的化合物， R_2 是乙醯基；其中 R^a 是經取代或未經取代的 C_1-C_6 烷基。特別較佳的 R^a 選自經取代或未經取代的甲基、經取代或未經取代的乙基、經取代或未經取代的正丙基、經取代或未經取代的異丙基、經取代或未經取代的正丁基、經取代或未經取代的異丁基、經取代或未經取代的仲丁基、經取代或未經取代的叔丁基。最佳的 R_2 是乙醯基；

對於式**I**、**IC**、**IE**、**IF**、**IG**、**Ia**、**ICa**、**IEa**、**IFa**、**IGa**、**Ib**、**ICb**、**IEb**、**IFb**或**IGb**的化合物， R_3 為氫或 $-OR^b$ 基團；對於式**IA**、**IAa**或**IAb**的化合物， R_3 是氫；以及對於式**IB**、**IBa**或**IBb**化合物， R_3 是 $-OR^b$ 基團；其中 R^b 是經取代或未經取代的 C_1-C_6 烷基。特別較佳的 R^b 選自經取代或未經取代的甲基、經取代或未經取代的乙基、經取代或未經取代的正丙基、經取代或未經取代的異丙基、經取代或未經取代的正丁基、經取代或未經取代的異丁基、經取代或未經取代的仲丁基和經取代或未經取代的叔丁基。最佳的 R_3 是氫和甲氧基，且氫是最佳的 R_3 基團；

對於式I、IA、IB、IC、IF、IG、Ia、IAa、IBa、Ca、IFa、IGa、Ib、IAb、IBb、ICb、IFb或IGb的化合物， R_4 選自 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{R}^c$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 和 $-\text{CH}_2\text{NHProt}^{\text{NH}}$ ；對於式IE、IEa或IEb的化合物， R_4 選自 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 和 $-\text{CH}_2\text{NHProt}^{\text{NH}}$ ；其中 R^c 是經取代或未經取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基。特別較佳的 R^c 選自經取代或未經取代的甲基、經取代或未經取代的乙基、經取代或未經取代的正丙基、經取代或未經取代的異丙基、經取代或未經取代的正丁基、經取代或未經取代的異丁基、經取代或未經取代的仲丁基、經取代或未經取代的叔丁基。最佳的 R^c 是甲基。更佳的 R_4 選自 CH_2OH 和 CH_2NH_2 。更佳地， R_4 可以是 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 。最佳的 R_4 是 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 。

【0142】 進一步較佳的化合物包括通式I、IA、IB、ID、IE、IF、IG、Ia、IAa、IBa、IDa、IEa、IFa、IGa、Ib、IAb、IBb、IDb、IEb、IFb和IGb的化合物，其中：

X是-O-；

R_1 是-OH；

且 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R^a 、 R^b 、 R^c 和 Prot^{NH} 如上定義。

【0143】 進一步較佳的化合物包括通式I、IA、IB、ID、IE、IF、IG、Ia、IAa、IBa、IDa、IEa、IFa、IGa、Ib、IAb、IBb、IDb、IEb、IFb和IGb的化合物，其中：

X是-O-；

對於式I、IA、IB、ID、IE、IF、Ia、IAa、IBa、IDa、IEa、IFa、Ib、IAb、IBb、IDb、IEb或IFb的化合物， R_2 是 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 基團；且對於式IG、IGa或IGb的化合物， R_2 是乙醯基；其中 R^a 是經取代或未經取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基。特別較佳的 R^a 選自經取代或未經取代的甲基、經取代或未經取代的乙基、經取代或未經取代的正丙基、經取代或未經取代的異丙基、經取代或未經取代的正丁基、

經取代或未經取代的異丁基、經取代或未經取代的仲丁基、經取代或未經取代的叔丁基。最佳的 R_2 是乙醯基；

且 R_1 、 R_3 、 R_4 、 R^b 、 R^c 和 Prot^{NH} 如上定義。

【0144】 進一步較佳的化合物包括通式**I**、**IA**、**IB**、**ID**、**IE**、**IF**、**IG**、**Ia**、**IAa**、**IBa**、**IDa**、**IEa**、**IFa**、**IGa**、**Ib**、**IAb**、**IBb**、**IDb**、**IEb**、**IFb**和**IGb**的化合物，其中：

X是-O-；

對於式**I**、**ID**、**IE**、**IF**、**IG**、**Ia**、**IDa**、**IEa**、**IFa**、**IGa**、**Ib**、**IDb**、**IEb**、**IFb**或**IGb**的化合物， R_3 為氫或-OR^b基團；對於式**IA**、**IAa**或**IAb**的化合物， R_3 是氫；以及對於式**IB**、**IBa**或**IBb**化合物， R_3 是-OR^b基團；其中 R^b 是經取代或未經取代的 C_1 - C_6 烷基。特別較佳的 R^b 選自經取代或未經取代的甲基、經取代或未經取代的乙基、經取代或未經取代的正丙基、經取代或未經取代的異丙基、經取代或未經取代的正丁基、經取代或未經取代的異丁基、經取代或未經取代的仲丁基和經取代或未經取代的叔丁基。更佳的 R_3 是氫和甲氧基，且氫是最佳的 R_3 基團；

且 R_1 、 R_2 、 R_4 、 R^a 、 R^c 和 Prot^{NH} 如上定義。

【0145】 進一步較佳的化合物包括通式**I**、**IA**、**IB**、**ID**、**IE**、**IF**、**IG**、**Ia**、**IAa**、**IBa**、**IDa**、**IEa**、**IFa**、**IGa**、**Ib**、**IAb**、**IBb**、**IDb**、**IEb**、**IFb**和**IGb**的化合物，其中：

X是-O-；

對於式**I**、**IA**、**IB**、**ID**、**IF**、**IG**、**Ia**、**IAa**、**IBa**、**IDa**、**IFa**、**IGa**、**Ib**、**IAb**、**IBb**、**IDb**、**IFb**或**IGb**的化合物， R_4 選自-CH₂OH、-CH₂OC(=O) R^c 、-CH₂NH₂和-CH₂NH Prot^{NH} ；對於式**IE**、**IEa**或**IEb**的化合物， R_4 選自-CH₂NH₂和-CH₂NH Prot^{NH} ；其中 R^c 是經取代或未經取代的 C_1 - C_6 烷基。特別較佳的 R^c 選自經

取代或未經取代的甲基、經取代或未經取代的乙基、經取代或未經取代的正丙基、經取代或未經取代的異丙基、經取代或未經取代的正丁基、經取代或未經取代的異丁基、經取代或未經取代的仲丁基、經取代或未經取代的叔丁基。最佳的 R^c 是甲基。更佳的 R_4 選自 CH_2OH 和 CH_2NH_2 。更佳地， R_4 可以是 $-CH_2NH_2$ 。最佳的 R_4 是 $-CH_2OH$ ；

且 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R^a 和 R^b 如上定義。

【0146】 進一步較佳的化合物包括通式**I**、**IA**、**IB**、**ID**、**IE**、**IF**、**IG**、**Ia**、**IAa**、**IBa**、**IDa**、**IEa**、**IFa**、**IGa**、**Ib**、**IAb**、**IBb**、**IDb**、**IEb**、**IFb**和**IGb**的化合物，其中：

X 是 $-O-$ ；

R_1 是 $-OH$ ；

對於式**I**、**IA**、**IB**、**ID**、**IE**、**IF**、**Ia**、**IAa**、**IBa**、**IDa**、**IEa**、**IFa**、**Ib**、**IAb**、**IBb**、**IDb**、**IEb**或**IFb**的化合物， R_2 是 $-C(=O)R^a$ 基團；且對於式**IG**、**IGa**或**IGb**的化合物， R_2 是乙醯基；其中 R^a 是經取代或未經取代的 C_1 - C_6 烷基。特別較佳的 R^a 選自經取代或未經取代的甲基、經取代或未經取代的乙基、經取代或未經取代的正丙基、經取代或未經取代的異丙基、經取代或未經取代的正丁基、經取代或未經取代的異丁基、經取代或未經取代的仲丁基、經取代或未經取代的叔丁基。最佳的 R_2 是乙醯基；

且 R_3 、 R_4 、 R^b 、 R^c 和 $Prot^{NH}$ 如上定義。

【0147】 進一步較佳的化合物包括通式**I**、**IA**、**IB**、**ID**、**IE**、**IF**、**IG**、**Ia**、**IAa**、**IBa**、**IDa**、**IEa**、**IFa**、**IGa**、**Ib**、**IAb**、**IBb**、**IDb**、**IEb**、**IFb**和**IGb**的化合物，其中：

X 是 $-O-$ ；

R_1 是 $-OH$ ；

對於式I、ID、IE、IF、IG、Ia、IDa、IEa、IFa、IGa、Ib、IDb、IEb、IFb或IGb的化合物， R_3 為氫或-OR^b基團；對於式IA、IAa或IAb的化合物， R_3 是氫；以及對於式IB、IBa或IBb化合物， R_3 是-OR^b基團；其中R^b是經取代或未經取代的C₁-C₆烷基。特別較佳的R^b選自經取代或未經取代的甲基、經取代或未經取代的乙基、經取代或未經取代的正丙基、經取代或未經取代的異丙基、經取代或未經取代的正丁基、經取代或未經取代的異丁基、經取代或未經取代的仲丁基和經取代或未經取代的叔丁基。更佳的 R_3 是氫和甲氧基，且氫是最佳的 R_3 基團；

且 R_2 、 R_4 、 R^a 、 R^c 和Prot^{NH}如上定義。

【0148】 進一步較佳的化合物包括通式I、IA、IB、ID、IE、IF、IG、Ia、IAa、IBa、IDa、IEa、IFa、IGa、Ib、IAb、IBb、IDb、IEb、IFb和IGb的化合物，其中：

X是-O-；

R_1 是-OH；

對於式I、IA、IB、ID、IF、IG、Ia、IAa、IBa、IDa、IFa、IGa、Ib、IAb、IBb、IDb、IFb或IGb的化合物， R_4 選自-CH₂OH、-CH₂OC(=O)R^c、-CH₂NH₂和-CH₂NHProt^{NH}；對於式IE、IEa或IEb的化合物， R_4 選自-CH₂NH₂和-CH₂NHProt^{NH}；其中R^c是經取代或未經取代的C₁-C₆烷基。特別較佳的R^c選自經取代或未經取代的甲基、經取代或未經取代的乙基、經取代或未經取代的正丙基、經取代或未經取代的異丙基、經取代或未經取代的正丁基、經取代或未經取代的異丁基、經取代或未經取代的仲丁基、經取代或未經取代的叔丁基。最佳的R^c是甲基。更佳的 R_4 選自CH₂OH和CH₂NH₂。更佳地， R_4 可以是-CH₂NH₂。最佳的 R_4 是-CH₂OH；

且 R_2 、 R_3 、 R^a 和R^b如上定義。

【0149】 進一步較佳的化合物包括通式 **I**、**IA**、**IB**、**ID**、**IE**、**IF**、**IG**、**Ia**、**IAa**、**IBa**、**IDa**、**IEa**、**IFa**、**IGa**、**Ib**、**IAb**、**IBb**、**IDb**、**IEb**、**IFb**和**IGb**的化合物，其中：

X是-O-；

對於 式**I**、**IA**、**IB**、**ID**、**IE**、**IF**、**Ia**、**IAa**、**IBa**、**IDa**、**IEa**、**IFa**、**Ib**、**IAb**、**IBb**、**IDb**、**IEb**或**IFb**的化合物， R_2 是-C(=O) R^a 基團；且對於式**IG**、**IGa**或**IGb**的化合物， R_2 是乙醯基；其中 R^a 是經取代或未經取代的 C_1 - C_6 烷基。特別較佳的 R^a 選自經取代或未經取代的甲基、經取代或未經取代的乙基、經取代或未經取代的正丙基、經取代或未經取代的異丙基、經取代或未經取代的正丁基、經取代或未經取代的異丁基、經取代或未經取代的仲丁基、經取代或未經取代的叔丁基。最佳的 R_2 是乙醯基；

對於 式**I**、**ID**、**IE**、**IF**、**IG**、**Ia**、**IDa**、**IEa**、**IFa**、**IGa**、**Ib**、**IDb**、**IEb**、**IFb**或**IGb**的化合物， R_3 為氫或-OR^b基團；對於式**IA**、**IAa**或**IAb**的化合物， R_3 是氫；以及對於式**IB**、**IBa**或**IBb**化合物， R_3 是-OR^b基團；其中 R^b 是經取代或未經取代的 C_1 - C_6 烷基。特別較佳的 R^b 選自經取代或未經取代的甲基、經取代或未經取代的乙基、經取代或未經取代的正丙基、經取代或未經取代的異丙基、經取代或未經取代的正丁基、經取代或未經取代的異丁基、經取代或未經取代的仲丁基和經取代或未經取代的叔丁基。更佳的 R_3 是氫和甲氧基，且氫是最佳的 R_3 基團；

且 R_1 、 R_4 、 R^c 和Prot^{NH}如上定義。

【0150】 進一步較佳的化合物包括通式**I**、**IA**、**IB**、**ID**、**IE**、**IF**、**IG**、**Ia**、**IAa**、**IBa**、**IDa**、**IEa**、**IFa**、**IGa**、**Ib**、**IAb**、**IBb**、**IDb**、**IEb**、**IFb**和**IGb**的化合物，其中：

X是-O-；

對於式I、IA、IB、ID、IE、IF、Ia、IAa、IBa、IDa、IEa、IFa、Ib、IAb、IBb、IDb、IEb或IFb的化合物， R_2 是 $-C(=O)R^a$ 基團；且對於式IG、IGa或IGb的化合物， R_2 是乙醯基；其中 R^a 是經取代或未經取代的 C_1 - C_6 烷基。特別較佳的 R^a 選自經取代或未經取代的甲基、經取代或未經取代的乙基、經取代或未經取代的正丙基、經取代或未經取代的異丙基、經取代或未經取代的正丁基、經取代或未經取代的異丁基、經取代或未經取代的仲丁基、經取代或未經取代的叔丁基。最佳的 R_2 是乙醯基；

對於式I、IA、IB、ID、IF、IG、Ia、IAa、IBa、IDa、IFa、IGa、Ib、IAb、IBb、IDb、IFb或IGb的化合物， R_4 選自 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OC(=O)R^c$ 、 $-CH_2NH_2$ 和 $-CH_2NHProt^{NH}$ ；對於式IE、IEa或IEb的化合物， R_4 選自 $-CH_2NH_2$ 和 $-CH_2NHProt^{NH}$ ；其中 R^c 是經取代或未經取代的 C_1 - C_6 烷基。特別較佳的 R^c 選自經取代或未經取代的甲基、經取代或未經取代的乙基、經取代或未經取代的正丙基、經取代或未經取代的異丙基、經取代或未經取代的正丁基、經取代或未經取代的異丁基、經取代或未經取代的仲丁基、經取代或未經取代的叔丁基。最佳的 R^c 是甲基。更佳的 R_4 選自 CH_2OH 和 CH_2NH_2 。更佳地， R_4 可以是 $-CH_2NH_2$ 。最佳的 R_4 是 $-CH_2OH$ ；

且 R_1 、 R_3 、 R^b 如上定義。

【0151】 進一步較佳的化合物包括通式**I、IA、IB、ID、IE、IF、IG、Ia、IAa、IBa、IDa、IEa、IFa、IGa、Ib、IAb、IBb、IDb、IEb、IFb**和**IGb**的化合物，其中：

X是-O-；

對於式I、ID、IE、IF、IG、Ia、IDa、IEa、IFa、IGa、Ib、IDb、IEb、IFb或IGb的化合物， R_3 為氫或 $-OR^b$ 基團；對於式IA、IAa或IAb的化合物， R_3 是氫；以及對於式IB、IBa或IBb化合物， R_3 是 $-OR^b$ 基團；其中 R^b 是經取代或未經

取代的C₁-C₆烷基。特別較佳的R^b選自經取代或未經取代的甲基、經取代或未經取代的乙基、經取代或未經取代的正丙基、經取代或未經取代的異丙基、經取代或未經取代的正丁基、經取代或未經取代的異丁基、經取代或未經取代的仲丁基和經取代或未經取代的叔丁基。更佳的R₃是氫和甲氧基，且氫是最佳的R₃基團；

對於式I、IA、IB、ID、IF、IG、Ia、IAa、IBa、IDa、IFa、IGa、Ib、IAb、IBb、IDb、IFb或IGb的化合物，R₄選自-CH₂OH、-CH₂OC(=O)R^c、-CH₂NH₂和-CH₂NHProt^{NH}；對於式IE、IEa或IEb的化合物，R₄選自-CH₂NH₂和-CH₂NHProt^{NH}；其中R^c是經取代或未經取代的C₁-C₆烷基。特別較佳的R^c選自經取代或未經取代的甲基、經取代或未經取代的乙基、經取代或未經取代的正丙基、經取代或未經取代的異丙基、經取代或未經取代的正丁基、經取代或未經取代的異丁基、經取代或未經取代的仲丁基、經取代或未經取代的叔丁基。最佳的R^c是甲基。更佳的R₄選自CH₂OH和CH₂NH₂。更佳地，R₄可以是-CH₂NH₂。最佳的R₄是-CH₂OH；

且R₁、R₂、R^a如上定義。

【0152】 進一步較佳的化合物包括通式I、IA、IB、ID、IE、IF、IG、Ia、IAa、IBa、IDa、IEa、IFa、IGa、Ib、IAb、IBb、IDb、IEb、IFb和IGb的化合物，其中：

X是-O-；

R₁是-OH；

對於式I、IA、IB、ID、IE、IF、Ia、IAa、IBa、IDa、IEa、IFa、Ib、IAb、IBb、IDb、IEb或IFb的化合物，R₂是-C(=O)R^a基團；且對於式IG、IGa或IGb的化合物，R₂是乙醯基；其中R^a是經取代或未經取代的C₁-C₆烷基。特別較佳的R^a選自經取代或未經取代的甲基、經取代或未經取代的乙基、經取代或未

經取代的正丙基、經取代或未經取代的異丙基、經取代或未經取代的正丁基、經取代或未經取代的異丁基、經取代或未經取代的仲丁基、經取代或未經取代的叔丁基。最佳的 R_2 是乙醯基；

對於式I、ID、IE、IF、IG、Ia、IDa、IEa、IFa、IGa、Ib、IDb、IEb、IFb或IGb的化合物， R_3 為氫或 $-OR^b$ 基團；對於式IA、IAa或IAb的化合物， R_3 是氫；以及對於式IB、IBa或IBb化合物， R_3 是 $-OR^b$ 基團；其中 R^b 是經取代或未經取代的 C_1 - C_6 烷基。特別較佳的 R^b 選自經取代或未經取代的甲基、經取代或未經取代的乙基、經取代或未經取代的正丙基、經取代或未經取代的異丙基、經取代或未經取代的正丁基、經取代或未經取代的異丁基、經取代或未經取代的仲丁基和經取代或未經取代的叔丁基。更佳的 R_3 是氫和甲氧基，且氫是最佳的 R_3 基團；

且 R_4 、 R^c 和 $Prot^{NH}$ 如上定義。

【0153】 進一步較佳的化合物包括通式**I**、**IA**、**IB**、**ID**、**IE**、**IF**、**IG**、**Ia**、**IAa**、**IBa**、**IDa**、**IEa**、**IFa**、**IGa**、**Ib**、**IAb**、**IBb**、**IDb**、**IEb**、**IFb**和**IGb**的化合物，其中：

X 是 $-O-$ ；

R_1 是 $-OH$ ；

對於式I、IA、IB、ID、IE、IF、Ia、IAa、IBa、IDa、IEa、IFa、Ib、IAb、IBb、IDb、IEb或IFb的化合物， R_2 是 $-C(=O)R^a$ 基團；且對於式IG、IGa或IGb的化合物， R_2 是乙醯基；其中 R^a 是經取代或未經取代的 C_1 - C_6 烷基。特別較佳的 R^a 選自經取代或未經取代的甲基、經取代或未經取代的乙基、經取代或未經取代的正丙基、經取代或未經取代的異丙基、經取代或未經取代的正丁基、經取代或未經取代的異丁基、經取代或未經取代的仲丁基、經取代或未經取代的叔丁基。最佳的 R_2 是乙醯基；

對於式I、IA、IB、ID、IF、IG、Ia、IAa、IBa、IDa、IFa、IGa、Ib、IAb、IBb、IDb、IFb或IGb的化合物， R_4 選自 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{R}^c$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 和 $-\text{CH}_2\text{NHProt}^{\text{NH}}$ ；對於式IE、IEa或IEb的化合物， R_4 選自 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 和 $-\text{CH}_2\text{NHProt}^{\text{NH}}$ ；其中 R^c 是經取代或未經取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基。特別較佳的 R^c 選自經取代或未經取代的甲基、經取代或未經取代的乙基、經取代或未經取代的正丙基、經取代或未經取代的異丙基、經取代或未經取代的正丁基、經取代或未經取代的異丁基、經取代或未經取代的仲丁基、經取代或未經取代的叔丁基。最佳的 R^c 是甲基。更佳的 R_4 選自 CH_2OH 和 CH_2NH_2 。更佳地， R_4 可以是 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 。最佳的 R_4 是 $-\text{CH}_2\text{OH}$ ；

且 R_3 和 R^b 如上定義。

【0154】 進一步較佳的化合物包括通式 I、IA、IB、ID、IE、IF、IG、Ia、IAa、IBa、IDa、IEa、IFa、IGa、Ib、IAb、IBb、IDb、IEb、IFb和IGb的化合物，其中：

X是-O-；

對於式I、IA、IB、ID、IE、IF、Ia、IAa、IBa、IDa、IEa、IFa、Ib、IAb、IBb、IDb、IEb或IFb的化合物， R_2 是 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 基團；且對於式IG、IGa或IGb的化合物， R_2 是乙醯基；其中 R^a 是經取代或未經取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基。特別較佳的 R^a 選自經取代或未經取代的甲基、經取代或未經取代的乙基、經取代或未經取代的正丙基、經取代或未經取代的異丙基、經取代或未經取代的正丁基、經取代或未經取代的異丁基、經取代或未經取代的仲丁基、經取代或未經取代的叔丁基。最佳的 R_2 是乙醯基；

對於式I、ID、IE、IF、IG、Ia、IDa、IEa、IFa、IGa、Ib、IDb、IEb、IFb或IGb的化合物， R_3 為氫或 $-\text{OR}^b$ 基團；對於式IA、IAa或IAb的化合物， R_3 是氫；以及對於式IB、IBa或IBb化合物， R_3 是 $-\text{OR}^b$ 基團；其中 R^b 是經取代或未經

取代的C₁-C₆烷基。特別較佳的R^b選自經取代或未經取代的甲基、經取代或未經取代的乙基、經取代或未經取代的正丙基、經取代或未經取代的異丙基、經取代或未經取代的正丁基、經取代或未經取代的異丁基、經取代或未經取代的仲丁基和經取代或未經取代的叔丁基。更佳的R₃是氫和甲氧基，且氫是最佳的R₃基團；

對於式I、IA、IB、ID、IF、IG、Ia、IAa、IBa、IDa、IFa、IGa、Ib、IAb、IBb、IDb、IFb或IGb的化合物，R₄選自-CH₂OH、-CH₂OC(=O)R^c、-CH₂NH₂和-CH₂NHProt^{NH}；對於式IE、IEa或IEb的化合物，R₄選自-CH₂NH₂和-CH₂NHProt^{NH}；其中R^c是經取代或未經取代的C₁-C₆烷基。特別較佳的R^c選自經取代或未經取代的甲基、經取代或未經取代的乙基、經取代或未經取代的正丙基、經取代或未經取代的異丙基、經取代或未經取代的正丁基、經取代或未經取代的異丁基、經取代或未經取代的仲丁基、經取代或未經取代的叔丁基。最佳的R^c是甲基。更佳的R₄選自CH₂OH和CH₂NH₂。更佳地，R₄可以是-CH₂NH₂。最佳的R₄是-CH₂OH；

且R₁如上定義。

【0155】 進一步較佳的化合物包括通式I、IA、IB、ID、IE、IF、IG、Ia、IAa、IBa、IDa、IEa、IFa、IGa、Ib、IAb、IBb、IDb、IEb、IFb和IGb的化合物，其中：

X是-O-；

R₁是-OH；

對於式I、IA、IB、ID、IE、IF、Ia、IAa、IBa、IDa、IEa、IFa、Ib、IAb、IBb、IDb、IEb或IFb的化合物，R₂是-C(=O)R^a基團；且對於式IG、IGa或IGb的化合物，R₂是乙醯基；其中R^a是經取代或未經取代的C₁-C₆烷基。特別較佳的R^a選自經取代或未經取代的甲基、經取代或未經取代的乙基、經取代或未

經取代的正丙基、經取代或未經取代的異丙基、經取代或未經取代的正丁基、經取代或未經取代的異丁基、經取代或未經取代的仲丁基、經取代或未經取代的叔丁基。最佳的 R_2 是乙醯基；

對於式I、ID、IE、IF、IG、Ia、IDa、IEa、IFa、IGa、Ib、IDb、IEb、IFb或IGb的化合物， R_3 為氫或 $-OR^b$ 基團；對於式IA、IAa或IAb的化合物， R_3 是氫；以及對於式IB、IBa或IBb化合物， R_3 是 $-OR^b$ 基團；其中 R^b 是經取代或未經取代的 C_1 - C_6 烷基。特別較佳的 R^b 選自經取代或未經取代的甲基、經取代或未經取代的乙基、經取代或未經取代的正丙基、經取代或未經取代的異丙基、經取代或未經取代的正丁基、經取代或未經取代的異丁基、經取代或未經取代的仲丁基和經取代或未經取代的叔丁基。更佳的 R_3 是氫和甲氧基，且氫是最佳的 R_3 基團；

對於式I、IA、IB、ID、IF、IG、Ia、IAa、IBa、IDa、IFa、IGa、Ib、IAb、IBb、IDb、IFb或IGb的化合物， R_4 選自 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OC(=O)R^c$ 、 $-CH_2NH_2$ 和 $-CH_2NHProt^{NH}$ ；對於式IE、IEa或IEb的化合物， R_4 選自 $-CH_2NH_2$ 和 $-CH_2NHProt^{NH}$ ；其中 R^c 是經取代或未經取代的 C_1 - C_6 烷基。特別較佳的 R^c 選自經取代或未經取代的甲基、經取代或未經取代的乙基、經取代或未經取代的正丙基、經取代或未經取代的異丙基、經取代或未經取代的正丁基、經取代或未經取代的異丁基、經取代或未經取代的仲丁基、經取代或未經取代的叔丁基。最佳的 R^c 是甲基。更佳的 R_4 選自 CH_2OH 和 CH_2NH_2 。更佳地， R_4 可以是 $-CH_2NH_2$ 。最佳的 R_4 是 $-CH_2OH$ 。

【0156】 進一步較佳的化合物包括通式**Ic**、**IAc**、**IBc**、**IDc**和**IGc**的化合物，其中：

R_1 是 $-OH$ ；

且 R_2 、 R_3 、 R^a 和 R^b 如上定義。

【0157】 進一步較佳的化合物包括通式**Ic**、**IAc**、**IBc**、**IDc**、**IFc**和**IGc**的化合物，其中：

對於式**Ic**、**IAc**、**IBc**、**IDc**或**IFc**的化合物， R_2 是 $-C(=O)R^a$ 基團；且對於式**IGc**的化合物， R_2 是乙醯基；其中 R^a 是經取代或未經取代的 C_1 - C_6 烷基。特別較佳的 R^a 選自經取代或未經取代的甲基、經取代或未經取代的乙基、經取代或未經取代的正丙基、經取代或未經取代的異丙基、經取代或未經取代的正丁基、經取代或未經取代的異丁基、經取代或未經取代的仲丁基、經取代或未經取代的叔丁基。最佳的 R_2 是乙醯基；

且 R_1 、 R_3 、 R^b 如上定義。

【0158】 進一步較佳的化合物包括通式**Ic**、**IAc**、**IBc**、**IDc**、**IFc**和**IGc**的化合物，其中：

對於式**Ic**、**IDc**、**IFc**或**IGc**的化合物， R_3 為氫或 $-OR^b$ 基團；對於式**IAc**的化合物， R_3 是氫；以及對於式**IBc**化合物， R_3 是 $-OR^b$ 基團；其中 R^b 是經取代或未經取代的 C_1 - C_6 烷基。特別較佳的 R^b 選自經取代或未經取代的甲基、經取代或未經取代的乙基、經取代或未經取代的正丙基、經取代或未經取代的異丙基、經取代或未經取代的正丁基、經取代或未經取代的異丁基、經取代或未經取代的仲丁基和經取代或未經取代的叔丁基。更佳的 R_3 是氫和甲氧基，且氫是最佳的 R_3 基團；

且 R_1 、 R_2 及 R^a 如上定義。

【0159】 進一步較佳的化合物包括通式**Ic**、**IAc**、**IBc**、**IDc**、**IFc**和**IGc**的化合物，其中：

R_1 是 $-OH$ ；

對於式**Ic**、**IAc**、**IBc**、**IDc**或**IFc**化合物， R_2 是 $-C(=O)R^a$ 基團；且對於式**IGc**的化合物， R_2 是乙醯基；其中 R^a 是經取代或未經取代的 C_1 - C_6 烷基。特別較佳的

R^a 選自經取代或未經取代的甲基、經取代或未經取代的乙基、經取代或未經取代的正丙基、經取代或未經取代的異丙基、經取代或未經取代的正丁基、經取代或未經取代的異丁基、經取代或未經取代的仲丁基、經取代或未經取代的叔丁基。最佳的 R_2 是乙醯基；

且 R^3 和 R_b 如上定義。

【0160】 進一步較佳的化合物包括通式**Ic**、**IAc**、**IBc**、**IDc**、**IFc**和**IGc**的化合物，其中：

R_1 是-OH；

對於式**Ic**、**IDc**、**IFc**或**IGc**的化合物， R_3 為氫或-OR^b基團；對於式**IAc**的化合物， R_3 是氫；以及對於式**IBc**化合物， R_3 是-OR^b基團；其中 R^b 是經取代或未經取代的C₁-C₆烷基。特別較佳的 R^b 選自經取代或未經取代的甲基、經取代或未經取代的乙基、經取代或未經取代的正丙基、經取代或未經取代的異丙基、經取代或未經取代的正丁基、經取代或未經取代的異丁基、經取代或未經取代的仲丁基和經取代或未經取代的叔丁基。更佳的 R_3 是氫和甲氧基，且氫是最佳的 R_3 基團；

且 R_2 和 R^a 如上定義。

【0161】 進一步較佳的化合物包括通式**Ic**、**IAc**、**IBc**、**IDc**、**IFc**和**IGc**的化合物，其中：

對於式**Ic**、**IAc**、**IBc**、**IDc**或**IFc**化合物， R_2 是-C(=O) R^a 基團；且對於式**IGc**的化合物， R_2 是乙醯基；其中 R^a 是經取代或未經取代的C₁-C₆烷基。特別較佳的 R^a 選自經取代或未經取代的甲基、經取代或未經取代的乙基、經取代或未經取代的正丙基、經取代或未經取代的異丙基、經取代或未經取代的正丁基、經取代或未經取代的異丁基、經取代或未經取代的仲丁基、經取代或未經取代的叔丁基。最佳的 R_2 是乙醯基；

對於式Ic、IDc、IFc或IGc的化合物， R_3 為氫或-OR^b基團；對於式IAc的化合物， R_3 是氫；以及對於式IBc化合物， R_3 是-OR^b基團；其中R^b是經取代或未經取代的C₁-C₆烷基。特別較佳的R^b選自經取代或未經取代的甲基、經取代或未經取代的乙基、經取代或未經取代的正丙基、經取代或未經取代的異丙基、經取代或未經取代的正丁基、經取代或未經取代的異丁基、經取代或未經取代的仲丁基和經取代或未經取代的叔丁基。更佳的 R_3 是氫和甲氧基，且氫是最佳的 R_3 基團；

且R₁如上定義。

【0162】 進一步較佳的化合物包括通式Ic、IAc、IBc、IDc、IFc和IGc的化合物，其中：

R₁是-OH；

對於式Ic、IAc、IBc、IDc或IFc化合物， R_2 是-C(=O)R^a基團；且對於式IGc的化合物， R_2 是乙醯基；其中R^a是經取代或未經取代的C₁-C₆烷基。特別較佳的R^a選自經取代或未經取代的甲基、經取代或未經取代的乙基、經取代或未經取代的正丙基、經取代或未經取代的異丙基、經取代或未經取代的正丁基、經取代或未經取代的異丁基、經取代或未經取代的仲丁基、經取代或未經取代的叔丁基。最佳的 R_2 是乙醯基；

對於式Ic、IDc、IFc或IGc的化合物， R_3 為氫或-OR^b基團；對於式IAc的化合物， R_3 是氫；以及對於式IBc化合物， R_3 是-OR^b基團；其中R^b是經取代或未經取代的C₁-C₆烷基。特別較佳的R^b選自經取代或未經取代的甲基、經取代或未經取代的乙基、經取代或未經取代的正丙基、經取代或未經取代的異丙基、經取代或未經取代的正丁基、經取代或未經取代的異丁基、經取代或未經取代的仲丁基和經取代或未經取代的叔丁基。更佳的 R_3 是氫和甲氧基，且氫是最佳的 R_3 基團。

【0163】 下面較佳的取代基(若可能的取代基允許)適用於式**I**、**IA**、**IB**、**IC**、**ID**、**IE**、**IF**、**IG**、**Ia**、**IAa**、**IBa**、**ICa**、**Ida**、**IEa**、**Ifa**、**IGA**、**Ib**、**IAb**、**IBb**、**ICb**、**IDb**、**IEb**、**IFb**、**IGb**、**Ic**、**IAc**、**IBc**、**IDc**、**IFc**和**IGc**的化合物：

【0164】 在本發明的化合物中，特別較佳的 R_1 是-OH。

【0165】 在本發明的化合物中，特別較佳的 R_2 是-C(=O) R_a 基團，其中 R^a 是經取代或未經取代的 C_1 - C_6 烷基。特別較佳的 R^a 選自經取代或未經取代的甲基、經取代或未經取代的乙基、經取代或未經取代的正丙基、經取代或未經取代的異丙基、經取代或未經取代的正丁基、經取代或未經取代的異丁基、經取代或未經取代的仲丁基、經取代或未經取代的叔丁基。最佳的 R_2 是乙醯基。

【0166】 在本發明的化合物中，特別較佳的 R_3 是氫或-OR^b基團，其中 R^b 是經取代或未經取代的 C_1 - C_6 烷基。特別較佳的 R^b 選自經取代或未經取代的甲基、經取代或未經取代的乙基、經取代或未經取代的正丙基、經取代或未經取代的異丙基、經取代或未經取代的正丁基、經取代或未經取代的異丁基、經取代或未經取代的仲丁基和經取代或未經取代的叔丁基。更佳的 R_3 是氫和甲氧基，且氫是最佳的 R_3 基團。

【0167】 在本發明的化合物中，特別較佳的 R_4 選自H、-CH₂OH、-CH₂OC(=O) R^c 、-CH₂NH₂和-CH₂NHProt^{NH}；其中 R^c 是經取代或未經取代的 C_1 - C_6 烷基。特別較佳的 R^c 選自經取代或未經取代的甲基、經取代或未經取代的乙基、經取代或未經取代的正丙基、經取代或未經取代的異丙基、經取代或未經取代的正丁基、經取代或未經取代的異丁基、經取代或未經取代的仲丁基、經取代或未經取代的叔丁基。最佳的 R^c 是甲基。更佳的 R_4 選自CH₂OH和CH₂NH₂。更佳地， R_4 可以是-CH₂NH₂。最佳的 R_4 是-CH₂OH。

【0168】 在通式**I**、**IA**、**IB**、**IC**、**ID**、**IE**、**IF**、**IG**、**Ia**、**IAa**、**IBa**、

ICa、IDa、IEa、IFa、IGa、Ib、IAb、IBb、ICb、IDb、IEb、IFb和IGb的化合物中，對於式**I、IA、IB、IC、ID、IF、IG、Ia、IAa、IBa、ICa、IDa、IFa、IGa、Ib、IAb、IBb、ICb、IDb、IFb**或**IGb**的化合物，特別較佳的**R₄**選自-CH₂OH、-CH₂OC(=O)R^c、-CH₂NH₂和-CH₂NHProt^{NH}；且對於式**IE、IEa**或**IEb**的化合物，**R₄**選自-CH₂NH₂和-CH₂NHProt^{NH}；其中R^c是經取代或未經取代的C₁-C₆烷基。特別較佳的R^c選自經取代或未經取代的甲基、經取代或未經取代的乙基、經取代或未經取代的正丙基、經取代或未經取代的異丙基、經取代或未經取代的正丁基、經取代或未經取代的異丁基、經取代或未經取代的仲丁基、經取代或未經取代的叔丁基。最佳的R^c是甲基。更佳的**R₄**選自CH₂OH和CH₂NH₂。更佳地，**R₄**可以是-CH₂NH₂。最佳的**R₄**是-CH₂OH。

【0169】 當**R₄**是-CH₂OH或-CH₂OC(=O)R^c時，式**Ia、IAa、IBa、ICa、IDa、IFa、IGa**為特別較佳的化合物，且當**R₄**是-CH₂NH₂或-CH₂NHProt^{NH}，式**Ib、IAb、IBb、ICb、IDb、IEb、IFb、IGb**為特別較佳的化合物。

【0170】 在本發明的化合物中，特別較佳X是-NH-。

【0171】 可選擇地，在本發明的化合物中，特別較佳X是-O-。

【0172】 根據本發明的較佳化合物包括：

- 式**I、IA、IB、IC、ID、IF、IG、Ia、IAa、IBa、ICa、IDa、IFa、IGa、Ib、IAb、IBb、ICb、IDb、IFb**和**IGb**的化合物，其中：

R₄選自-CH₂OH和-CH₂OC(=O)R^c；

更佳的為式**Ia、IAa、IBa、ICa、IDa、IFa**和**IGa**的化合物和/或**R₄**是-CH₂OH的化合物。

- 式**I、IA、IB、IC、ID、IE、IF、IG、Ia、IAa、IBa、ICa、IDa、IEa、IFa、IGa、Ib、IAb、IBb、ICb、IDb、IEb、IFb**和**IGb**的化合物，其中：

R_4 選自 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 和 $-\text{CH}_2\text{NHProt}^{\text{NH}}$ ；及

Prot^{NH} 是胺基保護基團。

更佳的為式**Ib**、**IAb**、**IBb**、**ICb**、**IDb**、**IEb**、**IFb**和**IGb**的化合物和/或 R_4 是 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 的化合物。

- 式**Ic**、**IAc**、**IBc**、**IDc**、**IFc**、**IGc**的化合物，其中

對於式**Ic**、**IAc**、**IBc**、**IDc**或**IFc**化合物， R_2 是 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 基團；對於式**IGc**化合物， R_2 是乙醯基；

對於式**Ic**、**IDc**、**IFc**、**IGc**化合物， R_3 是氫或 $-\text{OR}^b$ 基團；對於**IAc**化合物， R_3 是氫；或對於式**IBc**化合物， R_3 是 $-\text{OR}^b$ 基團；

R^a 選自氫和經取代的或未經取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基；及

R^b 是經取代的或未經取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基。

【0173】 根據本發明的特別較佳的化合物包括：

- 式**I**、**IA**、**IB**、**IC**、**IF**、**IG**、**Ia**、**IAa**、**IBa**、**ICa**、**IFa**、**IGa**、**Ib**、**IAb**、**IBb**、**ICb**、**IFb**和**IGb**的化合物，其中

X 是 $-\text{NH}-$ ；

R_4 選自 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 和 $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{R}^c$ ；

和

R^c 選自經取代或未經取代的 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 烷基、經取代或未經取代的 $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ 烯基以及經取代或未經取代的 $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ 炔基。

更佳的為式**Ia**、**IAa**、**IBa**、**ICa**、**IFa**、**IGa**的化合物和/或其中 R_4 是 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 的化合物。

- 式**I**、**IA**、**IB**、**ID**、**IF**、**IG**、**Ia**、**IAa**、**IBa**、**IDa**、**IFa**、**IGa**、**Ib**、**IAb**、**IBb**、**IDb**、**IFb**和**IGb**的化合物，其中

X 是 $-\text{O}-$ ；

R_4 選自-CH₂OH和-CH₂OC(=O)R^c；

且

R^c選自經取代或未經取代的C₁-C₁₂烷基、經取代或未經取代的C₂-C₁₂烯基以及經取代或未經取代的C₂-C₁₂炔基。

更佳的為式**Ia**、**IAa**、**IBa**、**IDa**、**IFa**、**IGa** 的化合物和/或其中R₄是-CH₂OH的化合物。

● 式**I**、**IA**、**IB**、**IC**、**IE**、**IF**、**IG**、**Ia**、**IAa**、**IBa**、**ICa**、**IEa**、**IFa**、**IGa**、**Ib**、**IAb**、**IBb**、**ICb**、**IEb**、**IFb**和**IGb**的化合物，其中

X是-NH-；

R_4 選自-CH₂NH₂和-CH₂NHProt^{NH}；

且

Prot^{NH}是胺基保護基團。

更佳的為式**Ib**、**IAb**、**IBb**、**ICb**、**IEb**、**IFb**、**IGb**的化合物和/或其中R₄是-CH₂NH₂的化合物。

● 式**I**、**IA**、**IB**、**ID**、**IE**、**IF**、**IG**、**Ia**、**IAa**、**IBa**、**IDa**、**IEa**、**IFa**、**IGa**、**Ib**、**IAb**、**IBb**、**IDb**、**IEb**、**IFb**和**IGb**的化合物，其中

X是-O-；

R_4 選自-CH₂NH₂和-CH₂NHProt^{NH}；

且

Prot^{NH}是胺基保護基團。

更佳的為式**Ib**、**IAb**、**IBb**、**IDb**、**IEb**、**IFb**、**IGb**的化合物和/或其中R₄是-CH₂NH₂的化合物。

● 式**I**、**IA**、**IB**、**IC**、**ID**、**IF**、**IG**、**Ia**、**IAa**、**IBa**、**ICa**、**IDa**、**IFa**、**IGa**、**Ib**、**IAb**、**IBb**、**ICb**、**IDb**、**IFb**、**IGb**的化合物，其中

對於式I、IA、IB、IC、ID、IF、Ia、IAa、IBa、ICa、IDa、IFa、Ib、IAb、IBb、ICb、IDb或IFb的化合物， R_2 是 $-C(=O)R^a$ 基團；且對於式IG、IGa或IGb， R_2 是乙醯基；

對於式I、IC、ID、IF、IG、Ia、ICa、IDa、IFa、IGa、Ib、ICb、IDb、IFb或IGb的化合物， R_3 是氫或 $-OR^b$ 基團；對於式IA、IAa或IAb的化合物， R_3 是氫；或對於式IB、IBa或IBb的化合物， R_3 是 $-OR^b$ 基團；

- R_4 選自 $-CH_2OH$ 和 $-CH_2OC(=O)R^c$ ；
- R^a 選自氫和經取代的或未經取代的 C_1-C_6 烷基；
- R^b 是經取代的或未經取代的 C_1-C_6 烷基；以及
- R^c 是經取代的或未經取代的 C_1-C_6 烷基。

更佳的為式**Ia、IAa、IBa、ICa、IDa、IFa、IGa**的化合物和/或其中 R_4 是 $-CH_2OH$ 的化合物。

● 式**I、IA、IB、IC、ID、IE、IF、IG、Ia、IAa、IBa、ICa、IDa、IEa、IFa、IGa、Ib、IAb、IBb、ICb、IDb、IEb、IFb**和**IGb**的化合物，其中

對於式I、IA、IB、IC、ID、IF、Ia、IAa、IBa、ICa、IDa、IFa、Ib、IAb、IBb、ICb、IDb或IFb的化合物， R_2 是 $-C(=O)R^a$ 基團；且對於式IG、IGa或IGb， R_2 是乙醯基；

對於式I、IC、ID、IE、IF、IG、Ia、ICa、IDa、IEa、IFa、IGa、Ib、ICb、IDb、IEb、IFb或IGb的化合物， R_3 是氫或 $-OR^b$ 基團；對於式IA、IAa或IAb的化合物， R_3 是氫；或對於式IB、IBa或IBb的化合物， R_3 是 $-OR^b$ 基團；

- R_4 選自 $-CH_2NH_2$ 和 $-CH_2NHProt^{NH}$ ；
- R^a 選自氫和經取代的或未經取代的 C_1-C_6 烷基；
- R^b 是經取代的或未經取代的 C_1-C_6 烷基；以及
- $Prot^{NH}$ 是胺基保護基團。

更佳的為式Ib、IAb、IBb、ICb、IDb、IEb、IFb、IGb的化合物和/或其中R₄是-CH₂NH₂的化合物。

- 式Ic、IAc、IBc、IDc、IFc、IGc的化合物，其中

對於式Ic、IAc、IBc、IDc或IFc的化合物，R₂是-C(=O)R^a基團；且對於式IGc化合物，R₂是乙醯基；

對於式Ic、IDc、IFc、IGc的化合物，R₃是氫或-OR^b基團；對於式IAc化合物，R₃是氫；或對於式IBc化合物，R₃是-OR^b基團；

R^a是經取代的或未經取代的C₁-C₆烷基；以及

R^b是經取代的或未經取代的C₁-C₆烷基。

【0174】 根據本發明的更佳的化合物包括：

- 式I、IA、IB、IC、IF、IG、Ia、IAa、IBa、ICa、IFa、IGa、Ib、IAb、IBb、ICb、IFb和IGb的化合物，其中

X是-NH-；

對於式I、IA、IB、IC、IF、Ia、IAa、IBa、ICa、IFa、Ib、IAb、IBb、ICb或IFb的化合物，R₂是-C(=O)R^a基團；且對於式IG、IGa或IGb，R₂是乙醯基；

對於式I、IC、IF、IG、Ia、ICa、IFa、IGa、Ib、ICb、IFb或IGb的化合物，R₃是氫或-OR^b基團；對於式IA、IAa或IAb的化合物，R₃是氫；或對於式IB、IBa或IBb的化合物，R₃是-OR^b基團；

R₄是-CH₂OH；

R^a選自氫和經取代的或未經取代的C₁-C₆烷基；以及

R^b是經取代的或未經取代的C₁-C₆烷基。

更佳的為式Ia、IAa或IBa、ICa、IFa、IGa的化合物。

- 式I、IA、IB、ID、IF、IG、Ia、IAa、IBa、IDa、IFa、IGa、Ib、IAb、IBb、IDb、IFb和IGb的化合物，其中

X是-O-；

對於式I、IA、IB、ID、IF、Ia、IAa、IBa、IDa、IFa、Ib、IAb、IBb、IDb或IFb的化合物，R₂是-C(=O)R^a基團；且對於式IG、IGa或IGb，R₂是乙醯基；

對於式I、ID、IF、IG、Ia、IDa、IFa、IGa、Ib、IDb、IFb或IGb的化合物，R₃是氫或-OR^b基團；對於式IA、IAa或IAb的化合物，R₃是氫；或對於式IB、IBa或IBb的化合物，R₃是-OR^b基團；

R₄是-CH₂OH；

R^a選自氫和經取代的或未經取代的C₁-C₆烷基；以及R^b是經取代的或未經取代的C₁-C₆烷基。

式Ia、IAa、IBa、IDa、IFa或IGa為特別更佳的化合物。

● 式I、IA、IB、IC、IE、IF、IG、Ia、IAa、IBa、ICa、IEa、IFa、IGa、Ib、IAb、IBb、ICb、IEb、IFb和IGb的化合物，其中

X是-NH-；

對於式I、IA、IB、IC、IE、IF、Ia、IAa、IBa、ICa、IEa、IFa、Ib、IAb、IBb、ICb、IEb或IFb的化合物，R₂是-C(=O)R^a基團；且對於式IG、IGa或IGb，R₂是乙醯基；

對於式I、IC、IE、IF、IG、Ia、ICa、IEa、IFa、IGa、Ib、ICb、IEb、IFb或IGb的化合物，R₃是氫或-OR^b基團；對於式IA、IAa或IAb的化合物，R₃是氫；或對於式IB、IBa或IBb的化合物，R₃是-OR^b基團；

R₄選自-CH₂NH₂和-CH₂NHProt^{NH}；

R^a選自氫和經取代的或未經取代的C₁-C₆烷基；

R^b是經取代的或未經取代的C₁-C₆烷基；以及

Prot^{NH}是胺基保護基團。

更佳的為式Ib、IAb、IBb、ICb、IEb、IFb、IGb的化合物和/或其中R₄是-

CH₂NH₂的化合物。

● 式**I**、**IA**、**IB**、**ID**、**IE**、**IF**、**IG**、**Ia**、**IAa**、**IBa**、**IDa**、**IEa**、**IFa**、**IGa**、**Ib**、**IAb**、**IBb**、**IDb**、**IEb**、**IFb**和**IGb**的化合物，其中

X是-O-；

對於 式**I**、**IA**、**IB**、**ID**、**IE**、**IF**、**Ia**、**IAa**、**IBa**、**IDa**、**IEa**、**IFa**、**Ib**、**IAb**、**IBb**、**IDb**、**IEb**或**IFb**的化合物，R₂是-C(=O)R^a基團；且對於式**IG**、**IGa**或**IGb**，R₂是乙醯基；

對於式**I**、**ID**、**IE**、**IF**、**IG**、**Ia**、**IDa**、**IEa**、**IFa**、**IGa**、**Ib**、**IDb**、**IEb**、**IFb**或**IGb**的化合物，R₃是氫或-OR^b基團；對於式**IA**、**IAa**或**IAb**的化合物，R₃是氫；或對於式**IB**、**IBa**或**IBb**的化合物，R₃是-OR^b基團；

R₄選自-CH₂NH₂和-CH₂NHProt^{NH}；

R^a選自氫和經取代的或未經取代的C₁-C₆烷基；

R^b是經取代的或未經取代的C₁-C₆烷基；以及

Prot^{NH}是胺基保護基團。

更佳的為式**Ib**、**IAb**、**IBb**、**IDb**、**IEb**、**IFb**、**IGb**的化合物和/或其中R₄是-CH₂NH₂的化合物。

● 式**I**、**IA**、**IB**、**IC**、**ID**、**IF**、**IG**、**Ia**、**IAa**、**IBa**、**ICa**、**IDa**、**IFa**、**IGa**、**Ib**、**IAb**、**IBb**、**ICb**、**IDb**、**IFb**和**IGb**的化合物，其中

對於 式**I**、**IA**、**IB**、**IC**、**ID**、**IF**、**Ia**、**IAa**、**IBa**、**ICa**、**IDa**、**IFa**、**Ib**、**IAb**、**IBb**、**ICb**、**IDb**或**IFb**的化合物，R₂是-C(=O)R^a基團；且對於式**IG**、**IGa**或**IGb**，R₂是乙醯基；

對於式**I**、**IC**、**ID**、**IF**、**IG**、**Ia**、**ICa**、**IDa**、**IFa**、**IGa**、**Ib**、**ICb**、**IDb**、**IFb**或**IGb**的化合物，R₃是氫或-OR^b基團；對於式**IA**、**IAa**或**IAb**的化合物，R₃是氫；或對於式**IB**、**IBa**或**IBb**的化合物，R₃是-OR^b基團；

R_4 是 $-\text{CH}_2\text{OH}$ ；

R^a 是經取代的或未經取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基；以及

R^b 是經取代的或未經取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基。

更佳的為式**Ia**、**IAa**、**IBa**、**ICa**、**IDa**、**IFa**或**IGa**的化合物。

● 式**I**、**IA**、**IB**、**IC**、**ID**、**IE**、**IF**、**IG**、**Ia**、**IAa**、**IBa**、**ICa**、**IDa**、**IEa**、**IFa**、**IGa**、**Ib**、**IAb**、**IBb**、**ICb**、**IDb**、**IEb**、**IFb**和**IGb**的化合物，其中對於式**I**、**IA**、**IB**、**IC**、**ID**、**IE**、**IF**、**Ia**、**IAa**、**IBa**、**ICa**、**IDa**、**IEa**、**IFa**、**Ib**、**IAb**、**IBb**、**ICb**、**IDb**、**IEb**或**IFb**的化合物， R_2 是 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 基團；且對於式**IG**、**IGa**或**IGb**， R_2 是乙醯基；

對於式**I**、**IC**、**ID**、**IE**、**IF**、**IG**、**Ia**、**ICa**、**IDa**、**IEa**、**IFa**、**IGa**、**Ib**、**ICb**、**IDb**、**IEb**、**IFb**或**IGb**的化合物， R_3 是氫或 $-\text{OR}^b$ 基團；對於式**IA**、**IAa**或**IAb**的化合物， R_3 是氫；或對於式**IB**、**IBa**或**IBb**的化合物， R_3 是 $-\text{OR}^b$ 基團；

R_4 選自 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 和 $-\text{CH}_2\text{NHProt}^{\text{NH}}$ ；

R^a 是經取代的或未經取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基；

R^b 是經取代的或未經取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基；以及

Prot^{NH} 是胺基保護基團。

更佳的為式**Ib**、**IAb**、**IBb**、**ICb**、**IDb**、**IEb**、**IFb**、**IGb**的化合物和/或其中 R_4 是 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 的化合物。

● 式**I**、**IA**、**IB**、**IC**、**IF**、**IG**、**Ia**、**IAa**、**IBa**、**ICa**、**IFa**、**IGa**、**Ib**、**IAb**、**IBb**、**ICb**、**IFb**和**IGb**的化合物，其中

X 是 $-\text{NH}-$ ；

對於式**I**、**IA**、**IB**、**IC**、**IF**、**Ia**、**IAa**、**IBa**、**ICa**、**IFa**、**Ib**、**IAb**、**IBb**、**ICb**或**IFb**的化合物， R_2 是 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 基團；且對於式**IG**、**IGa**或**IGb**， R_2 是乙醯基；

對於式**I**、**IC**、**IF**、**IG**、**Ia**、**ICa**、**IFa**、**IGa**、**Ib**、**ICb**、**IFb**或**IGb**的化合物

物， R_3 是氫或-OR^b基團；對於式IA、IAa或IAb的化合物， R_3 是氫；或對於式IB、IBa或IBb的化合物， R_3 是-OR^b基團；

R_4 是-CH₂OC(=O)R^c；

R^a 選自氫和經取代的或未經取代的C₁-C₆烷基；

R^b 是經取代的或未經取代的C₁-C₆烷基；及

R^c 是經取代的或未經取代的C₁-C₆烷基。

更佳的為式Ia、IAa、IBa、ICa、IFa或IGa的化合物。

- 式Ic、IAc、IBc、IDc、IFc和IGc的化合物，其中

對於式Ic、IAc、IBc、IDc或IFc的化合物， R_2 是-C(=O)R^a基團；且對於式IGc， R_2 是乙醯基；

對於式Ic、IDc、IFc或IGc的化合物， R_3 是氫或甲氧基；對於式IAc化合物， R_3 是氫；或對於式IBc化合物， R_3 是甲氧基；且

R^a 是經取代的或未經取代的C₁-C₆烷基。

【0175】 根據本發明的特別較佳的化合物包括：

- 式I、IA、IB、IC、IF、IG、Ia、IAa、IBa、ICa、IFa、IGa、Ib、IAb、IBb、ICb、IFb和IGb的化合物，其中

X是-NH-；

對於式I、IA、IB、IC、IF、Ia、IAa、IBa、ICa、IFa、Ib、IAb、IBb、ICb或IFb的化合物， R_2 是-C(=O)R^a基團；且對於式IG、IGa或IGb， R_2 是乙醯基；

對於式I、IC、IF、IG、Ia、ICa、IFa、IGa、Ib、ICb、IFb或IGb的化合物， R_3 是氫或甲氧基；對於式IA、IAa或IAb的化合物， R_3 是氫；或對於式IB、IBa或IBb的化合物， R_3 是甲氧基；

R_4 是-CH₂OH；且

R^a 是經取代的或未經取代的C₁-C₆烷基。

甚至更佳的為式**Ia**、**IAa**、**IBa**、**ICa**、**IFa**、**IGa**的化合物。

● 式**I**、**IA**、**IB**、**ID**、**IF**、**IG**、**Ia**、**IAa**、**IBa**、**IDa**、**IFa**、**IGa**、**Ib**、**IAb**、**IBb**、**IDb**、**IFb**和**IGb**的化合物，其中

X是-O-；

對於式**I**、**IA**、**IB**、**ID**、**IF**、**Ia**、**IAa**、**IBa**、**IDa**、**IFa**、**Ib**、**IAb**、**IBb**、**IDb**或**IFb**的化合物， R_2 為 $-C(=O)R^a$ ；對於式**IG**、**IGa**或**IGb**的化合物， R_2 是乙醯基；

對於式**I**、**ID**、**IF**、**IG**、**Ia**、**IDa**、**IFa**、**IGa**、**Ib**、**IDb**、**IFb**或**IGb**的化合物， R_3 是氫或甲氧基；對於式**IA**、**IAa**或**IAb**的化合物， R_3 是氫；或對於式**IB**、**IBa**或**IBb**的化合物， R_3 是甲氧基；

R_4 是 CH_2OH ；以及

R^a 是經取代的或未經取代的 C_1 - C_6 烷基。

甚至更佳的為式**Ia**、**IAa**、**IBa**、**IDa**、**IEa**、**IFa**、**IGa**的化合物。

● 式**I**、**IA**、**IB**、**IC**、**IE**、**IF**、**IG**、**Ia**、**IAa**、**IBa**、**ICa**、**IEa**、**IFa**、**IGa**、**Ib**、**IAb**、**IBb**、**ICb**、**IEb**、**IFb**和**IGb**的化合物，其中

X是-NH-；

對於式**I**、**IA**、**IB**、**IC**、**IE**、**IF**、**Ia**、**IAa**、**IBa**、**ICa**、**IEa**、**IFa**、**Ib**、**IAb**、**IBb**、**ICb**、**IEb**或**IFb**的化合物， R_2 為 $-C(=O)R^a$ ；對於式**IG**、**IGa**或**IGb**的化合物， R_2 是乙醯基；

對於式**I**、**IC**、**IE**、**IF**、**IG**、**Ia**、**ICa**、**IEa**、**IFa**、**IGa**、**Ib**、**ICb**、**IEb**、**IFb**或**IGb**的化合物， R_3 是氫或甲氧基；對於式**IA**、**IAa**或**IAb**的化合物， R_3 是氫；或對於式**IB**、**IBa**或**IBb**的化合物， R_3 是甲氧基；

R_4 選自 $-CH_2NH_2$ 和 $-CH_2NHProt^{NH}$ ；

R^a 是經取代的或未經取代的 C_1 - C_6 烷基；以及

$Prot^{NH}$ 是胺基保護基團。

甚至更佳的為式**Ib**、**IAb**、**IBb**、**ICb**、**IEb**、**IFb**、**IGb**的化合物和/或其中
 R_4 是 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 是化合物。

● 式**I**、**IA**、**IB**、**ID**、**IE**、**IF**、**IG**、**Ia**、**IAa**、**IBa**、**IDa**、**IEa**、**IFa**、
IGa、**Ib**、**IAb**、**IBb**、**IDb**、**IEb**、**IFb**和**IGb**的化合物，其中
 X 是 $-\text{O}-$ ；

對於 式**I**、**IA**、**IB**、**ID**、**IE**、**IF**、**Ia**、**IAa**、**IBa**、**IDa**、**IEa**、**IFa**、**Ib**、
IAb、**IBb**、**IDb**、**IEb**或**IFb**的化合物， R_2 為 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ ；對於式**IG**、**IGa**或**IGb**的
 化合物， R_2 是乙醯基；

對於式**I**、**ID**、**IE**、**IF**、**IG**、**Ia**、**IDa**、**IEa**、**IFa**、**IGa**、**Ib**、**IDb**、**IEb**、**IFb**
 或**IGb**的化合物， R_3 是氫或甲氧基；對於式**IA**、**IAa**或**IAb**的化合物， R_3 是氫；
 或對於式**IB**、**IBa**或**IBb**的化合物， R_3 是甲氧基；

R_4 選自 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 和 $-\text{CH}_2\text{NHProt}^{\text{NH}}$ ；

R^a 是經取代的或未經取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基；以及

Prot^{NH} 是胺基保護基團。

甚至更佳的為式**Ib**、**IAb**、**IBb**、**IDb**、**IEb**、**IFb**、**IGb**的化合物和/或其中
 R_4 是 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 是化合物。

● 式**I**、**IA**、**IB**、**IC**、**ID**、**IF**、**IG**、**Ia**、**IAa**、**IBa**、**ICa**、**IDa**、**IFa**、
IGa、**Ib**、**IAb**、**IBb**、**ICb**、**IDb**、**IFb**和**IGb**的化合物，其中

對於 式**I**、**IA**、**IB**、**IC**、**ID**、**IF**、**Ia**、**IAa**、**IBa**、**ICa**、**IDa**、**IFa**、**Ib**、
IAb、**IBb**、**ICb**、**IDb**或**IFb**的化合物， R_2 為 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ ；對於式**IG**、**IGa**或**IGb**的
 化合物， R_2 是乙醯基；

對於式**I**、**IC**、**ID**、**IF**、**IG**、**Ia**、**ICa**、**IDa**、**IFa**、**IGa**、**Ib**、**ICb**、**IDb**、**IFb**
 或**IGb**的化合物， R_3 是氫或甲氧基；對於式**IA**、**IAa**或**IAb**的化合物， R_3 是氫；
 或對於式**IB**、**IBa**或**IBb**的化合物， R_3 是甲氧基；

R_4 是 $-\text{CH}_2\text{OH}$ ；

R^a 選自甲基、乙基、正丙基、異丙基和丁基包括正丁基、叔丁基、異丁基以及叔丁基。

甚至更佳的為式**Ia**、**IAa**、**IBa**、**ICa**、**IDa**、**IEa**、**IFa**或**IGa**的化合物。

● 式**I**、**IA**、**IB**、**IC**、**ID**、**IE**、**IF**、**IG**、**Ia**、**IAa**、**IBa**、**ICa**、**IDa**、**IEa**、**IFa**、**IGa**、**Ib**、**IAb**、**IBb**、**ICb**、**IDb**、**IEb**、**IFb**和**IGb**的化合物，其中對於式**I**、**IA**、**IB**、**IC**、**ID**、**IE**、**IF**、**Ia**、**IAa**、**IBa**、**ICa**、**IDa**、**IEa**、**IFa**、**Ib**、**IAb**、**IBb**、**ICb**、**IDb**、**IEb**或**IFb**的化合物， R_2 為 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ ；對於式**IG**、**IGa**或**IGb**的化合物， R_2 是乙醯基；

對於式**I**、**IC**、**ID**、**IE**、**IF**、**IG**、**Ia**、**ICa**、**IDa**、**IEa**、**IFa**、**IGa**、**Ib**、**ICb**、**IDb**、**IEb**、**IFb**或**IGb**的化合物， R_3 是氫或甲氧基；對於式**IA**、**IAa**或**IAb**的化合物， R_3 是氫；或對於式**IB**、**IBa**或**IBb**的化合物， R_3 是甲氧基；

R_4 選自 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 和 $-\text{CH}_2\text{NHProt}^{\text{NH}}$ ；

R^a 選自甲基、乙基、正丙基、異丙基和丁基包括正丁基、叔丁基、異丁基以及叔丁基；以及

Prot^{NH} 是胺基保護基團。

甚至更佳的為式**Ib**、**IAb**、**IBb**、**ICb**、**IDb**、**IEb**、**IFb**、**IGb**的化合物和/或其中 R_4 是 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 是化合物。

● 式**Ic**或**IAc**、**IDc**、**IFc**和**IGc**的化合物，其中

對於式**Ic**、**IAc**、**IDc**或**IFc**的化合物， R_2 是 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 基團；且對於式**IGc**的化合物， R_2 是乙醯基；

R^3 是氫；以及

R^a 選自甲基、乙基、正丙基、異丙基和丁基包括正丁基、叔丁基、異丁基以及叔丁基。

- 式**Ic**、**IBc**、**IDc**、**IFc**和**IGc**的化合物，其中

對於式**Ic**、**IBc**、**IDc**或**IFc**的化合物， R_2 是 $-C(=O)R^a$ 基團；且對於式**IGc**的化合物， R_2 是乙醯基；

R_3 是甲氧基；以及

R^a 選自甲基、乙基、正丙基、異丙基和丁基包括正丁基、叔丁基、異丁基以及叔丁基。

【0176】 根據本發明的甚至更佳的化合物包括：

- 式**I**、**IA**、**IC**、**IF**、**IG**、**Ia**、**IAa**、**ICa**、**IFa**、**IGa**、**Ib**、**IAb**、**ICb**、**IFb**和**IGb**的化合物，其中

X 是 $-NH-$ ；

R_2 是乙醯基；

R_3 是氫；以及

R_4 是 $-CH_2OH$ 。

最佳的為式**Ia**、**IAa**、**ICa**、**IFa**或**IGa**的化合物

- 式**I**、**IA**、**ID**、**IF**、**IG**、**Ia**、**IAa**、**IDa**、**IFa**、**IGa**、**Ib**、**IAb**、**IDb**、**IFb**和**IGb**的化合物，其中

X 是 $-O-$ ；

R_2 是乙醯基；

R_3 是氫；以及

R_4 是 $-CH_2OH$ 。

最佳的為式**Ia**、**IAa**、**IDa**、**IFa**或**IGa**的化合物。

- 式**I**、**IA**、**IC**、**IE**、**IF**、**IG**、**Ia**、**IAa**、**ICa**、**IEa**、**IFa**、**IGa**、**Ib**、**IAb**、**ICb**、**IEb**、**IFb**和**IGb**的化合物，其中

X 是 $-NH-$ ；

R₂是乙醯基；

R₃ 是氫；以及

R₄是-CH₂NH₂。

最佳的為式**Ib**、**IAb**、**ICb**、**IEb**、**IFb**或**IGb**的化合物

● 式**I**、**IA**、**ID**、**IE**、**IF**、**IG**、**Ia**、**IAa**、**IDa**、**IEa**、**IFa**、**IGa**、**Ib**、

IAb、**IDb**、**IEb**、**IFb**和**IGb**的化合物，其中

X是-O-；

R₂是乙醯基；

R₃ 是氫；以及

R₄是-CH₂NH₂。

最佳的為式**Ib**、**IAb**、**IDb**、**IEb**、**IFb**或**IGb**的化合物。

● 式**I**、**IA**、**IC**、**ID**、**IF**、**IG**、**Ia**、**IAa**、**ICa**、**IDa**、**IFa**、**IGa**、**Ib**、

IAb、**ICb**、**IDb**、**IFb**和**IGb**的化合物，其中

R₂是乙醯基；

R₃ 是氫；以及

R₄是-CH₂OH。

最佳的是式**Ia**、**IAa**、**ICa**、**IDa**、**IFa**或**IGa**的化合物。

● 式**I**、**IA**、**IC**、**ID**、**IF**、**IG**、**Ia**、**IAa**、**ICa**、**IDa**、**IFa**、**IGa**、**Ib**、

IAb、**ICb**、**IDb**、**IFb**和**IGb**的化合物，其中

R₁是-OH；

R₂是乙醯基；

R₃是氫；以及

R₄是-CH₂OH。

最佳的為式**Ia**、**IAa**、**ICa**、**IDa**、**IFa**或**IGa**的化合物。

● 式I、IA、IC、ID、IE、IF、IG、Ia、IAa、ICa、IDa、IEa、IFa、
IGa、Ib、IAb、ICb、IDb、IEb、IFb和IGb的化合物，其中

R₂是乙醯基；

R₃是氫；以及

R₄是-CH₂NH₂。

式Ib、IAb、ICb、IDb、IEb、IFb或IGb為最佳的化合物。

● 式Ic或IAc、IDc、IFc、IGc的化合物，其中

R₂是乙醯基；且

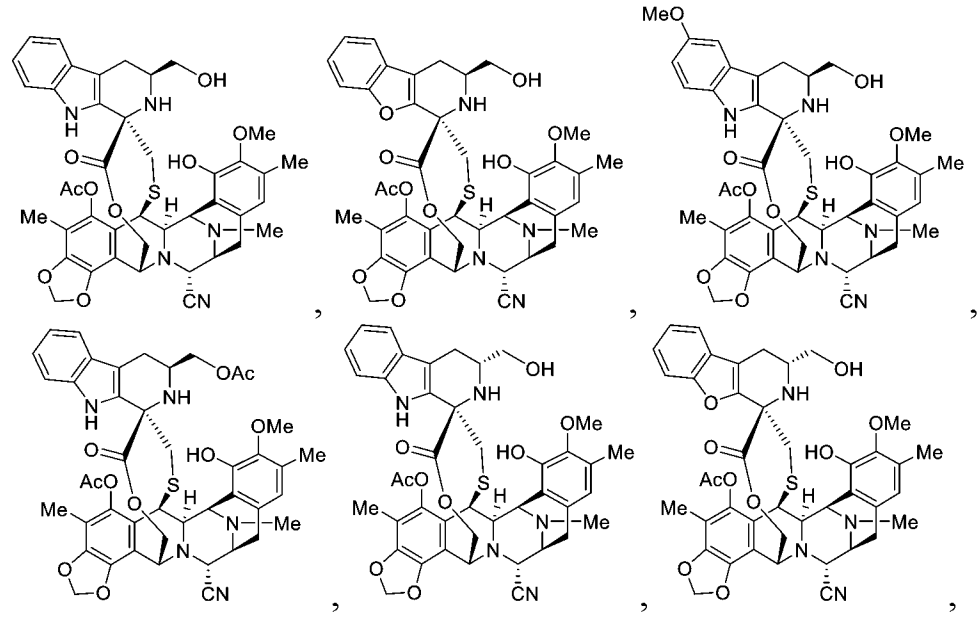
R₃是氫。

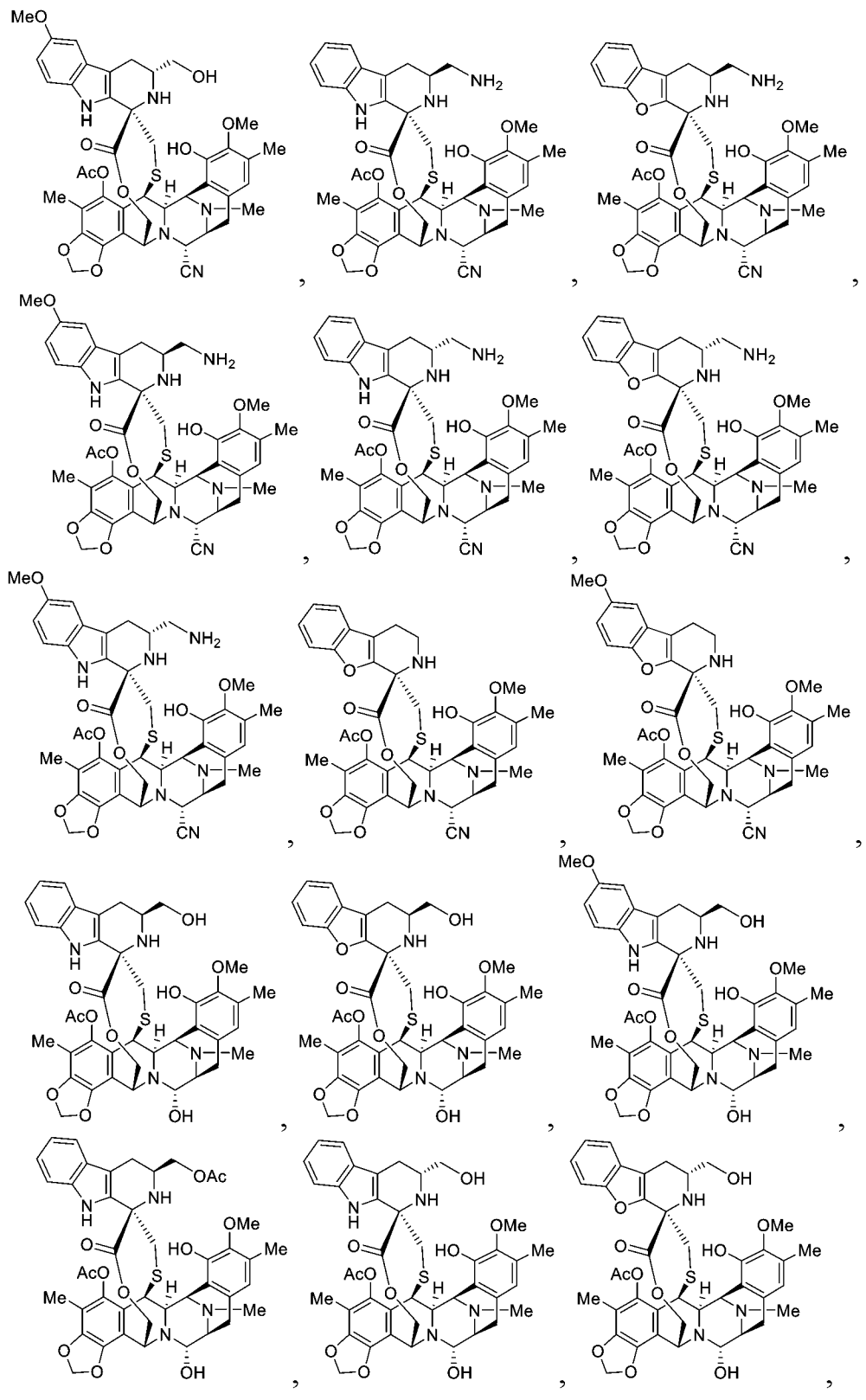
● 式Ic或IBc、IDc、IFc、IGc的化合物，其中：

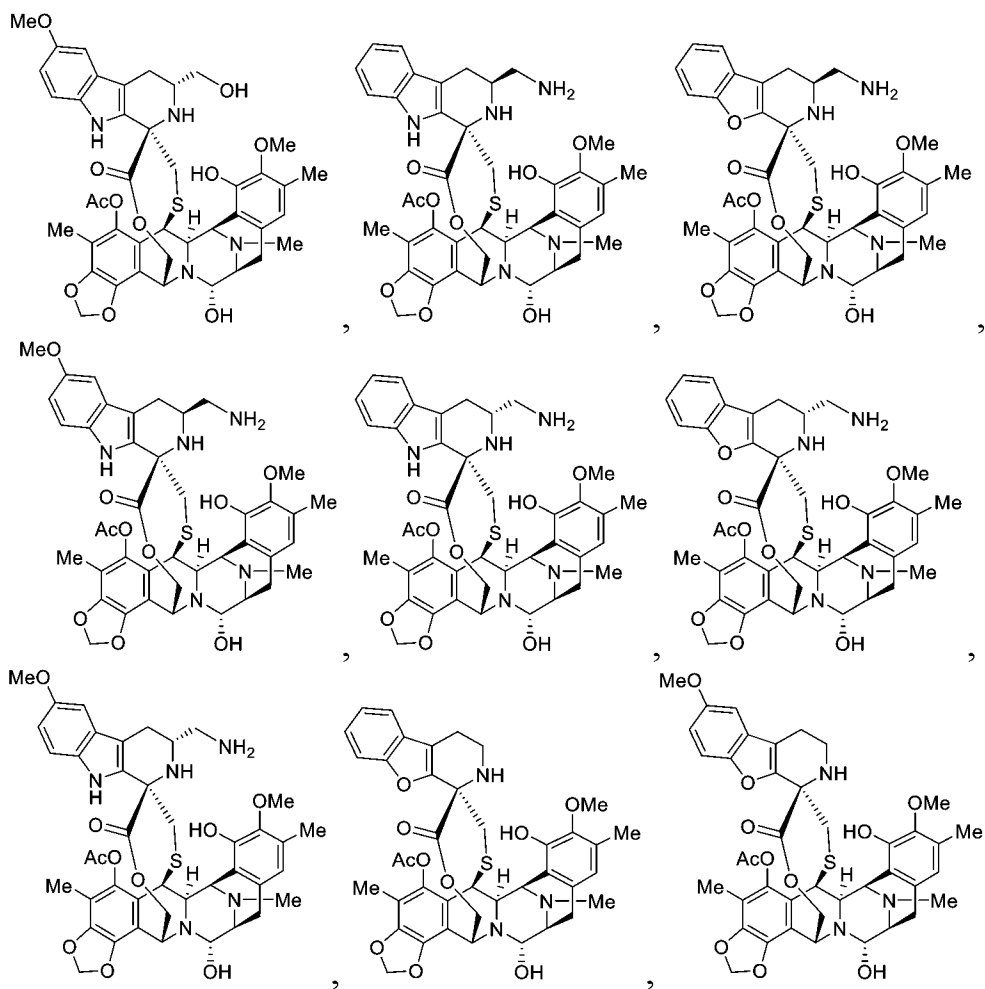
R₂是乙醯基；且

R₃是甲氧基。

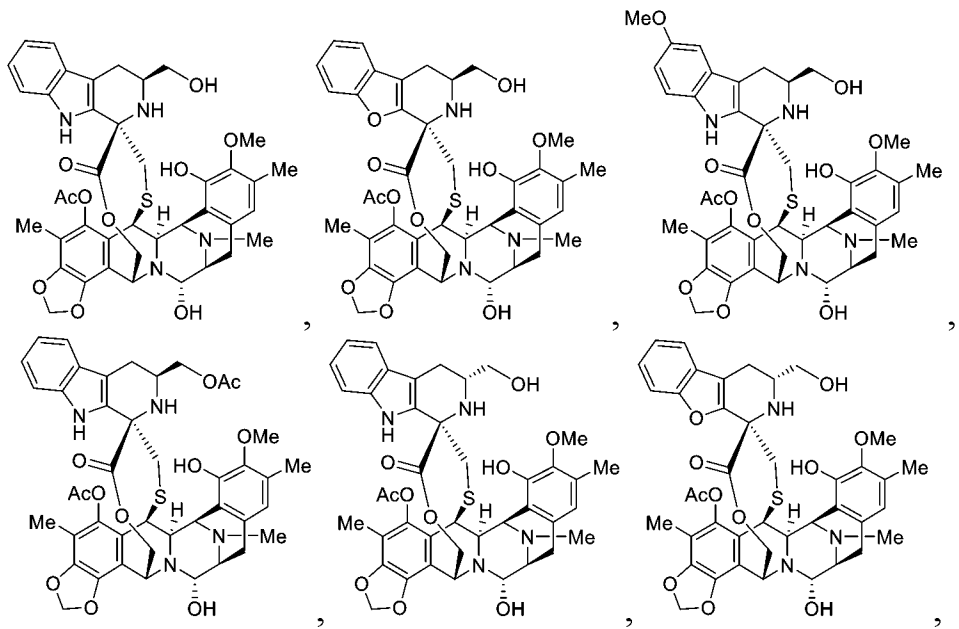
● 根據本發明的下式化合物或其藥學上可接受的鹽或酯：

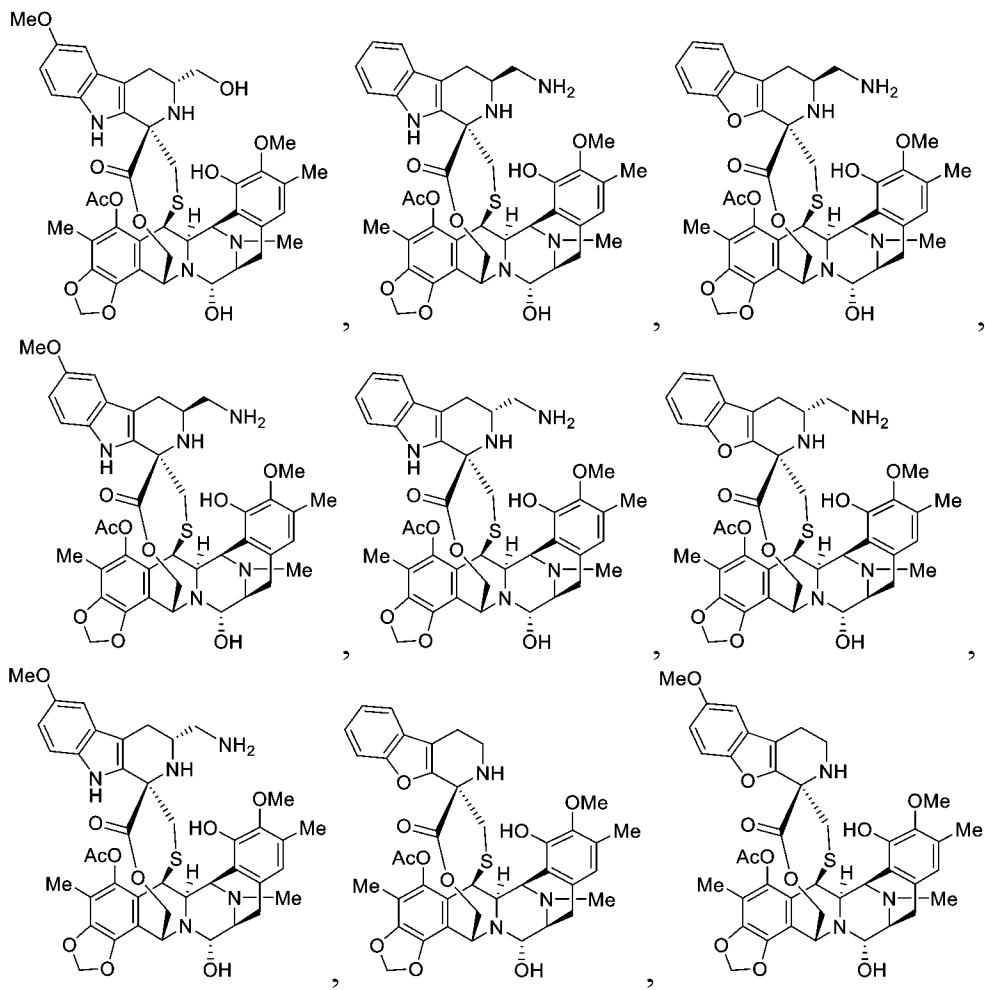




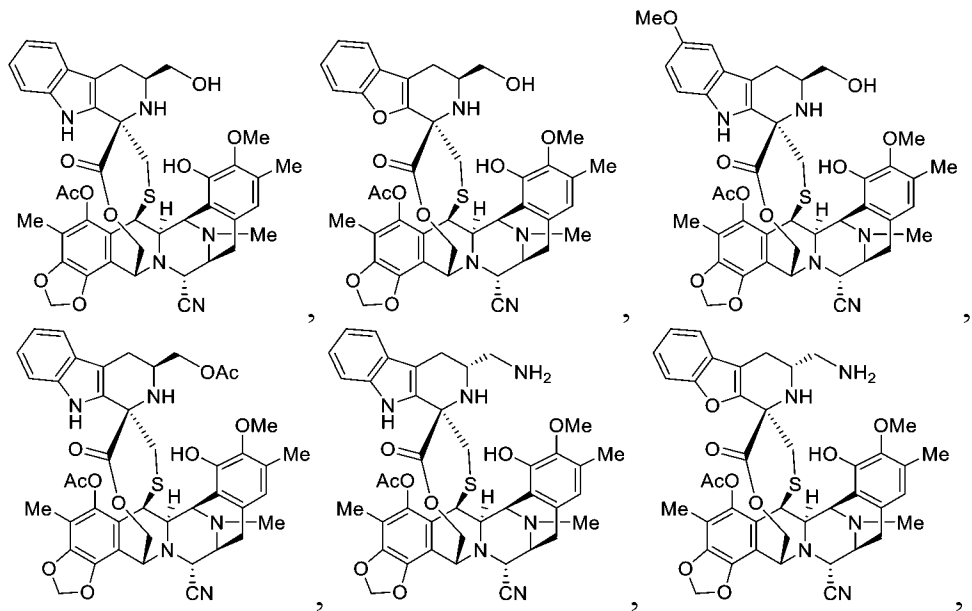


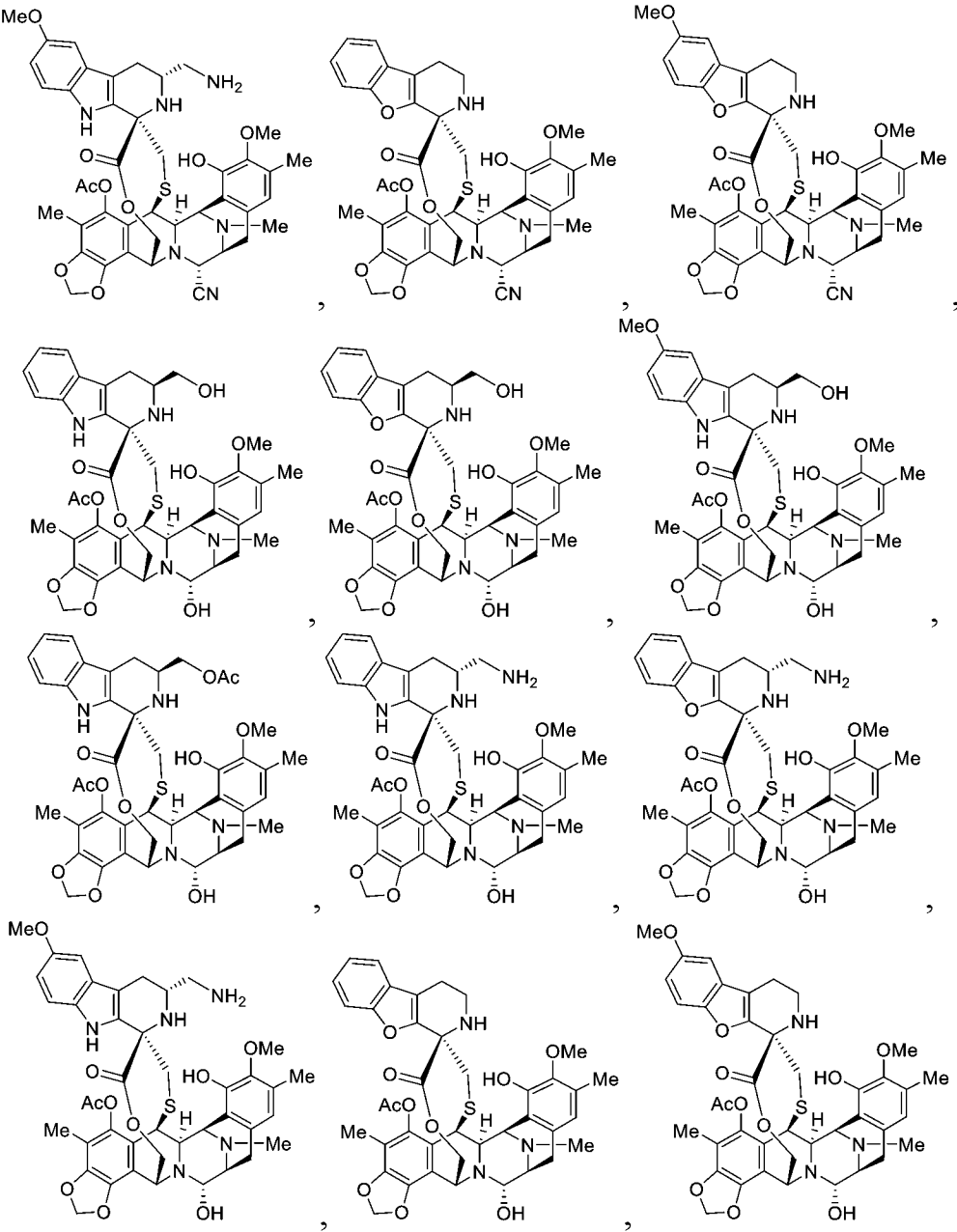
特別較佳的是下式化合物或其藥學上可接受的鹽或酯：



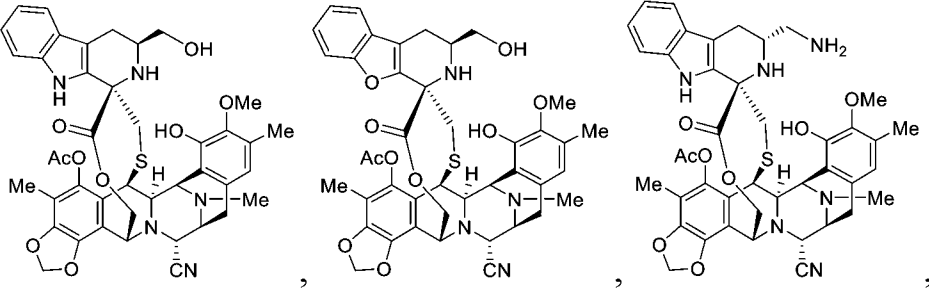


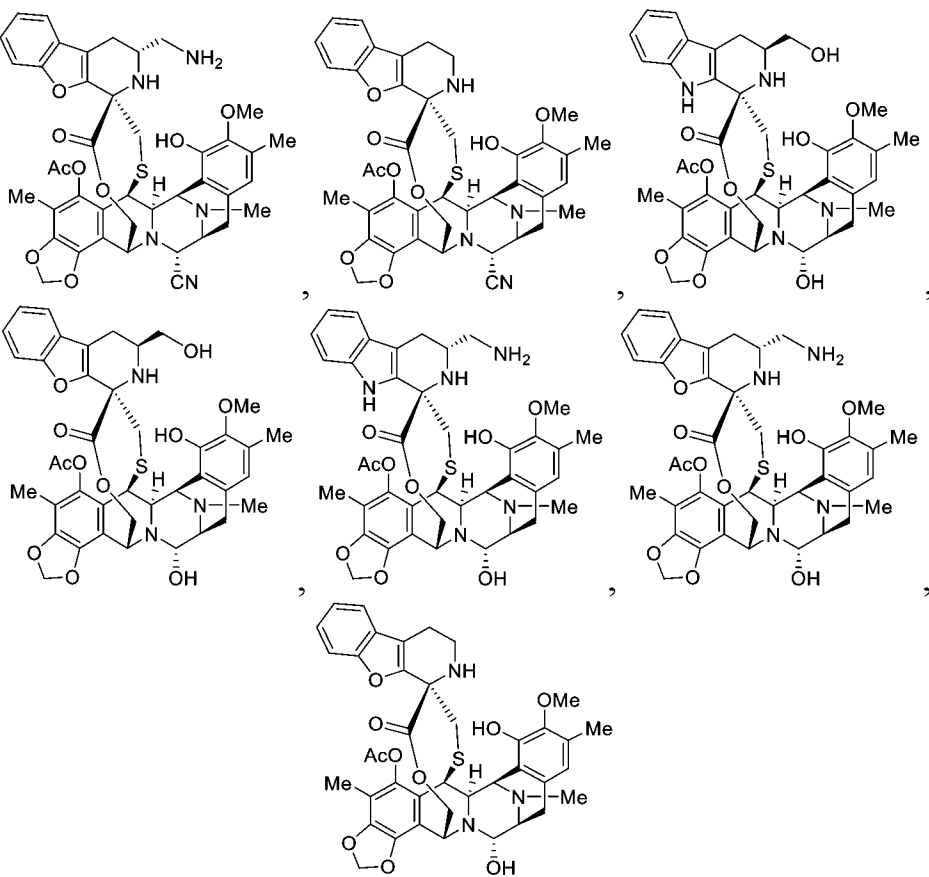
根據本發明的下式化合物或其藥學上可接受的鹽或酯：



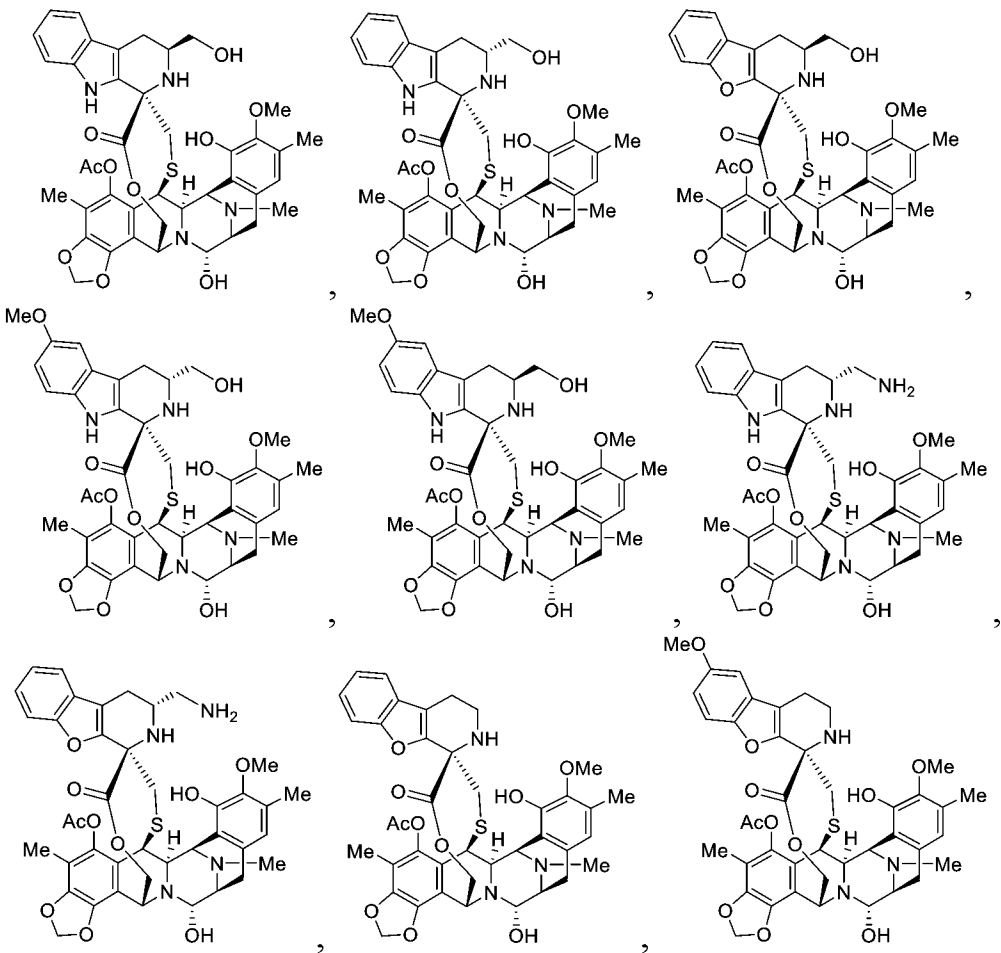


特別較佳的是下式化合物或其藥學上可接受的鹽或酯：

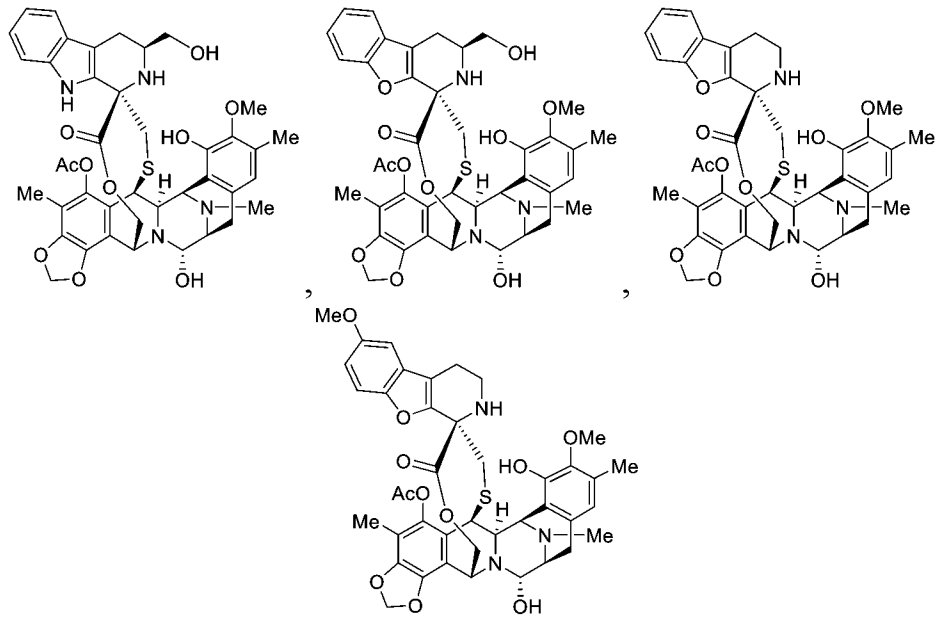




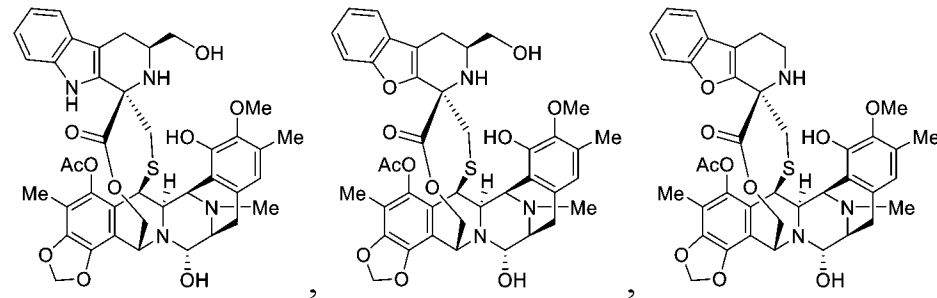
更佳的是下式化合物或其藥學上可接受的鹽或酯：



甚至更佳的是下列根據本發明的化合物或其藥學上可接受的鹽或酯：



最佳的是下列根據本發明的化合物或其藥學上可接受的鹽或酯：



【0177】 在另外的較佳實施方案中，組合上述關於不同取代基的較佳選項。本發明還涉及根據本發明的式**I**、**IA**、**IB**、**IC**、**ID**、**IE**、**IF**、**IG**、**Ia**、**IAa**、**IBa**、**ICa**、**IDa**、**IEa**、**IFa**、**IGa**、**Ib**、**IAb**、**IBb**、**ICb**、**IDb**、**IEb**、**IFb**、**IGb**、**Ic**、**IAc**、**IBc**、**IDc**、**IFc**或**IGc**化合物中的較佳取代基(若允許可能的取代基)的這樣的組合。

【0178】 上述化合物的重要特徵是它們的生物活性且特別是它們的細胞毒性活性。在這方面，我們驚奇地發現本發明的化合物顯示出增強的抗腫瘤活性，如實施例27和29至40所示的。

【0179】 包含本發明的式**I**、**IA**、**IB**、**IC**、**ID**、**IE**、**IF**、**IG**、**Ia**、**IAa**、**IBa**、**ICa**、**IDa**、**IEa**、**IFa**、**IGa**、**Ib**、**IAb**、**IBb**、**ICb**、**IDb**、**IEb**、**IFb**、**IGb**、**Ic**、**IAc**、**IBc**、**IDc**、**IFc**或**IGc**化合物中的較佳取代基(若允許可能的取代基)的這樣的組合。

IGb、Ic、IAc、IBc、IDc、IFc或IGc化合物的組合物及其用途。

【0180】 在本發明的另一個實施方案中，提供了包含根據本發明的化合物和其藥學上可接受的載劑的藥物組合物。施用形式的實例包括但不限於口服、局部、腸胃外、舌下、直腸、陰道、眼睛和鼻內。腸胃外施用包括皮下注射、靜脈內、肌內、胸骨內注射或輸注技術。較佳地，組合物被腸胃外施用。可以配製本發明的藥物組合物以便在將組合物施用至動物，較佳為人類時，使本發明的化合物具有生物可利用性。組合物可以採取一個或多個劑量單位的形式，其中例如，片劑可以是單一劑量單位，並且根據本發明的化合物的容器可以含有液體或氣霧劑形式的化合物，並且可以容納單個或多個劑量單位。

【0181】 藥學上可接受的載劑或賦形劑可以是顆粒狀的，使得組合物例如呈片劑或粉末形式。載劑可以是液體，組合物是例如口服糖漿或可注射的液體。另外，載劑可以是氣體或液體，以提供可用於例如吸入施用的氣霧劑組合物。粉劑也可用於吸入劑型。術語“載劑”是指與本發明的化合物一起施用的稀釋劑、佐劑或賦形劑。這樣的藥物載劑可以是液體，例如水和包括石油、動物、植物或合成來源的油，如花生油、大豆油、礦物油、芝麻油和類似物。載劑可以是鹽水、阿拉伯樹膠、明膠、澱粉糊、滑石、角蛋白、膠態二氧化矽、尿素、雙醣和類似物。另外，可以使用助劑、穩定劑、增稠劑、潤滑劑和著色劑。在一個實施方案中，當施用於動物時，根據本發明的化合物和組合物以及藥學上可接受的載劑是無菌的。當根據本發明的化合物被靜脈內施用時，水是較佳的載劑。鹽水溶液、葡萄糖水溶液和甘油溶液也可以用作液體載劑，特別是用於可注射的溶液。合適的藥物載劑還包括賦形劑，諸如澱粉、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明膠、麥芽、大米、麵粉、白堊、矽膠，硬脂酸鈉，單硬脂酸甘油酯、滑石、氯化鈉、脫脂奶粉、甘油、丙二醇、水、乙醇和類似物。如果需要，本組合物還可以含有少量潤濕劑或乳化劑或pH緩衝劑。

【0182】 當預期用於口服施用時，組合物較佳為固體或液體形式，其中半固體、半液體、懸浮液和凝膠形式被包括在本文認為的固體或液體形式內。

【0183】 作為用於口服施用的固體組合物，組合物可以配製成粉劑、顆粒劑、壓片劑、丸劑、膠囊劑、咀嚼膠、膜片劑或類似劑型。這種固體組合物通常含有一種或多種惰性稀釋劑。另外，可以存在一種或多種下列物質：黏合劑，例如羧甲基纖維素、乙基纖維素、微晶纖維素或明膠；賦形劑如澱粉、乳糖或糊精，崩解劑如海藻酸、海藻酸鈉、玉米澱粉和類似物；潤滑劑如硬脂酸鎂；助流劑如膠體二氧化矽；甜味劑如蔗糖或糖精；調味劑如薄荷、水楊酸甲酯或橙味調味劑；及著色劑。

【0184】 當組合物為膠囊(例如明膠膠囊)形式時，除了上述類型的材料外，其還可含有液體載劑如聚乙二醇、環糊精或脂肪油。

【0185】 組合物可以是液體形式，例如酏劑、糖漿劑、溶液劑、乳化劑或混懸劑。該液體可用於口服施用或通過注射遞送。當預期用於口服施用時，組合物可包含甜味劑、防腐劑、染料/著色劑和增味劑中的一種或多種。在用於注射施用的組合物中，還可以包含表面活性劑、防腐劑、潤濕劑、分散劑、懸浮劑、緩衝劑、穩定劑和等滲劑中的一種或多種。

【0186】 較佳的施用途徑是腸胃外施用，包括但不限於皮內、肌內、腹膜內、靜脈內、皮下、鼻內、硬膜外、大腦內、心室內、鞘內、陰道內或透皮。較佳的施用方式留給從業者判斷，並且將部分取決於醫療狀況的部位(例如癌症部位)。在更佳的實施方案中，根據本發明的化合物通過靜脈內施用。較佳使用多達24小時的輸注時間，更佳1至12小時，最佳1至6小時。允許在不在醫院過夜的情況下進行治療的短暫的輸注時間是特別被期望的。但是，輸注可能是12到24小時，如果需要的話，甚至更長。輸注可以以適當的時間間隔進行，例如1至4周。

【0187】 本發明的液體組合物，無論它們是溶液、懸浮液還是其他類似形式，還可以包括以下中的一種或多種：無菌稀釋劑，例如注射用水、鹽水溶液較佳生理鹽水、林格氏溶液、等滲氯化鈉，固定油如合成的甘油單酯或甘油二酯，聚乙二醇，甘油或其它溶劑；抗菌劑如苯甲醇或對羥基苯甲酸甲酯；及張度調節劑如氯化鈉或葡萄糖。腸胃外組合物可以被封裝在安瓿、一次性注射器或由玻璃、塑膠或其他材料製成的多劑量小瓶中。生理鹽水是較佳的佐劑。

【0188】 根據本發明的化合物的有效治療特定疾病或病症的量將取決於疾病或病症的性質，並且可以通過標準臨床技術來確定。此外，可以視需要地採用體外或體內測定來幫助確定最佳劑量範圍。組合物中使用的精確劑量還取決於施用途徑和疾病或病症的嚴重程度，並應根據從業者的判斷和每位元患者的情況來決定。

【0189】 該組合物包含有效量的本發明化合物，從而獲得合適的劑量。化合物的正確劑量將根據具體的製劑、應用模式及其特定部位、宿主和所治療的疾病(例如癌症)，如果是的話，是什麼類型的腫瘤。應考慮年齡、體重、性別、飲食、施用時間、排泄率、宿主狀況、藥物組合、反應敏感性和疾病嚴重程度等因素。可以在最大耐受劑量內連續或定期施用。

【0190】 通常，該量為至少約0.01%（按重量計）的本發明化合物，並且可以包含至少80%（按重量計）的組合物。當預期用於口服施用時，該量可以變化為約0.1%至約80%（按重量計）的組合物。較佳的口服組合物可以包含約4%至約50%（按重量計）的本發明化合物。

【0191】 製備本發明的較佳組合物，使得腸胃外劑量單位包含約0.01%至約10%（按重量計）的本發明化合物。更佳的，胃腸外劑量單位含有約0.5%至約5%（按重量計）的本發明化合物。

【0192】 對於靜脈內施用，組合物適合約0.1mg/kg至約250mg/kg動物體

重，較佳約0.1mg/kg至約20mg/kg動物體重的劑量，並且更佳從約1mg/kg至約10mg/kg動物體重。

【0193】 本發明的化合物可以通過任何方便的途徑施用，例如通過輸注或推注，通過上皮或皮膚黏膜內層吸收。

【0194】 在具體的實施方案中，可以期望將本發明的一種或多種化合物或組合物局部施用於需要治療的區域。在一個實施方案中，可以通過直接注射在癌症、腫瘤或腫瘤或腫瘤前組織的部位(或前部位)進行施用。

【0195】 也可以採用肺部施用，例如，通過使用吸入器或噴霧器，以及與霧化劑一起配製，或者通過在碳氟化合物或合成肺表面活性劑中灌注。在某些實施方案中，本發明的化合物可以與傳統的黏合劑和載劑如甘油三酯一起配製成栓劑。

【0196】 本發明組合物可以採取溶液、懸浮液、乳化劑、片劑、丸劑、球劑、膠囊、含有液體的膠囊、粉劑、緩釋製劑、栓劑、乳劑、氣霧劑、噴霧劑、混懸劑或適合使用的任何其他形式。合適的藥物載劑的其它例子在E.W.Martin的《Remington's Pharmaceutical Sciences》中有描述。

【0197】 藥物組合物可以使用製藥領域公知的方法製備。例如，可以通過將本發明的化合物與水或其他生理上合適的稀釋劑如磷酸鹽緩衝鹽水混合以形成溶液來製備預期通過注射施用的組合物。可加入表面活性劑以促進形成均勻溶液或懸浮液。

【0198】 根據本發明的較佳組合物包括：

- 包含本發明化合物和雙醣的藥物組合物。特別較佳的雙醣選自乳糖、海藻糖、蔗糖、麥芽糖、異麥芽糖、纖維雙醣、異糖、異海藻糖、二硼酸、蜜雙醣、龍膽雙醣及其混合物。
- 包含本發明化合物和雙醣的凍乾藥物組合物。特別較佳的雙醣選自乳

糖、海藻糖、蔗糖、麥芽糖、異麥芽糖、纖維雙醣、異糖、異海藻糖、二硼酸、蜜雙醣、龍膽雙醣及其混合物。

【0199】 在本發明的實施方案中活性物質與雙醣的比根據雙醣的溶解度確定，並且當製劑被冷凍乾燥時，也根據雙醣的凍乾性來確定。設想這種活性物質：雙醣比(w/w)在一些實施方案中可以為約1:10，在其他實施方案中為約1:20，在其他實施方案中為約1:50。設想其它實施方式具有在約1:5至約1:500範圍內的這樣的比，並且在一些實施方式具有在約1:10至約1:500範圍內的這樣的比。

【0200】 包含本發明化合物的組合物可以被凍乾。包含本發明化合物的組合物通常存在於含有特定量的這種化合物的小瓶中。

【0201】 我們發現本發明的化合物和本發明的組合物在治療癌症中特別有效。

【0202】 因此，如前所述，本發明提供了治療有需要的患者（特別是受癌症侵襲的人類）的方法，該方法包括將治療有效量的本發明化合物或組合物施用至受侵襲的個體。本發明提供了用作藥物的化合物或組合物。本發明提供了用於治療癌症的化合物或組合物，更佳地選自肺癌包括非小細胞肺癌和小細胞肺癌、結腸癌、乳腺癌、胰腺癌、肉瘤、卵巢癌、前列腺癌和胃癌的癌症。

【0203】 因此，根據本發明的化合物和組合物對於抑制腫瘤細胞或癌細胞的繁殖或增殖，或對於治療動物中的癌症有用。

【0204】 根據本發明的化合物和組合物在治療癌症例如包括非小細胞肺癌和小細胞肺癌的肺癌、結腸癌、乳腺癌、胰腺癌、肉瘤、卵巢癌、前列腺癌、胃癌方面顯示出極佳的活性。最佳的癌症選自包括非小細胞肺癌和小細胞肺癌的肺癌、乳腺癌、胰腺癌和結直腸癌。

【0205】 在本申請中，“癌症”意指包括腫瘤、瘤形成和其他產生惡性組

織或細胞的任何惡性疾病。

【0206】 除非另外指明，否則本文使用的術語“治療(treating)”是指逆轉、減弱、緩解或抑制此類術語所適用的疾病或病症的進展或此類疾病或病症的一種或多種症狀。除非另外指明，否則如本文所用的術語“治療(treatment)”是指治療的行為，因為“治療(treating)”的定義如上。

【0207】 根據本發明的化合物和組合物可以施用給已經接受外科手術治療癌症的動物。在本發明的一個實施例中，另外的治療方法是放射療法。

【0208】 在本發明的具體實施方案中，根據本發明的化合物或組合物與放射療法同時施用。在另一個具體實施方案中，放射療法在施用本發明的化合物或組合物之前或之後施用，較佳在施用本發明的化合物或組合物之前或之後至少1小時、3小時、5小時、12小時、一天、一周、一個月，更佳數月(例如至多3個月)。

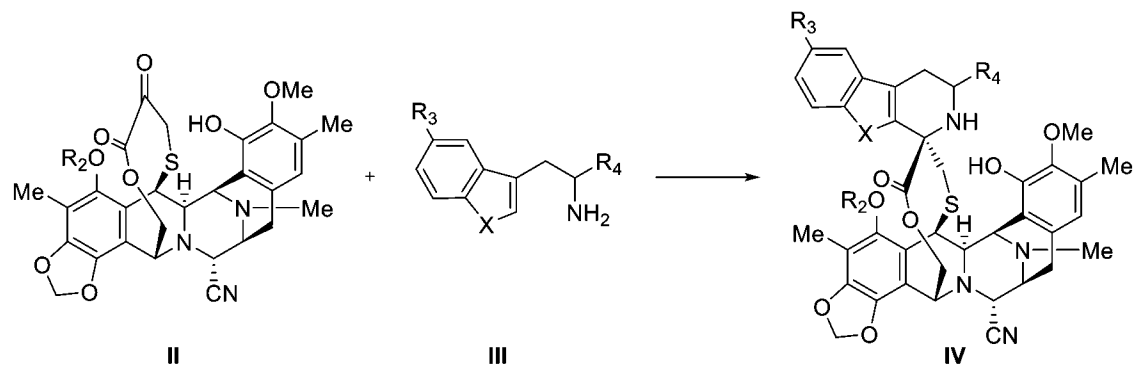
【0209】 根據要治療的癌症類型，可以使用任何放射療法方案。例如，但不作為限制，可以施用X射線輻射；特別地，高能量兆伏(大於1MeV能量的輻射)可以用於深部腫瘤，電子束和正電壓X射線輻射可以用於皮膚癌。也可以給予伽馬射線放射性同位素，例如鐳，鈷和其他元素的放射性同位素。

【0210】 在本發明的另一個實施方案中，提供了一種套組，其包含治療有效量的根據本發明的化合物和藥學上可接受的載劑。

【0211】 在一個實施方案中，根據該實施方案的套組用於治療癌症，更佳選自包括非小細胞肺癌和小細胞肺癌的肺癌、結腸癌、乳腺癌、胰腺癌、肉瘤、卵巢癌、前列腺癌和胃癌的癌症。

【0212】 在本發明的另一個實施方案中，提供了一種用於獲得式**I**、**IA**、**IB**、**IC**、**ID**、**IE**、**IF**、**IG**、**Ia**、**IAa**、**IBa**、**ICa**、**Ida**、**IEa**、**IFa**、**IGa**、**Ib**、**IAb**、**IBb**、**ICb**、**IDb**、**IEb**、**IFb**或**IGb**的化合物或其藥學上可接受的鹽

或酯的方法，包括使式II化合物與式III化合物反應以得到式IV化合物的步驟：



其中（若可能的取代基允許）：

X是-NH-或-O-；

R₂是-C(=O)R^a基團；

R₃是氫或-OR^b基團；

R₄選自氫、-CH₂OH、-CH₂OC(=O)R^c和-CH₂NHProt^{NH}；

R^a選自氫、經取代或未經取代的C₁-C₁₂烷基、經取代或未經取代的C₂-C₁₂烯基以及經取代或未經取代的C₂-C₁₂炔基；

R^b選自經取代或未經取代的C₁-C₁₂烷基、經取代或未經取代的C₂-C₁₂烯基以及經取代或未經取代的C₂-C₁₂炔基；

R^c選自經取代或未經取代的C₁-C₁₂烷基、經取代或未經取代的C₂-C₁₂烯基以及經取代或未經取代的C₂-C₁₂炔基；及

Prot^{NH}是胺基保護基；

條件是當R₄是氫時，則X是-O-。

【0213】 特別較佳地，當R₄在式IV化合物中是-CH₂NHProt^{NH}時，該方法包括使這樣的胺基脫保護的步驟以提供式I、IA、IB、IC、ID、IE、IG、Ia、IAa、IBa、ICa、IDa、IEa、IGa、Ib、IAb、IBb、ICb、IDb、IEb或IGb的化合物，其中R₄是-CH₂NH₂且R₁是氰基。

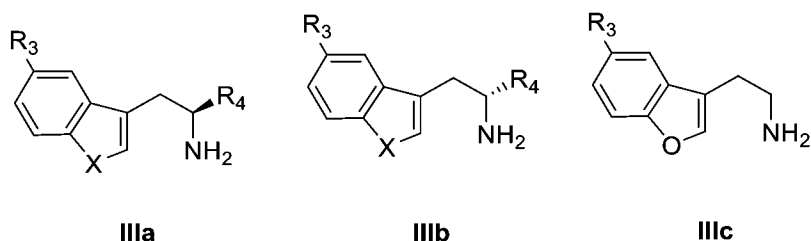
【0214】 在最佳的實施方案中，該方法還包括用羟基替換式IV化合物或式I、IA、IB、IC、ID、IE、IG、Ia、IAa、IBa、ICa、IDa、IEa、IGa、Ib、IAb、IBb、ICb、IDb、IEb或IGb化合物中的氰基的步驟，其中R₄是-CH₂NH₂且R₁是氰基，以得到式I、IA、IB、IC、ID、IE、IF、IG、Ia、IAa、IBa、ICa、IDa、IEa、IFa、IGa、Ib、IAb、IBb、ICb、IDb、IEb、IFb或IGb化合物，其中R₁是OH：

【0215】 根據本發明的較佳方法包括：

- 採用式II化合物的方法，其中：

R₂是-C(=O)R^a基團，其中R^a是經取代或未經取代的C₁-C₁₂烷基。特別較佳的R^a選自經取代或未經取代的C₁-C₆烷基。更佳地，R^a選自經取代或未經取代的甲基、經取代或未經取代的乙基、經取代或未經取代的正丙基、經取代或未經取代的異丙基、經取代或未經取代的正丁基、經取代或未經取代的異丁基、經取代或未經取代的仲丁基和經取代或未經取代的叔丁基，且甲基是最佳的R^a。

- 一種式III化合物選自式IIIa、IIIb和IIIc的方法：



其中

X選自-NH-或-O-；

R₃選自氫和OR^b，其中R^b是經取代或未經取代的C₁-C₁₂烷基。特別較佳的R^b選自經取代或未經取代的C₁-C₆烷基。更佳地，R^b選自經取代或未經取代的甲基、經取代或未經取代的乙基、經取代或未經取代的正丙基、經取代或未經取代的異丙基、經取代或未經取代的正丁基、經取代或未經取代的異丁基、經取代或未經取代的仲丁基和經取代或未經取代的叔丁基。更佳地，R³是氫或甲氧

基。最佳地， R^3 是氫；

R_4 選自 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 和 $-\text{CH}_2\text{NHProt}^{\text{NH}}$ ，其中 Prot^{NH} 是胺基保護基。

特別較佳地，式III化合物是式IIIa或IIIb。

- 使用式III、IIIa或IIIb的化合物的步驟，其中 R_4 是 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 。

較佳地是使用式IIIa或IIIb的化合物的步驟，其中 R_4 如上定義。

更佳的是使用式IIIa的化合物的步驟，其中 R_4 如上定義。

- 使用式III、IIIa或IIIb的化合物的步驟，其中 R_4 是 $-\text{CH}_2\text{NHProt}^{\text{NH}}$ 。

較佳地是使用式IIIa或IIIb的化合物的步驟，其中 R_4 如上定義。

更佳的是使用式IIIb的化合物的步驟，其中 R_4 如上定義。

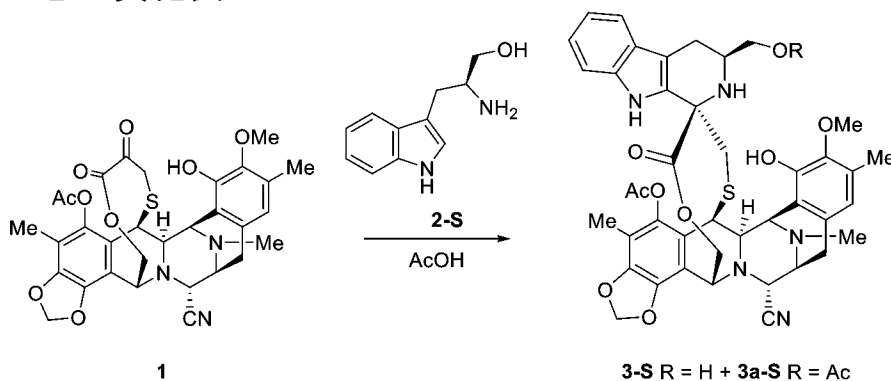
實施例

【0216】 按照WO 01/87895的實施例20所描述的來製備化合物1。

【0217】 按照WO 03/014127中的描述(分別為化合物19、18、44、43、2、1、26以及27)來製備參考化合物A、B、C、D、E、F、ET-736以及PM01183。

【0218】 實施例1.

A)



向1(0.5g, 0.80mmol)的乙酸(20mL, 0.04M)溶液中加入L-色胺醇(2-S)(533mg, 3.0mmol, Sigma-Aldrich)。將反應混合物在23°C下攪拌16小時，然後蒸發乙酸。加入飽和 NaHCO_3 水溶液並用 CH_2Cl_2 萃取混合物。通過無水 Na_2SO_4 乾燥合併的有機層，過濾並真空濃縮。快速管柱層析(己烷:EtOAc，

1:1)得到化合物**3-S**(616mg, 97%)和**3a-S**(12mg, 2%)。

3-S

$R_f = 0.50$ (己烷:EtOAc, 1:1)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.71 (s, 1H), 7.36 (dd, $J = 7.9, 1.0$ Hz, 1H), 7.27 (dd, $J = 8.2, 0.9$ Hz, 1H), 7.13 (ddd, $J = 8.3, 7.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.03 (ddd, $J = 8.0, 7.0, 1.0$ Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.26 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 6.04 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.14 (dd, $J = 11.7, 1.2$ Hz, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.41 (s, 1H), 4.36-4.24 (m, 2H), 4.21 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.52 (s, 1H), 3.50-3.47 (m, 1H), 3.45 (dq, $J = 8.4, 2.2$ Hz, 1H), 3.35 (t, $J = 10.1$ Hz, 1H), 3.01-2.78 (m, 5H), 2.62 (dd, $J = 15.3, 4.7$ Hz, 1H), 2.41 (s, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.37-2.31 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.06 (s, 3H)。

ESI-MS m/z : 794.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

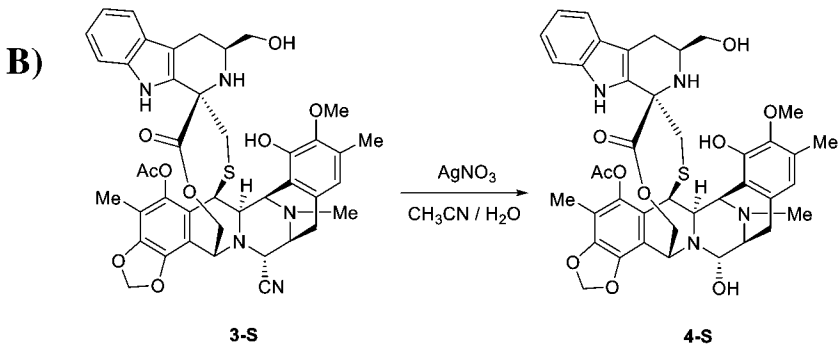
3a-S

$R_f = 0.70$ (己烷:EtOAc, 1:1)。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.83 (s, 1H), 7.38 (dt, $J = 7.9, 0.9$ Hz, 1H), 7.25 (dt, $J = 8.3, 0.9$ Hz, 1H), 7.11 (ddd, $J = 8.2, 7.1, 1.2$ Hz, 1H), 7.02 (ddd, $J = 8.0, 7.0, 1.0$ Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.24 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 6.03 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 5.79 (s, 1H), 5.13 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.39 (s, 1H), 4.36-4.22 (m, 3H), 4.17-4.09 (m, 1H), 3.91 (dd, $J = 10.5, 8.6$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.51-3.41 (m, 2H), 3.04-2.92 (m, 3H), 2.72 (dd, $J = 15.1, 4.0$ Hz, 1H), 2.54-2.41 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.35-2.30 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.21-2.16 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.12 (s, 3H); 2.05 (s, 3H)。

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 171.2, 170.7, 168.6, 147.5, 145.8, 143.0, 141.1, 140.4, 135.6, 130.1, 129.5, 126.7, 122.2, 121.2, 120.9, 119.4, 118.4, 118.2, 118.2, 113.6, 113.5, 110.9, 110.0, 109.1, 102.1, 91.4, 67.2, 63.4, 61.3, 60.4, 59.7, 59.1, 54.8, 54.6, 47.7, 42.0, 41.6, 31.6, 24.0, 22.6, 21.0, 15.9, 14.2, 9.7。

ESI-MS m/z : 836.2 (M+H)⁺。



向**3-S**(616mg, 0.77mmol)的CH₃CN:H₂O(1.39:1, 51mL, 0.015M)溶液中加入AgNO₃(3.40g, 23.3mmol)。在23℃下3小時後，用飽和NaCl水溶液和飽和NaHCO₃水溶液的1:1混合物淬滅反應混合物，攪拌15分鐘，用CH₂Cl₂稀釋，攪拌5分鐘，用CH₂Cl₂萃取。經無水Na₂SO₄乾燥合併的有機層，過濾並真空濃縮。所得殘餘物通過快速管柱層析(CH₂Cl₂:CH₃OH, 99:1至85:15)純化，得到**4-S**(471mg, 78%)。

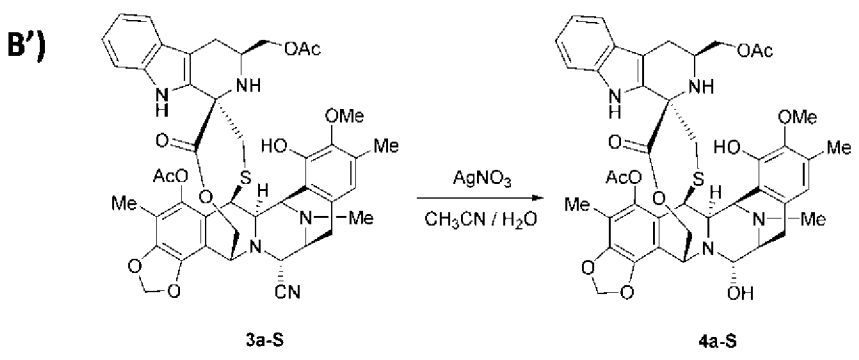
R_F= 0.50 (CH₂Cl₂:CH₃OH, 9:1)。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.71 (s, 1H), 7.36 (dd, J = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 7.12 (ddd, J = 8.2, 7.0, 1.2 Hz, 1H), 7.03 (ddd, J = 8.0, 7.1, 1.0 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.23 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.01 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.25 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.52 (br s, 3H), 4.22 (dd, J = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 4.19 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.54 (br s, 2H), 3.35 (t, J = 10.2 Hz, 1H), 3.26 (s, 1H), 3.01-2.93 (m, 3H), 2.88 (br s, 3H), 2.63 (dd, J = 15.2, 4.8 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.36-2.31 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.05 (s, 3H)。

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 171.9, 168.6, 147.5, 145.4, 142.9, 141.2, 140.7, 135.5, 130.4, 126.8, 122.3, 122.0, 121.3, 119.4, 118.4, 115.2, 112.8, 111.0, 110.0, 109.6, 101.8, 81.9, 76.8, 65.2, 62.8, 62.5, 60.4, 58.1, 57.9, 55.9, 55.1, 53.4, 51.6, 41.8, 41.3, 39.6, 24.1, 23.8, 20.5, 15.8, 9.7。

ESI-MS m/z : 767.3 (M-H₂O+H)⁺。

(+)-HR-ESI-TOF-MS m/z 767.2788 $[M-H_2O+H]^+$ (計算值 $C_{41}H_{43}N_4O_9S$: 767.2745)。



向**3a-S**(30mg，0.035mmol)在 $CH_3CN:H_2O$ (1.39:1，2.4mL，0.015M)溶液中加入 $AgNO_3$ (180mg，1.07mmol)。在23°C3小時後，用飽和NaCl水溶液和飽和 $NaHCO_3$ 水溶液的1:1混合物淬滅反應混合物，攪拌15分鐘，用 CH_2Cl_2 稀釋，攪拌5分鐘，並用 CH_2Cl_2 萃取。經無水 Na_2SO_4 乾燥合併的有機層，過濾並真空濃縮。所得殘餘物通過快速管柱層析($CH_2Cl_2:CH_3OH$ ，99:1至85:15)純化，得到**4a-S**(24mg，83%)。

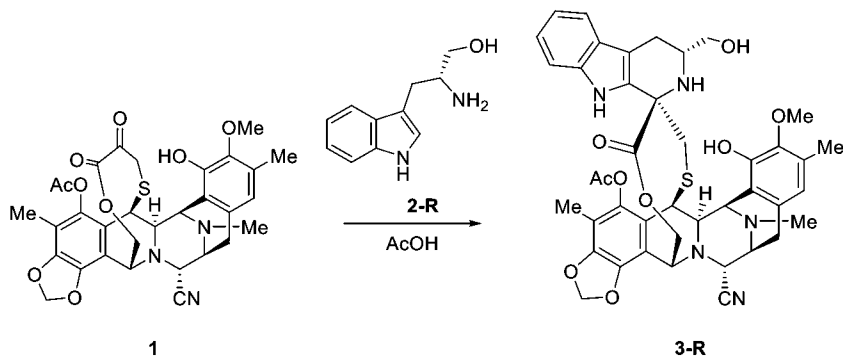
$R_f = 0.60$ ($CH_2Cl_2:CH_3OH$, 9:1)。

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.81 (s, 1H), 7.37 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.30-7.21 (m, 1H), 7.06 (dddt, $J = 34.7, 8.0, 7.1, 1.1$ Hz, 2H), 6.63 (s, 1H), 6.22 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 6.02 (dd, $J = 12.9, 1.4$ Hz, 1H), 5.74 (s, 1H), 5.25-5.21 (m, 1H), 4.89 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.55-4.45 (m, 2H), 4.30-4.18 (m, 1H), 4.14 (dd, $J = 10.5, 4.2$ Hz, 1H), 4.00-3.88 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.56-3.44 (m, 2H), 3.23 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 2.95 (d, $J = 15.7$ Hz, 2H), 2.87-2.78 (m, 2H), 2.71 (dd, $J = 15.0, 3.9$ Hz, 1H), 2.48 (dd, $J = 15.1, 9.6$ Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.35-2.29 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.22-2.16 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.03 (s, 3H)。

ESI-MS m/z : 809.2 ($M-H_2O+H$) $^+$ 。

【0219】 實施例2

A)



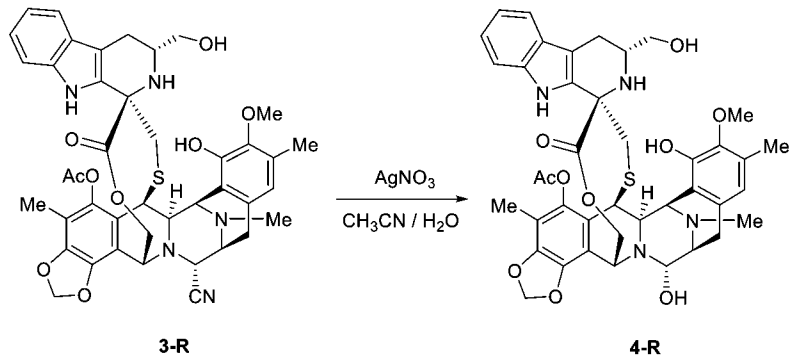
向**1**(0.5g , 0.80mmol)在乙酸(20mL , 0.04M)中的溶液中加入D-色胺醇(2-R)(533mg , 3.0mmol , Sigma-Aldrich)。將反應混合物在23°C下攪拌16小時，然後蒸發乙酸。加入NaHCO₃飽和水溶液並用CH₂Cl₂萃取混合物。經無水Na₂SO₄乾燥合併的有機層，過濾並真空濃縮。快速管柱層析(己烷:EtOAc , 1:1)得到化合物**3-R**(479mg , 75%)。

R_f= 0.44 (己烷:EtOAc , 1:1)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.61 (s, 1H), 7.39 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.12 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.03 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.04 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.37 (s, 1H), 4.32-4.25 (m, 1H), 4.22 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.19-4.09 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.77 (s, 1H), 3.64 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.49-3.41 (m, 2H), 3.02-2.90 (m, 2H), 2.60-2.52 (m, 2H), 2.45 (d, *J* = 14.7 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.22-2.14 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.10 (m, 3H)。

ESI-MS *m/z*: 794.3 (M+H)⁺。

B)



向**3-R**(479mg , 0.60mmol)在CH₃CN:H₂O(1.39:1 , 40mL , 0.015M)的溶液中

加入AgNO₃(3.03g, 18.1mmol)。在23°C下3小時後，用飽和NaCl水溶液和NaHCO₃的1:1混合物淬滅反應混合物，攪拌15分鐘，用CH₂Cl₂稀釋，攪拌5分鐘，並用CH₂Cl₂萃取。經無水Na₂SO₄乾燥合併的有機層，過濾並真空濃縮。通過快速管柱層析(CH₂Cl₂:CH₃OH, 99:1至85:15)純化獲得的殘餘物，得到**4-R**(428mg, 91%)。

$R_f = 0.45$ (CH₂Cl₂:CH₃OH, 9:1)。

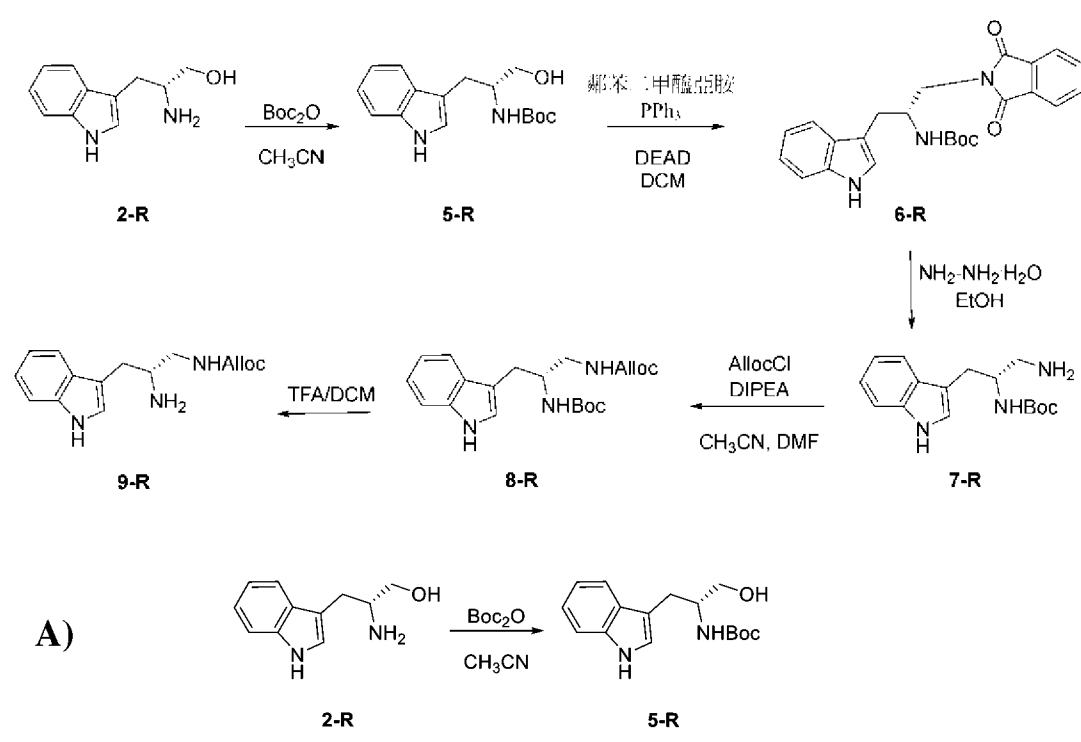
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.62 (s, 1H), 7.39 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.11 (ddd, $J = 8.2, 7.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.02 (ddd, $J = 7.9, 7.1, 1.0$ Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.22 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 5.99 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 5.73 (s, 1H), 5.17 (dd, $J = 11.5, 1.2$ Hz, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.56-4.47 (m, 2H), 4.17 (dd, $J = 5.1, 1.6$ Hz, 1H), 4.08 (dd, $J = 11.5, 2.1$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.78 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 3.64 (dd, $J = 10.8, 3.8$ Hz, 2H), 3.51 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 3.48-3.43 (m, 2H), 3.24 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.00-2.80 (m, 2H), 2.57 (s, 1H), 2.55-2.43 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.19-2.12 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.08 (s, 3H)。

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 171.8, 168.6, 147.6, 145.4, 143.0, 141.3, 140.7, 136.0, 131.1, 130.0, 129.6, 126.6, 122.1, 121.6, 121.2, 119.4, 118.4, 115.6, 112.9, 111.1, 110.6, 101.8, 81.7, 65.8, 62.7, 61.8, 60.4, 60.3, 57.9, 57.8, 56.1, 55.0, 52.1, 42.2, 41.3, 41.1, 23.8, 23.4, 20.5, 15.7, 9.8。

ESI-MS m/z : 767.6 (M-H₂O+H)⁺。

(+)-HR-ESI-TOF-MS m/z : 767.2799 [M-H₂O+H]⁺ (計算值C₄₁H₄₃N₄O₉S: 767.2745)。

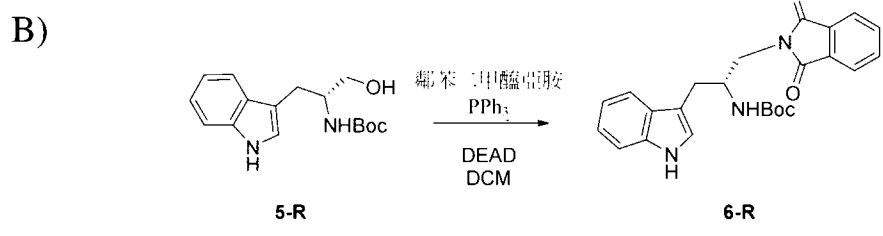
【0220】 實施例3烯丙基*N*-[(*R*)-(2-胺基-3-(1*H*-吡啶-3-基)丙基)]胺基甲酸酯(**9-R**)的合成



向D-色胺醇(**2-R**)(2.0g, 10.4mmol)的 CH_3CN (42mL, 4mL / mmol)溶液中加入二碳酸二叔丁酯(4.6g, 20.8mmol)。在23℃下攪拌反應混合物3小時並真空濃縮。快速管柱層析(CH_2Cl_2 : CH_3OH 從99:1至85:15)得到**5-R**(2.2g, 73%)。

$R_f = 0.5$ (CH_2Cl_2 : CH_3OH , 9:1)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.13 (s, 1H), 7.67 (dd, $J = 7.8, 1.1$ Hz, 1H), 7.38 (dd, $J = 8.1, 1.3$ Hz, 1H), 7.29-7.10 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.00 (s, 1H), 3.71 (dd, $J = 11.0, 3.8$ Hz, 1H), 3.62 (dd, $J = 11.0, 5.5$ Hz, 1H), 3.01 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.14 (s, 1H), 1.44 (s, 9H)。

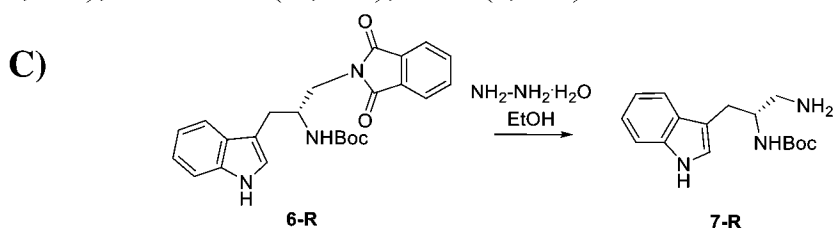


向**5-R**(2.4g, 8.2mmol)在 CH_2Cl_2 (50mL, 6mL / mmol)中的溶液中加入鄰苯二甲醯亞胺(2.7g, 18.2mmol)、三苯基磷(4.8g, 18.2mmol)，並在0℃下冷卻混合物。加入偶氮二甲酸二乙酯的 CH_2Cl_2 溶液(25mL, 3mL / mmol)15分鐘。反應在23℃下攪拌16小時，真空濃縮。通過快速管柱層析(CH_2Cl_2 : CH_3OH , 99:1至

85:15)純化獲得的殘餘物，得到**6-R**(3.3g，96%)。

$R_f = 0.7$ (CH_2Cl_2 : CH_3OH , 9:1)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.50 (s, 1H), 7.81 (dd, $J = 5.5, 3.1$ Hz, 2H), 7.66 (dd, $J = 5.6, 3.2$ Hz, 2H), 7.60 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.19-7.04 (m, 3H), 4.81 (s, 1H), 4.40 (s, 1H), 3.83 (dd, $J = 13.9, 3.7$ Hz, 1H), 3.72 (dd, $J = 13.9, 9.9$ Hz, 1H), 3.08-3.01 (m, 2H), 1.23 (s, 9H)。

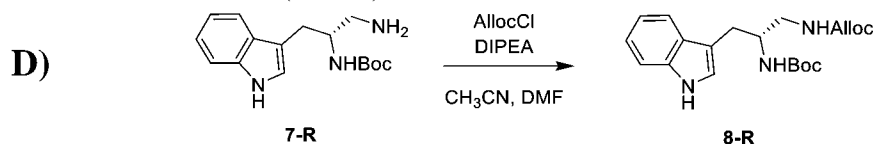


向**6-R**(3.25g，7.74mmol)的乙醇(231mL，30mL / mmol)溶液中加入一水合肼(37mL，774mmol)。在80°C下在密封管中攪拌反應混合物2.25小時，在真空下濃縮。快速管柱層析(EtOAc : CH_3OH ，100:1至50:50)得到**7-R**(2.15g，96%)。

$R_f = 0.2$ (EtOAc : CH_3OH , 6:4)。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.60 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.13-7.04 (m, 2H), 7.05-6.96 (m, 1H), 4.02-3.94 (m, 1H), 2.99-2.87 (m, 3H), 2.78 (dd, $J = 13.1, 9.7$ Hz, 1H), 1.39 (s, 9H)。

ESI-MS m/z : 290.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。



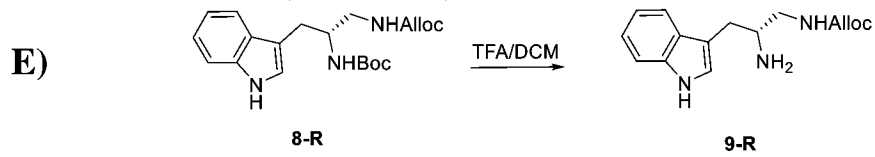
向**7-R**(2.15g，7.4mmol)在 CH_3CN (74mL，10mL/mmol)和DMF(7.4mL，1mL/mmol)的溶液中添加*N,N*-二異丙基乙胺(1.06mL，5.9mmol)和氯甲酸丙烯酯(7.9mL，74mmol)。反應在23°C下攪拌16小時。用 EtOAc 稀釋混合物，加入 NH_4Cl 並用 EtOAc 萃取混合物。經無水 Na_2SO_4 乾燥合併的有機層，過濾並真空

濃縮。通過快速管柱層析(己烷:EtOAc，100:1至1:100)純化獲得的殘餘物，得到 **8-R**(1.69g，61%)。

$R_f = 0.4$ (己烷:EtOAc，1:1)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.25 (s, 1H), 7.62 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J = 8.1, 0.9$ Hz, 1H), 7.16 (dddd, $J = 27.8, 8.0, 7.0, 1.1$ Hz, 2H), 7.04 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 5.90 (ddt, $J = 17.3, 10.7, 5.6$ Hz, 1H), 5.34-5.22 (m, 1H), 5.20 (dt, $J = 10.5, 1.4$ Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.55 (dq, $J = 5.4, 1.7$ Hz, 2H), 4.02 (s, 1H), 3.35 (dt, $J = 10.0, 4.7$ Hz, 1H), 3.21 (s, 1H), 2.95 (ddd, $J = 21.6, 15.4, 9.1$ Hz, 2H), 1.42 (s, 9H)。

ESI-MS m/z : 274.3 ($\text{M-Boc}+\text{H}$)⁺。



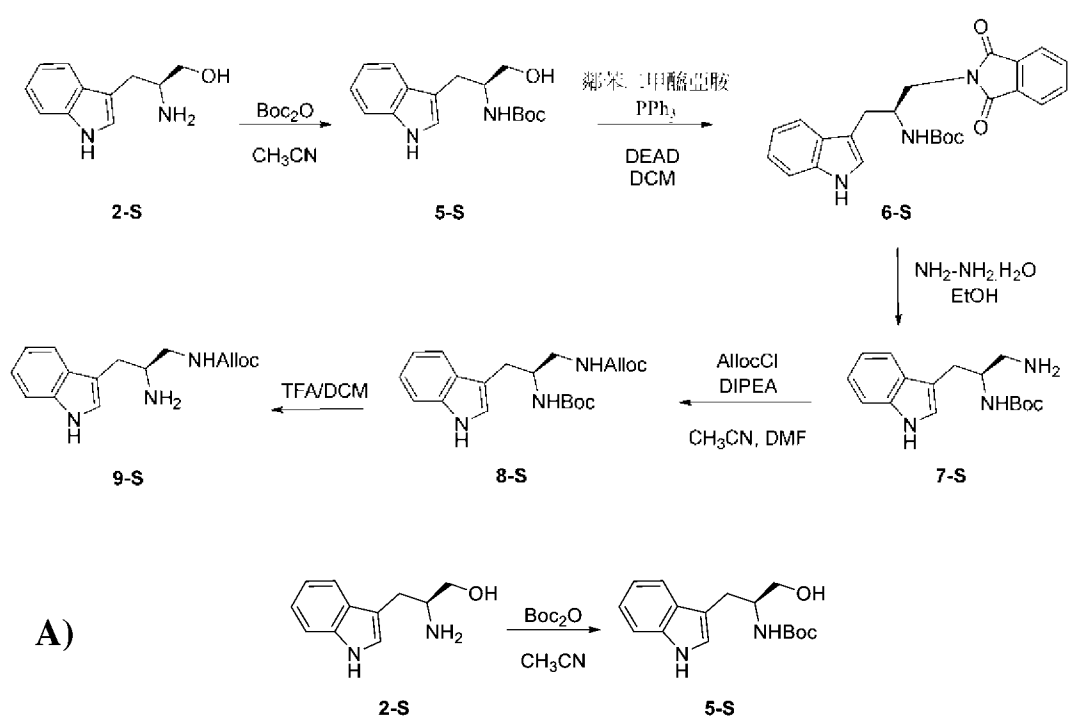
向**8-R**(1.30g，3.50mmol)的 CH_2Cl_2 (58mL，16.6mL / mmol)的溶液中加入三氟乙酸(30mL，8.3mL/mmol)。將反應混合物在23°C下攪拌1.5小時，真空濃縮，得到粗**9-R**，將其不經進一步純化用於下一步驟。

$R_f = 0.2$ (CH_2Cl_2 : CH_3OH ，9:1)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.95 (s, 1H), 7.53 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.09 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.03 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.87 (ddt, $J = 16.4, 10.8, 5.6$ Hz, 1H), 5.34-5.13 (m, 2H), 4.50 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.62 (bs, 1H), 3.42 (dd, $J = 14.9, 3.9$ Hz, 1H), 3.36-3.20 (m, 1H), 3.11-3.00 (m, 2H)。

ESI-MS m/z : 274.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

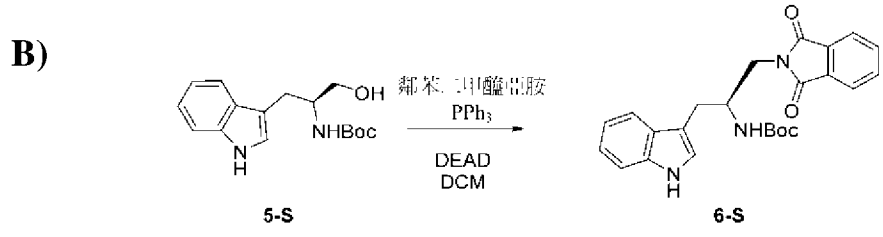
【0221】 實施例4烯丙基 N -[(S)-(2-胺基-3-(1*H*-吲哚-3-基)丙基)]胺基甲酸酯(**9-S**)的合成



向L-色胺醇(2-S)(2.0g，10.4mmol)的CH₃CN(42mL，4mL/mmol)溶液中加入二碳酸二叔丁酯(4.6g，20.8mmol)。將反應混合物在23℃下攪拌3小時，真空濃縮。快速管柱層析(CH₂Cl₂:CH₃OH，99:1至85:15)，得到**5-S**(2.24g，73%)。

R_F= 0.5 (CH₂Cl₂:CH₃OH, 9:1)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.10 (s, 1H), 7.65 (dd, *J* = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J* = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 7.23-7.11 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 4.81 (s, 1H), 3.99 (s, 1H), 3.70 (dd, *J* = 11.0, 3.8 Hz, 1H), 3.61 (dd, *J* = 11.0, 5.5 Hz, 1H), 3.00 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.01 (s, 1H), 1.42 (s, 9H)。

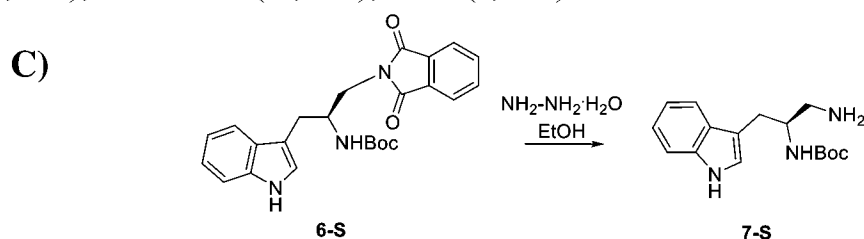


向**5-S**(1.2g，4.13mmol)的CH₂Cl₂(24.8mL，6mL / mmol)溶液中加入鄰苯二甲酰亞胺(1.33g，9.1mmol)、三苯基膦(2.4g，9.1mmol)，並將混合物冷卻至0℃。加入偶氮二甲酸二乙酯溶液(3mL，10.32mmol)的CH₂Cl₂ (12.4mL，3mL / mmol)溶液15分鐘。反應在23℃下攪拌16小時，真空濃縮。獲得的殘餘物通過

快速管柱層析($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, 99:1至85:15)純化, 得到**6-S**(2.8g, > 100%)。

$R_f = 0.7$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, 9:1)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.49 (s, 1H), 7.80 (dd, $J = 5.4, 3.1$ Hz, 2H), 7.66 (dd, $J = 5.6, 3.2$ Hz, 2H), 7.60 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.21-7.04 (m, 3H), 4.74 (s, 1H), 4.42 (s, 1H), 3.83 (dd, $J = 13.9, 3.7$ Hz, 1H), 3.72 (dd, $J = 13.9, 9.9$ Hz, 1H), 3.10-3.01 (m, 2H), 1.23 (s, 9H)。

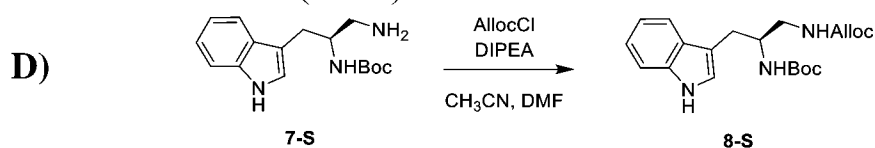


向**6-S**(0.86g, 2.07mmol)的乙醇(72mL, 36mL / mmol)溶液中加入一水合肼(10mL, 207mmol)。將反應混合物在80°C下在密封管中攪拌2.25小時, 在真空下濃縮。快速管柱層析($\text{EtOAc}:\text{CH}_3\text{OH}$, 100:1至50:50), 得到**7-S**(1.0g, 84%)。

$R_f = 0.2$ ($\text{EtOAc}:\text{CH}_3\text{OH}$, 6:4)。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.61 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.13-6.97 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 4.06-3.96 (m, 1H), 3.01-2.76 (m, 4H), 1.38 (s, 9H)。

ESI-MS m/z : 290.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

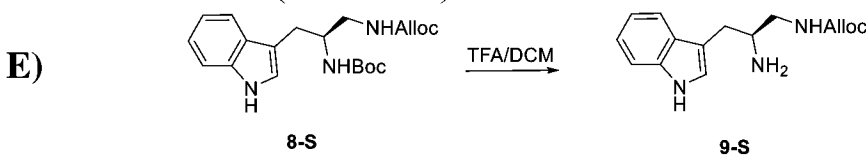


向**7-S**(0.95g, 3.3mmol)在 CH_3CN (33mL, 10mL / mmol)和DMF(3.3mL, 1mL / mmol)中的溶液中加入 N,N -二異丙基乙胺(0.5mL, 2.6mmol)和氯甲酸烯丙酯(3.5mL, 33mmol)。將反應在23°C下攪拌20小時。將混合物用 EtOAc 稀釋, 加入 NH_4Cl 並用 EtOAc 萃取混合物。經無水 Na_2SO_4 乾燥合併的有機層, 過濾並真空濃縮。獲得的殘餘物通過快速管柱層析(己烷: EtOAc , 100:1至1:100)純化, 得到**8-S**(0.88g, 73%)。

$R_f = 0.5$ (己烷:EtOAc, 1:1)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.17 (s, 1H), 7.63 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.20 (dd, $J = 8.1, 0.9$ Hz, 1H), 7.13 (dddd, $J = 27.8, 8.0, 7.0, 1.1$ Hz, 2H), 7.06 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 5.90 (ddt, $J = 17.3, 10.7, 5.6$ Hz, 1H), 5.31-5.18 (m, 2H), 5.09 (s, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.59-4.52 (m, 2H), 4.03 (s, 1H), 3.37 (dt, $J = 10.0, 4.7$ Hz, 1H), 3.21 (s, 1H), 3.05-2.87 (m, 2H), 1.42 (s, 9H)。

ESI-MS m/z : 274.3 (M-Boc+H) $^+$ 。



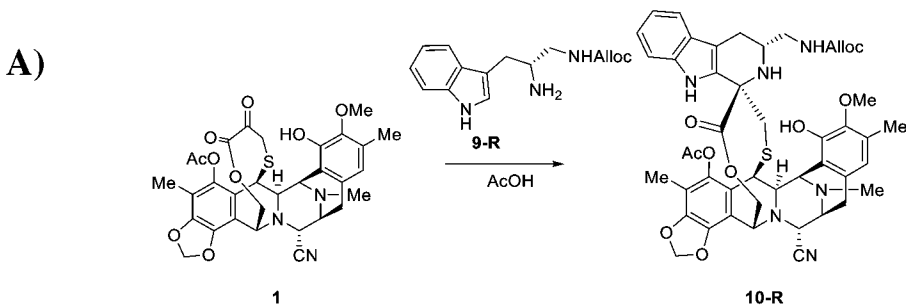
向**8-S**(0.875g, 2.3mmol)的 CH_2Cl_2 (38mL, 16.6mL / mmol)溶液中加入三氟乙酸(19mL, 8.3mL / mmol)。將反應混合物在23°C下攪拌2小時，在真空下濃縮，得到粗**9-S**，其不經進一步純化用於下一步驟。

$R_f = 0.2$ (CH_2Cl_2 : CH_3OH , 9:1)。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.56 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.13 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.05 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.94 (ddt, $J = 16.4, 10.8, 5.6$ Hz, 1H), 5.34-5.16 (m, 2H), 4.56 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.60 (bs, 1H), 3.43 (dd, $J = 14.9, 3.9$ Hz, 1H), 3.37-3.31 (m, 1H), 3.14-2.99 (m, 2H)。

ESI-MS m/z : 274.3 (M+H) $^+$ 。

【0222】 實施例5



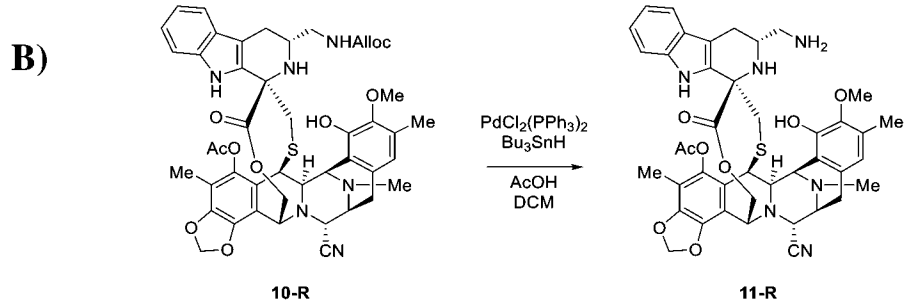
向**1**(1.45g, 2.33mmol)的乙酸(58mL, 0.08M)溶液中加入**9-R**(0.95g,

3.50mmol)。將反應混合物在50°C下攪拌18小時，然後蒸發乙酸。加入飽和NaHCO₃水溶液並用CH₂Cl₂萃取混合物。用無水Na₂SO₄乾燥合併的有機層。快速管柱層析(己烷:EtOAc，1:1)得到化合物**10-R**(1.3g，64%)。

R_f = 0.5 (己烷:EtOAc，1:1)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.66 (s, 1H), 7.36 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.10 (ddd, *J* = 8.3, 7.0, 1.3 Hz, 1H), 7.01 (td, *J* = 7.5, 7.0, 1.0 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.23 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 6.01 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 5.99-5.89 (m, 1H), 5.79 (s, 1H), 5.44-5.21 (m, 2H), 5.14-4.99 (m, 2H), 4.63 (ddd, *J* = 7.3, 4.4, 1.5 Hz, 2H), 4.36 (s, 1H), 4.33-4.24 (m, 1H), 4.29-4.26 (m, 1H), 4.21 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.19-4.13 (m, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.56 (s, 1H), 3.48-3.43 (m, 3H), 3.27 (dt, *J* = 13.2, 4.0 Hz, 1H), 3.04-2.88 (m, 2H), 2.56 (dd, *J* = 15.2, 3.8 Hz, 1H), 2.49-2.35 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.07 (s, 3H)。

ESI-MS *m/z*: 877.3 (M+H)⁺。

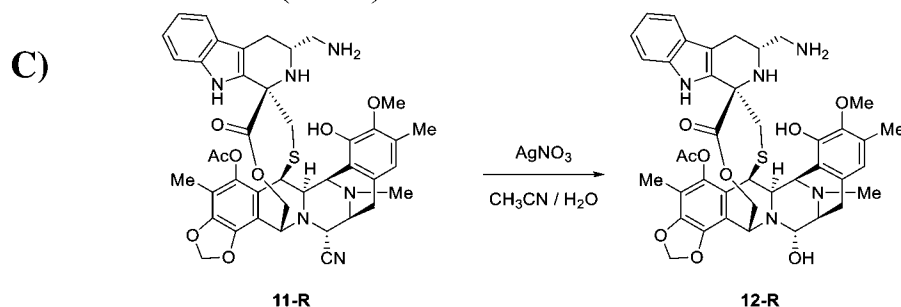


向**10-R**(600mg，0.68mmol)的CH₂Cl₂(12mL，18mL/mmol)溶液中加入雙(三苯基膦)二氯化鈀(II)(77mg，0.1mmol)和乙酸(0.4mL，6.8mmol)。在0°C下加入三丁基氫化錫(1.1mL，4.08mmol)，將反應混合物在0°C下攪拌0.5小時並在真空下濃縮。將得到的粗產物用EtOAc稀釋，加入飽和NH₄Cl水溶液，並用EtOAc萃取混合物。經無水Na₂SO₄乾燥合併的有機層，過濾並真空濃縮。快速管柱層析(己烷：EtOAc，100:1至1:100，EtOAc:CH₃OH，100:1至1:100)，得到**11-R**(440mg，82%)。

$R_f = 0.5$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, 1:1)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.64 (s, 1H), 7.38 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.11 (ddt, $J = 8.3, 7.0, 1.4$ Hz, 1H), 7.03 (ddt, $J = 8.3, 7.0, 1.4$ Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.24 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 6.02 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 5.02 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 4.63 (s, 1H), 4.36 (s, 1H), 4.28 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.21 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 4.16 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.51-3.39 (m, 4H), 3.32-3.13 (m, 3H), 2.95 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 2.89-2.76 (m, 2H), 2.73-2.57 (m, 1H), 2.42 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.09 (s, 3H)。

ESI-MS m/z : 793.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。



向**11-R**(850mg, 1.07mmol)在 $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ (1.39:1, 70mL, 0.015M)中的溶液中加入 AgNO_3 (3.64g, 21.4mmol)。在23°C下17小時後，用1:1的飽和 NaCl 水溶液和飽和 NaHCO_3 水溶液的混合物淬滅反應，攪拌15分鐘，用 CH_2Cl_2 稀釋，攪拌5分鐘，並用 CH_2Cl_2 萃取。經無水 Na_2SO_4 乾燥合併的有機層，過濾並真空濃縮。所得殘餘物通過快速管柱層析($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, 99:1至85:15)純化，得到**12-R**(553mg, 66%)。

$R_f = 0.3$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, 9:1)。

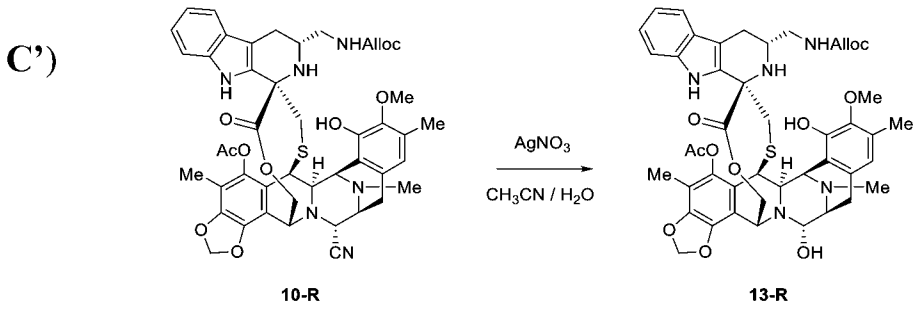
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.60 (s, 1H), 7.38 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.11 (ddt, $J = 8.3, 7.1, 1.2$ Hz, 1H), 7.02 (ddt, $J = 8.3, 7.1, 1.2$ Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 5.16 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.51 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 4.17 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.07 (dd, $J = 11.3, 2.2$ Hz, 1H),

3.81 (s, 3H), 3.52 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 3.24 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 2.99-2.78 (m, 4H), 2.66 (dd, $J = 14.9, 3.5$ Hz, 1H), 2.49-2.39 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.28 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.21-2.16 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.08 (s, 3H)。

^{13}C NMR (101 MHz, CD_3OD): δ 171.7, 169.4, 148.7, 145.9, 143.7, 141.4, 140.9, 136.9, 130.8, 130.0, 129.7, 126.0, 121.4, 121.0, 119.7, 119.1, 118.4, 117.5, 114.9, 110.8, 107.5, 106.4, 102.1, 91.3, 63.2, 60.0, 59.0, 58.6, 55.3, 54.6, 52.7, 52.4, 48.4, 45.8, 42.5, 40.2, 24.5, 23.2, 19.2, 15.0, 8.2。

ESI-MS m/z : 766.2 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}$) $^+$ 。

(+)-HR-ESI-TOF-MS m/z : 766.2972 [$\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}$] $^+$ (計算值 $\text{C}_{41}\text{H}_{44}\text{N}_5\text{O}_8\text{S}^+$: 766.2905)。



向**10-R**(700mg, 0.8mmol)在 $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ (1.39:1, 87.5mL, 0.015M)中的溶液中加入 AgNO_3 (2.66g, 16mmol)。在 23°C 下20小時後，將反應混合物用1:1的飽和 NaCl 水溶液和飽和 NaHCO_3 水溶液的混合物淬滅，攪拌15分鐘，用 CH_2Cl_2 稀釋，攪拌5分鐘，並用 CH_2Cl_2 萃取。經無水 Na_2SO_4 乾燥合併的有機層，過濾並真空濃縮。所得殘餘物通過快速管柱層析($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, 99:1至85:15)純化，得到**13-R**(438mg, 63%)。

$R_f = 0.40$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, 9:1)。

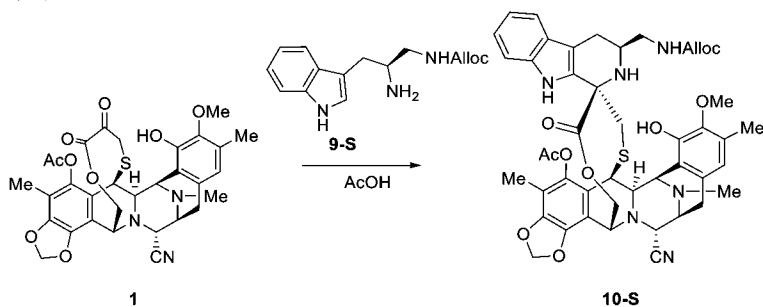
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.64 (s, 1H), 7.37 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.32-7.20 (m, 1H), 7.11 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.01 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 6.05-5.90 (m, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.75 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 5.40-5.07 (m, 4H), 4.88 (d, J

= 14.7 Hz, 1H), 4.68-4.50 (m, 3H), 4.28-4.13 (m, 1H), 4.08 (dt, $J = 11.4, 2.4$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.68-3.40 (m, 4H), 3.37-3.19 (m, 2H), 2.98-2.79 (m, 2H), 2.59-2.36 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.10-2.16 (m, 1H), 2.08 (s, 3H)。

ESI-MS m/z : 850.3 (M-H₂O+H)⁺。

【0223】 實施例6

A)

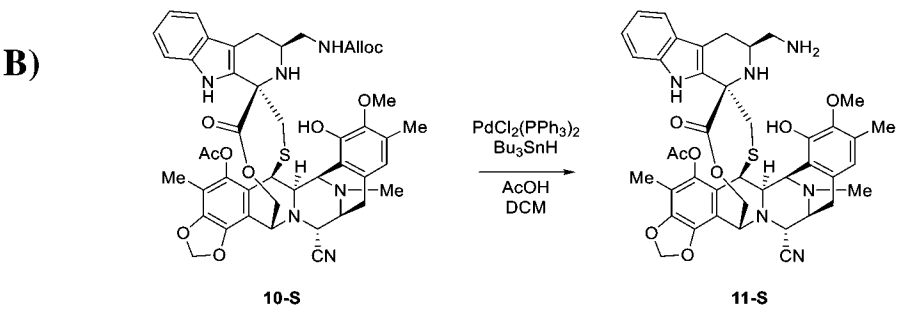


向**1**(955mg, 1.5mmol)的乙酸(37.5mL, 0.08M)溶液中加入**9-S**(627mg, 2.29mmol)。將反應混合物在50°C下攪拌18小時，然後蒸發乙酸。加入飽和NaHCO₃水溶液並將混合物用CH₂Cl₂萃取。用無水Na₂SO₄乾燥合併的有機層。快速管柱層析(己烷:EtOAc, 1:1)得到化合物**10-S**(756mg, 58%)。

$R_f = 0.4$ (己烷: EtOAc, 1:1)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.78 (s, 1H), 7.36 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.10 (ddd, $J = 8.3, 7.0, 1.3$ Hz, 1H), 7.01 (td, $J = 7.5, 7.0, 1.0$ Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.23 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 6.01 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 6.07-5.93 (m, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.41-5.19 (m, 2H), 5.1 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.66 (dt, $J = 5.9, 1.3$ Hz, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.37 (s, 1H), 4.33-4.20 (m, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.46 (d, $J = 4.2$ Hz, 2H), 3.22-3.13 (m, 1H), 3.11-2.88 (m, 4H), 2.66 (dd, $J = 15.2, 4.2$ Hz, 1H), 2.51 (dd, $J = 15.3, 6.0$ Hz, 1H), 2.43-2.32 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.04 (s, 3H)。

ESI-MS m/z : 877.3 (M+H)⁺。

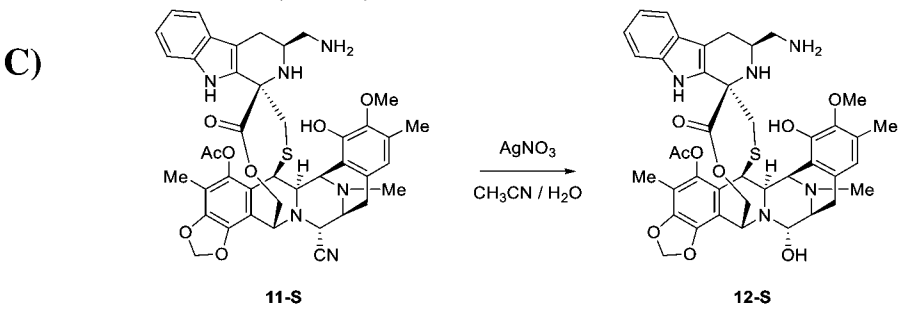


向**10-S**(650mg , 0.72mmol)的CH₂Cl₂ (13.3mL , 18mL / mmol)溶液中加入雙(三苯基膦)二氯化鈀(II)(83mg , 0.11mmol)和乙酸(0.42mL , 7.4毫莫耳)。 在0℃下加入三丁基氫化錫(1.2mL , 4.4mmol) , 將反應混合物在23℃下攪拌0.5小時 , 並在真空下濃縮。 快速管柱層析(己烷 : EtOAc , 100:1至1:100 , EtOAc:CH₃OH , 100:1至1:100) , 得到**11-S**(445mg , 78%)。

R_F = 0.5 (CH₂Cl₂:CH₃OH , 1:1)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.74 (s, 1H), 7.36 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.12 (ddt, *J* = 8.3, 7.0, 1.4 Hz, 1H), 7.02 (ddt, *J* = 8.3, 7.0, 1.4 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.26 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 6.04 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 5.12 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.36-4.17 (m, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.51-3.39 (m, 3H), 2.98-2.75 (m, 4H), 2.69-2.60 (m, 2H), 2.47 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.35-2.17 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.04 (s, 3H)。

ESI-MS *m/z*: 793.3 (M+H)⁺。



向**11-S**(435mg , 0.55mmol)在CH₃CN:H₂O (1.39:1,38.5mL , 0.015M)中的溶液中加入AgNO₃(1.84g , 11mmol)。 在23℃下24小時後 , 用1:1的飽和NaCl水溶液和飽和NaHCO₃水溶液的混合物淬滅反應 , 攪拌15分鐘 , 用CH₂Cl₂稀釋 , 攪

拌5分鐘，並用CH₂Cl₂萃取。經無水Na₂SO₄乾燥合併的有機層，過濾並真空濃縮。所得殘餘物通過快速管柱層析(CH₂Cl₂:CH₃OH，99:1至85:15)純化，得到**12-S**(152mg，35%)。

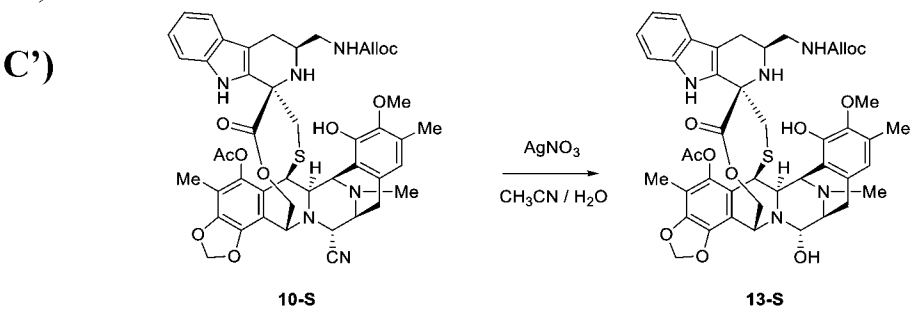
R_F= 0.2 (CH₂Cl₂:CH₃OH, 9:1)。

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 7.34 (dd, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.28 (dd, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.04 (ddt, *J* = 8.2, 7.0, 1.1 Hz, 1H), 6.95 (ddt, *J* = 8.2, 7.0, 1.2 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.31-6.25 (m, 1H), 6.15-6.05 (m, 1H), 5.31 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.40-4.19 (m, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.64 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.44 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.03-2.85 (m, 4H), 2.85-2.65 (m, 2H), 2.59 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 2.52-2.39 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.00 (s, 3H)。

¹³C NMR (126 MHz, CD₃OD): δ 171.4, 169.3, 148.6, 145.8, 143.5, 141.2, 140.8, 136.5, 131.2, 130.3, 129.5, 126.3, 121.6, 121.2, 119.8, 119.4, 118.6, 117.5, 114.9, 111.0, 107.5, 107.4, 102.2, 91.1, 63.5, 60.5, 59.2, 58.5, 55.3, 54.7, 53.4, 52.7, 48.6, 44.7, 42.7, 39.9, 24.3, 23.4, 19.2, 15.1, 8.2。

ESI-MS *m/z*: 766.2 (M-H₂O+H)⁺。

(+)-HR-ESI-TOF-MS *m/z*: 766.2958 [M-H₂O+H]⁺ (計算值C₄₁H₄₄N₅O₈S: 766.2905)。



向**10-S**(5mg，0.006mmol)在CH₃CN:H₂O (1.39:1,0.5mL，0.015M)中的溶液中加入AgNO₃(29mg，0.17mmol)。在23°C下20小時後，將反應混合物用1:1的NaCl飽和水溶液和NaHCO₃飽和水溶液的混合物淬滅，攪拌15分鐘，用CH₂Cl₂

稀釋，攪拌5分鐘，並用CH₂Cl₂萃取。經無水Na₂SO₄乾燥合併的有機層，過濾並真空濃縮。所得殘餘物通過快速管柱層析CH₂Cl₂:CH₃OH，99:1至85:15)純化，得到**13-S**(5mg，100%)。

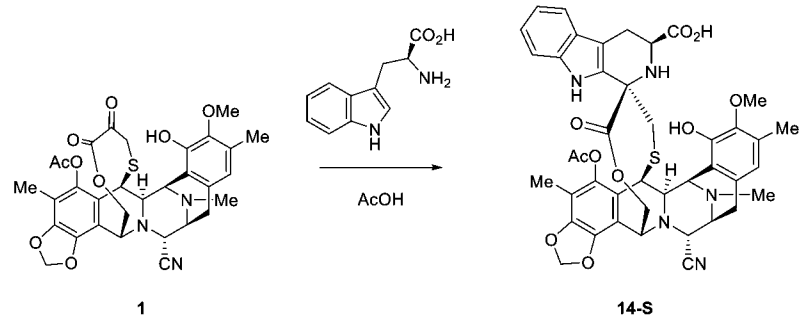
R_f= 0.40 (CH₂Cl₂:CH₃OH, 9:1)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.75 (s, 1H), 7.37 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.32-7.20 (m, 1H), 7.12 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.02 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 6.08-5.97 (m, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.42-5.19 (m, 4H), 4.88 (s, 1H), 4.69-4.65 (m, 2H), 4.58 (s, 1H), 4.28-4.13 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.68-3.40 (m, 2H), 3.24-3.15 (m, 2H), 3.08-2.90 (m, 2H), 2.73-2.57 (m, 2H), 2.53-2.37 (m, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.10-2.16 (m, 1H), 2.03 (s, 3H)。

ESI-MS *m/z*: 850.3 (M-H₂O+H)⁺。

【0224】 實施例7 參考化合物**14-S**和**15-S**的合成

A)



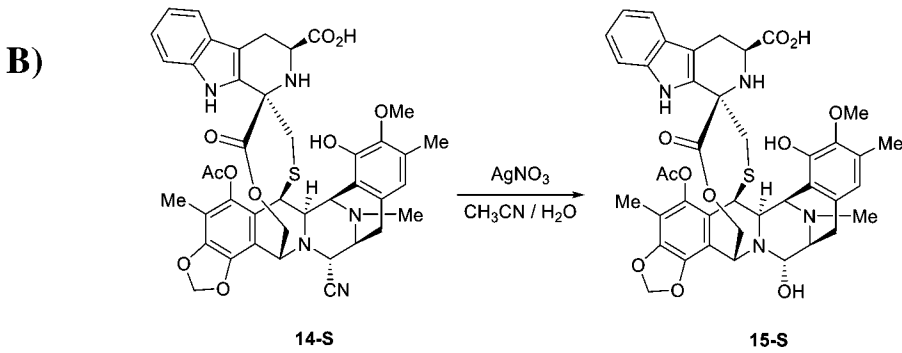
向**1**(50mg，0.08mmol)的乙酸(1mL，0.08M)溶液中加入L-色胺酸(50mg，0.24mmol)。將反應混合物在50℃下攪拌17小時，然後蒸發乙酸。加入飽和NaHCO₃水溶液並將混合物用CH₂Cl₂萃取。用無水Na₂SO₄乾燥合併的有機層，過濾並真空濃縮。快速管柱層析(CH₂Cl₂:CH₃OH，99:1至80:20)得到化合物**14-S**(58mg，90%)。

R_f= 0.20 (CH₂Cl₂:CH₃OH, 10:1)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.77 (s, 1H), 7.39 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.13 (ddd, *J* = 8.2, 7.0, 1.2 Hz, 1H), 7.04 (td, *J* = 7.5, 7.1, 1.0 Hz, 1H),

6.56 (s, 1H), 6.24 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 6.03 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 5.15 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.35 (dd, $J = 11.7, 2.1$ Hz, 1H), 4.28 (dd, $J = 5.2, 1.6$ Hz, 1H), 4.20 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.52-3.41 (m, 4H), 3.07-2.88 (m, 2H), 2.91-2.80 (m, 2H), 2.42-2.21 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.04 (s, 3H)。

ESI-MS m/z : 808.6 ($M+H$)⁺。



向**14-S**(52mg，0.066mmol)在CH₃CN:H₂O (2:1,4.5mL，0.015M)中的溶液中加入AgNO₃(164mg，1.45mmol)。在23℃下20小時後，加入1:1的NaCl飽和水溶液和NaHCO₃飽和水溶液的混合物，攪拌15分鐘，用CH₂Cl₂稀釋，攪拌30分鐘，並用CH₂Cl₂萃取。用無水Na₂SO₄乾燥合併的有機層，過濾並真空濃縮。獲得的殘餘物通過快速管柱層析(CH₂Cl₂:CH₃OH，99:1至70:30)純化，得到**15-S**(18mg，35%)。

$R_f = 0.15$ (CH₂Cl₂:CH₃OH, 9:1)。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.76 (s, 1H), 7.40 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.14 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.04 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.23 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 6.01 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 5.28 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.28 (dd, $J = 11.4, 2.0$ Hz, 1H), 4.21 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.58 (s, 1H), 3.52-3.47 (m, 2H), 3.28 (s, 1H), 3.03 (dd, $J = 15.8, 5.2$ Hz, 1H), 2.91-2.82 (m, 3H), 2.44 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.35-2.31 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.03 (s, 3H)。

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 173.7, 171.2, 168.7, 147.5, 145.7, 142.8, 141.2,

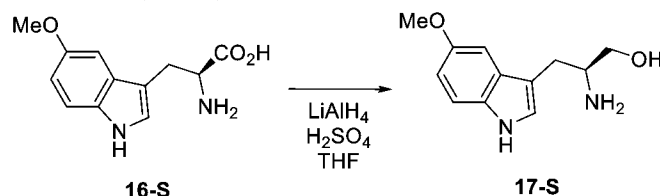
140.8, 135.6, 129.8, 126.3, 122.8, 121.5, 121.2, 119.9, 118.6, 117.7, 115.0, 111.1, 101.9, 81.5, 66.8, 62.9, 60.4, 57.9, 55.8, 55.1, 52.3, 42.3, 41.3, 38.3, 31.9, 29.4, 28.9, 24.5, 24.0, 23.8, 22.7, 20.5, 16.0, 9.7。

ESI-MS m/z : 781.6 ($M-H_2O+H$)⁺。

(+)-HR-ESI-TOF-MS m/z : 781.2610 [$M-H_2O+H$]⁺ (計算值 $C_{41}H_{41}N_4O_{10}S$: 781.2538)。

【0225】 實施例8

A)(S)-5-甲氧基-色胺醇(**17-S**)的合成



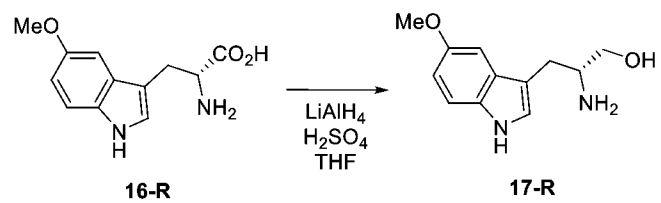
在-40°C下向LiAlH₄(23.4mL, 1.0M在THF中, 23.4mmol)溶液中小心地加入H₂SO₄(0.31mL, 5.57mmol)和5-甲氧基-L-色胺酸(**16-S**)(1.0g, 4.26mmol, Chem-Impex)在THF(13.4mL, 0.3M)中的懸浮液。將反應混合物在23°C下放置, 在80°C加熱3小時, 且在23°C加熱18小時。在-21°C冷卻, 用NaOH 2N小心地淬滅反應混合物直至鹼性pH。加入EtOAc, 將混合物通過Celite[®]過濾並用CH₃OH洗滌。將粗產物在真空下濃縮, 得到**17-S**為粗產物, 將其不經進一步純化用於下一步驟。

$R_f = 0.2$ (CH₂Cl₂:CH₃OH, 4:1)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.19 (dt, $J = 8.8, 0.7$ Hz, 1H), 7.06-7.00 (m, 2H), 6.72 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.63-3.48 (m, 1H), 3.42-3.33 (m, 1H), 3.17-3.06 (m, 1H), 2.86 (ddt, $J = 14.3, 6.1, 0.8$ Hz, 1H), 2.66 (dd, $J = 14.3, 7.5$ Hz, 1H)。

ESI-MS m/z : 221.4 ($M+H$)⁺。

B)(R)-5-甲氧基-色胺醇(**17-R**)的合成



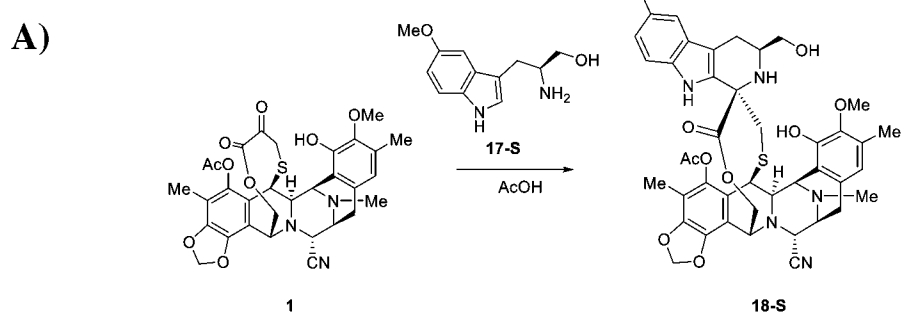
在-40°C下向 LiAlH_4 (11.7mL，1.0M在THF中，11.7mmol)的溶液中小心地加入 H_2SO_4 (0.31mL，5.75mmol)和5-甲氧基-D-色胺酸(**16-R**) (0.5g，2.13mmol，Aldrich)在THF(6.7mL，0.3M)中的懸浮液。將反應混合物在23°C放置，在80°C加熱3.5小時，且在23°C加熱18小時。在-21°C冷卻，用NaOH 2N小心地淬滅反應混合物直至鹼性pH。加入EtOAc，將混合物通過Celite®過濾並用 CH_3OH 洗滌。將粗產物在真空下濃縮，得到**17-R**為粗產物，將其不經進一步純化用於下一步驟。

$R_f = 0.2$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, 4:1)。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.20 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.06-6.96 (m, 2H), 6.71 (dd, $J = 8.8, 2.5$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.62-3.52 (m, 1H), 3.37 (dd, $J = 10.8, 7.0$ Hz, 1H), 3.09 (br s, 1H), 2.82 (dd, $J = 14.3, 5.9$ Hz, 1H), 2.62 (dd, $J = 14.4, 7.6$ Hz, 1H)。

ESI-MS m/z : 221.6 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

【0226】 實施例9



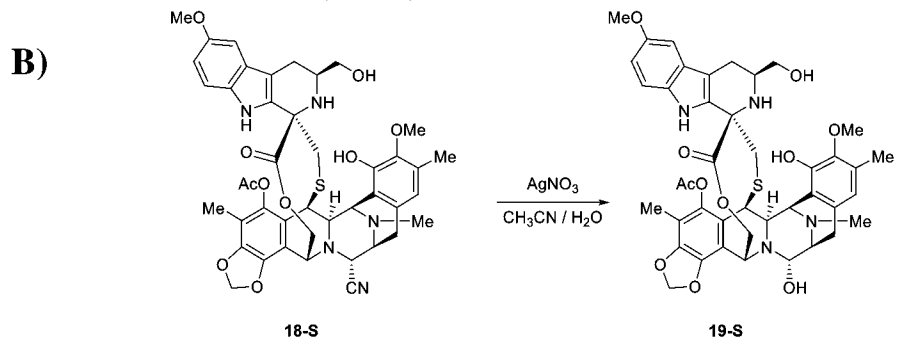
向**1**(530mg，0.85mmol)的乙酸(10.6mL，0.08M)溶液中加入**17-S**(469mg，2.13mmol)。將反應混合物在50°C下攪拌18小時，然後蒸發乙酸。加入飽和 NaHCO_3 水溶液並將混合物用 CH_2Cl_2 萃取。經無水 Na_2SO_4 乾燥合併的有機層，過濾並真空濃縮。快速管柱層析(己烷:EtOAc，1:1)得到化合物**18-S**(420mg，

60%)。

$R_f = 0.3$ (己烷:EtOAc, 1:1)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 7.13 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.66 (dd, $J = 8.8, 2.5$ Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.21 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.49-4.29 (m, 4H), 3.75 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.47 (t, $J = 5.8$ Hz, 3H), 3.37 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 3.01-2.81 (m, 2H), 2.75 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 2.66 (dd, $J = 15.1, 4.1$ Hz, 1H), 2.55-2.35 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.99 (s, 3H)

。ESI-MS m/z : 824.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。



向**18-S**(420mg, 0.519mmol)在 $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ (1.39:1, 36mL, 0.015M)中的溶液中加入 AgNO_3 (2.60g, 15.3mmol)。在23°C下3小時後，將反應混合物用1:1的 NaCl 飽和水溶液和 NaHCO_3 飽和水溶液的混合物淬滅，攪拌15分鐘，用 CH_2Cl_2 稀釋，攪拌5分鐘，並用 CH_2Cl_2 萃取。經無水 Na_2SO_4 乾燥合併的有機層，過濾並真空濃縮。所得殘餘物通過快速管柱層析($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, 99:1至85:15)純化，得到**19-S**(250mg, 60%)。

$R_f = 0.45$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, 9:1)。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CD_3OD): δ 7.15 (dd, $J = 8.9, 0.6$ Hz, 1H), 6.82 (dd, $J = 2.4, 0.6$ Hz, 1H), 6.68 (dd, $J = 8.8, 2.5$ Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.27 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 6.08 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 5.30 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.34 (dd, $J = 11.4, 2.0$ Hz, 1H), 4.31-4.27 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.66-3.58 (m, 1H), 3.55-3.45 (m,

2H), 3.42 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 2.93-2.73 (m, 3H), 2.68 (dd, $J = 15.1, 4.2$ Hz, 1H), 2.54 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H), 2.42 (dd, $J = 15.1, 10.1$ Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.00 (s, 3H)。

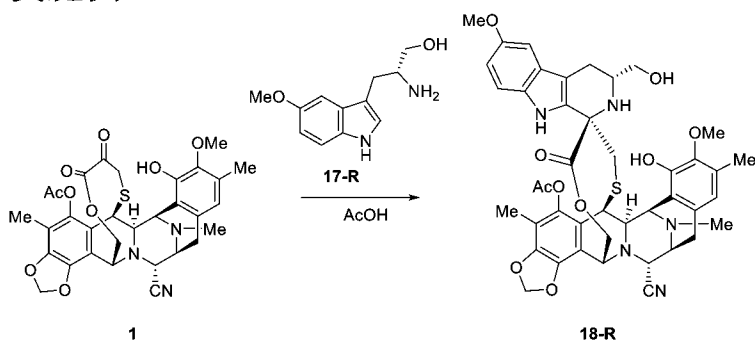
^{13}C NMR (126 MHz, CD_3OD): δ 172.7, 170.8, 155.1, 149.9, 147.2, 145.0, 142.6, 142.2, 133.1, 132.4, 132.1, 131.3, 128.1, 122.5, 121.6, 120.3, 116.4, 113.0, 112.9, 111.4, 109.0, 103.6, 100.8, 92.5, 66.6, 65.0, 61.7, 60.4, 59.9, 56.7, 56.1, 54.8, 54.1, 51.7, 44.1, 41.3, 30.7, 25.4, 24.7, 20.6, 16.3, 9.5。

ESI-MS m/z : 798.1 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}$)⁺。

(+)-HR-ESI-TOF-MS m/z : 797.2899 [$\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}$]⁺ (計算值 $\text{C}_{42}\text{H}_{45}\text{N}_4\text{O}_{10}\text{S}$ 797.2851)。

【0227】 實施例10

A)



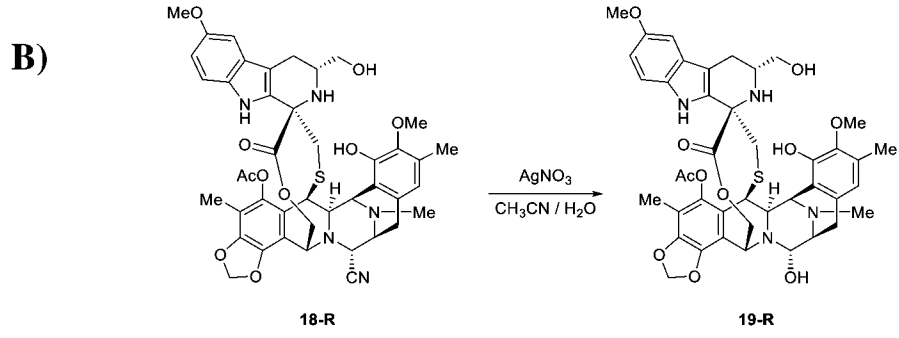
向**1**(311mg, 0.50mmol)的乙酸(6.25mL, 0.08M)溶液中加入**17-R**(220mg, 1.0mmol)。將反應混合物在50°C下攪拌18小時，然後蒸發乙酸。加入飽和 NaHCO_3 水溶液並將混合物用 CH_2Cl_2 萃取。經無水 Na_2SO_4 乾燥合併的有機層，過濾並真空濃縮。快速管柱層析(己烷:EtOAc, 1:1)得到化合物**18-R**(280mg, 68%)。

$R_f = 0.3$ (己烷: EtOAc, 1:1)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.53 (s, 1H), 7.18 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.78 (dd, $J = 8.6, 2.3$ Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.04 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.36 (s, 1H), 4.28 (d, $J = 5.0$ Hz,

1H), 4.24-4.09 (m, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.64 (s, 1H), 3.47-3.40 (m, 3H), 3.01-2.90 (m, 2H), 2.53 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.45-2.41 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.22-2.14 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.06 (s, 3H)。

ESI-MS *m/z*: 824.3 (M+H)⁺。



向**18-R**(330mg，0.40mmol)在CH₃CN:H₂O (1.39:1,28mL，0.015M)中的溶液中加入AgNO₃(2.04g，12.0mmol)。在23℃下3小時後，用1:1的NaCl飽和水溶液和NaHCO₃飽和水溶液的混合物淬滅反應，攪拌15分鐘，用CH₂Cl₂稀釋，攪拌5分鐘，並用CH₂Cl₂萃取。經無水Na₂SO₄乾燥合併的有機層，過濾並真空濃縮。所得殘餘物通過快速管柱層析(CH₂Cl₂:CH₃OH，99:1至85:15)純化，得到**19-R**(224mg，69%)。

R_f = 0.44 (CH₂Cl₂:CH₃OH, 9:1)。

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 7.14 (dd, *J* = 8.8, 0.5 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.68 (dd, *J* = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.26 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 6.07 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 5.21 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.68-4.55 (m, 1H), 4.32-4.25 (m, 2H), 4.12 (dd, *J* = 11.5, 2.1 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.60 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.57-3.45 (m, 3H), 3.41 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.97-2.83 (m, 3H), 2.73 (dd, *J* = 15.0, 3.4 Hz, 1H), 2.69 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.20 (dd, *J* = 15.1, 10.4 Hz, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.11-2.08 (m, 1H), 2.05 (s, 3H)。

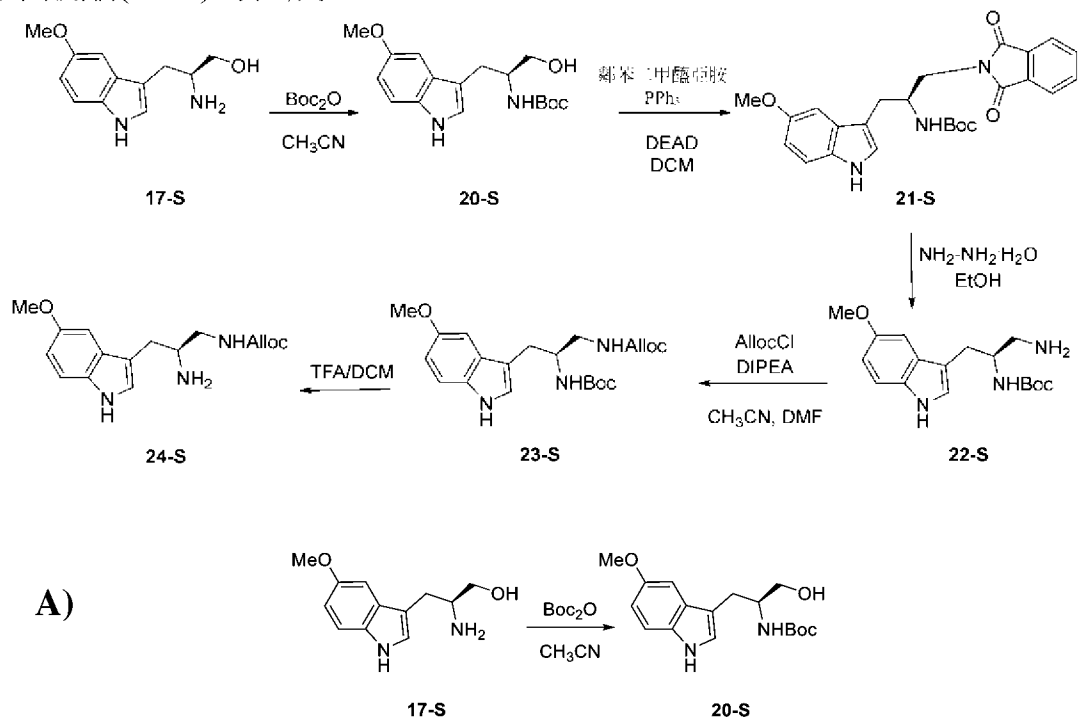
¹³C NMR (126 MHz, CD₃OD): δ 173.0, 170.8, 155.0, 149.8, 147.3, 145.0, 142.8, 142.3, 133.5, 133.1, 132.2, 132.1, 131.1, 130.5, 127.8, 122.5, 121.7, 120.0, 116.4,

113.5, 112.9, 111.4, 110.2, 103.5, 100.9, 92.6, 66.8, 64.5, 61.3, 60.4, 60.0, 56.8, 56.1, 55.9, 54.1, 44.1, 41.3, 25.6, 24.5, 20.6, 16.2, 9.6 °。

ESI-MS m/z : 797.4 (M-H₂O+H)⁺ 。

(+)-HR-ESI-TOF-MS m/z : 797.2896 [M-H₂O+H]⁺(計算值C₄₂H₄₅N₄O₁₀S 797.2851) 。

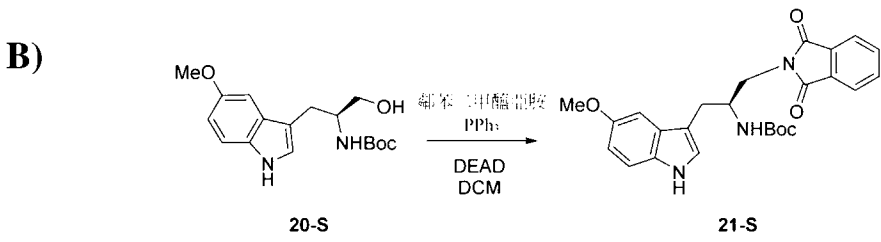
【0228】 實施例11 烯丙基N-[(S)-2-氨基-3-(5-甲氧基-1H-吲哚-3-基)丙基] 氨基甲酸酯(**24-S**)的合成



向**17-S**(6.9g, 31.4mmol)的CH₃CN(126mL, 4mL/mmol)溶液中加入二碳酸二叔丁酯(13.7g, 62.8mmol)。將反應混合物在23°C下攪拌5.5小時，真空濃縮。快速管柱層析(CH₂Cl₂:CH₃OH, 99:1至85:15)得到**20-S**(4.5g, 45%)

R_F= 0.6 (CH₂Cl₂:CH₃OH, 9:1) 。

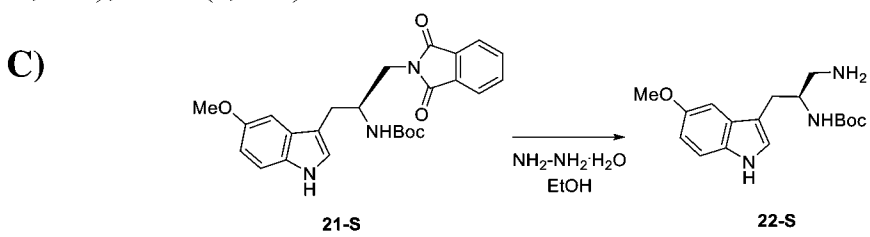
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.04 (s, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.87 (dd, *J* = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 4.83 (s, 1H), 3.98 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.73-3.58 (m, 2H), 2.96 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.42 (s, 9H) 。



向**20-S**(4.5g，14mmol)的CH₂Cl₂(84mL，6mL/mmol)溶液中加入鄰苯二甲酐亞胺(4.5g，30.9mmol)、三苯基膦(8.1g，30.9mmol)，並將混合物冷卻至0°C。加入40%偶氮二甲酸二乙酯在CH₂Cl₂ (10.4mL，35mmol)中的溶液15分鐘。將反應在23°C下攪拌18小時，在真空下濃縮。獲得的殘餘物通過快速管柱層析(己烷:EtOAc，99:1至85:15)純化，得到**21-S**(5.8g，92%)。

R_f = 0.55 (己烷:EtOAc，1:1)。

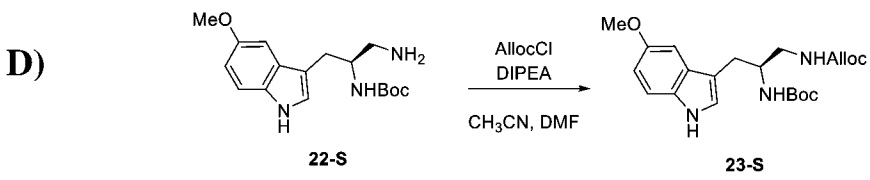
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.48 (s, 1H), 7.78 (dd, *J* = 5.5, 3.1 Hz, 2H), 7.69-7.61 (m, 2H), 7.21 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.06 (dd, *J* = 18.5, 2.4 Hz, 2H), 6.81 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.87 (s, 1H); 4.39 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.83-3.66 (m, 2H), 2.98 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 1.20 (s, 9H)。



向**21-S**(6.29g，14mmol)是乙醇(420mL，30mL/mmol)溶液中加入一水合肼(61.1mL，1260mmol)。將反應混合物在80°C下在密封管中攪拌2小時，在真空下濃縮。快速管柱層析(CH₂Cl₂:CH₃OH，100:1至50:50)得到**22-S**(4.2g，95%)。

R_f = 0.1 (CH₂Cl₂:CH₃OH，8:2)。

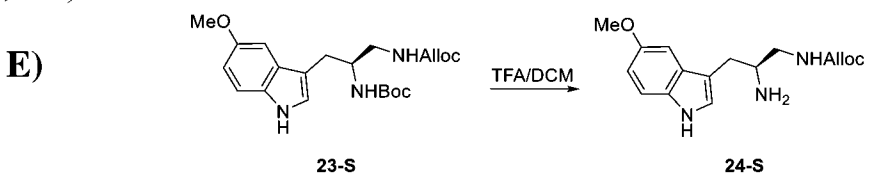
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.22 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.76 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.06-3.97 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.06-2.82 (m, 4H), 1.37 (s, 9H)。



向**22-S**(4.0g，12.52mmol)在CH₃CN(125mL，10mL / mmol)和DMF(12mL，1mL/mmol)中的溶液中加入*N,N*-二異丙基乙胺(1.8mL，10mmol)和氯甲酸烯丙酯(13.3mL，125mmol)。將反應在23°C下攪拌5小時。將混合物用EtOAc稀釋，加入NH₄Cl，並用EtOAc萃取混合物。經無水Na₂SO₄乾燥合併的有機層，過濾並真空濃縮。所得殘餘物通過快速管柱層析(己烷:EtOAc，100:1至1:100)純化，得到**23-S**(2.65g，52%)。

R_f = 0.5 (己烷:EtOAc，1:1)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.11 (s, 1H), 7.28-7.20 (m, 1H), 7.04 (d, *J* = 13.1 Hz, 2H), 6.85 (dd, *J* = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 5.97-5.82 (m, 1H), 5.33-5.24 (m, 1H), 5.19 (dt, *J* = 10.4, 1.3 Hz, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.55 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.01 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.37 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 3.21 (s, 1H), 2.89 (dd, *J* = 14.5, 7.0 Hz, 1H), 1.41 (s, 9H)。



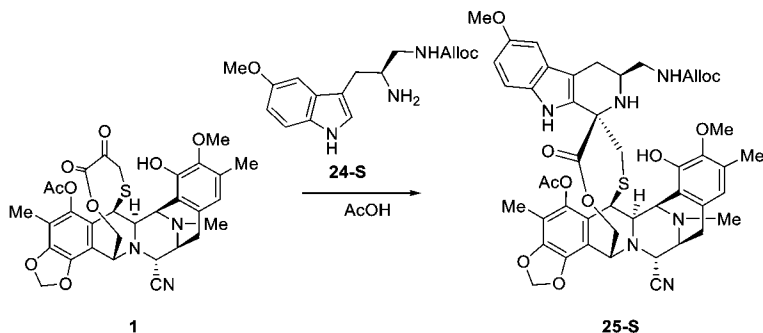
向**23-S**(2.60g，6.44mmol)的CH₂Cl₂(106mL，16.6mL / mmol)溶液中加入三氟乙酸(54mL，8.3mL / mmol)。將反應混合物在23°C下攪拌1.5小時，真空濃縮，得到**24-S**(3.9g，100%)。

R_f = 0.1 (CH₂Cl₂:CH₃OH, 9:1).

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.27 (s, 1H), 7.25 (dd, *J* = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.96 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.87 (dd, *J* = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 5.81 (ddt, *J* = 16.3, 10.9, 5.7 Hz, 1H), 5.23 (dd, *J* = 19.3, 13.6 Hz, 2H), 4.49 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.81-3.55 (m, 1H), 3.62-3.39 (m, 2H), 3.08 (qd, *J* = 15.1, 7.3 Hz, 2H)。

【0229】 實施例12

A)



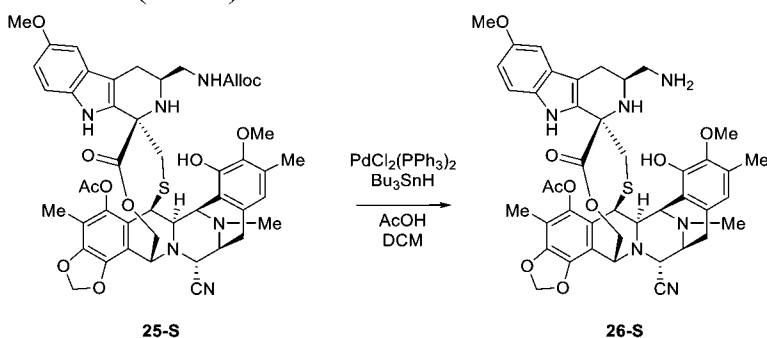
向1(120mg, 0.19mmol)的乙酸(6mL, 0.08M)溶液中加入**24-S**(117mg, 0.35mmol)。將反應混合物在23°C下攪拌18小時，然後蒸發乙酸。加入飽和NaHCO₃水溶液並用CH₂Cl₂萃取混合物。經無水Na₂SO₄乾燥合併的有機層，過濾並真空濃縮。快速管柱層析(己烷:EtOAc, 1:1)得到化合物**25-S**(95mg, 54%)。

$R_f = 0.4$ (己烷:EtOAc, 1:1)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.64 (s, 1H), 7.14 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.77 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 6.02-5.93 (m, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.38 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 5.26 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 5.11 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.66 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 4.57 (s, 1H), 4.37 (s, 1H), 4.33-4.19 (m, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.46 (s, 2H), 3.17 (s, 1H), 3.10-2.90 (m, 3H), 2.68-2.45 (m, 2H), 2.38-2.33 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.04 (s, 2H)。

ESI-MS m/z : 907.1 (M+H)⁺。

B)



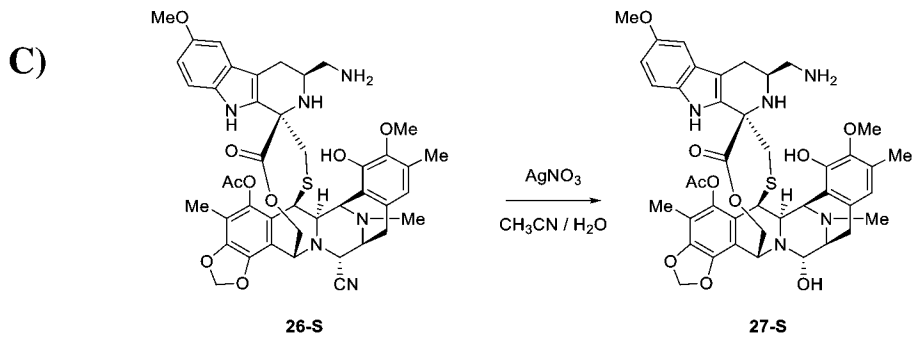
向**25-S**(90mg, 0.1mmol)的CH₂Cl₂ (2mL, 18mL / mmol)溶液中加入雙(三苯基膦)二氯化鈹(II)(12mg, 0.1mmol)和乙酸(0.056mL, 0.99mmol)。在0°C下加

入三丁基氫化錫(0.16mL，0.60mmol)，將反應混合物在0℃下攪拌0.5小時，並在真空下濃縮。快速管柱層析(己烷:EtOAc，100:1至1:100，EtOAc:CH₃OH，100:1至1:100)，得到**26-S**(75mg，92%)。

R_F= 0.25 (CH₂Cl₂:CH₃OH，1:1)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.62 (s, 1H), 7.15 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.81-6.76 (m, 2H), 6.72 (s, 1H), 6.25 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 6.03 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.12 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.41 (s, 1H), 4.36-4.24 (m, 2H), 4.20 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.44 (dd, *J* = 22.0, 7.1 Hz, 2H), 3.08-2.78 (m, 4H), 2.73-2.64 (m, 2H), 2.41-2.22 (m, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.25-2.15 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.04 (s, 3H)。

ESI-MS *m/z*: 823.3 (M+H)⁺。



向**26-S**(70mg，0.085mmol)在CH₃CN:H₂O(1.39:1,6mL，0.015M)中的溶液中加入AgNO₃(335mg，1.7mmol)。在23℃下18小時後，用1:1的NaCl飽和水溶液和NaHCO₃飽和水溶液的混合物淬滅反應，攪拌15分鐘，用CH₂Cl₂稀釋，攪拌5分鐘，並用CH₂Cl₂萃取。經無水Na₂SO₄乾燥合併的有機層，過濾並真空濃縮。所得殘餘物通過快速管柱層析(CH₂Cl₂:CH₃OH，99:1至85:15)純化，得到**27-S**(23mg，33%)。

R_F= 0.2 (CH₂Cl₂:CH₃OH，9:1)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.62 (s, 1H), 7.15 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.75 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.21 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 6.01 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 5.78 (s,

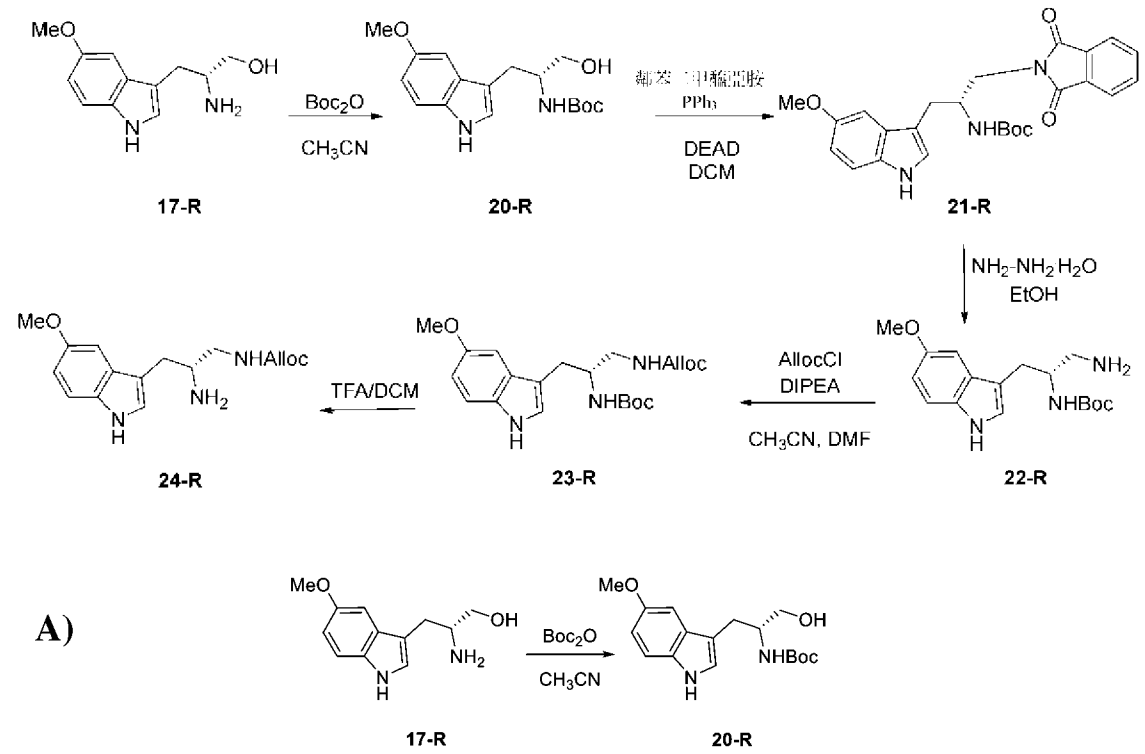
1H), 5.22 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.58-4.42 (m, 3H), 4.29-4.10 (m, 2H), 3.84-3.80 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.53-3.48 (m, 2H), 3.22 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.12 (s, 1H), 3.02 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 2.89-2.64 (m, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.42-2.34 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.03 (s, 3H) 。

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 172.1, 168.7, 154.0, 147.6, 145.6, 143.0, 141.2, 140.8, 131.6, 130.6, 129.6, 127.1, 121.8, 120.9, 118.4, 115.2, 112.5, 111.8, 101.8, 100.2, 81.5, 62.6, 60.6, 58.0, 57.8, 56.0, 55.8, 55.0, 42.3, 41.4, 31.9, 29.7, 27.8, 26.9, 25.6, 24.0, 22.7, 20.5, 16.0, 14.1, 13.6, 9.7 。

ESI-MS *m/z*: 796.3 (M-H₂O+H)⁺ 。

(+)-HR-ESI-TOF-MS *m/z*: 796.3062 [M-H₂O+H]⁺ (計算值C₄₂H₄₆N₅O₉S 796.3011) 。

【0230】 實施例13 烯丙基N-[(*R*)-2-胺基-3-(5-甲氧基-1*H*-吡咯-3-基)丙基]胺基甲酸酯(**24-S**)的合成

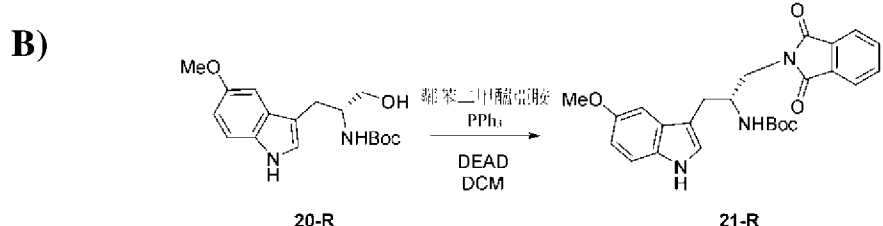


向**17-R**(2.35g , 10.7mmol)的CH₃CN(43mL , 4mL/mmol)溶液中加入二碳酸

二叔丁酯(4.67g，21.4mmol)。將反應混合物在23°C下攪拌2.5小時，真空濃縮。快速管柱層析(CH₂Cl₂:CH₃OH，99:1至85:15)得到**20-R**(1.7g，50%)。

R_F = 0.6 (CH₂Cl₂:CH₃OH, 9:1)。

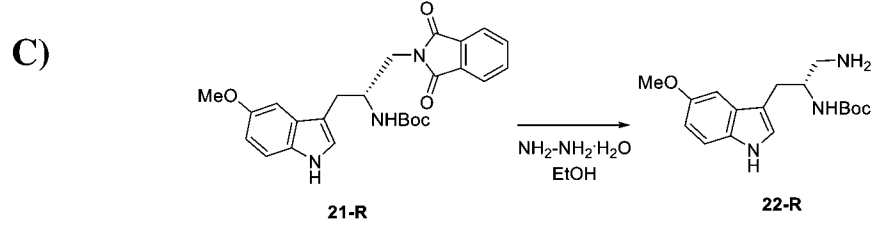
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.05 (s, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.86 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.83 (s, 1H), 3.98 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.69 (td, *J* = 9.2, 7.5, 5.3 Hz, 1H), 3.61 (dd, *J* = 10.9, 5.6 Hz, 1H), 2.95 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.42 (s, 9H)。



向**20-R**(1.7g，5.3mmol)的CH₂Cl₂ (32mL，6mL / mmol)溶液中加入酞苯二甲酐亞胺(1.72g，11.7mmol)，三苯基磷(3.06g，11.7mmol)，並將混合物冷卻至0°C。加入40%偶氮二甲酸二乙酯在CH₂Cl₂ (4.0mL，13.2mmol)中的溶液15分鐘。反應在23°C下攪拌16小時，真空濃縮。獲得的殘餘物通過快速管柱層析(己烷:EtOAc，99:1至85:15)純化，得到**21-R**(2.0g，84%)。

R_F = 0.45 (己烷:EtOAc，1:1)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.31 (s, 1H), 7.80 (dd, *J* = 5.4, 3.0 Hz, 2H), 7.67 (dd, *J* = 5.4, 3.0 Hz, 2H), 7.30-7.12 (m, 2H), 7.08 (dd, *J* = 15.2, 2.4 Hz, 1H), 6.84 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.85 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.43 (q, *J* = 5.3 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.83-3.68 (m, 2H), 3.01 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 1.22 (s, 9H)。

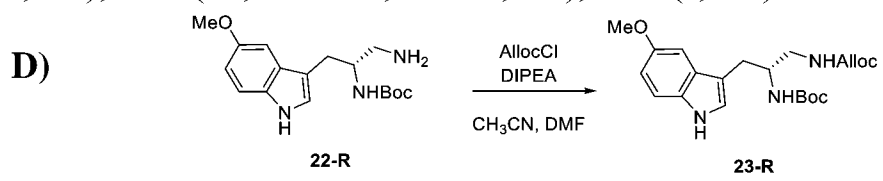


向**21-R**(2.0g，4.45mmol)的乙醇(133mL，30mL / mmol)溶液中加入一水合

肼(21.6mL，445mmol)。將反應混合物在80°C下在密封管中攪拌2小時，在真空下濃縮。快速管柱層析(CH₂Cl₂:CH₃OH，100:1至50:50)，得到**22-R**(1.15g，81%)。

R_F = 0.1 (CH₂Cl₂:CH₃OH, 8:2)。

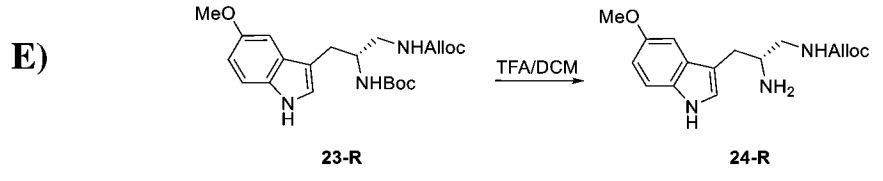
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.21 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.75 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 3.95 (ddd, *J* = 10.7, 8.7, 5.4 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.98-2.79 (m, 3H), 2.75 (dd, *J* = 13.1, 9.4 Hz, 1H), 1.37 (s, 9H)。



向**22-R**(1.1g，3.4mmol)在CH₃CN(34mL，10mL / mmol)和DMF(3.4mL，1mL/mmol)中的溶液中加入*N,N*-二異丙基乙胺(0.5mL，2.7mmol)和氯甲酸烯丙酯(3.7毫升，34毫莫耳)。將反應在23°C下攪拌19小時。將混合物用EtOAc稀釋，加入NH₄Cl，並用EtOAc萃取混合物。經無水Na₂SO₄乾燥合併的有機層，過濾並真空濃縮。獲得的殘餘物通過快速管柱層析(己烷:EtOAc，100:1至1:100)純化，得到**23-R**(0.95g，69%)。

R_F = 0.5 (己烷:EtOAc，1:1)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.55 (s, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.98-6.87 (m, 1H), 6.82 (dt, *J* = 8.8, 1.8 Hz, 1H), 5.96-5.81 (m, 1H), 5.37-5.22 (m, 2H), 5.22-5.14 (m, 1H), 5.02-4.97 (m, 1H), 4.60-4.47 (m, 2H), 4.00 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.31 (s, 1H), 3.19 (s, 1H), 2.88 (td, *J* = 14.5, 13.3, 5.9 Hz, 2H), 1.40 (s, 9H)。



向**23-R**(0.94g，2.3mmol)的CH₂Cl₂ (39mL，16.6mL/mmol)溶液中加入三氟乙酸(19mL，8.3mL / mmol)。將反應混合物在23°C下攪拌1.5小時，真空濃縮，

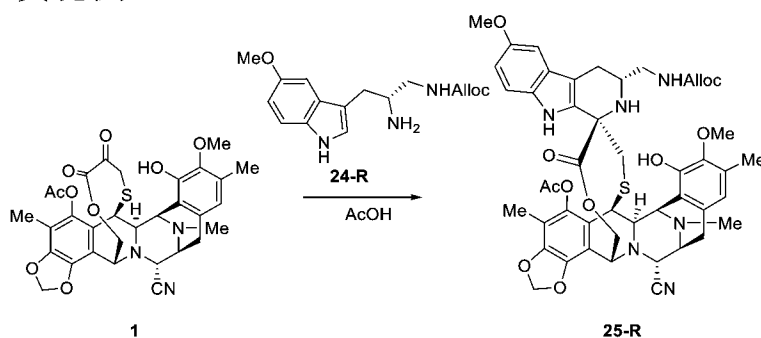
得到**24-R**(0.72g, 100%)。

$R_f = 0.1$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, 9:1).

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.27 (d, $J = 8.8$, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.04 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.80 (ddd, $J = 8.8$, 2.4, 0.9 Hz, 1H), 5.95 (ddt, $J = 16.4$, 10.8, 5.5 Hz, 1H), 5.32 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 5.20 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 4.60-4.53 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.59 (dt, $J = 11.4$, 5.5 Hz, 1H), 3.47-3.30 (m, 2H), 3.13-2.94 (m, 2H)。

【0231】 實施例14

A)

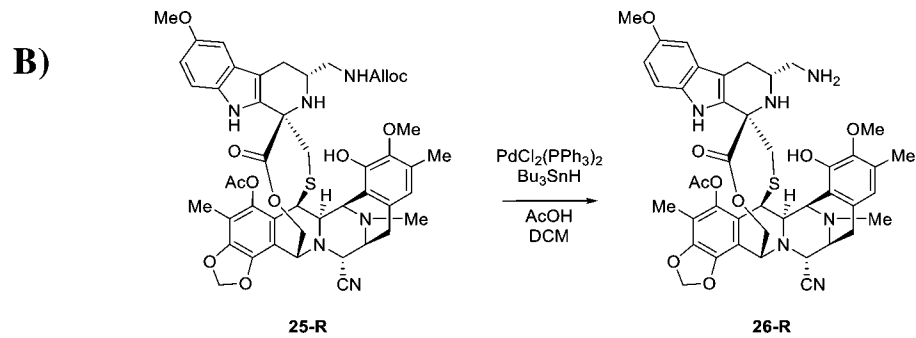


向**1**(0.71g, 1.14mmol)的乙酸(45mL, 0.08M)溶液中加入**24-R**(0.54mg, 1.8mmol)。將反應混合物在23°C下攪拌7小時，然後蒸發乙酸。加入飽和 NaHCO_3 水溶液並用 CH_2Cl_2 萃取混合物。經無水 Na_2SO_4 乾燥合併的有機層，過濾並真空濃縮。快速管柱層析(己烷:EtOAc, 1:1)得到化合物**25-R**(670mg, 65%)。

$R_f = 0.4$ (己烷: EtOAc, 1:1)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.52 (s, 1H), 7.17 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.83-6.73 (m, 2H), 6.61 (s, 1H), 6.23 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 6.02 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 6.05-5.89 (m, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.44-5.30 (m, 1H), 5.25 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 5.13-4.99 (m, 2H), 4.71-4.59 (m, 2H), 4.36 (s, 1H), 4.30-4.07 (m, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.61-3.53 (m, 1H); 3.48-3.41 (m, 3H), 3.26 (dt, $J = 13.3$, 3.8 Hz, 1H), 3.04-2.88 (m, 2H), 2.52 (dd, $J = 14.9$, 3.7 Hz, 1H), 2.46-2.35 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.12-2.02 (m, 1H), 2.09 (s, 3H)。

ESI-MS m/z : 907.3 (M+H)⁺。

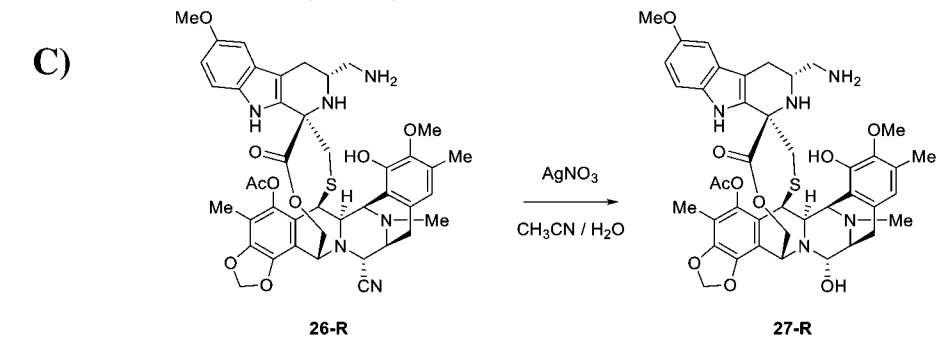


向**25-R**(745mg，0.82mmol)的CH₂Cl₂ (15mL，18mL / mmol)溶液中加入雙(三苯基膦)二氯化鈀(II)(92mg，0.1mmol)和乙酸(0.47mL，8.2毫莫耳)。在0℃下加入三丁基氫化錫(1.33mL，4.9mmol)，將反應混合物在0℃下攪拌0.75h並在真空下濃縮。快速管柱層析(己烷:EtOAc，100:1至1:100，EtOAc:CH₃OH，100:1至1:100)，得到**26-R**(680mg，>100%)。

R_f = 0.25 (CH₂Cl₂:CH₃OH，1:1)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.57 (s, 1H), 7.16 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.85-6.72 (m, 2H), 6.57 (s, 1H), 6.21 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 6.00 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 5.05-4.97 (m, 1H), 4.63 (s, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.31-4.09 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.50-3.40 (m, 3H), 3.24 (dq, J = 9.9, 5.3 Hz, 1H), 2.95 (s, 1H), 2.91-2.75 (m, 2H), 2.62 (dd, J = 14.8, 3.6 Hz, 1H), 2.43-2.28 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.22-2.14 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.08 (s, 3H)。

ESI-MS m/z : 823.3 (M+H)⁺。



向**26-R**(660mg，0.80mmol)在CH₃CN:H₂O(1.39:1,56mL，0.015M)中的溶液

中加入AgNO₃(2.70g，16.0mmol)。在23℃下16.5小時後，用1:1的NaCl飽和水溶液和NaHCO₃飽和水溶液的混合物淬滅反應，攪拌15分鐘，用CH₂Cl₂稀釋，攪拌5分鐘，並用CH₂Cl₂萃取。經無水Na₂SO₄乾燥合併的有機層，過濾並真空濃縮。所得殘餘物通過快速管柱層析(CH₂Cl₂:CH₃OH，99:1至85:15)純化，得到**27-R**(271mg，42%)。

R_F = 0.1 (CH₂Cl₂:CH₃OH, 9:1)。

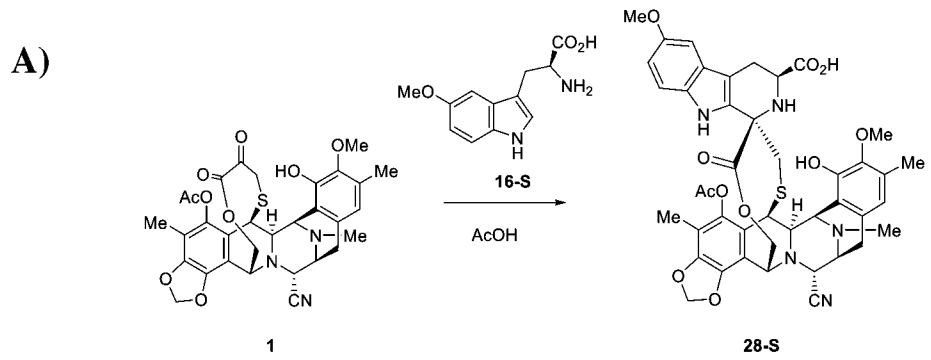
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.46 (s, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.72 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.20 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 5.99 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.15 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.52 (m, 2H), 4.17 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.07 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.55-3.43 (m, 2H), 3.32-3.20 (m, 2H), 3.01-2.82 (m, 4H), 2.68-2.59 (m, 1H), 2.44-2.31 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.30-2.19 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.07 (s, 3H)。

¹³C NMR (101 MHz, CD₃OD): δ 171.7, 171.3, 153.8, 153.3, 148.0, 147.6, 145.4, 145.4, 143.1, 141.3, 140.7, 131.6, 131.4, 131.2, 129.3, 126.8, 121.6, 120.9, 118.3, 115.6, 112.2, 111.8, 101.8, 100.2, 81.7, 63.5, 63.1, 61.7, 58.0, 57.8, 56.1, 55.8, 55.0, 42.2, 42.1, 41.4, 41.0, 25.1, 23.8, 20.5, 16.0, 9.7。

ESI-MS *m/z*: 796.3 (M-H₂O+H)⁺。

(+)-HR-ESI-TOF-MS *m/z*: 796.3045 [M-H₂O+H]⁺ (計算值C₄₂H₄₆N₅O₉S 796.3011)。

【0232】 實施例15 參考化合物**28-S**和**29-S**的合成

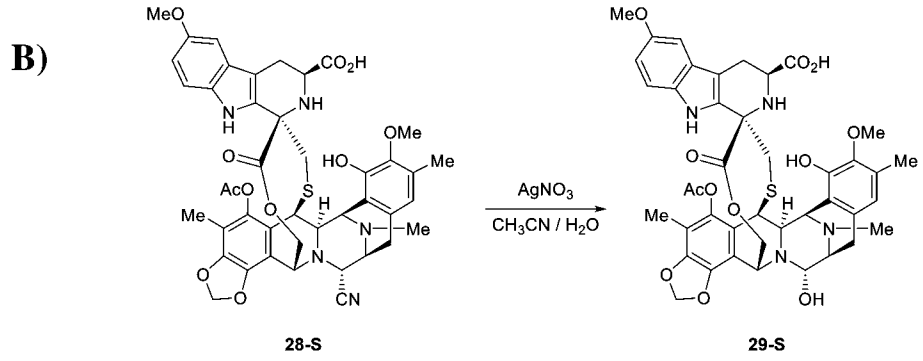


向**1**(450mg, 0.72mmol)的乙酸(9mL, 0.08M)溶液中加入**16-S**(675mg, 2.88mmol)。將反應混合物在52°C下攪拌3小時，然後蒸發乙酸。加入飽和NaHCO₃水溶液並將混合物用CH₂Cl₂萃取。經無水Na₂SO₄乾燥合併的有機層，過濾並真空濃縮。快速管柱層析(CH₂Cl₂:CH₃OH, 99:1至80:20)得到化合物**28-S**(400mg, 66%)。

R_F = 0.35 (CH₂Cl₂:CH₃OH, 10:1)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.65 (s, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.85-6.76 (m, 2H), 6.57 (s, 1H), 6.25 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 6.04 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 5.16 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.44 (s, 1H), 4.35 (dd, *J* = 11.7, 2.0 Hz, 1H), 4.29 (dd, *J* = 5.2, 1.6 Hz, 1H), 4.22 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.52-3.43 (m, 3H), 3.02-2.81 (m, 4H), 2.41-2.31 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.05 (s, 3H)。

ESI-MS *m/z*: 838.6 (M+H)⁺。



向**28-S**(400mg, 0.48mmol)在CH₃CN:H₂O(2:1, 33mL, 0.015M)中的溶液中加入AgNO₃(1.20g, 7.16mmol)。在23°C下16小時後，加入1:1的NaCl飽和水溶液和NaHCO₃飽和水溶液的混合物，攪拌15分鐘，用CH₂Cl₂稀釋，攪拌30分鐘，並用CH₂Cl₂萃取。經無水Na₂SO₄乾燥合併的有機層，過濾並真空濃縮。獲得的殘餘物通過快速管柱層析(CH₂Cl₂:CH₃OH, 99:1至70:30)純化，得到**29-S**(179mg, 45%)。

R_F = 0.25 (CH₂Cl₂:CH₃OH, 9:1)。

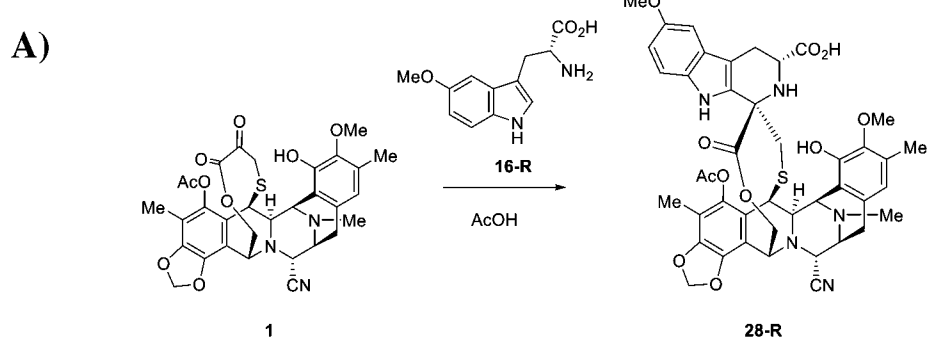
¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ.17 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.70 (dd, *J* = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.29 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 6.10 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 5.32 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.48 (s, 1H), 4.38 (dd, *J* = 11.7, 2.1 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.41-3.35 (m, 1H), 3.16-2.91 (m, 5H), 2.71 (dd, *J* = 15.3, 11.4 Hz, 2H), 2.54 (s, 1H), 2.42-2.36 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.99 (s, 3H)。

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): d 171.3, 170.6, 155.2, 149.8, 147.5, 145.4, 142.8, 142.4, 133.0, 131.8, 130.0, 128.0, 122.2, 121.8, 115.5, 113.9, 113.3, 113.2, 111.4, 109.1, 103.8, 100.9, 91.6, 65.4, 61.9, 60.3, 59.4, 57.1, 56.4, 56.2, 55.2, 53.4, 43.7, 40.8, 38.3, 30.7, 26.4, 24.7, 20.4, 16.5, 9.6。

ESI-MS *m/z*: 811.3 (M-H₂O+H)⁺。

(+)-HR-ESI-TOF-MS *m/z*: 811.2682 [M-H₂O+H]⁺ (計算值C₄₂H₄₃N₄O₁₁S 811.2644)。

【0233】 實施例16 參考化合物28-R和29-R的合成

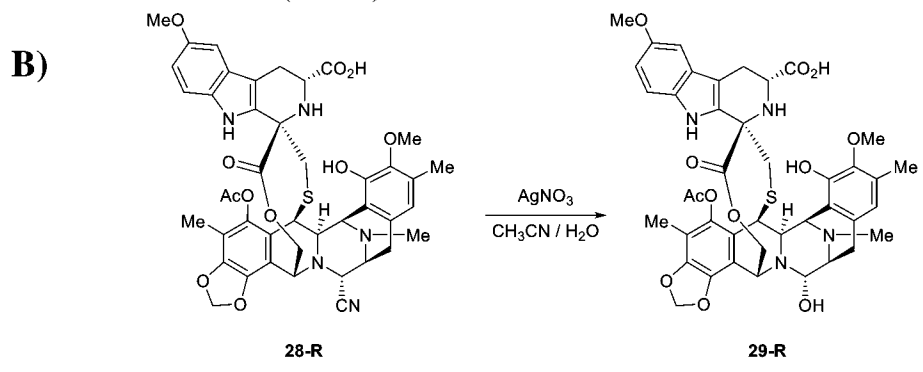


向**1** (50mg, 0.08mmol) 的乙酸 (1mL, 0.08M) 溶液中加入**16-R** (66mg, 0.3mmol)。將反應混合物在50°C下攪拌6小時，然後蒸發乙酸。加入飽和NaHCO₃水溶液，用CH₂Cl₂萃取混合物。用無水Na₂SO₄乾燥合併的有機層，過濾，並在真空下濃縮。快速管柱層析(CH₂Cl₂:CH₃OH, 99:1到80:20) 得到化合物 **28-R** (50 mg, 75%)。

R_f = 0.20 (CH₂Cl₂:CH₃OH, 10:1)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.63 (s, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.77 (dd, *J* = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.21 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 6.00 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.77 (s, 1H), 5.00 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 4.63 (s, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.27 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.22 - 4.04 (m, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.48 - 3.40 (m, 2H), 3.00 (dd, *J* = 15.3, 4.8 Hz, 1H), 2.92 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 2.71 (dd, *J* = 15.3, 10.1 Hz, 1H), 2.46 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.21 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.07 (s, 3H)。

ESI-MS *m/z*: 838.8 (M+H)⁺。



向**28-R**(50mg，0.06mmol)在CH₃CN:H₂O(2:1，4.2mL，0.015M)中的溶液中加入AgNO₃(304mg，1.80mmol)。在23℃下3小時後，加入1:1的NaCl飽和水溶液和NaHCO₃飽和水溶液的混合物，攪拌15分鐘，用CH₂Cl₂稀釋，攪拌30分鐘，並用CH₂Cl₂萃取。經無水Na₂SO₄合併的有機層乾燥，過濾並真空濃縮。獲得的殘餘物通過快速管柱層析(CH₂Cl₂:CH₃OH從99:1至70:30)純化，得到**29-R**(30mg，60%)。

R_F = 0.15 (CH₂Cl₂:CH₃OH, 9:1)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.68 (s, 1H), 7.14 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.76 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.17 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 5.95 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.12 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.56 - 4.46 (m, 2H), 4.17 (s, 1H), 4.10 (dd, *J* = 9.9, 4.9 Hz, 1H), 4.05 (dd, *J* = 11.4, 2.0 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.51 (s, 1H), 3.48 - 3.42 (m, 2H), 3.23 (s, 1H), 3.00 (dd, *J* =

15.3, 4.9 Hz, 1H), 2.90 - 2.77 (m, 2H), 2.71 (dd, $J = 15.2, 9.9$ Hz, 1H), 2.48 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.20 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.05 (s, 3H)。

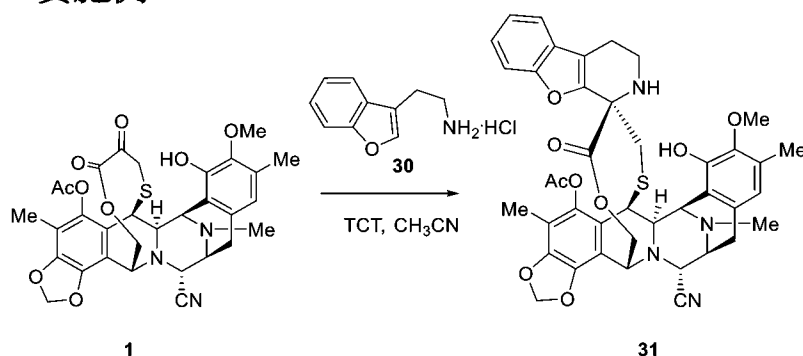
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): 175.6, 171.0, 168.7, 154.1, 147.3, 145.6, 143.1, 141.3, 140.8, 131.1, 130.4, 126.5, 121.9, 121.5, 121.3, 115.5, 112.9, 112.7, 112.0, 109.1, 101.9, 100.2, 81.5, 62.8, 61.7, 60.4, 57.9, 57.8, 56.0, 55.8, 54.8, 53.4, 42.5, 41.2, 40.3, 29.7, 24.6, 23.8, 20.5, 15.9, 9.8。

ESI-MS m/z : 811.6 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}$)⁺。

(+)-HR-ESI-TOF-MS m/z : 811.2687 [$\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}$]⁺ (計算值 $\text{C}_{42}\text{H}_{43}\text{N}_4\text{O}_{11}\text{S}$ 811.2644)。

【0234】 實施例17

A)



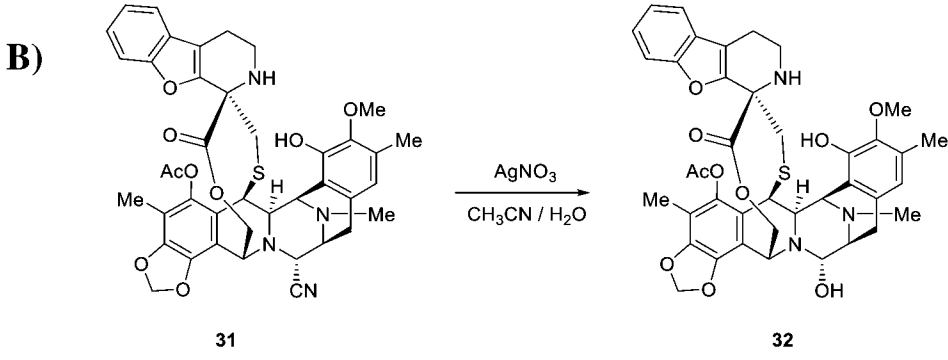
向化合物1(2.0g, 3.21mmol)的乙腈(200mL, 0.01M)溶液中加入2-苯並呋喃-3-基-乙 胺 鹽 酸 鹽(30)(1.90g, 9.65mmol, Sigma Aldrich)和 氰 尿 醯 氯 (TCT)(200mg, 10%)。將反應混合物在85°C下攪拌24小時，然後加入飽和 NaHCO_3 水溶液，用 CH_2Cl_2 萃取混合物。經無水 Na_2SO_4 乾燥合併的有機層，過濾並真空濃縮。快速管柱層析(己烷:EtOAc, 9:1至1:9)得到化合物31(1.95g, 79%)

$R_f = 0.5$ (己烷:EtOAc, 1:1)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.38-7.36 (m, 2H), 7.19-7.10 (m, 2H), 6.64 (s, 1H), 6.20 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 6.05 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.05 (d, $J = 11.7$

Hz, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.33-4.24 (m, 2H), 4.23-4.16 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.49-3.38 (m, 2H), 3.28-3.21 (m, 1H), 3.06-2.78 (m, 5H), 2.57-2.50 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.21 (m, 3H), 2.08 (s, 3H)。

ESI-MS m/z : 765.3 ($M+H$)⁺。



向化合物**31**(380mg, 0.49mmol)在CH₃CN:H₂O (1.39:1,25mL, 0.015M)的溶液中加入AgNO₃(1.30g, 7.45mmol)。在23°C下5小時後，加入1:1的NaCl飽和水溶液和NaHCO₃飽和水溶液的混合物，攪拌15分鐘，用CH₂Cl₂稀釋，攪拌5分鐘，並用CH₂Cl₂萃取。經無水Na₂SO₄乾燥合併的有機層，過濾並真空濃縮。獲得的殘餘物通過快速管柱層析(CH₂Cl₂:CH₃OH, 99:1至85:15)純化，得到化合物**32**(175mg, 47%)。

R_f= 0.40 (CH₂Cl₂:CH₃OH, 9:1)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.35 (ddd, J = 10.7, 7.6, 1.1 Hz, 2H), 7.14 (dtd, J = 19.7, 7.3, 1.3 Hz, 2H), 6.65 (s, 1H), 6.16 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.01 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.15 (dd, J = 11.5, 1.2 Hz, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.48 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.44 (s, 1H), 4.20-4.06 (m, 2H), 3.81 (s, 1H), 3.50 (d, J = 18.8 Hz, 1H), 3.30 (ddd, J = 12.6, 7.9, 5.1 Hz, 1H), 3.22 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 2.99 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 2.84 (dd, J = 19.2, 12.0 Hz, 3H), 2.59-2.49 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.21-2.14 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.06 (s, 3H)。

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 171.2, 168.7, 154.4, 150.0, 147.9, 145.5, 142.9, 140.9, 140.8, 131.3, 129.0, 127.7, 123.7, 122.2, 121.2, 120.8, 118.9, 118.3, 115.5,

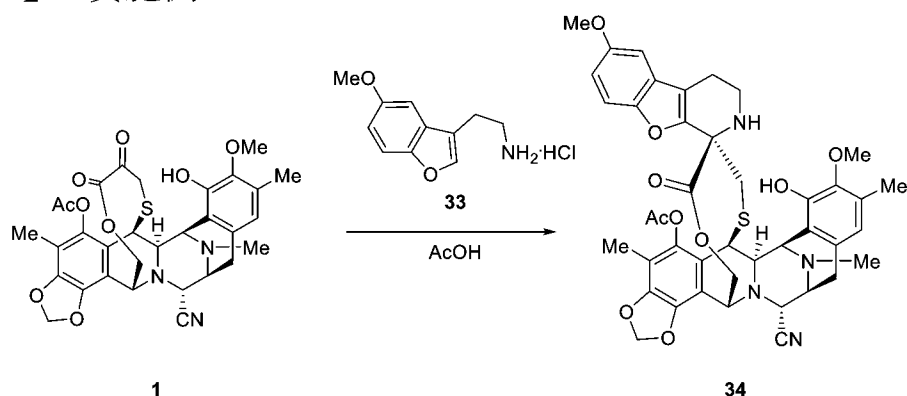
113.5, 111.7, 101.7, 82.1, 62.7, 61.7, 60.3, 57.8, 57.4, 55.9, 55.0, 42.2, 41.3, 39.7, 38.2, 29.7, 23.7, 21.3, 20.6, 15.9, 9.7。

ESI-MS m/z : 738.6 ($M-H_2O+H$)⁺。

(+)-HR-ESI-TOF-MS m/z : 756.2654 [$M+H$]⁺ (計算值 $C_{40}H_{42}N_3O_{10}S$ 756.2585)。

【0235】 實施例18

A)

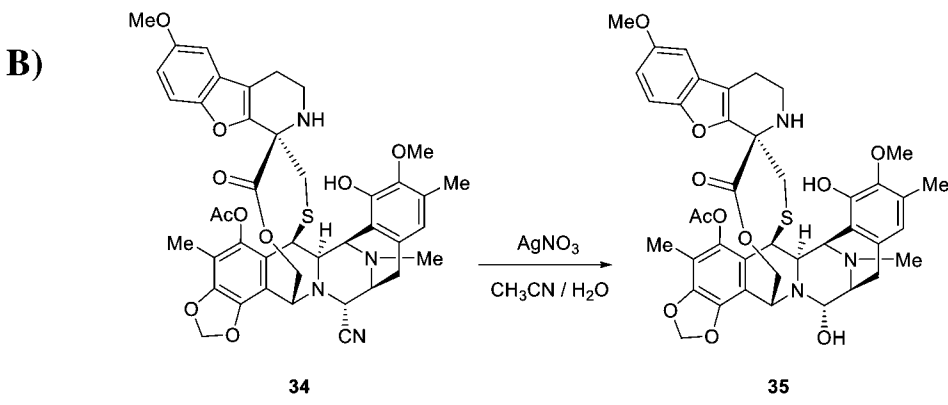


2-(5-甲氧基苯並呋喃-3-基)-乙胺鹽酸鹽(**33**)(Diverchim, ref:DW04590)(444 mg, 1.60mmol)。將反應混合物在50°C下攪拌6天，然後蒸發乙酸。加入飽和 $NaHCO_3$ 水溶液並用 CH_2Cl_2 萃取混合物。經無水 Na_2SO_4 乾燥合併的有機層，過濾並真空濃縮。快速管柱層析(己烷:EtOAc, 1:1)得到**34**(270mg, 43%)。

R_f = 0.3 (己烷:EtOAc, 1:1)。

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.25 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.80-6.73 (m, 2H), 6.63 (s, 1H), 6.18 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 6.03 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.78 (s, 1H), 5.03 (dd, J = 11.5, 1.3 Hz, 1H), 4.52 (s, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.26 (dd, J = 4.7, 1.5 Hz, 1H), 4.23-4.16 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.46-3.43 (m, 1H), 3.43-3.37 (m, 1H), 3.24 (s, 1H), 3.03 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 2.91 (dd, J = 17.9, 9.2 Hz, 1H), 2.87-2.72 (m, 2H), 2.53-2.47 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.06 (s, 3H)。

ESI-MS m/z : 795.8 ($M+H$)⁺。



向**34**(345mg，0.43mmol)在CH₃CN:H₂O (1.39:1,30mL，0.015M)中的溶液中加入AgNO₃(2.20g，13.0mmol)。在23°C下3小時後，加入1:1的NaCl飽和水溶液和NaHCO₃飽和水溶液的混合物，攪拌15分鐘，用CH₂Cl₂稀釋，攪拌5分鐘，並用CH₂Cl₂萃取。經無水Na₂SO₄乾燥合併的有機層，過濾並真空濃縮。所得殘餘物通過快速管柱層析(CH₂Cl₂:CH₃OH，99:1至85:15)純化，得到**35**(175mg，51%)。

R_F = 0.35 (CH₂Cl₂:CH₃OH, 9:1)。

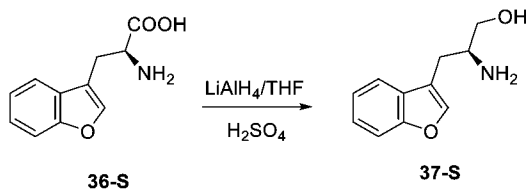
¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 7.27 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.80 (dd, *J* = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.23 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 6.05 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.23 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.27-4.08 (m, 4H), 3.77 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.63 (d, *J* = 14.1 Hz, 2H), 3.40-3.34 (m, 2H), 2.93-2.87 (m, 5H), 2.80 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 2.57-2.54 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.05 (s, 3H)。

¹³C NMR (126 MHz, CD₃OD): δ 171.9, 170.6, 157.5, 147.0, 145.0, 142.3, 141.0, 132.2, 131.1, 129.1, 122.2, 120.9, 120.2, 116.3, 115.1, 114.0, 112.7, 111.4, 103.5, 102.7, 92.9, 62.0, 60.3, 59.8, 59.4, 56.5, 56.2, 56.0, 54.0, 43.8, 41.2, 40.7, 30.8, 30.3, 28.7, 24.5, 21.6, 20.6, 16.2, 9.6。

ESI-MS *m/z*: 768.6 (M-H₂O+H)⁺。

(+)-HR-ESI-TOF-MS *m/z*: 768.2630 [M-H₂O+H]⁺ (計算值C₄₁H₄₂N₃O₁₀S 768.2585)。

【0236】 實施例19

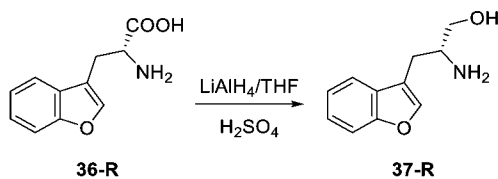


在-40°C下向LiAlH₄(148mL, 1.0M在THF中, 148mmol)的溶液中小心地加入H₂SO₄(7.14mL, 72.9mmol)和(S)-2-胺基-3-(苯並呋喃-3-基)丙酸(**36-S**)(按照Tetrahedron Asymmetry 2008,19,500-511中所述製備)(5.54g, 26.9mmol)在THF(85mL, 0.003M)中的懸浮液。將反應混合物在23°C放置, 在80°C加熱3小時, 並在23°C加熱18小時。在-21°C冷卻, 用NaOH 2N小心地淬滅反應混合物直至鹼性pH。加入EtOAc, 將混合物通過Celite®過濾並用CH₃OH洗滌。將粗產物在真空下濃縮, 得到化合物**37-S**(3.93g, > 100%)。

R_F = 0.1 (CH₂Cl₂:CH₃OH, 4:1)。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.67 - 7.62 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.51 - 7.41 (m, 1H), 7.34 - 7.18 (m, 2H), 3.69 - 3.48 (m, 1H), 3.44 (dd, *J* = 10.8, 6.6 Hz, 1H), 3.18 (dtd, *J* = 7.4, 6.4, 4.6 Hz, 1H), 2.88 (ddd, *J* = 14.4, 6.1, 1.0 Hz, 1H), 2.68 (ddd, *J* = 14.4, 7.5, 0.9 Hz, 1H)。

【0237】 實施例20



在-40°C下向LiAlH₄(118mL, 1.0M的THF溶液, 118mmol)的溶液中小心地加入H₂SO₄(3.1mL, 57.8mmol)和(R)-2-胺基-3-(苯並呋喃-3-基)-丙酸(**36-R**)(按照Tetrahedron Asymmetry 2008,19,500-511中所述製備)(4.4g, 21.4mmol)在THF(67.4mL, 0.003M)中的懸浮液。將反應混合物在23°C放置, 在80°C加熱3小時, 並在23°C加熱18小時。在-21°C冷卻, 用NaOH 2N小心地淬滅反應混合物直

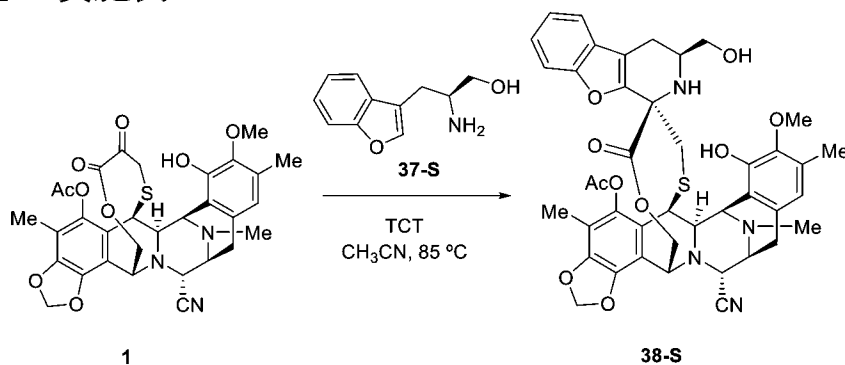
至鹼性pH。加入EtOAc，將混合物通過Celite[®]過濾並用CH₃OH洗滌。將粗產物在真空下濃縮。快速管柱層析(CH₂Cl₂:CH₃OH，99:1至85:15，矽氧烷胺)，得到化合物**37-R**(2.77g，68%)。

$R_f = 0.1$ (CH₂Cl₂:CH₃OH, 4:1)。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.63 - 7.52 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.46 - 7.33 (m, 1H), 7.21 (dtd, $J = 19.9, 7.3, 1.3$ Hz, 2H), 3.57 (dd, $J = 10.7, 4.6$ Hz, 1H), 3.42 (dd, $J = 10.8, 6.6$ Hz, 1H), 3.15 (dtd, $J = 7.6, 6.3, 4.6$ Hz, 1H), 2.84 (ddd, $J = 14.4, 6.0, 1.0$ Hz, 1H), 2.64 (ddd, $J = 14.4, 7.5, 0.9$ Hz, 1H)。

【0238】 實施例21

A)



向化合物**1**(850mg，1.36mmol)的CH₃CN(136mL，0.01M)溶液中加入(*S*)-2-氨基-3-(苯並呋喃-3-基)丙-1-醇(**37-S**) (1.30g，6.83mmol)和氰尿酸氯(TCT)(170mg，20%)。將反應混合物在85°C下攪拌24小時，然後加入飽和NaHCO₃水溶液，用CH₂Cl₂萃取混合物。用無水Na₂SO₄乾燥合併的有機層，過濾，並在真空下濃縮。快速管柱層析(己烷:EtOAc，9:1至1:9)，得到化合物**38-S**(750mg，69%)。

$R_f = 0.25$ (己烷:EtOAc，1:1)。

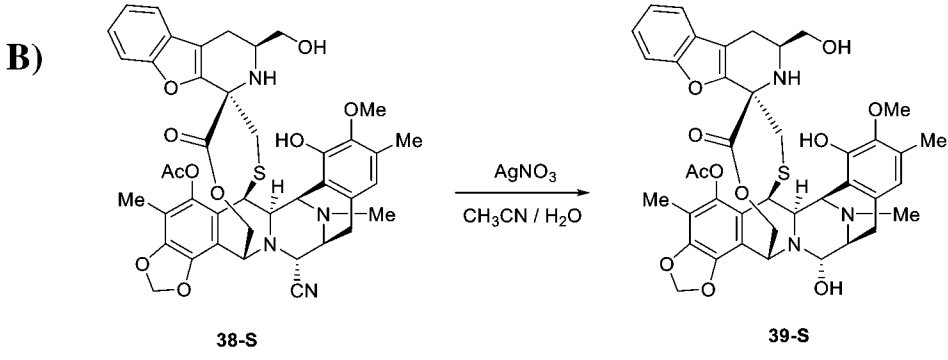
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.39 - 7.33 (m, 1H), 7.33 - 7.29 (m, 1H), 7.20 (ddd, $J = 8.3, 7.2, 1.4$ Hz, 1H), 7.14 (td, $J = 7.4, 1.0$ Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.21 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 6.06 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 5.74 (s, 1H), 5.08 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.37 (s, 1H), 4.32 - 4.23 (m, 2H), 4.19 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.52 -

第 139 頁，共 239 頁(發明說明書)

FCP-069661

3.41 (m, 3H), 3.36 - 3.29 (m, 1H), 3.13 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 3.00 - 2.81 (m, 3H), 2.57 (dd, $J = 15.7, 4.9$ Hz, 1H), 2.50 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.31 - 2.25 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.10 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 2.05 (s, 3H)。

ESI-MS m/z : 795.2 (M)⁺。



向化合物**38-S**(890mg，1.12mmol)在CH₃CN:H₂O (1.39:1,75mL，0.015M)中的溶液中加入AgNO₃(4.70g，28.0mmol)。在23°C下18小時後，加入1:1的NaCl飽和水溶液和NaHCO₃飽和水溶液的混合物，攪拌15分鐘，CH₂Cl₂稀釋，攪拌5分鐘，並用CH₂Cl₂萃取。經無水Na₂SO₄乾燥合併的有機層，過濾並真空濃縮。獲得的殘餘物通過快速管柱層析(CH₂Cl₂:CH₃OH，99:1至85:15)純化，得到化合物**39-S**(500mg，57%)。

$R_f = 0.30$ (CH₂Cl₂:CH₃OH, 9:1)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.38 - 7.33 (m, 1H), 7.33 - 7.28 (m, 1H), 7.23 - 7.16 (m, 1H), 7.16 - 7.09 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.18 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 6.03 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 5.71 (s, 1H), 5.19 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.24 - 4.10 (m, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.54 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 3.49 (d, $J = 2.3$ Hz, 3H), 3.33 (t, $J = 10.1$ Hz, 2H), 3.22 (s, 1H), 2.98 (s, 1H), 2.84 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.62 - 2.53 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.30 - 2.24 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.04 (s, 3H)。

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 172.0, 170.7, 156.1, 150.6, 149.9, 147.1, 145.0, 142.4, 142.2, 132.0, 131.4, 128.7, 125.5, 123.8, 122.6, 121.6, 120.1, 116.5, 114.4, 112.3, 103.5, 92.6, 66.0, 65.1, 62.2, 60.4, 59.7, 56.6, 56.1, 54.8, 54.1, 51.6, 44.0, 41.3,

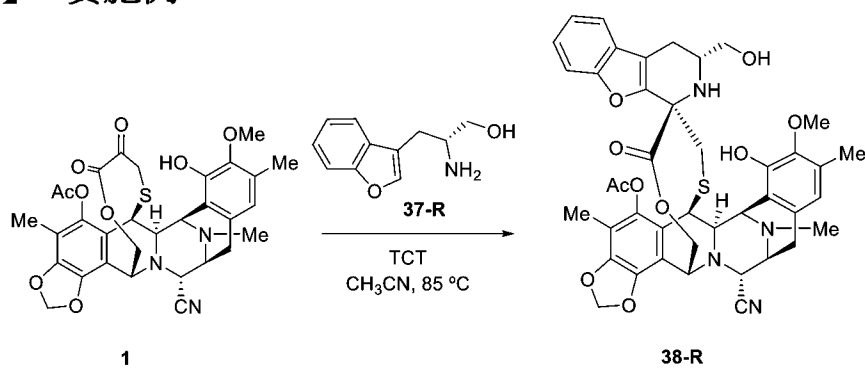
38.3, 30.8, 24.8, 20.6, 16.3, 9.6。

ESI-MS *m/z*: 768.2 (M-H₂O+H)⁺。

(+)-HR-ESI-TOF-MS *m/z*: 768.2652 [M-H₂O+H]⁺ (計算值C₄₁H₄₂N₃O₁₀S 768.2585)

【0239】 實施例22

A)

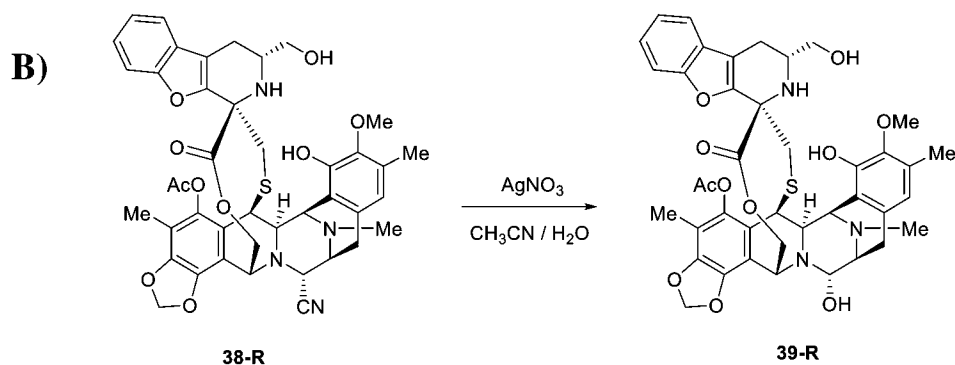


向化合物1(100mg，0.16mmol)的CH₃CN(16mL，0.01M)溶液中加入(R)-2-氨基-3-(苯並呋喃-3-基)丙-1-醇(37-R)(307mg，1.6mmol)和氰尿酸氯(TCT)(40mg，40%)。將反應混合物在85°C下攪拌44小時，然後加入飽和NaHCO₃水溶液，用CH₂Cl₂萃取混合物。經無水Na₂SO₄乾燥合併的有機層，過濾並真空濃縮。快速管柱層析(己烷:EtOAc，9:1至1:9)得到化合物38-R(95mg，75%)。

R_f= 0.3 (己烷:EtOAc，1:1)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.42 - 7.27 (m, 2H), 7.28 -7.09 (m, 2H), 6.58 (s, 1H), 6.20 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 6.05 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 5.79 (s, 1H), 5.00 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.31 - 4.16 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 3.79 - 3.76 (m, 1H), 3.63 (s, 1H), 3.54 - 3.40 (m, 4H), 2.99 - 2.87 (m, 2H), 2.68 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 2.56 - 2.47 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.07 (s, 3H)。

ESI-MS *m/z*: 795.2 (M+H)⁺。



向化合物**38-R**(95mg, 0.11mmol)在CH₃CN:H₂O (1.39:1, 11mL, 0.015M)中的溶液中加入AgNO₃(601mg, 3.58mmol)。在23°C下18小時後，加入1:1的NaCl飽和水溶液和NaHCO₃飽和水溶液的混合物，攪拌15分鐘，用CH₂Cl₂稀釋，攪拌5分鐘，並用CH₂Cl₂萃取。經無水Na₂SO₄乾燥合併的有機層，過濾並真空濃縮。獲得的殘餘物通過快速管柱層析(CH₂Cl₂:CH₃OH, 99:1至85:15)純化，得到化合物**39-R**(66mg, 70%)。

$$R_f = 0.3 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2\text{:CH}_3\text{OH, 9:1) } \circ$$

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.39 - 7.31 (m, 2H), 7.23 - 7.07 (m, 2H), 6.59 (s, 1H), 6.17 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 6.01 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.12 (dd, *J* = 11.3, 1.2 Hz, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.56 - 4.43 (m, 2H), 4.19 - 4.07 (m, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.83 - 3.74 (m, 1H), 3.66 - 3.51 (m, 3H), 3.24 (s, 1H), 2.99 - 2.79 (m, 2H), 2.75 - 2.64 (m, 1H), 2.59 - 2.43 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.07 (s, 3H) .

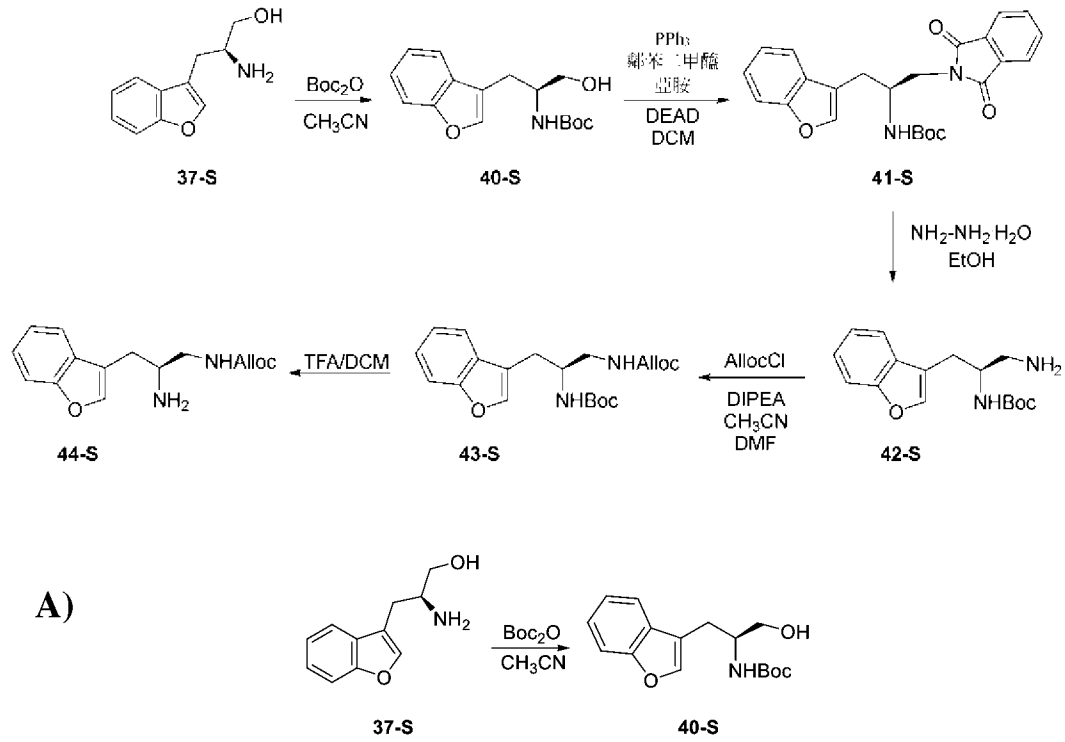
¹³C NMR (101 MHz, CD₃OD): δ 170.5, 169.1, 154.9, 148.9, 148.5, 145.7, 143.6, 141.1, 140.8, 130.6, 129.9, 127.1, 124.1, 122.4, 122.4, 121.2, 120.3, 118.7, 118.2, 115.1, 113.6, 110.9, 102.1, 91.1, 65.0, 63.3, 60.2, 59.0, 58.4, 55.4, 54.5, 52.7, 52.3, 42.5, 38.7, 29.4, 23.5, 23.2, 19.1, 14.8, 8.3 °.

ESI-MS m/z : 768.2 (M-H₂O+H)⁺ ◦

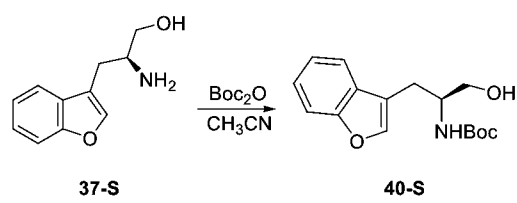
(+)-HR-ESI-TOF-MS m/z : 767.2628 $[M-H_2O+H]^+$ (計算値 $C_{41}H_{42}N_3O_{10}S$ 768.2585)。

【0240】 實施例23 烯丙基-N-[(S)-2-胺基-3-(苯並呋喃-3-基)丙基]胺基甲
第 142 頁，共 239 頁(發明說明書)

酸酯(**44-S**)的合成。



A)

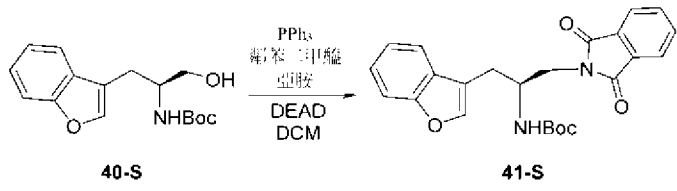


向化合物**37-S**(1.0g，5.22mmol)的 CH_3CN (21mL，4mL / mmol)溶液中加入二碳酸二叔丁酯(2.28g，10.4mmol)。將反應混合物在23℃下攪拌2小時，在真空下濃縮。快速管柱層析($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$ ，99:1至85:15)，得到化合物**40-S**(0.5g，33%)。

$R_f = 0.7$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, 9:1)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.64 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.46 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.36 - 7.19 (m, 2H), 4.94 (s, 1H), 3.98 (s, 1H), 3.71 - 3.56 (m, 2H), 2.93 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.41 (s, 9H)。

B)

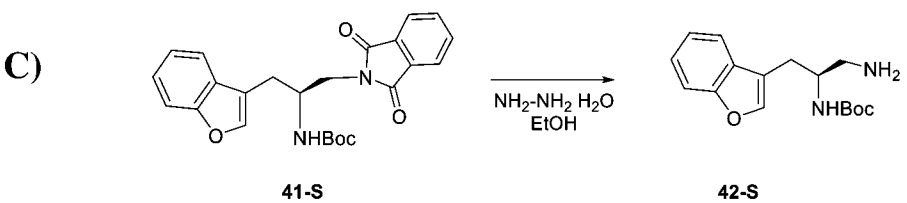


向化合物**40-S**(0.5g，1.71mmol)的 CH_2Cl_2 (11mL，6mL / mmol)溶液中加入鄰苯二甲醯亞胺(0.55g，3.77mmol)，三苯基膦(0.99g，3.77mmol)，冷卻混合物。在0℃加入40%偶氮二甲酸二乙酯在 CH_2Cl_2 (1.26mL，4.29mmol)中的溶液15

分鐘。將反應在23°C下攪拌18小時，在真空下濃縮。獲得的殘留物經快速管柱層析(己烷:EtOAc，99:1至40:60)純化，得到化合物**41-S**(0.68g，94%)。

$R_f = 0.8$ (CH₂Cl₂:CH₃OH, 9:1)。

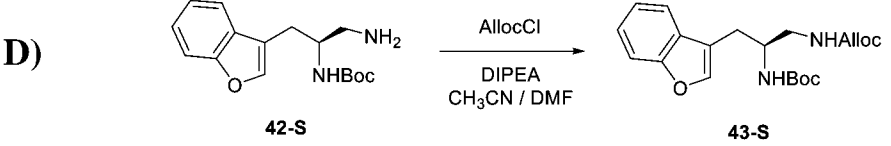
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.89 - 7.79 (m, 2H), 7.83 - 7.62 (m, 2H), 7.65 - 7.55 (m, 2H), 7.49 - 7.42 (m, 1H), 7.33 - 7.20 (m, 2H), 4.83 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.39 (ddt, $J = 12.1, 6.3, 2.9$ Hz, 1H), 3.88 - 3.70 (m, 2H), 2.96 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 1.24 (s, 9H)。



向化合物**41-S**(345mg，0.82mmol)的乙醇(25mL，30mL / mmol)溶液中加入一水合肼(3.6mL，73.8mmol)。將反應混合物在80°C下在密封管中攪拌2小時，在真空下濃縮。快速管柱層析(CH₂Cl₂:CH₃OH，100:1至50:50)，得到化合物**42-S**(233mg，98%)。

$R_f = 0.1$ (CH₂Cl₂:CH₃OH, 8:2)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.62 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.49 - 7.42 (m, 2H), 7.33 - 7.18 (m, 2H), 4.85 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.91 (s, 1H), 2.91 - 2.76 (m, 3H), 2.67 (dd, $J = 13.1, 6.8$ Hz, 1H), 1.25 (s, 9H)。

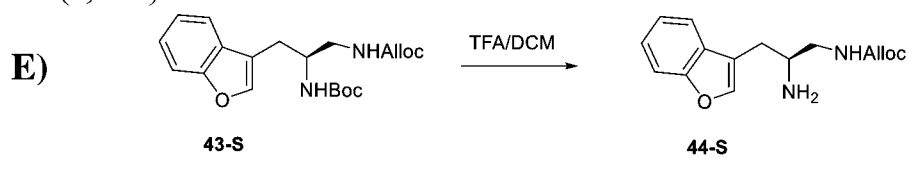


向化合物**42-S**(280mg，0.96mmol)在CH₃CN(10mL，10mL/mmol)和DMF(16mL，1mL/mmol)中的溶液中加入*N,N*-二異丙基乙胺(0.14mL，0.77mmol)和烯丙基氯甲酸酯(1.02mL，9.64mmol)。將反應在23°C下攪拌2小時。將混合物用EtOAc稀釋，加入NH₄Cl，並用EtOAc萃取混合物。經無水Na₂SO₄乾燥合併的有機層，過濾並真空濃縮。獲得的殘餘物通過快速管柱層析

(己烷:EtOAc , 100:1至1:100)純化 , 得到化合物43-S(445mg , > 100%)。

$R_f = 0.5$ (己烷:EtOAc , 1:1)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.60 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.52 - 7.43 (m, 2H), 7.34 - 7.20 (m, 2H), 5.90 (ddt, $J = 16.4, 10.8, 5.6$ Hz, 1H), 5.32 - 5.17 (m, 2H), 4.93 - 4.86 (m, 1H), 4.56 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 4.08 - 3.98 (m, 1H), 3.40 - 3.21 (m, 2H), 2.88 (m, 2H), 1.25 (s, 9H)。

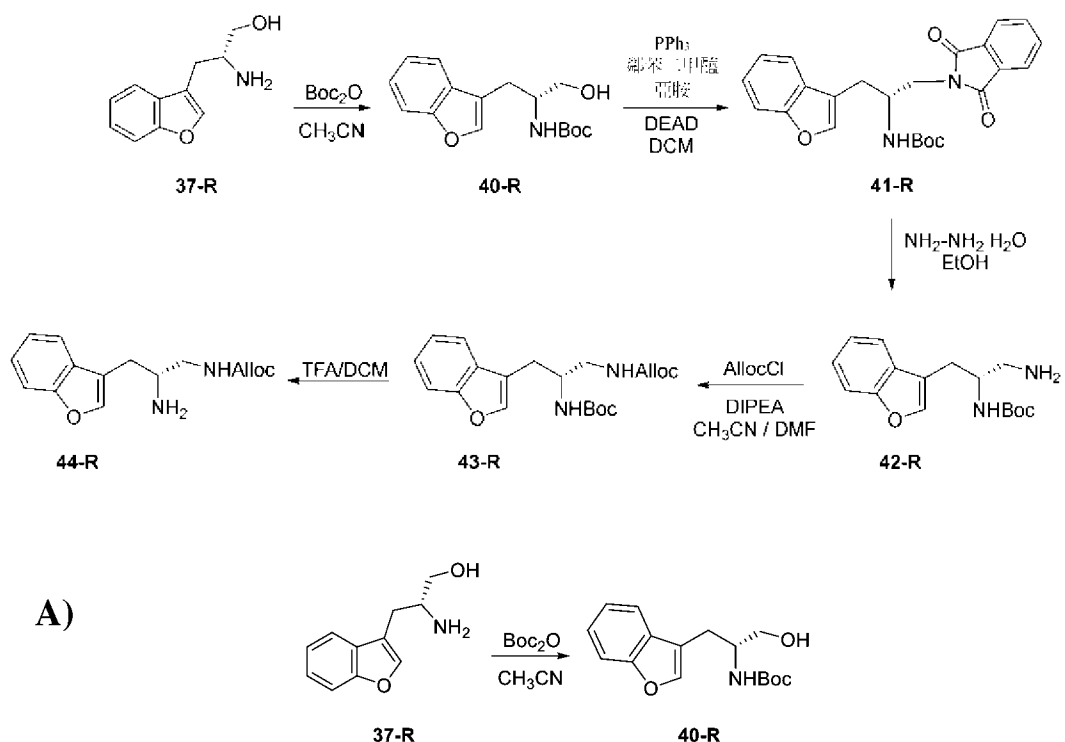


向化合物**43-S**(160mg , 0.43mmol)的 CH_2Cl_2 (8mL , 16.6mL/mmol)溶液中加入三氟乙酸(4mL , 8.3mL/mmol)。將反應混合物在23°C下攪拌1.5小時 , 真空濃縮。快速管柱層析(CH_2Cl_2 : CH_3OH , 100:1至50:50) , 得到化合物**44-S**(175mg , > 100%)。

$R_f = 0.2$ (CH_2Cl_2 : CH_3OH , 9:1)。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.72 (s, 1H), 7.64 (dt, $J = 8.4, 0.9$ Hz, 1H), 7.49 (dt, $J = 8.4, 0.9$ Hz, 1H), 7.37 - 7.22 (m, 2H), 5.94 (ddt, $J = 16.3, 10.7, 5.5$ Hz, 1H), 5.32 (dq, $J = 17.3, 1.7$ Hz, 1H), 5.19 (dq, $J = 10.6, 1.5$ Hz, 1H), 4.56 (dt, $J = 5.7, 1.5$ Hz, 2H), 3.56 (qd, $J = 7.0, 4.4$ Hz, 1H), 3.46 - 3.32 (m, 1H), 3.32 - 3.24 (m, 1H), 3.03 (dd, $J = 14.8, 6.9$ Hz, 1H), 2.91 (ddd, $J = 14.8, 7.1, 0.9$ Hz, 1H)。

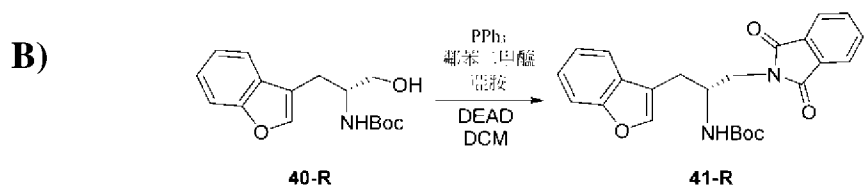
【0241】 實施例24 烯丙基-N-[(R) -2-胺基-3-(苯並呋喃-3-基)丙基]胺基甲酸酯(**44-R**)的合成。



向化合物**37-R**(2.75g，14.4mmol)的CH₃CN(58mL，4mL/mmol)溶液中加入二碳酸二叔丁酯(6.27g，28.76mmol)。將反應混合物在23°C下攪拌2.5小時，真空濃縮。快速管柱層析(CH₂Cl₂:CH₃OH，99:1至85:15)，得到化合物**40-R**(3.7g，88%)。

R_f= 0.6 (CH₂Cl₂:CH₃OH, 9:1)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.64 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.52 - 7.43 (m, 2H), 7.35 - 7.20 (m, 2H), 4.85 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.00 (bs, 1H), 3.69 (dd, *J* = 11.0, 4.0 Hz, 1H), 3.62 (dd, *J* = 10.9, 5.1 Hz, 1H), 2.94 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.42 (s, 9H)。

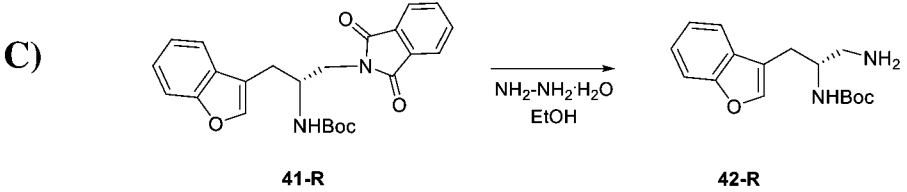


向化合物**40-R**(3.7g，12.7mmol)的CH₂Cl₂ (76mL，6mL/mmol)溶液中加入鄰苯二甲醯亞胺(4.1g，28mmol)，三苯基磷(7.3g，28mmol)，在0°C冷卻混合物。加入40%偶氮二甲酸二乙酯在CH₂Cl₂ (9.4mL，31.7mmol)中的溶液15分鐘。反應在23°C下攪拌16小時，真空濃縮。獲得的殘餘物通過快速管柱層析

(CH₂Cl₂:CH₃OH, 99:1至85:15)純化，得到化合物**41-R**(4.05g, 76%)。

R_f = 0.8 (CH₂Cl₂:CH₃OH, 9:1)。

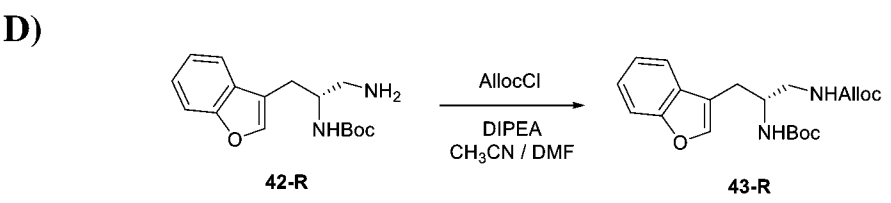
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.67 - 7.68 (m, 4H), 7.61 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.46 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.27 (dtd, *J* = 17.2, 7.3, 1.4 Hz, 2H), 4.84 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.46 - 4.30 (m, 1H), 3.89 - 3.66 (m, 2H), 2.97 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.24 (s, 9H)。



向化合物**41-R**(4.0g, 9.5mmol)的乙醇(285mL, 30mL / mmol)中的溶液中加入一水合肼(41.5mL, 856mmol)。將反應混合物在80°C下在密封管中攪拌2小時，在真空下濃縮。快速管柱層析(CH₂Cl₂:CH₃OH, 100:1至50:50)，得到化合物**42-R**(2.2g, 80%)。

R_f = 0.1 (CH₂Cl₂:CH₃OH, 8:2)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.60 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.44 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.25 (dtd, *J* = 18.8, 7.3, 1.3 Hz, 2H), 4.94 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.98 - 3.78 (m, 1H), 2.90 - 2.77 (m, 2H), 2.65 (dd, *J* = 13.1, 7.0 Hz, 1H), 1.40 (s, 9H)。

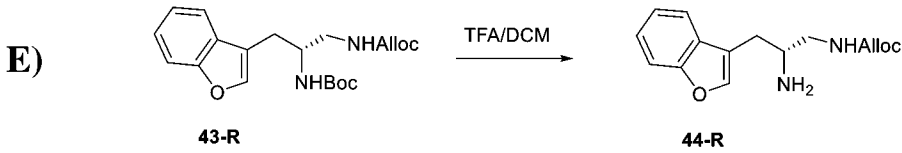


向化合物**42-R**(2.2g, 7.6mmol)在CH₃CN(76mL, 10mL/mmol)和DMF(7.6mL, 1mL/mmol)中的溶液中加入*N,N*-二異丙基乙胺(1.1mL, 6.08mmol)和烯丙基氯甲酸酯(8.05mL, 76mmol)。將反應在23°C下攪拌7小時。將混合物用EtOAc稀釋，加入NH₄Cl，並用EtOAc萃取混合物。經無水Na₂SO₄乾燥合併的有機層，過濾並真空濃縮。獲得的殘餘物通過快速管柱層析

(己烷:EtOAc，100:1至1:100)純化，得到化合物**43-R**(2.3g，81%)。

$R_f = 0.7$ (己烷:EtOAc，1:1)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.60 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.52 - 7.43 (m, 2H), 7.34 - 7.20 (m, 2H), 5.90 (ddt, $J = 17.3, 10.8, 5.6$ Hz, 1H), 5.29 (d, $J = 17.2$, 1H), 5.20 (d, $J = 10.4$, 1H), 5.10 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 4.86 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.56 (d, $J = 5.4$, 2H), 4.08 - 3.97 (m, 1H), 3.36 (dt, $J = 10.7, 4.7$ Hz, 1H), 3.30 - 3.23 (m, 1H), 2.87 (td, $J = 14.8, 6.5$ Hz, 2H), 1.41 (s, 9H)。



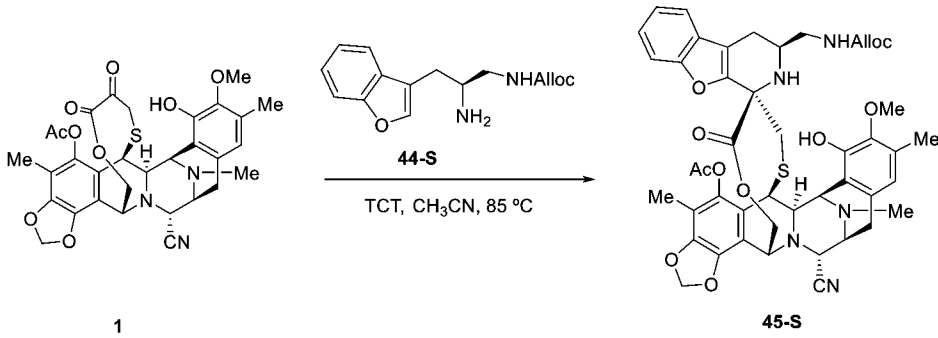
向化合物**43-R**(1.32g，3.52mmol)的 CH_2Cl_2 (60mL，16.6mL / mmol)中的溶液中加入三氟乙酸(30mL，8.3mL / mmol)。將反應混合物在23°C下攪拌1.5小時，真空濃縮。快速管柱層析(CH_2Cl_2 : CH_3OH ，100:1至50:50)，得到化合物**44-R**(0.90g，94%)。

$R_f = 0.2$ (CH_2Cl_2 : CH_3OH ，9:1)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.75 (s, 1H), 7.69 - 7.61 (m, 1H), 7.54 - 7.46 (m, 1H), 7.39 - 7.24 (m, 2H), 5.95 (ddt, $J = 16.3, 10.8, 5.5$ Hz, 1H), 5.32 (dd, $J = 17.3, 1.8$ Hz, 1H), 5.24 - 5.16 (m, 1H), 4.57 (dt, $J = 5.7, 1.5$ Hz, 2H), 3.68 (qd, $J = 7.1, 4.2$ Hz, 1H), 3.48 (dd, $J = 14.8, 4.2$ Hz, 1H), 3.42 - 3.30 (m, 1H), 3.14 - 2.95 (m, 2H)。

【0242】 實施例25

A)

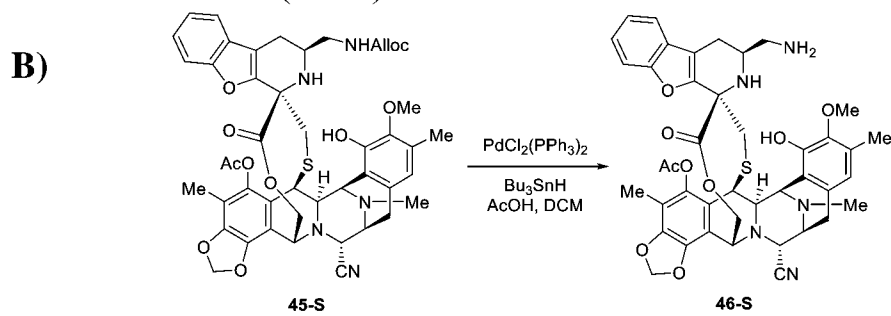


向化合物**1**(750mg, 1.2mmol)的CH₃CN(120mL, 0.01M)溶液中加入化合物**44-S**(1370mg, 6mmol)和氰尿醯氯(TCT)(184mg, 20%)。將反應混合物在85°C下攪拌23小時, 然後加入飽和NaHCO₃水溶液, 用CH₂Cl₂萃取混合物。經無水Na₂SO₄乾燥合併的有機層, 過濾並真空濃縮。快速管柱層析(己烷:EtOAc, 9:1至1:9)得到化合物**45-S**(755mg, 72%)。

R_f = 0.36 (己烷:EtOAc, 1:1)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.38 - 7.28 (m, 2H), 7.23 - 7.08 (m, 2H), 6.67 (s, 1H), 6.19 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 6.09 - 5.95 (m, 1H), 6.04 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.44 - 5.34 (m, 1H), 5.26 (dq, *J* = 10.4, 1.3 Hz, 1H), 5.08 (dd, *J* = 11.4, 1.1 Hz, 1H), 4.70 - 4.63 (m, 2H), 4.56 (s, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.31 - 4.18 (m, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.50 - 3.39 (m, 2H), 3.24 - 3.15 (m, 1H), 3.00 (dt, *J* = 12.2, 6.0 Hz, 2H), 2.95 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.60 (dd, *J* = 15.4, 4.5 Hz, 2H), 2.44 (dd, *J* = 15.6, 5.2 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.25 - 2.20 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.12 (s, 1H), 2.04 (s, 3H)。

ESI-MS *m/z*: 878.2 (M+H)⁺。



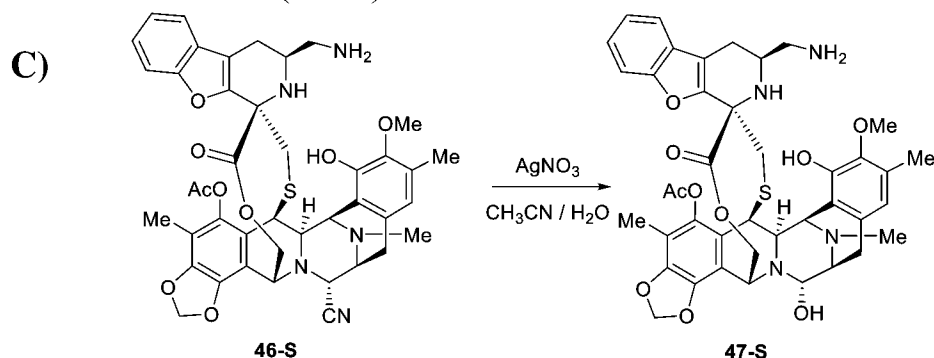
向化合物**45-S**(750mg, 0.85mmol)的CH₂Cl₂ (15.3mL, 18mL/mmol)溶液中加入雙(三苯基膦)二氯化鈀(II)(96mg, 0.14mmol)和乙酸(0.5mL, 8.5mmol)。在0°C下加入三丁基氫化錫(1.4mL, 5.1mmol), 並將反應混合物在0°C下攪拌30分鐘, 並在真空下濃縮。快速管柱層析(己烷:EtOAc, 100:1至1:100和

CH₂Cl₂:CH₃OH, 100:1至1:100), 得到化合物**46-S**(430mg, 64%)。

$R_f = 0.3$ (CH₂Cl₂:CH₃OH, 1:1)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.37 - 7.29 (m, 2H), 7.22 - 7.11 (m, 2H), 6.57 (s, 1H), 6.21 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 6.06 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 5.07 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.37 (s, 1H), 4.29 - 4.23 (m, 2H), 4.14 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.50 - 3.47 (m, 2H), 3.38 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 2.95 - 2.71 (m, 4H), 2.68 - 2.52 (m, 2H), 2.51 - 2.38 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.33 - 2.26 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.17 - 2.08 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.04 (s, 3H)。

ESI-MS m/z : 794.3 (M+H)⁺。



向化合物**46-S**(550mg, 0.7mmol)在CH₃CN:H₂O (1.39:1, 49mL, 0.015M)中的溶液中加入AgNO₃(2.4g, 14mmol)。在23°C下16小時後，用1:1的NaCl飽和水溶液和NaHCO₃飽和水溶液的混合物淬滅反應，攪拌15分鐘，用CH₂Cl₂稀釋，攪拌5分鐘，並用CH₂Cl₂萃取。經無水Na₂SO₄乾燥合併的有機層，過濾並真空濃縮。所得殘餘物通過快速管柱層析(CH₂Cl₂:CH₃OH, 99:1至85:15)純化，得到化合物**47-S**(53mg, 10%)。

$R_f = 0.1$ (CH₂Cl₂:CH₃OH, 9:1)。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.36 (d, 7.9 Hz, 1H), 7.33 (d, 7.4 Hz, 1H), 7.23 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.16 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.20 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.46 - 4.39 (m, 1H), 4.25 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 4.20 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.81 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 3.58 (s,

第 150 頁, 共 239 頁(發明說明書)

1H), 3.40 - 3.14 (m, 3H), 2.90 (t, $J = 13.0$ Hz, 1H), 2.76 (m, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.46 - 2.37 (m, 1H), 2.32 - 2.26 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.04 (s, 3H)。

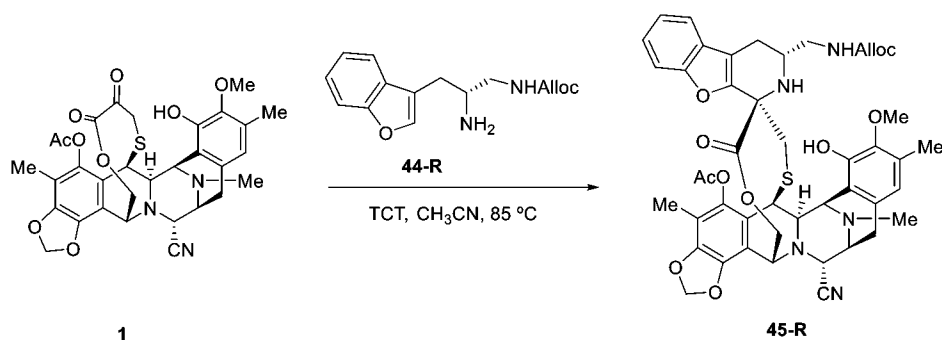
^{13}C NMR (126 MHz, CD_3OD): δ 170.5, 169.2, 154.6, 149.1, 148.7, 145.7, 143.5, 141.0, 140.9, 131.2, 129.6, 126.9, 124.4, 122.5, 121.4, 119.7, 118.7, 115.0, 112.7, 111.0, 110.7, 102.1, 91.2, 63.5, 61.2, 59.2, 58.5, 55.3, 54.7, 53.4, 52.7, 43.3, 42.5, 39.9, 36.9, 29.3, 24.1, 23.6, 19.1, 15.0, 8.2。

ESI-MS m/z : 767.2 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}$) $^+$ 。

(+)-HR-ESI-TOF-MS m/z : 767.2794 [$\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}$] $^+$ (計算值 $\text{C}_{41}\text{H}_{43}\text{N}_4\text{O}_9\text{S}$ 767.2745)。

【0243】 實施例26

A)



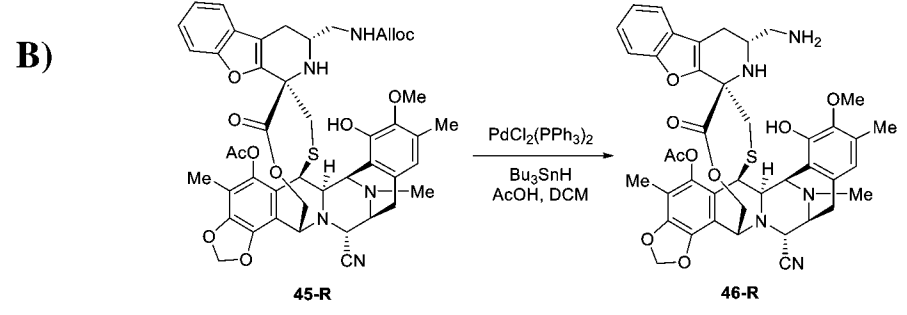
向化合物1(621mg, 1mmol)的 CH_3CN (100mL, 0.01M)溶液中加入化合物44-R(825mg, 3mmol)和氰尿醯氯(TCT)(248mg, 40%)。將反應混合物在85°C下攪拌66小時，然後加入飽和 NaHCO_3 水溶液，用 CH_2Cl_2 萃取混合物。經無水 Na_2SO_4 乾燥合併的有機層，過濾並真空濃縮。快速管柱層析(己烷:EtOAc, 9:1至1:9)得到化合物45-R(530mg, 58%)。

$R_f = 0.4$ (己烷:EtOAc, 1:1)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.42 - 7.28 (m, 2H), 7.23 - 7.08 (m, 2H), 6.60 (s, 1H), 6.20 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 6.04 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 6.01 - 5.92 (m, 1H), 5.77 (s,

1H), 5.44 - 5.20 (m, 2H), 5.09 (s, 1H), 5.04 - 4.96 (m, 1H), 4.71 - 4.55 (m, 2H), 4.34 (s, 1H), 4.30 - 4.18 (m, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.53 (dd, $J = 10.2, 4.4$ Hz, 1H), 3.46 (m, 2H), 3.50 - 3.40 (m, 1H), 3.03 - 2.87 (m, 2H), 2.67 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 2.47 (dd, $J = 15.6, 3.7$ Hz, 1H), 2.40 - 2.32 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.19 - 2.12 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.09 (s, 3H)。

ESI-MS m/z : 878.3 ($M+H$)⁺。

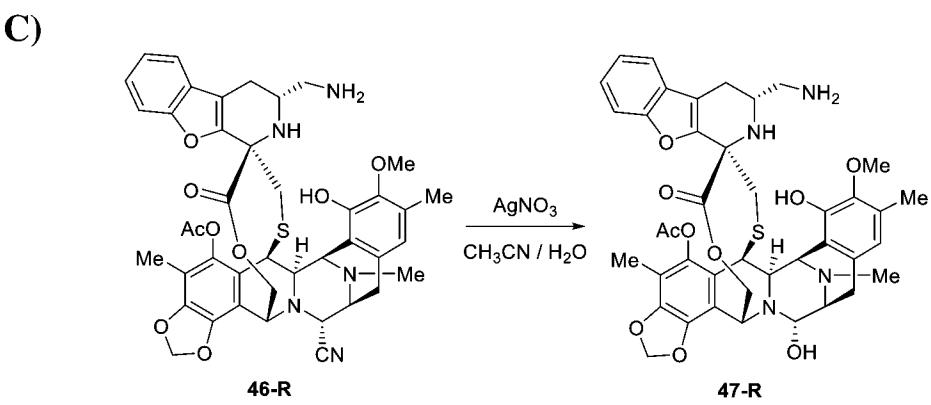


向化合物**45-R**(552mg, 0.63mmol)的CH₂Cl₂ (11.3mL, 18mL/mmol)溶液中加入雙(三苯基膦)二氯化鈀(II)(70.7mg, 0.1mmol)和乙酸(0.36mL, 6.3mmol)。在0°C下加入三丁基氫化錫(1.02mL, 3.8mmol)，將反應混合物在0°C下攪拌0.5小時，並在真空下濃縮。將得到的粗產物用EtOAc稀釋，加入飽和的NH₄Cl水溶液，用EtOAc萃取混合物。經無水Na₂SO₄乾燥合併的有機層，過濾並真空濃縮。快速管柱層析(己烷:EtOAc, 100:1至1:100, EtOAc:CH₃OH, 100:1至1:100)，得到化合物**46-R**(423mg, 85%)。

$R_f = 0.3$ (CH₂Cl₂:CH₃OH, 1:1)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.45 - 7.28 (m, 2H), 7.23 - 7.08 (m, 2H), 6.56 (s, 1H), 6.19 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 6.05 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 4.98 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.27 (dd, $J = 5.1, 1.7$ Hz, 1H), 4.22 - 4.16 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.49 - 3.39 (m, 2H), 3.31 (dq, $J = 9.8, 5.5, 4.5$ Hz, 2H), 2.95 (s, 1H), 2.83 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.74 - 2.51 (m, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.32 - 2.21 (m, 2H), 2.26 (s, 3H); 2.16 (s, 3H), 2.06 (s, 3H)。

ESI-MS m/z : 794.3 (M+H)⁺。



向化合物**46-R**(412mg，0.52mmol)在CH₃CN:H₂O (1.39:1,36mL，0.015M)中的溶液中加入AgNO₃(1.76g，10.4mmol)。在23℃下22小時後，用1:1的NaCl飽和水溶液和NaHCO₃飽和水溶液的混合物淬滅反應，攪拌15分鐘，用CH₂Cl₂稀釋，攪拌5分鐘，並用CH₂Cl₂萃取。經無水Na₂SO₄乾燥合併的有機層，過濾並真空濃縮。所得殘餘物通過快速管柱層析(CH₂Cl₂:CH₃OH，99:1至85:15)純化，得到化合物**47-R**(175mg，43%)。

R_F = 0.1 (CH₂Cl₂:CH₃OH, 9:1)。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.34 (dd, J = 11.1, 7.9 Hz, 2H), 7.22 - 7.07 (m, 2H), 6.57 (s, 1H), 6.17 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.01 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.11 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.53 - 4.47 (m, 2H), 4.21 - 4.07 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.56 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 3.43 (s, 1H), 3.24 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 2.98 - 2.78 (m, 4H), 2.72 - 2.58 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.35 - 2.27 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.08 (s, 3H)。

¹³C NMR (101 MHz, CD₃OD): δ 170.6, 169.1, 155.0, 148.8, 145.6, 143.7, 141.1, 140.8, 130.9, 129.7, 126.9, 124.2, 122.4, 121.1, 119.6, 118.9, 118.7, 115.0, 113.2, 112.5, 111.0, 102.1, 91.3, 63.3, 60.4, 59.0, 58.4, 55.3, 54.6, 52.6, 51.1, 44.9, 42.4, 39.8, 38.7, 29.4, 24.0, 23.2, 19.1, 15.0, 8.3。

ESI-MS m/z : 767.2 (M-H₂O+H)⁺。

(+)-HR-ESI-TOF-MS m/z : 767.2806 [M-H₂O+H]⁺ (計算值C₄₁H₄₃N₄O₉S

767.2745)。

【0244】 實施例27 用於檢測抗腫瘤活性的體外生物測定

【0245】 該測定的目的是評估待測樣品的體外細胞生長抑制(延遲或阻止腫瘤細胞生長的能力)或細胞毒性(殺死腫瘤細胞的能力)活性。

細胞系

名稱	N° ATCC	物種	組織	特徵
A549	CCL-185	人類	肺	肺癌 (NSCLC)
HT29	HTB-38	人類	結腸	大腸腺癌
MDA-MB-231	HTB-26	人類	乳房	乳腺癌
PSN1	CRM-CRL-3211	人類	胰腺	胰腺癌
PC-3	CRL-1435	人類	前列腺	前列腺腺癌
22Rv1	CRL-2505	人類	前列腺	前列腺癌

【0246】 使用SBR和MTT比色測定評估細胞毒性活性

【0247】 使用磺醯羅丹明B(SRB)反應的比色測定已經用於提供細胞生長和存活力的定量測量(按照Skehan等人，*J.Natl.Cancer Inst.*1990,82,1107-1112中描述的技術)。基於溴化3-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2,5-二苯基四唑鎗(MTT)還原為紫甲臍（formazan）的另一種比色測定也已用於評估抗增殖活性(按照Mosmann等人*J.Immunol.Meth.*1983,65,55-63中描述的技術)。

【0248】 這些形式的測定採用96孔細胞培養微孔板，按照美國國家標準協會和實驗室自動化與篩選協會的標準(ANSI SLAS 1-2004(R2012)10/12/2011)。本研究中採用的所有細胞系均從美國典型培養物保藏中心(ATCC)獲得，並衍生自不同類型的人類癌症。

【0249】 將A549、HT29、MDA-MB-231和PSN1細胞維持在Dulbecco改良的Eagle培養基(DMEM)中，而PC-3和22Rv1細胞維持在洛斯維·派克紀念研究所培養基(RPMI)中。所有細胞系在37°C、5%CO₂和98%濕度下補充有10%胎牛血清(FBS)、2mM L-穀胺醯胺、100U / mL青黴素和100U / mL鏈黴素。對於實

驗，使用胰蛋白酶消化從亞匯合（subconfluent）培養物中收穫細胞，並在計數和平板接種之前重新懸於新鮮培養基中。

【0250】 將A549、HT29、MDA-MB-231和PSN1細胞以150 μ L的等份試樣接種於96孔微量滴定板中，每孔5000個細胞，並使其在無藥物培養基中附著於板表面18小時(過夜)。之後，固定每個細胞系的一個對照(未處理)板(如下所述)並用於零時間參考值。然後使用10個2/5連續稀釋液(濃度範圍為10至0.003 μ g/ mL)和一式三份培養物(DMSO中1%的最終濃度)來用測試化合物(50 μ L等份的在加4%DMSO的完全培養基中的4X儲備溶液)處理培養板。處理72小時後，通過使用SRB方法測量抗腫瘤效果：簡言之，用PBS洗滌細胞兩次，在室溫下在1%戊二醛溶液中固定15分鐘，在PBS中沖洗兩次，並在室溫下在0.4%SRB溶液中染色持續30分鐘。然後用1%乙酸溶液沖洗細胞數次並在室溫下風乾。然後在10mM trizma鹼溶液中萃取SRB，並在自動分光光度讀板儀中測量490nm處的吸光度。

【0251】 在96孔板中接種合適數量的PC-3和22Rv1細胞，以在測定中達到每孔5,000至15,000個細胞範圍內(根據細胞系的不同)的最終細胞密度，並使其在培養基中在37°C、5%CO₂和98%濕度下靜置24小時。然後，培養基中加入化合物或DMSO以達到200 μ L的最終體積和在1%(v/v)DMSO中從0.1 μ g/ mL開始的10個連續2/5稀釋範圍內的預期化合物濃度。此時，用MTT處理由1%(v/v)DMSO處理的一組“零時間對照板”，如下所述。板的其餘部分在上述環境條件下孵育72小時。然後向孔中加入50 μ L在培養基中的1mg / mL MTT溶液，並在37°C下孵育6-8小時以生成甲臍晶體。然後除去培養基並向每個孔中加入100 μ L純DMSO以將甲臍產物溶解到有色溶液中，其在540nm處的吸光度最終在PolarStar Omega微孔板多標記讀數器(BMG Labtech, Ortenberg, Germany)中被測量。

【0252】 通 過 應 用NCI演 算 法(Boyd MR和Paull KD.Drug Dev.Res.1995,34,91-104)評估對細胞生長和存活力的影響。在一式三份培養物中獲得的值通過非線性回歸分析經非線性回歸擬合為四參數邏輯曲線。通過這種擬合獲得的曲線的自動插值計算了三個參考參數(根據上述NCI演算法)： GI_{50} = 與對照培養物相比產生50%細胞生長抑制的化合物濃度； TGI =與對照培養物相比總細胞生長抑制(細胞抑制效應)， LC_{50} =產生50%淨細胞殺死細胞毒性效果的化合物濃度)。

【0253】 表1-7說明了本發明化合物的生物活性以及參考化合物的生物活性的資料。表8-9提供了與其具有羧酸基團的類似物相比，本發明的幾種化合物的生物活性的資料。化合物**A、B、E、F、ET-736、PM01183、14-S、15-S、28-S、28-R、29-S**和**29-R**不是本發明的一部分。

表1. 生物活性(莫耳)

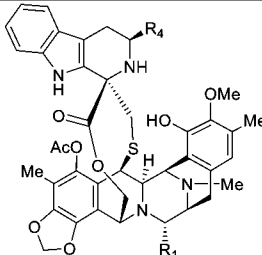
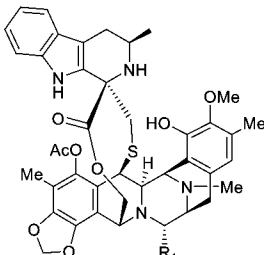
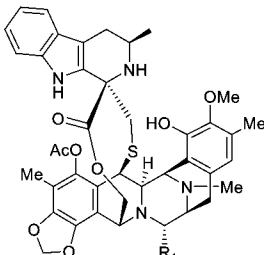
	化合物							参考化合物											
	 3-S R₁ = CN, R₄ = -CH₂OH 3a-S R₁ = CN, R₄ = -CH₂OAc 10-S R₁ = CN, R₄ = -CH₂NHAlloc 11-S R₁ = CN, R₄ = -CH₂NH₂ 4-S R₁ = OH, R₄ = -CH₂OH 4a-S R₁ = OH, R₄ = -CH₂OAc 12-S R₁ = OH, R₄ = -CH₂NH₂ 13-S R₁ = OH, R₄ = -CH₂NHAlloc <td colspan="7"></td> <td colspan="5">  A R₁ = CN C R₁ = OH </td>														 A R₁ = CN C R₁ = OH				
		A549	HT29	MDA-MB-231	PSN1	PC-3	22Rv1		A549	HT29	MDA-MB-231	PSN1							
GI ₅₀	3-S	4.03E-10	2.77E-10	4.91E-10	9.95E-10			A	8.36E-09	7.71E-09	7.07E-09	1.29E-08							
TGI		6.17E-10	>1.26E-07	5.29E-10	1.64E-09				8.87E-09	8.36E-09	9.38E-09	1.54E-08							
LC ₅₀		>1.26E-07	>1.26E-07	6.17E-10	>1.26E-07				>1.29E-07	>1.29E-07	1.41E-08	1.93E-08							
GI ₅₀	3a-S	3.11E-09	2.99E-09	2.87E-09	2.15E-09														
TGI		3.23E-09	3.23E-09	3.59E-09	3.59E-09														
LC ₅₀		>1.20E-07	>1.20E-07	4.90E-09	1.20E-08														
GI ₅₀	10-S	2.05E-08	1.14E-08	4.79E-09	7.64E-09														
TGI		3.08E-08	1.25E-08	8.44E-09	1.25E-08														
LC ₅₀		7.53E-08	>1.14E-06	1.60E-08	2.39E-08														
GI ₅₀	11-S	8.45E-09	3.41E-09	2.27E-09	3.28E-09														
TGI		2.65E-08	>1.26E-07	3.41E-09	4.54E-09														
LC ₅₀		>1.26E-07	>1.26E-07	6.43E-09	8.07E-09														
GI ₅₀	4-S	1.27E-09	1.27E-09	1.22E-09	1.78E-09	8.08E-10	3.58E-10	C	2.73E-08	2.08E-08	2.60E-08	3.64E-08							
TGI		1.40E-09	1.40E-09	2.55E-09	2.29E-09				6.63E-08	2.34E-08	5.46E-08	4.42E-08							
LC ₅₀		>1.27E-07	>1.27E-07	6.50E-09	3.44E-09				>1.30E-07	>1.30E-07	>1.30E-07	6.50E-08							
GI ₅₀	4a-S	3.99E-09	3.14E-09	3.39E-09	3.02E-09														
TGI		6.17E-09	3.39E-09	5.44E-09	3.27E-09														
LC ₅₀		>1.21E-07	>1.21E-07	1.00E-08	3.51E-09														
GI ₅₀	12-S	2.04E-08	4.85E-09	5.23E-09	3.44E-09														
TGI		5.61E-08	8.42E-09	8.42E-09	5.49E-09														
LC ₅₀		>1.28E-07	>1.28E-07	1.53E-08	1.21E-08														
GI ₅₀	13-S	1.15E-08	1.15E-08	1.15E-08	1.96E-08														
TGI		1.61E-08	1.27E-08	1.27E-08	2.88E-08														
LC ₅₀		2.42E-08	>1.15E-06	1.38E-08	4.61E-08														

表2. 生物活性(莫耳)

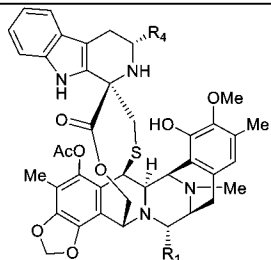
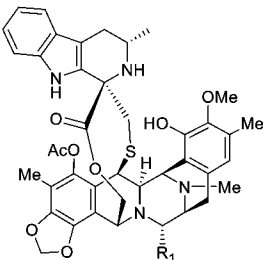
	化合物					参考化合物				
	 3-R R₁ = CN, R₄ = -CH₂OH 10-R R₁ = CN, R₄ = -CH₂NHAlloc 11-R R₁ = CN, R₄ = -CH₂NH₂ 4-R R₁ = OH, R₄ = -CH₂OH 12-R R₁ = OH, R₄ = -CH₂NH₂ 13-R R₁ = OH, R₄ = -CH₂NHAlloc					 B R₁ = CN D R₁ = OH				
		A549	HT29	MDA-MB-231	PSN1		A549	HT29	MDA-MB-231	PSN1
	GI₅₀	3-R	4.03E-10	2.77E-10	2.77E-10	3.90E-10	B	2.06E-08	8.48E-09	9.00E-09
TGI	5.79E-10		>1.26E-07	5.04E-10	6.05E-10	2.19E-08		9.13E-09	1.67E-08	2.06E-08
LC₅₀	>1.26E-07		>1.26E-07	1.25E-09	>1.26E-07	>1.29E-07		>1.29E-07	3.47E-08	2.31E-08
GI₅₀	10-R	3.76E-09	3.08E-09	2.85E-09	2.62E-09					
TGI		5.93E-09	>1.14E-07	4.33E-09	3.88E-09					
LC₅₀		>1.14E-07	>1.14E-07	7.18E-09	6.61E-09					
GI₅₀	11-R	1.77E-09	1.39E-09	1.01E-09	1.39E-09					
TGI		4.54E-09	>1.26E-07	1.51E-09	1.89E-09					
LC₅₀		>1.26E-07	>1.26E-07	2.65E-09	>1.26E-07					
GI₅₀	4-R	1.27E-09	1.26E-09	1.27E-09	4.59E-10	D	1.25E-08	1.03E-08	9.88E-09	2.08E-08
TGI		1.40E-09	1.40E-09	1.40E-09	8.54E-10		2.86E-08	2.34E-08	1.95E-08	2.21E-08
LC₅₀		> 1.27E-07	>1.27E-07	1.53E-09	2.55E-09		>1.30E-07	>1.30E-07	5.33E-08	2.47E-08
GI₅₀	12-R	1.40E-09	5.74E-10	3.19E-10	4.98E-10					
TGI		2.93E-09	1.10E-09	6.76E-10	1.22E-09					
LC₅₀		1.22E-08	2.93E-09	1.40E-09	>1.28E-07					
GI₅₀	13-R	7.26E-09	6.91E-09	4.95E-09	2.88E-09					
TGI		7.72E-09	7.60E-09	7.95E-09	3.11E-09					
LC₅₀		>1.15E-07	>1.15E-07	1.38E-08	3.46E-09					

表3. 生物活性(莫耳)

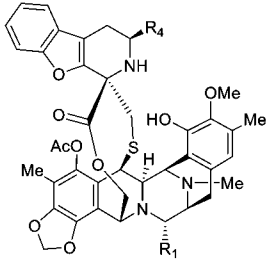
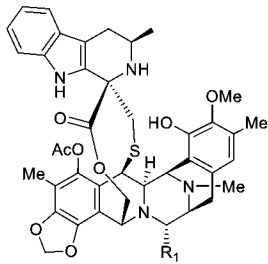
化合物								参考化合物				
 38-S R₁ = CN, R₄ = -CH₂OH 45-S R₁ = CN, R₄ = -CH₂NHAlloc 46-S R₁ = CN, R₄ = -CH₂NH₂ 39-S R₁ = OH, R₄ = -CH₂OH 47-S R₁ = OH, R₄ = -CH₂NH₂								 A R₁ = CN C R₁ = OH				
		A549	HT29	MDA-MB-231	PSN1	PC-3	22Rv1		A549	HT29	MDA-MB-231	PSN1
GI ₅₀	38-S	8.05E-09	4.53E-09	2.52E-09	5.03E-09			A	8.36E-09	7.71E-09	7.07E-09	1.29E-08
TGI		8.55E-09	7.05E-09	4.28E-09	8.18E-09				8.87E-09	8.36E-09	9.38E-09	1.54E-08
LC ₅₀		9.44E-09	>1.26E-07	7.80E-09	1.51E-08				>1.29E-07	>1.29E-07	1.41E-08	1.93E-08
GI ₅₀	45-S	1.82E-08	1.82E-08	1.71E-08	1.94E-08							
TGI		1.94E-08	1.94E-08	2.16E-08	2.62E-08							
LC ₅₀		2.16E-08	>1.14E-07	2.96E-08	3.64E-08							
GI ₅₀	46-S	8.19E-09	2.77E-09	3.65E-09	3.15E-09							
TGI		2.14E-08	6.17E-09	6.80E-09	4.79E-09							
LC ₅₀		>1.26E-07	>1.26E-07	1.26E-08	9.20E-09							
GI ₅₀	39-S	4.84E-09	3.94E-09	3.44E-09	8.02E-09	2.78E-09	4.81E-10	C	2.73E-08	2.08E-08	2.60E-08	3.64E-08
TGI		8.27E-09	6.74E-09	7.13E-09	1.02E-08				6.63E-08	2.34E-08	5.46E-08	4.42E-08
LC ₅₀		1.65E-08	>1.27E-07	1.78E-08	1.27E-08				>1.30E-07	>1.30E-07	>1.30E-07	6.50E-08
GI ₅₀	47-S	1.40E-08	4.33E-09	6.24E-09	5.99E-09							
TGI		2.80E-08	6.75E-09	9.68E-09	8.54E-09							
LC ₅₀		>1.27E-07	>1.27E-07	1.66E-08	1.27E-08							

表4. 生物活性(莫耳)

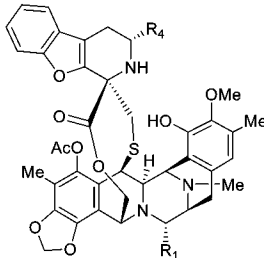
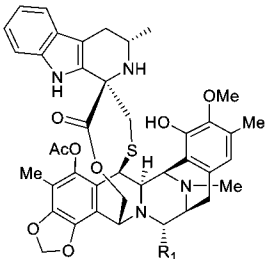
	化合物					参考化合物				
	 38-R R₁ = CN, R₄ = -CH₂OH 45-R R₁ = CN, R₄ = -CH₂NHalloc 46-R R₁ = CN, R₄ = -CH₂NH₂ 39-R R₁ = OH, R₄ = -CH₂OH 47-R R₁ = OH, R₄ = -CH₂NH₂					 B R₁ = CN D R₁ = OH				
		A549	HT29	MDA-MB-231	PSN1		A549	HT29	MDA-MB-231	PSN1
GI ₅₀	38-R	6.54E-10	5.41E-10	4.53E-10	6.54E-10	B	2.06E-08	8.48E-09	9.00E-09	1.93E-08
TGI		1.04E-09	5.91E-10	8.43E-10	9.94E-10		2.19E-08	9.13E-09	1.67E-08	2.06E-08
LC ₅₀		>1.26E-07	>1.26E-07	2.01E-09	1.76E-09		>1.29E-07	>1.29E-07	3.47E-08	2.31E-08
GI ₅₀	45-R	1.82E-08	1.25E-08	9.57E-09	1.06E-08					
TGI		1.94E-08	2.28E-08	1.94E-08	1.94E-08					
LC ₅₀		2.39E-08	>1.14E-07	4.33E-08	3.76E-08					
GI ₅₀	46-R	1.51E-09	1.21E-09	1.23E-09	9.95E-10					
TGI		2.77E-09	1.39E-09	1.39E-09	1.51E-09					
LC ₅₀		>1.26E-07	>1.26E-07	1.51E-09	2.65E-09					
GI ₅₀	39-R	2.67E-10	2.93E-10	2.04E-10	3.65E-10	D	1.25E-08	1.03E-08	9.88E-09	2.08E-08
TGI		4.33E-10	6.24E-10	5.98E-10	5.73E-10		2.86E-08	2.34E-08	1.95E-08	2.21E-08
LC ₅₀		>1.27E-07	>1.27E-07	2.80E-09	1.06E-09		>1.30E-07	>1.30E-07	5.33E-08	2.47E-08
GI ₅₀	47-R	2.04E-09	8.03E-10	5.99E-10	1.40E-09					
TGI		3.82E-09	1.40E-09	1.17E-09	2.04E-09					
LC ₅₀		1.40E-08	>1.27E-07	2.55E-09	3.31E-09					

表5. 生物活性(莫耳)

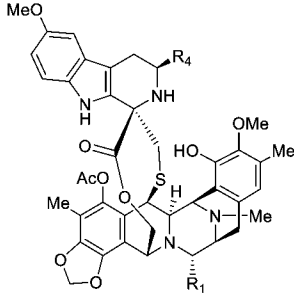
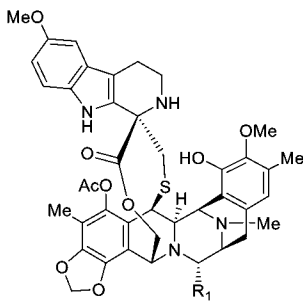
化合物						參考化合物				
 18-S R₁ = CN, R₄ = -CH₂OH 25-S R₁ = CN, R₄ = -CH₂NHAlloc 26-S R₁ = CN, R₄ = -CH₂NH₂ 19-S R₁ = OH, R₄ = -CH₂OH 27-S R₁ = OH, R₄ = -CH₂NH₂						 E R₁ = CN PM01183 R₁ = OH				
		A549	HT29	MDA-MB-231	PSN1		A549	HT29	MDA-MB-231	PSN1
GI ₅₀	18-S	1.70E-09	1.21E-09	1.21E-09	9.59E-10	E	3.28E-09	3.15E-09	2.27E-09	2.77E-09
TGI		3.03E-09	1.34E-09	1.34E-09	1.34E-09		3.40E-09	3.40E-09	3.78E-09	4.53E-09
LC ₅₀		>1.21E-07	>1.21E-07	1.58E-09	>1.21E-07		4.41E-09	>1.26E-07	7.43E-09	8.94E-09
GI ₅₀	25-S	7.17E-09	7.17E-09	5.84E-09	6.84E-09					
TGI		7.61E-09	7.72E-09	9.04E-09	9.26E-09					
LC ₅₀		>1.10E-07	>1.10E-07	1.54E-08	1.43E-08					
GI ₅₀	26-S	1.12E-08	2.79E-09	1.34E-09	3.04E-09					
TGI		2.19E-08	3.16E-09	1.94E-09	3.28E-09					
LC ₅₀		>1.22E-07	>1.22E-07	3.89E-09	3.52E-09					
GI ₅₀	19-S	3.07E-09	1.35E-09	1.96E-09	2.95E-09	PM 01183	3.31E-09	1.91E-09	2.29E-09	3.19E-09
TGI		3.31E-09	1.60E-09	3.31E-09	3.19E-09		3.57E-09	4.46E-09	3.95E-09	3.95E-09
LC ₅₀		>1.23E-07	>1.23E-07	1.10E-08	>1.23E-07		>1.27E-07	>1.27E-07	1.02E-08	5.73E-09
GI ₅₀	27-S	6.02E-09	1.23E-09	1.19E-09	1.97E-09					
TGI		1.12E-08	1.35E-09	1.23E-09	2.83E-09					
LC ₅₀		>1.23E-07	>1.23E-07	1.35E-09	4.55E-09					

表6. 生物活性(莫耳)

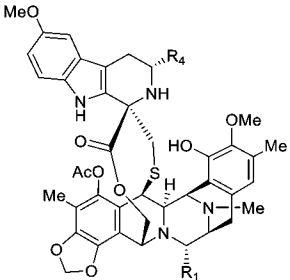
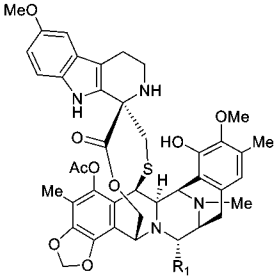
化合物						參考化合物				
 18-R R₁ = CN, R₄ = -CH₂OH 25-R R₁ = CN, R₄ = -CH₂NHAlloc 26-R R₁ = CN, R₄ = -CH₂NH₂ 19-R R₁ = OH, R₄ = -CH₂OH 27-R R₁ = OH, R₄ = -CH₂NH₂						 E R₁ = CN PM01183 R₁ = OH				
		A549	HT29	MDA-MB-231	PSN1		A549	HT29	MDA-MB-231	PSN1
GI ₅₀	18-R	1.21E-09	1.21E-09	1.21E-09	5.70E-10	E	3.28E-09	3.15E-09	2.27E-09	2.77E-09
TGI		1.34E-09	1.34E-09	1.34E-09	1.06E-09		3.40E-09	3.40E-09	3.78E-09	4.53E-09
LC ₅₀		>1.21E-07	>1.21E-07	1.46E-09	>1.21E-07		4.41E-09	>1.26E-07	7.43E-09	8.94E-09
GI ₅₀	25-R	1.32E-09	1.54E-09	1.21E-09	1.21E-09					
TGI		2.43E-09	2.76E-09	2.54E-09	2.32E-09					
LC ₅₀		9.92E-09	>1.10E-07	8.38E-09	6.73E-09					
GI ₅₀	26-R	1.94E-09	7.29E-10	1.17E-09	9.72E-10					
TGI		3.40E-09	1.58E-09	1.22E-09	1.70E-09					
LC ₅₀		>1.22E-07	>1.22E-07	1.46E-09	3.52E-09					
GI ₅₀	19-R	1.47E-09	1.72E-09	1.23E-09	1.23E-09	PM01183	3.31E-09	1.91E-09	2.29E-09	3.19E-09
TGI		3.56E-09	1.72E-09	1.35E-09	1.35E-09		3.57E-09	4.46E-09	3.95E-09	3.95E-09
LC ₅₀		>1.23E-07	>1.23E-07	>1.23E-07	1.47E-09		>1.27E-07	>1.27E-07	1.02E-08	5.73E-09
GI ₅₀	27-R	2.09E-09	5.04E-10	3.07E-10	6.39E-10					
TGI		3.93E-09	5.53E-10	5.41E-10	1.17E-09					
LC ₅₀		1.01E-08	>1.23E-07	8.60E-10	2.46E-09					

表7. 生物活性(莫耳)

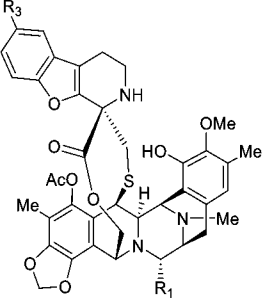
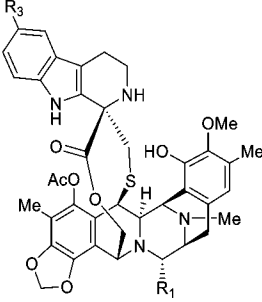
化合物					参考化合物				
 31 R₁ = CN, R₃ = H 32 R₁ = OH, R₃ = H 34 R₁ = CN, R₃ = OMe 35 R₁ = OH, R₃ = OMe					 F R₁ = CN, R₃ = H ET-736 R₁ = OH, R₃ = H E R₁ = CN, R₃ = OMe PM01183 R₁ = OH, R₃ = OMe				
	A549	HT29	MDA-MB-231	PSN1		A549	HT29	MDA-MB-231	PSN1
GI₅₀	1.96E-08	1.05E-08	8.89E-09	6.80E-09	F	3.80E-08	2.09E-08	1.96E-08	3.27E-08
TGI 31	2.09E-08	1.57E-08	1.70E-08	1.57E-08		7.20E-08	2.36E-08	3.40E-08	6.02E-08
LC₅₀	2.35E-08	>1.31E-07	3.53E-08	4.31E-08		>1.31E-07	>1.31E-07	7.33E-08	1.07E-07
GI₅₀	6.88E-09	6.88E-09	4.76E-09	6.09E-09	ET-736	2.25E-08	2.12E-08	2.12E-08	3.97E-08
TGI 32	>1.32E-08	>1.32E-08	1.05E-08	8.34E-09		4.77E-08	2.25E-08	2.52E-08	5.96E-08
LC₅₀	>1.32E-08	>1.32E-08	>1.32E-08	1.20E-08		>1.32E-07	>1.32E-07	4.77E-08	1.02E-07
GI₅₀	5.91E-08	5.41E-08	4.53E-08	5.41E-08	E	3.28E-09	3.15E-09	2.27E-09	2.77E-09
TGI 34	8.05E-08	8.55E-08	7.67E-08	5.91E-08		3.40E-09	3.40E-09	3.78E-09	4.53E-09
LC₅₀	>1.26E-07	1.25E-07	1.12E-07	>1.26E-07		4.41E-09	>1.26E-07	7.43E-09	8.94E-09
GI₅₀	8.14E-09	7.89E-09	4.58E-09	6.24E-09	PM01183	3.31E-09	1.91E-09	2.29E-09	3.19E-09
TGI 35	8.78E-09	8.65E-09	8.27E-09	9.03E-09		3.57E-09	4.46E-09	3.95E-09	3.95E-09
LC₅₀	>1.27E-07	>1.27E-07	1.65E-08	1.40E-08		>1.27E-07	>1.27E-07	1.02E-08	5.73E-09

表8. 生物活性(莫耳)

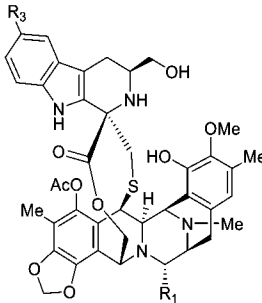
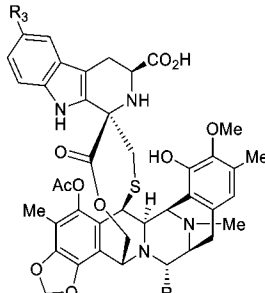
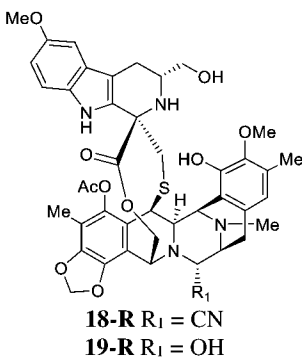
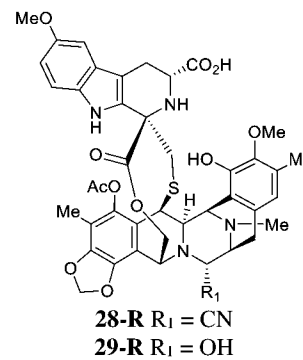
化合物						参考化合物				
 3-S R₁ = CN, R₃ = H 4-S R₁ = OH, R₃ = H 18-S R₁ = CN, R₃ = OMe 19-S R₁ = OH, R₃ = OMe						 14-S R₁ = CN, R₃ = H 15-S R₁ = OH, R₃ = H 28-S R₁ = CN, R₃ = OMe 29-S R₁ = OH, R₃ = OMe				
		A549	HT29	MDA-MB-231	PSN1		A549	HT29	MDA-MB-231	PSN1
GI ₅₀	3-S	4.03E-10	2.77E-10	4.91E-10	9.95E-10	14-S	>1.24E-07	1.21E-07	5.45E-08	>1.24E-07
TGI		6.17E-10	>1.26E-07	5.29E-10	1.64E-09		>1.24E-07	>1.24E-07	1.13E-07	>1.24E-07
LC ₅₀		>1.26E-07	>1.26E-07	6.17E-10	>1.26E-07		>1.24E-07	>1.24E-07	>1.24E-07	>1.24E-07
GI ₅₀	4-S	1.27E-09	1.27E-09	1.22E-09	1.78E-09	15-S	>1.25E-06	3.00E-07	1.63E-07	2.38E-07
TGI		1.40E-09	1.40E-09	2.55E-09	2.29E-09		>1.25E-06	5.13E-07	2.13E-07	4.63E-07
LC ₅₀		>1.27E-07	>1.27E-07	6.50E-09	3.44E-09		>1.25E-06	9.14E-07	2.75E-07	8.39E-07
GI ₅₀	18-S	1.70E-09	1.21E-09	1.21E-09	9.59E-10	28-S	4.89E-07	2.51E-07	1.67E-07	2.51E-07
TGI		3.03E-09	1.34E-09	1.34E-09	1.34E-09		>1.19E-06	3.46E-07	2.51E-07	3.94E-07
LC ₅₀		>1.21E-07	>1.21E-07	1.58E-09	>1.21E-07		>1.19E-06	6.33E-07	3.94E-07	6.92E-07
GI ₅₀	19-S	3.07E-09	1.35E-09	1.96E-09	2.95E-09	29-S	6.15E-07	3.62E-07	2.17E-07	3.86E-07
TGI		3.31E-09	1.60E-09	3.31E-09	3.19E-09		>1.21E-06	5.31E-07	3.74E-07	5.07E-07
LC ₅₀		>1.23E-07	>1.23E-07	1.10E-08	>1.23E-07		>1.21E-06	8.32E-07	6.88E-07	6.88E-07

表9. 生物活性(莫耳)

化合物						參考化合物				
 18-R R ₁ = CN 19-R R ₁ = OH						 28-R R ₁ = CN 29-R R ₁ = OH				
		A549	HT29	MDA-MB-231	PSN1		A549	HT29	MDA-MB-231	PSN1
GI₅₀	18-R	1.21E-09	1.21E-09	1.21E-09	5.71E-10	28-R	1.67E-07	3.10E-08	1.91E-08	2.15E-08
TGI		1.34E-09	1.34E-09	1.34E-09	1.06E-09		3.58E-07	3.34E-08	3.22E-08	3.58E-08
LC₅₀		>1.21E-07	>1.21E-07	1.46E-09	>1.21E-07		>1.19E-06	>1.19E-06	9.19E-08	6.68E-08
GI₅₀	19-R	1.47E-09	1.72E-09	1.23E-09	1.23E-09	29-R	9.05E-08	3.02E-08	1.69E-08	3.02E-08
TGI		3.56E-09	1.72E-09	1.35E-09	1.35E-09		1.93E-07	3.26E-08	2.77E-08	3.14E-08
LC₅₀		>1.23E-07	>1.23E-07	>1.23E-07	1.47E-09		>1.21E-06	>1.21E-06	1.57E-07	3.50E-08

與參考化合物相比，本發明化合物在體外具有高效力。這表明本發明的化合物對癌細胞具有高的細胞毒性且可用於治療癌症。

【0254】 實施例28 MTD和MTMD測定

雌性CD-1或無胸腺裸-Fox1 nu/nu小鼠(Envigo)用於所有實驗。將動物(N=10/籠)飼養在單獨通風的籠子(SealsafePlus[®], Techniplast S.P.A.)中，在21-23°C和40-60%濕度下進行12小時明暗循環。允許小鼠自由獲得經輻照的標準齧齒類動物飲食(Tecklad 2914C)和無菌水。使動物適應環境五天，然後單獨進行紋身確認。動物方案經區域機構動物護理和使用委員會審查和批准。

將小鼠隨機分配到實驗組中並靜脈內施用，對於MTD(最大耐受劑量)測定施用一次，或對於MTMD(最大耐受多次劑量)測定研究，連續三周內每週施用一次。給動物施用白色製劑或以不同濃度溶解在實驗製劑中的化合物。施用量始終為10 mL/kg。施用後，在施用後長達14天監測動物的全身毒性的臨床體征、體重和死亡率的變化。

MTD的結果匯總在表10中。

表10

化合物	途徑/ 計畫	劑量(mg/Kg)	MTD (mg/kg)
4-S	iv / SD	0.00, 0.25, 0.50, 1.00, 1.50, 2.00, 2.50, 5.00	1.0
4-R			0.25
19-S			0.5
19-R		0.00, 0.10, 0.15, 0.25, 0.50, 1.00, 1.50, 2.00, 2.50, 5.00	0.15
化合物 C		0.00, 0.25, 0.50, 1.00, 1.50, 2.00, 2.50, 3.00, 4.00, 5.00	3.0
化合物 D		0.00, 0.25, 0.50, 1.00, 2.00, 4.00, 6.00, 8.00	0.5
32		0.00, 0.25, 0.50, 1.00, 1.50, 2.00, 2.50, 5.00	0.5

MTMD的結果匯總在表11中。

表11

化合物	途徑/ 計畫	劑量(mg/Kg)	MTMD (mg/kg)
4-S	iv / Q7dx3	0.00, 0.50, 0.75, 1.00, 1.25	1.25
4-R		0.00, 0.15, 0.20, 0.25, 0.30	0.30
12-S		0.00, 0.10, 0.25, 0.50, 0.75, 1.00, 1.25, 1.50, 2.00, 2.50, 5.00	0.25
12-R		0.00, 0.010, 0.025, 0.050, 0.075, 0.10, 0.25, 0.50, 0.75, 1.00, 1.25, 1.50, 2.00, 2.50, 5.00	0.05
19-S		0.00, 0.10, 0.25, 0.50, 0.75	0.75
19-R		0.00, 0.025, 0.075, 0.10, 0.15	0.15
化合物 C		0.0, 1.0, 1.5, 2.0, 3.0, 4.0	3.0
化合物 D		0.00, 0.10, 0.25, 0.50, 0.75	0.5
32		0.00, 0.10, 0.25, 0.50, 0.75	0.5
35		0.00, 0.10, 0.25, 0.50, 0.75	0.25
39-S		0.00, 0.01, 0.025, 0.05, 0.075, 0.10, 0.25, 0.50, 0.75, 1.00, 1.25, 1.50, 2.00, 2.50, 5.00	1.25
47-R		0.00, 0.01, 0.025, 0.05, 0.075, 0.10, 0.25, 0.50, 0.75, 1.00, 1.25, 1.50, 2.00, 2.50, 5.00	0.1
ET-736		0.00, 0.10, 0.25, 0.50, 0.75	0.5
PM01183		0.00, 0.14, 0.18	0.18
iv, 靜脈內 Q7dx3，每週施用的三次累積劑量			

【0255】 實施例29-40 體內異種移植

雌性無胸腺nu/nu小鼠(Harlan Laboratories Models，S.L.Barcelona，Spain或Envigo，Spain)用於所有實驗中。將動物飼養在單獨通風的籠子Sealsafe® Plus，Techniplast S.P.A.)中，每籠最多10隻，在21-23°C和40-60%濕度下進行12小時明暗循環。允許小鼠自由獲得經輻照的標準齧齒類動物飲食(Tecklad 2914C)和無菌水。使動物適應至少5天，然後用腫瘤細胞懸浮液植入腫瘤。

細胞系

名稱	N° ATCC	N° ECCC*	物種	組織	特徵
HT1080	CCL-121	-	人類	結締	纖維肉瘤
MDA-MB-231	HTB-26	-	人類	乳房	乳腺癌
H460	HTB-177	-	人類	肺、胸腔積液	NSCLC
A2780	-	93112519	人類	卵巢	卵巢癌
HGC27	-	94042256	人類	胃	胃癌
H526	CRL-5811	-	人類	肺	SCLC
H82	HTB-175	-	人類	肺	SCLC
PC3	CLR-1435	-	人類	前列腺； 衍生自轉移性部位；骨骼	前列腺腺癌
DU145	HTB-81		人類	前列腺； 衍生自轉移性部位；腦部	前列腺癌
22Rv1	CRL-2505		人類	前列腺	前列腺癌
22Rv1	CRL-2505		人類	前列腺	前列腺癌

*歐洲收集的細胞培養物

將HT1080細胞在37°C下用5%CO₂體外維持在最低基礎培養基Eagle(MEME)(Sigma-Aldrich，Co)中。在4-6周齡時，每隻動物使用26G針頭和1cc注射器通過肌內注射於胃腸肌中被原位植入懸浮於不含血清和抗生素的培養基中的10x10⁶個HT1080細胞。

MDA-MB-231細胞在37°C、5%CO₂下被體外維持在Dulbecco改良Eagle培養基(Sigma-Aldrich，Co)中。在達到匯合時，培養細胞每3至5天傳代一次。在4-6周齡時，每隻動物被皮下植入(在右腹側使用26G針和1cc注射器)懸浮於0.05mL

的由50% Matrigel[®](Corning Incorporated Life Sciences)和50%不含血清或抗生素的培養基組成的溶液中的 7.5×10^6 個MDA-MB-231細胞。

H460細胞在37°C、5%CO₂下被體外維持在Dulbecco改良Eagle培養基(Sigma-Aldrich, Co)中。在達到匯合時，培養細胞每3至5天傳代一次。在4-6周齡時，每隻動物被皮下植入(在右腹側使用26G針和1cc注射器)懸浮於0.05mL的由50% Matrigel[®](Corning Incorporated Life Sciences)和50%不含血清或抗生素的培養基組成的溶液中的 5×10^6 個H460細胞。

A2780細胞在37°C、5%CO₂下被體外維持在RPMI-1640(Sigma-Aldrich, Co)中。在達到匯合時，培養細胞每3至5天傳代一次。在4-6周齡時，每隻動物被皮下植入(在右腹側使用26G針和1cc注射器)懸浮於0.05mL的由50% Matrigel[®](Corning Incorporated Life Sciences)和50%不含血清或抗生素的培養基組成的溶液中的 10×10^6 個A2780細胞。

HGC27細胞在37°C、5%CO₂下被體外維持在Iscove改良Dulbecco培養基(Sigma Aldrich, Co)中。在達到匯合時，培養細胞每3至5天傳代一次。在4-6周齡時，每隻動物被皮下植入(在右腹側使用26G針和1cc注射器)懸浮於0.05mL的由50% Matrigel[®](Corning Incorporated Life Sciences)和50%不含血清或抗生素的培養基組成的溶液中的 5×10^6 個HGC-27細胞。

H526細胞在37°C、5%CO₂下被體外維持在RPMI-1640培養基(Sigma-Aldrich, Co)中。H526細胞作為懸浮液生長，並且每2至3天，隨著細胞密度增加，通過添加新鮮培養基來維持。每週通過離心懸浮液重新建立培養物，隨後再懸浮於濃度為 1×10^5 細胞/ml的新鮮培養基中。在4-6周齡時，每隻動物被皮下植入(在右腹側使用26G針頭和1cc注射器)懸浮於0.05mL的由50% Matrigel[®](Corning Incorporated Life Sciences)和50%不含血清或抗生素的培養基組成的溶液中的 5×10^6 個H526細胞。

H82細胞在37°C、5%CO₂下被體外維持在RPMI-1640培養基(Sigma-Aldrich, Co)中。H82細胞作為懸浮液生長，並且每2至3天，隨著細胞密度增加，通過添加新鮮培養基來維持。每週通過離心懸浮液重新建立培養物，隨後再懸浮於濃度為 1×10^5 細胞/ml的新鮮培養基中。在4-6周齡時，動物被皮下植入(在右側腹側使用26G針和1cc注射器)懸浮於0.05mL的由50% Matrigel® (Corning Incorporated Life Sciences) 和50%不含血清或抗生素的培養基組成的溶液中的 5×10^6 個H82細胞。

PC3細胞在37°C、5%CO₂下被體外維持在RPMI-1640培養基(Sigma-Aldrich, Co)中。在達到匯合時，培養細胞每3至5天傳代一次。在4-6周齡時，每隻雌性無胸腺小鼠被皮下植入(在右側腹側使用26G針頭和1cc注射器)懸浮於0.05mL的由50% Matrigel®基質(Corning Incorporated Life Sciences) 和50%不含血清或抗生素的培養基組成的溶液中的 3×10^6 個PC3細胞。在該模型中，使用雌性動物代替雄性，因為PC-3生長不依賴於激素。

DU-145細胞在37°C、5%CO₂下被體外維持在RPMI-1640培養基(Sigma-Aldrich, Co)中。在達到匯合時，培養細胞每3至5天傳代一次。在4-6周齡時，每隻雄性無胸腺小鼠被皮下植入(在右側腹側使用26G針頭和1cc注射器)懸浮於0.05mL的由50% Matrigel®基質(Corning Incorporated Life Sciences) 和50%不含血清或抗生素的培養基組成的溶液中的 5×10^6 個DU-145細胞懸浮。

22Rv1細胞在37°C、5%CO₂下被體外維持在RPMI-1640培養基(Sigma-Aldrich, Co)中。在達到匯合後，培養細胞每3至5天傳代一次。在4-6周齡時，每隻雄性無胸腺小鼠被皮下植入(在右側腹側使用26G針頭和1cc注射器)懸浮於0.05mL的由50% Matrigel®基質(Corning Incorporated Life Sciences) 和50%不含血清或抗生素的培養基組成的溶液中的 5×10^6 個22Rv1細胞。

通過監測體重變化、全身毒性的臨床症狀以及注射部位局部損傷的證據來

評估治療耐受性。

在用HT1080細胞系的異種移植研究中：

- 通過使用數位卡尺(Fowler Sylvac , S235PAT)測定總直徑(腫瘤+支架)。從治療的第一天(0天)開始，每週測量2-3次總直徑和動物體重。
- 當總直徑達到約7.0-8.0mm的長度時，通過使用NewLab Oncology 軟體(版本2.25.06.00)，基於體重和腫瘤測量將小鼠隨機分配到治療組和對照組(N=8-10/組)中。
- 治療組中的總直徑(腫瘤+支架)中值與對照組中的總直徑(腫瘤+支架)中值的比較用於評價抗腫瘤效力。
- 當它們的總支架直徑都達到大約18mm時，對動物實施安樂死。

在用其他細胞系進行的異種移植研究中：

- 使用等式 $(a \cdot b^2)/2$ 計算腫瘤體積，其中通過使用數位卡尺(Fowler Sylvac , S235PAT)測量以mm計的a:長度(最長直徑)和b:寬度(最短直徑)。從治療的第一天開始，每週記錄2-3次腫瘤尺寸和體重。
 - 當腫瘤達到大約將 $150-250\text{mm}^3$ ，使用NewLab Oncology軟體(版本2.25.06.00)，基於體重和腫瘤測量，將帶瘤動物(N=8-10/組)隨機分配到治療組中。
 - 使用治療組和對照組的腫瘤體積中值之間的比較來評價抗腫瘤效力。
 - 當腫瘤達到大約 2000mm^3 和/或觀察到嚴重壞死時，對動物實施安樂死。
- 產生> 20%致死率和/或20%淨體重減輕的治療被認為是有毒性的。

表和圖匯總了從完整的實驗組獲得的資料，即保持動物初始數目的那些組，n=8-10。然而，一旦由於腫瘤長度> 18mm或腫瘤尺寸> 2000mm^3 而犧牲第一隻動物後，實驗組將被認為是不完整的。因此，在犧牲日和之後產生的資料將不會被示出(即不在表格中，也不在圖中)。

【0256】 實施例29 確定4-S和12-S在幾種異種移植模型中的作用的體內研究

以凍乾產品的凍乾小瓶的形式提供**4-S**、**12-S**和化合物**C**。將每個小瓶用水重構至0.5mg/mL的濃度以用於輸注。用5%右旋糖溶液進行進一步稀釋至劑量製劑濃度以用於注射。**4-S**、**12-S**和化合物**C**的施用劑量分別為1.25mg/kg、0.25mg/kg和3.0mg/kg。

以凍乾餅的形式提供安慰劑，其含有100mg蔗糖+磷酸二氫鉀6.8mg +磷酸適量，pH 3.8-4.5，用水重構用於輸注。

在這些實驗中，只要有可能，在第0、7和14天，每週一次靜脈內施用**4-S**、**12-S**和化合物**C**以及安慰劑，連續3周。

實施例29a 確定4-S和12-S在人纖維肉瘤異種移植物中的作用的體內研究

本研究的目的是通過使用人肉瘤的異種移植模型來比較**4-S**和**12-S**的抗腫瘤活性與化合物**C**的抗腫瘤活性。

本研究使用的腫瘤模型是HT1080細胞系。

表12報告了用安慰劑、化合物**C**、**4-S**以及**12-S**治療的小鼠中HT1080腫瘤的總直徑(腫瘤+支架)評估。這些結果也顯示在圖1中。

表12

天數	總直徑 (腫瘤+支架) (mm)			
	對照	化合物 C	4-S	12-S
0.0	7.5	7.5	7.5	7.5
2.0	9.4	8.8	7.7	8.2
5.0	11.4	9.0	8.3	8.6
7.0	12.1	9.6	8.8	9.5
9.0	13.2	10.2	8.4	10.0
12.0	14.5	10.2	8.4	11.2
14.0	15.2	11.2	9.6	11.7
16.0	15.9	12.4	10.0	12.7
19.0	18.0	13.3	10.4	13.5

天數	總直徑 (腫瘤+支架) (mm)			
	對照	化合物 C	4-S	12-S
21.0		15.2	12.1	14.4
23.0		18.0	12.7	16.5
27.0			13.5	15.2
30.0			15.6	16.4
33.0			18.0	

實施例29b 確定**4-S**和**12-S**在人乳腺異種移植植物中的作用的體內研究。

本研究的目的是通過使用人乳腺癌的異種移植模型來比較**4-S**和**12-S**的抗腫瘤活性與化合物**C**的抗腫瘤活性。本研究使用的腫瘤模型是MDA-MB-231細胞系。

表13報告了用安慰劑、化合物**C**、**4-S**和**12-S**治療的小鼠中MDA-MB-231腫瘤的中值腫瘤體積評估。這些結果也顯示在圖2中。

表13

天數	腫瘤體積中值 (mm ³)			
	對照	化合物 C	4-S	12-S
0.0	149.4	149.4	150.6	150.2
2.0	240.0	217.1	197.3	229.9
5.0	325.1	281.3	250.9	290.5
7.0	407.8	338.6	265.0	398.2
9.0	514.8	385.1	272.5	508.9
12.0	648.1	400.4	270.6	602.5
14.0	799.0	436.9	281.3	751.0
16.0	1002.5	585.7	293.6	977.7
19.0	1233.9	774.7	322.1	1252.6
21.0	1539.1	965.9	324.4	1560.7
23.0	2006.5	1215.2	326.6	2005.9
26.0	2027.7	1503.2	398.8	2066.2
28.0		1785.3	501.8	
30.0		2037.1	654.8	
33.0			856.7	
35.0			1147.1	
37.0			1635.9	

實施例29c 確定**4-S**和**12-S**在人肺腫瘤異種移植物中的作用的體內研究。

本研究的目的是通過使用三種不同的人肺癌異種移植模型，比較**4-S**和**12-S**的抗腫瘤活性與化合物**C**的抗腫瘤活性。這些模型對應於非小細胞肺癌(H-460細胞系)和小細胞肺癌(H526和H82細胞系)。

表14報告了用安慰劑，化合物**C**、**4-S**和**12-S**治療的小鼠中H460腫瘤的中值腫瘤體積評估。這些結果也顯示在圖3中。

表14

天數	腫瘤體積中值 (mm ³)			
	對照	化合物 C	4-S	12-S
0.0	187.4	186.1	185.9	186.0
2.0	577.5	395.4	310.9	460.5
5.0	1352.0	665.9	634.6	922.4
7.0	1642.9	929.5	959.1	1252.1
9.0	2025.0	1063.7	1064.9	1409.4
12.0		1436.5	1421.0	1531.7
14.0		2025.0	1845.5	2025.0
16.0		2025.0	2025.0	

表15報告了用安慰劑、化合物**C**、**4-S**和**12-S**治療的小鼠中H526腫瘤的中值腫瘤體積評估。這些結果也顯示在圖4中。

表15

天數	腫瘤體積中值 (mm ³)			
	對照	化合物 C	4-S	12-S
0.0	217.2	217.9	211.8	212.7
2.0	410.7	262.4	279.0	412.7
4.0	778.5	108.3	98.8	637.9
7.0	1083.2	129.8	56.7	968.5
9.0	1371.0	85.9	62.5	1250.3
11.0	1782.0	52.3	32.0	1568.0
14.0	2025.0	54.1	18.0	2025.0
16.0		47.3	32.0	
21.0		4.0	4.0	
28.0		4.0	4.0	
35.0		4.0	4.0	

天數	腫瘤體積中值 (mm ³)			
	對照	化合物 C	4-S	12-S
42.0		62.5	4.0	
49.0		53.5	4.0	

表16報告了用安慰劑、化合物C、4-S和12-S治療的小鼠中H82腫瘤的中值腫瘤體積評估。這些結果也顯示在圖5中。

表16

天數	腫瘤體積中值 (mm ³)			
	對照	化合物 C	4-S	12-S
0.0	171.6	170.5	168.3	174.0
2.0	439.4	265.3	215.2	360.1
5.0	1024.7	488.7	253.6	899.7
7.0	1422.0	760.0	341.4	1398.6
9.0	1923.8	899.5	349.4	1847.6
12.0	2025.0	1038.5	436.4	2089.7
14.0		1213.4	516.0	
16.0		1256.4	521.8	
19.0		1741.5	560.9	
21.0		1878.8	627.7	
23.0		2057.0	690.9	
26.0			953.4	
28.0			847.1	
30.0			1067.5	
33.0			1200.6	
35.0			1257.7	
37.0			1497.7	
41.0			2014.2	

實施例29d 確定4-S和12-S在人卵巢腫瘤異種移植物中的作用的體內研究

本研究的目的是通過使用人卵巢癌的異種移植模型來比較4-S和12-S的抗腫瘤活性與化合物C的抗腫瘤活性。

本研究使用的腫瘤模型是A2780。

表17報告了用安慰劑，化合物C、4-S和12-S治療的小鼠中A2780腫瘤的體積評估。這些結果也顯示在圖6中。

表17

天數	腫瘤體積中值 (mm ³)			
	對照	化合物 C	4-S	12-S
0.0	169.5	169.6	168.3	168.5
2.0	317.5	206.3	150.6	262.1
5.0	758.9	372.7	175.9	628.6
7.0	1351.9	607.6	317.7	976.3
9.0	1675.8	696.2	281.9	1387.5
12.0	2025.0	855.6	372.1	1666.0
14.0		1293.9	709.2	2025.0
16.0		1683.5	870.9	
19.0		2137.5	1235.4	
21.0			1453.3	
23.0			1666.0	
26.0			2025.0	

實施例29e 確定**4-S**和**12-S**在人胃腫瘤異種移植物中的作用的體內研究。

本研究的目的是通過使用人胃癌的異種移植模型來比較**4-S**和**12-S**的抗腫瘤活性與化合物**C**的抗腫瘤活性。本研究使用的腫瘤模型是HGC27。

表18報導了用安慰劑、化合物**C**、**4-S**和**12-S**治療的小鼠中HGC27腫瘤的腫瘤體積生長。這些結果也顯示在圖7中。

表18

天數	腫瘤體積中值(mm ³)			
	對照	化合物 C	4-S	12-S
0.0	200.7	195.0	194.8	196.6
2.0	429.0	391.0	358.6	411.9
5.0	835.5	578.6	515.3	834.1
7.0	1256.5	708.2	589.2	1176.6
9.0	1602.2	937.7	779.4	1531.6
12.0	2040.7	1169.5	980.8	2030.2
14.0		1496.8	1153.3	
16.0		1690.6	1346.2	
19.0		2004.0	1643.4	
21.0			2004.7	

【0257】 實施例30 確定4-R在幾種異種移植模型中的作用的體內研究

以凍乾小瓶的形式提供**4-R**。用水重構**4-R**餅至0.5mg/mL的濃度以用於輸注。將**4-R**儲備溶液在5%葡萄糖溶液中進一步稀釋至施用製劑濃度以用於注射。**4-R**施用劑量為0.30mg/kg。

化合物**D**以藥物小瓶的形式提供。首先通過在DMSO中完全溶解然後加入Kolliphor ELP(BASF)/無水乙醇(1:1, v/v)至0.8mg/mL的濃度重構每個小瓶。用乳酸鹽緩衝溶液(pH = 4.0)進一步稀釋至施用製劑濃度。化合物**D**施用劑量為0.5mg/kg。

PM01183以小瓶凍乾產品的形式提供。將每個小瓶用水重構至0.2mg/mL的濃度以用於輸注。用5%葡萄糖或0.9%氯化鈉溶液進一步稀釋至施用製劑濃度以用於注射。施用劑量為0.18mg/kg。

安慰劑以凍乾餅的形式提供，其含有100mg蔗糖+磷酸二氫鉀6.8mg +磷酸適量，pH3.8-4.5，用水重構用於輸注。

在這些實驗中，只要有可能，在第0，7和14天，每週一次靜脈內施用**4-R**、化合物**D**和**PM01183**以及安慰劑，連續3周。

實施例30a 確定4-R在人纖維肉瘤異種移植物中的作用的體內研究

本研究的目的是通過使用人肉瘤的異種移植模型比較**4-R**和化合物**D**的抗腫瘤活性與**PM01183**的抗腫瘤活性。

本研究使用的腫瘤模型是HT1080細胞系。

表19報告了用安慰劑、**PM01183**和**4-R**治療的小鼠中HT1080腫瘤的總直徑(腫瘤+支架)評估。這些結果也顯示在圖8中。

表19

天數	總直徑 (腫瘤+支架) (mm)		
	對照	PM01183	4-R
0	8.1	8.1	8.1
2	11.2	9.7	8.6
7	13.6	11.2	8.7
9	15.2	12.3	9.0
14	16.9	14.6	9.3
18	18.1	15.6	10.3
21		15.1	11.5
23		16.3	13.3
25		18.0	15.8
28			18.0

表20報告了用安慰劑、PM01183和化合物D治療的小鼠中HT1080腫瘤的總直徑(腫瘤+支架)評價。這些結果也顯示在圖9中。

表20

天數	總直徑 (腫瘤+支架) (mm)		
	對照	PM01183	化合物 D
0	7.8	7.7	7.7
2	11.0	9.2	9.5
5	14.0	9.8	8.8
7	15.0	12.2	8.7
9	18.0	12.6	9.4
12		13.1	9.4
14		14.6	10.1
16		14.5	10.9
19		15.0	11.2
21		18.0	12.1
23			13.0
26			15.0
28			18.0

實施例30b 確定4-R在人乳腺異種移植物中的作用的體內研究。

本研究的目的是通過使用人乳腺癌的異種移植模型來比較4-R和化合物D的

抗腫瘤活性與**PM01183**的抗腫瘤活性。

本研究使用的腫瘤模型是MDA-MB-231細胞系。

表21報告了用安慰劑、**PM01183**和**4-R**治療的小鼠中MDA-MB-231腫瘤的中值腫瘤體積評估。這些結果也顯示在圖10中。

表21

天數	腫瘤體積中值 (mm ³)		
	對照	PM01183	4-R
0	130.6	129.3	129.3
7	230.7	189.0	151.9
14	422.2	230.1	164.1
21	687.7	305.9	136.8
28	1114.9	535.8	195.9
35	1555.3	819.7	294.2
42	2138.5	962.7	494.4
49		1301.3	843.8
52		2199.4	1042.5

表22報告了用安慰劑、**PM01183**和化合物**D**治療的小鼠中MDA-MB-231腫瘤的體積評估。這些結果也顯示在圖11中。

表22

天數	腫瘤體積中值 (mm ³)		
	對照	PM01183	化合物 D
0	129.2	129.6	129.5
7	284.0	185.9	147.9
14	564.3	290.8	186.4
21	686.0	337.9	136.5
28	1068.6	507.4	290.7
35	1359.4	796.1	431.7

天數	腫瘤體積中值 (mm³)		
	對照	PM01183	化合物 D
42	1533.7	1062.5	770.1
49	1653.1	1416.3	970.0
56	2029.3	1673.3	1461.9
63	2060.8	1811.9	1526.4

實施例30c 確定**4-R**在人肺腫瘤異種移植植物中的作用的體內研究。

本研究的目的是通過使用人肺癌的異種移植模型來比較**4-R**和化合物**D**的抗腫瘤活性與**PM01183**的抗腫瘤活性。

本研究使用的腫瘤模型是H-460細胞系。

表23報導了用安慰劑、**PM01183**和**4-R**治療的小鼠中H460腫瘤的體積評估。這些結果也顯示在圖12中。

表23

天數	腫瘤體積中值 (mm³)		
	對照	PM01183	4-R
0	156.2	156.7	155.5
2	290.9	227.3	223.3
7	1323.8	940.4	737.8
9	1816.9	1210.3	861.0
11	2120.9	1433.8	1102.9
14		1529.5	1638.0
16			2028.6

表24報告了用安慰劑、PM01183和化合物D治療的小鼠中H460腫瘤的體積評估。這些結果也顯示在圖13中。

表24

天數	腫瘤體積中值 (mm ³)		
	對照	PM01183	化合物 D
0	205.2	204.5	203.4
2	508.0	418.1	367.3
7	1355.8	1004.0	792.0
9	1682.1	1211.3	854.6
12	1938.6	1515.4	1026.7
14	2275.9	1633.3	1175.8
16		1723.9	1322.1
19		2112.3	1581.1
21		2409.4	1789.3
23			1966.5
26			2080.7

【0258】 實施例30d 確定4-R在人卵巢腫瘤異種移植植物中的作用的體內研究。

該研究的目的是通過使用人卵巢癌的異種移植模型來比較4-R和化合物D的抗腫瘤活性與PM01183的抗腫瘤活性。

本研究中使用的腫瘤模型是A2780。

表25報告了用安慰劑、PM01183和4-R治療的小鼠中A2780腫瘤的體積評估。這些結果也顯示在圖14中。

表25

天數	腫瘤體積中值 (mm ³)		
	對照	PM01183	4-R
0	172.8	175.5	175.2
5	896.6	671.2	611.4
7	1415.3	1048.9	1036.5
12	2205.3	2020.3	1992.0
14			2165.3

表26報告了用安慰劑、PM01183和化合物D治療的小鼠中A2780腫瘤的體積評估。這些結果也顯示在圖15中。

表26

天數	腫瘤體積中值 (mm ³)		
	對照	PM01183	化合物 D
0	189.4	191.2	190.1
3	588.5	454.5	319.6
5	1086.0	772.1	514.4
7	1428.6	1161.5	897.4
10	2077.1	1615.6	1239.8
12	2163.1	1703.0	1656.2
14		2029.3	1951.7
17			2121.7
19			2068.6

實施例30e 確定4-R在人胃腫瘤異種移植物中的作用的體內研究

本研究的目的是通過使用人胃癌的異種移植模型來比較4-R和化合物D的抗腫瘤活性與PM01183的抗腫瘤活性。

本研究使用的腫瘤模型是HGC27。

表27報導了用安慰劑、PM01183和4-R治療的小鼠中HGC27腫瘤的腫瘤體積生長。這些結果也顯示在圖16中。

表27

天數	腫瘤體積中值 (mm ³)		
	對照	PM01183	4-R
0	174.6	171.6	173.0
2	319.1	317.5	266.8
5	632.5	404.0	370.7
7	1046.0	485.7	418.5
9	1359.1	604.6	627.8
12	1863.8	760.8	713.5
14	2115.0	789.6	837.0
16		719.5	867.1
19		895.9	1040.2
21		1051.3	1229.8
26		1901.2	1784.5
28		2028.9	2073.6

表28報告了用安慰劑、PM01183和化合物D治療的小鼠中HGC27腫瘤的腫瘤體積生長。這些結果也顯示在圖17中。

表28

天數	腫瘤體積中值 (mm ³)		
	對照	PM01183	化合物 D
0	142.3	169.5	157.4
2	286.5	372.4	327.6
5	527.7	474.1	439.6
7	821.4	571.8	418.7
9	1130.9	787.9	567.9
12	1547.8	951.1	537.0
14	1868.5	1064.4	654.6
16	1887.0	1346.1	672.4
19	2162.3	1691.8	843.0
21		1920.0	842.7
23		2011.4	963.7

天數	腫瘤體積中值 (mm ³)		
	對照	PM01183	化合物 D
26		2102.2	1203.3
28			1589.7
30			1777.6
33			2146.2

【0259】 實施例31 確定12-R在幾種異種移植模型中的作用的體內研究

12-R以凍乾小瓶的形式提供。將12-R濾餅用水重構至0.5mg / mL的濃度以用於輸注。將12-R儲備溶液在5%葡萄糖溶液中進一步稀釋至施用製劑濃度以用於注射。12-R施用劑量為0.05 mg/kg。

化合物D以藥物小瓶的形式提供。首先通過在DMSO中完全溶解然後加入Kolliphor ELP(BASF)/無水乙醇(1:1，v/v)至0.8mg/mL的濃度重構每個小瓶。用乳酸鹽緩衝溶液(pH = 4.0)進一步稀釋至施用製劑濃度。化合物D施用劑量為0.5mg/kg。

安慰劑以凍乾餅的形式提供，其含有100mg蔗糖+磷酸二氫鉀6.8mg +磷酸適量，pH 3.8-4.5，用水重構用於輸注。

在這些實驗中，只要有可能，在第0、7和14天每週靜脈內施用一次12-R、化合物D以及安慰劑，連續3周。

實施例31a 確定12-R在人纖維肉瘤異種移植物中的作用的體內研究。

該研究的目的是通過使用人肉瘤的異種移植模型來比較12-R的抗腫瘤活性和化合物D的抗腫瘤活性。

本研究中使用的腫瘤模型是HT1080細胞系。

表29報告了用安慰劑、化合物D和12-R處理的小鼠中HT1080腫瘤的總直徑(腫瘤+支架)評估。這些結果也顯示在圖18中。

表29

天數	總直徑 (腫瘤+支架) (mm)		
	對照	化合物 D	12-R
0.0	7.5	7.5	7.5
2.0	9.4	8.2	8.9
5.0	11.4	7.5	8.8
7.0	12.1	7.4	9.5
9.0	13.2	8.1	9.5
12.0	14.5	7.9	11.0
14.0	15.2	7.7	11.7
16.0	15.9	8.8	12.9
19.0	18.0	10.2	13.5
21.0		11.2	15.5
23.0		12.2	18.0
27.0		13.2	
30.0		14.6	
33.0		16.3	
35.0		18.0	

實施例31b 確定**12-R**在人乳腺異種移植物中的作用的體內研究。

本研究的目的是通過使用人乳腺癌的異種移植模型來比較**12-R**的抗腫瘤活性和化合物**D**的抗腫瘤活性。

本研究使用的腫瘤模型是MDA-MB-231細胞系。

表30報告了用安慰劑、化合物**D**和**12-R**治療的小鼠中MDA-MB-231腫瘤的中值腫瘤體積評估。這些結果也顯示在圖19中。

表30

天數	腫瘤體積中值 (mm ³)		
	對照	化合物 D	12-R
0.0	149.4	149.6	149.8
2.0	240.0	217.2	223.0
5.0	325.1	284.5	296.1
7.0	407.8	310.0	378.3
9.0	514.8	325.5	472.7
12.0	648.1	268.4	609.9
14.0	799.0	237.7	782.5
16.0	1002.5	261.2	972.4
19.0	1233.9	251.3	1211.0

天數	腫瘤體積中值 (mm³)		
	對照	化合物 D	12-R
21.0	1539.1	219.9	1463.4
23.0	2006.5	221.8	1756.5
26.0	2027.7	245.5	2028.6
28.0		320.3	
30.0		401.6	
33.0		545.8	
35.0		629.2	
37.0		670.7	
40.0		669.9	
42.0		696.3	
44.0		798.1	
47.0		857.7	

實施例31c 確定12-R在人肺腫瘤異種移植物中的作用的體內研究。

研究的目的是通過使用三種不同的人肺癌異種移植模型來比較**12-R**的抗腫瘤活性和化合物**D**的抗腫瘤活性。這些模型對應於非小細胞肺癌(H460細胞系)和小細胞肺癌(H526和H82細胞系)。

表31報告了用安慰劑、化合物**D**和**12-R**處理的小鼠中H460腫瘤的體積評估。這些結果也顯示在圖20中。

表31

天數	腫瘤體積中值 (mm³)		
	對照	化合物 D	12-R
0.0	187.4	187.2	187.0
2.0	577.5	329.7	410.7
5.0	1352.0	559.4	796.7
7.0	1642.9	756.5	1167.9
9.0	2025.0	971.9	1360.3

天數	腫瘤體積中值 (mm³)		
	對照	化合物 D	12-R
12.0		1370.9	1666.0
14.0		1626.8	2025.0
16.0		2025.0	

表32報告了用安慰劑、化合物D和12-R治療的小鼠中H526腫瘤的中值腫瘤體積評估。結果也顯示在圖21中。

表32

天數	腫瘤體積中值 (mm³)		
	對照	化合物 D	12-R
0.0	217.20	216.1	214.20
2.0	410.70	240.9	404.50
4.0	778.50	99.3	680.50
7.0	1083.20	56.7	995.20
9.0	1371.00	62.5	1290.50
11.0	1782.00	62.5	1568.00
14.0	2025.00	32.0	2025.00
16.0		4.0	
21.0		4.0	
28.0		4.0	
35.0		4.0	
42.0		4.0	
49.0		4.0	

表33報告了用安慰劑、化合物D和12-R治療的小鼠中H82腫瘤的中值腫瘤體積評估。結果也顯示在圖22中。

表33

天數	腫瘤體積中值 (mm³)		
	對照	化合物 D	12-R
0.0	171.60	169.4	170.50
2.0	439.40	340.6	381.40

天數	腫瘤體積中值 (mm³)		
	對照	化合物 D	12-R
5.0	1024.70	443.3	793.20
7.0	1422.00	496.2	1187.20
9.0	1923.80	614.1	1699.30
12.0	2025.00	665.5	2125.60
14.0		1041.6	
16.0		1151.2	
19.0		1516.7	
21.0		1748.0	

實施例31d 確定**12-R**在人卵巢腫瘤異種移植物中的作用的體內研究。

該研究的目的是通過使用人卵巢癌的異種移植模型來比較**12-R**的抗腫瘤活性和化合物**D**的抗腫瘤活性。

本研究中使用的腫瘤模型是A2780。

表34報告了用安慰劑、化合物**D**和**12-R**治療的小鼠中A2780腫瘤的體積評估。這些結果也顯示在圖23中。

表34

天數	腫瘤體積中值 (mm³)		
	對照	化合物 D	12-R
0.0	169.5	168.8	169.6
2.0	317.5	225.7	302.8
5.0	758.9	256.6	786.5
7.0	1351.9	473.8	1113.3
9.0	1675.8	633.6	1490.6
12.0	2025.0	822.8	2025.00
14.0		1129.3	2025.00
16.0		1198.6	
19.0		1649.6	
21.0		2025.0	

實施例31e 確定**12-R**在人胃腫瘤異種移植物中的作用的體內研究。

本研究的目的是通過使用人胃癌的異種移植模型來比較**12-R**的抗腫瘤活性和化合物**D**的抗腫瘤活性。

本研究使用的腫瘤模型是HGC27。

表35報導了用安慰劑、化合物**D**和**12-R**治療的小鼠中HGC27腫瘤的腫瘤體積生長。這些結果也顯示在圖24中。

表35

天數	腫瘤體積中值 (mm ³)		
	對照	化合物 D	12-R
0.0	200.7	194.0	193.3
2.0	429.0	324.2	413.3
5.0	835.5	561.6	809.1
7.0	1256.5	504.2	1261.5
9.0	1602.2	584.2	1589.5
12.0	2040.7	767.7	2017.9
14.0		1056.8	2034.9
16.0		1440.2	
19.0		1717.9	
21.0		2043.4	

【0260】 實施例32 確定**19-S**在幾種異種移植模型中的作用的體內研究。

19-S以凍乾小瓶的形式提供。將**19-S**濾餅用水重構至0.5mg/mL的濃度以用於輸注。將**19-S**儲備溶液在5%葡萄糖溶液中進一步稀釋至施用製劑濃度以用於注射。**19-S**施用劑量為0.75mg/kg。

PM01183以小瓶凍乾產品的形式提供。將每個小瓶用水重構至0.2mg/mL的濃度以用於輸注。將**PM01183**儲備溶液在5%葡萄糖溶液中進一步稀釋至施用製劑濃度以用於注射。施用劑量為0.18mg/kg。

安慰劑以凍乾餅的形式提供，其含有100mg蔗糖+磷酸二氫鉀6.8mg +磷酸適量，pH 3.8-4.5，用水重構用於輸注。

在這些實驗中，只要有可能，在第0、7和14天，每週一次靜脈內施用**19-S**和**PM01183**以及安慰劑，連續3周。

實施例32a 確定**19-S**在人纖維肉瘤異種移植物中的作用的體內研究。

本研究的目的是通過使用人類肉瘤的異種移植模型來比較**19-S**和**PM01183**的抗腫瘤活性。

本研究使用的腫瘤模型是HT1080細胞系。

表36報告了用安慰劑、**PM01183**和**19-S**治療的小鼠中HT1080腫瘤的總直徑(腫瘤+支架)評估。這些結果也顯示在圖25中。

表36

天數	總直徑 (腫瘤+支架) (mm)		
	對照	PM01183	19-S
0	8.4	8.4	8.2
2	10.9	9.8	8.4
5	14.8	9.7	7.8
7	15.9	11.4	9.5
9	18.0	12.7	9.9
12		13.7	10.7
14		14.6	11.3
16		15.5	11.9
19		15.6	13.4
21		18.0	14.4
23			18.0

實施例32b 確定**19-S**在人乳腺癌異種移植物中的作用的體內研究。

本研究的目的是通過使用人乳腺癌的異種移植模型來比較**19-S**和**PM01183**的抗腫瘤活性。

本研究使用的腫瘤模型是MDA-MB-231細胞系。

表37報告了用安慰劑、**PM01183**和**19-S**治療的小鼠中MDA-MB-231腫瘤的中值腫瘤體積評估。這些結果也顯示在圖26中。

表37

天數	腫瘤體積中值 (mm ³)		
	對照	PM01183	19-S
0	132.6	134.3	133.6
4	194.1	177.2	157.2

天數	腫瘤體積中值 (mm ³)		
	對照	PM01183	19-S
7	248.2	186.3	142.6
11	377.6	250.7	133.9
14	461.3	266.1	117.3
18	679.2	327.7	79.3
21	753.2	391.0	89.2
25	909.2	493.1	120.6
28	1090.7	627.3	144.4
32	1433.4	789.0	246.1
36	1887.5	1022.0	419.3
39	1785.2	1294.2	593.7
42	2081.5	1643.3	945.9
46	2137.5	1658.9	985.3
49		1938.0	1211.5
53			1324.3
56			1703.9
60			1793.3
63			1603.0
70			2324.2

實施例32c 確定**19-S**在人肺癌異種移植植物中的作用的體內研究。

本研究的目的是通過使用人肺癌的異種移植模型來比較**19-S**和**PM01183**的抗腫瘤活性。

本研究中使用的腫瘤模型是H-460細胞系。

表38報告了用安慰劑、**PM01183**和**19-S**治療的小鼠中H-460腫瘤的中值腫瘤體積評估。這些結果也顯示在圖27中。

表38

天數	腫瘤體積中值 (mm ³)		
	對照	PM01183	19-S
0	197.0	196.3	196.9
2	529.5	457.0	364.0
4	1057.4	861.5	624.9
7	1582.5	1280.2	966.5
9	2094.8	1424.9	1078.2
11		1969.9	1449.0
14			1761.5

實施例32d 確定**19-S**在人卵巢腫瘤異種移植植物中的作用的體內研究。

本研究的目的是通過使用人卵巢癌的異種移植模型來比較**19-S**和**PM01183**

的抗腫瘤活性。

本研究中使用的腫瘤模型是A2780。

表39報告了用安慰劑、**PM01183**和**19-S**治療的小鼠中A2780腫瘤的中值腫瘤體積評估。這些結果也顯示在圖28中。

表39

天數	腫瘤體積中值 (mm ³)		
	對照	PM01183	19-S
0	163.4	163.6	164.4
2	287.1	235.5	187.9
4	568.7	463.2	205.4
7	1211.3	986.3	513.6
9	1633.7	1451.4	650.6
11	2047.8	2062	659.8
14			1236.2
18			1575.9
23			1895.7
25			2177.0

實施例32e 確定**19-S**在人胃腫瘤異種移植物中的作用的體內研究。

本研究的目的是通過使用人胃癌的異種移植模型來比較**PM01183**和**19-S**的抗腫瘤活性。

本研究中使用的腫瘤模型是HGC27。

表40報告了用安慰劑、**PM01183**和**19-S**治療的小鼠中HGC27腫瘤的中值腫瘤體積評估。這些結果也顯示在圖29中。

表40

天數	腫瘤體積中值 (mm ³)		
	對照	PM01183	19-S
0	178.3	177.6	181.5
2	409	395.6	404.6
5	907.4	572.4	600.3
7	1283.6	766.6	660.3
9	1664	950.7	787.5

天數	腫瘤體積中值 (mm ³)		
	對照	PM01183	19-S
14	2102.8	1199.4	864.4
16		1353.1	882.4
19		1294.3	925.2
21		1335.1	893.6
23		1320.3	874.4
26		1364.5	932.1
30		1671.9	1547.8
33		2009.2	2020.4

【0261】 實施例33 確定19-R在幾種異種移植模型中的作用的體內研究

19-R以凍乾小瓶的形式提供。將**19-R**濾餅用水重構至0.5mg/mL的濃度以用於輸注。將**19-R**儲備溶液在5%葡萄糖溶液中進一步稀釋至施用製劑濃度以用於注射。**19-R**施用劑量為0.15mg/kg。

PM01183以小瓶凍乾產品的形式提供。將每個小瓶用水重構至0.2mg/mL的濃度以用於輸注。將**PM01183**儲備溶液在5%葡萄糖溶液中進一步稀釋至施用製劑濃度以用於注射。施用劑量為0.18mg/kg。

安慰劑以凍乾餅的形式提供，其含有100mg蔗糖+磷酸二氫鉀6.8mg +磷酸適量，pH 3.8-4.5，用水重構用於輸注。

在這些實驗中，只要有可能，在第0、7和14天，每週一次靜脈內施用**19-R**和**PM01183**以及安慰劑，連續3周。

實施例33a 確定19-R在人纖維肉瘤異種移植物中的作用的體內研究。

本研究的目的是通過使用人類肉瘤的異種移植模型來比較**19-R**的抗腫瘤活性與**PM01183**的抗腫瘤活性。

本研究中使用的腫瘤模型是HT1080細胞系。

表41報告了用安慰劑、**PM01183**和**19-R**治療的小鼠中HT-1080腫瘤的總直徑(腫瘤+支架)評估。這些結果也顯示在圖30中。

表41

天數	總直徑 (腫瘤+支架) (mm)		
	對照	PM01183	19-R
0	8.4	8.4	8.3
2	10.9	9.8	9.4
5	14.8	9.7	8.0
7	15.9	11.4	7.2
9	18.0	12.7	7.8
12		13.7	7.8
14		14.6	8.4
16		15.5	8.2
19		15.6	11.3
21		18.0	12.2
23			13.3
26			15.2
28			18.0

實施例33b 確定**19-R**在人乳腺癌異種移植物中的作用的體內研究。

本研究的目的是通過使用人乳腺癌的異種移植模型來比較**19-R**的抗腫瘤活性與**PM01183**的抗腫瘤活性。

本研究使用的腫瘤模型是MDA-MB-231細胞系。

表42報告了用安慰劑、**PM01183**和**19-R**治療的小鼠中MDA-MB-231腫瘤的中值腫瘤體積評估。這些結果也顯示在圖31中。

表42

天數	腫瘤體積中值 (mm ³)		
	對照	PM01183	19-R
0	132.6	134.3	132.5
4	194.1	177.2	189.3
7	248.2	186.3	151.9
11	377.6	250.7	167.5
14	461.3	266.1	152.6
18	679.2	327.7	162.2
21	753.2	391.0	201.2
25	909.2	493.1	208.5
28	1090.7	627.3	274.8
32	1433.4	789.0	355.8
36	1887.5	1022.0	513.8
39	1785.2	1294.2	793.7
42	2081.5	1643.3	1012.2
46	2137.5	1658.9	1188.5
49		1938.0	1380.7
53			1568.0
56			1862.6

天數	腫瘤體積中值 (mm ³)		
	對照	PM01183	19-R
60			2129.4

實施例33c 確定**19-R**在人肺腫瘤異種移植植物中的作用的體內研究。

研究的目的是通過使用人肺癌的異種移植模型來比較**19-R**的抗腫瘤活性與**PM01183**的抗腫瘤活性。

本研究使用的腫瘤模型是H-460細胞系。

表43報告了用安慰劑、**PM01183**和**19-R**治療的小鼠中H460腫瘤的中值腫瘤體積評估。這些結果也顯示在圖32中。

表43

天數	腫瘤體積中值 (mm ³)		
	對照	PM01183	19-R
0	197.0	196.3	196.8
2	529.5	457.0	418.7
4	1057.4	861.5	697.2
7	1582.5	1280.2	911.7
9	2094.8	1424.9	1111.5
11		1969.9	1281.3
14			1478.7
16			1594.0

實施例33d 確定**19-R**在人卵巢腫瘤異種移植植物中的作用的體內研究。

本研究的目的是通過使用人卵巢癌的異種移植模型來比較**19-R**的抗腫瘤活性和**PM01183**的抗腫瘤活性。

本研究使用的腫瘤模型是A2780。

表44報告了用安慰劑、**PM01183**和**19-R**治療的小鼠中A2780腫瘤的中值腫瘤體積評估。這些結果也顯示在圖33中。

表44

天數	腫瘤體積中值 (mm ³)		
	對照	PM01183	19-R
0	163.4	163.6	162.8
2	287.1	236.5	212.9
4	568.7	463.2	368.5
7	1211.3	986.3	841.3
9	1633.7	1451.4	1138.9
11	2047.8	2062.0	1519.9
14			2056.0

實施例33e 確定**19-R**在人胃腫瘤異種移植物中的作用發體內研究。

本研究的目的是通過使用人胃癌的異種移植模型來比較**19-R**的抗腫瘤活性與**PM01183**的抗腫瘤活性。

本研究中使用的腫瘤模型是HGC27。

表45報告了用安慰劑、**PM01183**和**19-R**治療的小鼠中HGC-27腫瘤的中值腫瘤體積評估。這些結果也顯示在圖34中。

表45

天數	腫瘤體積中值 (mm ³)		
	對照	PM01183	19-R
0	178.3	177.6	182.0
2	409.0	395.6	414.9
5	907.4	572.4	735.0
7	1283.6	766.6	901.2
9	1664.0	950.7	1048.1
14	2102.8	1199.4	1293.9
16		1353.1	1488.8
19		1294.3	1668.3
21		1335.1	1845.0
23		1320.3	2025.0
26		1364.5	
30		1671.9	

天數	腫瘤體積中值 (mm ³)		
	對照	PM01183	19-R
33		2009.2	

【0262】 實施例34 確定**39-S**在幾種異種移植模型中的作用的體內研究。

化合物**39-S**和**C**以具有凍乾產品的凍乾小瓶的形式提供。每個小瓶用無菌水重構至0.5mg/mL的濃度以用於注射。用5%右旋糖溶液進行進一步稀釋至施用製劑濃度以用於注射。**39-S**和**C**的施用劑量分別為1.25和3mg/Kg。

安慰劑以凍乾產品小瓶的形式提供。每個小瓶(蔗糖200mg +磷酸二氫鉀13.6mg +磷酸適量，pH 3.8-4.5)用無菌水(2mL)重構用於注射。用5%葡萄糖注射液進一步稀釋。

在這些實驗中，**39-S**和化合物**C**以及安慰劑以每週10mL/Kg的體積通過靜脈內施用。

實施例34a 確定**39-S**在人纖維肉瘤異種移植物中的作用的體內研究。

本研究的目的是通過使用人肉瘤的異種移植模型與化合物**C**的抗腫瘤活性進行比較來評價化合物**39-S**的抗腫瘤活性。

本研究使用的腫瘤模型是HT1080細胞系。

表46報告了用安慰劑、化合物**C**和**39-S**處理的小鼠中HT1080腫瘤的總直徑(腫瘤+支架)評估。這些結果也顯示在圖35中。

表46

天數	總直徑 (腫瘤+支架) (mm)		
	對照	39-S	化合物 C
0	7.5	7.5	7.5
2	9.4	7.9	8.8
5	11.4	6.4	9.0
7	12.1	6.8	9.6
9	13.2	6.9	10.2
12	14.5	6.6	10.2

天数	總直徑 (腫瘤+支架) (mm)		
	對照	39-S	化合物 C
14	15.2	6.4	11.2
16	15.9	6.8	12.4
19	18.0	7.0	13.3
21		7.0	15.2
23		8.5	18.0
27		10.8	
30		12.5	
33		14.3	
35		15.3	
37		18.0	

實施例34b 確定**39-S**在人乳腺癌異種移植植物中的作用的體內研究。

本研究的目的是通過使用人乳腺癌的異種移植模型來比較**39-S**和化合物**C**的抗腫瘤活性。

本研究使用的腫瘤模型是MDA-MB-231細胞系。

表47報告了用安慰劑、化合物**C**和**39-S**治療的小鼠中MDA-MB-231腫瘤的中值腫瘤體積評估。這些結果也顯示在圖36中。

表47

天数	腫瘤體積中值 (mm ³)		
	對照	39-S	化合物 C
0	149.4	151.0	149.4
2	240.0	209.3	217.1
5	325.1	290.9	281.3
7	407.8	301.8	338.6
9	514.8	300.8	385.1
12	648.1	278.7	400.4
14	799.0	249.7	436.9
16	1002.5	243.6	585.7
19	1233.9	248.3	774.7
21	1539.1	250.0	965.9
23	2006.5	260.3	1215.2
26	2027.7	304.9	1503.2
28		337.1	1785.3

天数	腫瘤體積中值 (mm ³)		
	對照	39-S	化合物 C
30		451.3	2037.1
33		584.1	
35		683.4	
37		784.7	
40		937.4	
42		1060.5	
44		1170.5	
47		1112.9	
49		1138.6	
51		1283.2	
54		1415.1	
56		1518.7	
58		1728.5	
61		2017.9	

實施例34c 確定**39-S**在人肺癌異種移植物中的作用的體內研究。

本研究的目的是通過使用三種不同的人肺癌異種移植模型來比較**39-S**的抗腫瘤活性和化合物**C**的抗腫瘤活性。這些模型對應於非小細胞肺癌(H-460細胞系)和小細胞肺癌(H526和H82細胞系)。

表48報告了用安慰劑、化合物**C**和**39-S**治療的小鼠中H460腫瘤的中值腫瘤體積評估。這些結果也顯示在**圖37**中。

表48

天数	腫瘤體積中值 (mm ³)		
	對照	39-S	化合物 C
0	187.4	187.8	186.1
2	577.5	314.4	395.4
5	1352.0	584.1	665.9
7	1642.9	831.2	929.5
9	2025.0	841.0	1063.7
12		1008.0	1436.5
14		1309.8	2025.0
16		1470.0	2025.0
19		2025.0	

表49報告了用安慰劑、化合物C和39-S治療的小鼠中H526腫瘤的中值腫瘤體積評估。這些結果也顯示在圖38中。

表49

天数	腫瘤體積中值 (mm ³)		
	對照	39-S	化合物 C
0	217.2	214.5	217.9
2	410.7	260.3	262.4
4	778.5	80.0	108.3
7	1083.2	46.2	129.8
9	1371.0	32.0	85.9
11	1782.0	32.0	52.3
14	2025.0	4.0	54.1
16		4.0	47.3
21		4.0	4.0
28		4.0	4.0
35		4.0	4.0
42		4.0	62.5
49		4.0	53.5
56		4.0	70.0
63		4.0	132.3
70		4.0	368.5
77		4.0	465.8
84		4.0	107.4
91		4.0	130.0
98		4.0	4.0
105		4.0	4.0
112		4.0	4.0
119		4.0	4.0
126		4.0	4.0
133		4.0	4.0
140		4.0	4.0
147		4.0	4.0
165		4.0	4.0
175		4.0	4.0
191		4.0	4.0
205		4.0	4.0

表50報告了用安慰劑、化合物C和39-S治療的小鼠中H82腫瘤的中值腫瘤體積評估。這些結果也顯示在圖39中。

表50

天数	腫瘤體積中值 (mm³)		
	對照	39-S	化合物 C
0	171.6	170.3	170.5
2	439.4	325.2	265.3
5	1024.7	430.8	488.7
7	1422.0	466.2	760.0
9	1923.8	544.3	899.5
12	2025.0	640.3	1038.5
14		711.2	1213.4
16		802.7	1256.4
19		916.0	1741.5
21		1047.2	1878.8
23		1189.1	2057.0
26		1497.2	
28		1741.8	
30		1731.7	
33		2029.4	

實施例34d 確定39-S在人卵巢腫瘤異種移植植物中的作用的體內研究。

本研究的目的是通過使用人卵巢癌的異種移植模型來比較39-S的抗腫瘤活性和化合物C的抗腫瘤活性。

本研究使用的腫瘤模型是A2780。

表51報導了用安慰劑、化合物C和39-S處理的小鼠中A2780腫瘤的體積評估。這些結果也顯示在圖40中。

表51

Day	腫瘤體積中值 (mm³)		
	對照	39-S	化合物 C
0	169.5	170.5	169.6

Day	腫瘤體積中值 (mm ³)		
	對照	39-S	化合物 C
2	317.5	206.5	206.3
5	758.9	163.4	372.7
7	1351.9	298.6	607.6
9	1675.8	317.4	696.2
12	2025.0	378.2	855.6
14		668.5	1293.9
16		853.5	1683.5
19		1415.5	2137.5
21		1519.2	
23		1666.0	
30		2025.0	

實施例34e 確定**39-S**在人胃腫瘤異種移植物中的作用的體內研究。

本研究的目的是通過使用人胃癌的異種移植模型來比較**39-S**的抗腫瘤活性和化合物**C**的抗腫瘤活性。本研究使用的腫瘤模型是HGC27。

表52報導了用安慰劑、化合物**C**和**39-S**治療的小鼠中HGC27腫瘤的腫瘤體積增長。這些結果也顯示在**圖41**中。

表52

天数	腫瘤體積中值 (mm ³)		
	對照	39-S	化合物 C
0	200.7	195.6	195.0
2	429.0	356.3	391.0
5	835.5	469.7	578.6
7	1256.5	467.8	708.2
9	1602.2	575.2	937.7
12	2040.7	611.1	1169.5
14		637.3	1496.8
16		690.4	1690.6

天数	腫瘤體積中值 (mm³)		
	對照	39-S	化合物 C
19		701.8	2004.0
21		697.4	1741.4
23		715.5	2056.4
26		898.1	
28		1163.4	
30		1409.3	
33		1450.5	
35		1708.5	
37		1804.4	
40		2075.2	

【0263】 實施例35 確定**47-R**在幾種異種移植模型中的作用的體內研究。

化合物**47-R**以具有凍乾產品的凍乾小瓶的形式提供。每個小瓶用無菌水重構至0.5mg/mL的濃度以用於注射。用5%右旋糖溶液進行進一步稀釋至施用製劑濃度以用於注射。**47-R**施用劑量為0.1mg/Kg。

化合物**D**以粉末藥物物質的形式提供。首先通過在DMSO(Fisher)中完全溶解並且然後加入濃度為0.8mg/mL的Kolliphor ELP(Basf)/無水乙醇(Merk)(1:1，v/v)重構每個小瓶。用乳酸鹽緩衝溶液(pH = 4.0)進一步稀釋至施用製劑濃度。化合物**D**施用劑量為0.5mg/Kg。

安慰劑以凍乾產品小瓶的形式提供。每個小瓶(蔗糖200mg +磷酸二氫鉀 13.6mg +磷酸適量，pH 3.8-4.5)用無菌水(2mL)重構用於注射。用5%葡萄糖注射液進一步稀釋。

在這些實驗中，**47-R**和化合物**D**以及安慰劑以每週10mL/Kg的體積通過靜脈內施用。

實施例35a 確定**47-R**在人纖維肉瘤異種移植物中的作用的體內研究。

本研究的目的是通過使用人肉瘤的異種移植模型來與化合物**D**的抗腫瘤活

性相比較來評估化合物**47-R**的抗腫瘤活性。

本研究中使用的腫瘤模型是HT1080細胞系。

表53報導了用安慰劑、化合物**D**和**47-R**治療的小鼠中HT1080腫瘤的總直徑(腫瘤+支架)評估。這些結果也顯示在**圖42**中。

表53

天数	總直徑 (腫瘤+支架) (mm)		
	對照	47-R	化合物 D
0	7.5	7.5	7.5
2	9.4	8.9	8.2
5	11.4	10.1	7.5
7	12.1	10.5	7.4
9	13.2	11.5	8.1
12	14.5	13.5	7.9
14	15.2	13.9	7.7
16	15.9	14.6	8.8
19	18.0	18.0	10.2
21			11.2
23			12.2
27			13.2
30			14.6
33			16.3
35			18.0

實施例35b 確定**47-R**在人乳腺癌異種移植物中的作用的體內研究。

本研究的目的是通過使用人乳腺癌的異種移植模型來比較**47-R**和化合物**D**的抗腫瘤活性。

本研究中使用的腫瘤模型是MDA-MB-231細胞系。

表54報告了用安慰劑、化合物**D**和**47-R**治療的小鼠中MDA-MB-231腫瘤的中位腫瘤體積評估。這些結果也顯示在**圖43**中。

表54

天数	腫瘤體積中值 (mm ³)		
	對照	47-R	化合物 D
0	149.4	150.5	149.6
2	240.0	225.3	217.2

天数	腫瘤體積中值 (mm ³)		
	對照	47-R	化合物 D
5	325.1	323.2	284.5
7	407.8	405.0	310.0
9	514.8	495.9	325.5
12	648.1	594.1	268.4
14	799.0	769.5	237.7
16	1002.5	1009.5	261.2
19	1233.9	1298.0	251.3
21	1539.1	1580.7	219.9
23	2006.5	2006.5	221.8
26	2027.7	2032.1	245.5
28			320.3
30			401.6
33			545.8
35			629.2
37			670.7
40			669.9
42			696.3
44			798.1
47			857.7
49			870.7
51			925.8
54			1005.4
56			1064.2
58			1235.6
61			1367.8
63			1553.7
65			2017.9

實施例35c 確定**47-R**在人肺癌異種移植植物中的作用的體內研究。

本研究的目的是通過使用三種不同的人肺癌異種移植模型來比較**47-R**的抗腫瘤活性和化合物**D**的抗腫瘤活性。這些模型對應於非小細胞肺癌(H-460細胞系)和小細胞肺癌(H526和H82細胞系)。

表55報告了用安慰劑、化合物**D**和**47-R**治療的小鼠中H460腫瘤的中值腫瘤體積評估。這些結果也顯示在**圖44**中。

表55

天数	腫瘤體積中值 (mm ³)		
	對照	47-R	化合物 D
0	187.4	185.8	187.2

天数	腫瘤體積中值 (mm ³)		
	對照	47-R	化合物 D
2	577.5	508.1	329.7
5	1352.0	979.3	559.4
7	1642.9	1280.0	756.5
9	2025.0	1543.1	971.9
12		1764.0	1370.9
14		1845.5	1626.8
16			2025.0

表56報告了用安慰劑、化合物D和47-R治療的小鼠中H526腫瘤的中值腫瘤體積評估。這些結果也顯示在圖45中。

表56

天数	腫瘤體積中值 (mm ³)		
	對照	47-R	化合物 D
0	217.2	211.5	216.1
2	410.7	367.9	240.9
4	778.5	583.7	99.3
7	1083.2	941.7	56.7
9	1371.0	1305.2	62.5
11	1782.0	1484.7	62.5
14	2025.0	2025.0	32.0
16			4.0
21			4.0
28			4.0
35			4.0
42			4.0
49			4.0
56			4.0
63			4.0
70			4.0
77			4.0
84			4.0
91			4.0
98			4.0
105			4.0
112			4.0
119			4.0
126			4.0
133			4.0

天数	腫瘤體積中值 (mm³)		
	對照	47-R	化合物 D
140			4.0
147			4.0
165			4.0
175			4.0
191			4.0
205			4.0

表57報告了用安慰劑、化合物D和47-R治療的小鼠中H526腫瘤的中值腫瘤體積評估。這些結果也顯示在圖46中。

表57

天数	腫瘤體積中值 (mm³)		
	對照	47-R	化合物 D
0	171.6	169.0	169.4
2	439.4	371.6	340.6
5	1024.7	888.8	443.3
7	1422.0	1314.2	496.2
9	1923.8	1811.0	614.1
12	2025.0	2055.4	665.5
14			1041.6
16			1151.2
19			1516.7
21			1748.0

實施例35d 確定47-R在人卵巢腫瘤異種移植物中的作用的體內研究。

本研究的目的是通過使用人卵巢癌的異種移植模型來比較47-R的抗腫瘤活性和化合物D的抗腫瘤活性。

本研究中使用的腫瘤模型是A2780。

表58報告了用安慰劑，化合物D和47-R治療的小鼠中A2780腫瘤的體積評估。這些結果也顯示在圖47中。

表58

天数	腫瘤體積中值 (mm ³)		
	對照	47-R	化合物 D
0	169.5	170.6	168.8
2	317.5	280.6	225.7
5	758.9	653.9	256.6
7	1351.9	848.7	473.8
9	1675.8	1569.1	633.6
12	2025.0	1764.0	822.8
14		1666.0	1129.3
16		2025.0	1198.6
19			1649.6
21			2025.0

實施例35e 確定47-R在人胃腫瘤異種移植物中的作用的體內研究。

本研究的目的是通過使用人胃癌的異種移植模型來比較47-R的抗腫瘤活性與化合物D的抗腫瘤活性。

本研究使用的腫瘤模型是HGC27。

表59報導了用安慰劑、化合物D和47-R治療的小鼠中HGC27腫瘤的腫瘤體積生長。這些結果也顯示在圖48中。

表59

天数	腫瘤體積中值 (mm ³)		
	對照	47-R	化合物 D
0	200.7	194.0	194.0

天数	腫瘤體積中值 (mm³)		
	對照	47-R	化合物 D
2	429.0	359.4	324.2
5	835.5	774.8	561.6
7	1256.5	1155.4	504.2
9	1602.2	1474.7	584.2
12	2040.7	1870.2	767.7
14		2031.3	1056.8
16		2075.2	1440.2
19			1717.9
21			2043.4

【0264】 實施例36 確定**32**在幾種異種移植模型中的作用的體內研究。

化合物**32**和**ET-736**以具有凍乾產品的凍乾小瓶的形式提供。每個小瓶用無菌水重構至0.5mg/mL的濃度以用於注射。用5%右旋糖溶液進一步稀釋至施用製劑濃度以用於注射。**32**和**ET-736**的施用劑量為0.5mg/Kg。

安慰劑以凍乾產品的形式提供。每個小瓶(蔗糖200mg+磷酸二氫鉀13.6mg+磷酸適量，pH3.8-4.5)用無菌水(2mL)重構用於注射。用5%葡萄糖注射液進一步稀釋。

在這些實驗中，**32**和**ET-736**以及安慰劑以每週10mL/Kg的體積通過靜脈內施用。

實施例36a 確定**32**在人纖維肉瘤異種移植物中的作用的體內研究。

該研究的目的是通過使用人肉瘤的異種移植模型與**ET-736**的抗腫瘤活性進行比較來評價化合物**32**的抗腫瘤活性。

本研究使用的腫瘤模型是HT-1080細胞系。

表60報告了用安慰劑、**ET-736**和**32**治療的小鼠中HT1080腫瘤的總直徑(腫瘤+支架)評估。這些結果也顯示在圖49中。

表60

天数	總直徑 (腫瘤+支架) (mm)		
	對照	32	ET-736
0	7.5	7.5	7.4
2	9.4	8.9	8.3
5	11.4	8.2	7.1
7	12.1	8.8	7.6
9	13.2	10.0	7.4
12	14.5	8.8	7.0
14	15.2	10.8	7.1
16	15.9	11.8	7.4
19	18.0	12.0	8.4
21		14.0	8.6
23		13.8	10.0
27		13.6	10.9
30		15.5	13.2
33		18.0	14.3
35			15.2
37			15.8
40			16.6
42			18.0

實施例36b 確定**32**在人乳腺癌異種移植物中的作用的體內研究。

本研究的目的是通過使用人乳腺癌的異種移植模型來比較**32**和**ET-736**的抗腫瘤活性。

本研究使用的腫瘤模型是MDA-MB-231細胞系。

表61報告了用安慰劑、**ET-736**和**32**治療的小鼠中MDA-MB-231腫瘤的中位腫瘤體積評估。這些結果也顯示在圖50中。

表61

天数	腫瘤體積中值 (mm ³)		
	對照	32	ET-736
0	149.4	150.2	150.0
2	240.0	233.6	237.7

天数	腫瘤體積中值 (mm ³)		
	對照	32	ET-736
5	325.1	310.6	302.1
7	407.8	386.1	364.9
9	514.8	437.5	404.6
12	648.1	493.4	395.4
14	799.0	560.3	398.3
16	1002.5	649.5	447.2
19	1233.9	853.0	485.0
21	1539.1	1017.5	536.3
23	2006.5	1263.2	669.8
26	2027.7	1487.7	778.9
28		1726.6	1046.1
30		1892.6	1315.9
33		2082.8	1664.9
35			2007.7

實施例36c 確定**32**在人肺癌異種移植植物中的作用的體內研究。

本研究的目的是通過使用三種不同的人肺癌異種移植模型來比較**32**和**ET-736**的抗腫瘤活性。這些模型對應於非小細胞肺癌(H-460細胞系)和小細胞肺癌(H526和H82細胞系)。

表62報告了用安慰劑、**ET-736**和**32**治療的小鼠中H460腫瘤的中位腫瘤體積評估。這些結果也顯示在**圖51**中。

表62

天数	腫瘤體積中值 (mm ³)		
	對照	32	ET-736
0	187.4	183.9	185.8
2	577.5	455.2	457.8
5	1352.0	784.8	732.8

7	1642.9	837.4	930.1
9	2025.0	1044.3	1207.2
12	2025.0	1452.4	1568.0
14		1845.5	1845.5
16		2025.0	2025.0

表63報告了用安慰劑、**ET-736**以及**32**治療的小鼠中的H526腫瘤的腫瘤體積中值評估。這些結果也顯示在圖52中。

表63

天数	腫瘤體積中值 (mm ³)		
	對照	32	ET-736
0	217.2	212.1	213.5
2	410.7	277.3	240.5
4	778.5	127.0	97.2
7	1083.2	95.0	48.8
9	1371.0	63.1	62.5
11	1782.0	62.5	62.5
14	2025.0	62.5	47.3
16		62.5	32.0
21		4.0	4.0
28		4.0	4.0
35		55.3	4.0
42		85.3	4.0
49		185.6	4.0
56		169.1	4.0
63		62.5	4.0
70		88.9	4.0
77		280.6	4.0
84		694.2	199.8
91		1150.9	786.5

表64報告了用安慰劑、**ET-736**以及**32**治療的小鼠中的H82腫瘤的腫瘤體積中值評估。這些結果也顯示在圖53中。

表64

天数	腫瘤體積中值 (mm³)		
	對照	32	ET-736
0	171.6	171.6	170.0
2	439.4	309.4	334.4
5	1024.7	485.0	539.4
7	1422.0	708.4	836.4
9	1923.8	972.6	1013.1
12	2025.0	1101.6	1290.9
14		1339.6	1648.0
16		1430.3	
19		1885.7	

實施例36d 確定**32**在人卵巢腫瘤異種移植植物中的作用的體內研究。

本研究的目的是通過使用人卵巢癌的異種移植模型來比較**32**和**ET-736**的抗腫瘤活性。

本研究中使用的腫瘤模型是A2780。

表65報告了用安慰劑，**ET-736**和**32**治療的小鼠中A2780腫瘤的體積評估。這些結果也顯示在**圖54**中。

表65

天数	腫瘤體積中值 (mm³)		
	對照	32	ET-736
0	169.5	168.6	168.8
2	317.5	262.9	251.2
5	758.9	572.7	382.6
7	1351.9	997.5	676.1
9	1675.8	1359.9	959.4
12	2025.0	1715.0	1241.5
14		2025.0	1582.7
16		2025.0	1646.4
19			1845.5
21			2025.0

實施例36e 確定**32**在人胃腫瘤異種移植物中的作用的體內研究。

本研究的目的是通過使用人胃癌的異種移植模型來比較**32**和**ET-736**的抗腫瘤活性。

本研究使用的腫瘤模型是HGC27。

表66報告了用安慰劑，**ET-736**和**32**治療的小鼠中HGC27腫瘤的腫瘤體積增長。這些結果也顯示在**圖55**中。

表66

天数	腫瘤體積中值 (mm ³)		
	對照	32	ET-736
0	200.7	194.8	195.9
2	429.0	386.3	359.2
5	835.5	551.3	537.6
7	1256.5	579.2	553.5
9	1602.2	665.8	604.7
12	2040.7	701.1	627.4
14		814.5	648.0
16		959.9	687.6
19		1312.4	760.0
21		1626.8	792.4
23		1737.3	818.9
26			1026.1
28			1354.9

【0265】 實施例37 確定**35**在幾種異種移植模型中的作用的體內研究。

化合物**35**以具有凍乾產品的凍乾小瓶的形式提供。每個小瓶用無菌水重構至0.5mg/mL的濃度以用於注射。用5%右旋糖溶液進一步稀釋至施用製劑濃度以用於注射。施用劑量**35**為0.25mg/Kg。

PM01183以凍乾產品小瓶的形式提供。每個小瓶用無菌水重構至0.5mg/mL的濃度以用於注射。用5%葡萄糖或0.9%氯化鈉溶液進一步稀釋至施用製劑濃度以用於注射。**PM01183**的施用劑量為0.18mg/Kg。

以凍乾產品小瓶的形式提供安慰劑，每個小瓶(蔗糖200mg + 磷酸二氫鉀 13.6mg + 磷酸，pH 3.8-4.5)用無菌水(2mL)重構用於注射。用5%葡萄糖注射液進一步稀釋。

在該實驗中，化合物**35**和**PM01183**以及安慰劑以每週10mL/Kg的體積通過靜脈內施用。

實施例37a 確定**35**在人纖維肉瘤異種移植物中的作用的體內研究。

本研究的目的是通過使用人肉瘤的異種移植模型來評估化合物**35**和**PM01183**的抗腫瘤活性。

本研究使用的腫瘤模型是HT-1080細胞系。

表67報告了用安慰劑，**PM01183**和**35**治療的小鼠中HT1080腫瘤的總直徑(腫瘤+支架)評估。這些結果也顯示在**圖56**中。

表67

天数	總直徑 (腫瘤+支架) (mm)		
	對照	PM01183	35
0	8.4	8.4	8.3
2	10.9	9.8	9.4
5	14.8	9.7	8.7
7	15.9	11.4	8.0
9	18.0	12.7	9.9
12		13.7	11.4
14		14.6	12.5
16		15.5	13.2
19		15.6	14.6
21		18.0	15.7
23			18.0

實施例37b 確定**35**在人乳腺癌異種移植物中的作用的體內研究。

本研究的目的是通過使用人乳腺癌的異種移植模型來比較**35**和**PM01183**的抗腫瘤活性。

本研究使用的腫瘤模型是MDA-MB-231細胞系。

表68報告了用安慰劑，PM01183和35治療的小鼠中MDA-MB-231腫瘤的中位腫瘤體積評估。這些結果也顯示在圖57中。

表68

天数	腫瘤體積中值 (mm ³)		
	對照	35	PM01183
0	132.6	132.7	134.3
4	194.1	193.6	177.2
7	248.2	179.1	186.3
11	377.6	276.7	250.7
14	461.3	286.0	266.1
18	679.2	384.5	327.7
21	753.2	436.8	391.0
25	909.2	554.3	493.1
28	1090.7	647.0	627.3
32	1433.4	817.5	789.0
36	1887.5	1156.7	1022.0
39	1785.2	1387.6	1294.2
42	2081.5	1595.3	1643.3
46	2137.5	1689.9	1658.9
49		2044.2	1938.0

實施例37c 確定35在人肺癌異種移植物中的作用的體內研究。

本研究的目的是通過使用人肺癌的異種移植模型來比較35和PM01183的抗腫瘤活性。

本研究使用的腫瘤模型是H460細胞系。

表69報告了用安慰劑，PM01183和35治療的小鼠中H460腫瘤的中位腫瘤體積評估。這些結果也顯示在圖58中。

表69

天数	腫瘤體積中值 (mm ³)		
	對照	PM01183	35
0	197.0	196.3	197.2
2	529.5	457.0	415.3
4	1057.4	861.5	750.8

7	1582.5	1280.2	1242.3
9	2094.8	1424.9	1536.3
11		1969.9	1728.7
14			2080.9

實施例37d 確定**35**在人卵巢腫瘤異種移植植物中的作用的體內研究

本研究的目的是通過使用人卵巢癌的異種移植模型來比較**35**和**PM01183**的抗腫瘤活性。本研究使用的腫瘤模型是A2780。

表70報告了用安慰劑，**PM01183**和**35**治療的小鼠中A2780腫瘤的體積評估。這些結果也顯示在圖59中。

表70

天数	腫瘤體積中值 (mm ³)		
	對照	PM01183	35
0	163.4	163.6	163.6
2	287.1	236.5	189.9
4	568.7	463.2	284.3
7	1211.3	986.3	606.4
9	1633.7	1451.4	946.9
11	2047.8	2062.0	1394.2
14			2067.7

實施例37e 確定**35**在人胃腫瘤異種移植植物中的作用的體內研究。

本研究的目的是通過使用人胃癌的異種移植模型來比較**35**和**PM01183**的抗腫瘤活性。

本研究使用的腫瘤模型是HGC27。

表71報告了用安慰劑，**PM01183**和**35**治療的小鼠中HGC27腫瘤的體積增長。這些結果也顯示在圖60中。

表71

天数	腫瘤體積中值 (mm³)		
	對照	35	PM01183
0	178.3	182.3	177.6
2	409.0	382.2	395.6
5	907.4	610.8	572.4
7	1283.6	775.5	766.6
9	1664.0	988.0	950.7
12	1692.4	1005.6	972.0
14	2102.8	1531.7	1199.4
16		1866.3	1353.1

【0266】 實施例38 確定**12-S**和**12-R**在人前列腺異種移植物中的作用的體內研究。

以具有凍乾產品的凍乾小瓶的形式提供**12-S**和**12-R**。將每個小瓶用水重構至0.5mg/mL的濃度以用於輸注。用5%右旋糖溶液進一步稀釋至施用製劑濃度以用於注射。**12-S**和**12-R**的施用劑量分別為0.25mg/kg和0.05mg/kg。

安慰劑以凍乾餅的形式提供，其含有100mg蔗糖+磷酸二氫鉀6.8mg +磷酸適量，pH 3.8-4.5，用水重構用於輸注。

在這些實驗中，只要有可能，**12-S**和**12-R**以及安慰劑在第0、7和14天每週靜脈內施用一次，連續3周。

該研究的目的是通過使用人前列腺癌的異種移植模型來比較**12-S**和**12-R**的抗腫瘤活性。

本研究使用的腫瘤模型是PC-3細胞系。

表72報告了用安慰劑，**12-S**和**12-R**治療的小鼠中PC-3腫瘤的中值腫瘤體積評估。這些結果也顯示在圖61中。

表72

天数	腫瘤體積中值 (mm³)		
	對照	12-R	12-S
0	128.0	129.0	128.0
2	149.6	136.2	141.5
4	197.0	144.2	143.7

7	250.9	172.2	183.9
11	291.6	183.6	208.1
14	326.5	205.2	270.7
16	361.9	256.0	286.3
18	397.0	325.7	336.1
21	476.9	322.2	357.1
23	506.1	407.8	400.8
25	526.7	419.9	443.6
29	593.6	459.1	523.4
32	769.5	512.1	652.6
35	875.3	579.2	689.7
37	900.0	613.8	692.2
39	977.8	764.1	726.9
42	1061.5	785.0	823.7
44	1463.4	845.5	864.2
46	1612.8	748.0	1182.8
49	1809.2	808.7	1219.2
51	2030.9	855.8	1331.9
56		1125.2	1335.2

【0267】 實施例39 確定4-S在人前列腺異種移植物中的作用的體內研究。

本研究的目的是通過使用三種不同的人前列腺癌異種移植模型來比較**4-S**的抗腫瘤活性。這些模型對應於PC-3、DU-145和22Rv1細胞系。

化合物4-S以具有凍乾產品的凍乾小瓶的形式提供。每個小瓶用無菌水重構至0.5mg/mL的濃度以用於注射。用5%右旋糖溶液進一步稀釋至施用製劑濃度以用於注射。**4-S**的施用劑量根據研究而變化，當腫瘤模型為PC-3時為1.25mg/Kg，當腫瘤模型為DU-145時為1.00mg/Kg，當腫瘤模型為22Rv1時為0.75mg/Kg。

安慰劑以凍乾餅的形式提供，其含有100mg蔗糖+磷酸二氫鉀6.8mg +磷酸適量，pH 3.8-4.5，用水重構用於輸注。

在這些實驗中，只要有可能，在第0、7和14天，每週靜脈內施用**4-S**，以及安慰劑，連續3周。

表73報告了用安慰劑和4-S治療的小鼠中PC-3腫瘤的中值腫瘤體積評估。
這些結果也顯示在圖62中。

表73

腫瘤體積中值 (mm ³)		
天数	對照	4-S
0	140.5	141.3
2	178.6	130.7
4	233.1	147.6
7	284.6	157.7
9	331.7	200.9
11	433.7	192.8
14	500.4	210.8
16	570.8	255.5
18	680.3	261.1
21	850.1	282.4
23	928.5	382.2
25	915.7	451.6
28	1187.5	611.1
30	1270.1	762.3
32	1327.1	821.6
35	1373.6	1045.6

表74報告了用安慰劑和4-S治療的小鼠中DU-145腫瘤的中值腫瘤體積評估。這些結果也顯示在圖63中。

表74

腫瘤體積中值 (mm ³)		
天数	對照	4-S
0	127.4	126.2
3	180.9	102.4
5	248.8	119.5
7	320.4	149.5
10	384.6	216.8
12	441.0	181.4
14	519.6	237.7
17	601.0	204.4
19	660.8	210.9
24	740.7	300.0
26	798.6	378.4

28		587.0
31		650.3

表75報告了用安慰劑和**4-S**治療的小鼠中22Rv1腫瘤的中值腫瘤體積評估。這些結果也顯示在圖64中。

表75

腫瘤體積中值 (mm ³)		
天数	對照	4-S
0	174.6	173.6
3	307.2	70.3
5	511.5	63.1
7	739.1	76.7
10	955.2	49.1
12	1286.1	59.8
14	1385.8	74.9
17	1791.1	55.1
19	2025.0	64.9
24		138.4
26		186.9
28		242.0
31		392.5
33		561.8
35		799.3
38		1107.0
40		1426.4
42		1685.5
45		2025.0

【0268】 實施例40 確定**39-S**在人前列腺異種移植植物中的作用的體內研究。

本研究的目的是通過使用三種不同的人前列腺癌異種移植模型來比較**39-S**的抗腫瘤活性。這些模型對應於PC-3、DU-145和22Rv1細胞系。

化合物39-S以具有凍乾產品的凍乾小瓶的形式提供。每個小瓶用無菌水重構至0.5mg/mL的濃度以用於注射。用5%右旋糖溶液進一步稀釋至施用製劑濃度以用於注射。**39-S**的施用劑量根據研究而變化，當腫瘤模型為PC-3時為1.25mg/Kg，當腫瘤模型為DU-145時為1.00mg/Kg，當腫瘤模型為22Rv1時為

0.75mg/Kg 。

安慰劑以凍乾餅的形式提供，其含有100mg蔗糖+磷酸二氫鉀6.8mg +磷酸適量，pH 3.8-4.5，用水重構用於輸注。

在這些實驗中，只要有可能，在第0、7和14天，每週一次靜脈內施用**39-S**以及安慰劑，連續3周。

表76報告了用安慰劑和**39-S**治療的小鼠中的PC-3腫瘤的中值腫瘤體積評估。這些結果也顯示在圖65中。

表76

腫瘤體積中值 (mm ³)		
天數	對照	39-S
0	181.9	182.3
2	254.8	222.6
4	308.7	244.0
7	344.5	269.3
9	396.8	295.8
11	439.2	315.0
14	542.7	356.9
16	619.0	388.0
18	721.3	400.1
21	908.1	503.3
23	1039.1	556.0
25	1117.0	579.6
28	1232.3	694.9
30	1778.6	811.1
32	2018.1	1027.1
35		1194.3
37		1495.0
39		1710.7
42		2066.2

表77報告了用安慰劑和**39-S**治療的小鼠中的DU-145腫瘤的中值腫瘤體積評估。這些結果也顯示在圖66中。

表77

腫瘤體積中值 (mm ³)		
天数	對照	39-S
0	156.8	179.9
2	198.3	199.9
4	253.9	222.2
7	325.8	340.5
9	385.1	354.1
11	462.2	349.7
14	483.8	429.1
16	599.0	454.8
18	664.0	449.7
21	816.9	517.5
23	861.3	568.5
25	977.9	629.4
28	973.6	775.7

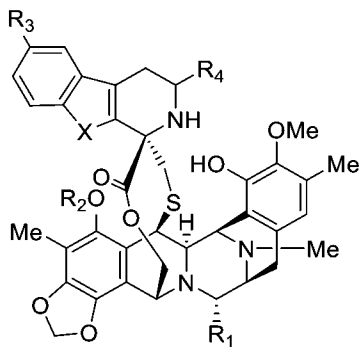
表78報告了用安慰劑和39-S治療的小鼠中的22Rv1腫瘤的中值腫瘤體積評估。這些結果也顯示在圖67中。

表78

腫瘤體積中值 (mm ³)		
天数	對照	39-S
0	174.6	173.5
3	307.2	93.0
5	511.5	96.8
7	739.1	115.2
10	955.2	108.2
12	1286.1	128.4
14	1385.8	155.6
17	1791.1	173.4
19	2025.0	210.2
24		358.8
26		456.5
28		645.2
31		1049.5
33		1439.4
35		2025.0

[條目]

1. 一種式I化合物或其藥學上可接受的鹽或酯：



I

其中：

X是-NH-或-O-；

R₁是-OH或-CN；

R₂是-C(=O)R^a基團；

R₃是氫或-OR^b基團；

R₄選自氫、-CH₂OH、-CH₂OC(=O)R^c、-CH₂NH₂和-CH₂NHProt^{NH}；

R^a選自氫、經取代或未經取代的C₁-C₁₂烷基、經取代或未經取代的C₂-C₁₂烯基以及經取代或未經取代的C₂-C₁₂炔基；

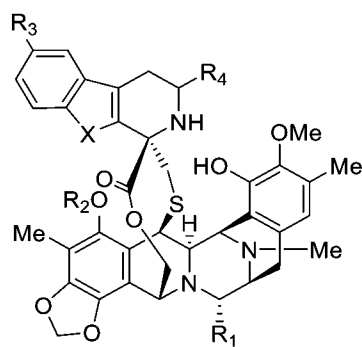
R^b選自經取代或未經取代的C₁-C₁₂烷基、經取代或未經取代的C₂-C₁₂烯基以及經取代或未經取代的C₂-C₁₂炔基；

R^c選自經取代或未經取代的C₁-C₁₂烷基、經取代或未經取代的C₂-C₁₂烯基以及經取代或未經取代的C₂-C₁₂炔基；及

Prot^{NH}是胺基保護基；

條件是當R₄是氫時，則X是-O-。

2. 根據條目1所述的化合物，具有式IA或其藥學上可接受的鹽或酯：



IA

其中：

X是-NH-或-O-；

R₁是-OH或-CN；

R₂是-C(=O)R^a基團；

R₃是氫；

R₄選自氫、-CH₂OH、-CH₂OC(=O)R^c、-CH₂NH₂和-CH₂NHProt^{NH}；

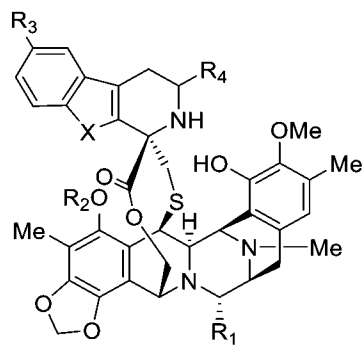
R^a選自氫、經取代或未經取代的C₁-C₁₂烷基、經取代或未經取代的C₂-C₁₂烯基以及經取代或未經取代的C₂-C₁₂炔基；

R^c選自經取代或未經取代的C₁-C₁₂烷基、經取代或未經取代的C₂-C₁₂烯基以及經取代或未經取代的C₂-C₁₂炔基；及

Prot^{NH}是胺基保護基；

條件是當R₄是氫時，則X是-O-。

3. 根據條目1所述的化合物，具有式**IB**或其藥學上可接受的鹽或酯：



IB

其中：

X是-NH-或-O-；

R₁是-OH或-CN；

R₂是-C(=O)R^a基團；

R₃是-OR^b基團；

R₄選自氫、-CH₂OH、-CH₂OC(=O)R^c、-CH₂NH₂和-CH₂NHProt^{NH}；

R^a選自氫、經取代或未經取代的C₁-C₁₂烷基、經取代或未經取代的C₂-C₁₂烯基以及經取代或未經取代的C₂-C₁₂炔基；

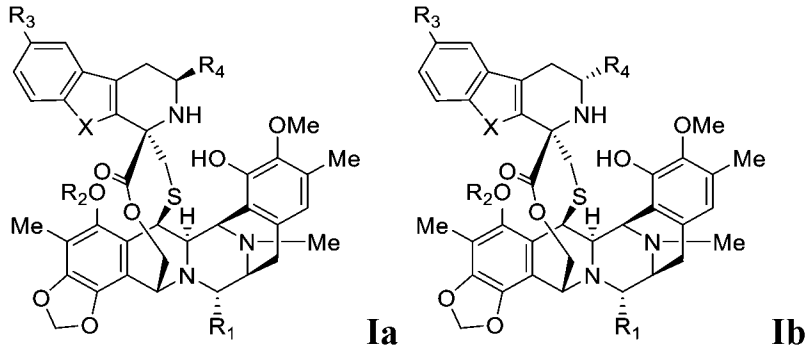
R^b選自經取代或未經取代的C₁-C₁₂烷基、經取代或未經取代的C₂-C₁₂烯基以及經取代或未經取代的C₂-C₁₂炔基；

R^c選自經取代或未經取代的C₁-C₁₂烷基、經取代或未經取代的C₂-C₁₂烯基以及經取代或未經取代的C₂-C₁₂炔基；及

Prot^{NH}是胺基保護基；

條件是當R₄是氫時，則X是-O-。

4. 根據條目1所述的化合物，選自式**Ia**或**Ib**，或其藥學上可接受的鹽或酯：



其中：

X是-NH-或-O-；

R₁是-OH或-CN；

R₂是-C(=O)R^a基團；

R₃是氫或-OR^b基團；

R_4 選自 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{R}^c$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 和 $-\text{CH}_2\text{NHProt}^{\text{NH}}$ ；

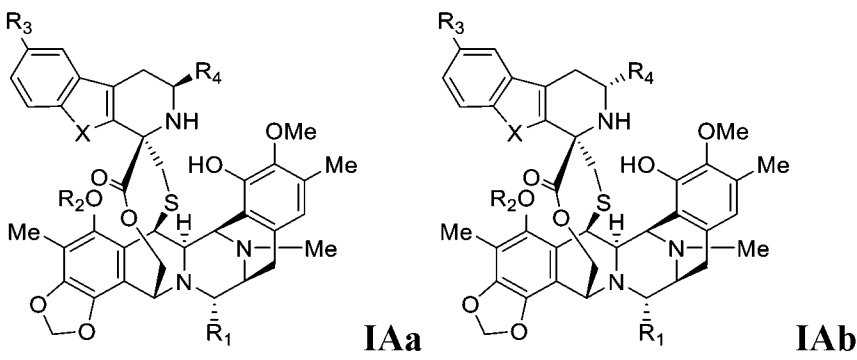
R^a 選自氫、經取代或未經取代的 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 烷基、經取代或未經取代的 $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ 烯基以及經取代或未經取代的 $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ 炔基；

R^b 選自經取代或未經取代的 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 烷基、經取代或未經取代的 $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ 烯基以及經取代或未經取代的 $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ 炔基；

R^c 選自經取代或未經取代的 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 烷基、經取代或未經取代的 $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ 烯基以及經取代或未經取代的 $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ 炔基；及

Prot^{NH} 是胺基保護基。

5. 根據條目2所述的化合物，選自式**IAa**或**IAb**，或其藥學上可接受的鹽或酯：



其中：

X 是 $-\text{NH}-$ 或 $-\text{O}-$ ；

R_1 是 $-\text{OH}$ 或 $-\text{CN}$ ；

R_2 是 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 基團；

R_3 是氫；

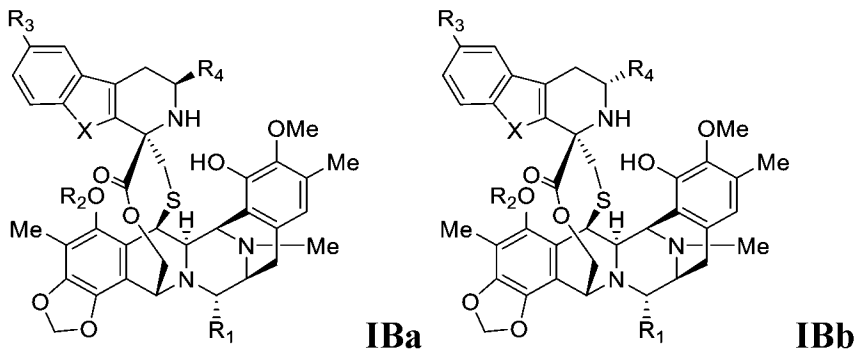
R_4 選自 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{R}^c$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 和 $-\text{CH}_2\text{NHProt}^{\text{NH}}$ ；

R^a 選自氫、經取代或未經取代的 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 烷基、經取代或未經取代的 $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ 烯基以及經取代或未經取代的 $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ 炔基；

R^c 選自經取代或未經取代的 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 烷基、經取代或未經取代的 $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ 烯基以及經取代或未經取代的 $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ 炔基；及

Prot^{NH}是胺基保護基。

6. 根據條目3所述的化合物，選自式**IBa**或**IBb**，或其藥學上可接受的鹽或酯：



其中：

X是-NH-或-O-；

R₁是-OH或-CN；

R₂是-C(=O)R^a基團；

R₃是-OR^b基團；

R₄選自-CH₂OH、-CH₂OC(=O)R^c、-CH₂NH₂和-CH₂NHProt^{NH}；

R^a選自氫、經取代或未經取代的C₁-C₁₂烷基、經取代或未經取代的C₂-C₁₂烯基以及經取代或未經取代的C₂-C₁₂炔基；

R^b選自經取代或未經取代的C₁-C₁₂烷基、經取代或未經取代的C₂-C₁₂烯基以及經取代或未經取代的C₂-C₁₂炔基；

R^c選自經取代或未經取代的C₁-C₁₂烷基、經取代或未經取代的C₂-C₁₂烯基以及經取代或未經取代的C₂-C₁₂炔基；及

Prot^{NH}是胺基保護基。

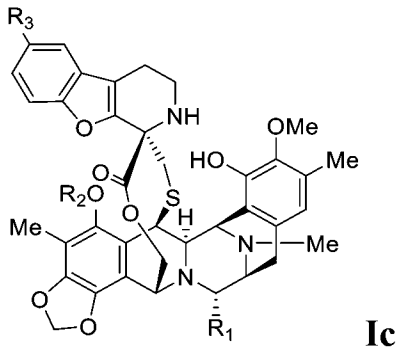
7. 根據前述任一項條目所述的化合物，其中X是-NH-。

8. 根據前述任一項條目所述的化合物，其中X是-O-。

9. 根據前述任一項條目所述的化合物，其中R₄選自-CH₂OH、-CH₂OC(=O)R^c、-CH₂NH₂和-CH₂NHProt^{NH}，其中R^c是經取代或未經取代的C₁-C₆

烷基。

- 10. 根據條目9所述的化合物，其中R^c是甲基。
- 11. 根據條目9所述的化合物，其中R₄是-CH₂OH。
- 12. 根據條目9所述的化合物，其中R₄是-CH₂NH₂。
- 13. 根據條目1所述的化合物，具有式Ic或其藥學上可接受的鹽或酯：



其中：

R₁是-OH-或-CN；

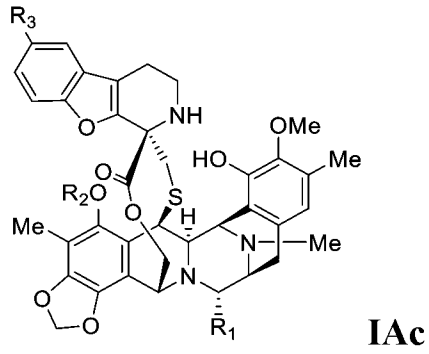
R₂是-C(=O)R^a基團；

R₃是氫或-OR^b基團；

R^a選自氫、經取代或未經取代的C₁-C₁₂烷基、經取代或未經取代的C₂-C₁₂烯基以及經取代或未經取代的C₂-C₁₂炔基；

R^b選自經取代或未經取代的C₁-C₁₂烷基、經取代或未經取代的C₂-C₁₂烯基以及經取代或未經取代的C₂-C₁₂炔基。

- 14. 根據條目2所述的化合物，具有式IAc或其藥學上可接受的鹽或酯：



其中：

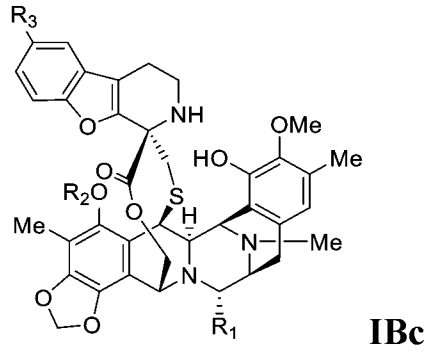
R₁是-OH-或-CN；

R₂是-C(=O)R^a基團；

R₃是氫；

R^a選自氫、經取代或未經取代的C₁-C₁₂烷基、經取代或未經取代的C₂-C₁₂烯基以及經取代或未經取代的C₂-C₁₂炔基。

15. 根據條目3所述的化合物，具有式**IBc**或其藥學上可接受的鹽或酯：



其中：

R₁是-OH或-CN；

R₂是-C(=O)R^a基團；

R₃是-OR^b基團；

R^a選自氫、經取代或未經取代的C₁-C₁₂烷基、經取代或未經取代的C₂-C₁₂烯基以及經取代或未經取代的C₂-C₁₂炔基；

R^b選自經取代或未經取代的C₁-C₁₂烷基、經取代或未經取代的C₂-C₁₂烯基以及經取代或未經取代的C₂-C₁₂炔基。

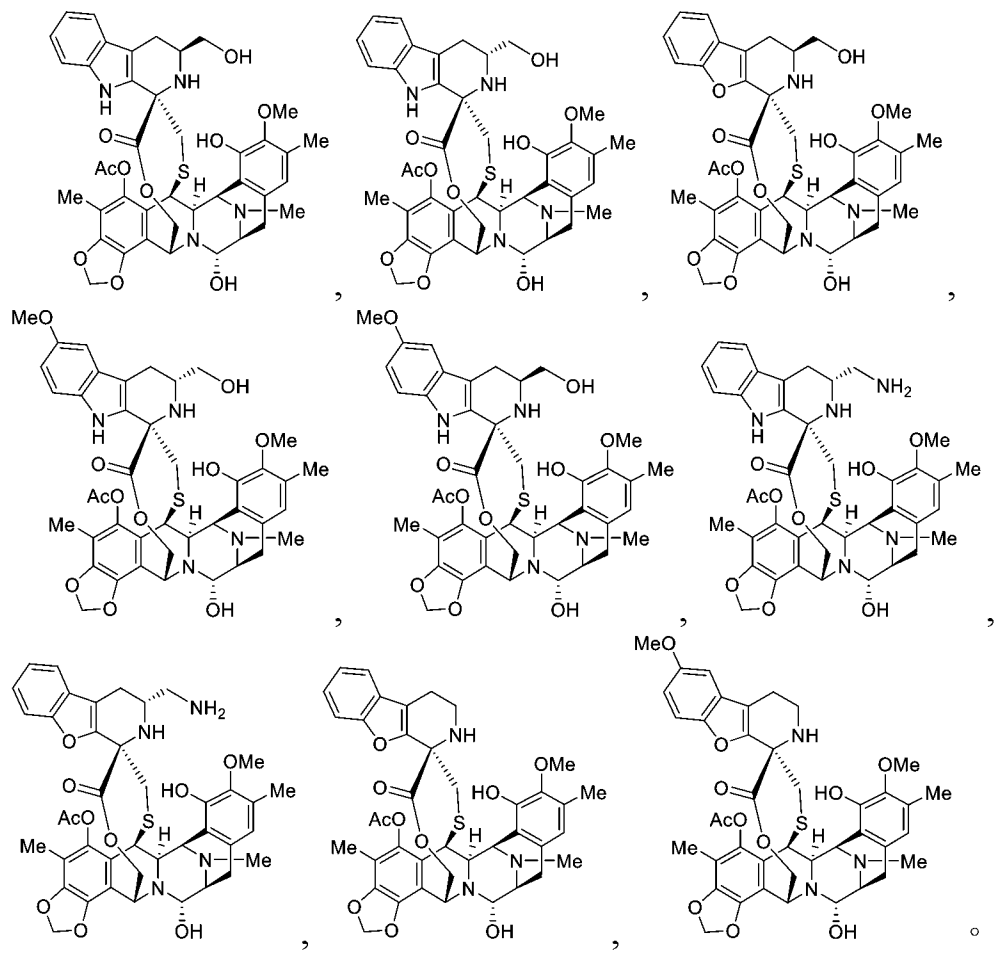
16. 根據前述任一項條目所述的化合物，其中R₁是-OH。

17. 根據前述任一項條目所述的化合物，其中R₂是-C(=O)R^a基團，其中R^a是經取代的或未經取代的C₁-C₆烷基。

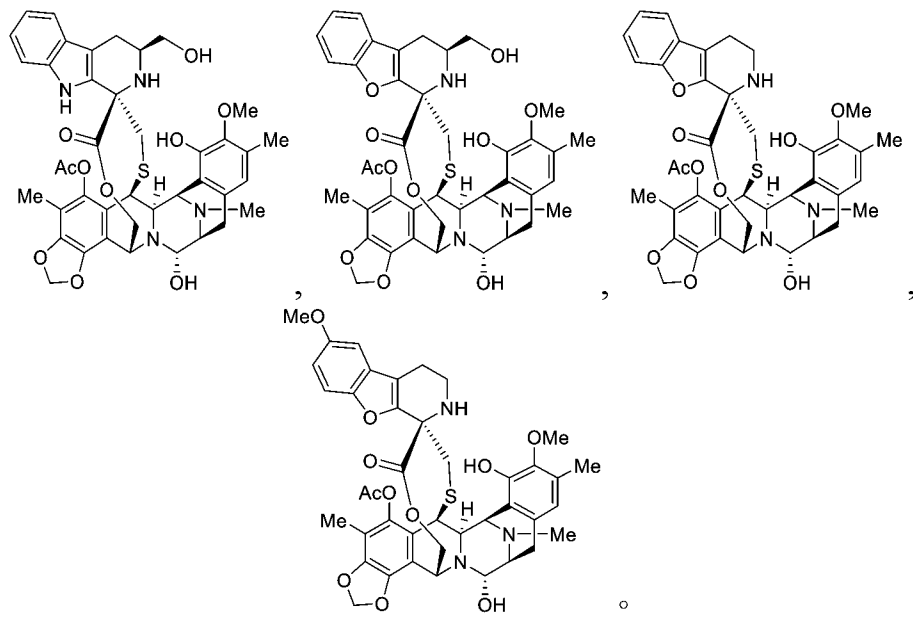
18. 根據條目17所述的化合物，其中R₂是乙醯基。

19. 根據條目1所述的化合物，其中R₃是氫或-OR^b基團，其中R^b是經取代的或未經取代的C₁-C₆烷基。

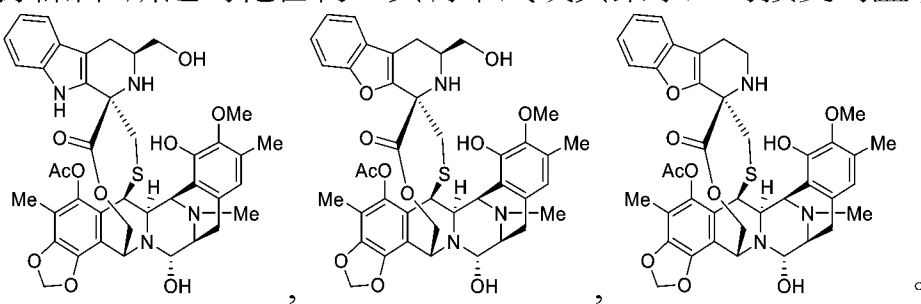
- 20. 根據條目19所述的化合物，其中R₃選自氫和甲氧基。
- 21. 根據條目20所述的化合物，其中R₃是氫。
- 22. 根據條目20所述的化合物，其中R₃是甲氧基。
- 23. 根據條目1、2、4、5、13或14中任一項所述的化合物，其中R₃是氫。
- 24. 根據條目1、3、4、6、13或15中任一項所述的化合物，其中R₃是-OR^b，其中R^b是經取代的或未經取代的C₁-C₆烷基。
- 25. 根據條目24所述的化合物，其中R₃是甲氧基。
- 26. 根據條目1的化合物，具有下式或其藥學上可接受的鹽或酯：



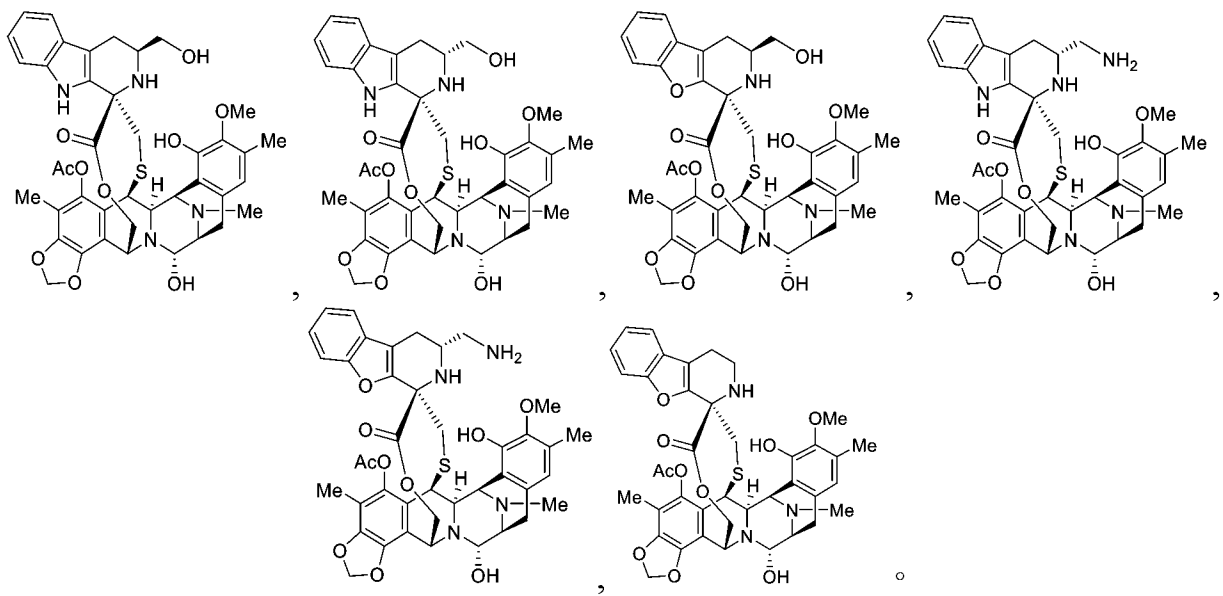
- 27. 根據條目1所述的化合物，具有下式或其藥學上可接受的鹽或酯：



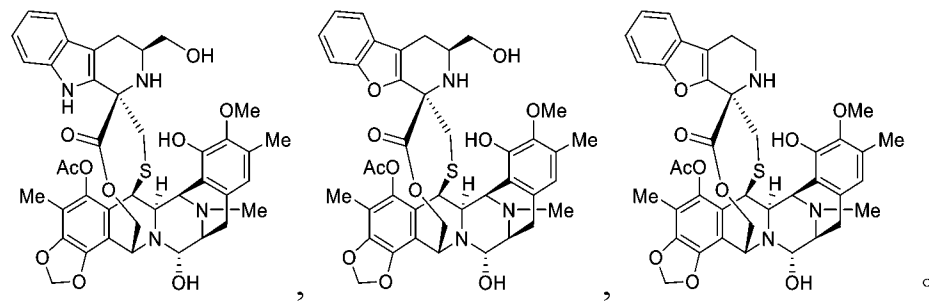
28. 根據條目1所述的化合物，具有下式或其藥學上可接受的鹽或酯：



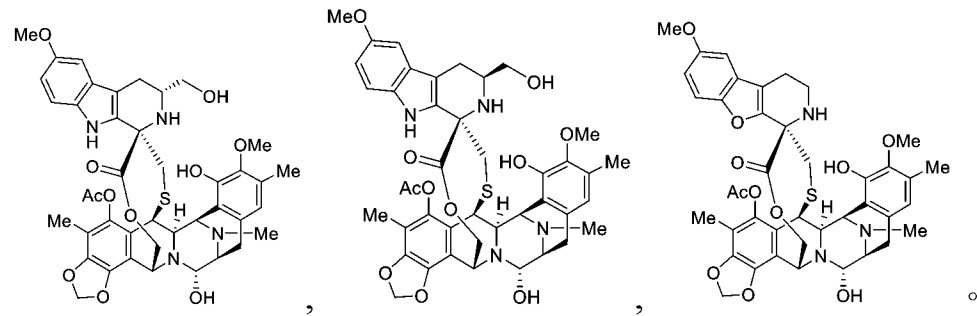
29. 根據條目2所述的化合物，具有下式或其藥學上可接受的鹽或酯：



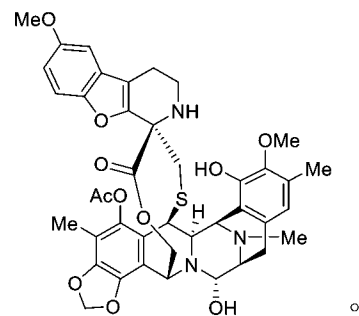
30. 根據條目2所述的化合物，具有下式或其藥學上可接受的鹽或酯：



31. 根據條目3所述的化合物，具有下式或其藥學上可接受的鹽或酯：



32. 根據條目3所述的化合物，具有下式或其藥學上可接受的鹽或酯：



33. 一種藥物組合物，其包含根據條目1至32中任一項所述的化合物或其藥學上可接受的鹽或酯和藥學上可接受的載劑。

34. 根據條目1至32中任一項所述的化合物或其藥學上可接受的鹽或酯或根據條目33所述的組合物用作藥物。

35. 根據條目1至32中任一項所述的化合物或其藥學上可接受的鹽或酯或根據條目33所述的組合物用於治療癌症。

36. 一種用於治療有需要的患者的癌症的方法，其包括將有效量的根據條目1至32中任一項所述的化合物或其藥學上可接受的鹽或酯或根據條目33所述的組合物施用至所述患者。

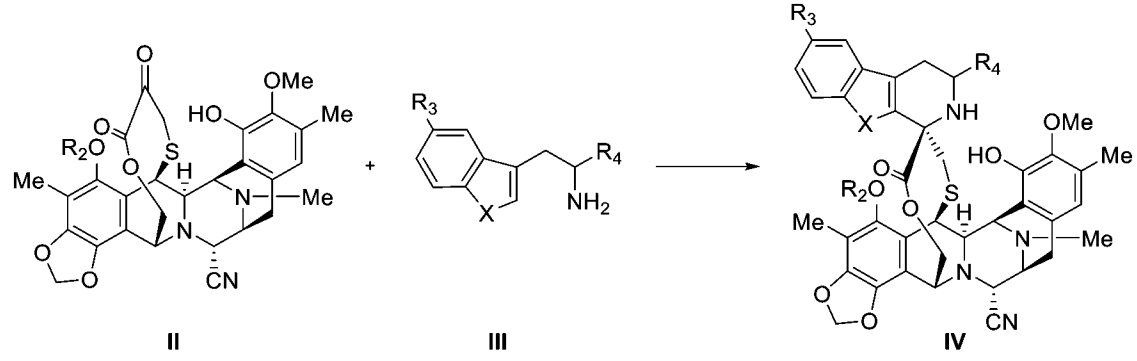
37. 根據條目35所述的化合物或根據條目36所述的方法，其中所述癌症選

自包括非小細胞肺癌和小細胞肺癌的肺癌、結腸癌、乳腺癌、胰腺癌、肉瘤、卵巢癌、前列腺癌和胃癌。

38. 根據條目37所述的化合物或方法，其中所述癌症選自包括非小細胞肺癌和小細胞肺癌的肺癌、乳腺癌、胰腺癌和結直腸癌。

39. 一種用於獲得如條目1定義的式**I**化合物或其藥學上可接受的鹽或酯、如條目2定義的式**IA**化合物或其藥學上可接受的鹽或酯、如條目3定義的式**IB**化合物或其藥學上可接受的鹽或酯的步驟：

包括使式**II**化合物與式**III**化合物反應得到式**IV**化合物：



其中：

X是-NH-或-O-；

R₂是-C(=O)R^a基團；

R₃是氫或-OR^b基團；

R₄選自氫、-CH₂OH、-CH₂OC(=O)R^c和-CH₂NHProt^{NH}；

R^a選自氫、經取代或未經取代的C₁-C₁₂烷基、經取代或未經取代的C₂-C₁₂烯基以及經取代或未經取代的C₂-C₁₂炔基；

R^b選自經取代或未經取代的C₁-C₁₂烷基、經取代或未經取代的C₂-C₁₂烯基以及經取代或未經取代的C₂-C₁₂炔基；

R^c選自經取代或未經取代的C₁-C₁₂烷基、經取代或未經取代的C₂-C₁₂烯基以及經取代或未經取代的C₂-C₁₂炔基；及

Prot^{NH}是胺基保護基；

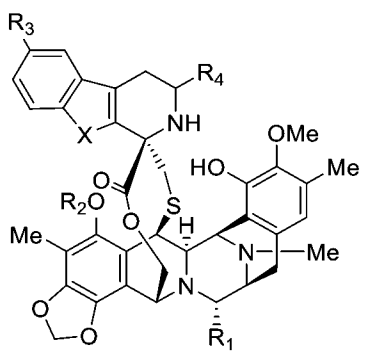
條件是當R₄是氫時，則X是-O-。

40. 根據條目39所述的步驟，包括用羥基取代式IV化合物中的氰基，以得到式I、IA或IB化合物的進一步的步驟，其中R₁為OH。

41. 一種套組，其包含治療有效量的根據條目1至32中任一項所述的化合物和藥學上可接受的載劑。

42. 根據條目41所述的套組，還包括使用化合物來治療癌症的說明書，且較佳地，癌症選自包括非小細胞肺癌和小細胞肺癌的肺癌、結腸癌、乳腺癌、胰腺癌、肉瘤、卵巢癌、前列腺癌和胃癌。

43. 一種式I化合物或其藥學上可接受的鹽或酯：



I

其中：

X是-NH-或-O-；

R₁是-OH或-CN；

R₂是-C(=O)R^a基團；

R₃是氫或-OR^b基團；

R₄選自氫、-CH₂OH、-CH₂OC(=O)R^c、-CH₂NH₂和-CH₂NHProt^{NH}；

R^a選自氫、經取代或未經取代的C₁-C₁₂烷基、經取代或未經取代的C₂-C₁₂烯基以及經取代或未經取代的C₂-C₁₂炔基；

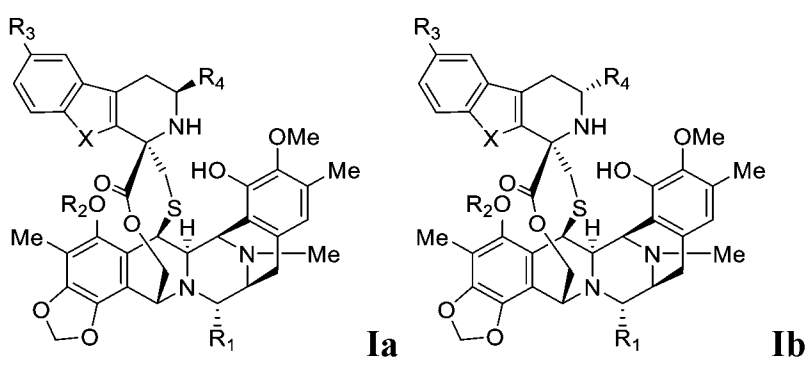
R^b選自經取代或未經取代的C₁-C₁₂烷基、經取代或未經取代的C₂-C₁₂烯基以及經取代或未經取代的C₂-C₁₂炔基；

R^c選自經取代或未經取代的C₁-C₁₂烷基、經取代或未經取代的C₂-C₁₂烯基以及經取代或未經取代的C₂-C₁₂炔基；及

Prot^{NH}是胺基保護基；

條件是當R₄是氫時，則X是-O-。

44. 根據條目43所述的化合物，選自式**Ia**或**Ib**，或其藥學上可接受的鹽或酯：



其中：

X是-NH-或-O-；

R₁是-OH或-CN；

R₂是-C(=O)R^a基團；

R₃是氫或-OR^b基團；

R₄選自-CH₂OH、-CH₂OC(=O)R^c、-CH₂NH₂和-CH₂NHProt^{NH}；

R^a選自氫、經取代或未經取代的C₁-C₁₂烷基、經取代或未經取代的C₂-C₁₂烯基以及經取代或未經取代的C₂-C₁₂炔基；

R^b選自經取代或未經取代的C₁-C₁₂烷基、經取代或未經取代的C₂-C₁₂烯基以及經取代或未經取代的C₂-C₁₂炔基；

R^c選自經取代或未經取代的C₁-C₁₂烷基、經取代或未經取代的C₂-C₁₂烯基以及經取代或未經取代的C₂-C₁₂炔基；及

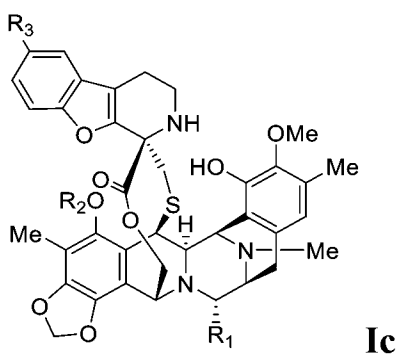
Prot^{NH}是胺基保護基。

45. 根據條目43或條目44所述的化合物，其中X是-NH-。

46. 根據條目43或條目44所述的化合物，其中X是-O-。

47. 根據條目43或條目44所述的化合物，其中R₄選自-CH₂OH、-CH₂OC(=O)R^c、-CH₂NH₂和-CH₂NHProt^{NH}，其中R^c是經取代或未經取代的C₁-C₆烷基，較佳甲基；特比較佳地，R₄是-CH₂OH或-CH₂NH₂。

48. 根據條目43所述的化合物，具有式Ic或其藥學上可接受的鹽或酯：



其中：

R₁是-OH-或-CN；

R₂是-C(=O)R^a基團；

R₃是氫或-OR^b基團；

R^a選自氫、經取代或未經取代的C₁-C₁₂烷基、經取代或未經取代的C₂-C₁₂烯基以及經取代或未經取代的C₂-C₁₂炔基；

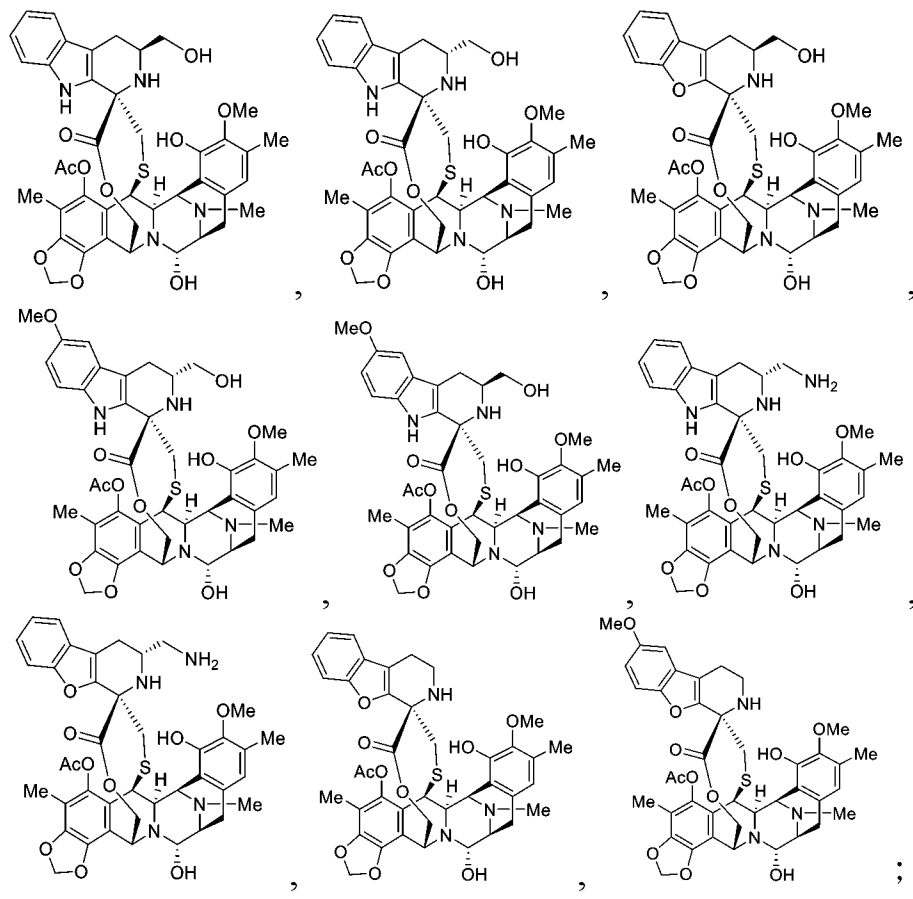
R^b選自經取代或未經取代的C₁-C₁₂烷基、經取代或未經取代的C₂-C₁₂烯基以及經取代或未經取代的C₂-C₁₂炔基。

49. 根據條目43至48中任一項所述的化合物，其中R₁是-OH；及/或其中R₂是-C(=O)R^a基團，其中R^a是經取代的或未經取代的C₁-C₆烷基，較佳是乙醯基。

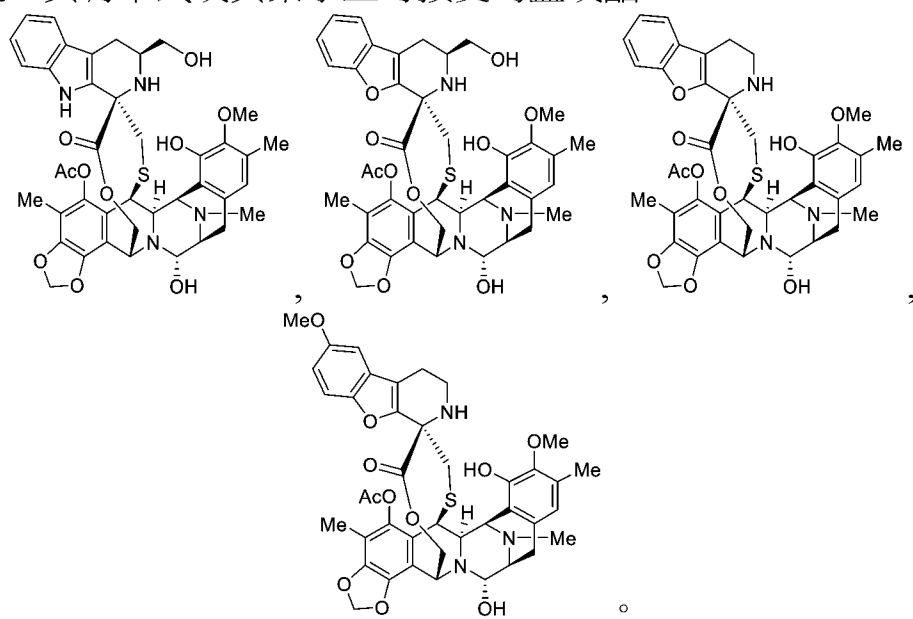
50. 根據條目43至49中任一項所述的化合物，其中R₃是氫。

51. 根據條目43至49中任一項所述的化合物，其中R₃是-OR^b基團，較佳地，其中R^b是經取代的或未經取代的C₁-C₆烷基，更佳地其中R^b是甲氧基。

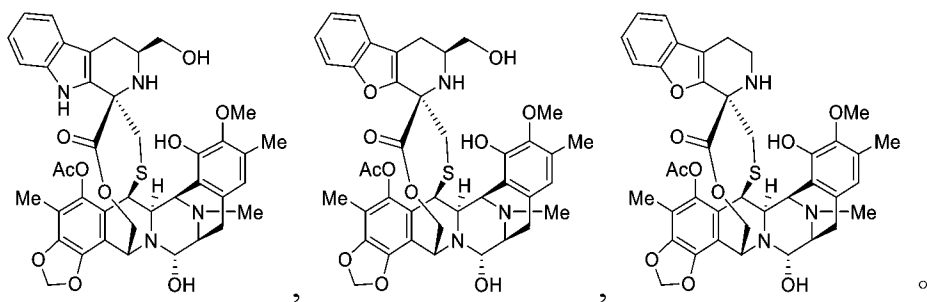
52. 根據條目43所述的化合物，具有下式或其藥學上可接受的鹽或酯：



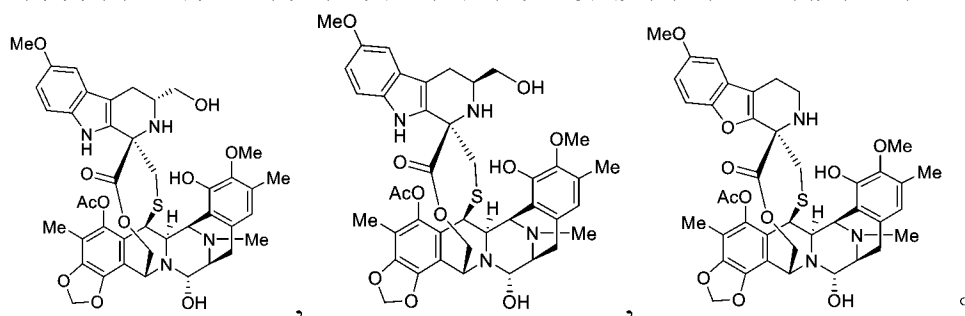
較佳地，具有下式或其藥學上可接受的鹽或酯：



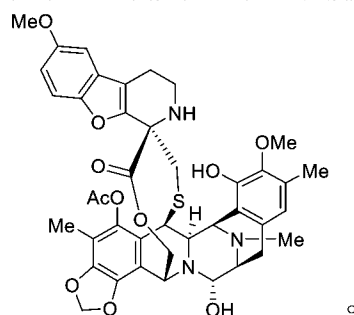
53. 根據條目43所述的化合物，具有下式或其藥學上可接受的鹽或酯：



54. 根據條目45所述的化合物，具有下式或其藥學上可接受的鹽或酯：



較佳地，具有下式或其藥學上可接受的鹽或酯：



55. 一種藥物組合物，其包含根據條目43至53中任一項所述的化合物或其藥學上可接受的鹽或酯和藥學上可接受的載劑。

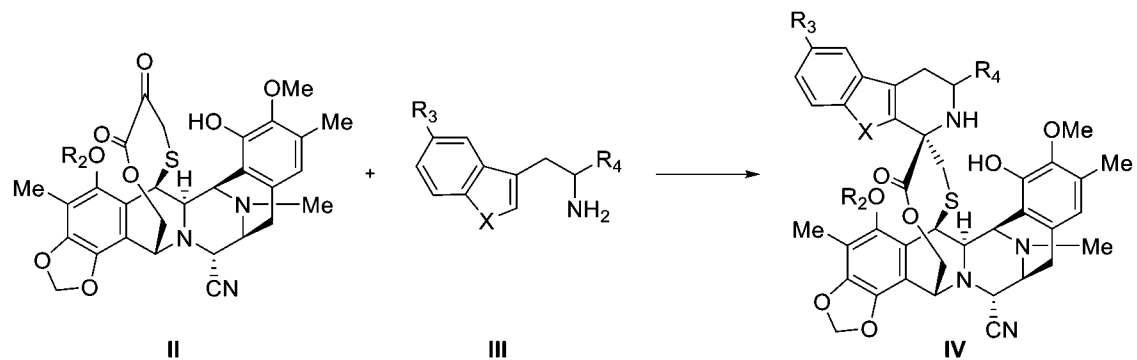
56. 根據條目43至54中任一項所述的化合物或其藥學上可接受的鹽或酯或根據條目55所述的組合物用作藥物；或

根據條目43至54中任一項所述的化合物或其藥學上可接受的鹽或酯或根據條目55所述的組合物用於治療癌症；較佳地，其中所述癌症選自包括非小細胞肺癌和小細胞肺癌的肺癌、結腸癌、乳腺癌、胰腺癌、肉瘤、卵巢癌、前列腺癌和胃癌；甚至更佳地，其中所述癌症選自包括非小細胞肺癌和小細胞肺癌的肺癌、乳腺癌、胰腺癌和結直腸癌。

57. 一種用於獲得如條目43定義的式I化合物或其藥學上可接受的鹽或酯的

步驟：

包括使式II化合物與式III化合物反應得到式IV化合物：



其中：

X是-NH-或-O-；

R₂是-C(=O)R^a基團；

R₃是氫或-OR^b基團；

R₄選自氫、-CH₂OH、-CH₂OC(=O)R^c和-CH₂NHProt^{NH}；

R^a選自氫、經取代或未經取代的C₁-C₁₂烷基、經取代或未經取代的C₂-C₁₂烯基以及經取代或未經取代的C₂-C₁₂炔基；

R^b選自經取代或未經取代的C₁-C₁₂烷基、經取代或未經取代的C₂-C₁₂烯基以及經取代或未經取代的C₂-C₁₂炔基；

R^c選自經取代或未經取代的C₁-C₁₂烷基、經取代或未經取代的C₂-C₁₂烯基以及經取代或未經取代的C₂-C₁₂炔基；及

Prot^{NH}是胺基保護基；

條件是當R₄是氫時，則X是-O-；

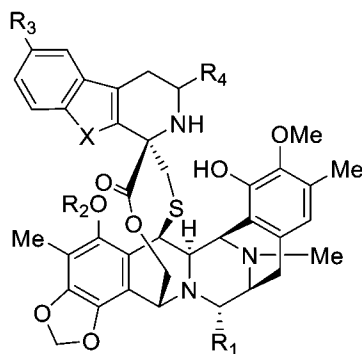
該步驟視需要地包括用羥基取代式IV化合物中的氰基，以得到式I、IA或IB化合物的進一步的步驟，其中R₁為OH。

【符號說明】

無

【發明申請專利範圍】

【請求項1】一種式**IE**化合物或其藥學上可接受的鹽或酯，



IE

其中：

X是-NH-或-O-；

R₁是-OH或-CN；

R₂是-C(=O)R^a基團；

R₃是氫或-OR^b基團；

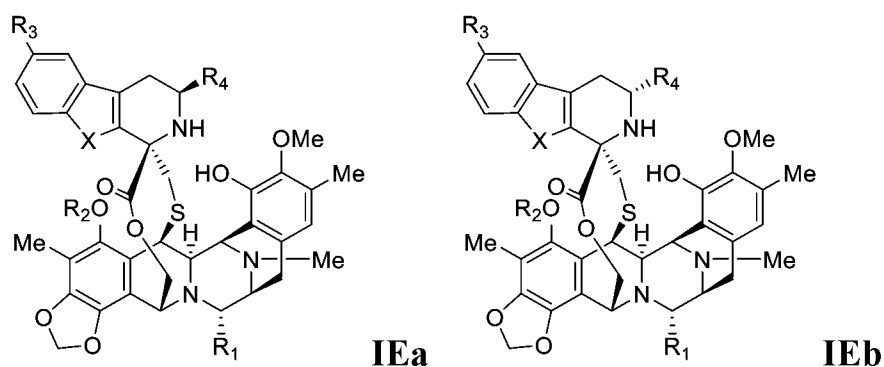
R₄選自-CH₂NH₂和-CH₂NHProt^{NH}；

R^a選自氫、經取代或未經取代的C₁-C₁₂烷基、經取代或未經取代的C₂-C₁₂烯基以及經取代或未經取代的C₂-C₁₂炔基；

R^b選自經取代或未經取代的C₁-C₁₂烷基、經取代或未經取代的C₂-C₁₂烯基以及經取代或未經取代的C₂-C₁₂炔基；及

Prot^{NH}是胺基保護基。

【請求項2】根據請求項1所述的化合物或其藥學上可接受的鹽或酯，其中該化合物選自式**IEa**或**IEb**：



其中：

X是-NH-或-O-；

R₁是-OH或-CN；

R₂是-C(=O)R^a基團；

R₃是氫或-OR^b基團；

R₄選自-CH₂NH₂和-CH₂NHProt^{NH}；

R^a選自氫、經取代或未經取代的C₁-C₁₂烷基、經取代或未經取代的C₂-C₁₂烯基以及經取代或未經取代的C₂-C₁₂炔基；

R^b選自經取代或未經取代的C₁-C₁₂烷基、經取代或未經取代的C₂-C₁₂烯基以及經取代或未經取代的C₂-C₁₂炔基；及

Prot^{NH}是胺基保護基。

【請求項3】根據請求項1所述的化合物或其藥學上可接受的鹽或酯，其中X是-NH-。

【請求項4】根據請求項1所述的化合物或其藥學上可接受的鹽或酯，其中X是-O-。

【請求項5】根據請求項1所述的化合物或其藥學上可接受的鹽或酯，其中R₄是-CH₂NH₂。

【請求項6】根據請求項1所述的化合物或其藥學上可接受的鹽或酯，其中R₁是-OH。

【請求項7】根據請求項1所述的化合物或其藥學上可接受的鹽或酯，其中

第2頁，共 7 頁(發明申請專利範圍)

R_2 是 $-C(=O)R^a$ 基團，其中 R^a 是經取代的或未經取代的 C_1-C_6 烷基。

【請求項8】根據請求項7所述的化合物或其藥學上可接受的鹽或酯，其中 R^a 選自經取代或未經取代的甲基、經取代或未經取代的乙基、經取代或未經取代的正丙基、經取代或未經取代的異丙基、經取代或未經取代的正丁基、經取代或未經取代的異丁基、經取代或未經取代的仲丁基以及經取代或未經取代的叔丁基。

【請求項9】根據請求項7所述的化合物或其藥學上可接受的鹽或酯，其中 R_2 是乙醯基。

【請求項10】根據請求項1所述的化合物或其藥學上可接受的鹽或酯，其中 R_3 是氫或 $-OR^b$ 基團，其中 R^b 是經取代的或未經取代的 C_1-C_6 烷基。

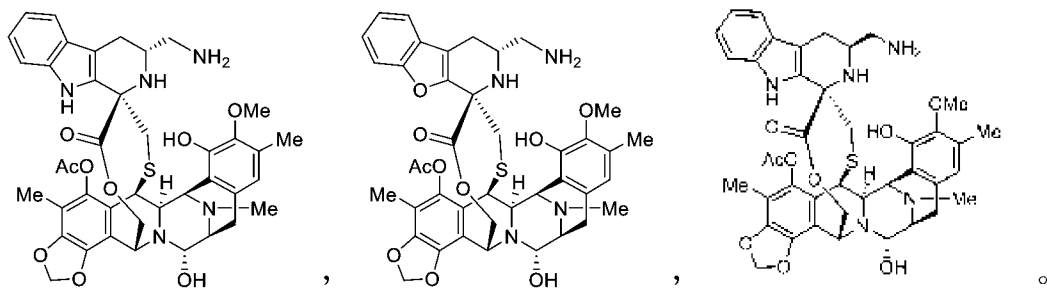
【請求項11】根據請求項10所述的化合物或其藥學上可接受的鹽或酯，其中 R_3 是氫。

【請求項12】根據請求項10所述的化合物或其藥學上可接受的鹽或酯，其中 R_3 是 $-OR^b$ 基團，其中 R^b 是經取代的或未經取代的 C_1-C_6 烷基。

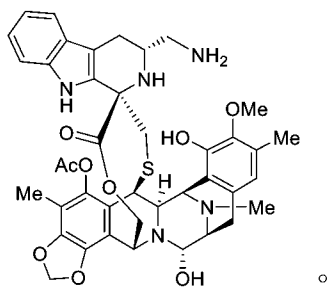
【請求項13】根據請求項12所述的化合物或其藥學上可接受的鹽或酯，其中 R^b 選自經取代或未經取代的甲基、經取代或未經取代的乙基、經取代或未經取代的正丙基、經取代或未經取代的異丙基、經取代或未經取代的正丁基、經取代或未經取代的異丁基、經取代或未經取代的仲丁基以及經取代或未經取代的叔丁基。

【請求項14】根據請求項12所述的化合物或其藥學上可接受的鹽或酯，其中 R_3 是甲氧基。

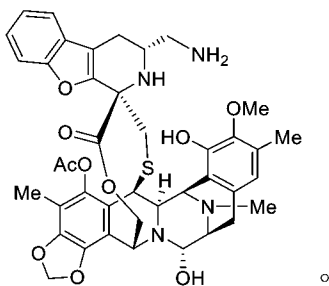
【請求項15】根據請求項1所述的化合物或其藥學上可接受的鹽或酯，其中該化合物具有下式：



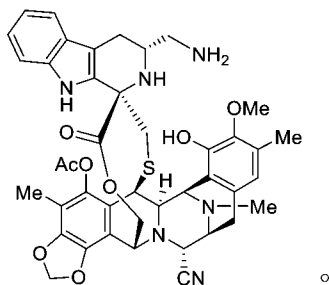
【請求項16】 根據請求項1所述的化合物或其藥學上可接受的鹽或酯，其中該化合物具有下式：



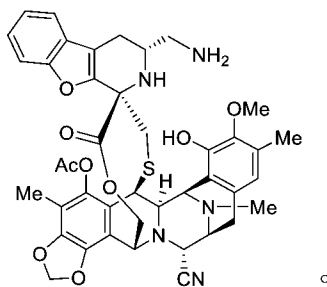
【請求項17】 根據請求項1所述的化合物或其藥學上可接受的鹽或酯，其中該化合物具有下式：



【請求項18】 根據請求項1所述的化合物或其藥學上可接受的鹽或酯，其中該化合物具有下式：



【請求項19】 根據請求項1所述的化合物或其藥學上可接受的鹽或酯，其中該化合物具有下式：



【請求項20】根據請求項1所述的化合物或其藥學上可接受的鹽或酯，其中所述鹽選自鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、硫酸鹽、硝酸鹽、磷酸鹽、乙酸鹽、三氟乙酸鹽、馬來酸鹽、富馬酸鹽、檸檬酸鹽、草酸鹽、琥珀酸鹽、酒石酸鹽、蘋果酸鹽、扁桃酸鹽、甲磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽、鈉、鉀、鈣、銨、乙二胺、乙醇胺、*N,N*-二烷基乙醇胺、三乙醇胺和鹼性胺基酸。

【請求項21】一種藥物組合物，其包含根據請求項1至20項中任一項所述的化合物或其藥學上可接受的鹽或酯和藥學上可接受的載劑。

【請求項22】一種包含根據請求項21所述的藥物組合物之劑型。

【請求項23】一種包含根據請求項1至20中任一項所述的化合物或其藥學上可接受的鹽或酯之藥物。

【請求項24】一種包含根據請求項21中所述的藥物組合物之藥物。

【請求項25】一種包含根據請求項22中所述的劑型之藥物。

【請求項26】一種根據請求項1至20中任一項所述的化合物或其藥學上可接受的鹽或酯之用途，其係用於製備用於治療癌症的藥物。

【請求項27】一種根據請求項21所述的藥物組合物之用途，其係用於製備用於治療癌症的藥物。

【請求項28】一種根據請求項22所述的劑型之用途，其係用於製備用於治療癌症的藥物。

【請求項29】根據請求項26所述的用途，其中所述癌症選自包括非小細胞肺癌和小細胞肺癌的肺癌、結腸癌、結直腸癌、乳腺癌、胰腺癌、肉瘤、卵巢

癌、前列腺癌和胃癌。

【請求項30】根據請求項27所述的用途，其中所述癌症選自包括非小細胞肺癌和小細胞肺癌的肺癌、結腸癌、結直腸癌、乳腺癌、胰腺癌、肉瘤、卵巢癌、前列腺癌和胃癌。

【請求項31】根據請求項28所述的用途，其中所述癌症選自包括非小細胞肺癌和小細胞肺癌的肺癌、結腸癌、結直腸癌、乳腺癌、胰腺癌、肉瘤、卵巢癌、前列腺癌和胃癌。

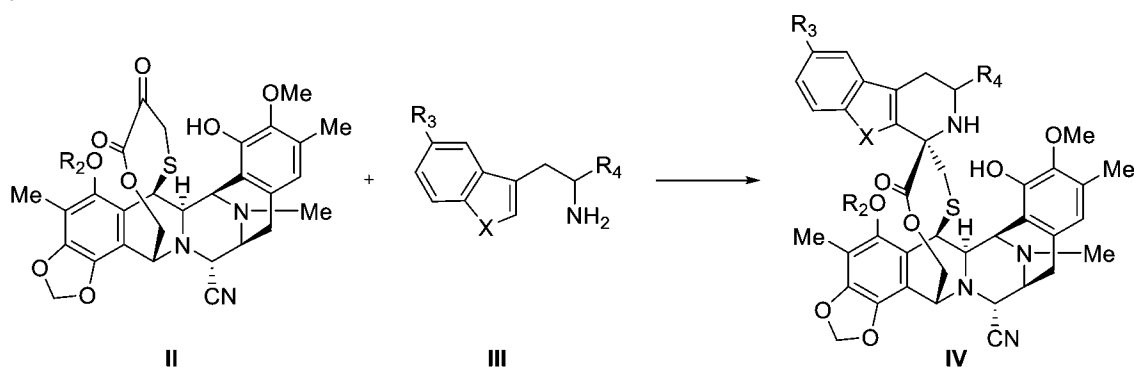
【請求項32】根據請求項29所述的用途，其中所述癌症選自包括非小細胞肺癌和小細胞肺癌的肺癌、乳腺癌、胰腺癌和結直腸癌。

【請求項33】根據請求項30所述的用途，其中所述癌症選自包括非小細胞肺癌和小細胞肺癌的肺癌、乳腺癌、胰腺癌和結直腸癌。

【請求項34】根據請求項31所述的用途，其中所述癌症選自包括非小細胞肺癌和小細胞肺癌的肺癌、乳腺癌、胰腺癌和結直腸癌。

【請求項35】一種用於獲得如請求項1至20中任一項所定義的化合物或其藥學上可接受的鹽或酯的方法，該方法包括以下步驟：

使式II化合物與式III化合物反應得到式IV化合物：



其中（若允許可能的取代基）：

X是-NH-或-O-；

R₂是-C(=O)R^a基團；

R_3 是氫或-OR^b基團；

R_4 是-CH₂NHProt^{NH}；

R^a 選自氫、經取代或未經取代的C₁-C₁₂烷基、經取代或未經取代的C₂-C₁₂烯基以及經取代或未經取代的C₂-C₁₂炔基；

R^b 選自經取代或未經取代的C₁-C₁₂烷基、經取代或未經取代的C₂-C₁₂烯基以及經取代或未經取代的C₂-C₁₂炔基；及

Prot^{NH}是胺基保護基。

【請求項36】根據請求項35所述的方法，其包括用羟基取代式IV化合物中的氰基以得到式IE化合物之進一步的步驟，其中R₁為OH。

【請求項37】一種套組，其包含治療有效量的根據請求項1至20中任一項所述的化合物或其藥學上可接受的鹽或酯和藥學上可接受的載劑。

【請求項38】根據請求項37所述的套組，其進一步包括使用化合物來治療癌症的說明書。

【請求項39】根據請求項38所述的套組，其中該癌症選自包括非小細胞肺癌和小細胞肺癌的肺癌、結腸癌、乳腺癌、胰腺癌、肉瘤、卵巢癌、前列腺癌、結直腸癌和胃癌。

【發明圖式】

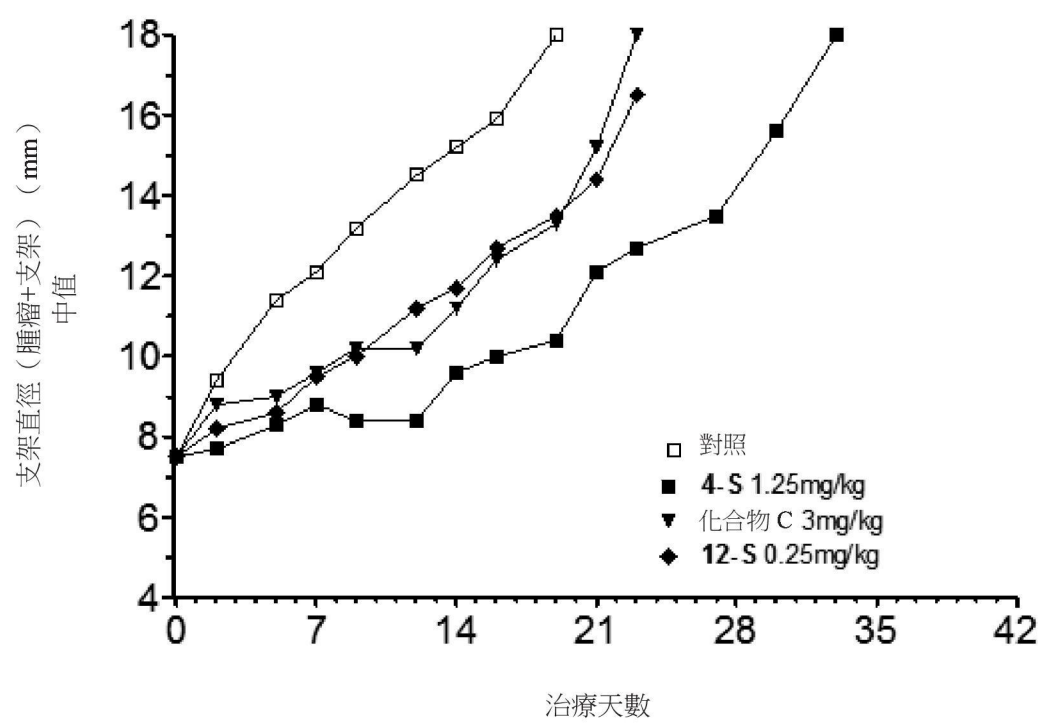


圖1

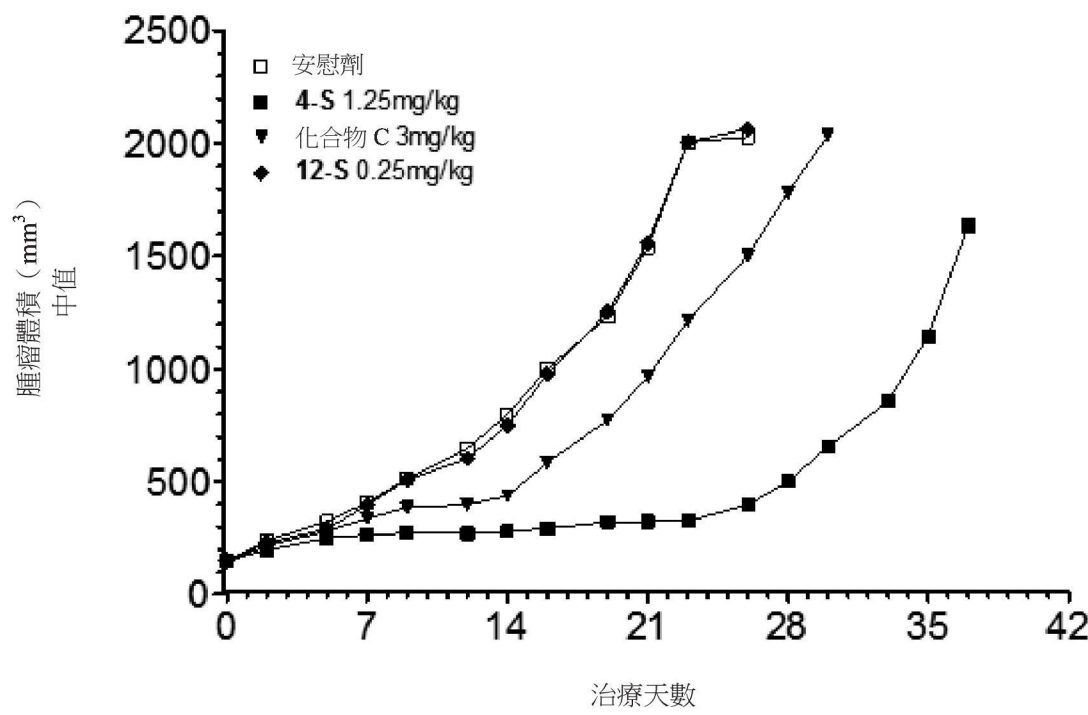


圖2

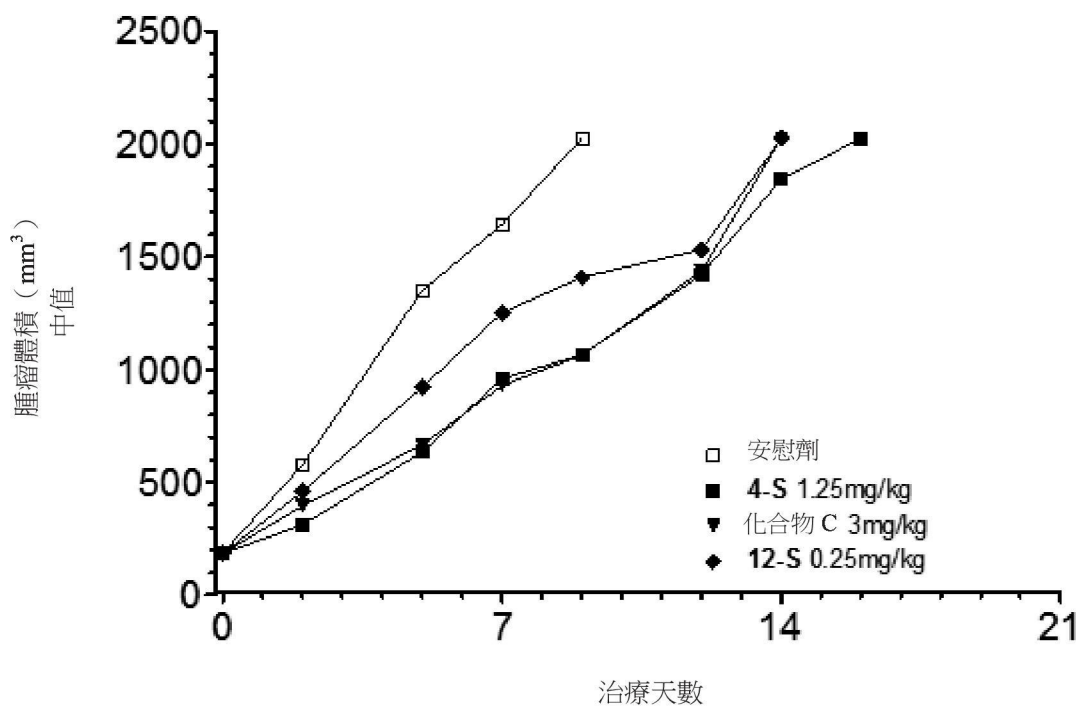


圖3

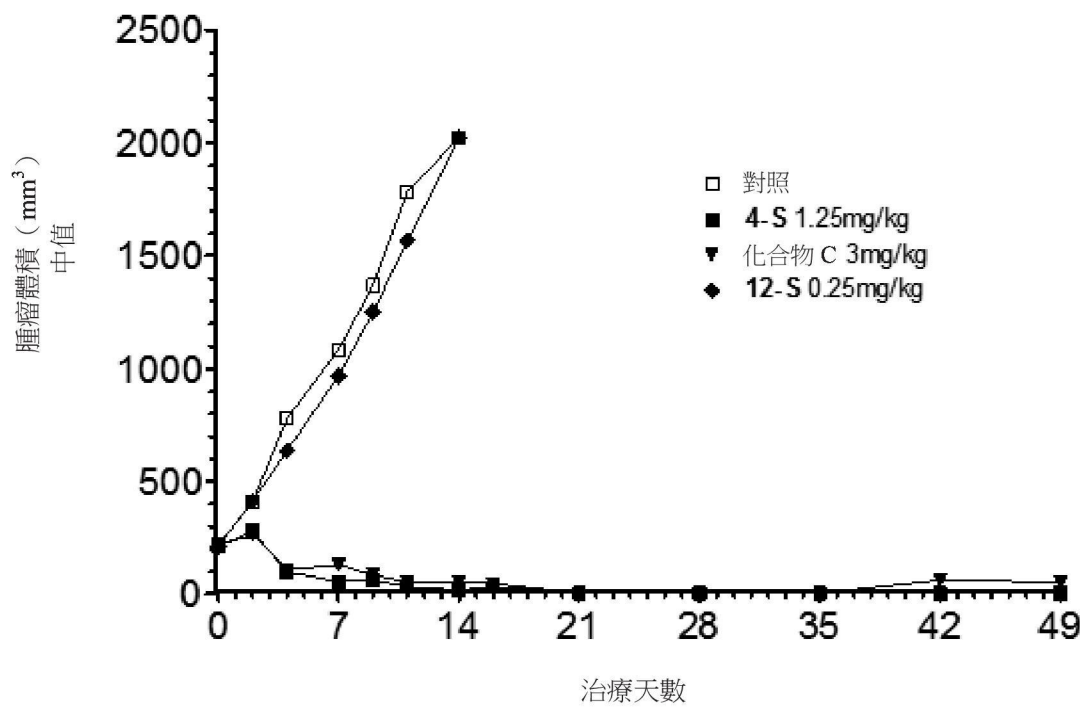


圖4

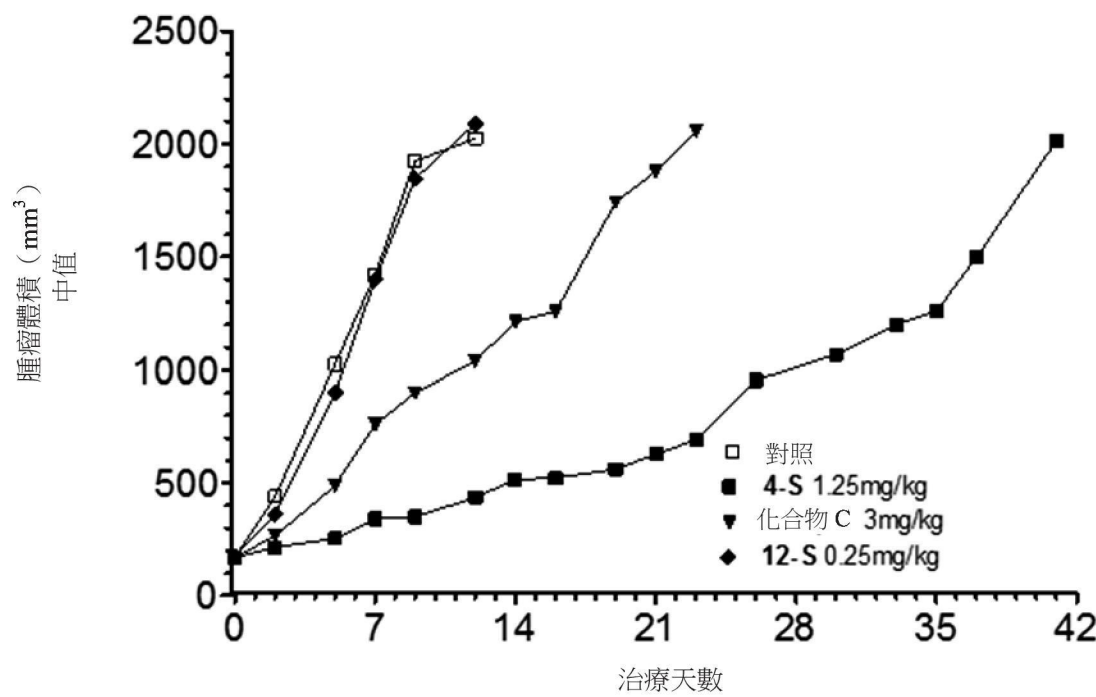


圖5

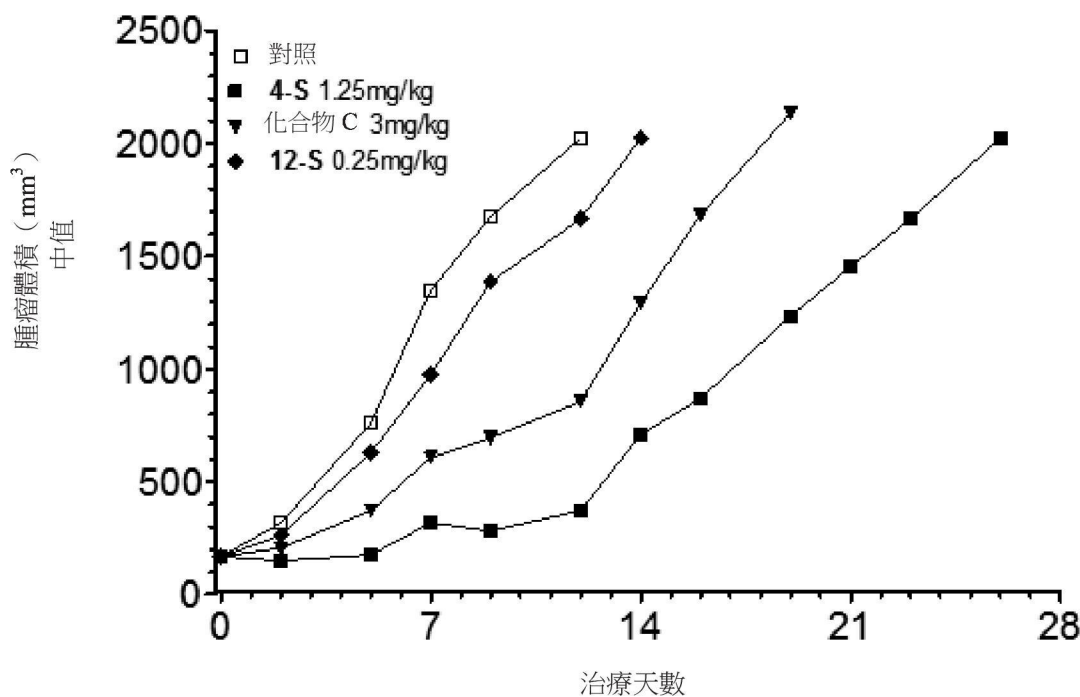


圖6

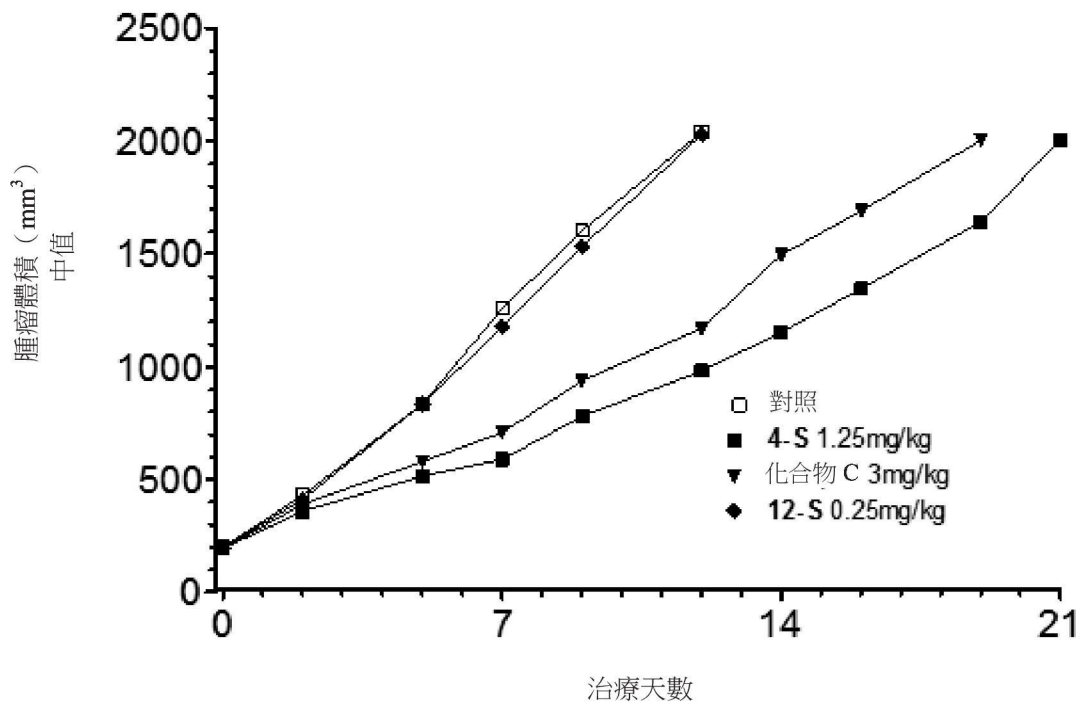


圖7

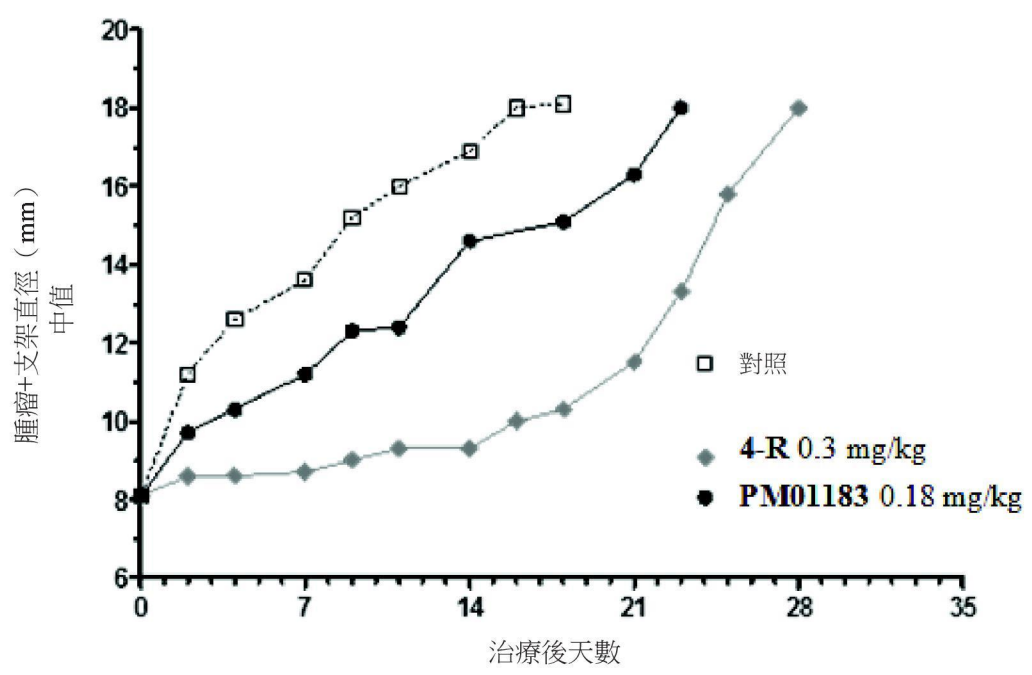


圖8

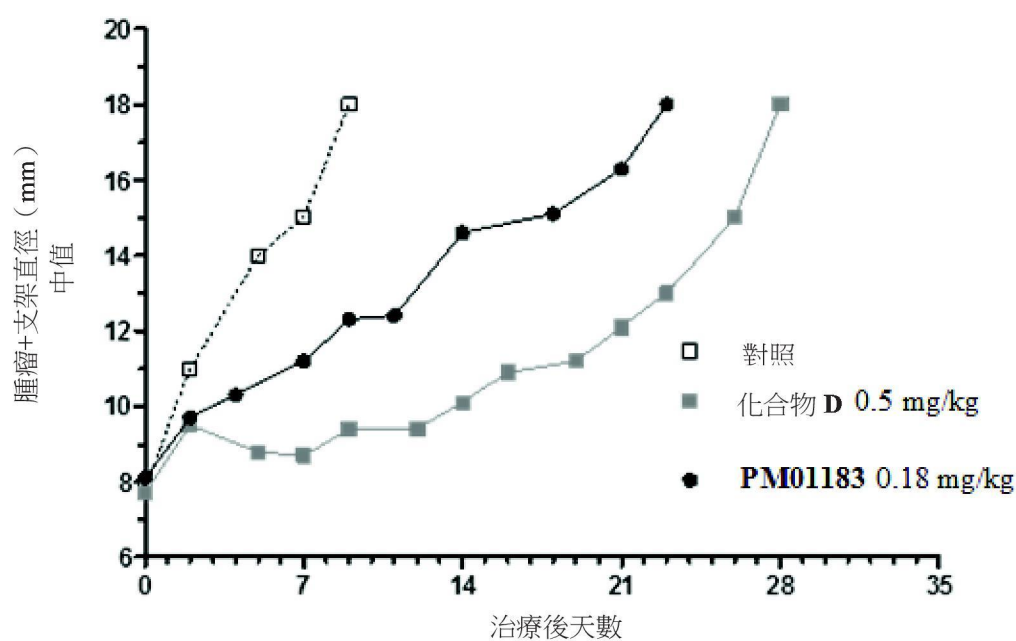


圖9

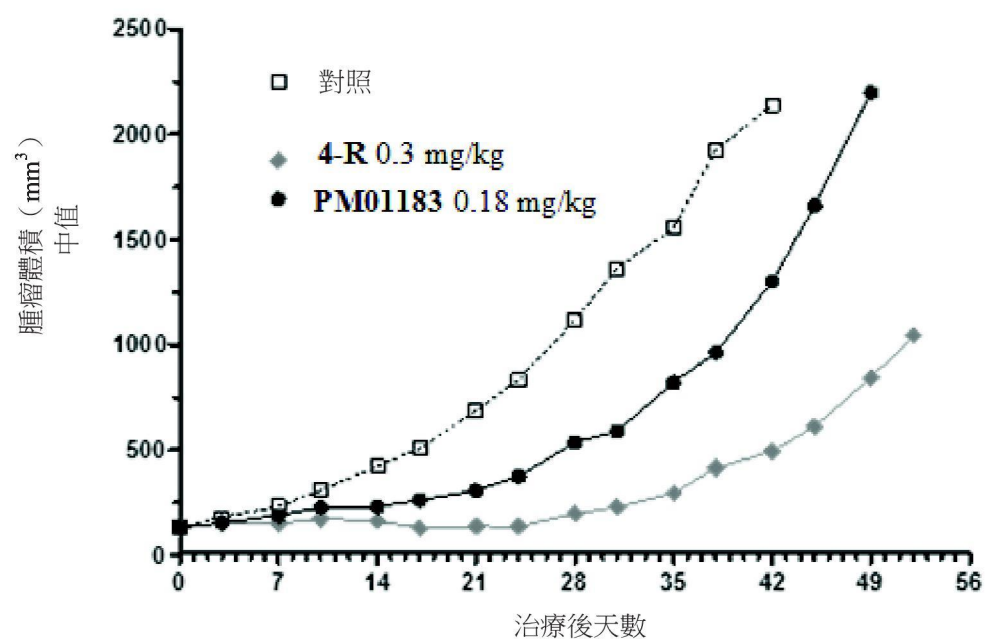


圖10

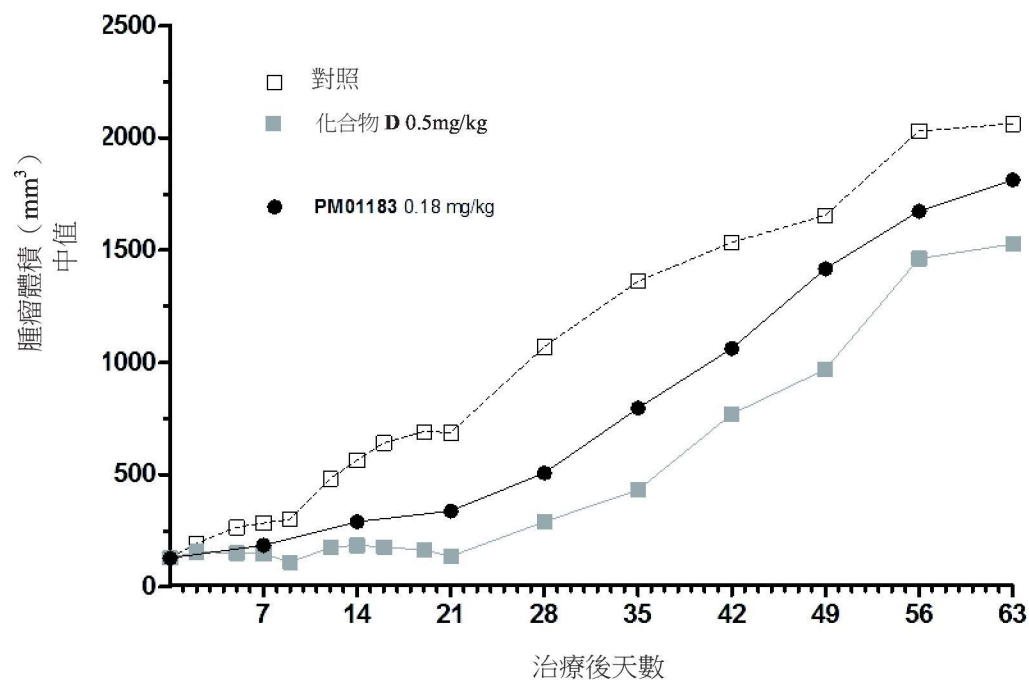


圖11

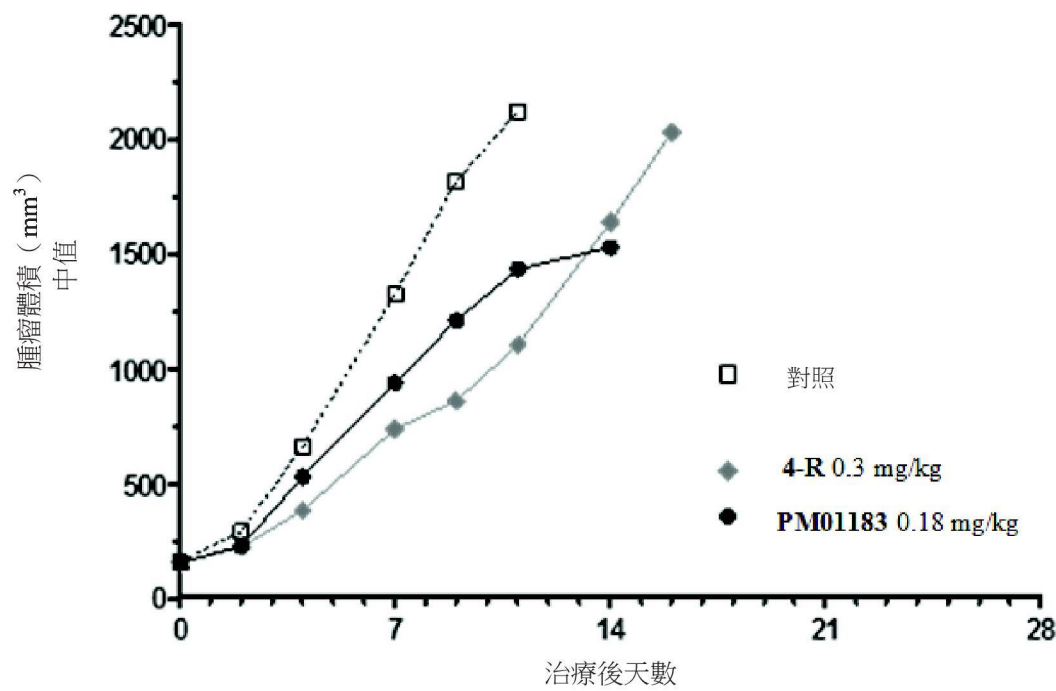


圖12

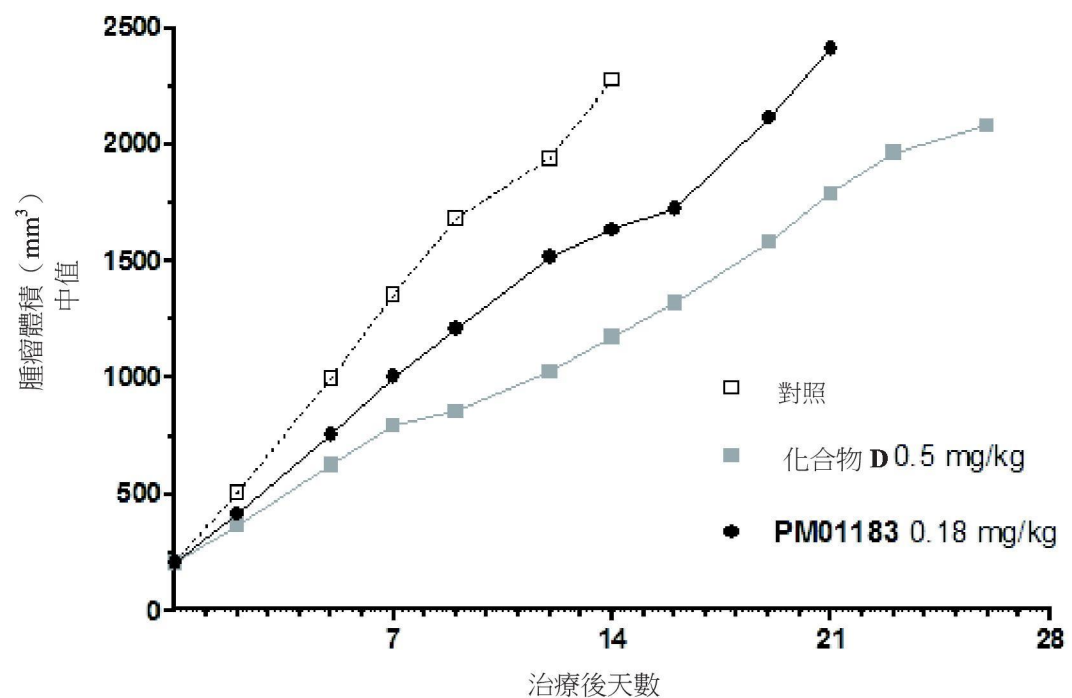


圖13

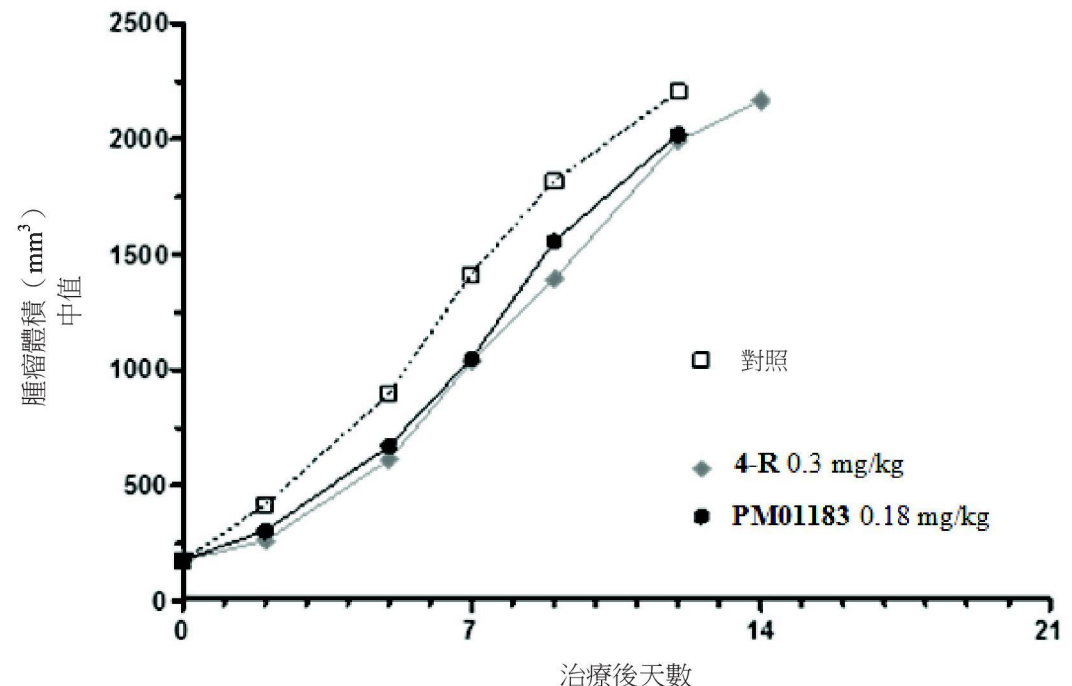


圖14

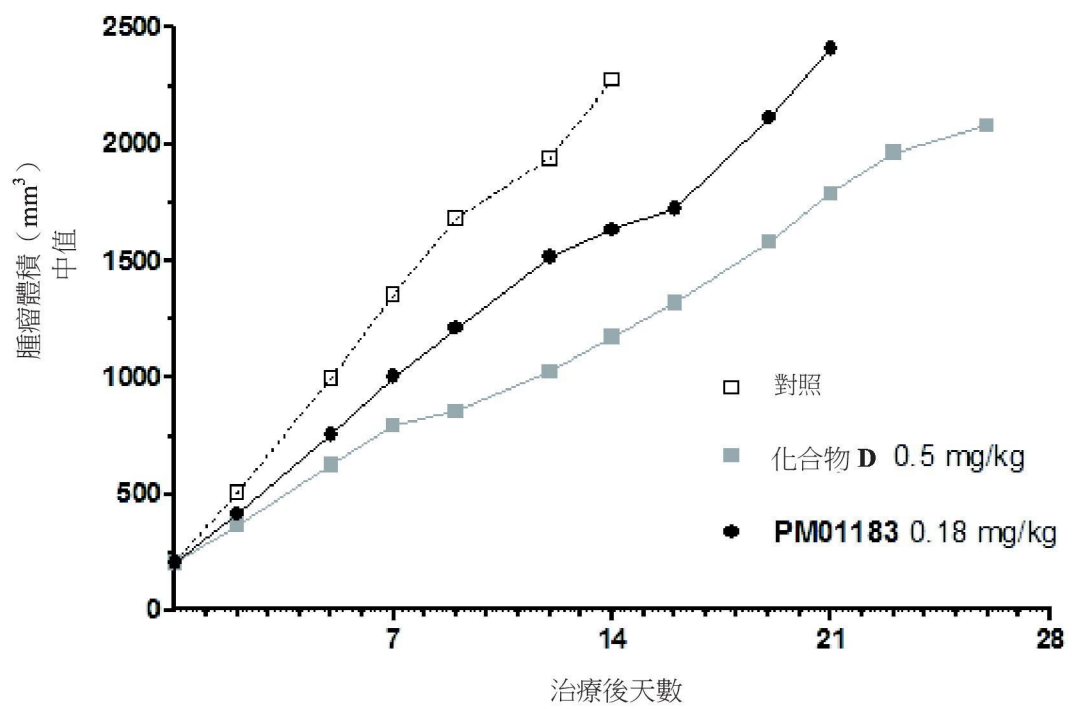


圖15

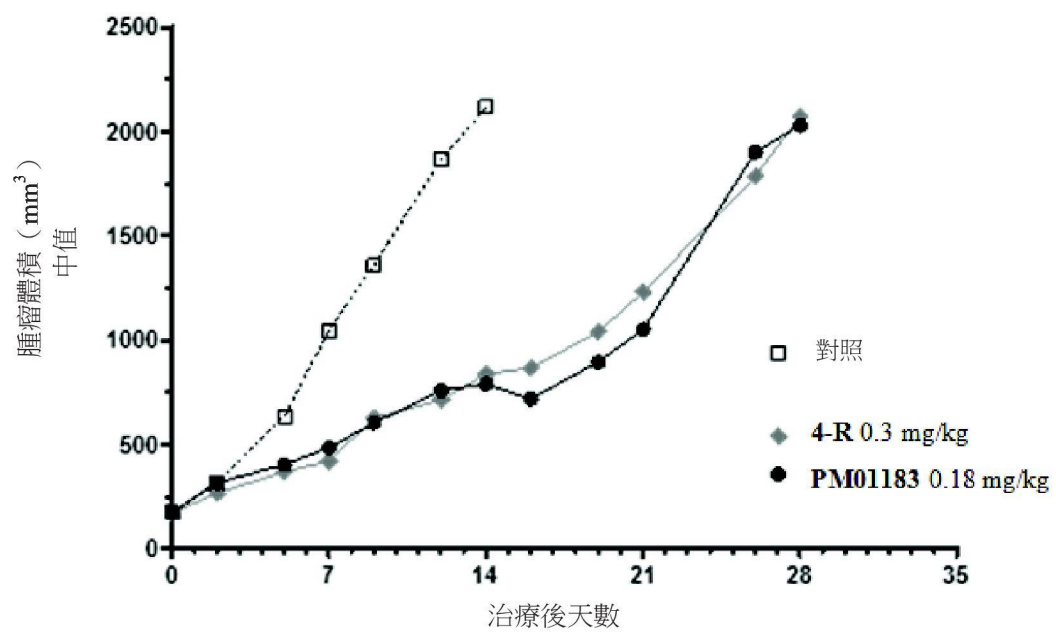


圖16

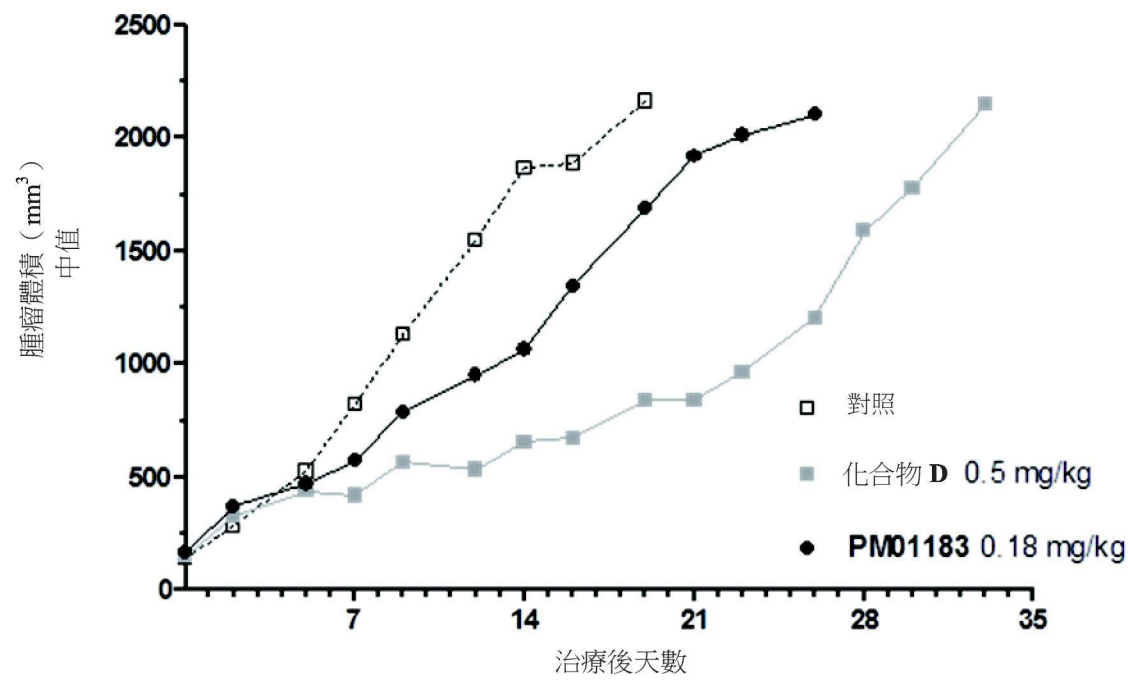


圖17

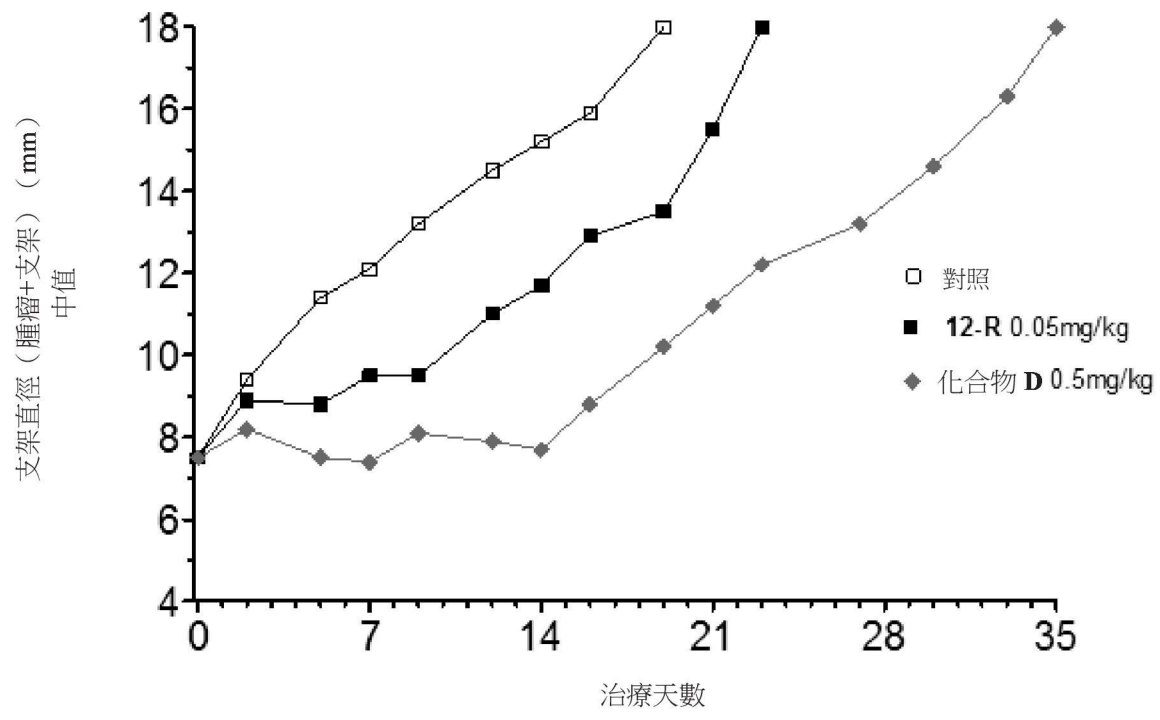


圖18

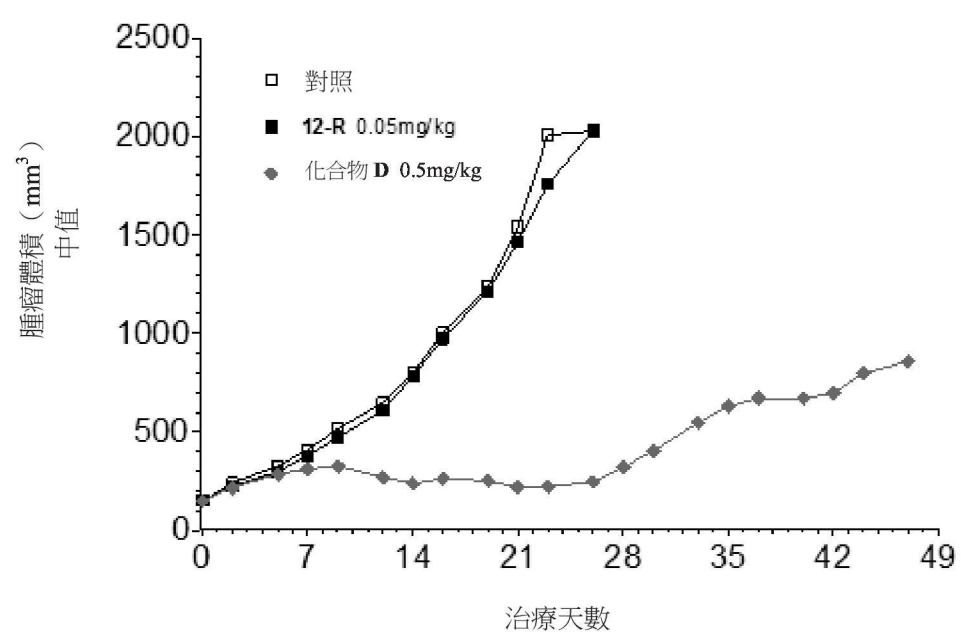


圖19

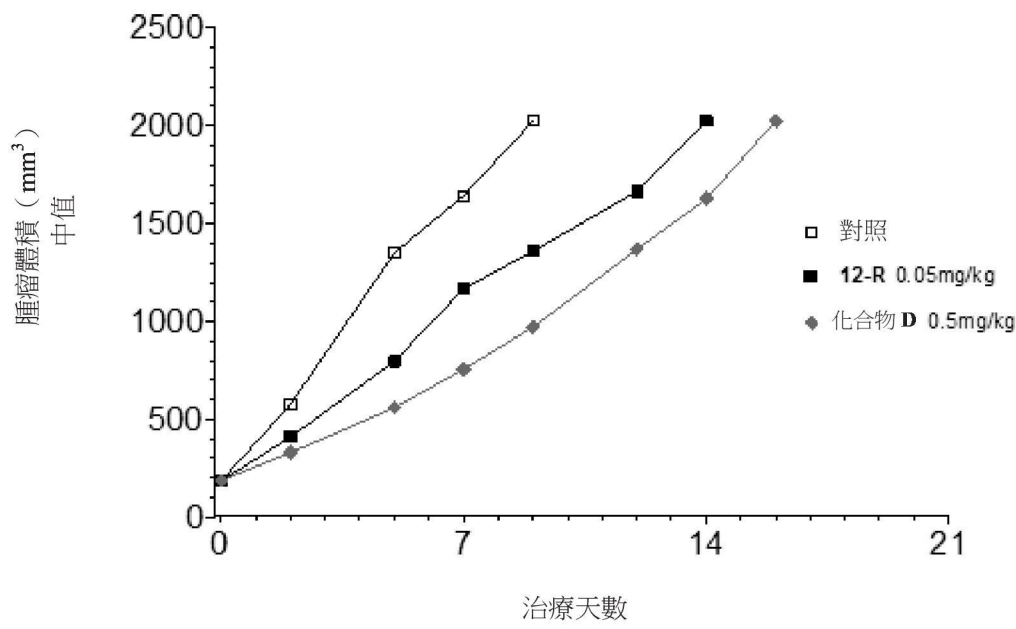


圖20

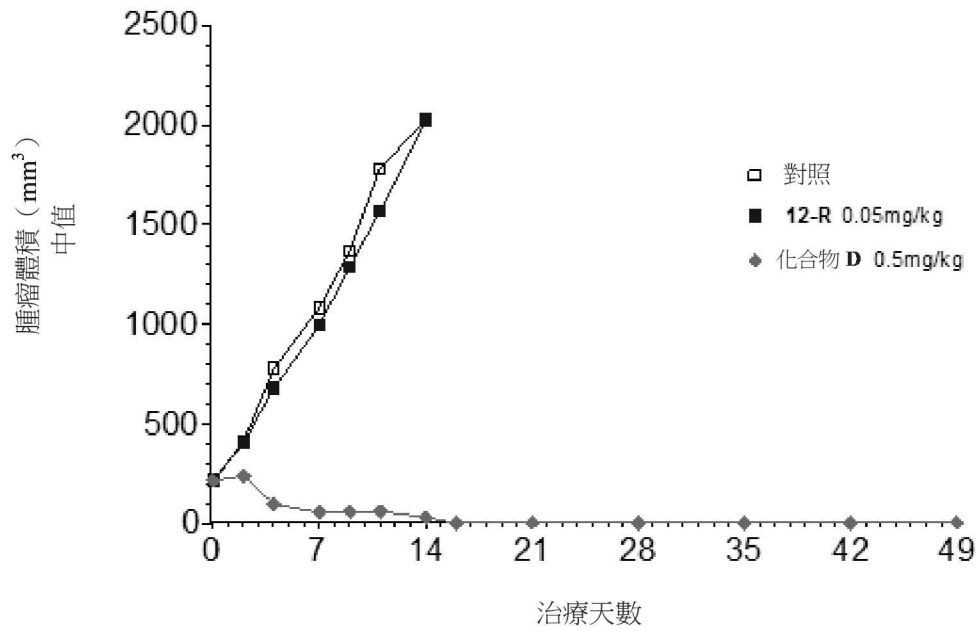


圖21

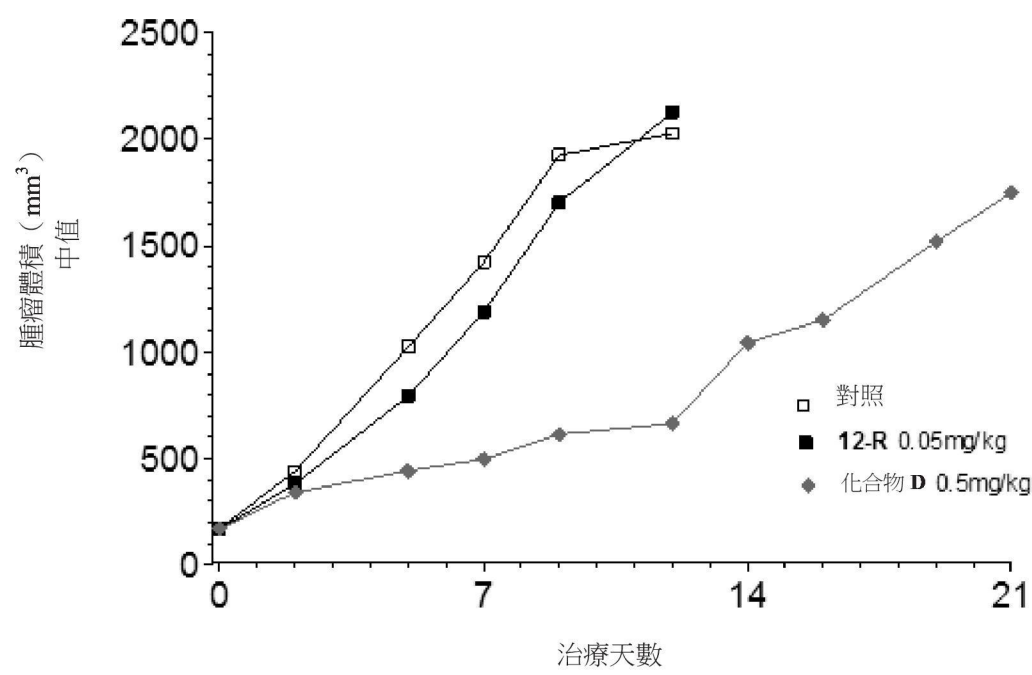


圖22

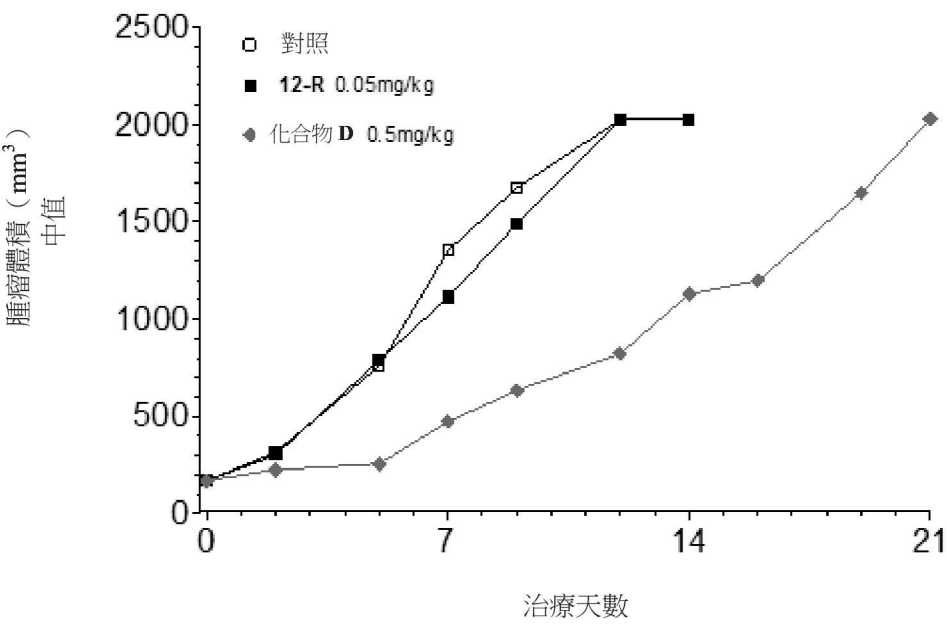


圖23

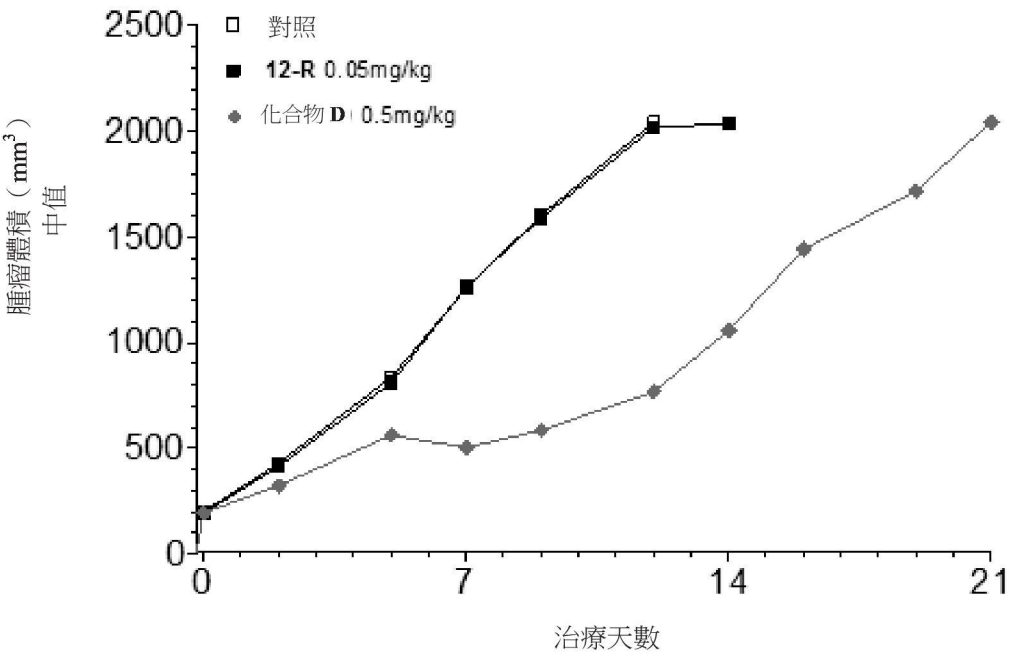


圖24

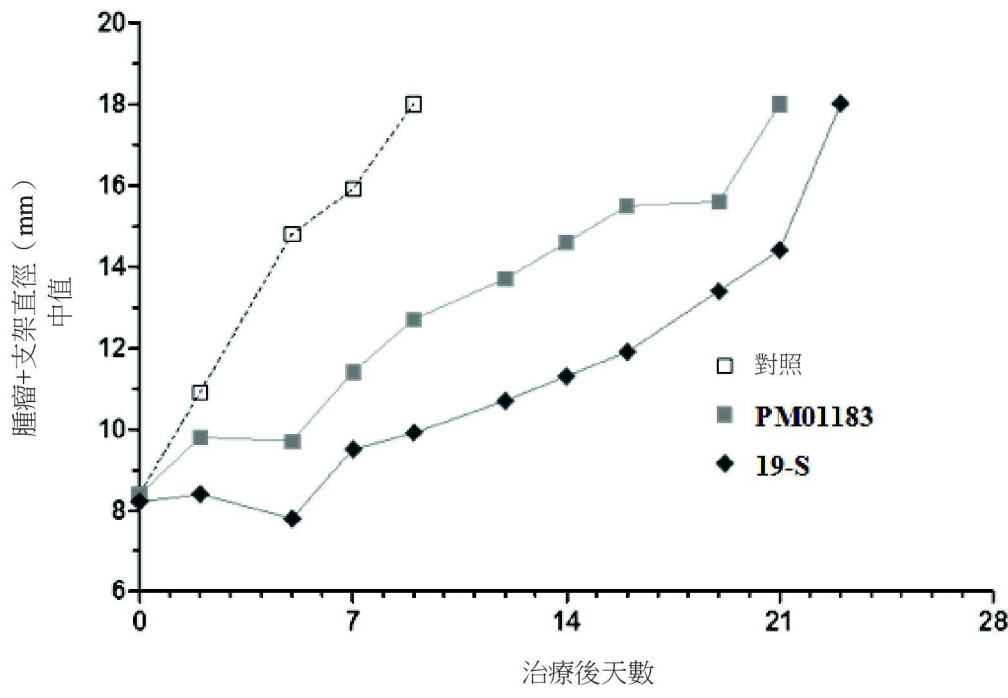


圖25

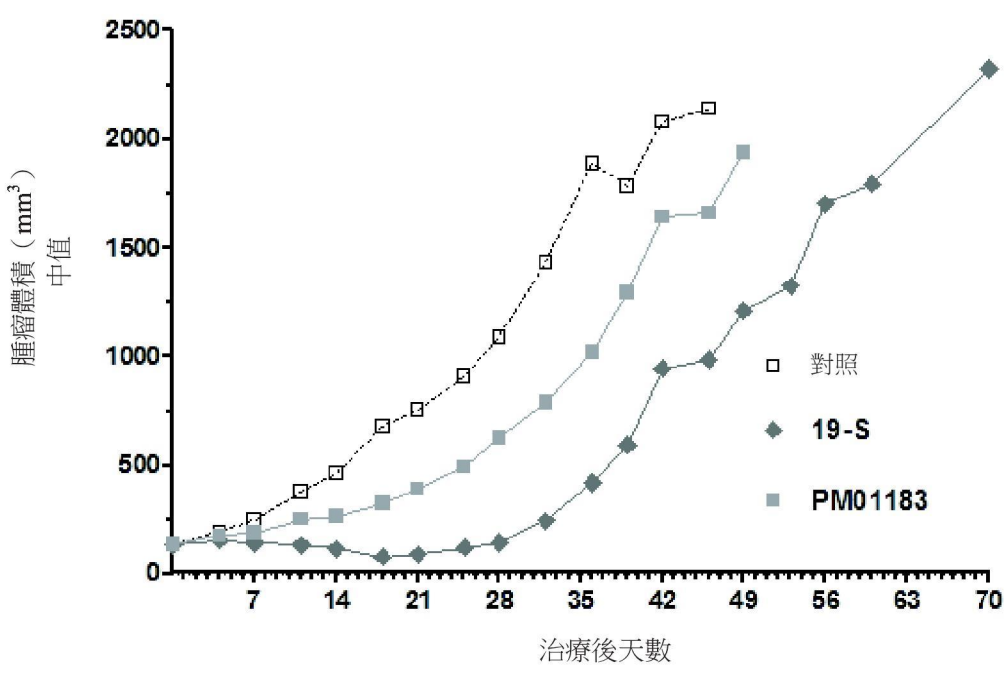


圖26

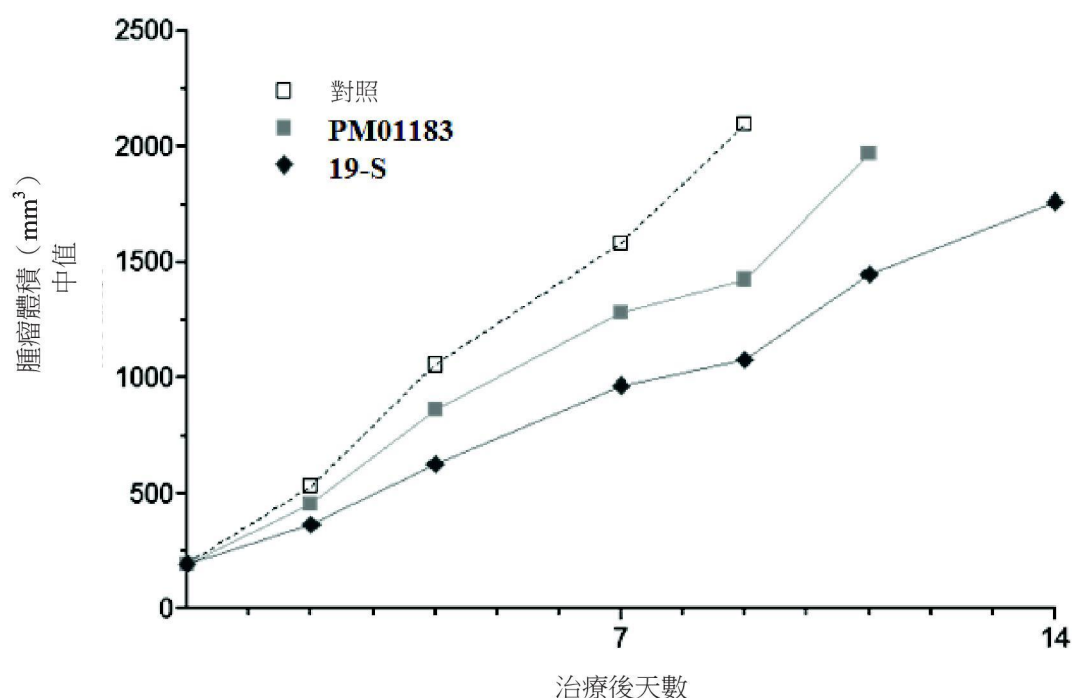


圖27

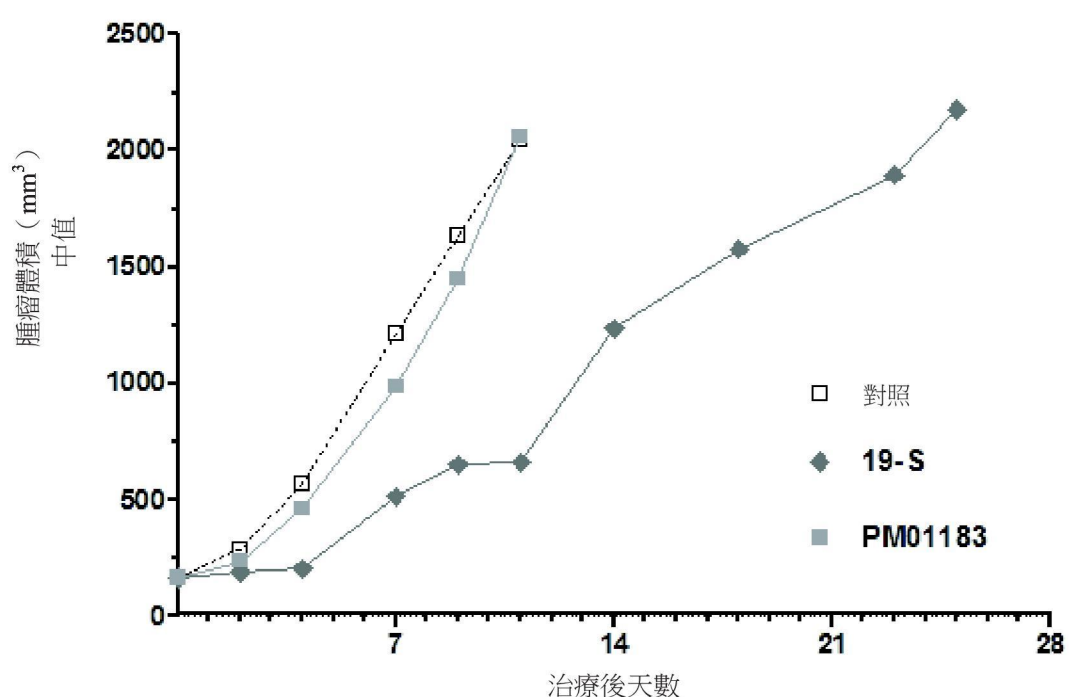


圖28

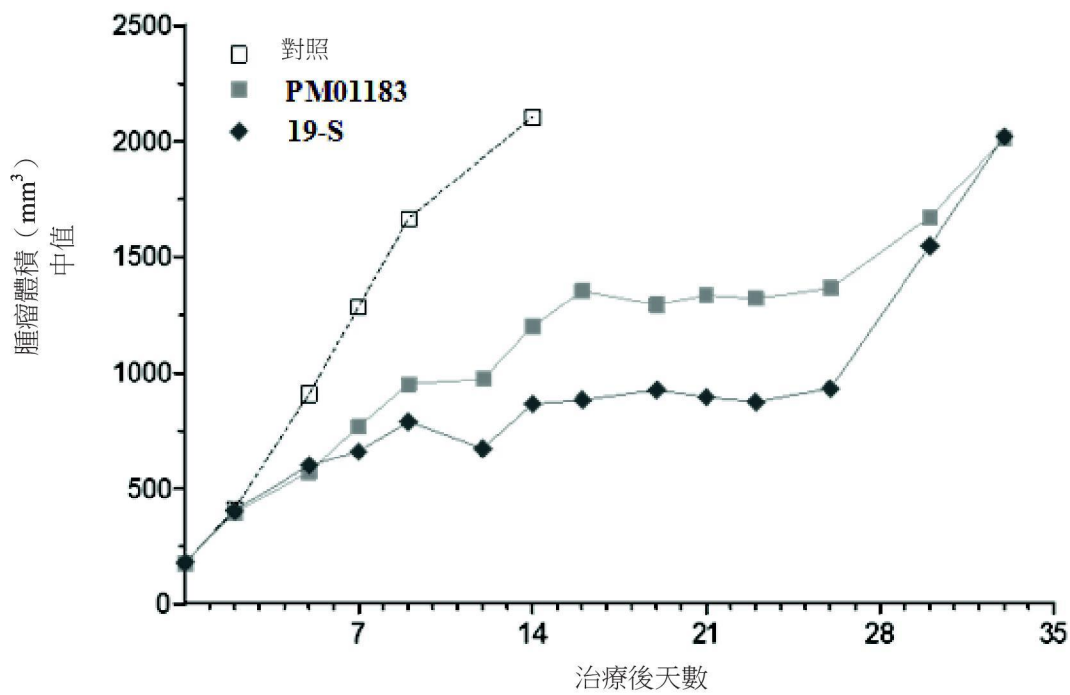


圖29

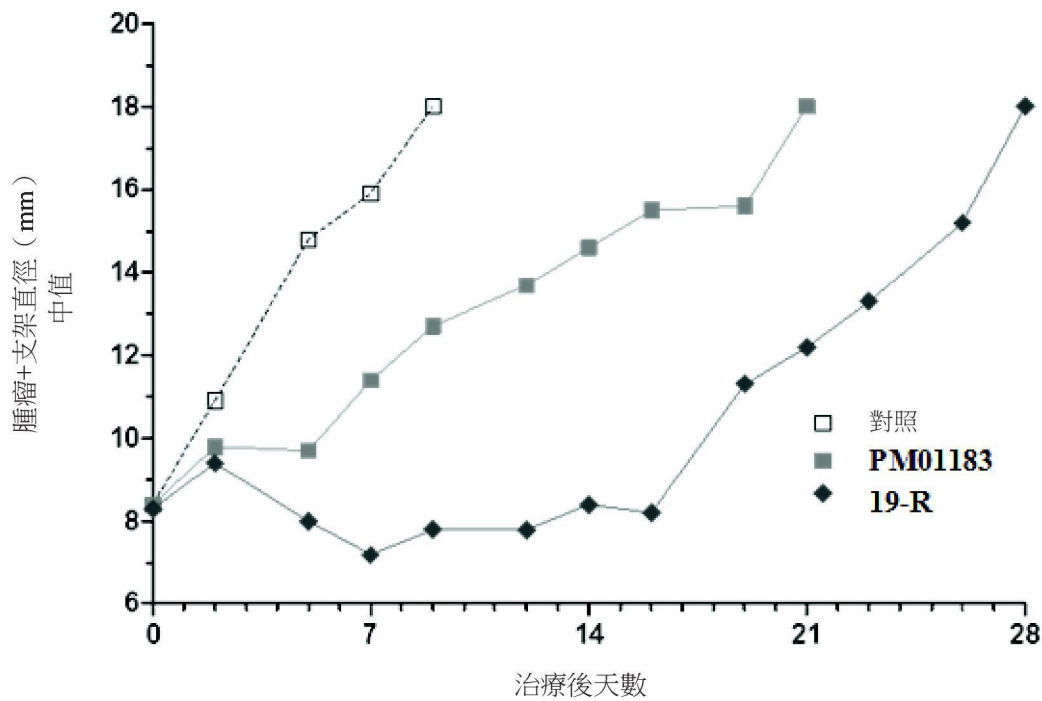


圖30

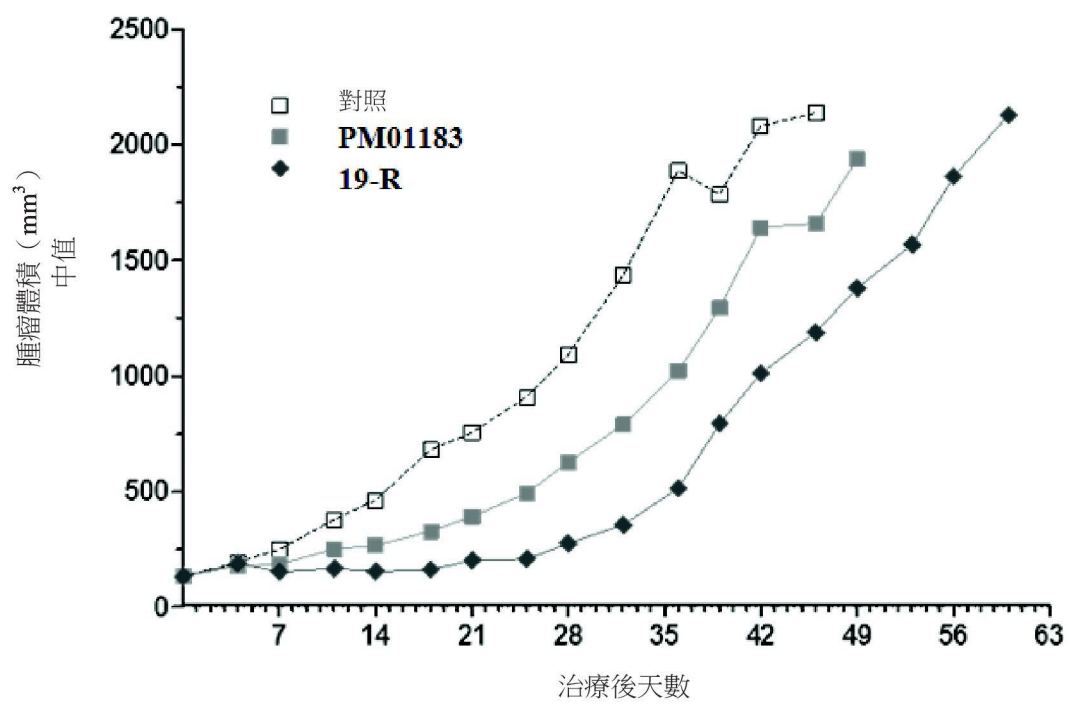


圖31

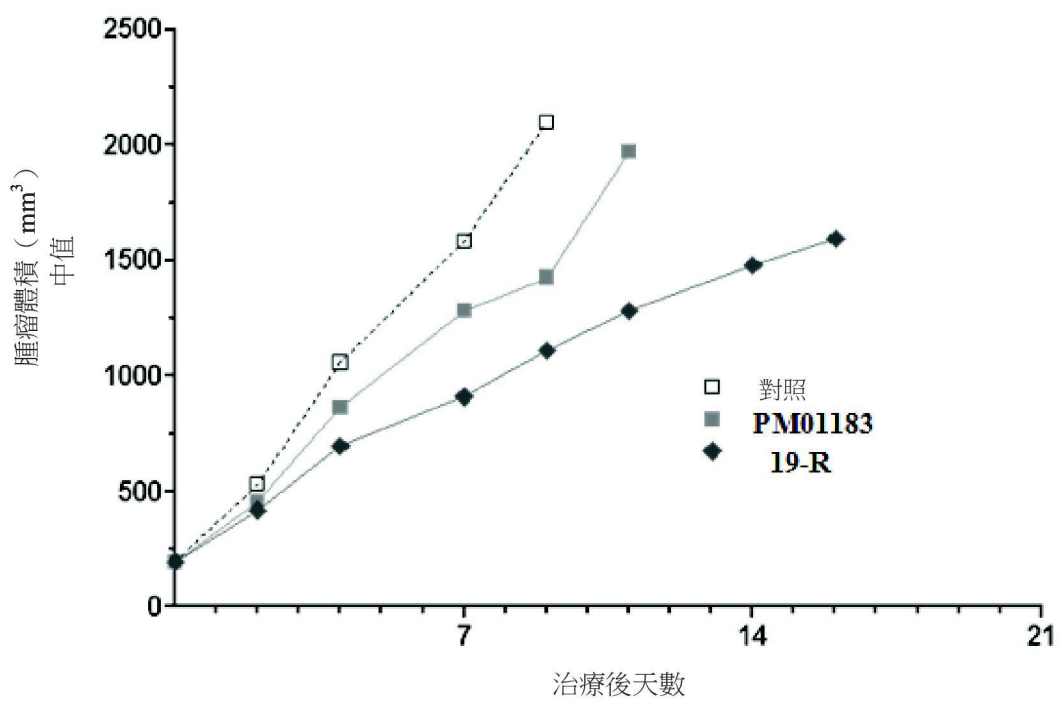


圖32

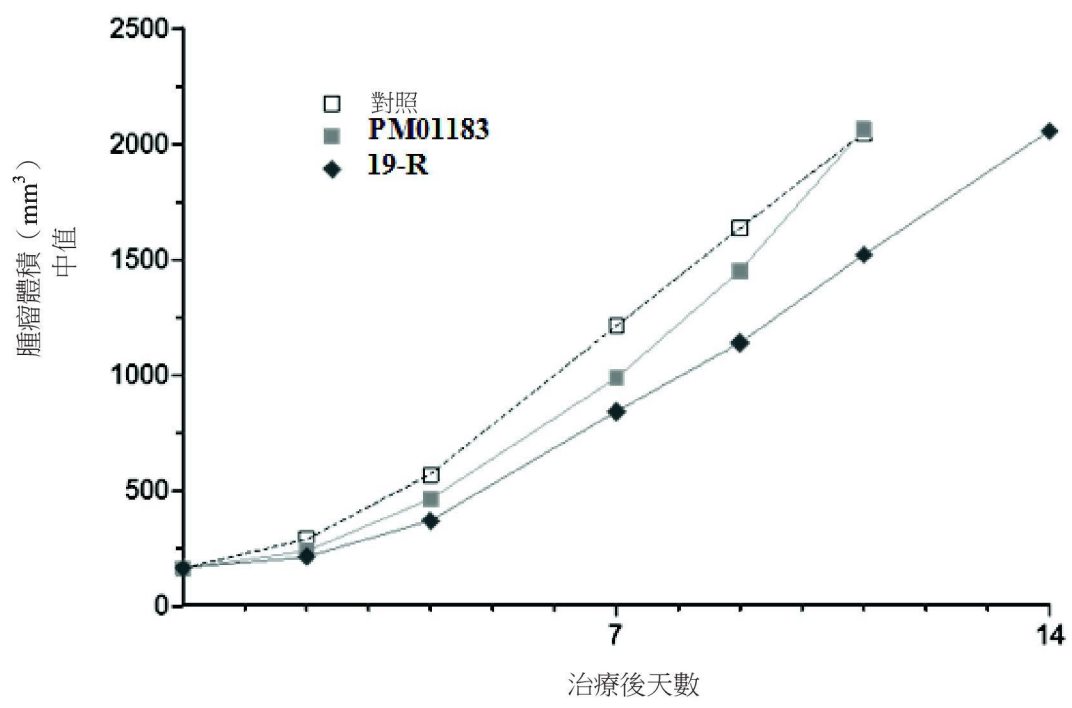


圖33

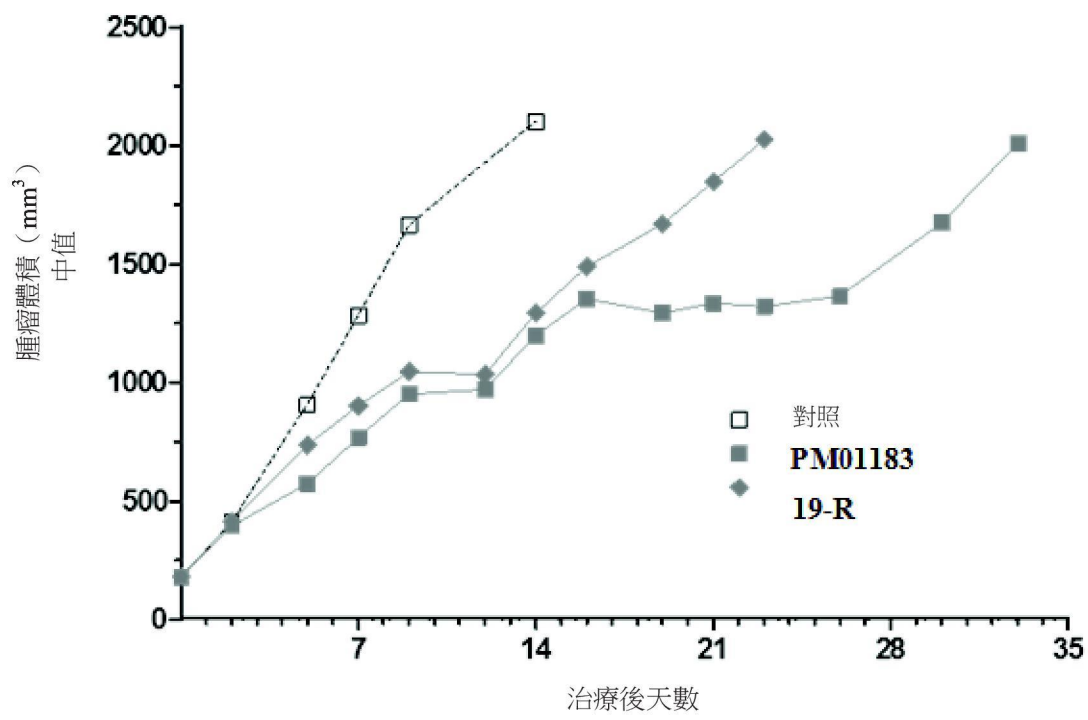


圖34

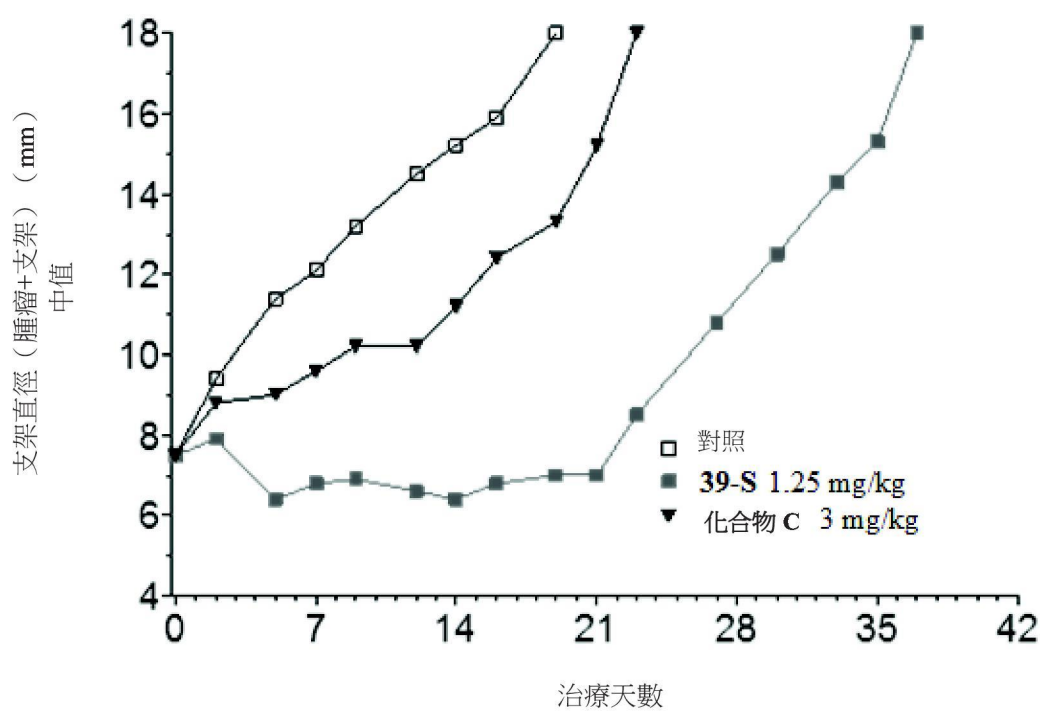


圖35

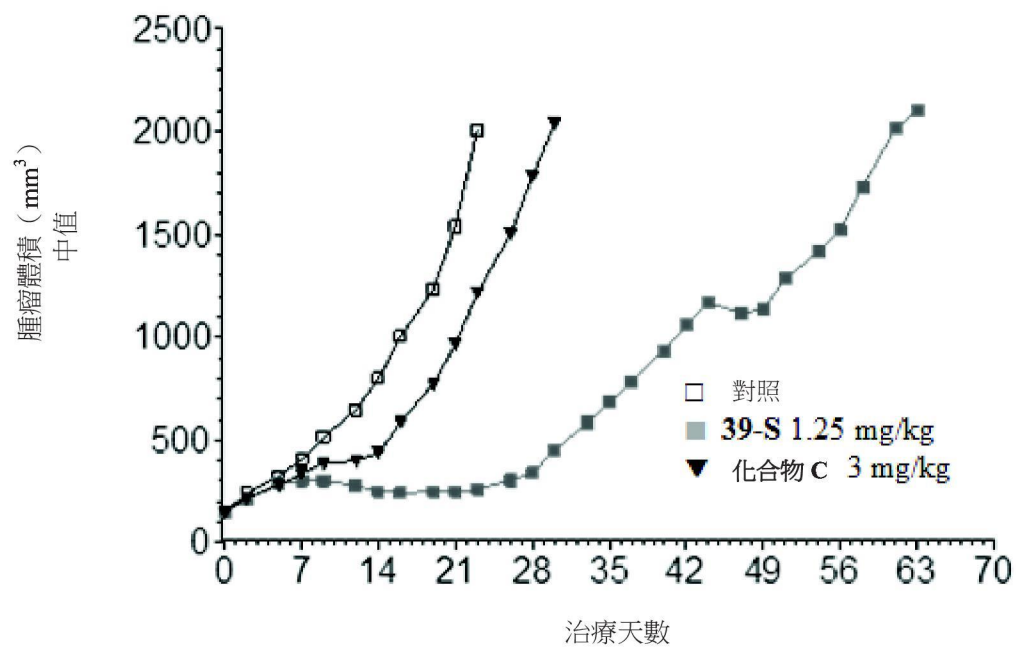


圖36

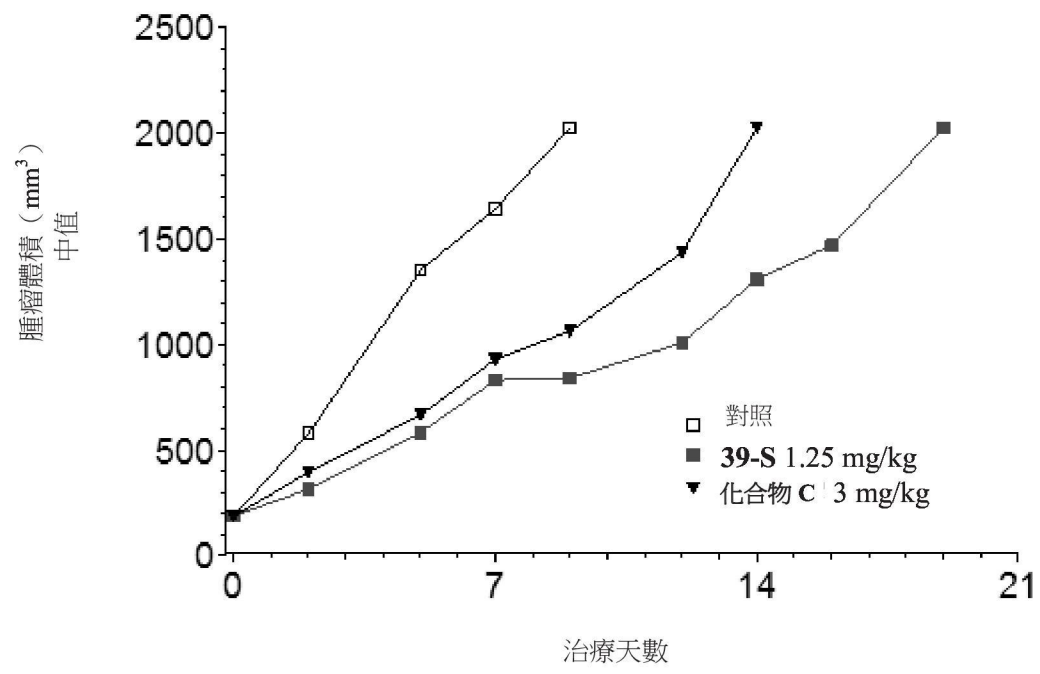


圖37

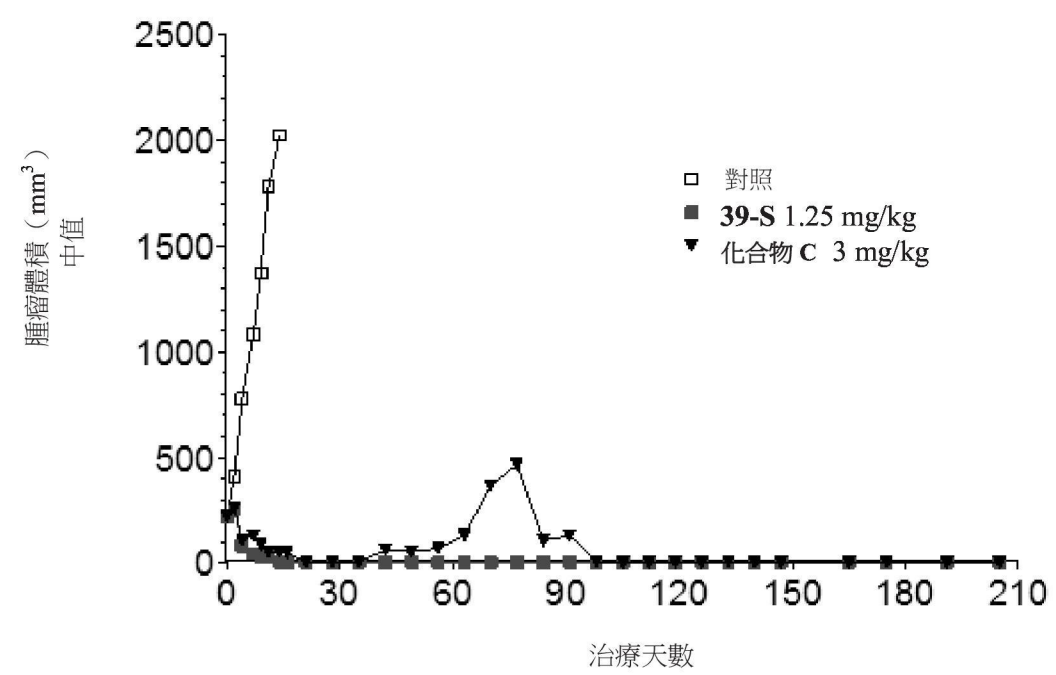


圖38

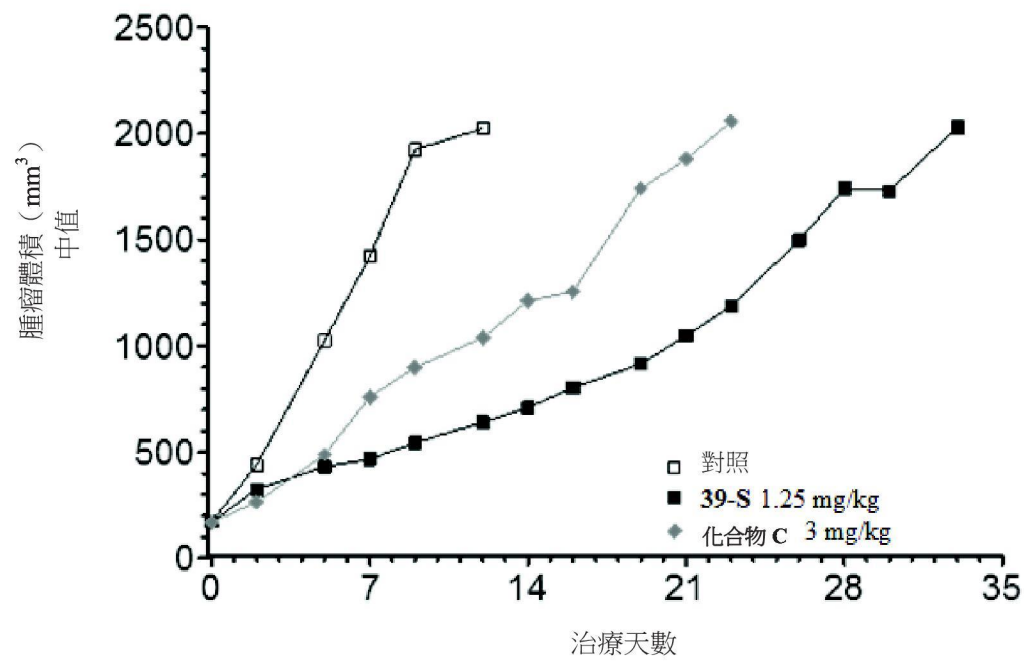


圖39

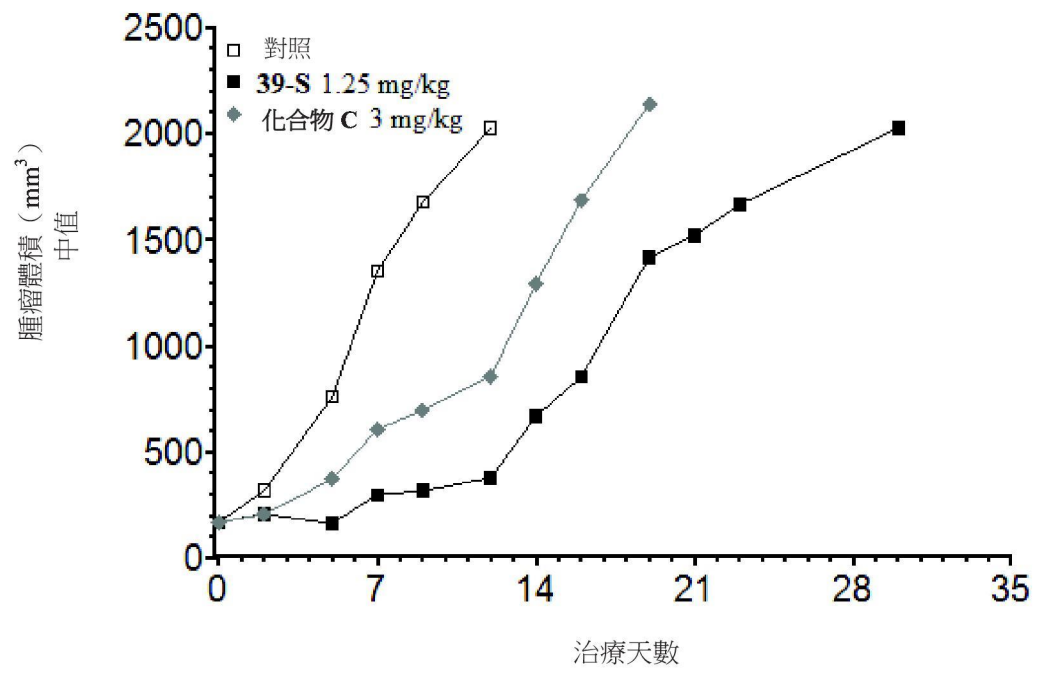


圖40

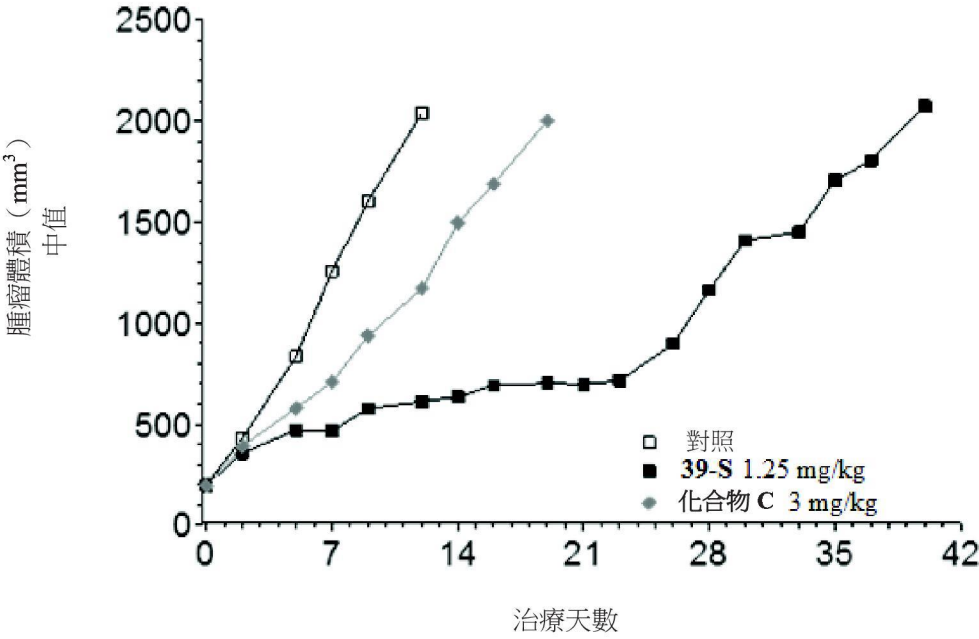


圖41

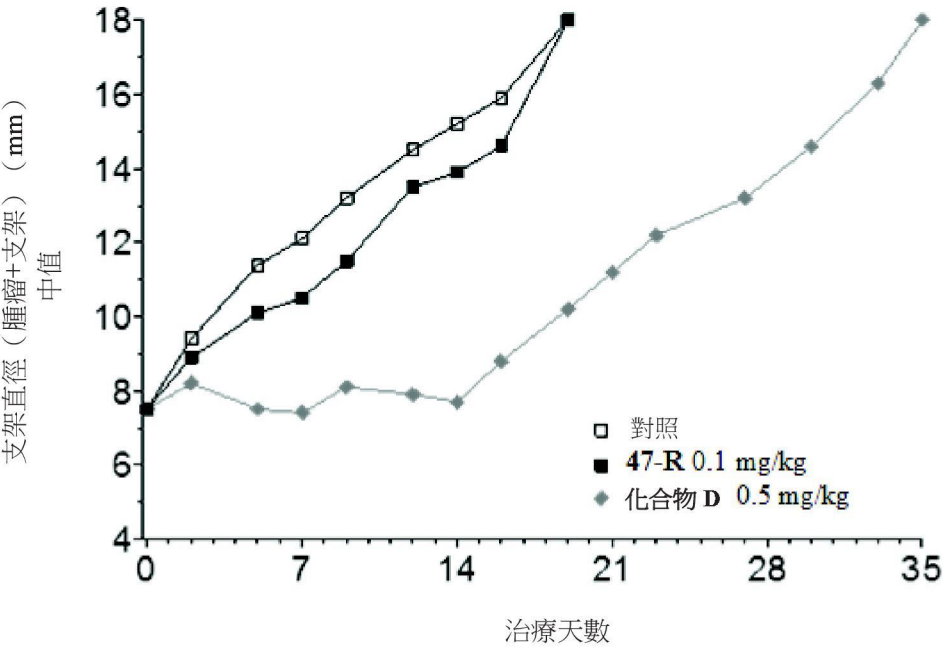


圖42

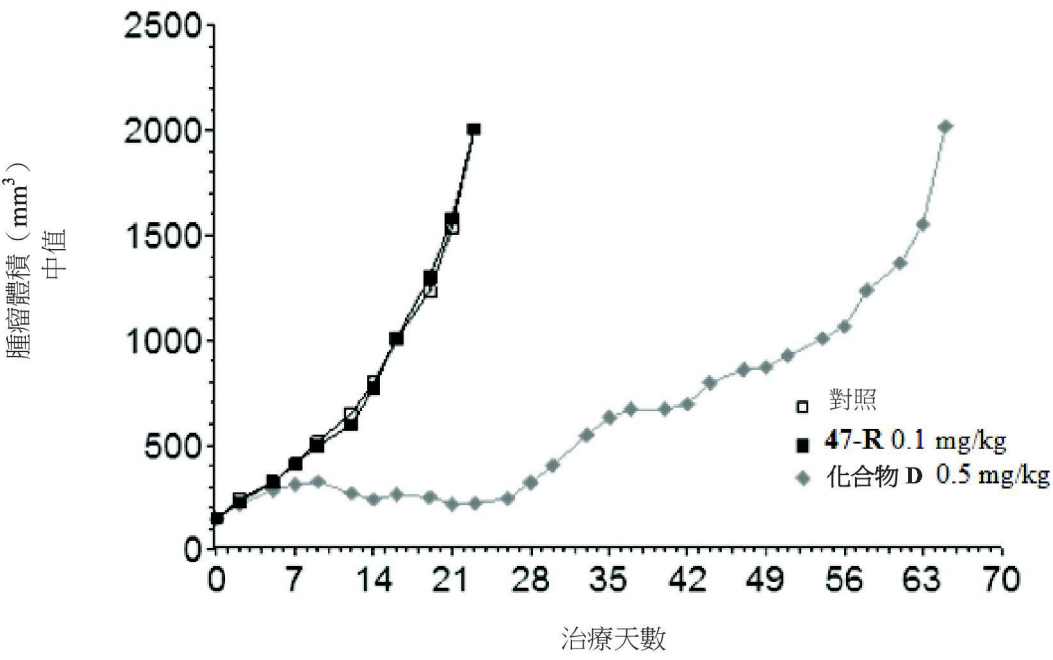


圖43

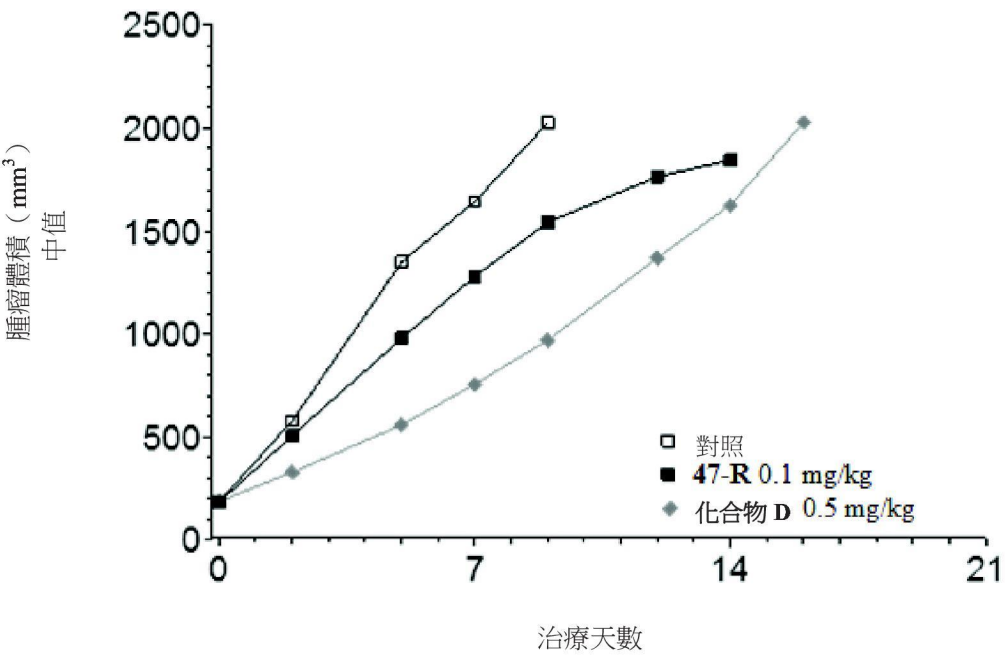


圖44

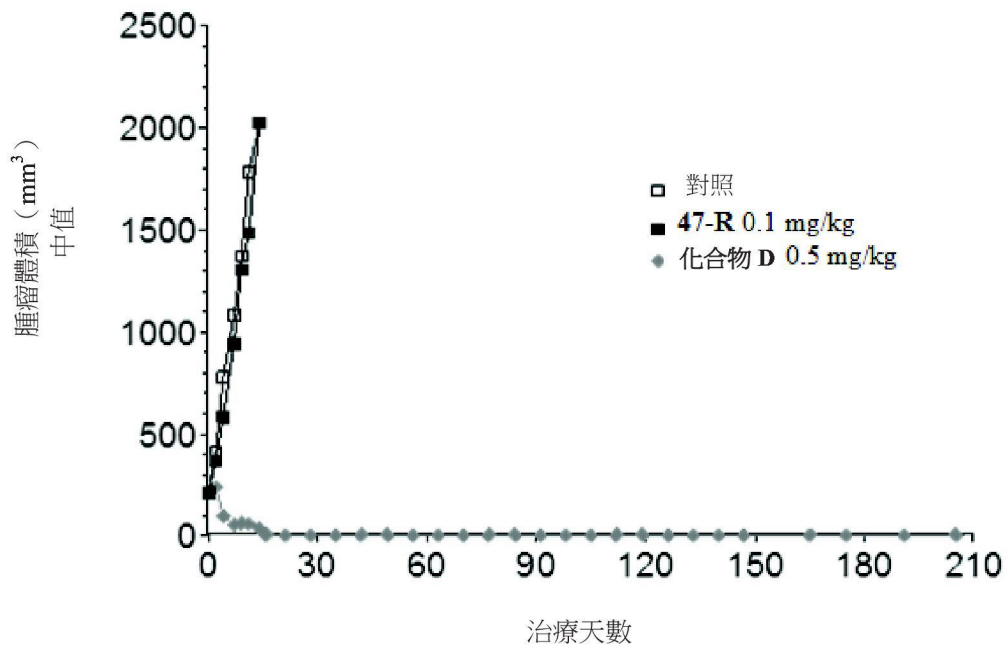


圖45

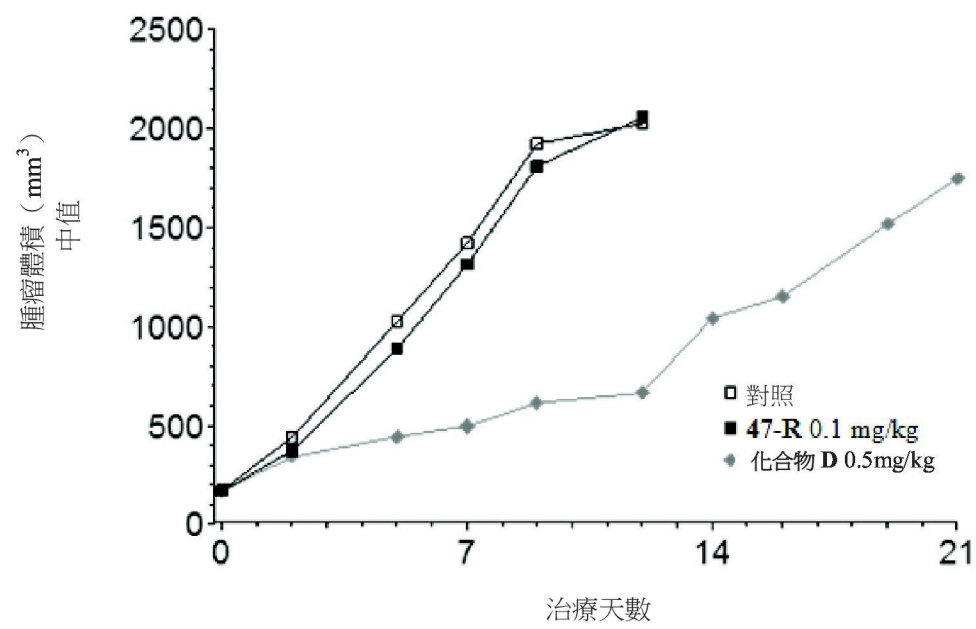


圖46

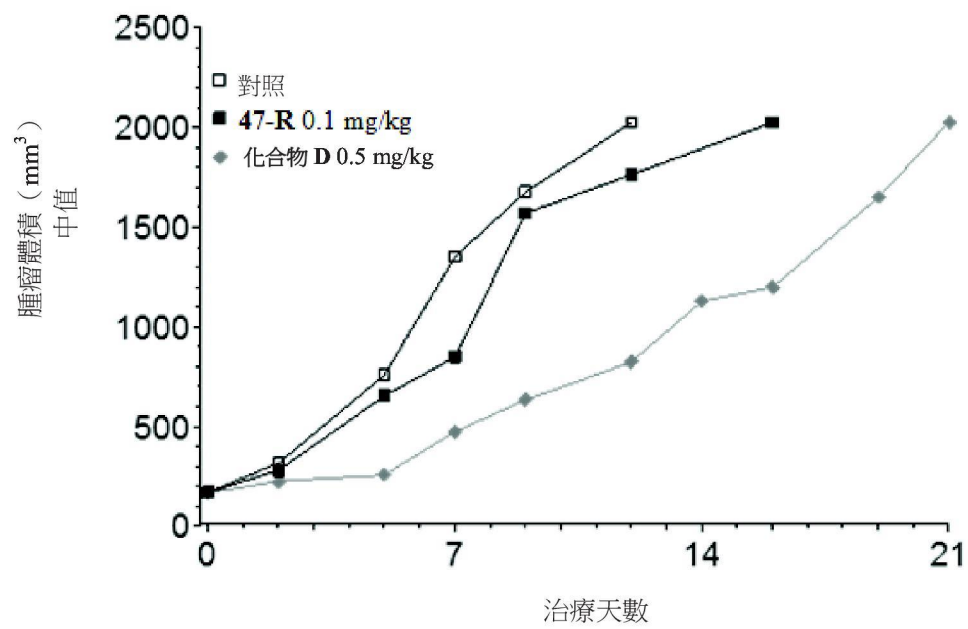


圖47

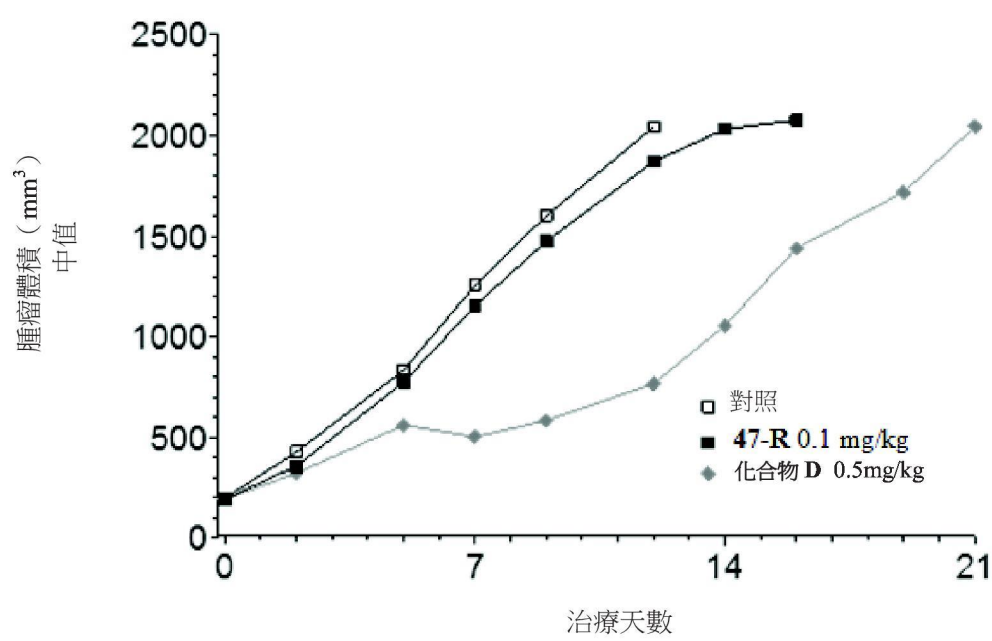


圖48

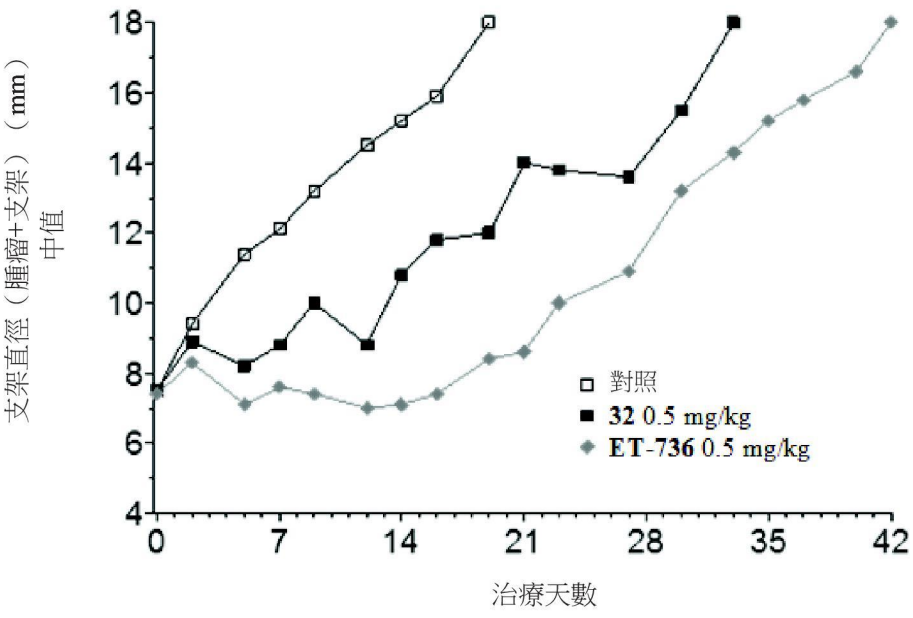


圖49

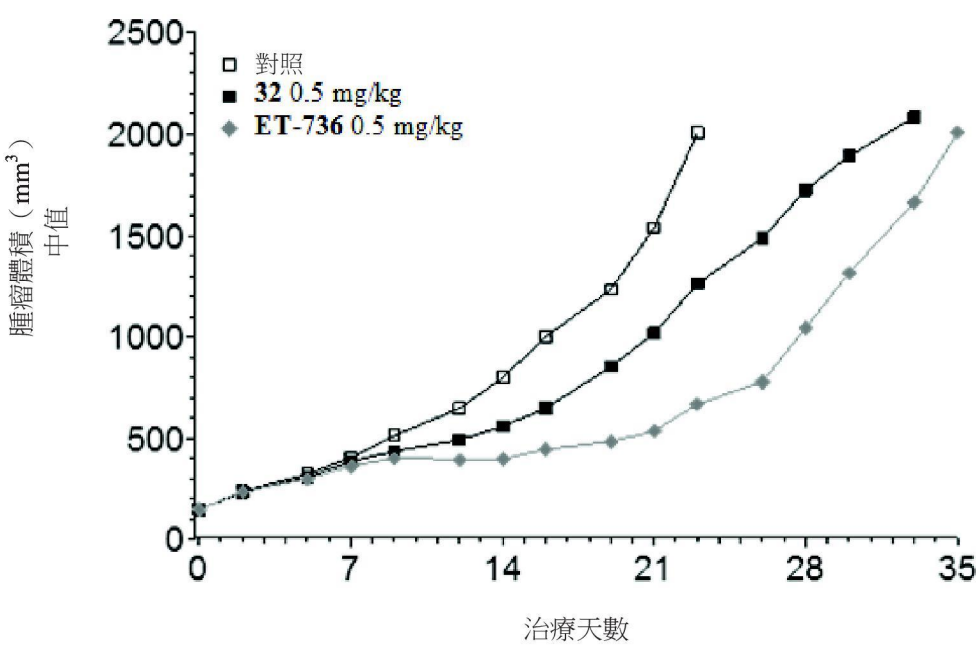


圖50

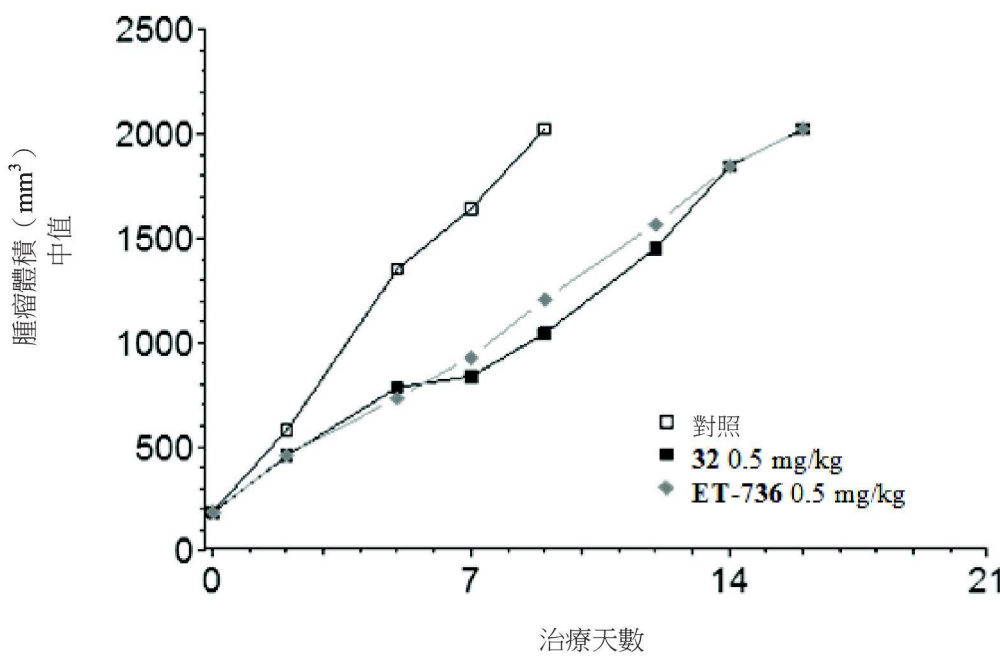


圖51

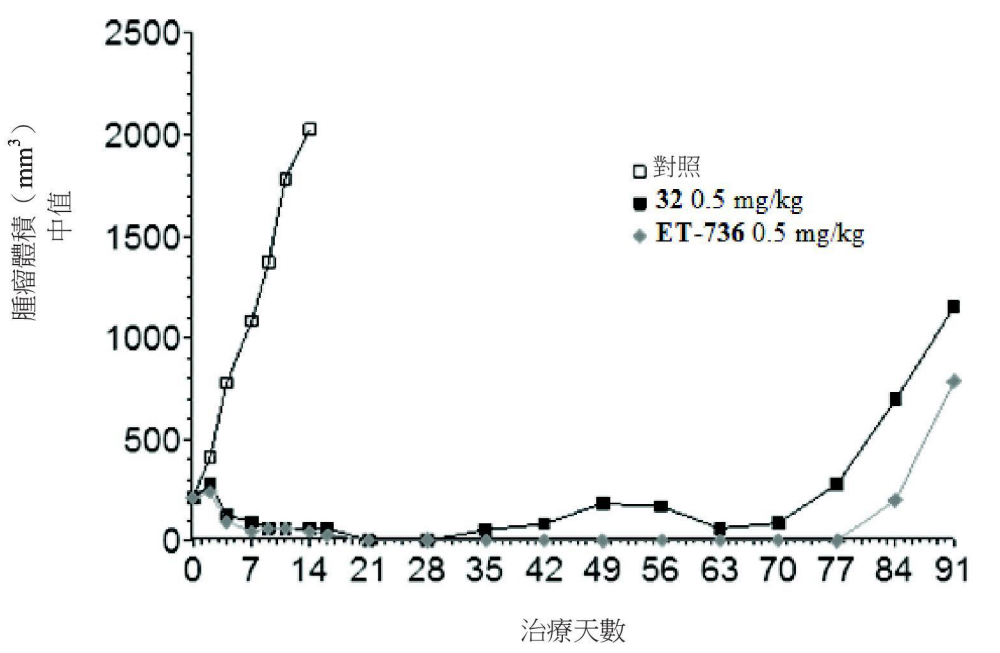


圖52

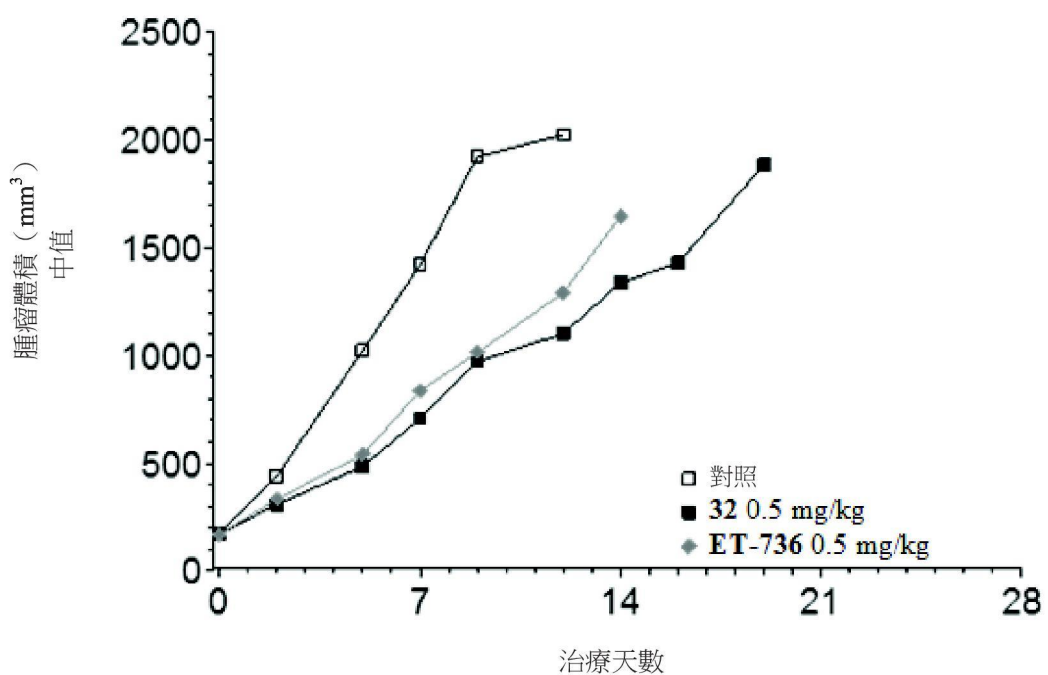


圖53

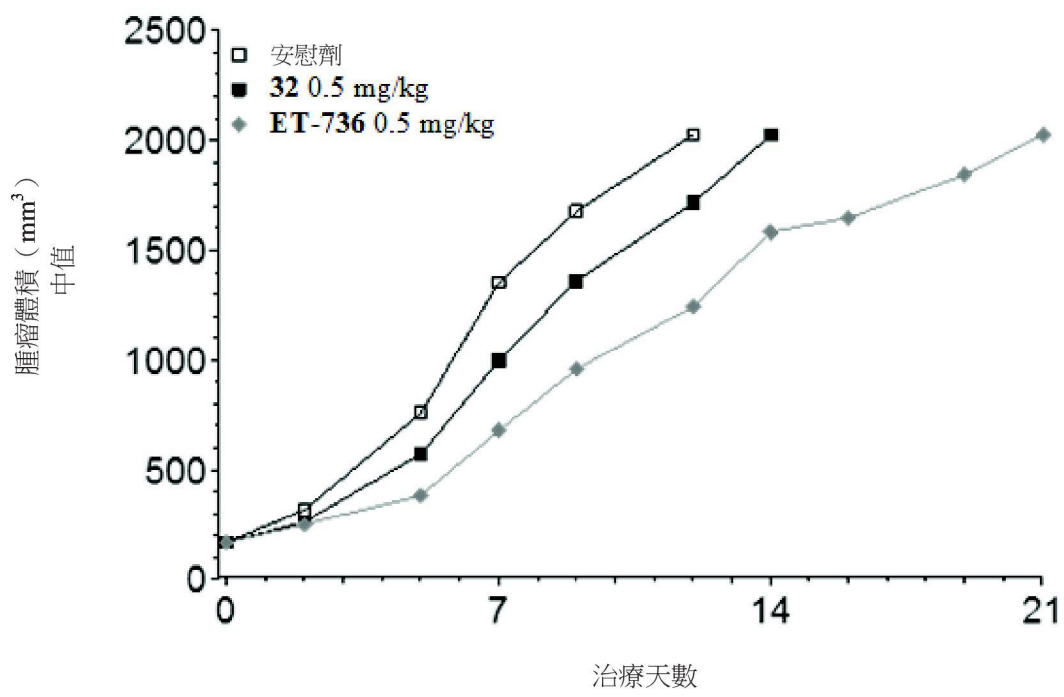


圖54

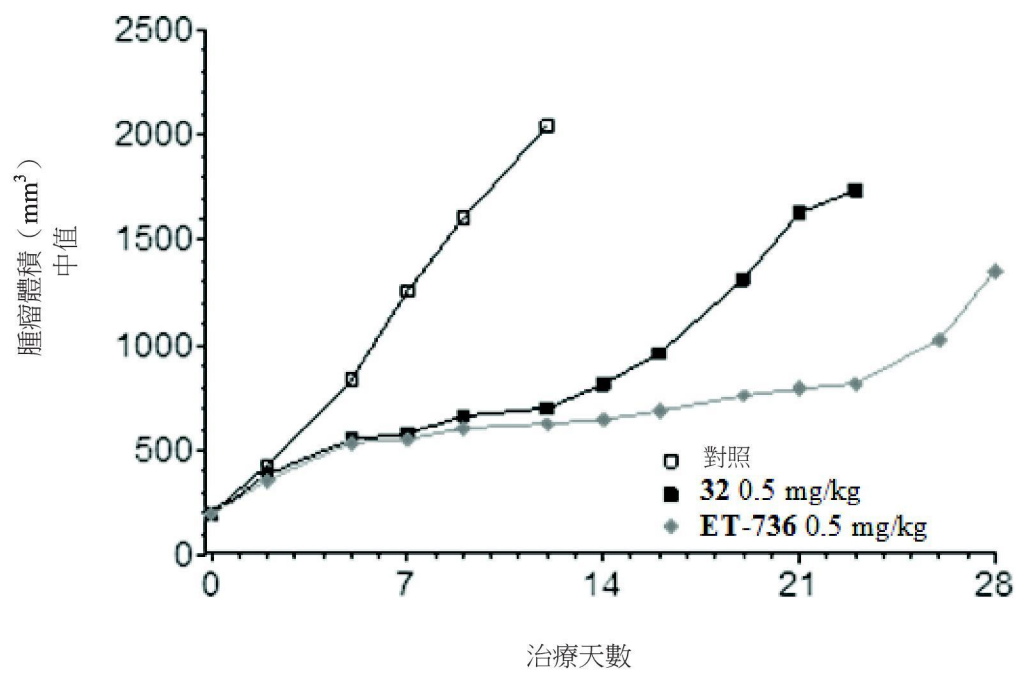


圖55

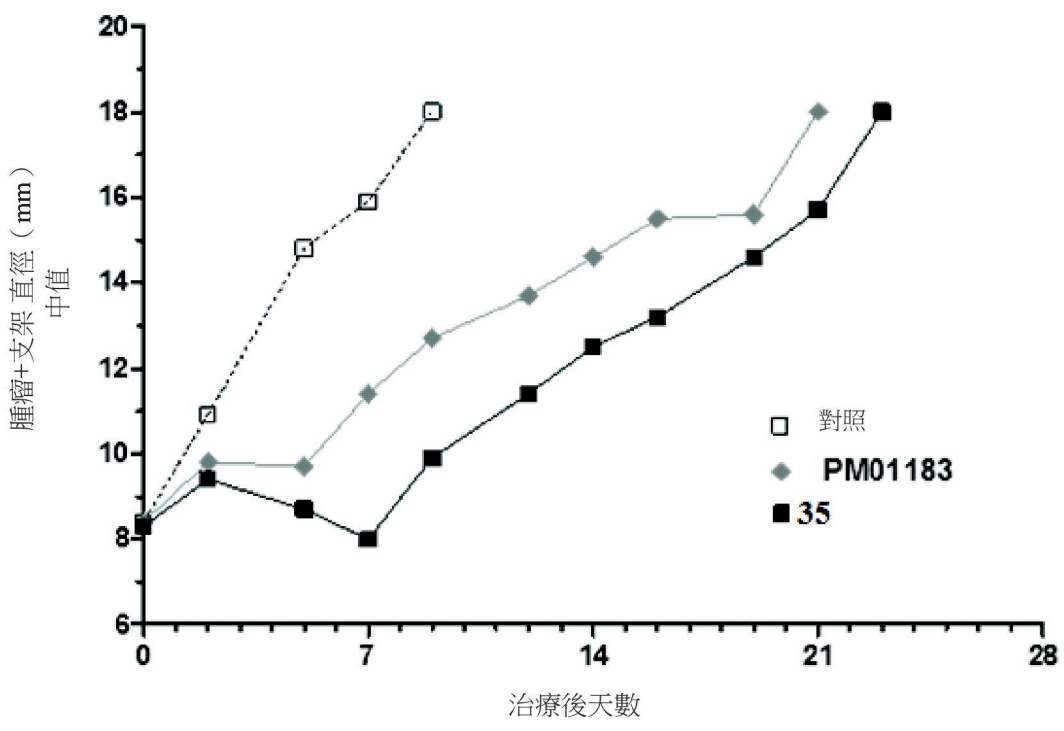


圖56

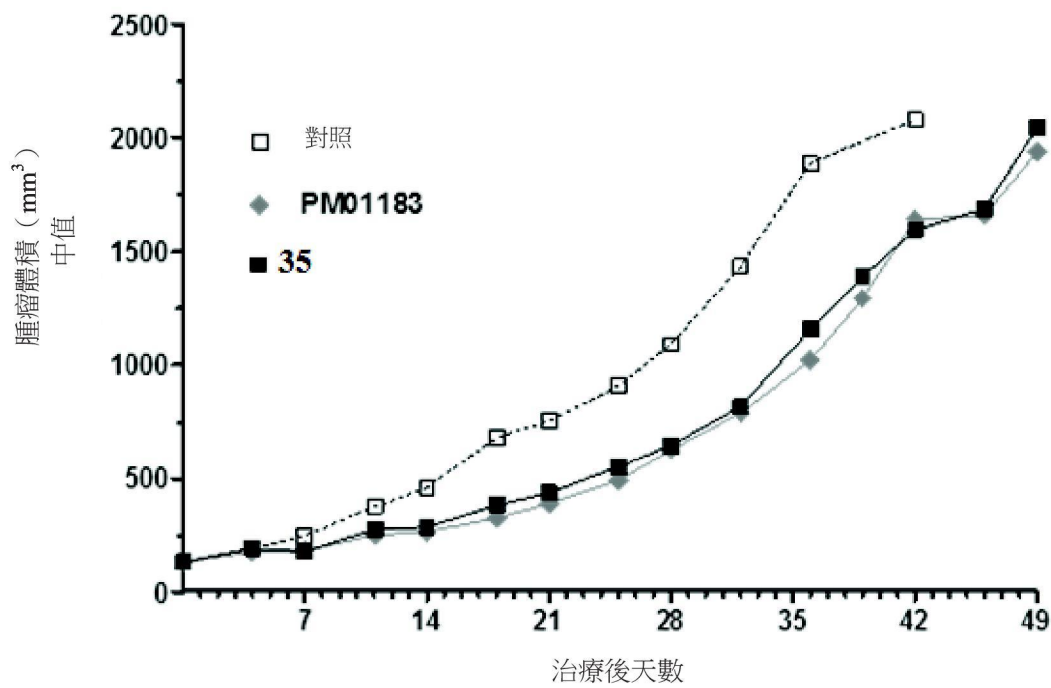


圖57

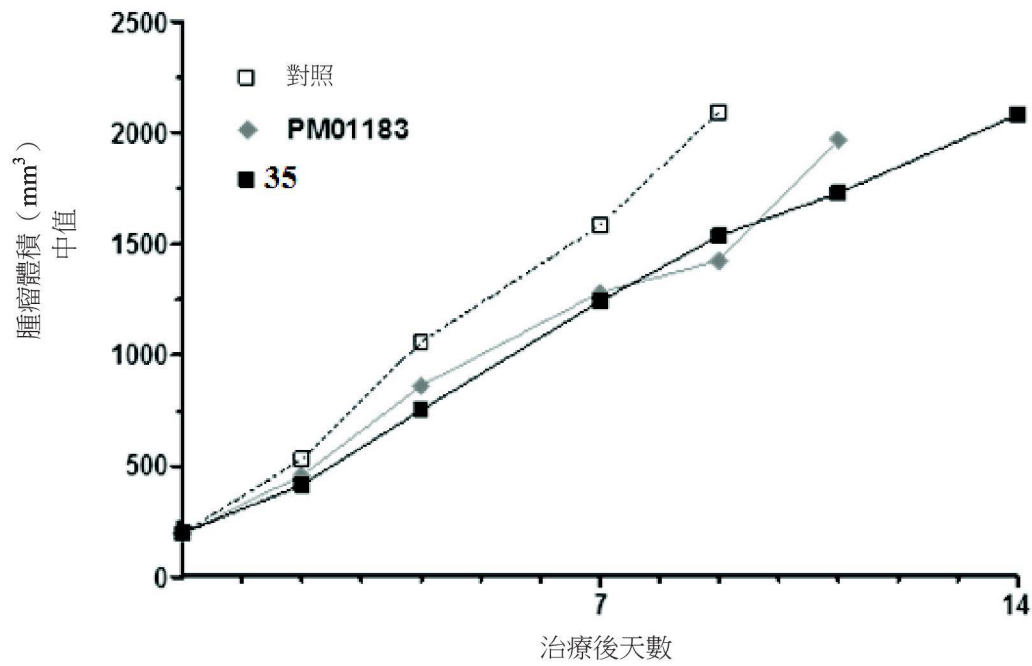


圖58

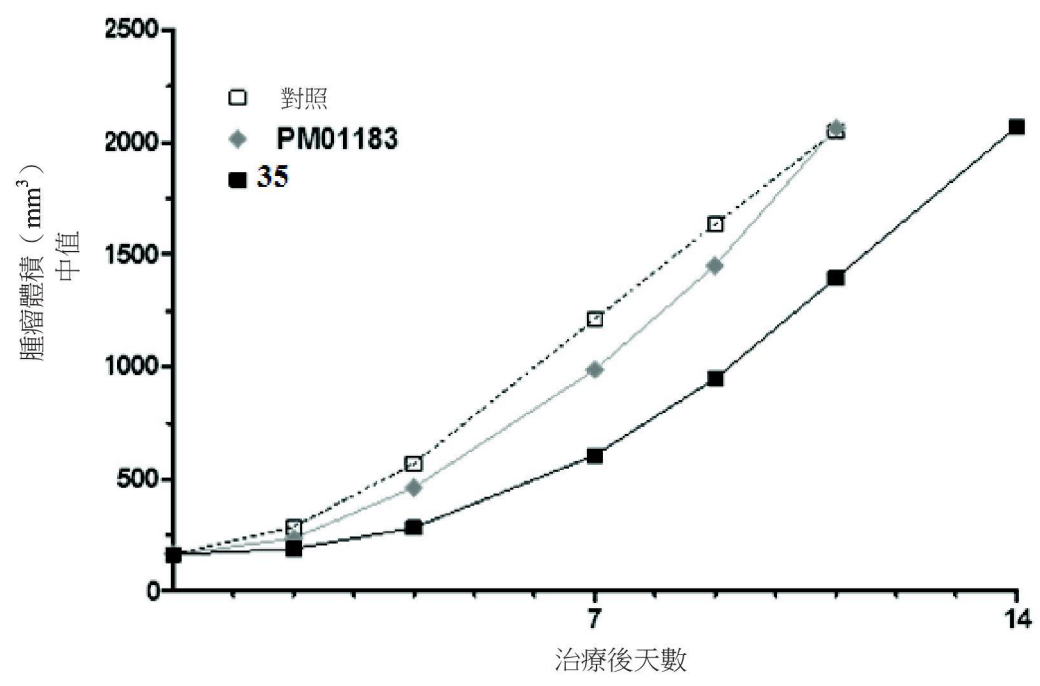


圖59

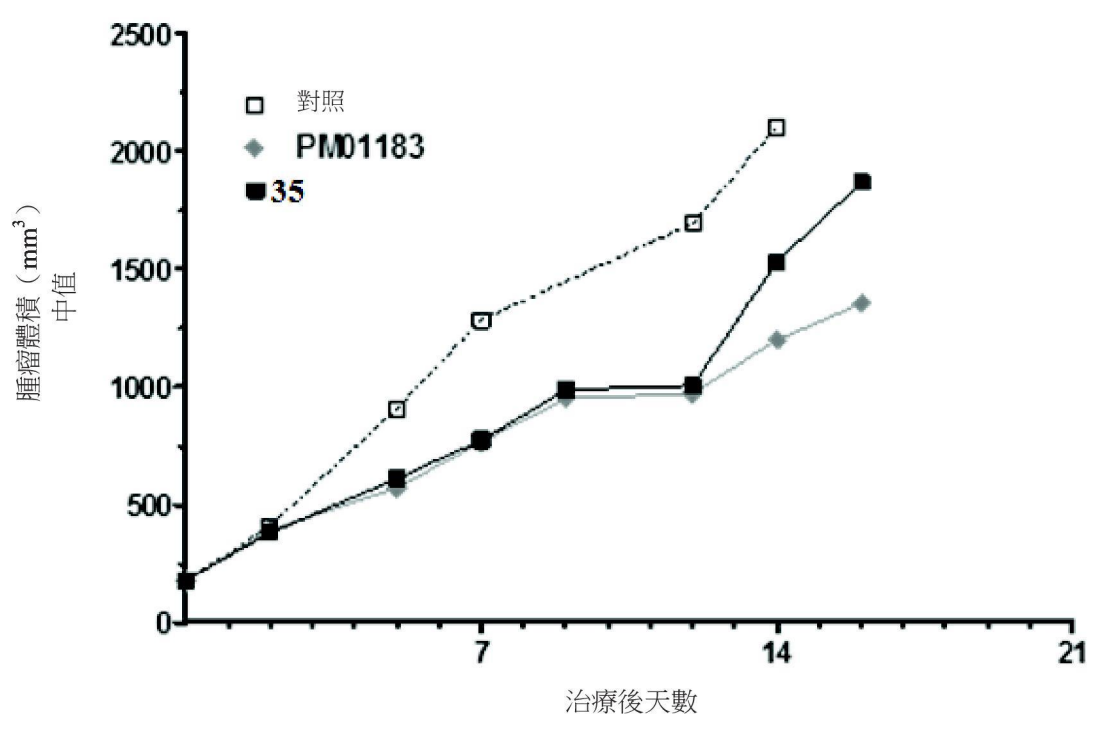


圖60

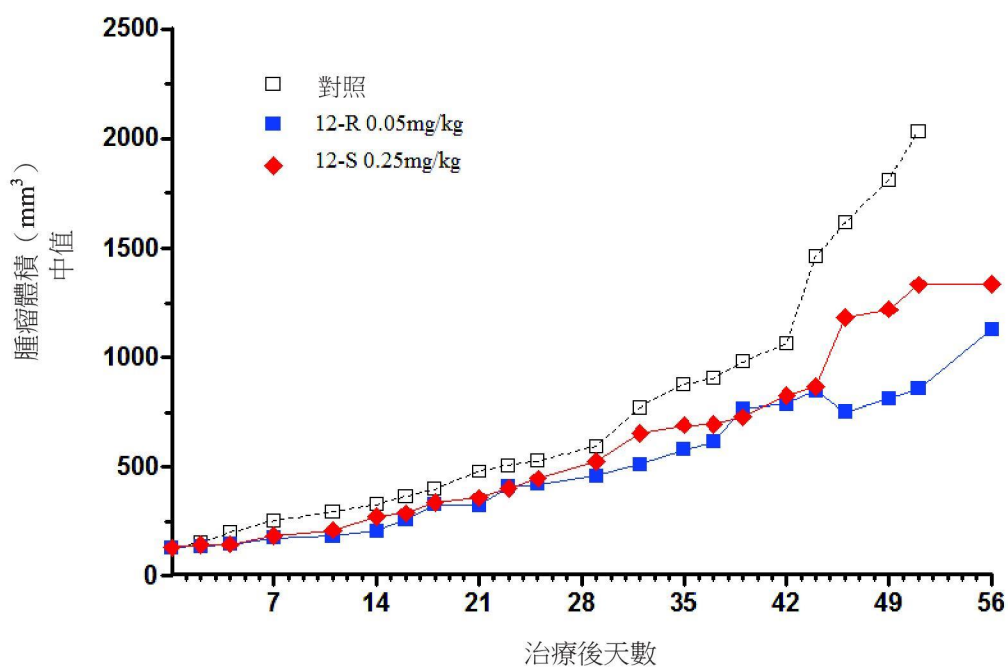


圖61

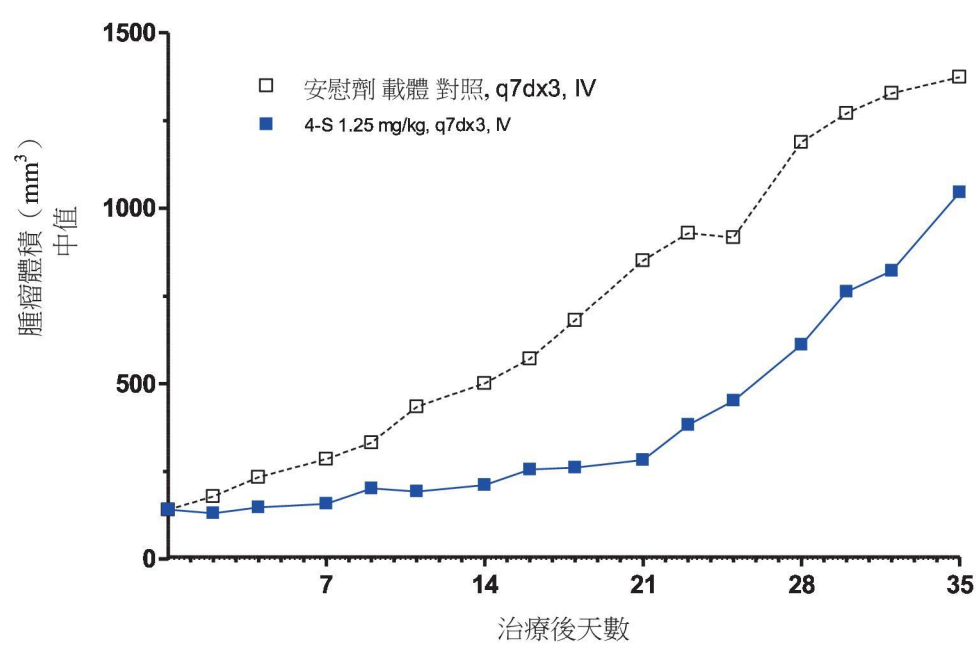


圖62

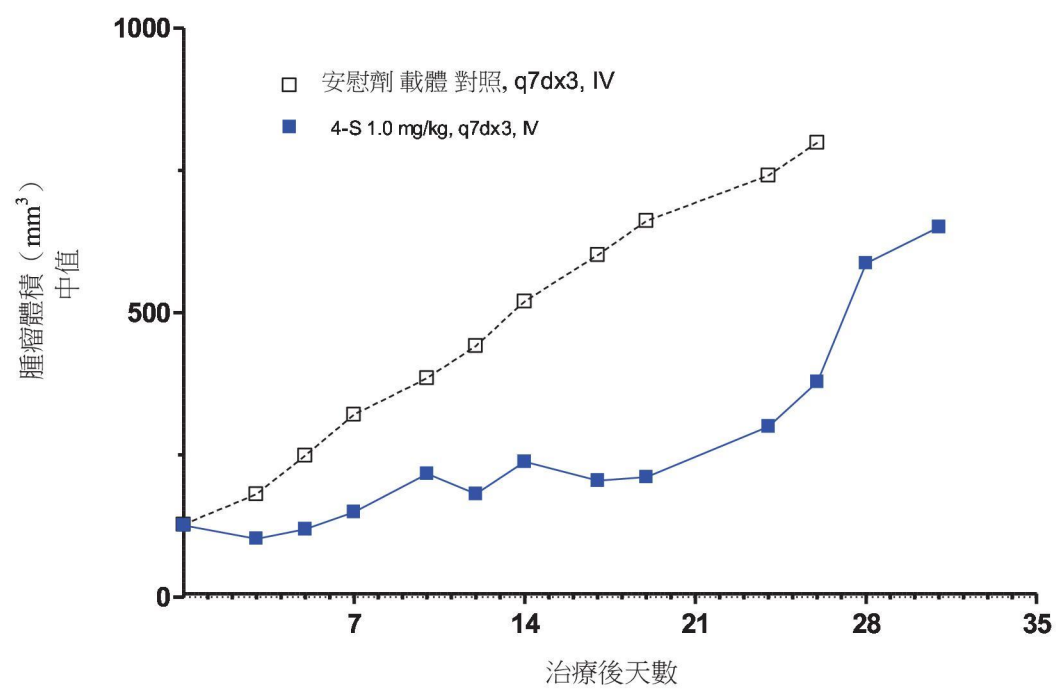


圖63

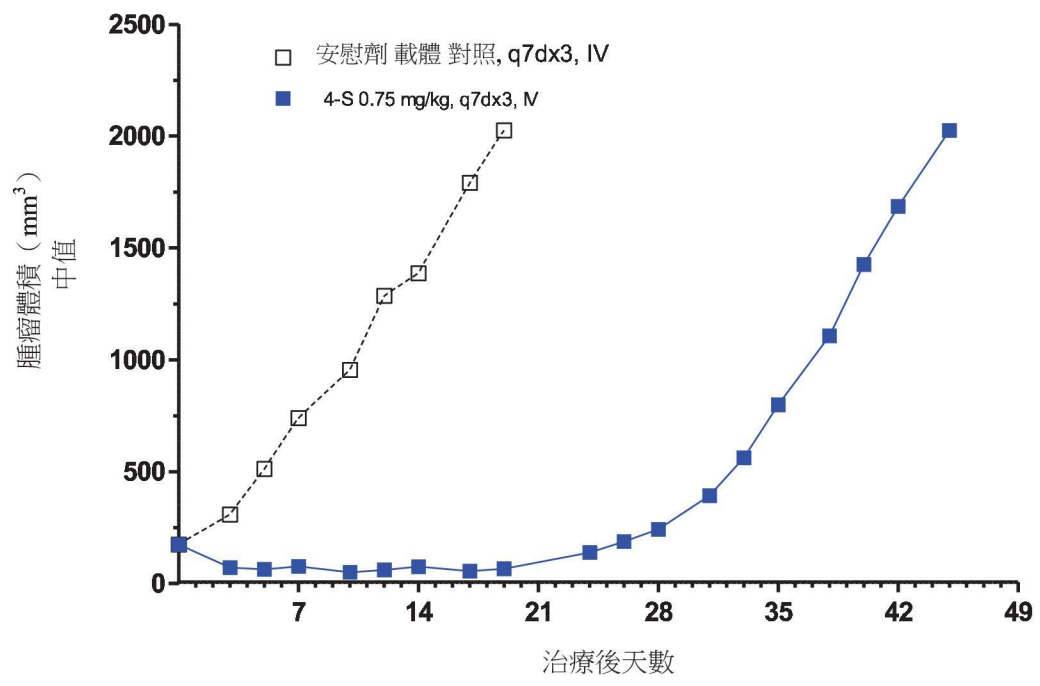


圖64

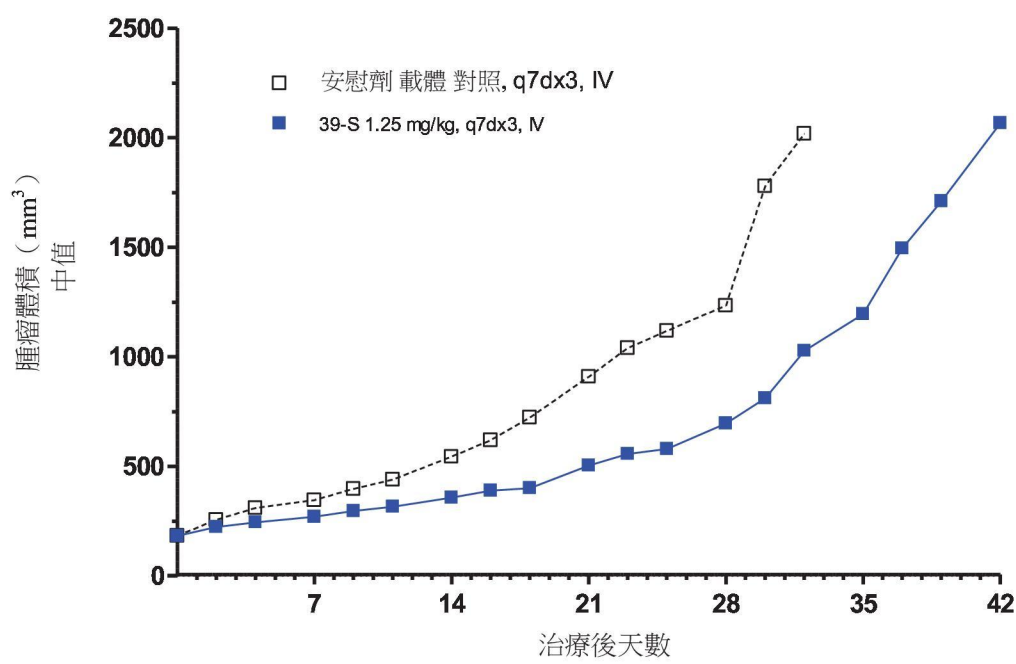


圖65

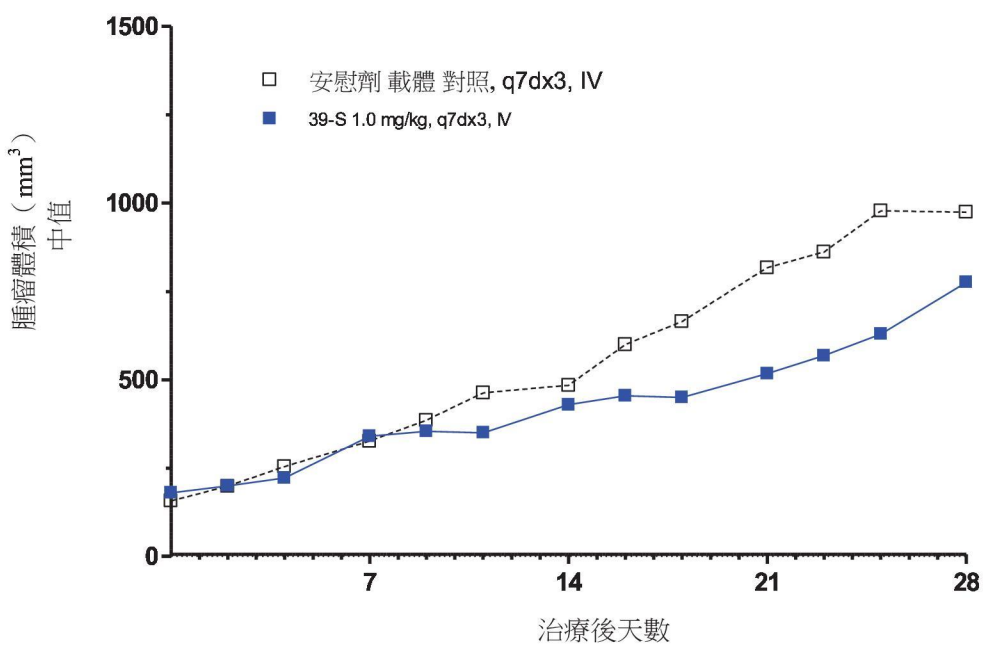


圖66

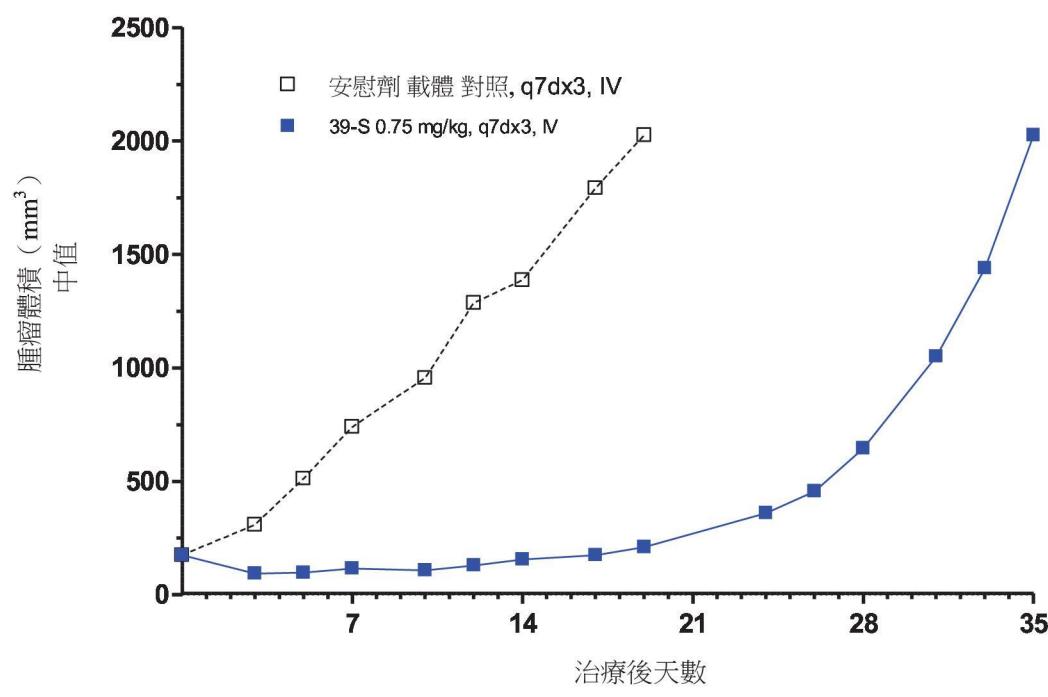


圖67