



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107530365 A

(43)申请公布日 2018.01.02

(21)申请号 201680028253.7

(74)专利代理机构 北京市柳沈律师事务所  
11105

(22)申请日 2016.03.25

代理人 曹立莉

(30)优先权数据

62/138,168 2015.03.25 US

62/138,198 2015.03.25 US

(51)Int.Cl.

A61K 31/70(2006.01)

A61K 31/7042(2006.01)

A61K 31/7056(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2017.11.15

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2016/024333 2016.03.25

(87)PCT国际申请的公布数据

W02016/154591 EN 2016.09.29

(71)申请人 哈佛大学的校长及成员们

地址 美国马萨诸塞州

(72)发明人 A.G.迈尔斯 I.B.塞普尔 Z.张

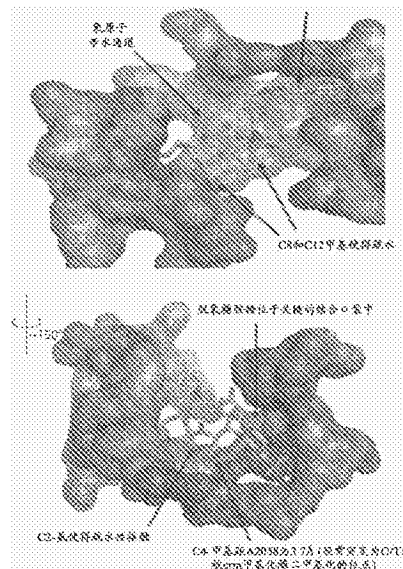
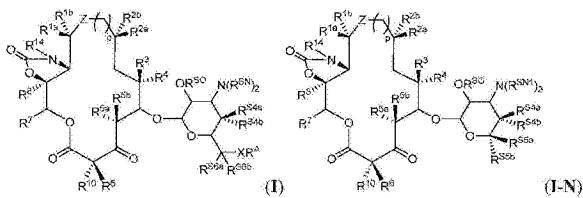
权利要求书40页 说明书176页 附图3页

(54)发明名称

具有修饰的脱氧糖胺糖的大环内酯及其用途

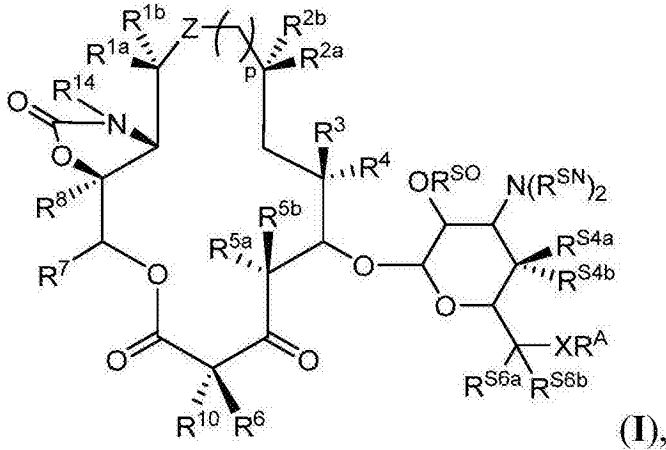
(57)摘要

本文提供用于治疗传染病和炎性病症的式(I)和(I-N)的大环内酯化合物。本文所述的14-元酮内酯和14-、15-和16-元氮杂酮内酯包括修饰的糖,其为脱氧糖胺或碳霉糖类似物。还提供使用本发明的大环内酯治疗传染病和炎性病症的药物组合物和方法。本发明还提供通过偶联东半部和西半部制备大环内酯的方法。



CN 107530365 A

1. 式 (I) 的化合物:



或其药物可接受的盐,其中:

Z为 $-C(=O)-$ 或 $-NR^{Z2}-$ ;

X为 $-NR^B-$ 或 $-O-$ ,条件是当Z为 $-C(=O)-$ 时X为 $-NR^B-$ ;

$R^{Z2}$ 为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、酰基、或氮保护基;

p为0、1或2,条件是当Z为 $-C(=O)-$ 时p为0;

$R^A$ 为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、 $-C(=O)-L^{S2}-R^S$ 、 $-C(=NR^{SN2})-L^{S2}-R^S$ 、 $-S(=O)-L^{S2}-R^S$ 、 $-S(=O)_2-L^{S2}-R^S$ 、连接至氮原子时的氮保护基或连接至氧原子时的氧保护基,且 $R^{SN2}$ 独立地为氢、任选取代的 $C_1-C_6$ 烷基、或氮保护基;

$R^B$ 为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、或氮保护基;

或 $R^A$ 和 $R^B$ 一起形成 $=N_2$ 或任选取代的杂环或杂芳环;

$L^{S2}$ 为键、 $-NR^S-$ 、 $-O-$ 、或 $-S-$ 、或选自以下的连接基:任选取代的亚烷基、任选取代的亚烯基、任选取代的亚炔基、任选取代的亚杂烷基、任选取代的亚杂烯基和任选取代的亚杂炔基,及它们的组合;

各个 $R^S$ 独立地为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、连接至氧原子时的氧保护基、连接至氮原子时的氮保护基、或连接至硫原子时的硫保护基,或连接至相同氮原子的两个 $R^S$ 基团连接以形成任选取代的杂环或杂芳环;

$R^{S4a}$ 和 $R^{S4b}$ 各自独立地为氢、卤素、任选取代的 $C_1-C_6$ 烷基、或 $-OR^{S0}$ ;

$R^{S6a}$ 和 $R^{S6b}$ 各自独立地为氢、卤素、或任选取代的 $C_1-C_6$ 烷基;

各个 $R^{SN}$ 独立地为氢、任选取代的 $C_1-C_6$ 烷基、或氮保护基,或连接至相同氮原子的两个 $R^{SN}$ 基团连接以形成任选取代的杂环或杂芳环;

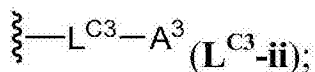
各个 $R^{S0}$ 独立地为氢、任选取代的 $C_1-C_6$ 烷基、碳水化合物、或氧保护基;

$R^{1a}$ 和 $R^{1b}$ 各自独立地为氢、卤素、酰基、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、或任选取代的杂芳基;

$R^{2a}$ 和 $R^{2b}$ 各自独立地为氢、卤素、任选取代的烷基、或任选取代的烯基;

R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>各自独立地为氢、卤素、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、或-OR<sup>3a</sup>;

各个R<sup>3a</sup>独立地为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、氧保护基,或为下式:



各个L<sup>C3</sup>独立地为键,或为选自以下的连接基:任选取代的亚烷基、任选取代的亚烯基、任选取代的亚炔基;任选取代的亚杂烷基、任选取代的亚杂烯基和任选取代的亚杂炔基,以及它们的组合;

各个A<sup>3</sup>独立地为任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、或任选取代的杂芳基;

R<sup>5a</sup>和R<sup>5b</sup>各自独立地为氢、卤素、任选取代的烷基、任选取代的碳环基、或任选取代的杂环基;

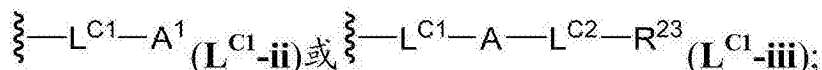
R<sup>6</sup>为氢、卤素、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂芳基、或任选取代的杂芳烷基;

R<sup>10</sup>为氢、卤素、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂芳基、或任选取代的杂芳烷基;

R<sup>7</sup>为氢、卤素、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、或任选取代的杂芳基;

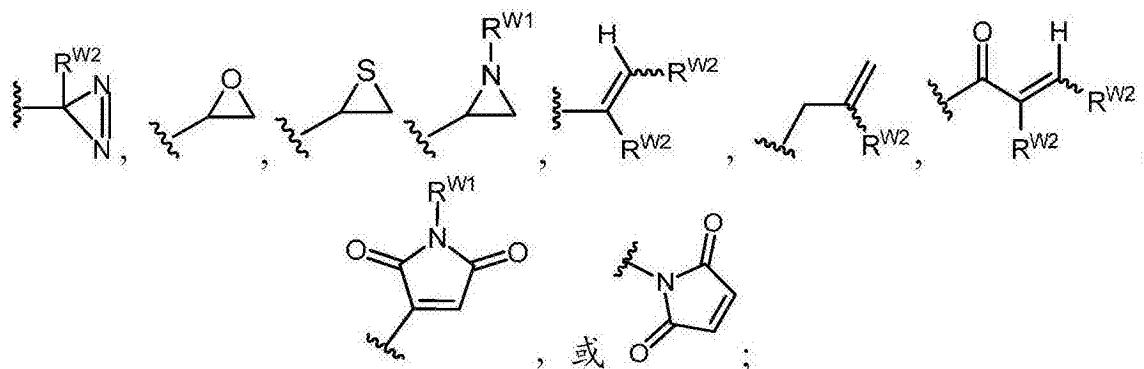
R<sup>8</sup>为氢、卤素、或任选取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。

R<sup>14</sup>为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基,氮保护基,或为下式:

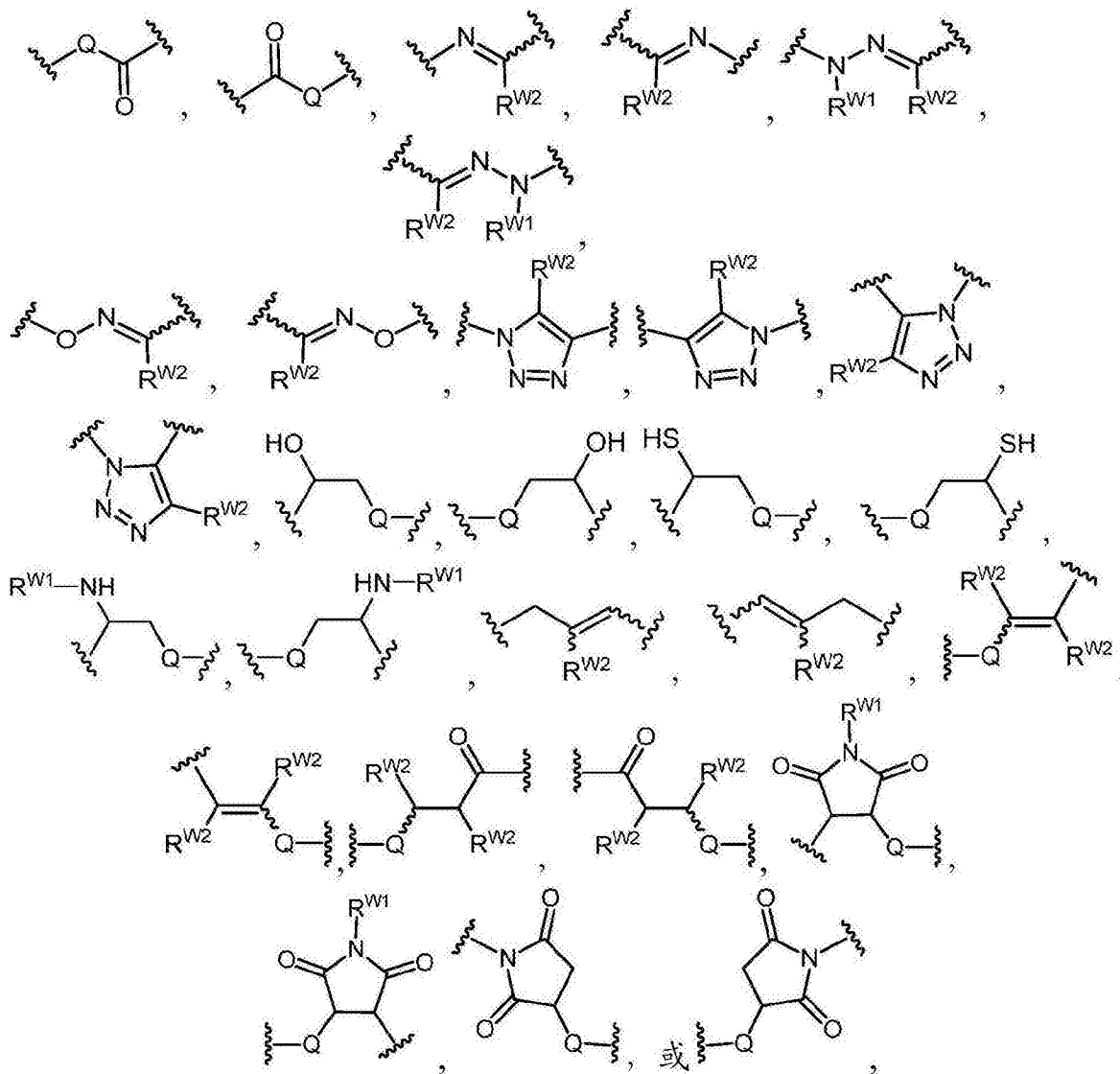


L<sup>C1</sup>为键、或选自以下的连接基:任选取代的亚烷基、任选取代的亚烯基、任选取代的亚炔基;任选取代的亚杂烷基、任选取代的亚杂烯基和任选取代的亚杂炔基,及它们的组合;

A<sup>1</sup>为离去基团 (LG)、-SH、-OH、-NH<sub>2</sub>、-NH-NH<sub>2</sub>、-N<sub>2</sub>、-N<sub>3</sub>、-O-NH<sub>2</sub>、-CCH、-OC(=O)R<sup>Z8</sup>、-C(=O)OR<sup>Z8</sup>,或为下式:



A为-NH-、-NH-NH-、-NH-O-、-O-NH-、-S-、-SS-、-O-,或为下式:



Q为-NH-、-NH-NH-、-O-NH-、-NH-O-、-S-或-O-；

L<sup>C2</sup>为键、或选自以下的连接基：任选取代的亚烷基、任选取代的亚烯基、任选取代的亚炔基；任选取代的亚杂烷基、任选取代的亚杂烯基和任选取代的亚杂炔基，及它们的组合；

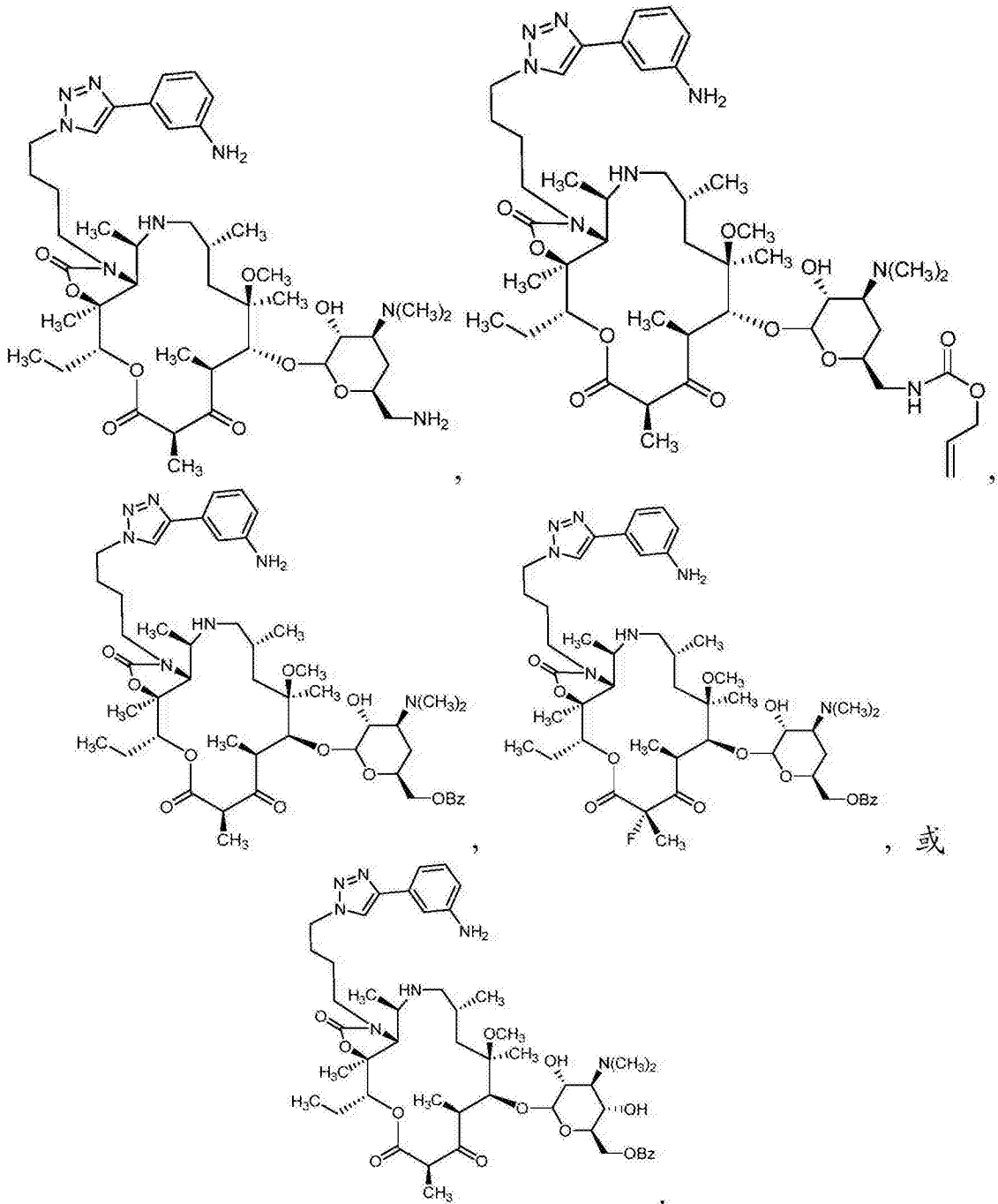
R<sup>W1</sup>为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、或氮保护基；

各个R<sup>W2</sup>独立地为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基，或两个R<sup>W2</sup>基团连接以形成任选取代的环状部分；

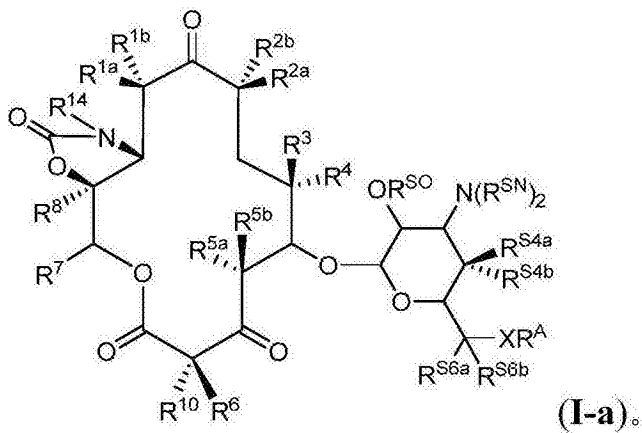
R<sup>23</sup>为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、或任选取代的杂芳基；且

各个R<sup>28</sup>独立地为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、或任选取代的杂芳基，或连接至相同氮原子的两个R<sup>28</sup>基团连接以形成任选取代的杂环或任选取代的杂芳环；

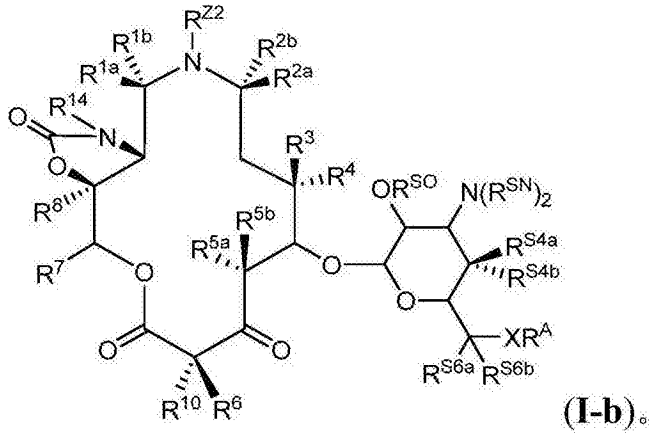
条件是所述化合物不为：



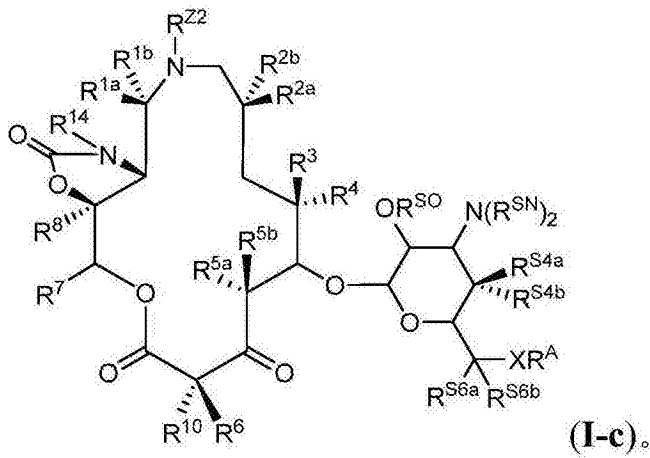
2. 权利要求1所述的化合物,其中所述化合物为下式:



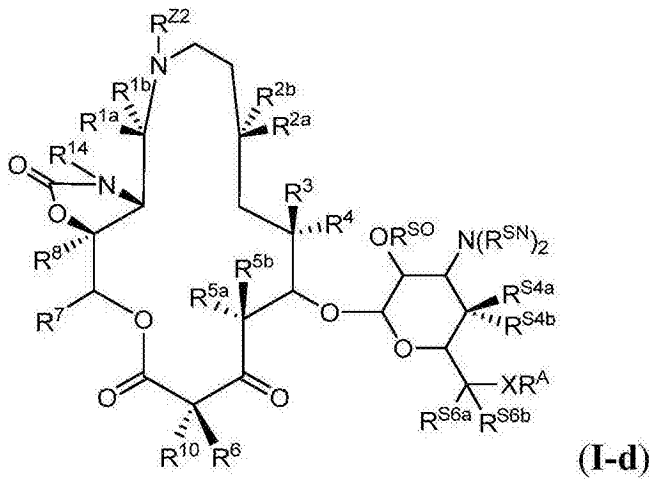
3. 权利要求1所述的化合物,其中所述化合物为下式:



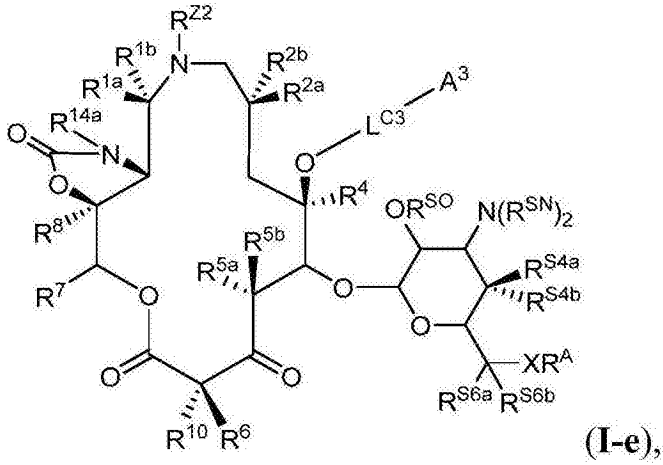
4. 权利要求1所述的化合物,其中所述化合物为下式:



5. 权利要求1所述的化合物,其中所述化合物为下式:

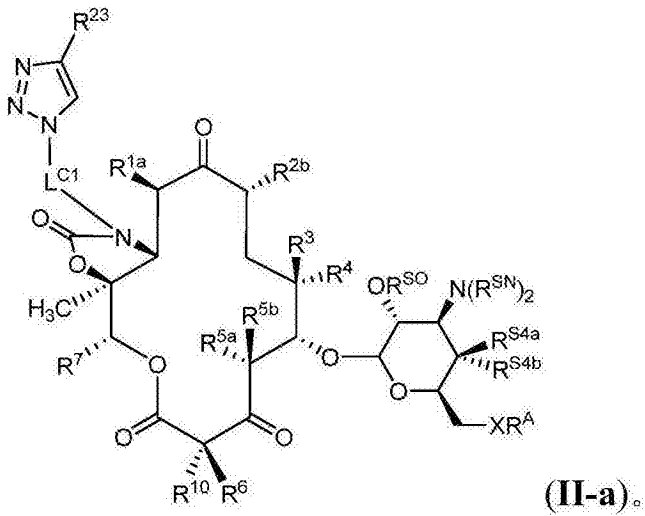


6. 权利要求1所述的化合物,其中所述化合物为下式:

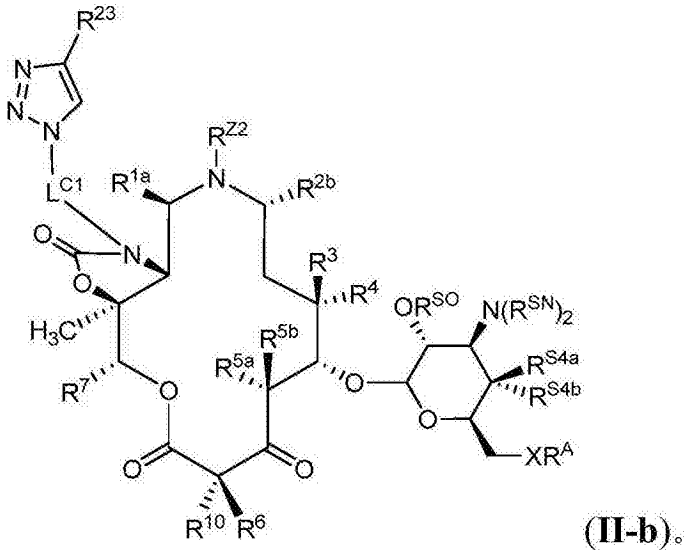


其中R<sup>14a</sup>为氢、任选取代的烷基、或氮保护基。

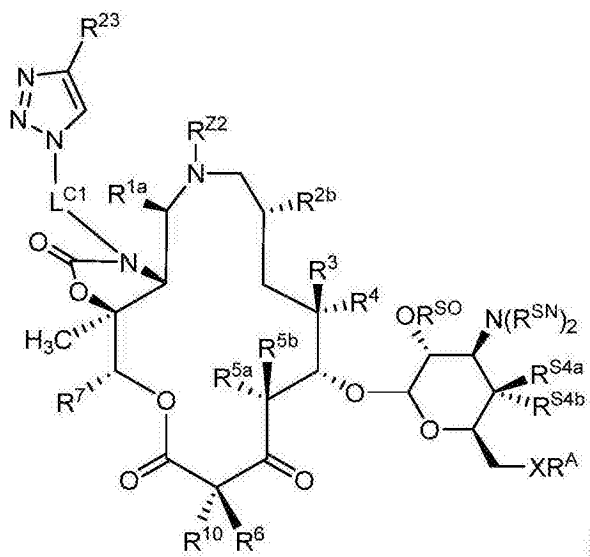
7. 权利要求1所述的化合物,其中所述化合物为下式:



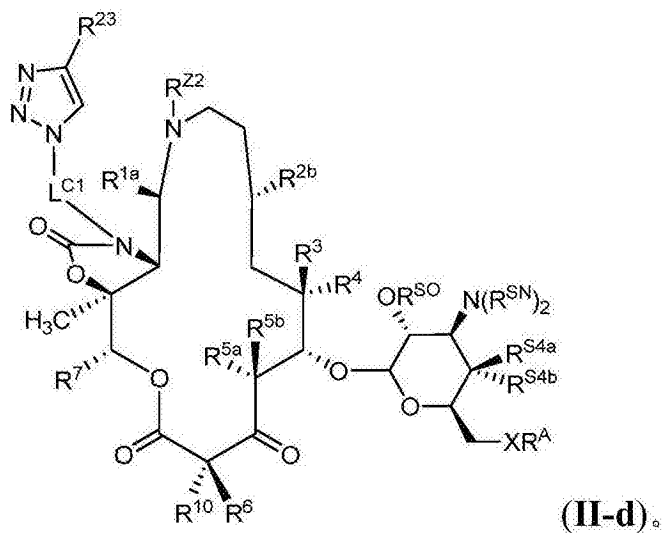
8. 权利要求1所述的化合物,其中所述化合物为下式:



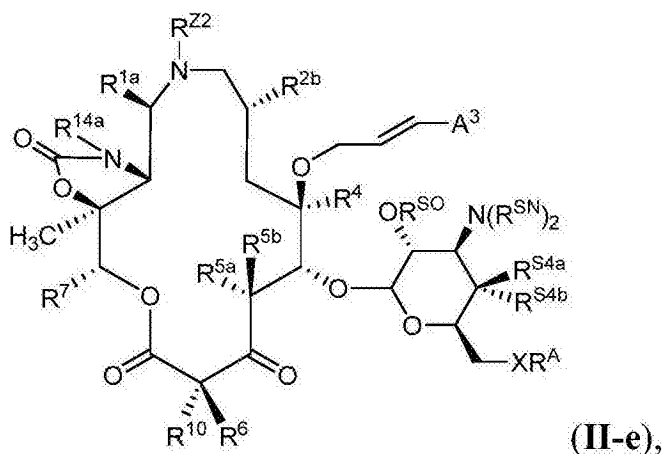
9. 权利要求1所述的化合物,其中所述化合物为下式:



10. 权利要求1所述的化合物,其中所述化合物为下式:

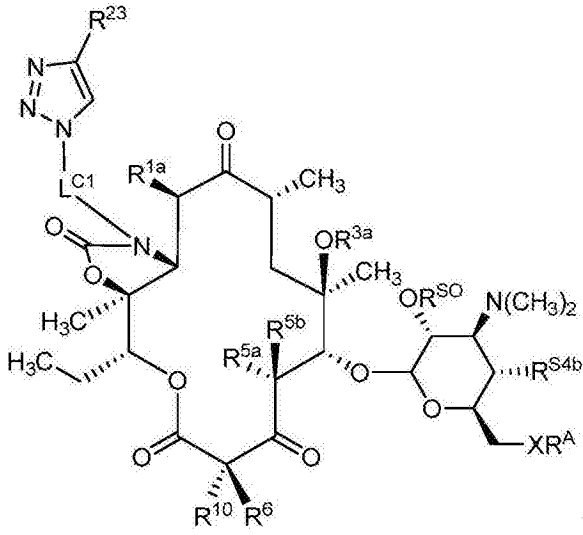


11. 权利要求1所述的化合物,其中所述化合物为下式:

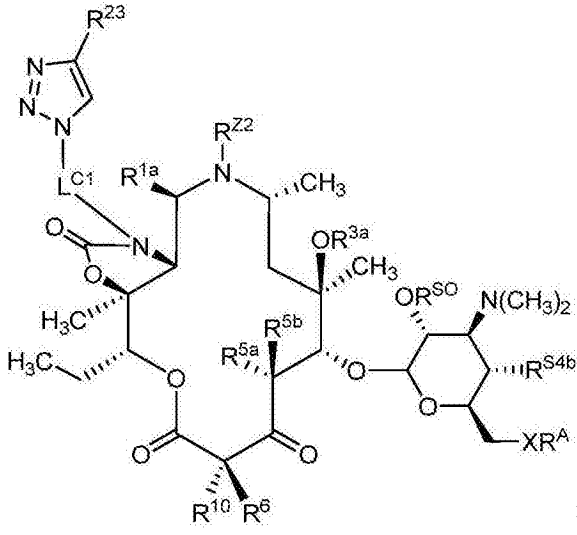


其中R<sup>14a</sup>为氢、任选取代的烷基、或氮保护基。

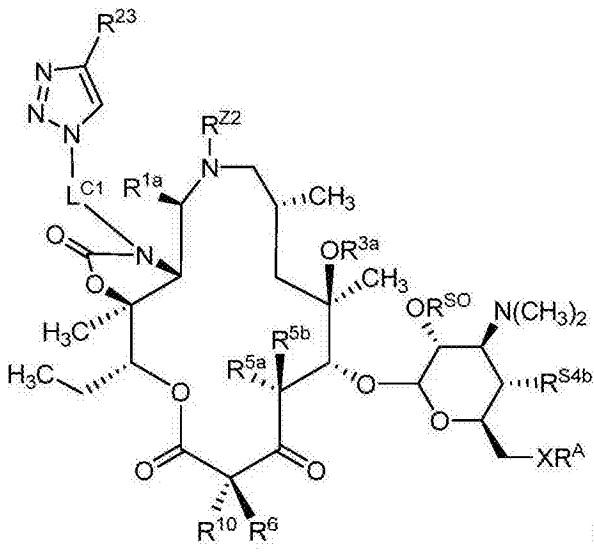
12. 权利要求1所述的化合物,其中所述化合物为下式:



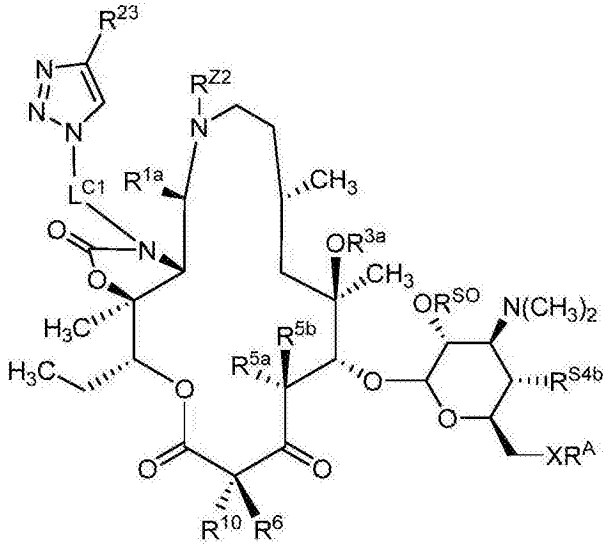
13. 权利要求1所述的化合物,其中所述化合物为下式:



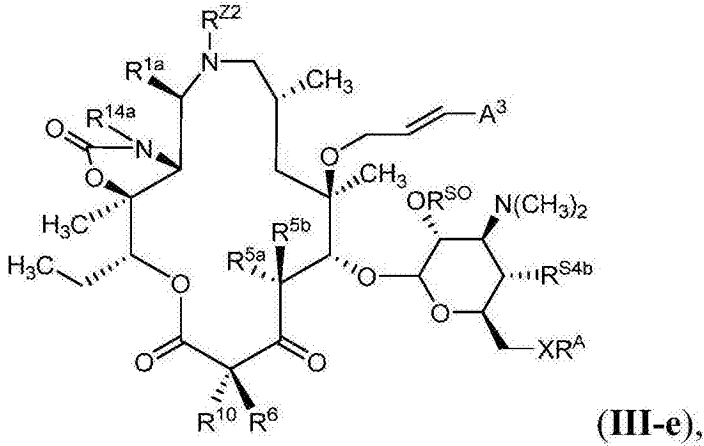
14. 权利要求1所述的化合物,其中所述化合物为下式:



15. 权利要求1所述的化合物,其中所述化合物为下式:

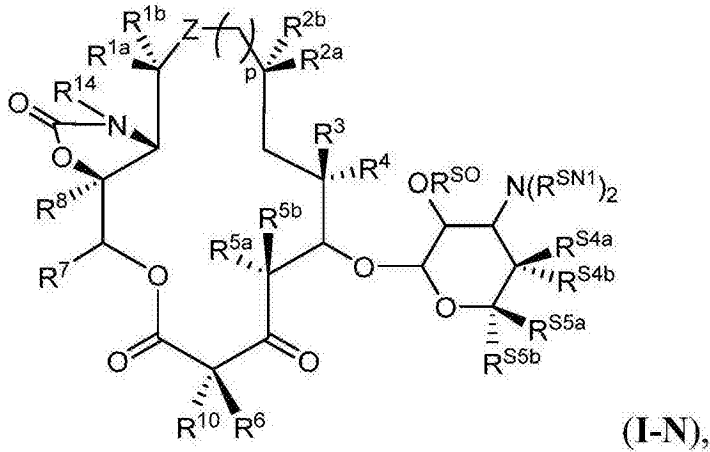


16. 权利要求1所述的化合物,其中所述化合物为下式:



其中R<sup>14s</sup>为氢、任选取代的烷基、或氮保护基。

17. 式(I-N)的化合物:



或其药物可接受的盐,其中:

Z为-C(=O)-或-NR<sup>Z2</sup>-;

X为-NR<sup>B</sup>-或-O-,条件是当Z为-C(=O)-时X为-NR<sup>B</sup>-;

R<sup>Z2</sup>为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选

取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、酰基、或氮保护基；

p为0、1或2，条件是当Z为-C(=O)-时p为0；

R<sup>A</sup>为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、-C(=O)-L<sup>S2</sup>-R<sup>S</sup>、-C(=NR<sup>SN2</sup>)-L<sup>S2</sup>-R<sup>S</sup>、-S(=O)-L<sup>S2</sup>-R<sup>S</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>-L<sup>S2</sup>-R<sup>S</sup>、连接至氮原子时的氮保护基或连接至氧原子时的氧保护基，且R<sup>SN2</sup>独立地为氢、任选取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、或氮保护基；

R<sup>B</sup>为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、或氮保护基；

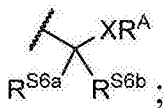
或R<sup>A</sup>和R<sup>B</sup>一起形成=N<sub>2</sub>或任选取代的杂环或杂芳环；

L<sup>S2</sup>为键、-NR<sup>S</sup>-、-O-、或-S-，或选自以下的连接基：任选取代的亚烷基、任选取代的亚烯基、任选取代的亚炔基、任选取代的亚杂烷基、任选取代的亚杂烯基和任选取代的亚杂炔基，及它们的组合；

各个R<sup>S</sup>独立地为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、连接至氧原子时的氧保护基、连接至氮原子时的氮保护基、或连接至硫原子时的硫保护基，或连接至相同氮原子的两个R<sup>S</sup>基团连接以形成任选取代的杂环或杂芳环；

R<sup>S4a</sup>和R<sup>S4b</sup>各自独立地为氢、卤素、任选取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、或-OR<sup>S04</sup>；

R<sup>S5a</sup>和R<sup>S5b</sup>的每种情况独立地为氢、卤素、任选取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-OR<sup>S05</sup>，或为下式：



R<sup>S6a</sup>和R<sup>S6b</sup>的每种情况独立地为氢、卤素、或任选取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基；

各个R<sup>SN1</sup>独立地为氢、任选取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、任选取代的碳环基、任选取代的芳基、任选取代的杂环基、任选取代的杂芳基、任选取代的酰基、或氮保护基，或任选两个R<sup>SN1</sup>基团连接以形成任选取代的杂环或杂芳环；

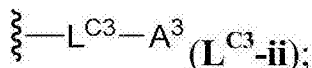
R<sup>S0</sup>、R<sup>S04</sup>和R<sup>S05</sup>各自独立地为氢、任选取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、碳水化合物、或氧保护基；

R<sup>1a</sup>和R<sup>1b</sup>各自独立地为氢、卤素、酰基、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、或任选取代的杂芳基；

R<sup>2a</sup>和R<sup>2b</sup>各自独立地为氢、卤素、任选取代的烷基、或任选取代的烯基；

R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>各自独立地为氢、卤素、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、或-OR<sup>3a</sup>；

各个R<sup>3a</sup>独立地为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、氧保护基，或为下式：



各个L<sup>C3</sup>独立地为键，或为选自以下的连接基：任选取代的亚烷基、任选取代的亚烯基、任选取代的亚炔基；任选取代的亚杂烷基、任选取代的亚杂烯基和任选取代的亚杂炔基，及它们的组合；

各个A<sup>3</sup>独立地为任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、或任选取代的杂芳基；

R<sup>5a</sup>和R<sup>5b</sup>各自独立地为氢、卤素、任选取代的烷基、任选取代的碳环基、或任选取代的杂环基；

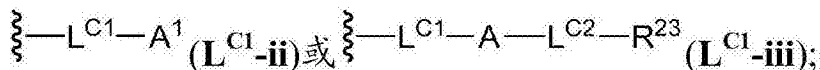
R<sup>6</sup>为氢、卤素、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂芳基、或任选取代的杂芳烷基；

R<sup>10</sup>为氢、卤素、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂芳基、或任选取代的杂芳烷基；

R<sup>7</sup>为氢、卤素、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、或任选取代的杂芳基；

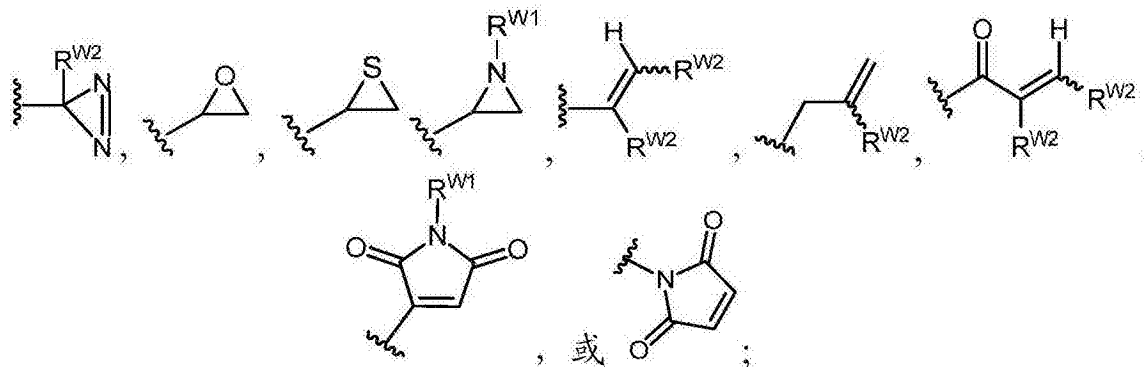
R<sup>8</sup>为氢、卤素、或任选取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。

R<sup>14</sup>为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、氮保护基，或为下式：

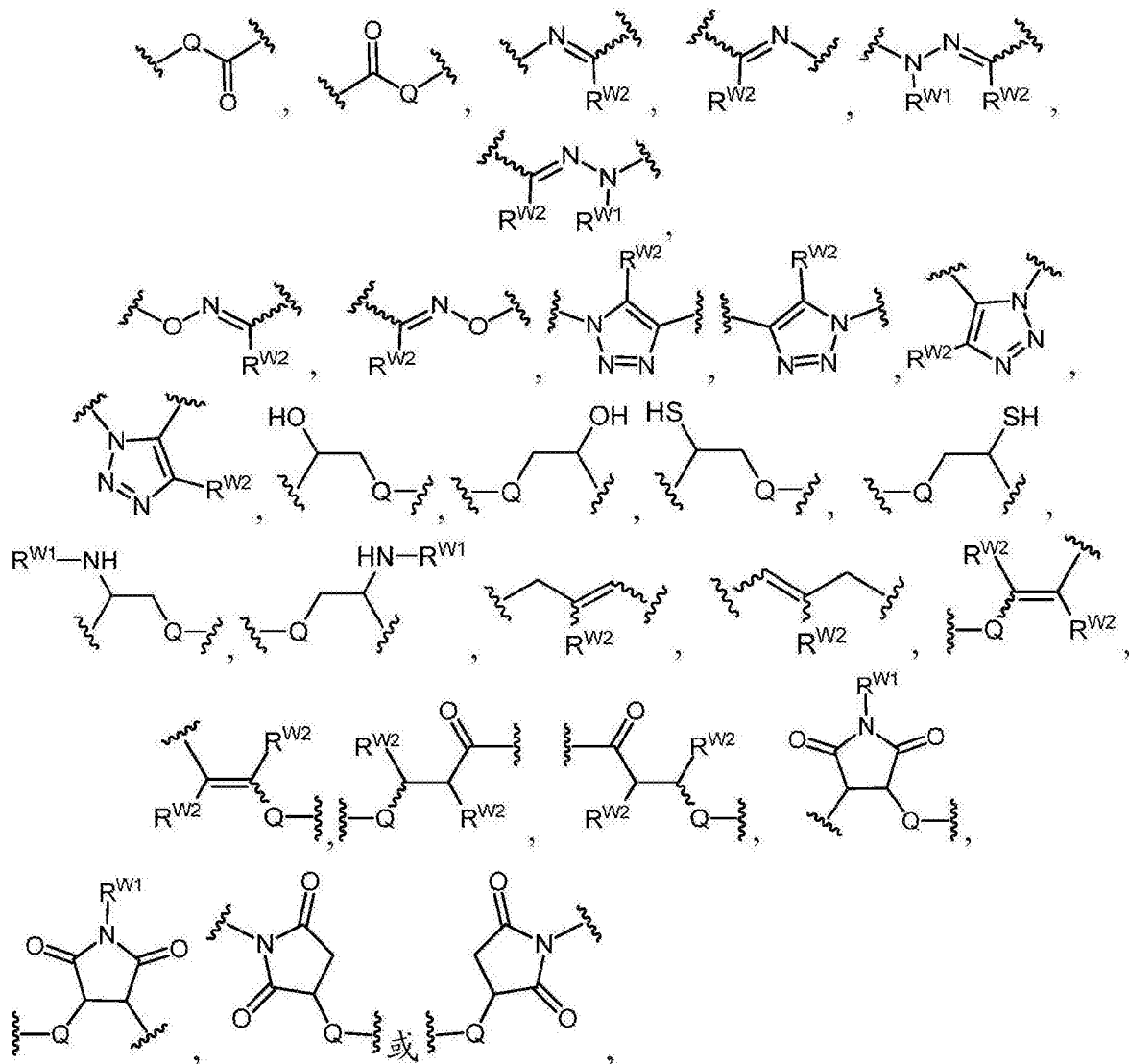


L<sup>C1</sup>为键、或选自以下的连接基：任选取代的亚烷基、任选取代的亚烯基、任选取代的亚炔基；任选取代的亚杂烷基、任选取代的亚杂烯基和任选取代的亚杂炔基，及它们的组合；

A<sup>1</sup>为离去基团 (LG)、-SH、-OH、-NH<sub>2</sub>、-NH-NH<sub>2</sub>、-N<sub>2</sub>、-N<sub>3</sub>、-O-NH<sub>2</sub>、-CCH、-OC(=O)R<sup>Z8</sup>、-C(=O)OR<sup>Z8</sup>，或为下式：



A为-NH-、-NH-NH-、-NH-O-、-O-NH-、-S-、-SS-、-O-，或为下式：



Q为-NH-、-NH-NH-、-O-NH-、-NH-O-、-S-或-O-；

$L^{C2}$ 为键、或选自以下的连接基：任选取代的亚烷基、任选取代的亚烯基、任选取代的亚炔基；任选取代的亚杂烷基、任选取代的亚杂烯基和任选取代的亚杂炔基，及它们的组合；

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

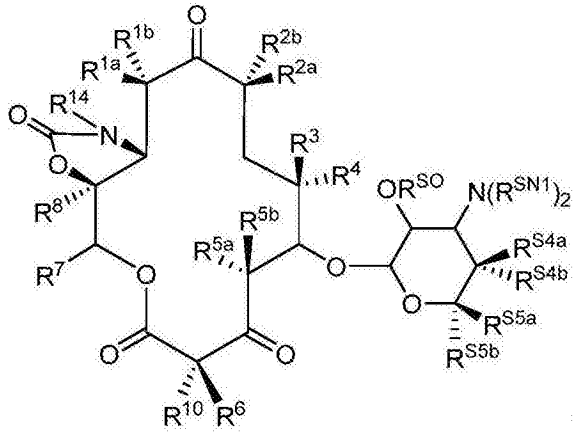
各个 $R^{W2}$ 独立地为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基，或两个 $R^{W2}$ 基团连接以形成任选取代的环状部分；

$R^{23}$ 为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、或任选取代的杂芳基；且

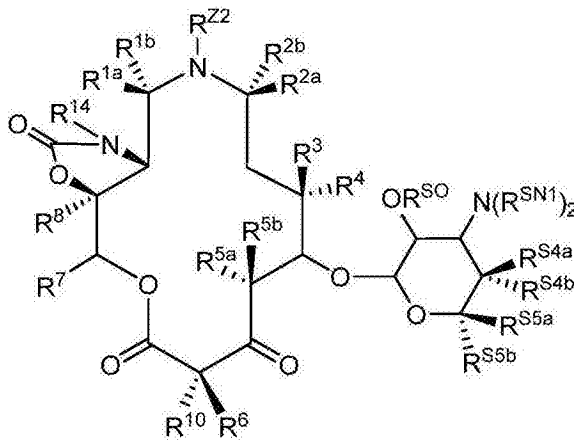
各个 $R^{28}$ 独立地为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、或任选取代的杂芳基，或连接至相同氮原子的两个 $R^{28}$ 基团连接以形成任选取代的杂环或任选取代的杂芳环；

条件是 $R^{SN1}$ 的至少一种情况不为甲基。

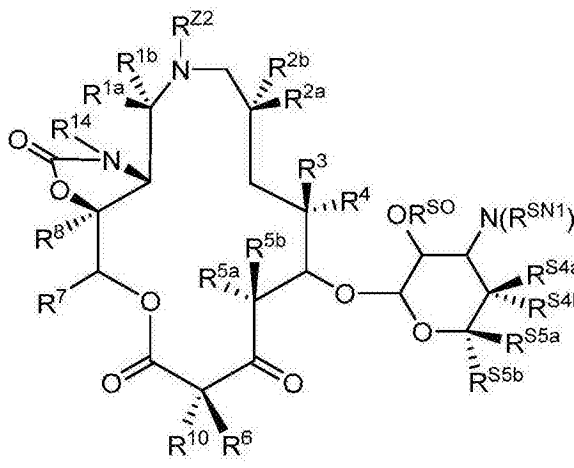
18. 权利要求17所述的化合物，其中所述化合物为式(I-a-N)：



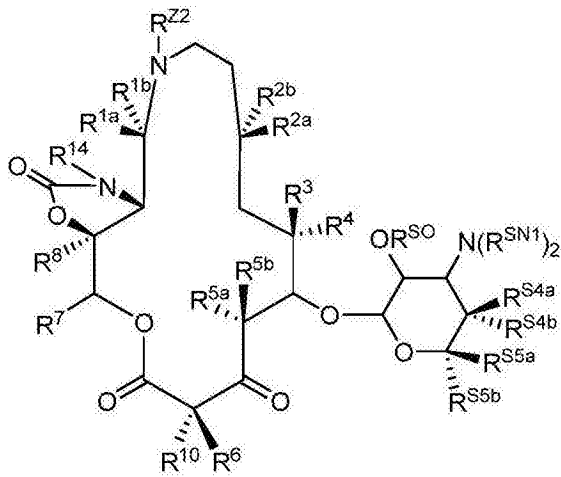
19. 权利要求17所述的化合物,其中所述化合物为式(I-b-N):



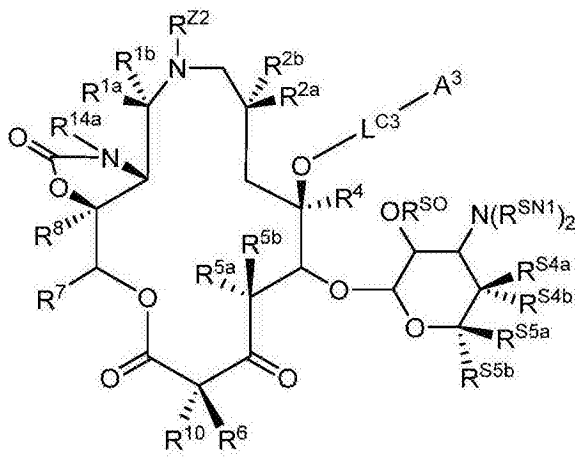
20. 权利要求17所述的化合物,其中所述化合物为式(I-c-N):



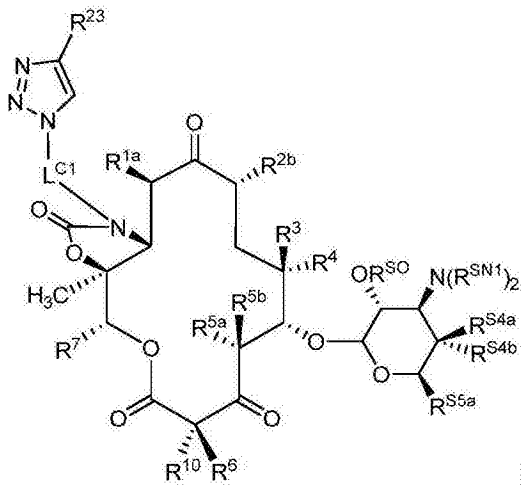
21. 权利要求17所述的化合物,其中所述化合物为式(I-d-N):



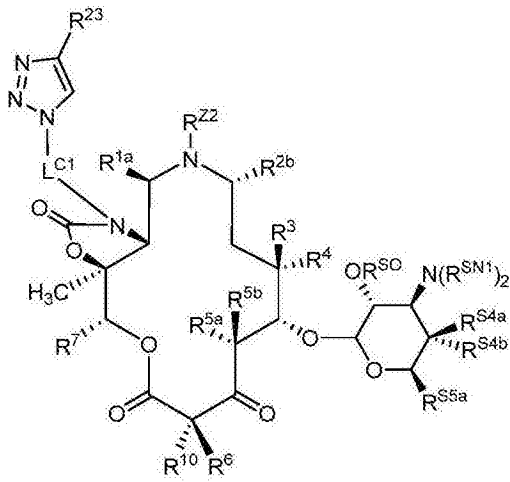
22. 权利要求17所述的化合物,其中所述化合物为式(I-e-N):



23. 权利要求17所述的化合物,其中所述化合物为式(II-a-N):

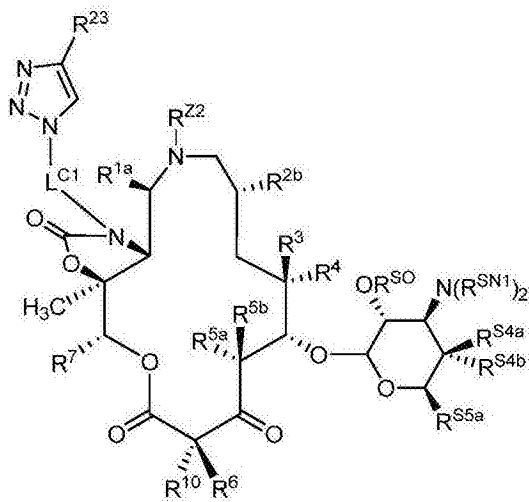


24. 权利要求17所述的化合物,其中所述化合物为式(II-b-N):



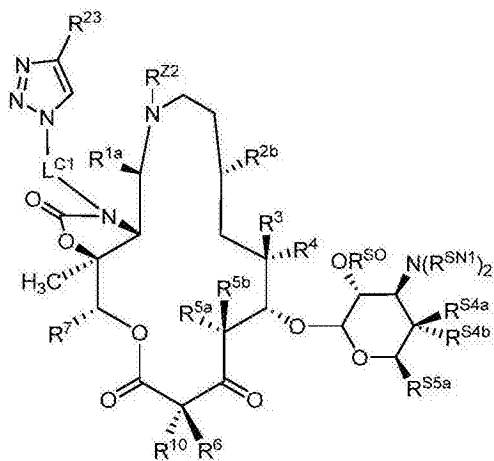
(II-b-N)。

25. 在一些实施方案中,式(I-N)的化合物为式(II-c-N)的化合物:



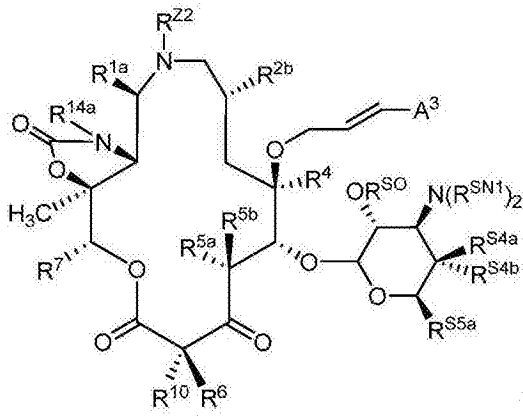
(II-c-N)。

26. 权利要求17所述的化合物,其中所述化合物为式(II-d-N):

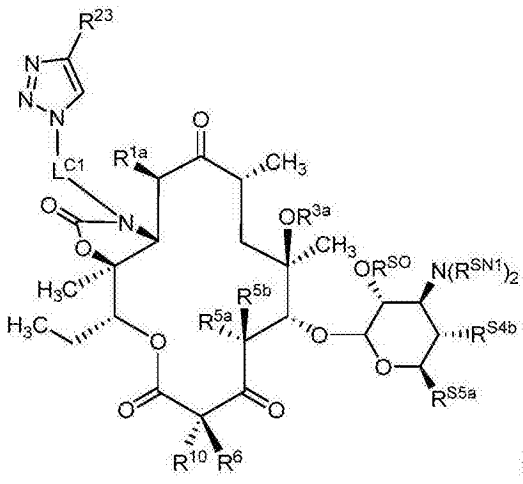


(II-d-N)。

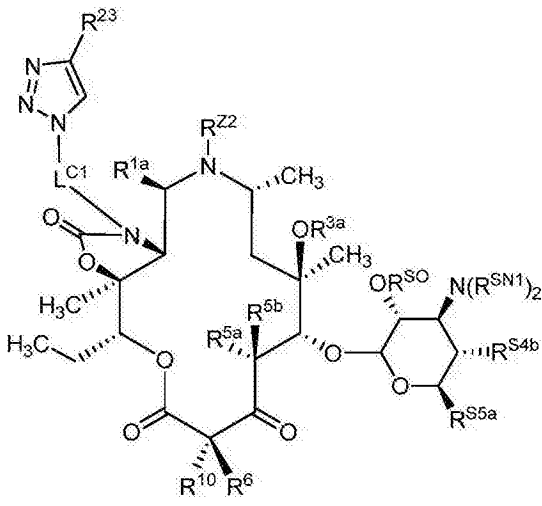
27. 权利要求17所述的化合物,其中所述化合物为式(II-e-N):



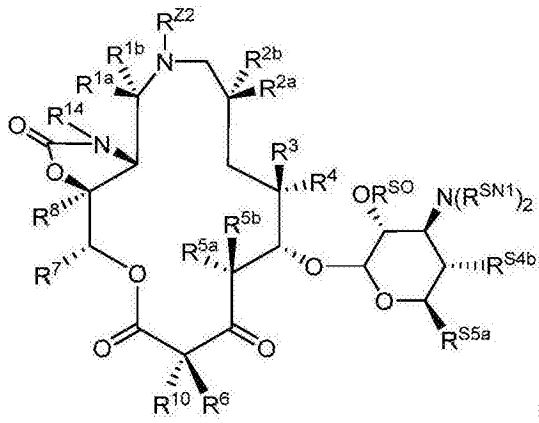
28. 在一些实施方案中,式(I-N)的化合物为式(III-a-N)的化合物:



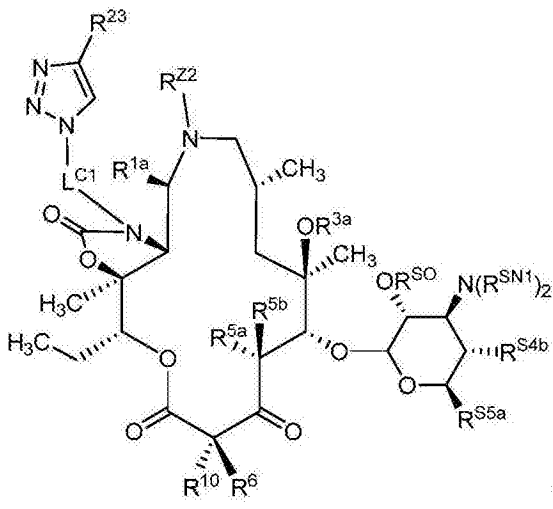
29. 权利要求17所述的化合物,其中所述化合物为式(III-b-N):



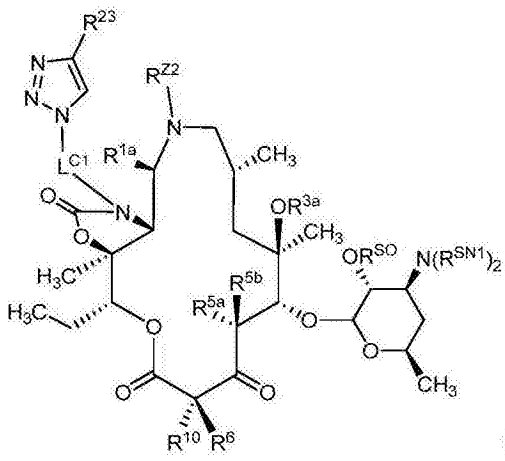
30. 权利要求17所述的化合物,其中所述化合物为式(III-c-N)



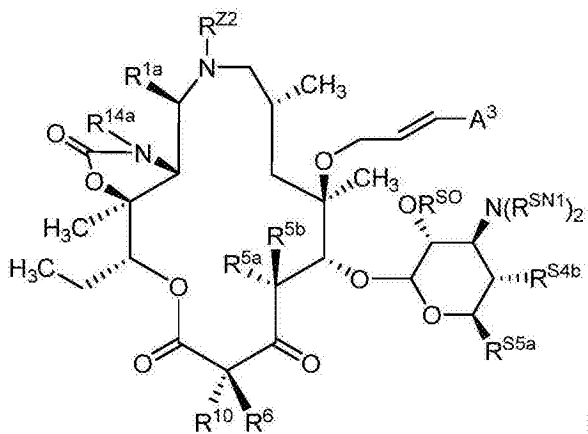
31. 权利要求17所述的化合物,其中所述化合物为式(III-d-N):



32. 在一些实施方案中,式(I-N)的化合物为式(III-d-N-2)的化合物:



33. 在一些实施方案中,式(I-N)的化合物为式(III-e-N)的化合物:

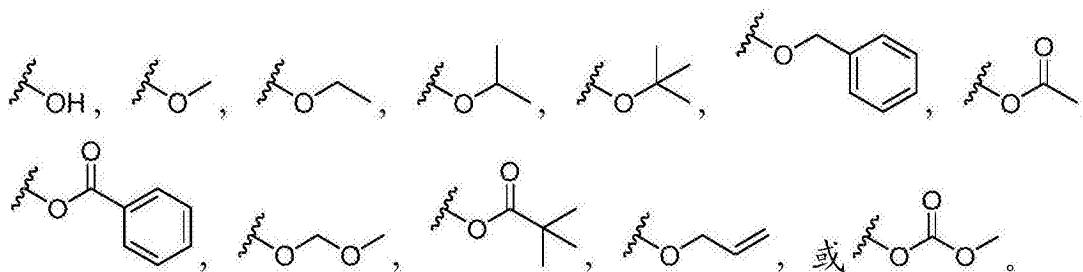


(III-e-N)。

34. 权利要求1-16任一项的化合物,其中X为-O-。

35. 权利要求34所述的化合物,其中R<sup>B</sup>为氢、任选取代的烷基,或氧保护基。

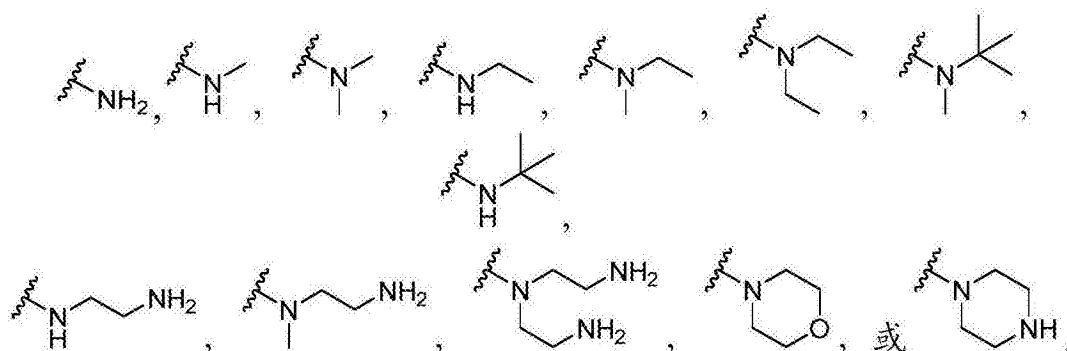
36. 权利要求34所述的化合物,其中所述取代基-XR<sup>A</sup>为:



37. 权利要求1-16任一项的化合物,其中X为-NR<sup>B</sup>-。

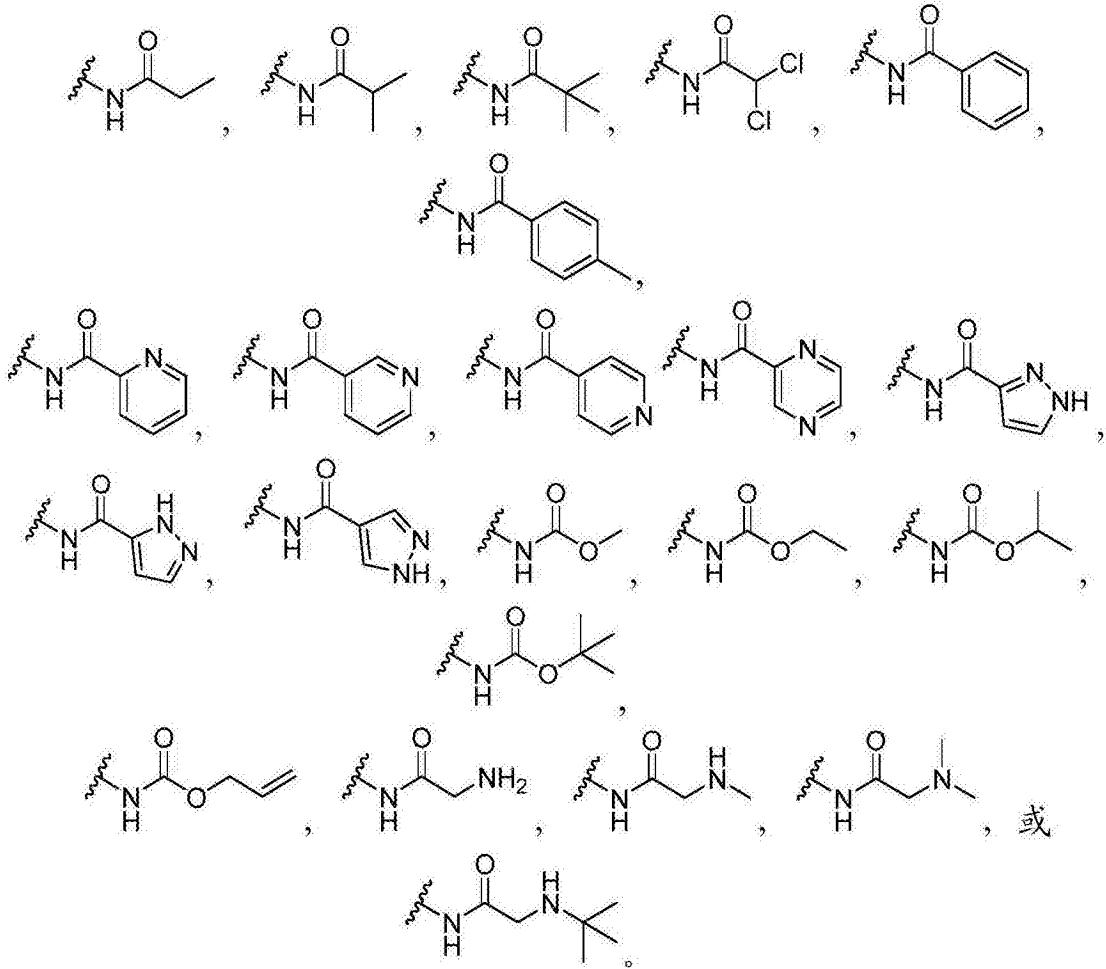
38. 权利要求37所述的化合物,其中R<sup>A</sup>和R<sup>B</sup>各自独立地为氢、任选取代的烷基、或氮保护基。

39. 权利要求37所述的化合物,其中所述取代基-XR<sup>A</sup>为:



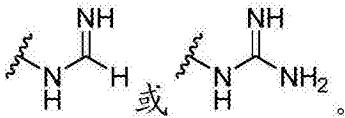
40. 权利要求1-16任一项的化合物,其中所述取代基-XR<sup>A</sup>为-NHC(=O)R<sup>S</sup>、-NHC(=O)OR<sup>S</sup>、或-NHC(=O)N(R<sup>S</sup>)<sub>2</sub>。

41. 权利要求40所述的化合物,其中所述取代基-XR<sup>A</sup>为:



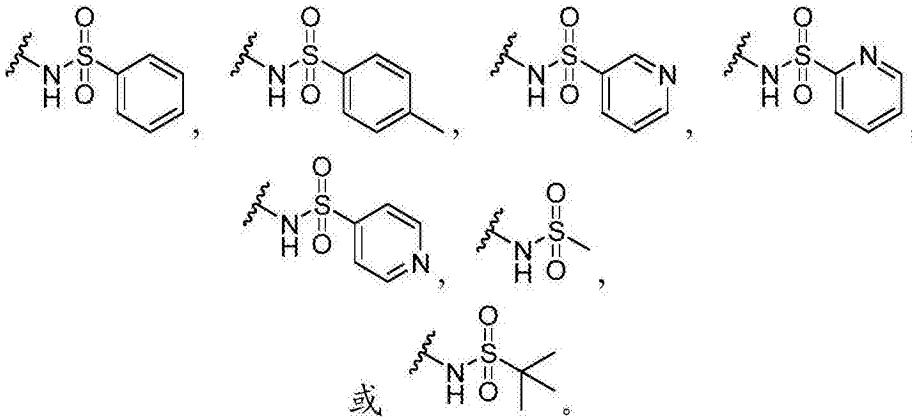
42. 权利要求任一项的化合物1-16,其中所述取代基- $\text{XR}^A$ 为 $-\text{NHC}(=\text{NR}^{\text{SN}2})\text{R}^S$ 、 $-\text{NHC}(=\text{NR}^{\text{SN}2})\text{OR}^S$ 或 $-\text{NHC}(=\text{NR}^{\text{SN}2})\text{N}(\text{R}^S)_2$ 。

43. 权利要求42所述的化合物,其中所述取代基- $\text{XR}^A$ 为:



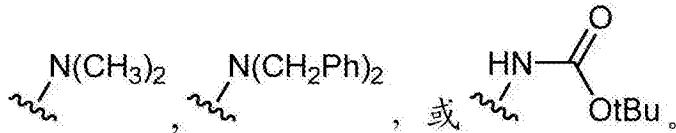
44. 权利要求42所述的化合物,其中所述取代基- $\text{XR}^A$ 为 $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{R}^S$ 。

45. 权利要求44所述的化合物,其中所述取代基- $\text{XR}^A$ 为:



46. 权利要求1-45任一项的化合物,其中 $\text{R}^{\text{S6a}}$ 和 $\text{R}^{\text{S6b}}$ 各自独立地为氢或甲基。

47. 权利要求1-11和34-46任一项的化合物,其中所述取代基-N(R<sup>SN</sup>)<sub>2</sub>为:

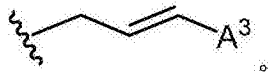


48. 权利要求1-11和34-46任一项的化合物,其中R<sup>S4a</sup>为氢且R<sup>S4b</sup>为-OR<sup>S0</sup>。

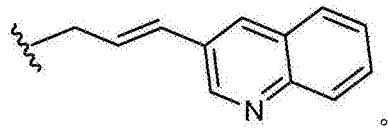
49. 权利要求1-5、7-10、17-21、23-26、30和34-48任一项的化合物,其中R<sup>3</sup>为-OR<sup>3a</sup>。

50. 权利要求49所述的化合物,其中R<sup>3a</sup>为甲基。

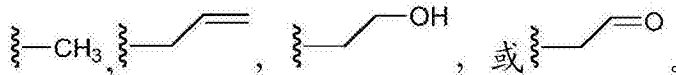
51. 权利要求49所述的化合物,其中R<sup>3a</sup>为:



52. 权利要求49所述的化合物,其中R<sup>3a</sup>为:



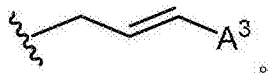
53. 权利要求1-11、17-27、30和34-53任一项的化合物,其中R<sup>4</sup>为:



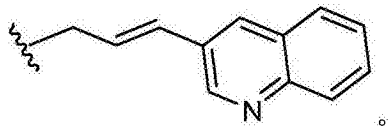
54. 权利要求1-5、7-10、17-21、23-26、30和34-48任一项的化合物,其中R<sup>4</sup>为-OR<sup>3a</sup>。

55. 权利要求54所述的化合物,其中R<sup>3a</sup>为甲基。

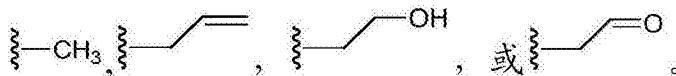
56. 权利要求54所述的化合物,其中R<sup>3a</sup>为:



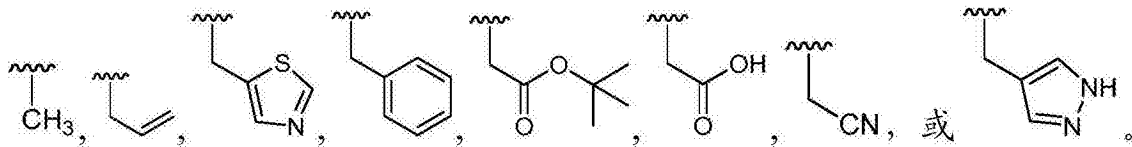
57. 权利要求54所述的化合物,其中R<sup>3a</sup>为:



58. 权利要求1-5、7-10、17-21、23-26、30和34-48任一项的化合物,其中R<sup>3</sup>为:



59. 权利要求1-68任一项的化合物,其中R<sup>6</sup>为:

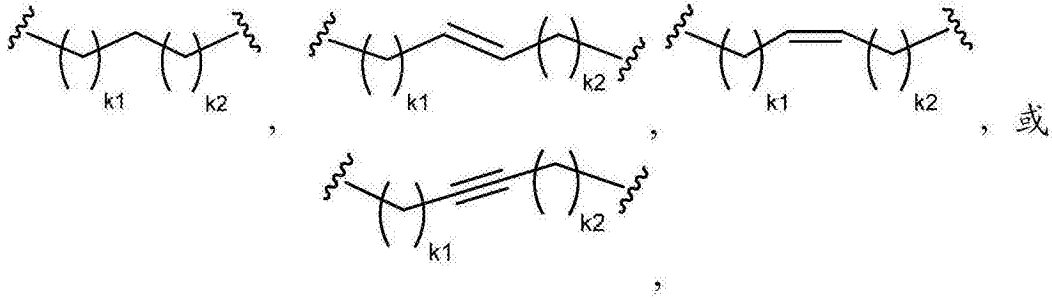


60. 权利要求59所述的化合物,其中R<sup>6</sup>为甲基。

61. 权利要求1-60任一项的化合物,其中R<sup>10</sup>为氢。

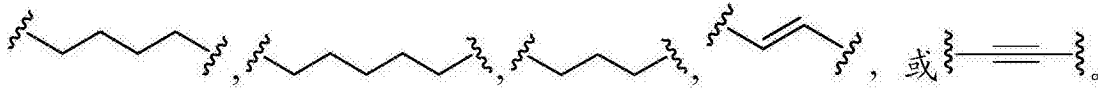
62. 权利要求1-60任一项的化合物,其中R<sup>10</sup>为-F。

63. 权利要求1-62任一项的化合物,其中L<sup>C1</sup>为:



其中k1和k2各自独立地为0、1、2、3或4。

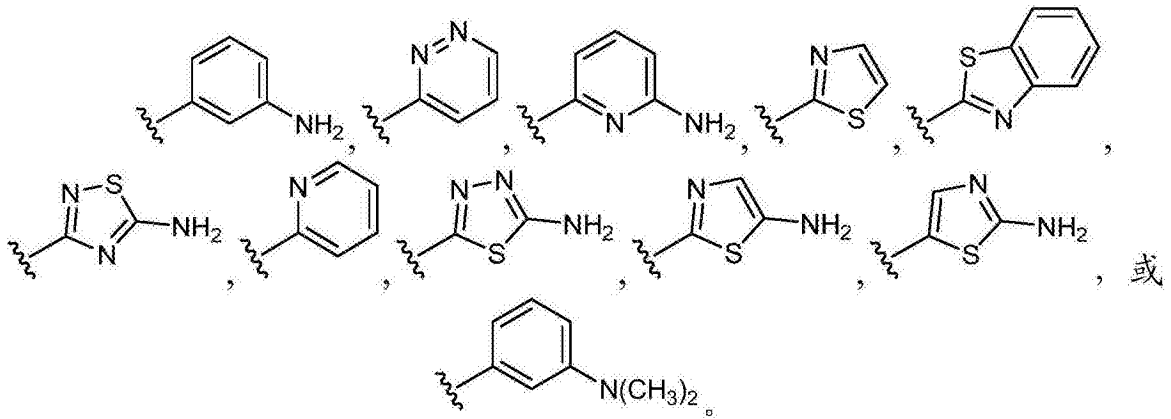
64. 权利要求63所述的化合物,其中L<sup>C1</sup>为:



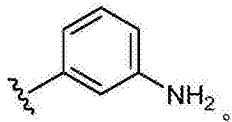
65. 权利要求1-64任一项的化合物,其中R<sup>23</sup>为任选取代的芳基或任选取代的杂芳基。

66. 权利要求65所述的化合物,其中R<sup>23</sup>为氨基取代的芳基或氨基取代的杂芳基。

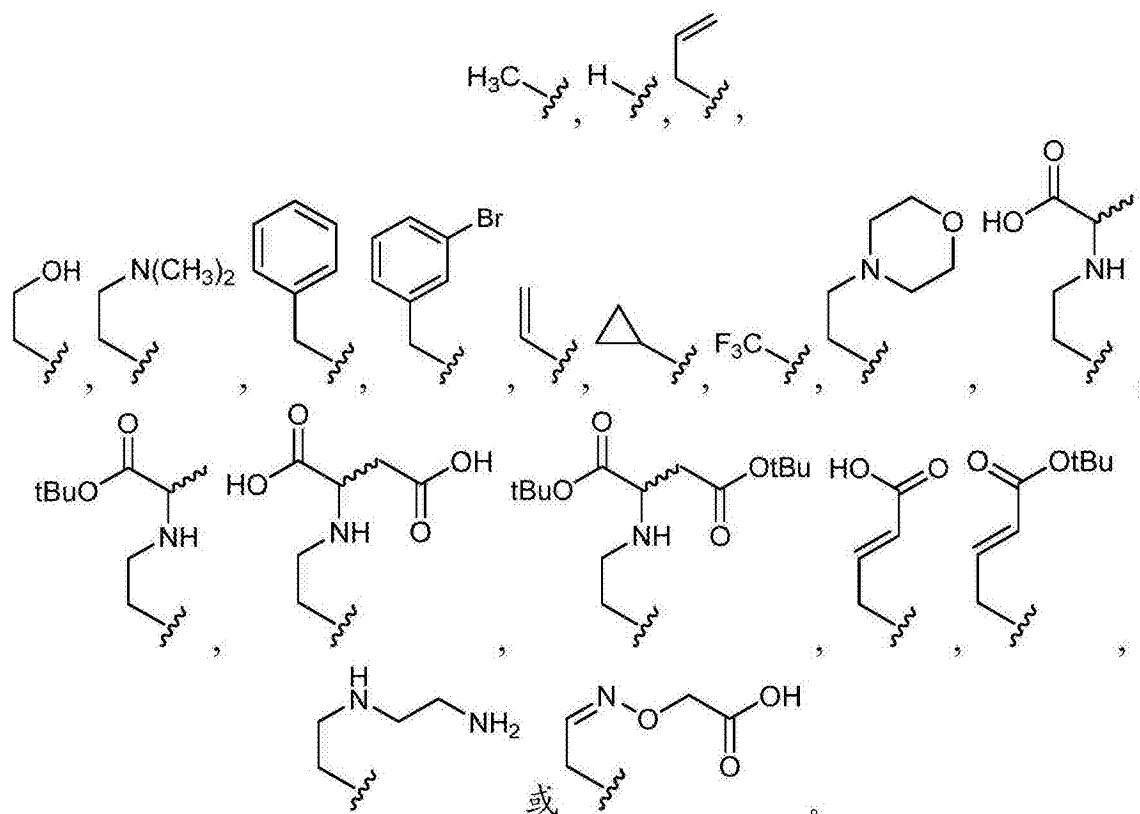
67. 权利要求66所述的化合物,其中R<sup>23</sup>为:



68. 权利要求67所述的化合物,其中R<sup>23</sup>为:



69. 权利要求1-68任一项的化合物,其中R<sup>1a</sup>为:



70. 权利要求69所述的化合物,其中R<sup>1a</sup>为甲基。

71. 权利要求1-11、17-27、30和34-70任一项的化合物,其中R<sup>2b</sup>为甲基。

72. 权利要求1-6、17-22、30和34-72任一项的化合物,其中R<sup>2a</sup>为氢。

73. 权利要求1-6、17-22、30和34-72任一项的化合物,其中R<sup>2a</sup>为氟。

74. 权利要求1、3-6、8-11、12-15、19-22、24-27和29-73任一项的化合物,其中R<sup>Z2</sup>为氢、甲基或-C(=O)Me。

75. 权利要求74所述的化合物,其中R<sup>Z2</sup>为氢。

76. 权利要求1-75任一项的化合物,其中R<sup>5a</sup>为氢。

77. 权利要求1-75任一项的化合物,其中R<sup>5b</sup>为甲基。

78. 权利要求1-75任一项的化合物,其中R<sup>5b</sup>为氢。

79. 权利要求1-11、17-27、30和34-78任一项的化合物,其中R<sup>7</sup>为乙基。

80. 权利要求1-6、17-22、30和34-62任一项的化合物,其中R<sup>8</sup>为甲基。

81. 权利要求17-80任一项的化合物,其中至少一个R<sup>SN1</sup>不为甲基。

82. 权利要求17-80任一项的化合物,其中两个R<sup>SN1</sup>不都为甲基。

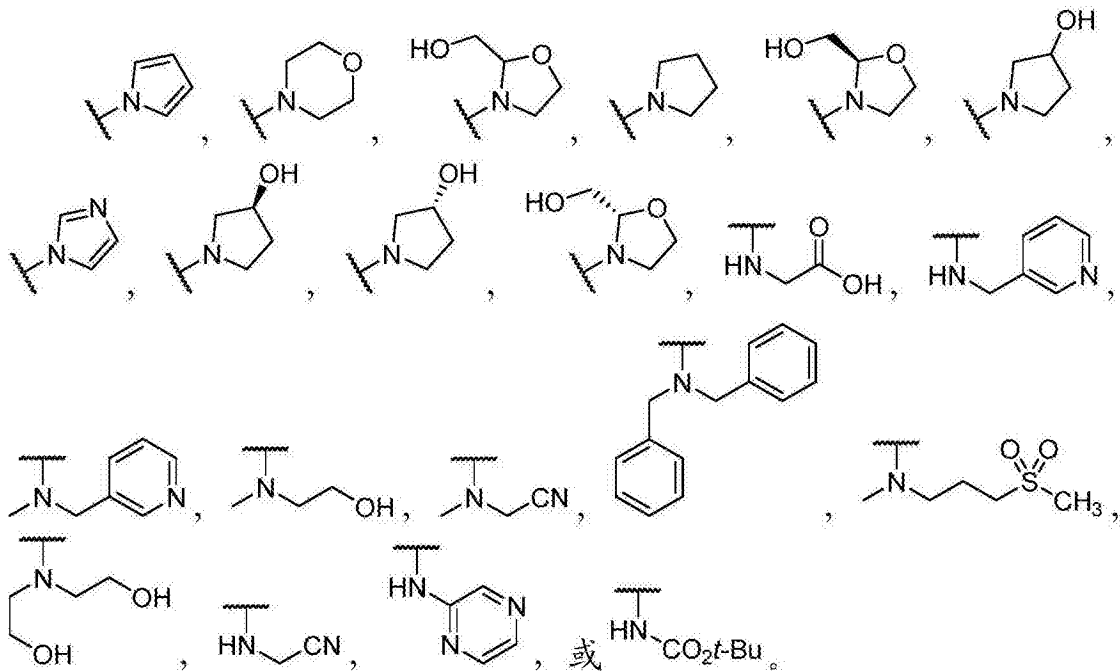
83. 权利要求17-80任一项的化合物,其中R<sup>SN1</sup>的至少一种情况为取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。

84. 权利要求17-80任一项的化合物,其中R<sup>SN1</sup>的至少一种情况为任选取代的杂环基。

85. 权利要求17-80任一项的化合物,其中两个R<sup>SN1</sup>一起形成任选取代的杂芳基。

86. 权利要求17-80任一项的化合物,其中两个R<sup>SN1</sup>一起形成任选取代的杂环基。

87. 权利要求17-80任一项的化合物,其中-N(R<sup>SN1</sup>)<sub>2</sub>表示的部分为下式之一:



88. 权利要求17-87任一项的化合物,其中R<sup>S5a</sup>为任选取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。

89. 权利要求17-87任一项的化合物,其中R<sup>S5a</sup>为未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。

90. 权利要求17-87任一项的化合物,其中R<sup>S5a</sup>为甲基。

91. 权利要求17-90任一项的化合物,其中R<sup>S5b</sup>为氢。

92. 权利要求1-91任一项的化合物,其中R<sup>S4a</sup>为氢。

93. 权利要求1-92任一项的化合物,其中R<sup>R4b</sup>为氢。

94. 药物组合物,其包含权利要求1-93任一项的大环内酯或其药物可接受的盐,和药物可接受的赋形剂。

95. 治疗传染病的试剂盒,其包含容器、权利要求1-93任一项的大环内酯或其药物可接受的盐,或权利要求94的药物组合物,和用于给药至需要的受试者的说明书。

96. 治疗传染病的方法,包括向需要的受试者给药有效量的权利要求1-93任一项的大环内酯,或其药物可接受的盐,或权利要求94的药物组合物。

97. 权利要求96所述的方法,其中所述传染病为细菌感染。

98. 权利要求97所述的方法,其中所述细菌感染为革兰氏阳性细菌感染。

99. 权利要求97所述的方法,其中所述细菌感染为革兰氏阴性细菌感染。

100. 权利要求97所述的方法,其中所述细菌感染为非典型细菌感染。

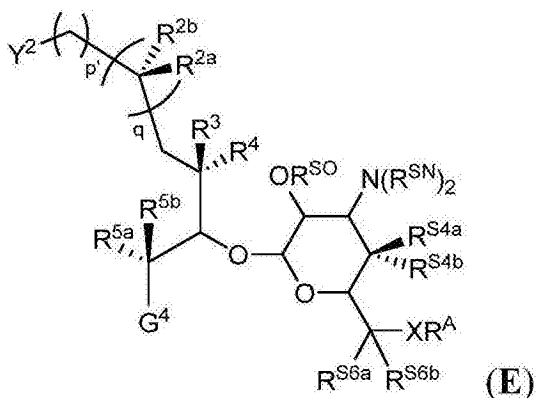
101. 权利要求97所述的方法,其中所述细菌感染为葡萄球菌感染、芽胞杆菌感染、链球菌感染、埃希氏杆菌感染、嗜血杆菌感染。

102. 权利要求96所述的方法,其中所述传染病为寄生虫感染。

103. 治疗炎症病症的方法,包括向需要的受试者给药有效量的权利要求1-93任一项的大环内酯,或其药物可接受的盐,或权利要求94的药物组合物。

104. 权利要求103所述的方法,其中所述炎症病症为慢性肺炎性综合征。

105. 式(E)的化合物:



或其盐,其中:

$R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、 $R^6$ 、 $X$ 、 $R^A$ 、 $R^{S4a}$ 、 $R^{S4b}$ 、 $R^{S6a}$ 、 $R^{S6b}$ 、 $R^{SN}$ 、 $R^{S0}$ 、和 $R^{Z2}$ 如权利要求1所定义;

$p'$ 为0、1或2;

$q$ 为0或1;

$Y^2$ 为 $-Z^4H$ 、 $-\text{CH}_2\text{NO}_2$ 、 $-\text{LG}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})R^{Z3}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}=\text{P}(R^{P1})(R^{P2})(R^{P3})$ 、或 $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{P2})(\text{OR}^{P3})$ ;

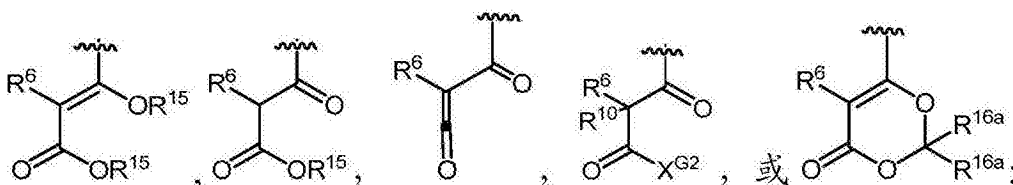
$\text{LG}$ 为离去基团;

$Z^4$ 为 $-O-$ 、 $-S-$ 或 $-\text{NR}^{Z2}-$ ;

$R^{Z3}$ 为氢、卤素、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、或任选取代的杂芳基;

$R^{P1}$ 、 $R^{P2}$ 和 $R^{P3}$ 的每一个独立地为任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、或任选取代的杂芳基;

$G^4$ 为下式:

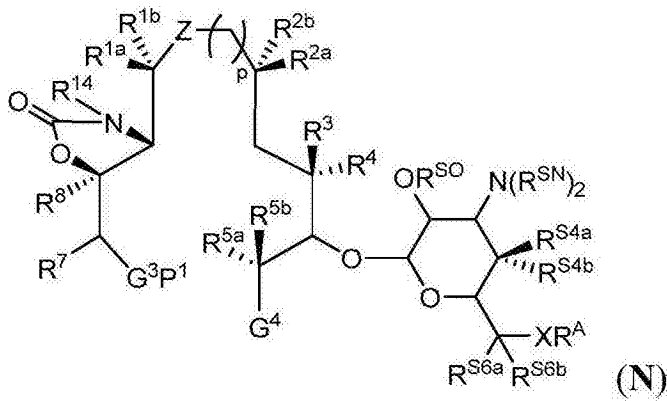


$X^{G2}$ 的每种情况为 $-\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{SR}^{15}$ 、或 $-\text{N}(R^{15})_2$ ;

$R^{15}$ 的每种情况独立地为甲硅烷基、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、或任选取代的杂芳基,或两个 $R^{15}$ 基团连接以形成任选取代的杂环或杂芳环;且

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

106. 式(N)的化合物:



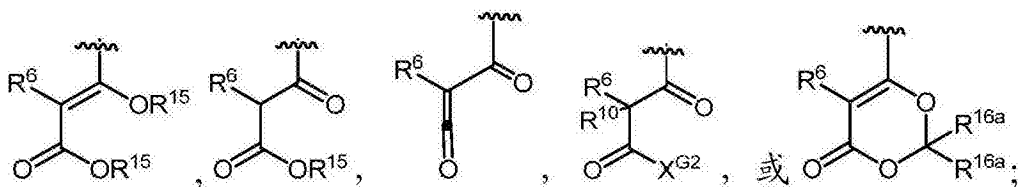
或其盐,其中:

Z、p、R<sup>1a</sup>、R<sup>1b</sup>、R<sup>2a</sup>、R<sup>2b</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5a</sup>、R<sup>5b</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>14</sup>、X、R<sup>A</sup>、R<sup>S4a</sup>、R<sup>S4b</sup>、R<sup>S6a</sup>、R<sup>S6b</sup>、R<sup>SN</sup>、R<sup>S0</sup>和R<sup>Z2</sup>如权利要求1所定义;

P<sup>1</sup>为氢、甲硅烷基、任选取代的烷基、或任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、或氧、氮或硫基保护基;

G<sup>3</sup>为-O-、-S-或-N(R<sup>G1</sup>)-,其中R<sup>G1</sup>为氢、任选取代的烷基、或氮保护基;

G<sup>4</sup>为下式:

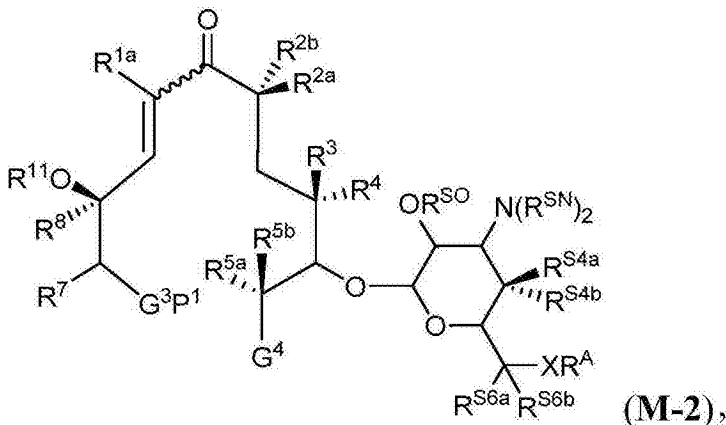


X<sup>G2</sup>的每种情况为-OR<sup>15</sup>、-SR<sup>15</sup>、或-N(R<sup>15</sup>)<sub>2</sub>;

R<sup>15</sup>的每种情况独立地为甲硅烷基、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、或任选取代的杂芳基,或两个R<sup>15</sup>基团连接以形成任选取代的杂环或杂芳环;且

R<sup>16a</sup>的每种情况独立地为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、或任选取代的杂芳基。

107. 式(M-2)的化合物:



或其盐,其中:

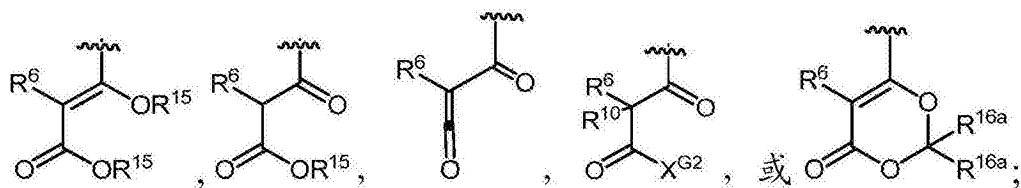
R<sup>1a</sup>、R<sup>2a</sup>、R<sup>2b</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5a</sup>、R<sup>5b</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>14</sup>、X、R<sup>A</sup>、R<sup>S4a</sup>、R<sup>S4b</sup>、R<sup>S6a</sup>、R<sup>S6b</sup>、R<sup>SN</sup>和R<sup>S0</sup>如权利要求1所定义;



P<sup>1</sup>为氢、甲硅烷基、任选取代的烷基、或任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基,或氧、氮或硫基保护基;

G<sup>3</sup>为-O-、-S-或-N(R<sup>G1</sup>)-,其中R<sup>G1</sup>为氢、任选取代的烷基、或氮保护基;

G<sup>4</sup>为下式:

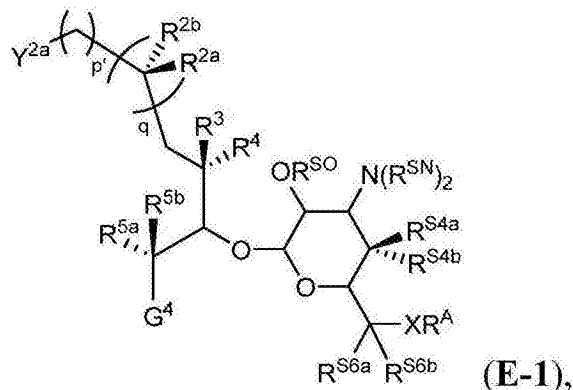


X<sup>G2</sup>的每种情况为-OR<sup>15</sup>、-SR<sup>15</sup>、或-N(R<sup>15</sup>)<sub>2</sub>;

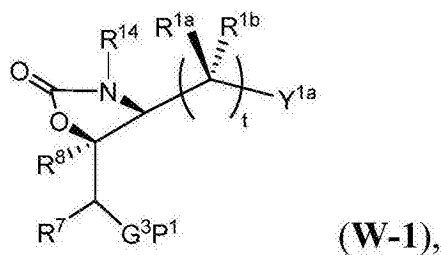
R<sup>15</sup>的每种情况独立地为甲硅烷基、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、或任选取代的杂芳基,或两个R<sup>15</sup>基团连接以形成任选取代的杂环或杂芳环;且

R<sup>16a</sup>的每种情况独立地为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、或任选取代的杂芳基。

109. 权利要求108所述的方法,还包括将式(E-1)的化合物或其盐:



与式(W-1)的化合物或其盐偶联:



以得到式(N)的化合物,或其盐,其中:

p'为0、1或2;

q为0或1;

t为0或1;

Y<sup>1a</sup>为-NHR<sup>Z2</sup>、-LG、或-C(=O)R<sup>Z3</sup>;

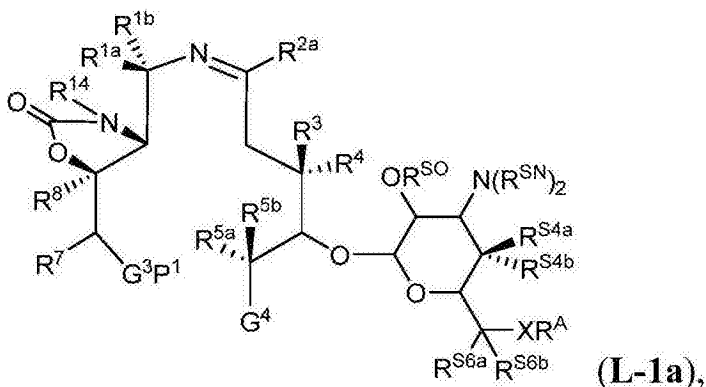
Y<sup>2a</sup>为-NHR<sup>Z2</sup>、-LG、或-C(=O)R<sup>Z3</sup>;

LG为离去基团;且

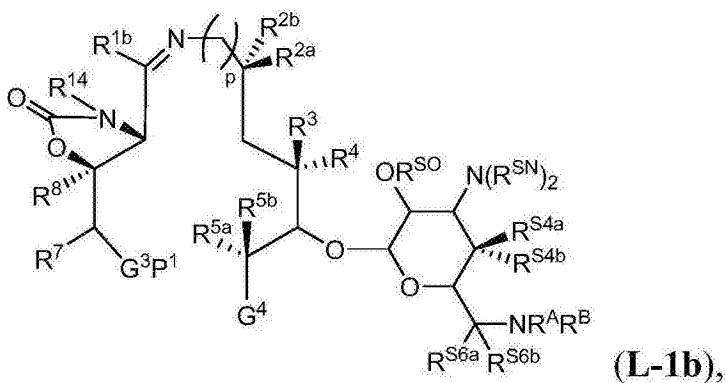
R<sup>Z3</sup>为氢、卤素、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、或任选取代的杂芳基。

110. 权利要求109所述的方法,其中所述偶联为还原胺化。

111. 权利要求108所述的方法,还包括将亲核物质添加至式(L-1a)的化合物或其盐:

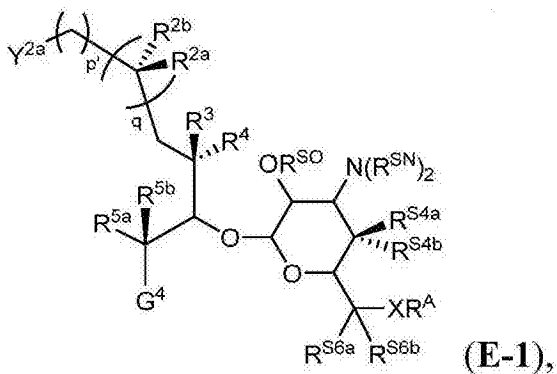


或式(L-1b)的化合物或其盐:

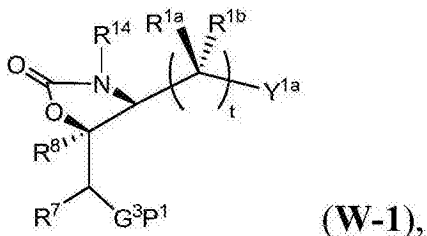


以得到式(N)的化合物,或其盐。

112. 权利要求111所述的方法,还包括将式(E-1)的化合物或其盐:



与式(W-1)的化合物或其盐偶联:



以得到式(L-1a)或(L-1b)的化合物,或其盐,其中:

p'为0、1或2;

q为0或1;

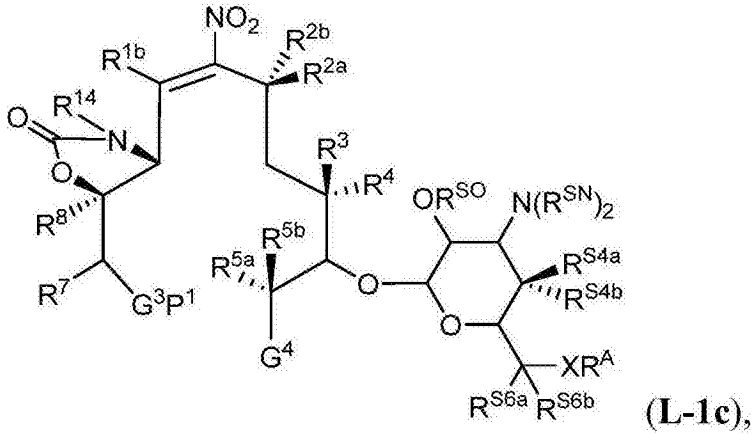
t为0或1;

$Y^{1a}$ 为 $-NHR^{Z2}$ 或 $-C(=O)R^{Z3}$ ;

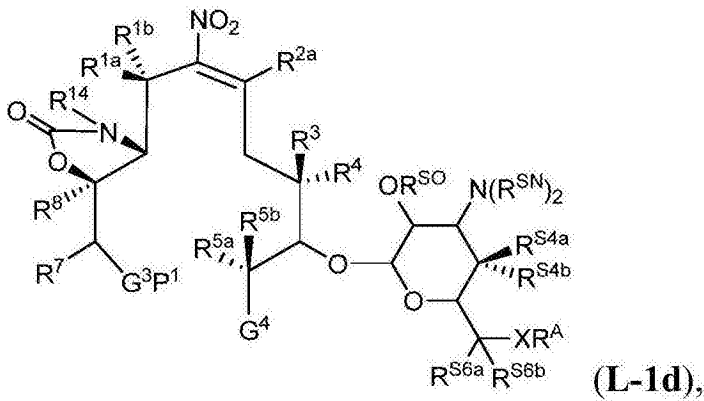
$Y^{2a}$ 为 $-NHR^{Z2}$ 或 $-C(=O)R^{Z3}$ ;且

$R^{Z3}$ 为氢、卤素、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、或任选取代的杂芳基。

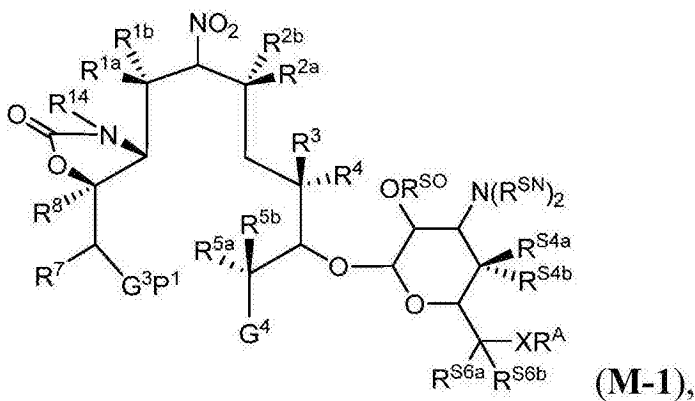
113. 权利要求108所述的方法,还包括将亲核物质添加至式(L-1c)的化合物或其盐:



或式(L-1d)的化合物或其盐:

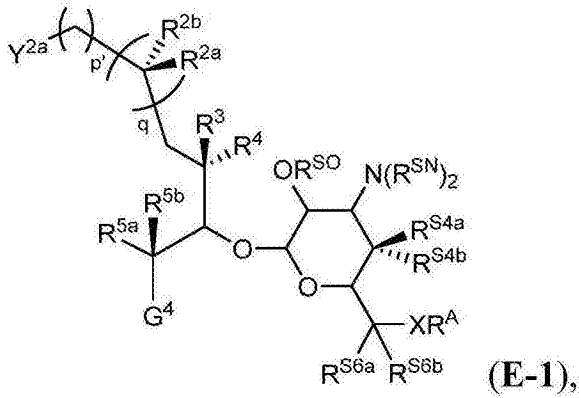


以得到式(M-1)的化合物或其盐:

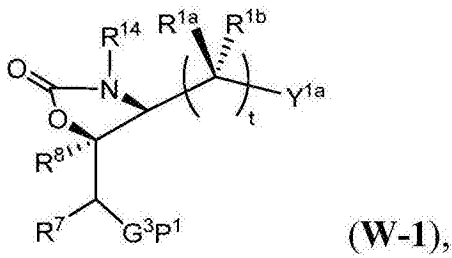


且氧化式(M-1)的化合物或其盐的硝基,以得到式(N)的化合物,或其盐。

114. 权利要求113所述的方法,还包括将式(E-1)的化合物或其盐:



与式(W-1)的化合物或其盐偶联:



以得到式(L-1c)或(L-1d)的化合物,或其盐,其中:

$p'$ 为0、1或2;

$q$ 为0或1;

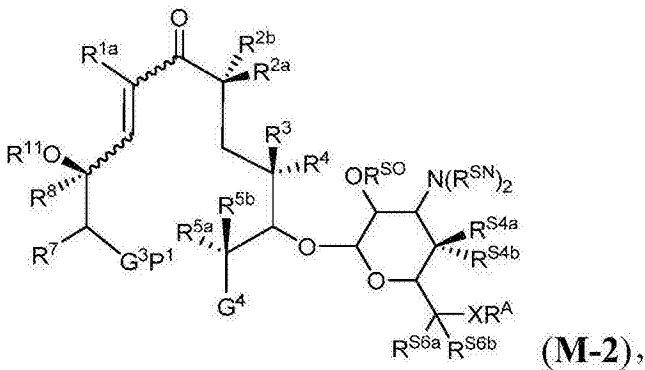
$t$ 为0或1;

$Y^{1a}$ 为 $-\text{CH}_2\text{NO}_2$ 或 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{Z3}$ ;

$Y^{2a}$ 为 $-\text{CH}_2\text{NO}_2$ 或 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{Z3}$ ;且

$\text{R}^{Z3}$ 为氢、卤素、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、或任选取代的杂芳基。

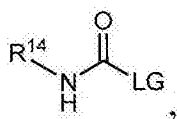
115. 权利要求108所述的方法,还包括将式(M-2)的化合物或其盐:



与下式的硫氰酸酯:

$\text{R}^{14}-\text{NCO}$ ,

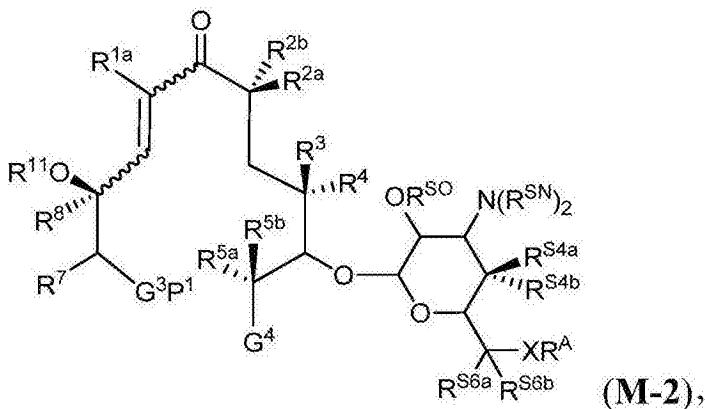
或与下式的酰胺接触:



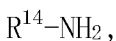
其中:

R<sup>11</sup>为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基,或氧保护基;且  
LG为离去基团。

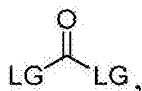
116. 权利要求108所述的方法,还包括将式 (M-2) 的化合物或其盐:



与下式的胺:



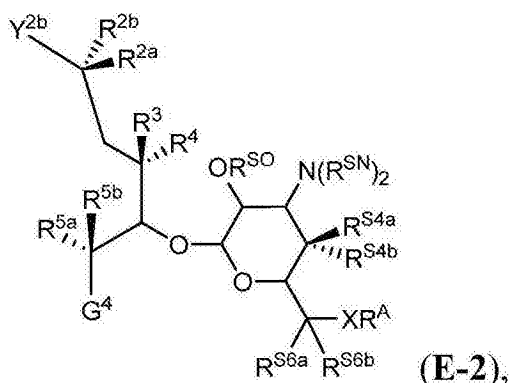
和下式的羰基供体接触:



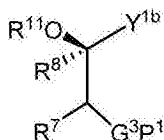
其中:

R<sup>11</sup>为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基,或氧保护基;且  
各个LG独立地为离去基团。

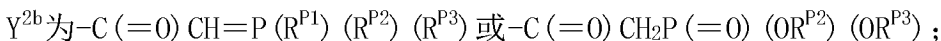
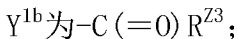
117. 权利要求115或116所述的方法,还包括将式 (E-2) 的化合物或其盐:



与式 (W-2) 的化合物或其盐接触:



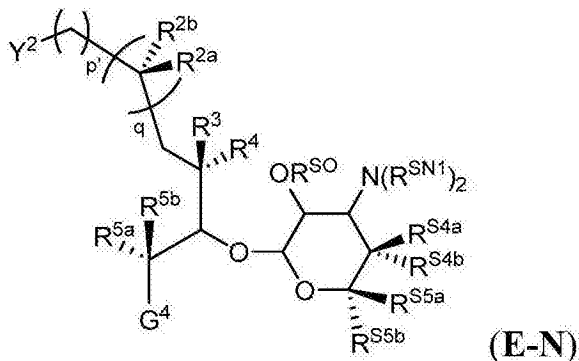
以得到式 (M-2) 的化合物,或其盐,其中:



R<sup>Z3</sup>为氢、卤素、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、或任选取代的杂芳基；且

R<sup>P1</sup>、R<sup>P2</sup>和R<sup>P3</sup>的每一个独立地为任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、或任选取代的杂芳基。

118. 式 (E-N) 的化合物或其盐：



其中：

R<sup>2a</sup>、R<sup>2b</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5a</sup>、R<sup>5b</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>S4a</sup>、R<sup>S4b</sup>、R<sup>S5a</sup>、R<sup>S5b</sup>、R<sup>SN1</sup>、R<sup>S0</sup>和R<sup>Z2</sup>如权利要求17所定义；

p' 为0、1或2；

q为0或1；

Y<sup>2</sup>为-Z<sup>4</sup>H、-CH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>、-LG、-C(=O)R<sup>Z3</sup>、-C(=O)CH=P(R<sup>P1</sup>)(R<sup>P2</sup>)(R<sup>P3</sup>)、或-C(=O)CH<sub>2</sub>P(=O)(OR<sup>P2</sup>)(OR<sup>P3</sup>)；

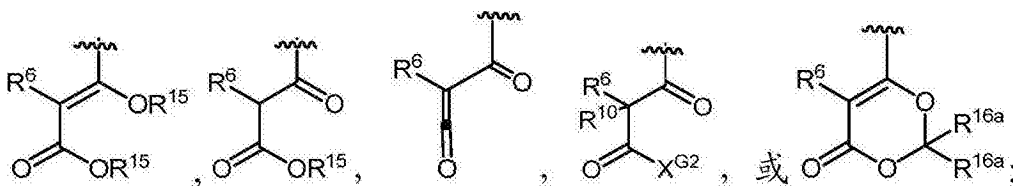
LG为离去基团；

Z<sup>4</sup>为-O-、-S-或-NR<sup>Z2</sup>-；

R<sup>Z3</sup>为氢、卤素、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、或任选取代的杂芳基；

R<sup>P1</sup>、R<sup>P2</sup>和R<sup>P3</sup>的每一个独立地为任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、或任选取代的杂芳基；

G<sup>4</sup>为下式：

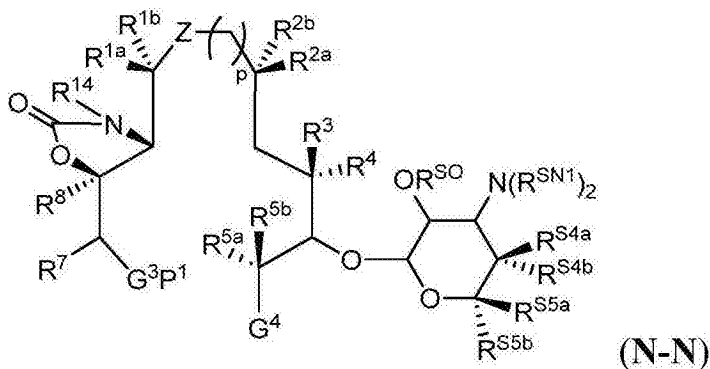


X<sup>G2</sup>的每种情况为-OR<sup>15</sup>、-SR<sup>15</sup>、或-N(R<sup>15</sup>)<sub>2</sub>；

R<sup>15</sup>的每种情况独立地为甲硅烷基、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、或任选取代的杂芳基，或两个R<sup>15</sup>基团连接以形成任选取代的杂环或杂芳环；且

R<sup>16a</sup>的每种情况独立地为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、或任选取代的杂芳基。

119. 式 (N-N) 的化合物或其盐：



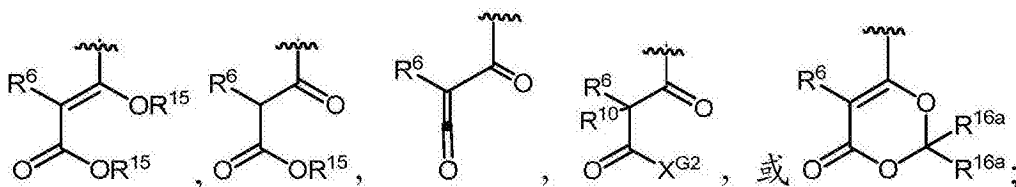
其中：

Z、p、R<sup>1a</sup>、R<sup>1b</sup>、R<sup>2a</sup>、R<sup>2b</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5a</sup>、R<sup>5b</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>14</sup>、R<sup>S4a</sup>、R<sup>S4b</sup>、R<sup>S5a</sup>、R<sup>S5b</sup>、R<sup>SN1</sup>、R<sup>S0</sup>和R<sup>Z2</sup>如权利要求17所定义；

P<sup>1</sup>为氢、甲硅烷基、任选取代的烷基、或任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基，或氧、氮或硫基保护基；

G<sup>3</sup>为-O-、-S-或-N(R<sup>G1</sup>)-，其中R<sup>G1</sup>为氢、任选取代的烷基、或氮保护基；

G<sup>4</sup>为下式：

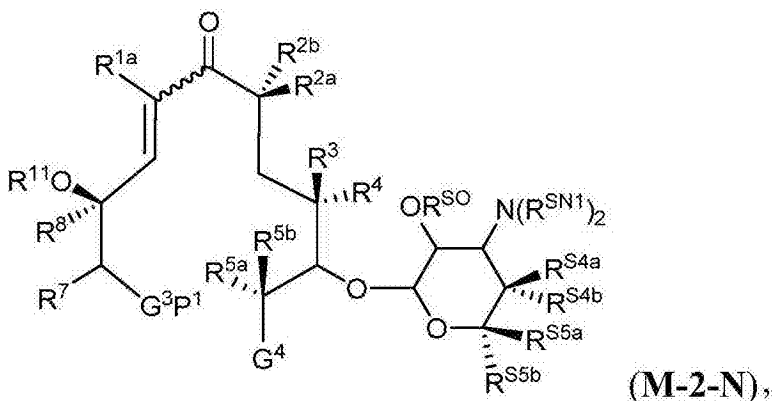


X<sup>G2</sup>的每种情况为-OR<sup>15</sup>、-SR<sup>15</sup>、或-N(R<sup>15</sup>)<sub>2</sub>；

R<sup>15</sup>的每种情况独立地为甲硅烷基、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、或任选取代的杂芳基，或两个R<sup>15</sup>基团连接以形成任选取代的杂环或杂芳环；且

R<sup>16a</sup>的每种情况独立地为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、或任选取代的杂芳基。

120. 式 (M-2-N) 的化合物：



或其盐，其中：

R<sup>1a</sup>、R<sup>2a</sup>、R<sup>2b</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5a</sup>、R<sup>5b</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>14</sup>、R<sup>S4a</sup>、R<sup>S4b</sup>、R<sup>S5a</sup>、R<sup>S5b</sup>、R<sup>SN1</sup>和R<sup>S0</sup>如权利要求17所定义；

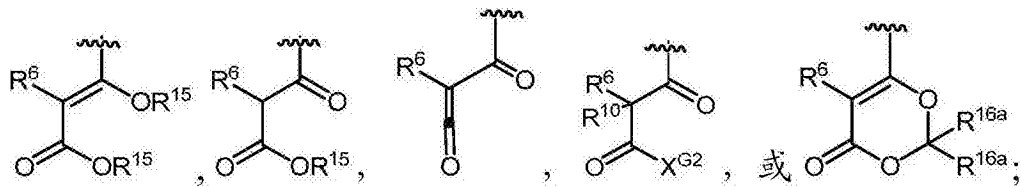
R<sup>11</sup>为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选

取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基,或氧保护基;

P<sup>1</sup>为氢、甲硅烷基、任选取代的烷基、或任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基,或氧、氮或硫基保护基;

G<sup>3</sup>为-O-、-S-或-N(R<sup>G1</sup>)-,其中R<sup>G1</sup>为氢、任选取代的烷基、或氮保护基;

G<sup>4</sup>为下式:

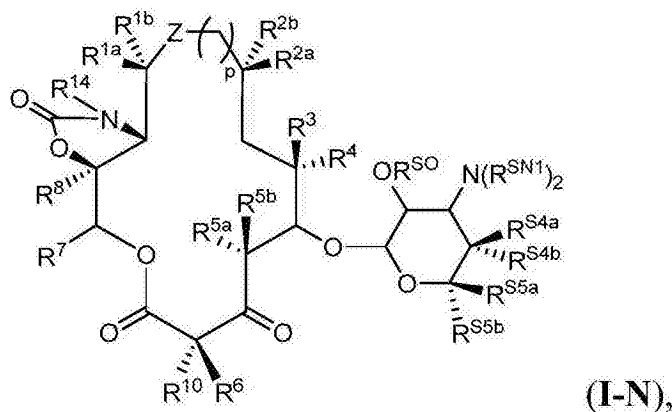


X<sup>G2</sup>的每种情况为-OR<sup>15</sup>、-SR<sup>15</sup>、或-N(R<sup>15</sup>)<sub>2</sub>;

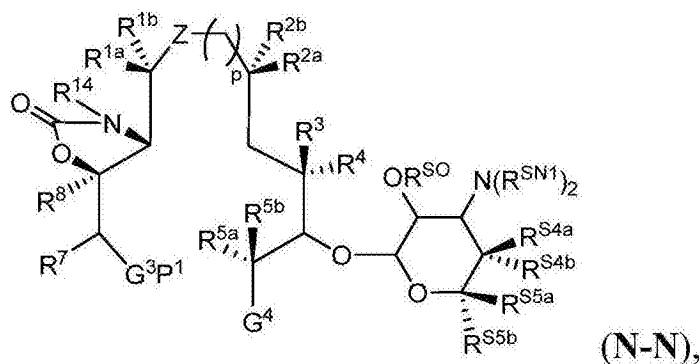
R<sup>15</sup>的每种情况独立地为甲硅烷基、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、或任选取代的杂芳基,或两个R<sup>15</sup>基团连接以形成任选取代的杂环或杂芳环;且

R<sup>16a</sup>的每种情况独立地为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、或任选取代的杂芳基。

121. 制备式(I-N)的化合物或其盐的方法:



该方法包括环化式(N-N)的化合物或其盐:



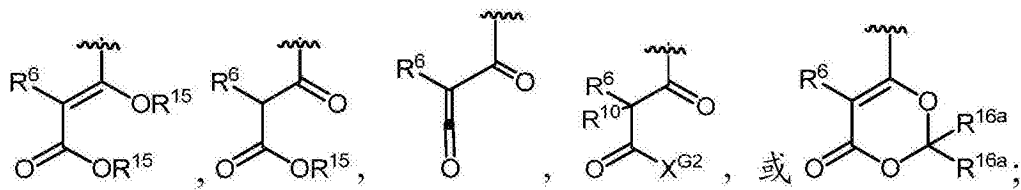
以得到式(I-N)的化合物,其中:

Z、p、R<sup>1a</sup>、R<sup>1b</sup>、R<sup>2a</sup>、R<sup>2b</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5a</sup>、R<sup>5b</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>14</sup>、R<sup>S4a</sup>、R<sup>S4b</sup>、R<sup>S5a</sup>、R<sup>S5b</sup>、R<sup>SN1</sup>、R<sup>S0</sup>和R<sup>Z2</sup>如权利要求17所定义;

P<sup>1</sup>为氢、甲硅烷基、任选取代的烷基、或任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基,或氧、氮或硫基保护基;

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

$G^4$ 为下式:

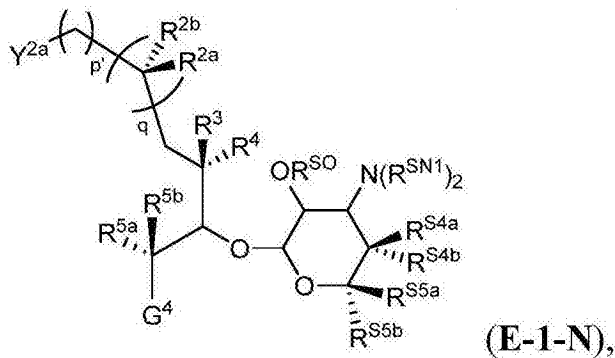


$X^{G2}$ 的每种情况为-OR<sup>15</sup>、-SR<sup>15</sup>、或-N( $R^{15}$ )<sub>2</sub>;

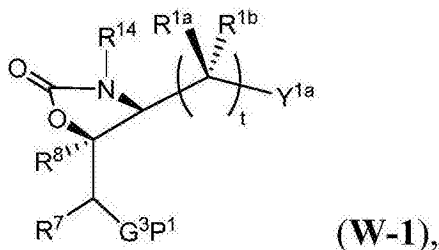
$R^{15}$ 的每种情况独立地为甲硅烷基、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、或任选取代的杂芳基,或两个 $R^{15}$ 基团连接以形成任选取代的杂环或杂芳环;且

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

122. 权利要求121所述的方法,还包括将式(E-1-N)的化合物或其盐:



与式(W-1)的化合物或其盐偶联:



以得到式(N)的化合物或其盐,其中:

$p'$ 为0、1或2;

$q$ 为0或1;

$t$ 为0或1;

$Y^{1a}$ 为-NHR<sup>Z2</sup>、-LG、或-C(=O)R<sup>Z3</sup>;

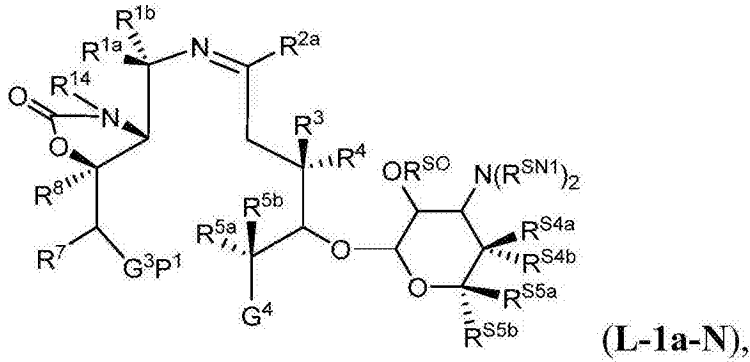
$Y^{2a}$ 为-NHR<sup>Z2</sup>、-LG、或-C(=O)R<sup>Z3</sup>;

LG为离去基团;且

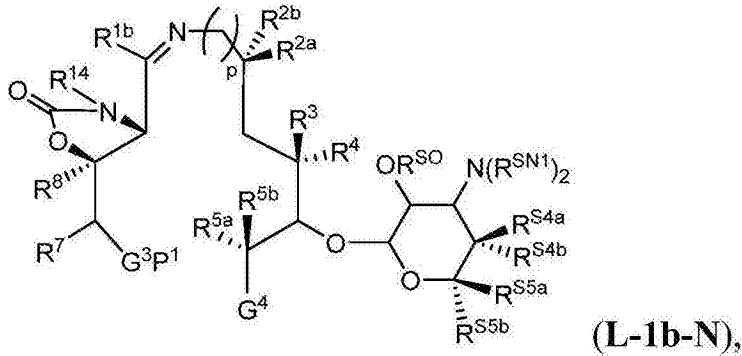
$R^{Z3}$ 为氢、卤素、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、或任选取代的杂芳基。

123. 权利要求122所述的方法,其中所述偶联为还原胺化。

124. 权利要求121所述的方法,还包括将亲核物质添加至式(L-1a-N)的化合物或其盐:

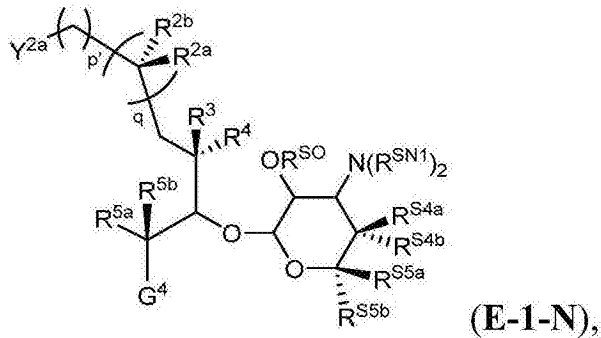


或式 (L-1b-N) 的化合物或其盐:

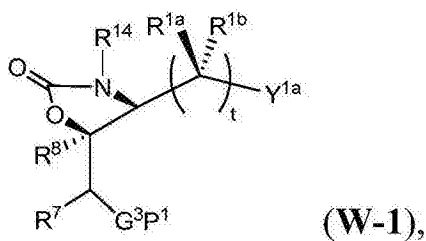


以得到式 (N-N) 的化合物, 或其盐。

125. 权利要求124所述的方法, 还包括将式 (E-1-N) 的化合物或其盐:



与式 (W-1) 的化合物或其盐偶联:



以得到化合物式 (L-1a-N) 或 (L-1b-N) 的化合物, 或其盐, 其中:

$p'$  为 0、1 或 2;

$q$  为 0 或 1;

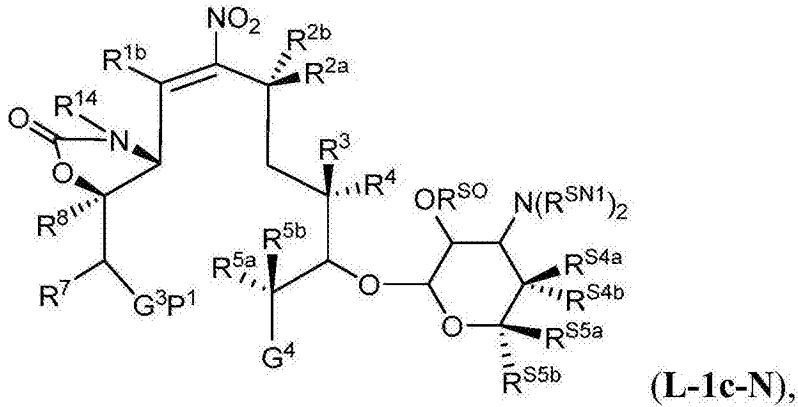
$t$  为 0 或 1;

$Y^{1a}$  为  $-NHR^{Z2}$  或  $-C(=O)R^{Z3}$ ;

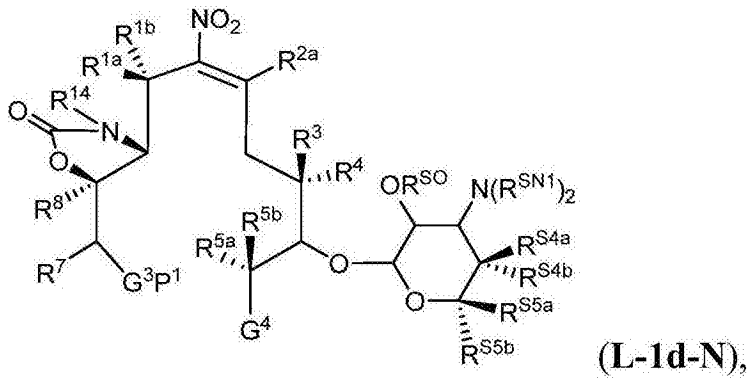
$Y^{2a}$  为  $-NHR^{Z2}$  或  $-C(=O)R^{Z3}$ ; 且

$R^{23}$ 为氢、卤素、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、或任选取代的杂芳基。

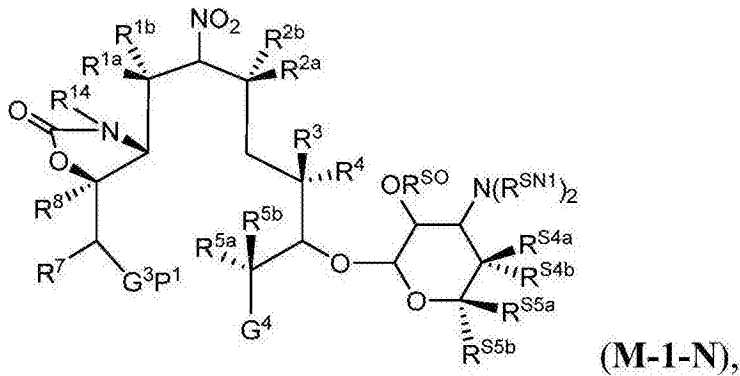
126. 权利要求121所述的方法,还包括将亲核物质添加至式(L-1c-N)的化合物或其盐:



或式(L-1d-N)的化合物或其盐:

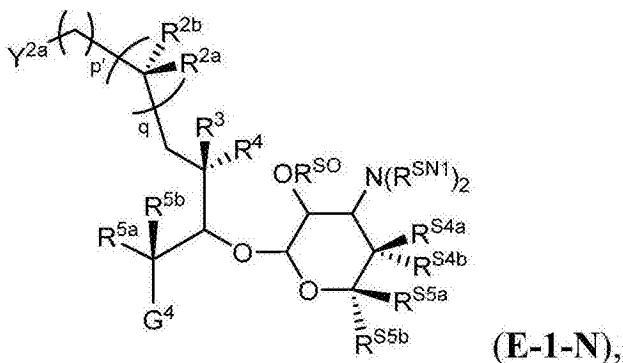


以得到式(M-1-N)的化合物或其盐:

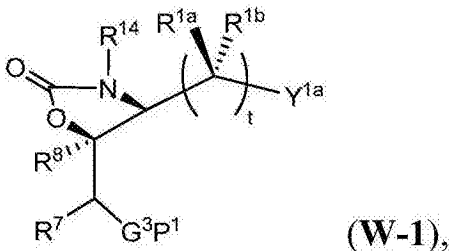


且氧化式(M-1-N)的化合物或其盐的硝基,以得到式(N-N)的化合物或其盐。

127. 权利要求126所述的方法,还包括将式(E-1-N)的化合物或其盐:



与式 (W-1) 的化合物或其盐偶联:



以得到式 (L-1c-N) 或 (L-1d-N) 的化合物, 或其盐, 其中:

$p'$  为 0、1 或 2;

$q$  为 0 或 1;

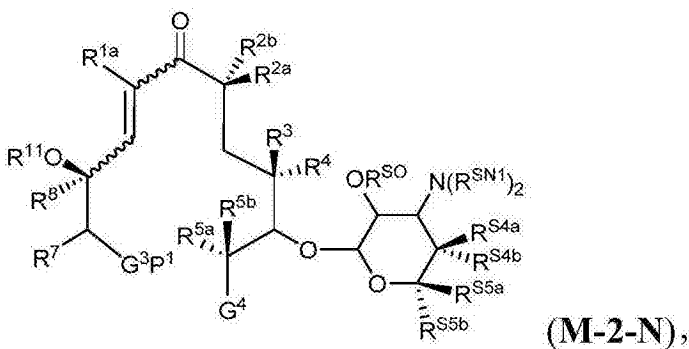
$t$  为 0 或 1;

$Y^{1a}$  为  $-\text{CH}_2\text{NO}_2$  或  $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{Z3}$ ;

$Y^{2a}$  为  $-\text{CH}_2\text{NO}_2$  或  $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{Z3}$ ; 且

$\text{R}^{Z3}$  为氢、卤素、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、或任选取代的杂芳基。

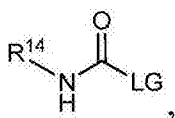
128. 权利要求 121 所述的方法, 还包括将式 (M-2-N) 的化合物或其盐:



与下式的硫氰酸酯:

$\text{R}^{14}-\text{NCO}$ ,

或与下式的酰胺接触:

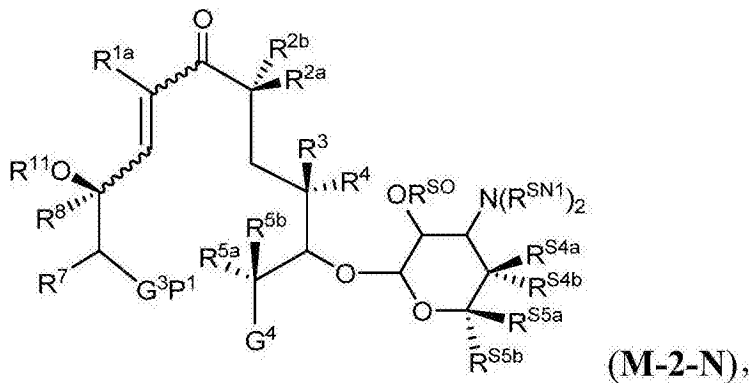


其中:

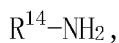
$\text{R}^{11}$  为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选

取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基,或氧保护基;且  
LG为离去基团。

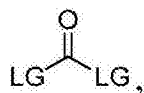
129. 权利要求121所述的方法,还包括将式(M-2-N)的化合物或其盐:



与下式的胺:



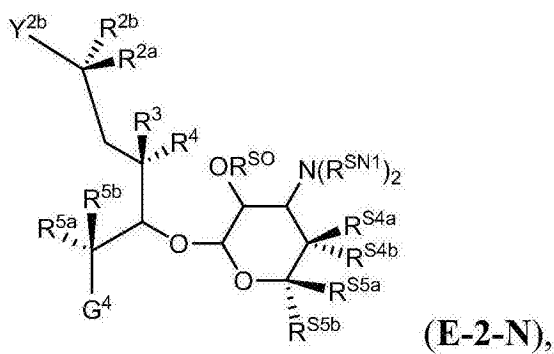
和下式的羰基供体接触:



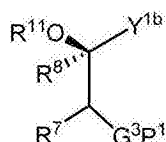
其中:

$R^{11}$ 为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基,或氧保护基;且  
各个LG独立地为离去基团。

130. 权利要求128或129所述的方法,还包括将式(E-2-N)的化合物或其盐:



与式(W-2)的化合物或其盐偶联:



以得到式(M-2)的化合物,或其盐,其中:

$Y^{1b}$ 为 $-C(=O)R^{Z3}$ ;

$Y^{2b}$ 为 $-C(=O)CH=P(R^{P1})(R^{P2})(R^{P3})$ 或 $-C(=O)CH_2P(=O)(OR^{P2})(OR^{P3})$ ;

$R^{Z3}$ 为氢、卤素、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基,或任选取代的杂芳基;且

$R^{P1}$ 、 $R^{P2}$ 和 $R^{P3}$ 的每一个独立地为任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、或任选取代的杂芳基。

## 具有修饰的脱氧糖胺糖的大环内酯及其用途

[0001] 相关申请

[0002] 本申请根据35U.S.C. §119 (e) 要求2015年3月25日提交的美国临时专利申请U.S.S.N.62/138,198和2015年3月25日提交的U.S.S.N.62/138,168的优先权,其都在此引入作为参考。

### 背景技术

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

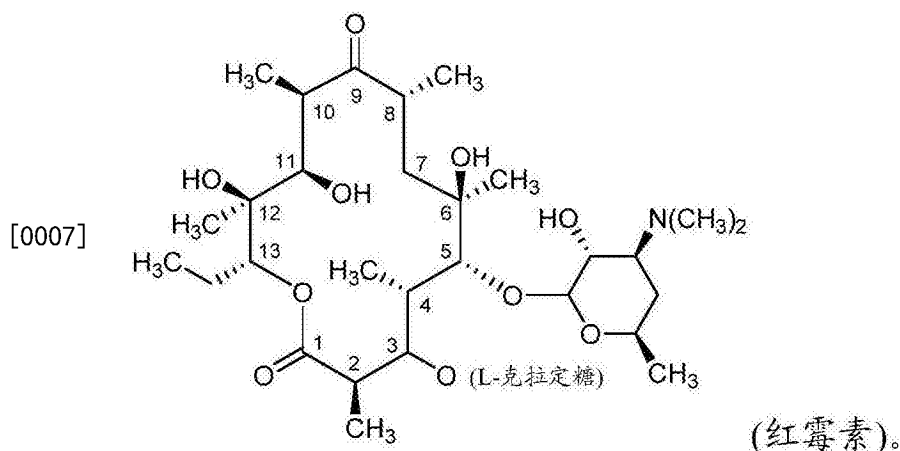
[0004] 大环内酯为在临床上具有重要性的几种主要抗生素之一,获得其的唯一实用方法是通过半合成或化学加工结构复杂的发酵产物,该路线长达16步之多。参见,例如Paterson, *Tetrahedron* (1985) 41:3569-3624; Omura, Ed., *Macrolide Antibiotics: Chemistry, Biology, and Practice*, Second Edition; Academic Press, 2002。自60多年前发现红霉素以来,所述大环内酯类抗生素已被证明在对抗致病菌的斗争中是安全且有效的。参见,例如Wu等人, *Curr. Med.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

85-122;和Retsema等人, *Antimicrob. Agents Chemother.* (1987) 31:1939-1947。已证明,与其他大环内酯抗生素相比,阿奇霉素具有显著增强的抗革兰氏阴性生物的效力,并且具有更长的半衰期和更高的组织分布,人们认为这与其含有叔胺的15-元环有关。参见,例如Ferwerda等人, *J. Antimicrob. Chemother.* (2001) 47:441-446; Girard等人, *Antimicrob. Agents Chemother.* (1987) 31:1948-1954。用在兽药中的天然产物泰乐菌素为16-元大环内酯,已通过X-射线结晶学证明其与红霉素和阿奇霉素占据相同的结合口袋,从而表明对大环的环大小和组成的变化具有高的容忍度。

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

### 发明内容

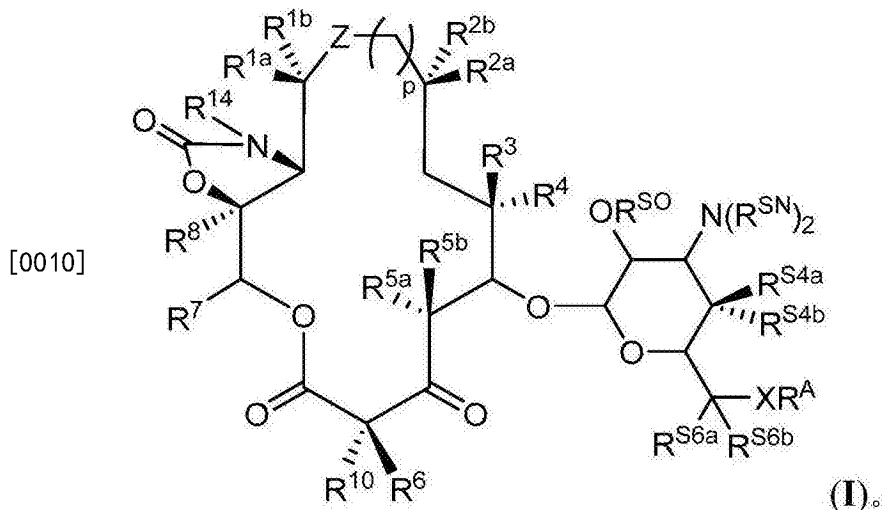
[0006] 大环内酯为一类重要的抗生素,已被证明在治疗传染病的几十年中都安全有效。红霉素和许多其他大环内酯类抗生素(例如,阿奇霉素、卡波霉素、喹红霉素、克拉霉素、罗红霉素、索利霉素、泰利霉素、泰洛星)的关键成分是大环内酯的C5位的脱氧糖胺(desosamine)或碳霉糖(mycaminose sugar)。例如,在红霉素(下面显示了14-元大环内酯的典型碳编号)中,C5糖是D-脱氧糖胺。



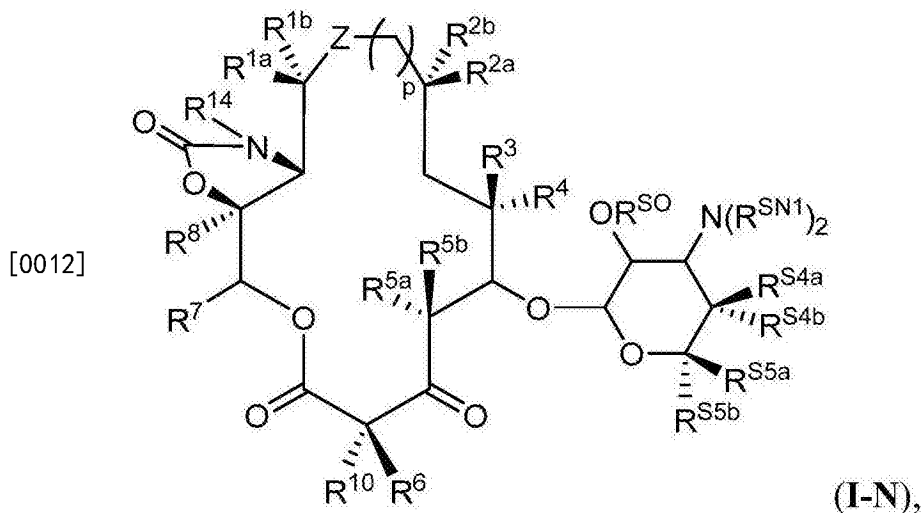
[0008] X射线晶体学研究表明,C5糖与细菌核糖体RNA的23S亚基广泛接触,如图2所示,因

此认为它在大环内酯类的抗生素活性中起关键作用。参见例如Tu等人, *Ce11* (2005) 121: 257-270; Mankin等人, *Current Opinion in Microbiology* (2008) 11: 414-421。在大环内酯(例如, 脱氧糖胺和碳霉糖类似物)的C5位置处的糖的变化使大环内酯类抗生素具有期望和/或改善的药物性质(例如, 对抗性菌株的功效, 改善的药代动力学, 减少的副作用)。如本文所述, 糖(例如, 脱氧糖胺或碳霉糖)的C3位和/或C6位可被修饰以提供新型的大环内酯类抗生素。

[0009] 本文所述的化合物包括大环内酯, 其在大环内酯的C5位置具有修饰的糖(例如, 脱氧糖胺和碳霉糖)。在一些实施方案中, 大环内酯的C5位置的糖在糖的C6位置修饰。该化合物以式(I)的大环内酯提供:



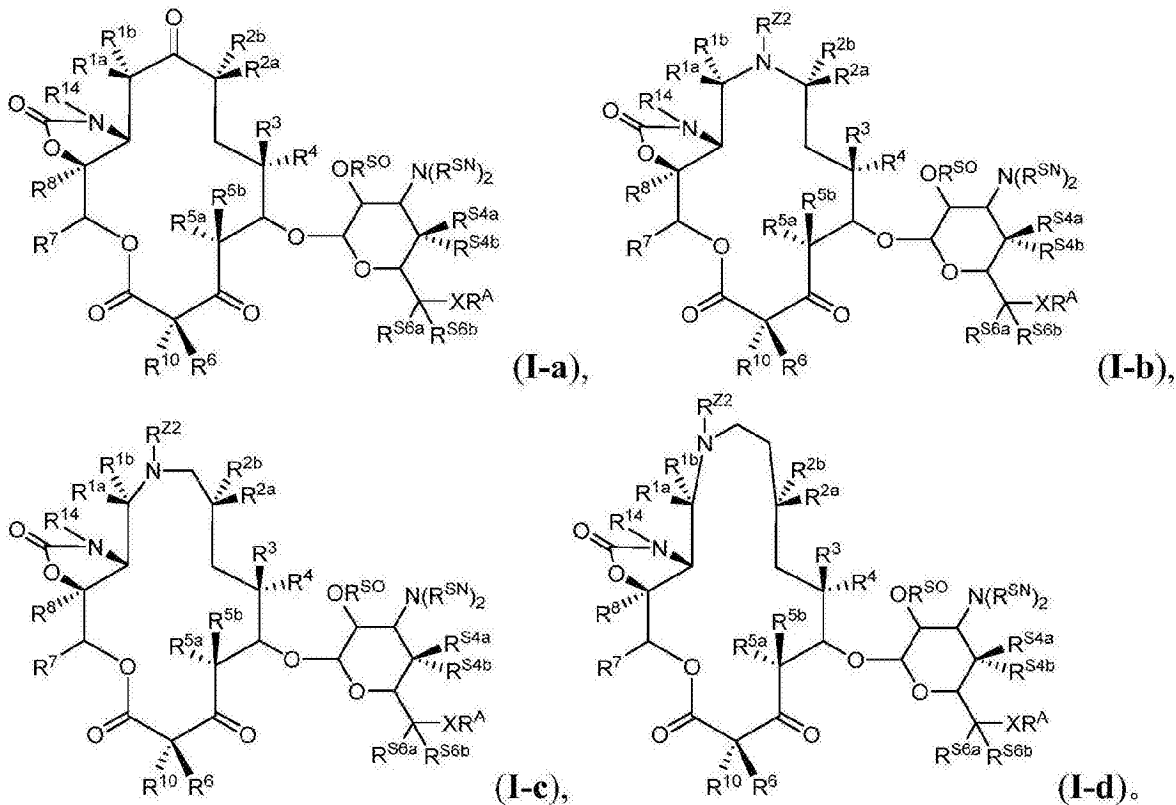
[0011] 在另一方面, 本发明提供作为具有修饰的糖部分的大环内酯的化合物, 其中所述糖在糖的C3位置修饰(例如, 脱氧糖胺或碳霉糖的胺部分)。该化合物以式(I-N)的大环内酯提供:



[0013] 其中 $R^{SN1}$ 至少之一不为甲基。

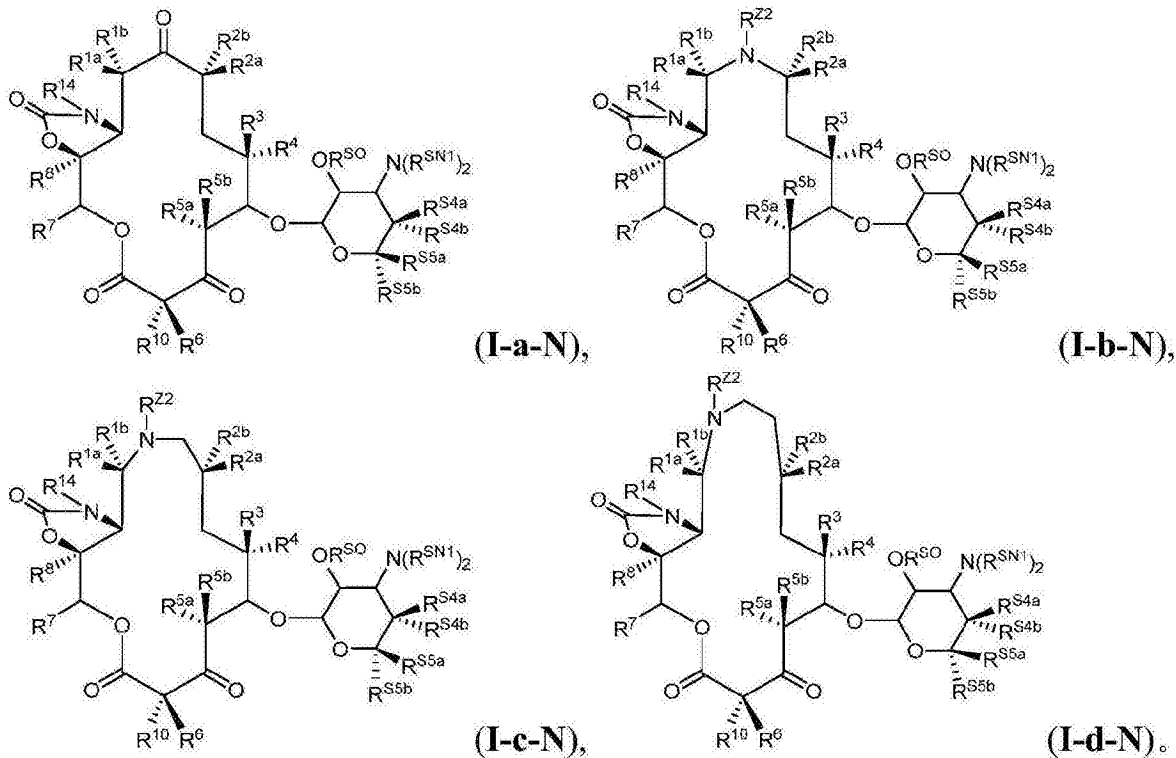
[0014] 具体地, 本发明分别提供本文所述的式(I-a)的14-元酮内酯和式(I-b)、(I-c)和(I-d)的14-、15-和16-元氮杂酮内酯。

[0015]



[0016] 在其它实施方案中,本发明分别提供本文所述的式 (I-a-N) 的14-元酮内酯和式 (I-b-N)、(I-c-N) 和 (I-d-N) 的14-、15-和16-元氮杂酮内酯:

[0017]



[0018] 本发明的大环内酯具有抗微生物活性且可用于治疗和/或预防传染病和炎症病症。本文提供了该化合物的药物组合物,以及使用该化合物或其组合物的治疗方法。可用本

发明化合物治疗的传染病包括但不限于由葡萄球菌属、芽孢杆菌属、链球菌属、埃希氏杆菌属和嗜血杆菌属引起的细菌感染。

[0019] 本文还提供了用修饰的C5糖制备大环内酯的方法。一般合成方法涉及建立大环内酯的东半部和西半部,以及将东半部和西半部偶联,随后大环化。大环内酯取代基的变化可以在合成的任何阶段(例如,在合成两半部过程中,偶联之后或大环化后)完成,并且许多位置可以独立变化以获得各种范围的大环内酯。修饰的糖部分(例如,脱氧糖胺或碳霉糖类似物)通常在合成东半部期间安装,例如通过使用所需糖基供体(例如,硫代糖苷糖)在C5位置处的羟基的糖基化反应。糖也可以是在合成的其它阶段连接,例如,在通过使C5羟基脱保护并用糖基供体处理大环内酯以使大环内酯组装之后。本发明还提供制备本文所述的大环内酯的中间体。

[0020] 本发明的一些实施方案的细节在下面描述的一些实施方案的详述中阐述。本发明的其它特征、目的和优点将从定义、实施例、附图和权利要求中变得显而易见。

[0021] 附图简述

[0022] 构成本说明书一部分的附图示例了本发明的实施方案,并与说明书一起用于解释本发明的原理。

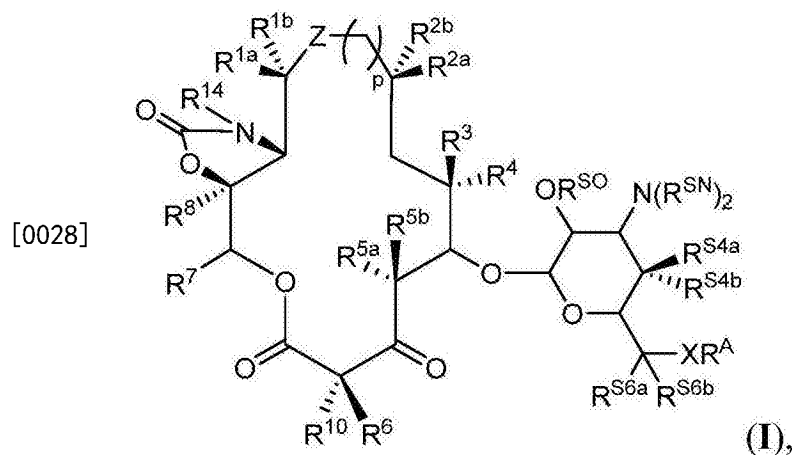
[0023] 图1描绘示例性14-、15-和16-元大环内酯抗生素。

[0024] 图2描绘了结合到大肠杆菌的核糖体的索利霉素的晶体结构。 $12\text{\AA}$ 球体中的残基使用源自PDB#30RB的MacPyMol生成。参见,例如,Llano-Sotelo *Antimicrob. Agents Chemother.* (2010) 54:4961-4970。

[0025] 一些实施方案的详述

[0026] 本文具体描述的大环内酯包括14-元酮内酯、14-元氮杂酮内酯、15-元氮杂酮内酯和16-元氮杂酮内酯。酮内酯通常用酮将C8与C10连接。氮杂酮内酯具有胺或氨基亚烷基片段代替酮基。

[0027] 在一些实施方案中,本发明提供大环内酯,其在大环内酯的C5位置具有修饰的糖(例如,脱氧糖胺或碳霉糖类似物),其中所述糖在糖的C6位修饰。在一些实施方案中,本发明提供式(I)的化合物:



[0029] 或其药物可接受的盐,其中:

[0030] Z为 $-\text{C}(=\text{O})-$ 或 $-\text{NR}^{\text{Z2}}-$ ;

[0031] X为 $-\text{NR}^{\text{B}}-$ 或 $-\text{O}-$ ,条件是当Z为 $-\text{C}(=\text{O})-$ 时X为 $-\text{NR}^{\text{B}}-$ ;

[0032]  $R^{Z2}$ 为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、酰基、或氮保护基；

[0033]  $p$ 为0、1或2，条件是当 $Z$ 为 $-C(=O)-$ 时 $p$ 为0；

[0034]  $R^A$ 为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、 $-C(=O)-L^{S2}-R^S$ 、 $-C(=NR^{SN2})-L^{S2}-R^S$ 、 $-S(=O)-L^{S2}-R^S$ 、 $-S(=O)_2-L^{S2}-R^S$ 、连接至氮原子时的氮保护基或连接至氧原子时的氧保护基，且 $R^{SN2}$ 独立地为氢、任选取代的 $C_1-C_6$ 烷基、或氮保护基；

[0035]  $R^B$ 为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、或氮保护基；

[0036] 或 $R^A$ 和 $R^B$ 一起形成 $=N_2$ 或任选取代的杂环或杂芳环；

[0037]  $L^{S2}$ 为键、 $-NR^S-$ 、 $-O-$ 、或 $-S-$ ，或选自以下的连接基：任选取代的亚烷基、任选取代的亚烯基、任选取代的亚炔基、任选取代的亚杂烷基、任选取代的亚杂烯基和任选取代的亚杂炔基，及它们的组合；

[0038] 各个 $R^S$ 独立地为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、连接至氧原子时的氧保护基、连接至氮原子时的氮保护基、或连接至硫原子时的硫保护基，或连接至相同氮原子的两个 $R^S$ 基团连接以形成任选取代的杂环或杂芳环；

[0039]  $R^{S4a}$ 和 $R^{S4b}$ 各自独立地为氢、卤素、任选取代的 $C_1-C_6$ 烷基、或 $-OR^{S04}$ ；

[0040]  $R^{S6a}$ 和 $R^{S6b}$ 各自独立地为氢、卤素、或任选取代的 $C_1-C_6$ 烷基；

[0041] 各个 $R^{SN}$ 独立地为氢、任选取代的 $C_1-C_6$ 烷基、或氮保护基，或连接至相同氮原子的两个 $R^{SN}$ 基团连接以形成任选取代的杂环或杂芳环；

[0042]  $R^{S0}$ 和 $R^{S04}$ 各自独立地为氢、任选取代的 $C_1-C_6$ 烷基、碳水化合物、或氧保护基；

[0043]  $R^{1a}$ 和 $R^{1b}$ 各自独立地为氢、卤素、酰基、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、或任选取代的杂芳基；

[0044]  $R^{2a}$ 和 $R^{2b}$ 各自独立地为氢、卤素、任选取代的烷基、或任选取代的烯基；

[0045]  $R^3$ 和 $R^4$ 各自独立地为氢、卤素、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、或 $-OR^{3a}$ ；

[0046] 各个 $R^{3a}$ 独立地为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、氧保护基，或为下式：

[0047]  $\text{---}L^{C3}-A^3 (L^{C3}\text{-ii})$ ;

[0048] 各个 $L^{C3}$ 独立地为键，或为选自以下的连接基：任选取代的亚烷基、任选取代的亚烯基、任选取代的亚炔基；任选取代的亚杂烷基、任选取代的亚杂烯基和任选取代的亚杂炔基，以及它们的组合；

[0049] 各个 $A^3$ 独立地为任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、或任选取代的杂芳基；

[0050]  $R^{5a}$ 和 $R^{5b}$ 各自独立地为氢、卤素、任选取代的烷基、任选取代的碳环基、或任选取代的杂环基；

[0051]  $R^6$ 为氢、卤素、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳

环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂芳基、或任选取代的杂芳烷基；

[0052]  $R^{10}$ 为氢、卤素、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂芳基、或任选取代的杂芳烷基；

[0053]  $R^7$ 为氢、卤素、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、或任选取代的杂芳基；

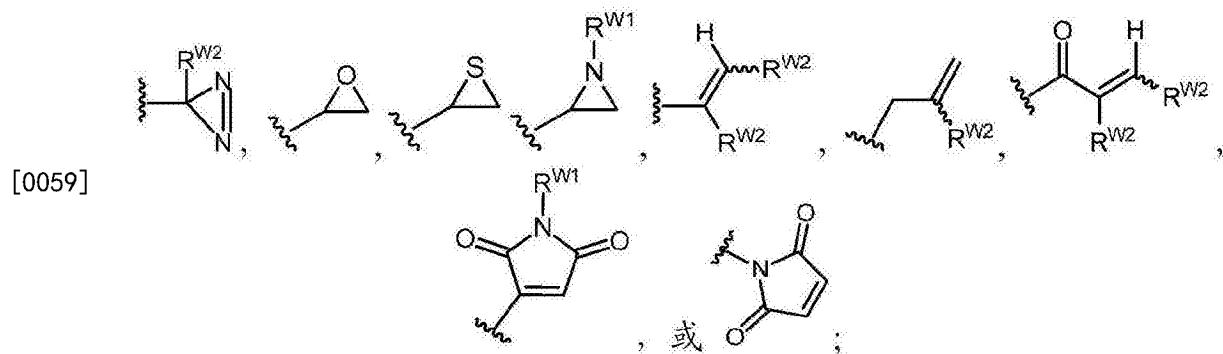
[0054]  $R^8$ 为氢、卤素、或任选取代的 $C_1-C_6$ 烷基。

[0055]  $R^{14}$ 为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、氮保护基，或为下式：

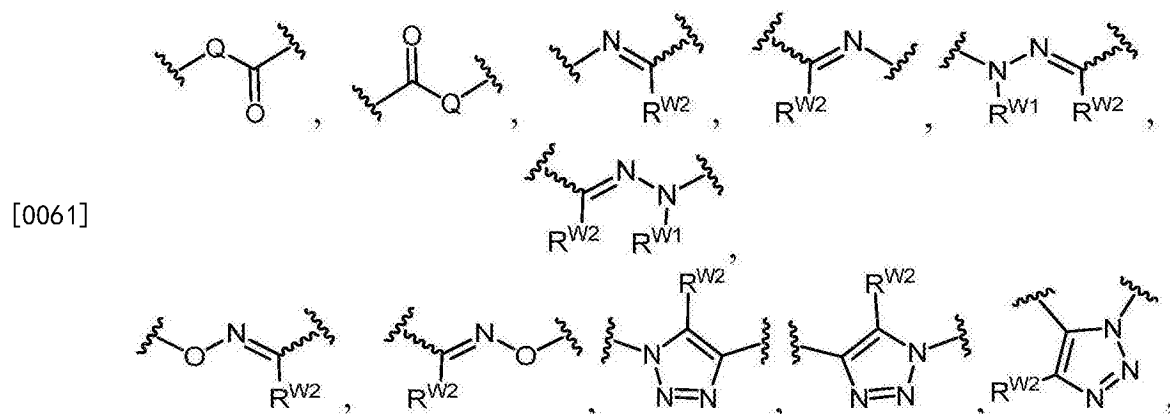
[0056]  $\text{---L}^{C1}\text{---A}^1$  ( $L^{C1}$ -ii) 或  $\text{---L}^{C1}\text{---A---L}^{C2}\text{---R}^{23}$  ( $L^{C1}$ -iii)；

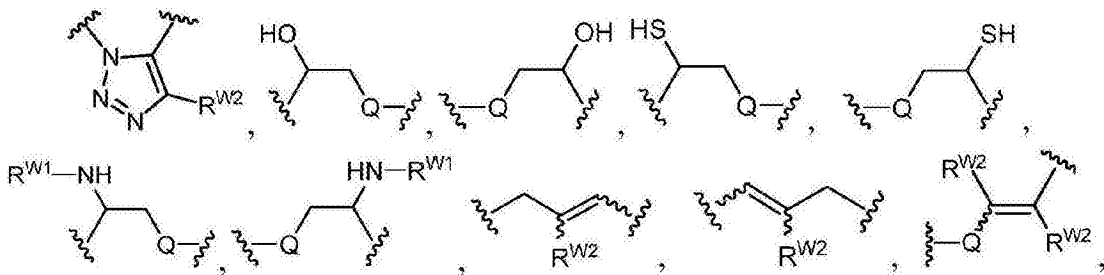
[0057]  $L^{C1}$ 为键、或选自以下的连接基：任选取代的亚烷基、任选取代的亚烯基、任选取代的亚炔基；任选取代的亚杂烷基、任选取代的亚杂烯基和任选取代的亚杂炔基，及它们的组合；

[0058]  $A^1$ 为离去基团 (LG)、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH-NH}_2$ 、 $-\text{N}_2$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{O-NH}_2$ 、 $-\text{CCH}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})R^{Z8}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{Z8}$ ，或为下式：

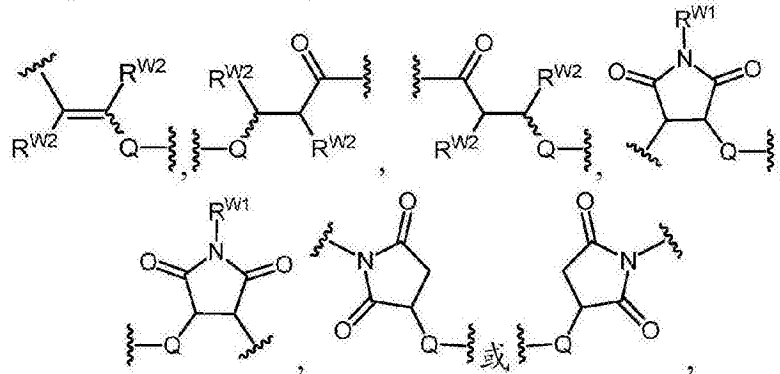


[0060] A为 $-\text{NH}$ 、 $-\text{NH-NH}$ 、 $-\text{NH-O}$ 、 $-\text{O-NH}$ 、 $-\text{S}$ 、 $-\text{SS}$ 、 $-\text{O}$ ，或为下式：





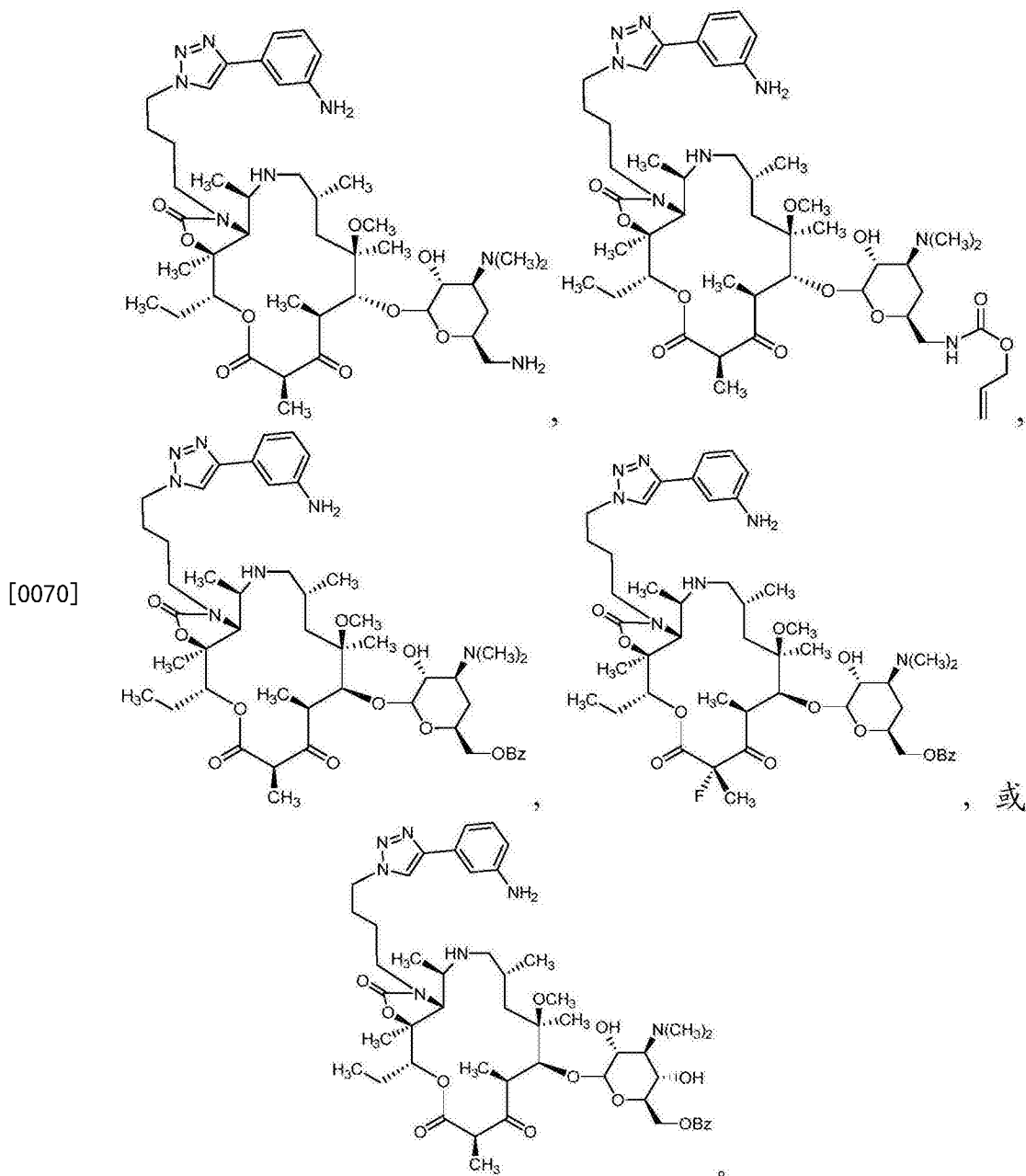
[0062]



[0063] Q为-NH-、-NH-NH-、-O-NH-、-NH-O-、-S-或-O-;

[0064]  $L^{C2}$ 为键、或选自以下的连接基:任选取代的亚烷基、任选取代的亚烯基、任选取代的亚炔基;任选取代的亚杂烷基、任选取代的亚杂烯基和任选取代的亚杂炔基,及它们的组合;[0065]  $R^{W1}$ 为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、或氮保护基;[0066] 各个 $R^{W2}$ 独立地为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基,或两个 $R^{W2}$ 基团连接以形成任选取代的环状部分;[0067]  $R^{23}$ 为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、或任选取代的杂芳基;且[0068] 各个 $R^{28}$ 独立地为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、或任选取代的杂芳基,或连接至相同氮原子的两个 $R^{28}$ 基团连接以形成任选取代的杂环或任选取代的杂芳环。

[0069] 在一些实施方案中,式(I)的化合物不为式:

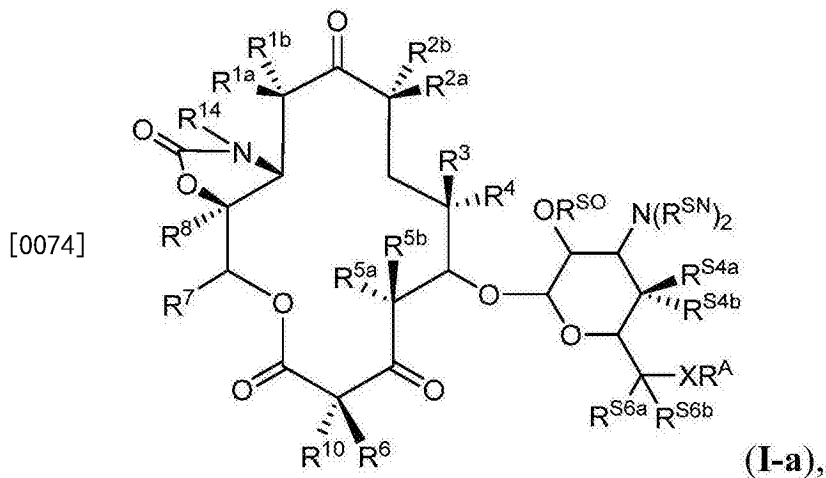


[0071] 在一些实施方案中,对于本文所述的任何式的化合物,当X为N, $R^A$ 为非氢基团。在一些实施方案中,对于本文所述的任何式的化合物,当X为N且 $R^A$ 为 $-(C=O)OR^S$ 时, $R^S$ 不为烯基。

[0072] 除非另有所述,本文所述的任何式也意味着包括它们的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体和同位素标记的衍生物。在一些实施方案中,提供的化合物为本文所述的任何式的盐。在一些实施方案中,提供的化合物为本文所述的任何式的药物可接受的盐。在一些实施方案中,提供的化合物为本文所述的任何式的溶剂合物。在一些实施方案中,提供的化合物为本文所述的任何式的水合物。在一些实施方案中,提供的化合物为本文所述的任何式的多晶型物。在一些实施方案中,提供的化合物为本文所述的任何式的共晶体。在一些实施方案中,提供的化合物为本文所述的任何式的互变异构体。在一些实施方案中,提供的化合物为本文所述的任何式的立体异构体。在一些实施方案中,提供的化合物为本文所述的任何式的同位素标记形式。例如,具有本发明的结构但氢被氘

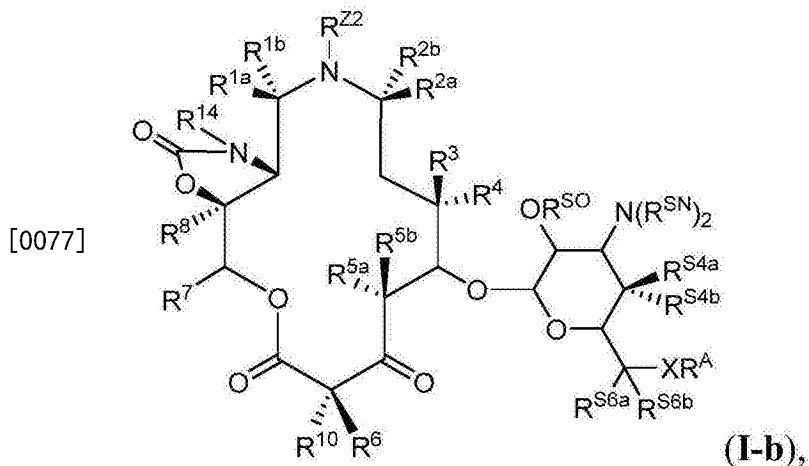
或氘代替、 $^{19}\text{F}$ 被 $^{18}\text{F}$ 代替或 $^{12}\text{C}$ 被 $^{13}\text{C}$ 或 $^{14}\text{C}$ 代替的化合物,在本发明的范围内。在一些实施方案中,提供的化合物为本文所述的任何式的氘化形式。

[0073] 在一些实施方案中,式(I)的化合物为式(I-a)的化合物:



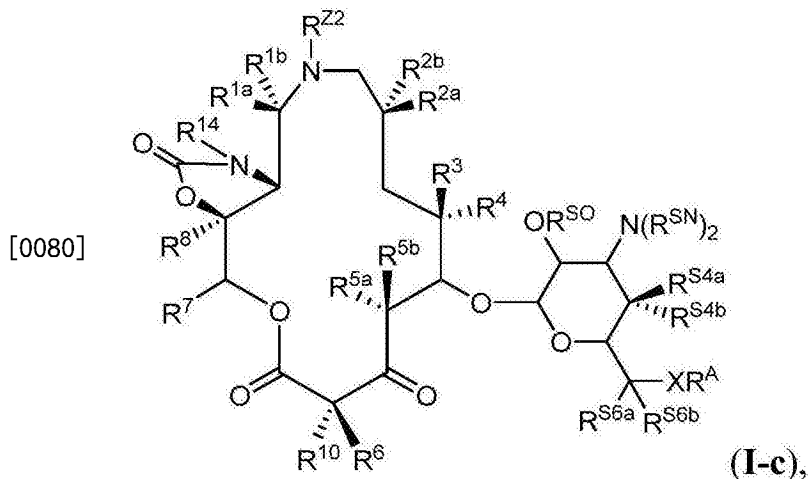
[0075] 其中 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{14}$ 、 $X$ 、 $R^A$ 、 $R^{S4a}$ 、 $R^{S4b}$ 、 $R^{S6a}$ 、 $R^{S6b}$ 、 $R^{SN}$ 和 $R^{S0}$ 如本文所述。

[0076] 在一些实施方案中,式(I)的化合物为式(I-b)的化合物:



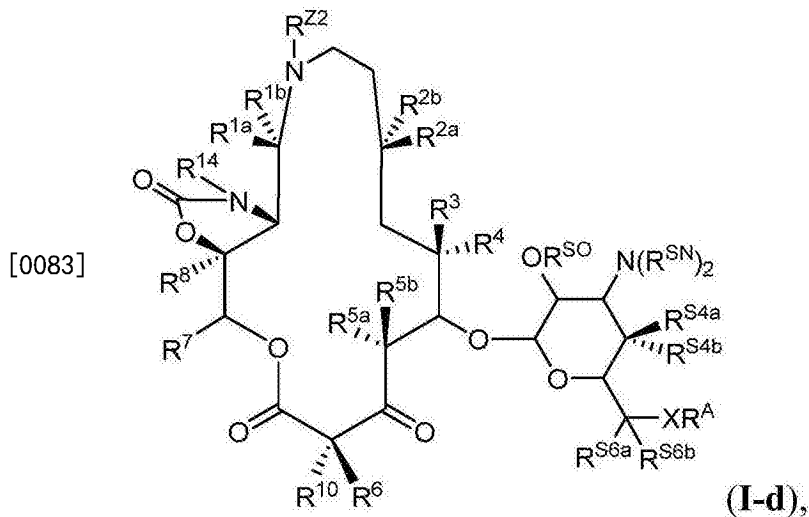
[0078] 其中 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{14}$ 、 $X$ 、 $R^A$ 、 $R^{S4a}$ 、 $R^{S4b}$ 、 $R^{S6a}$ 、 $R^{S6b}$ 、 $R^{SN}$ 、 $R^{S0}$ 和 $R^{Z2}$ 如本文所述。

[0079] 在一些实施方案中,式(I)的化合物为式(I-c)的化合物:



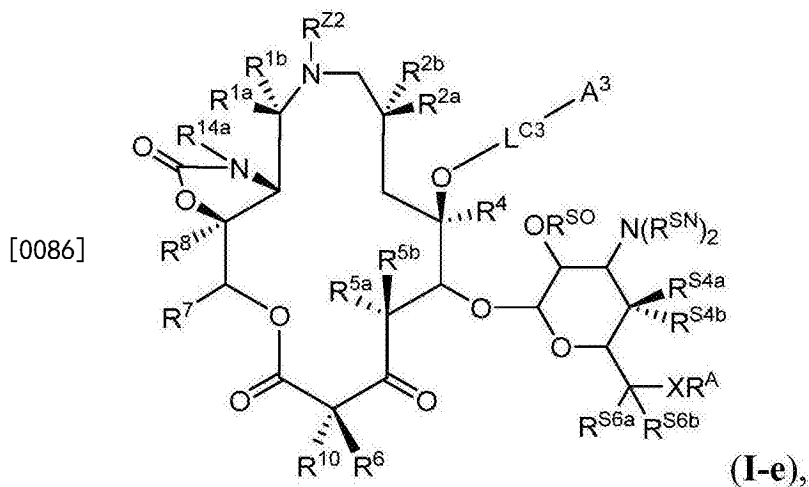
[0081] 其中 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{14}$ 、 $X$ 、 $R^A$ 、 $R^{S4a}$ 、 $R^{S4b}$ 、 $R^{S6a}$ 、 $R^{S6b}$ 、 $R^{SN}$ 、 $R^{SO}$ 和 $R^{Z2}$ 如本文所述。

[0082] 在一些实施方案中,式(I)的化合物为式(I-d)的化合物:



[0084] 其中 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{14}$ 、 $X$ 、 $R^A$ 、 $R^{S4a}$ 、 $R^{S4b}$ 、 $R^{S6a}$ 、 $R^{S6b}$ 、 $R^{SN}$ 、 $R^{SO}$ 和 $R^{Z2}$ 如本文所述。

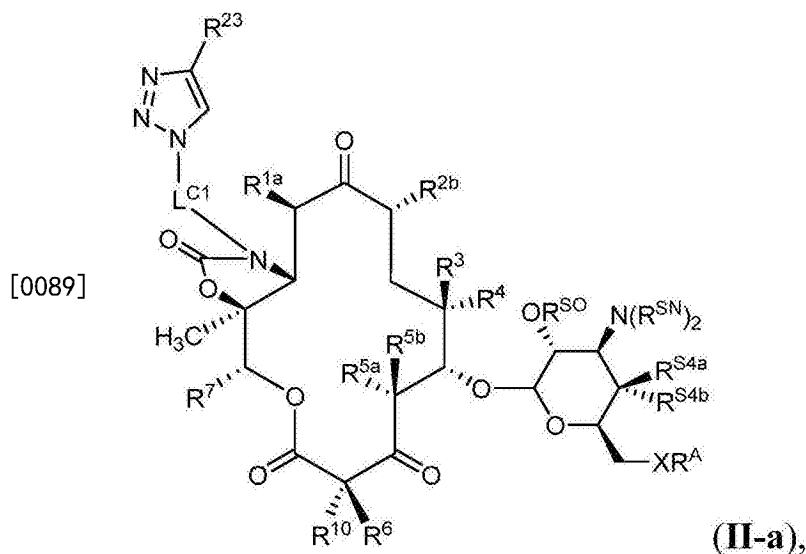
[0085] 在一些实施方案中,式(I)的化合物为式(I-e)的化合物:



[0087] 其中 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^4$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{14a}$ 、 $X$ 、 $R^A$ 、 $R^{S4a}$ 、 $R^{S4b}$ 、 $R^{S6a}$ 、 $R^{S6b}$ 、 $R^{SN}$ 、 $R^{SO}$ 、

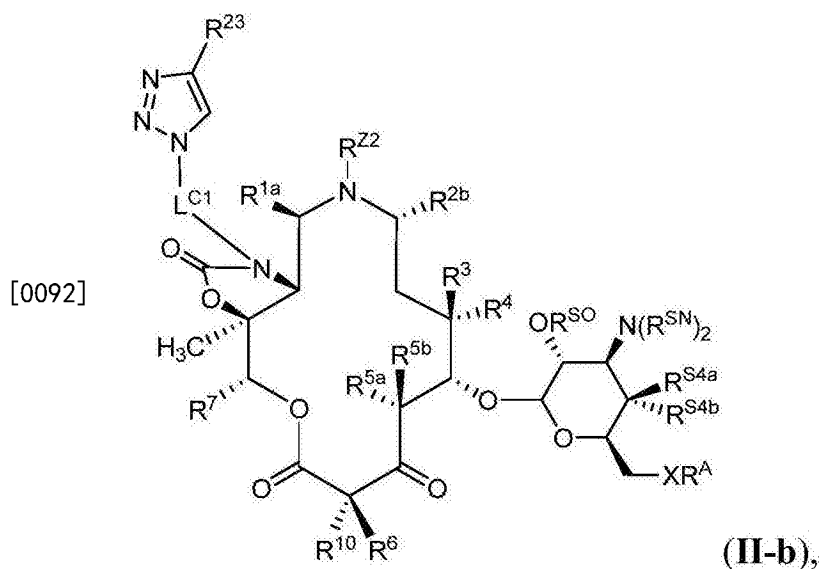
$R^{Z2}$ 、 $L^{C3}$ 和 $A^3$ 如本文所述。

[0088] 在一些实施方案中,式(I)的化合物为式(II-a)的化合物:



[0090] 其中 $R^{1a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^{10}$ 、 $L^{C1}$ 、 $R^{23}$ 、 $X$ 、 $R^A$ 、 $R^{S4a}$ 、 $R^{S4b}$ 、 $R^{SN}$ 和 $R^{S0}$ 如本文所述。

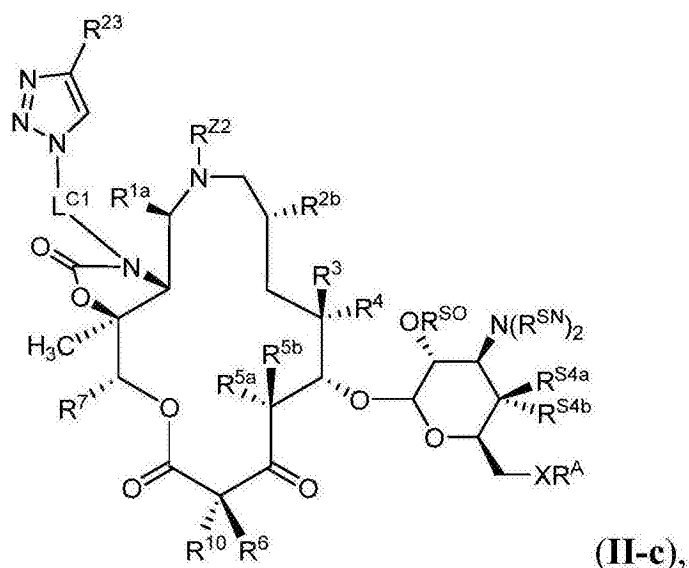
[0091] 在一些实施方案中,式(I)的化合物为式(II-b)的化合物:



[0093] 其中 $R^{1a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^{10}$ 、 $L^{C1}$ 、 $R^{23}$ 、 $X$ 、 $R^A$ 、 $R^{S4a}$ 、 $R^{S4b}$ 、 $R^{SN}$ 、 $R^{S0}$ 和 $R^{Z2}$ 如本文所述。

[0094] 在一些实施方案中,式(I)的化合物为式(II-c)的化合物:

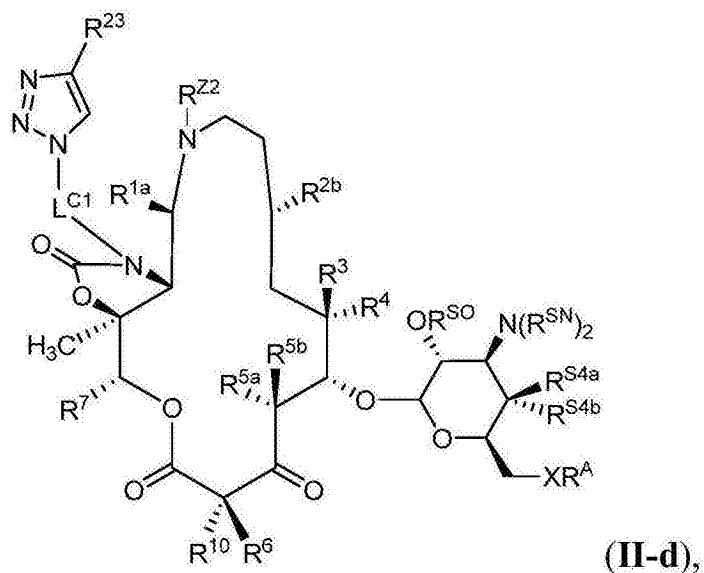
[0095]



[0096] 其中R<sup>1a</sup>、R<sup>2b</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5a</sup>、R<sup>5b</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>10</sup>、L<sup>C1</sup>、R<sup>23</sup>、X、R<sup>A</sup>、R<sup>S4a</sup>、R<sup>S4b</sup>、R<sup>SN</sup>、R<sup>S0</sup>和R<sup>Z2</sup>如本文所述。

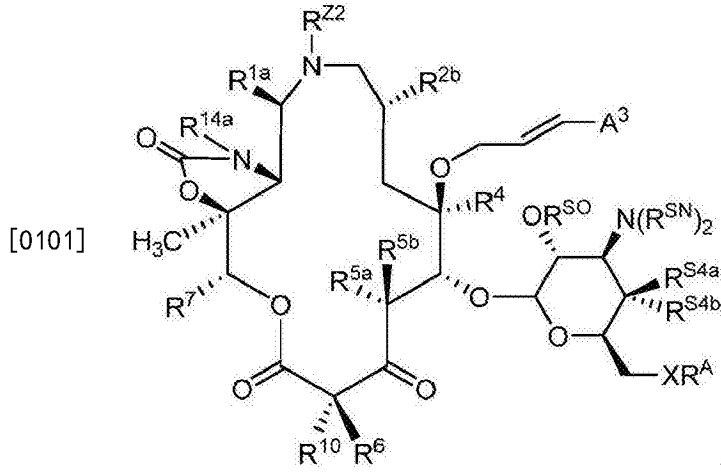
[0097] 在一些实施方案中,式(I)的化合物为式(II-d)的化合物:

[0098]



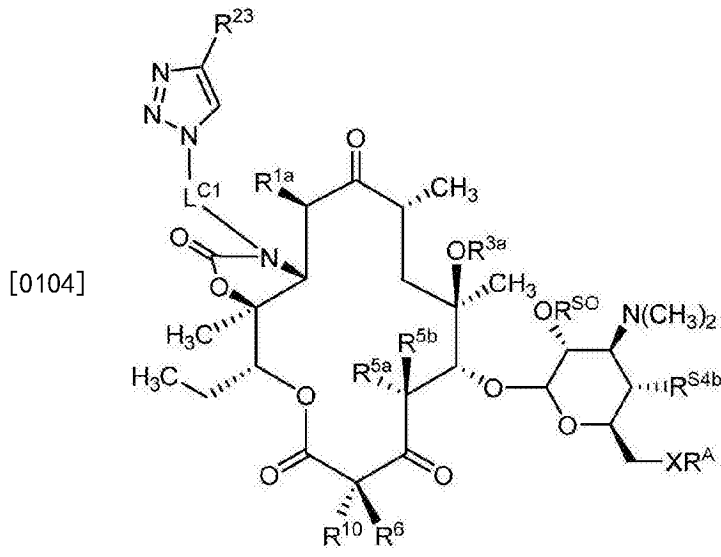
[0099] 其中R<sup>1a</sup>、R<sup>2b</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5a</sup>、R<sup>5b</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>10</sup>、L<sup>C1</sup>、R<sup>23</sup>、X、R<sup>A</sup>、R<sup>S4a</sup>、R<sup>S4b</sup>、R<sup>SN</sup>、R<sup>S0</sup>和R<sup>Z2</sup>如本文所述。

[0100] 在一些实施方案中,式(I)的化合物为式(II-e)的化合物:



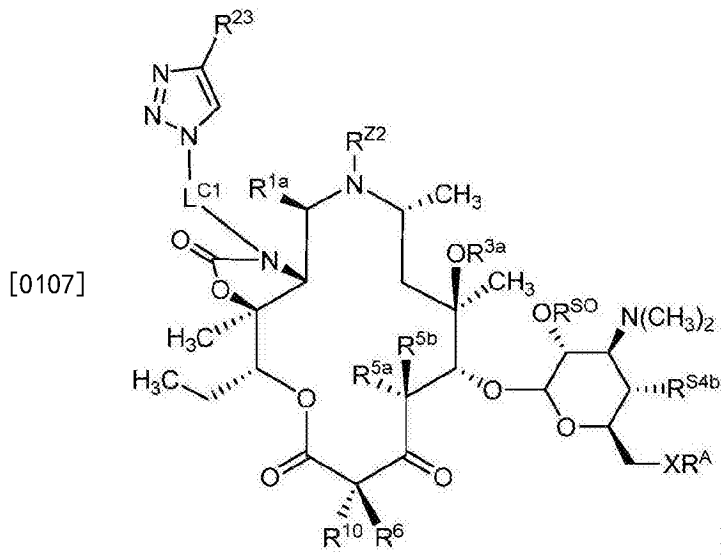
[0102] 其中 $R^{1a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^4$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{14a}$ 、 $X$ 、 $R^A$ 、 $R^{S4a}$ 、 $R^{S4b}$ 、 $R^{SN}$ 、 $R^{SO}$ 、 $R^{Z2}$ 和 $A^3$ 如本文所述。

[0103] 在一些实施方案中,式(I)的化合物为式(III-a)的化合物:



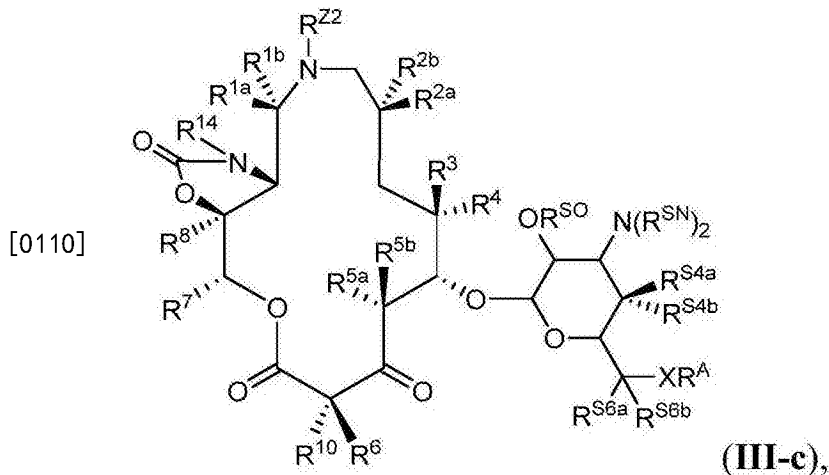
[0105] 其中 $R^{1a}$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、 $R^6$ 、 $R^{10}$ 、 $L^{C1}$ 、 $R^{23}$ 、 $X$ 、 $R^A$ 、 $R^{S4b}$ 和 $R^{SO}$ 如本文所述。

[0106] 在一些实施方案中,式(I)的化合物为式(III-b)的化合物:



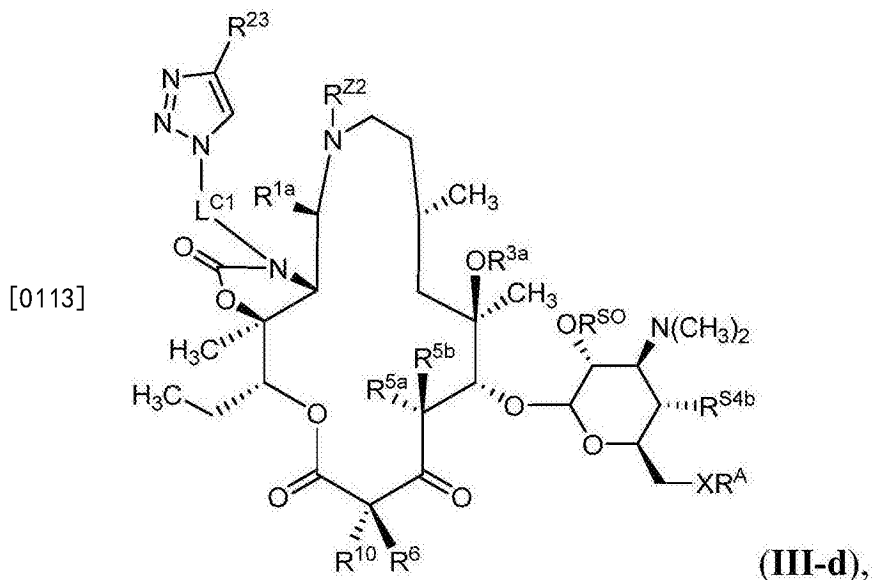
[0108] 其中 $R^{1a}$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、 $R^6$ 、 $R^{10}$ 、 $L^{C1}$ 、 $R^{23}$ 、 $X$ 、 $R^A$ 、 $R^{S4b}$ 、 $R^{SO}$ 和 $R^{Z2}$ 如本文所述。

[0109] 在一些实施方案中,式(I)的化合物为式(III-c)的化合物:



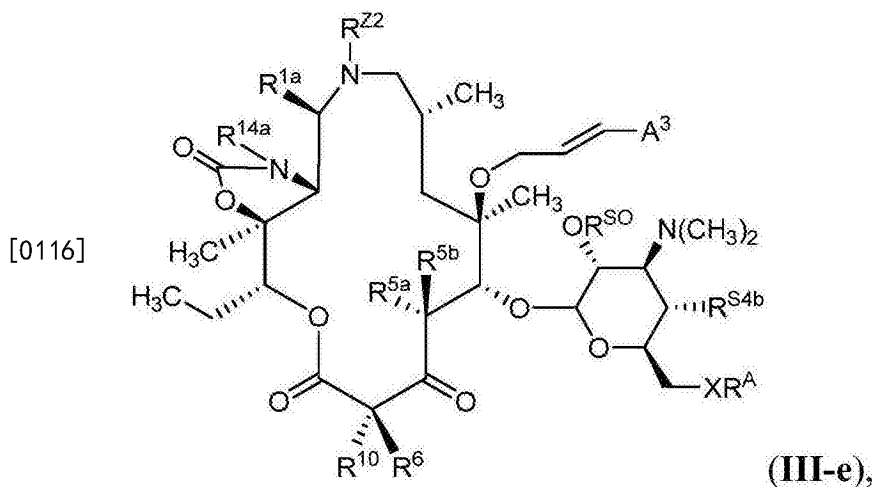
[0111] 其中 $R^{1a}$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、 $R^6$ 、 $R^{10}$ 、 $L^{Cl}$ 、 $R^{23}$ 、 $X$ 、 $R^A$ 、 $R^{S4b}$ 、 $R^{S0}$ 和 $R^{Z2}$ 如本文所述。

[0112] 在一些实施方案中,式(I)的化合物为式(III-d)的化合物:



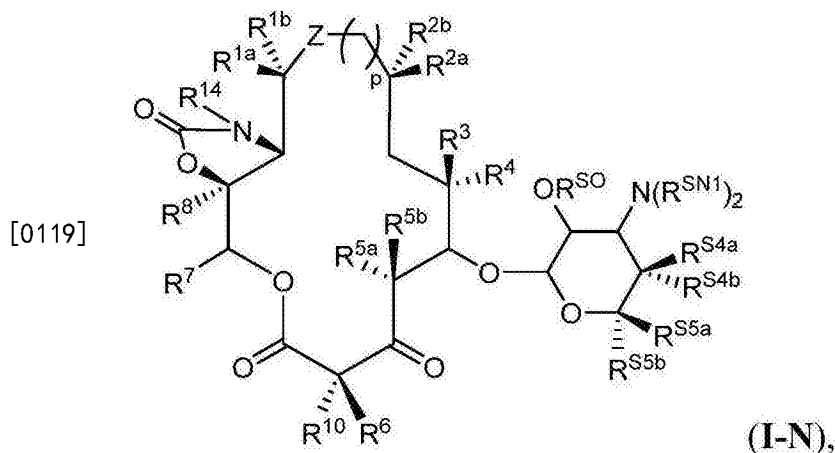
[0114] 其中 $R^{1a}$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、 $R^6$ 、 $R^{10}$ 、 $L^{Cl}$ 、 $R^{23}$ 、 $X$ 、 $R^A$ 、 $R^{S4b}$ 、 $R^{S0}$ 和 $R^{Z2}$ 如本文所述。

[0115] 在一些实施方案中,式(I)的化合物为式(III-e)的化合物:



[0117] 其中 $R^{1a}$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、 $R^6$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{14a}$ 、 $X$ 、 $R^A$ 、 $R^{S4b}$ 、 $R^{S6a}$ 、 $R^{S4b}$ 、 $R^{S0}$ 、 $R^{Z2}$ 和 $A^3$ 如本文所述。

[0118] 在另一方面,本发明提供包含糖(例如,脱氧糖胺或碳霉糖类似物)的大环内酯,其中所述糖在糖的C3位(例如,脱氧糖胺或碳霉糖的二甲基氨基部分)修饰。在一些实施方案中,本发明提供为式(I-N)化合物的大环内酯:



[0120] 或其药物可接受的盐,其中:

[0121] Z为-C(=O)-或-NR<sup>Z2</sup>-;

[0122] X为-NR<sup>B</sup>-或-O-,条件是当Z为-C(=O)-时X为-NR<sup>B</sup>-;

[0123] R<sup>Z2</sup>为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、酰基、或氮保护基;

[0124] p为0、1或2,条件是当Z为-C(=O)-时p为0;

[0125] R<sup>A</sup>为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、-C(=O)-L<sup>S2</sup>-R<sup>S</sup>, -C(=NR<sup>SN2</sup>)-L<sup>S2</sup>-R<sup>S</sup>, -S(=O)-L<sup>S2</sup>-R<sup>S</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>-L<sup>S2</sup>-R<sup>S</sup>, 连接至氮原子时的氮保护基或连接至氧原子时的氧保护基,且R<sup>SN2</sup>独立地为氢、任选取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、或氮保护基;

[0126] R<sup>B</sup>为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、或氮保护基;

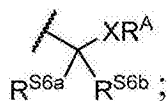
[0127] 或R<sup>A</sup>和R<sup>B</sup>一起形成=N<sub>2</sub>或任选取代的杂环或杂芳环;

[0128] L<sup>S2</sup>为键、-NR<sup>S</sup>-、-O-、或-S-,或选自以下的连接基:任选取代的亚烷基、任选取代的亚烯基、任选取代的亚炔基、任选取代的亚杂烷基、任选取代的亚杂烯基和任选取代的亚杂炔基,及它们的组合;

[0129] 各个R<sup>S</sup>独立地为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、连接至氧原子时的氧保护基、连接至氮原子时的氮保护基、或连接至硫原子时的硫保护基,或连接至相同氮原子的两个R<sup>S</sup>基团连接以形成任选取代的杂环或杂芳环;

[0130] R<sup>S4a</sup>和R<sup>S4b</sup>各自独立地为氢、卤素、任选取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、或-OR<sup>S04</sup>;

[0131] R<sup>S5a</sup>和R<sup>S5b</sup>的每种情况独立地为氢、卤素、任选取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-OR<sup>S05</sup>,或为下式:



[0132] R<sup>S6a</sup>和R<sup>S6b</sup>的每种情况独立地为氢、卤素、或任选取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基;

[0133] 各个R<sup>SN1</sup>独立地为氢、任选取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、任选取代的碳环基、任选取代的芳基、

任选取代的杂环基、任选取代的杂芳基、任选取代的酰基、或氮保护基,或任选两个R<sup>SN1</sup>基团连接以形成任选取代的杂环或杂芳环;

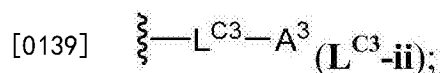
[0134] R<sup>S0</sup>、R<sup>S04</sup>和R<sup>S05</sup>各自独立地为氢、任选取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、碳水化合物、或氧保护基;

[0135] R<sup>1a</sup>和R<sup>1b</sup>各自独立地为氢、卤素、酰基、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、或任选取代的杂芳基;

[0136] R<sup>2a</sup>和R<sup>2b</sup>各自独立地为氢、卤素、任选取代的烷基、或任选取代的烯基;

[0137] R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>各自独立地为氢、卤素、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、或-OR<sup>3a</sup>;

[0138] 各个R<sup>3a</sup>独立地为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、氧保护基,或为下式:



[0140] 各个L<sup>C3</sup>独立地为键,或为选自以下的连接基:任选取代的亚烷基、任选取代的亚烯基、任选取代的亚炔基;任选取代的亚杂烷基、任选取代的亚杂烯基和任选取代的亚杂炔基,及它们的组合;

[0141] 各个A<sup>3</sup>独立地为任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、或任选取代的杂芳基;

[0142] R<sup>5a</sup>和R<sup>5b</sup>各自独立地为氢、卤素、任选取代的烷基、任选取代的碳环基、或任选取代的杂环基;

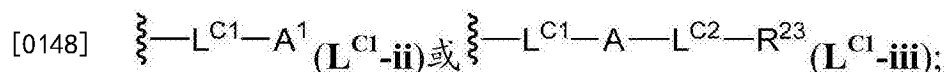
[0143] R<sup>6</sup>为氢、卤素、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂芳基、或任选取代的杂芳烷基;

[0144] R<sup>10</sup>为氢、卤素、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂芳基、或任选取代的杂芳烷基;

[0145] R<sup>7</sup>为氢、卤素、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、或任选取代的杂芳基;

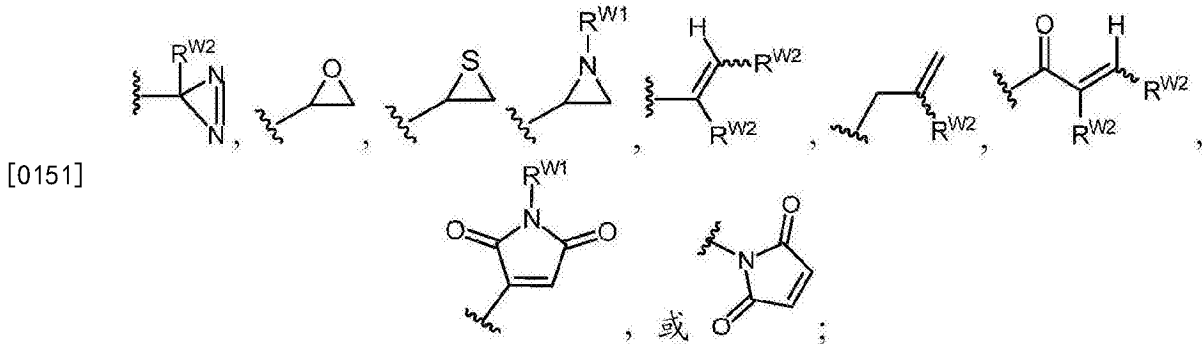
[0146] R<sup>8</sup>为氢、卤素、或任选取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。

[0147] R<sup>14</sup>为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基,氮保护基,或为下式:

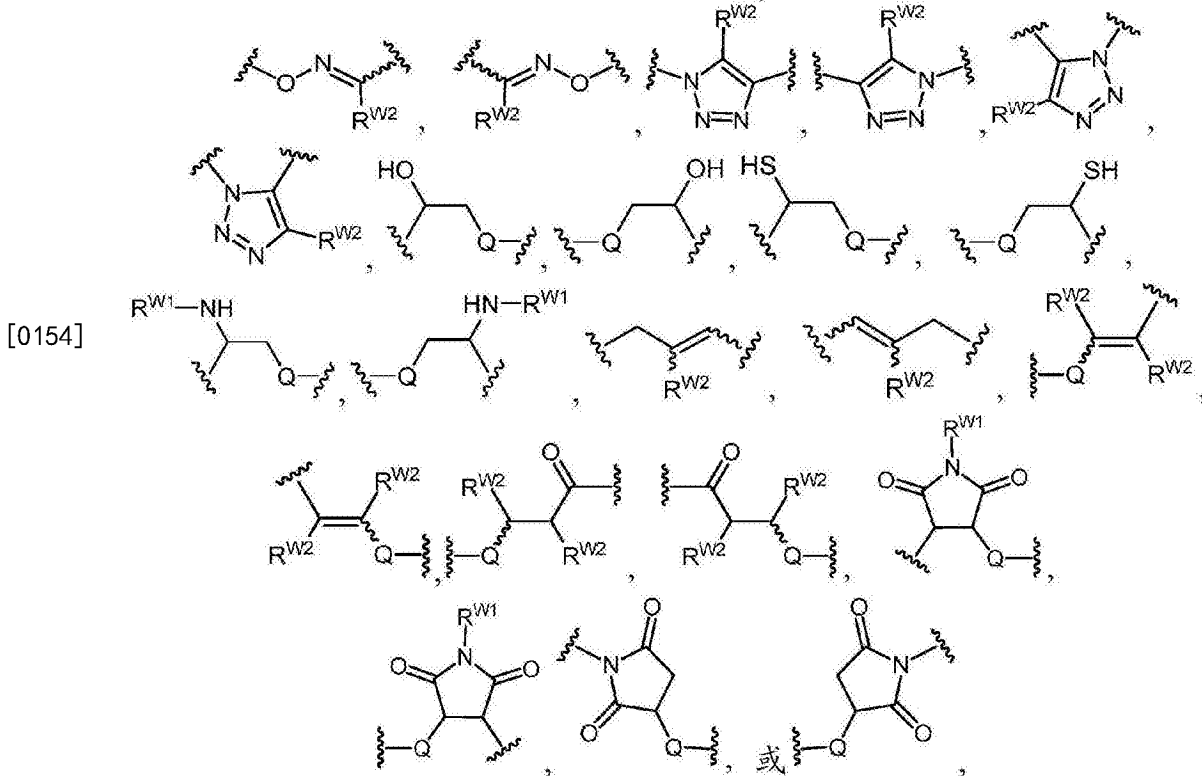
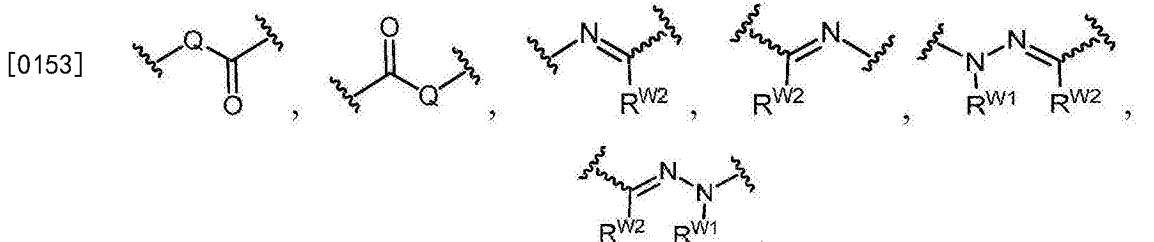


[0149] L<sup>C1</sup>为键、或选自以下的连接基:任选取代的亚烷基、任选取代的亚烯基、任选取代的亚炔基;任选取代的亚杂烷基、任选取代的亚杂烯基和任选取代的亚杂炔基,及它们的组合;

[0150] A<sup>1</sup>为离去基团(LG)、-SH、-OH、-NH<sub>2</sub>、-NH-NH<sub>2</sub>、-N<sub>2</sub>、-N<sub>3</sub>、-O-NH<sub>2</sub>、-CCH、-OC(=O)R<sup>Z8</sup>、-C(=O)OR<sup>Z8</sup>,或为下式:



[0152] A为-NH-、-NH-NH-、-NH-O-、-O-NH-、-S-、-SS-、-O-、或为下式：



[0155] Q为-NH-、-NH-NH-、-O-NH-、-NH-O-、-S-或-O-；  
 [0156] L<sup>C2</sup>为键、或选自以下的连接基：任选取代的亚烷基、任选取代的亚烯基、任选取代的亚炔基；任选取代的亚杂烷基、任选取代的亚杂烯基和任选取代的亚杂炔基，及它们的组合；  
 [0157] R<sup>W1</sup>为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、或氮保护基；  
 [0158] 各个R<sup>W2</sup>独立地为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基，或两个R<sup>W2</sup>基团连接

以形成任选取代的环状部分；

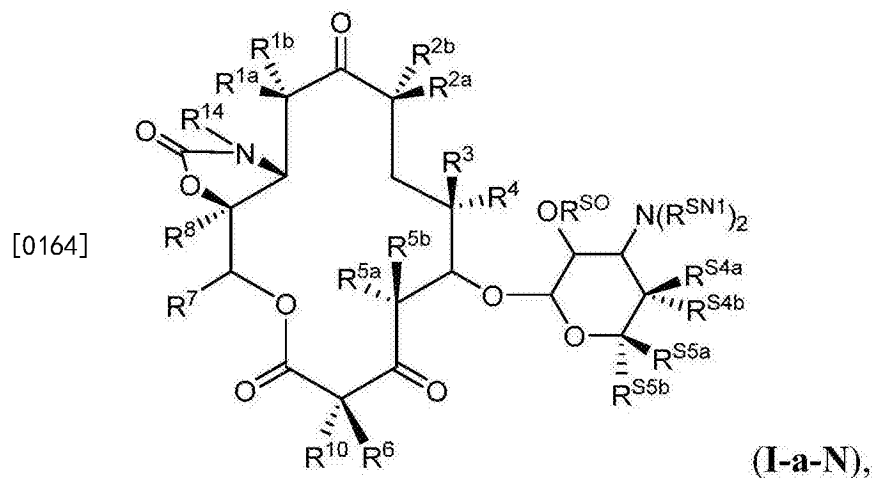
[0159]  $R^{23}$ 为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、或任选取代的杂芳基；且

[0160] 各个 $R^{28}$ 独立地为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、或任选取代的杂芳基，或连接至相同氮原子的两个 $R^{28}$ 基团连接以形成任选取代的杂环或任选取代的杂芳环；

[0161] 条件是 $R^{SN1}$ 的至少一种情况不为甲基。在式(I-N)的一些实施方案中， $R^{SN1}$ 的至少一种情况不为甲基。在一些实施方案中， $R^{SN1}$ 的两种情况不都为甲基。在一些实施方案中， $R^{SN1}$ 的一种情况不为甲基。在一些实施方案中， $R^{SN1}$ 的至少一种情况不为未取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷基。在一些实施方案中， $R^{SN1}$ 的两种情况不都为未取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷基。在一些实施方案中， $R^{SN1}$ 的至少一种情况不为未取代的 $C_1$ - $C_6$ 烷基。在一些实施方案中， $R^{SN1}$ 的两种情况不都为未取代的 $C_1$ - $C_6$ 烷基。在一些实施方案中， $R^{SN1}$ 的至少一种情况不为氢。在一些实施方案中， $R^{SN1}$ 的两种情况不都为氢。

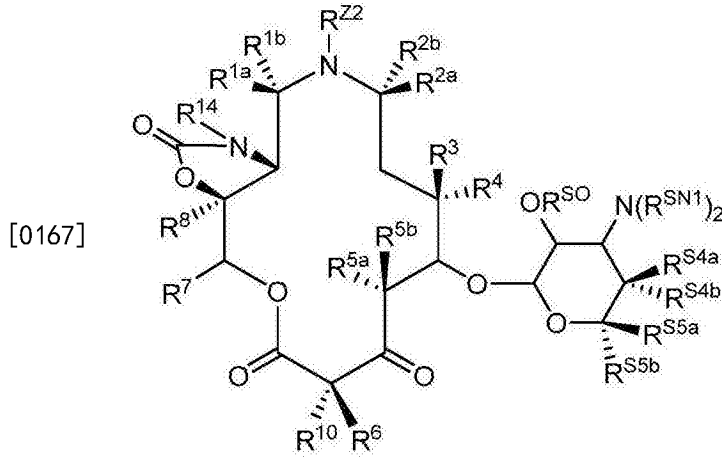
[0162] 在式(I-N)的一些实施方案中， $R^{SN1}$ 至少之一不为苄基(- $CH_2$ -苯基)。在一些实施方案中，两个 $R^{SN1}$ 不都为苄基(- $CH_2$ -苯基)。在一些实施方案中， $R^{SN1}$ 的至少一种情况不为叔丁基氧基羰基。在一些实施方案中，如果 $R^{SN1}$ 的一种情况为叔丁基氧基羰基(Boc)，另一情况不为氢。在一些实施方案中，如果 $R^{SN1}$ 的一种情况为氢，另一情况不为叔丁基氧基羰基(Boc)。在一些实施方案中， $R^{SN1}$ 的一种情况不为叔丁基氧基羰基(Boc)，且另一情况不为氢。

[0163] 在一些实施方案中，式(I-N)的化合物为式(I-a-N)的化合物：



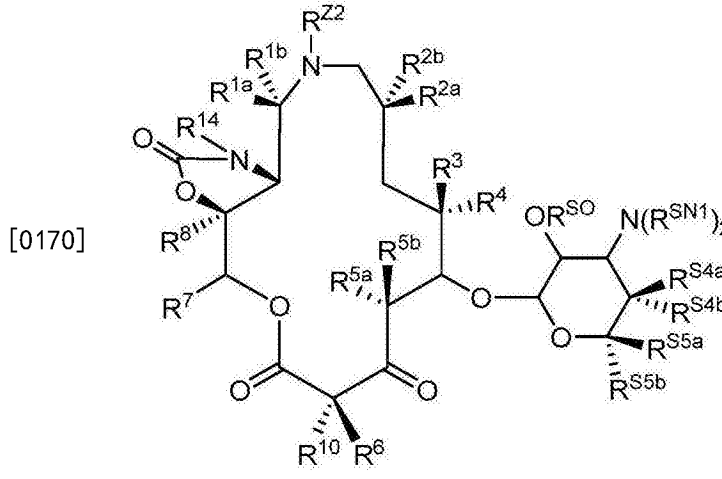
[0165] 其中 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{S4a}$ 、 $R^{S4b}$ 、 $R^{S5a}$ 、 $R^{S5b}$ 、 $R^{SN1}$ 和 $R^{S0}$ 如本文所述。

[0166] 在一些实施方案中，式(I-N)的化合物为式(I-b-N)的化合物：



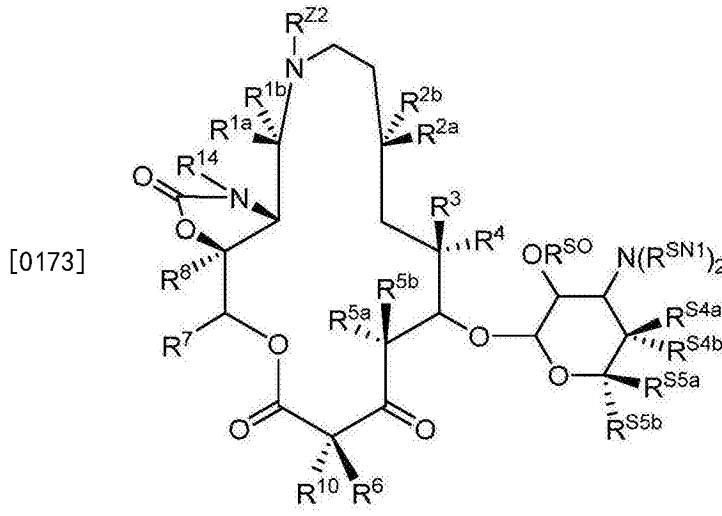
[0168] 其中 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{S4a}$ 、 $R^{S4b}$ 、 $R^{S5a}$ 、 $R^{S5b}$ 、 $R^{SN1}$ 、 $R^{S0}$ 和 $R^{Z2}$ 如本文所述。

[0169] 在一些实施方案中,式(I-N)的化合物为式(I-c-N)的化合物:



[0171] 其中 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{S4a}$ 、 $R^{S4b}$ 、 $R^{S5a}$ 、 $R^{S5b}$ 、 $R^{SN1}$ 、 $R^{S0}$ 和 $R^{Z2}$ 如本文所述。

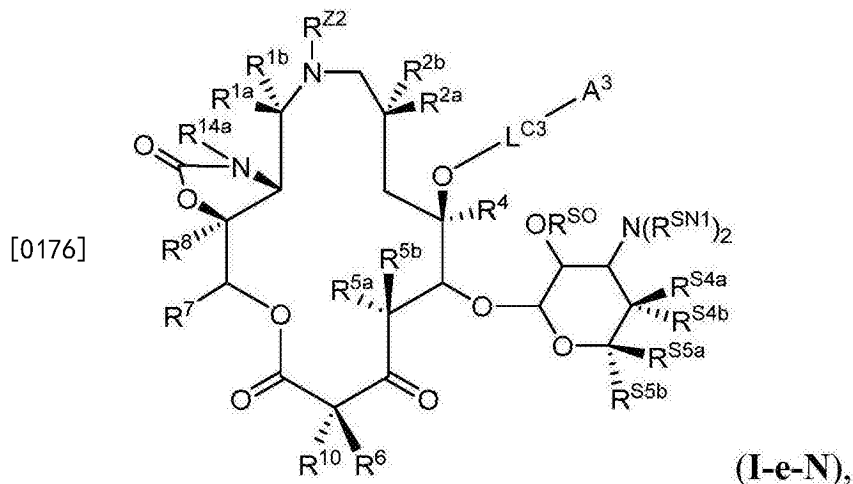
[0172] 在一些实施方案中,式(I-N)的化合物为式(I-d-N)的化合物:



[0174] 其中 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{S4a}$ 、 $R^{S4b}$ 、 $R^{S5a}$ 、 $R^{S5b}$ 、 $R^{SN1}$ 、 $R^{S0}$ 和 $R^{Z2}$ 如本文所述。

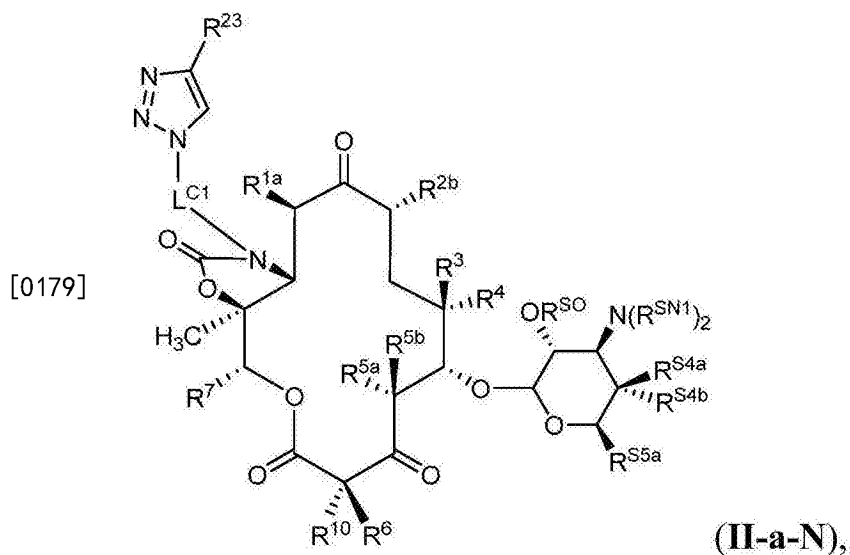
$R^{Z2}$ 如本文所述。

[0175] 在一些实施方案中,式(I-N)的化合物为式(I-e-N)的化合物:



[0177] 其中 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^4$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{14a}$ 、 $R^{S4a}$ 、 $R^{S4b}$ 、 $R^{S5a}$ 、 $R^{S5b}$ 、 $R^{SN1}$ 、 $R^{S0}$ 、 $R^{Z2}$ 、 $L^{C3}$ 和 $A^3$ 如本文所述。

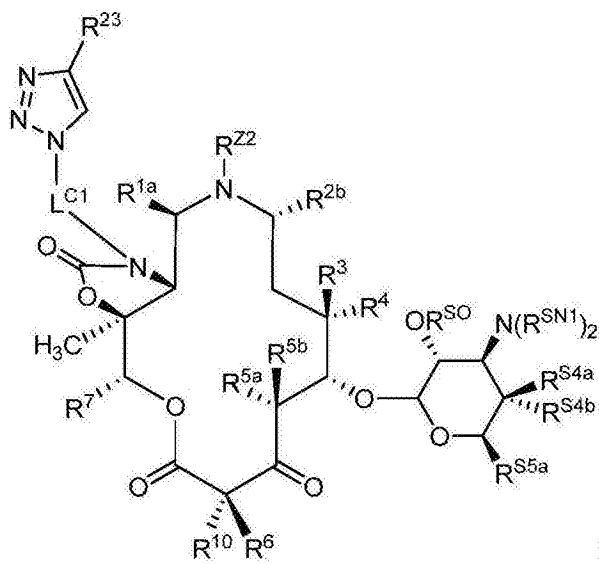
[0178] 在一些实施方案中,式(I-N)的化合物为式(II-a-N)的化合物:



[0180] 其中 $R^{1a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^{10}$ 、 $L^{C1}$ 、 $R^{23}$ 、 $R^{S4a}$ 、 $R^{S4b}$ 、 $R^{S5a}$ 、 $R^{SN1}$ 和 $R^{S0}$ 如本文所述。

[0181] 在一些实施方案中,式(I-N)的化合物为式(II-b-N)的化合物:

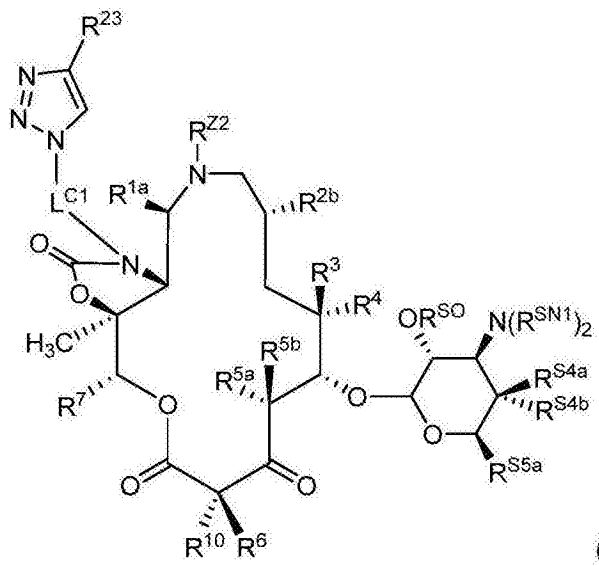
[0182]



[0183] 其中 $R^{1a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^{10}$ 、 $L^{C1}$ 、 $R^{23}$ 、 $X$ 、 $R^A$ 、 $R^{S4a}$ 、 $R^{S4b}$ 、 $R^{S5a}$ 、 $R^{SN1}$ 、 $R^{S0}$ 和 $R^{Z2}$ 如本文所述。

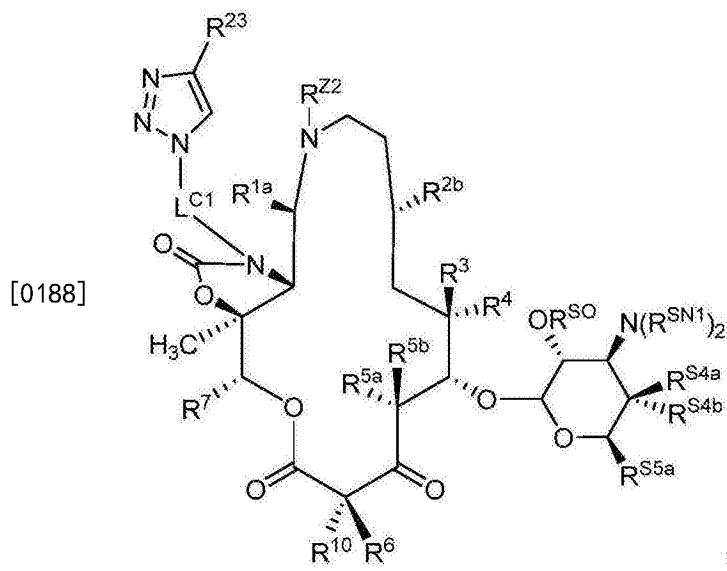
[0184] 在一些实施方案中,式(I-N)的化合物为式(II-c-N)的化合物:

[0185]



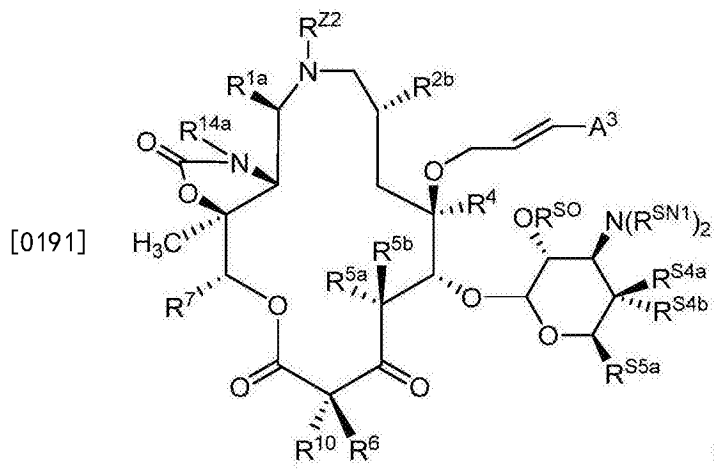
[0186] 其中 $R^{1a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^{10}$ 、 $L^{C1}$ 、 $R^{23}$ 、 $X$ 、 $R^A$ 、 $R^{S4a}$ 、 $R^{S4b}$ 、 $R^{S5a}$ 、 $R^{SN1}$ 、 $R^{S0}$ 和 $R^{Z2}$ 如本文所述。

[0187] 在一些实施方案中,式(I-N)的化合物为式(II-d-N)的化合物:



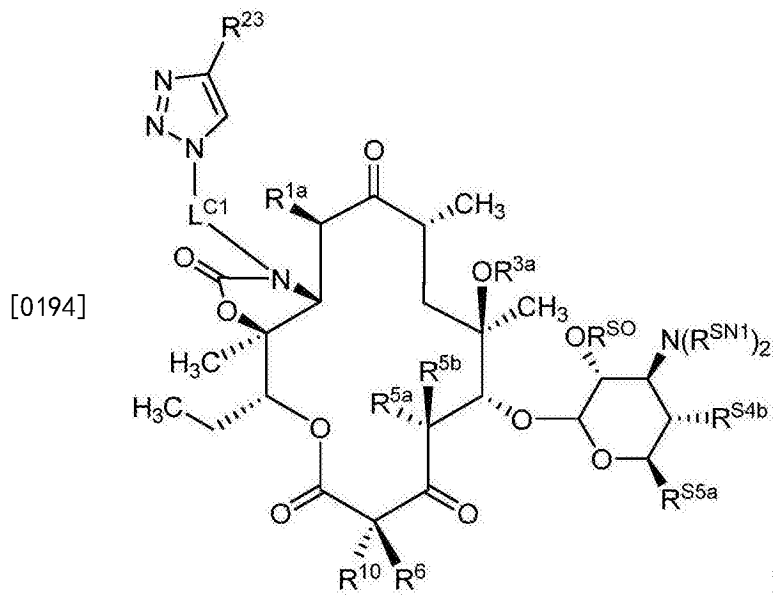
[0189] 其中 $R^{1a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^{10}$ 、 $L^{C1}$ 、 $R^{23}$ 、 $X$ 、 $R^A$ 、 $R^{S4a}$ 、 $R^{S4b}$ 、 $R^{S5a}$ 、 $R^{SN1}$ 、 $R^{S0}$ 和 $R^{Z2}$ 如本文所述。

[0190] 在一些实施方案中,式(I-N)的化合物为式(II-e-N)的化合物:



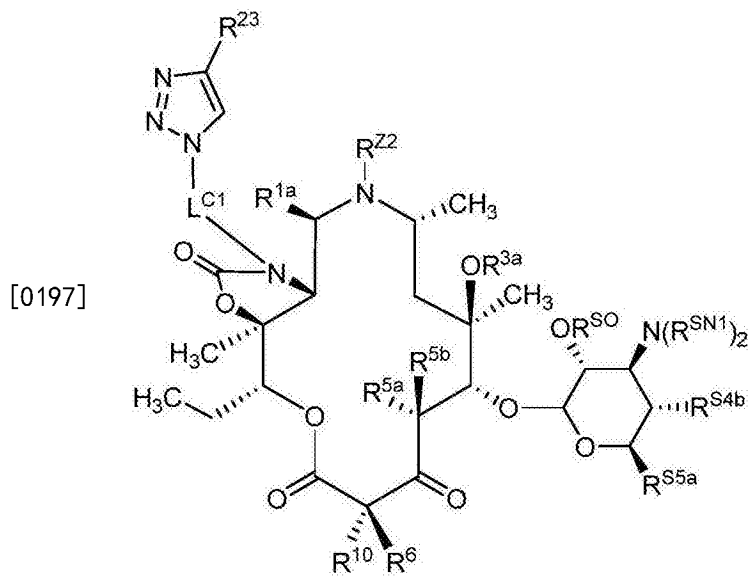
[0192] 其中 $R^{1a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^4$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{14a}$ 、 $X$ 、 $R^A$ 、 $R^{S4a}$ 、 $R^{S4b}$ 、 $R^{S5a}$ 、 $R^{SN1}$ 、 $R^{S0}$ 、 $R^{Z2}$ 和 $A^3$ 如本文所述。

[0193] 在一些实施方案中,式(I-N)的化合物为式(III-a-N)的化合物:



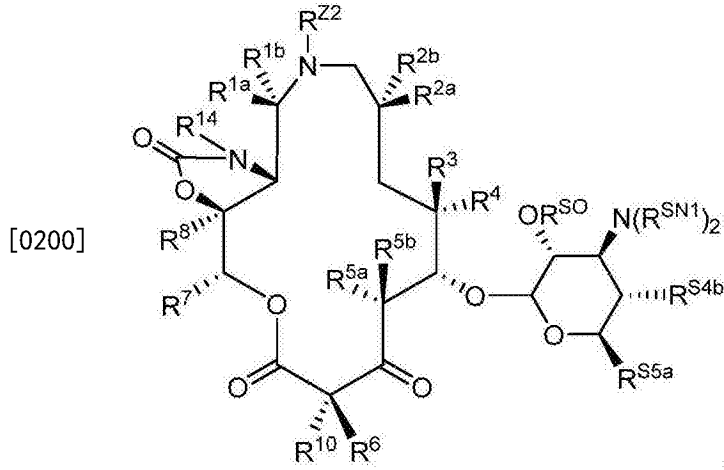
[0195] 其中 $R^{1a}$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、 $R^6$ 、 $R^{10}$ 、 $L^{C1}$ 、 $R^{23}$ 、 $X$ 、 $R^A$ 、 $R^{S4b}$ 、 $R^{S5a}$ 、 $R^{SN1}$ 和 $R^{S0}$ 如本文所述。

[0196] 在一些实施方案中,式(I-N)的化合物为式(III-b-N)的化合物:



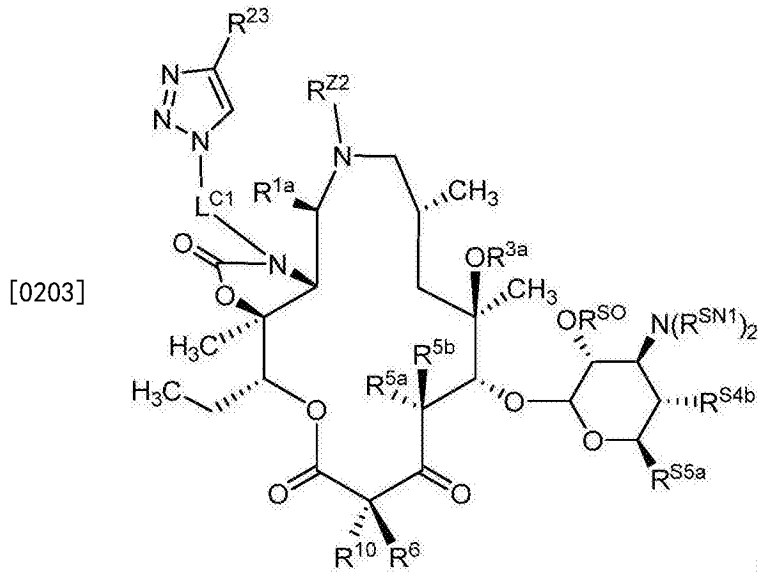
[0198] 其中 $R^{1a}$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、 $R^6$ 、 $R^{10}$ 、 $L^{C1}$ 、 $R^{23}$ 、 $X$ 、 $R^A$ 、 $R^{S4b}$ 、 $R^{S5a}$ 、 $R^{S0}$ 、 $R^{SN1}$ 和 $R^{Z2}$ 如本文所述。

[0199] 在一些实施方案中,式(I-N)的化合物为式(III-c-N)的化合物:



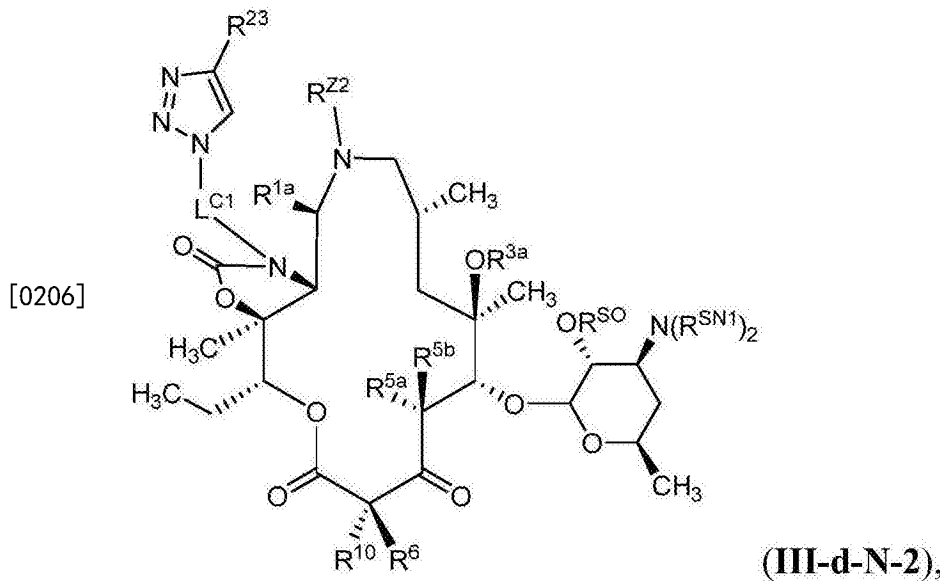
[0201] 其中 $R^{1a}$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、 $R^6$ 、 $R^{10}$ 、 $L^{C1}$ 、 $R^{23}$ 、 $X$ 、 $R^A$ 、 $R^{S4b}$ 、 $R^{S0}$ 和 $R^{Z2}$ 如本文所述。

[0202] 在一些实施方案中,式(I-N)的化合物为式(III-d-N)的化合物:



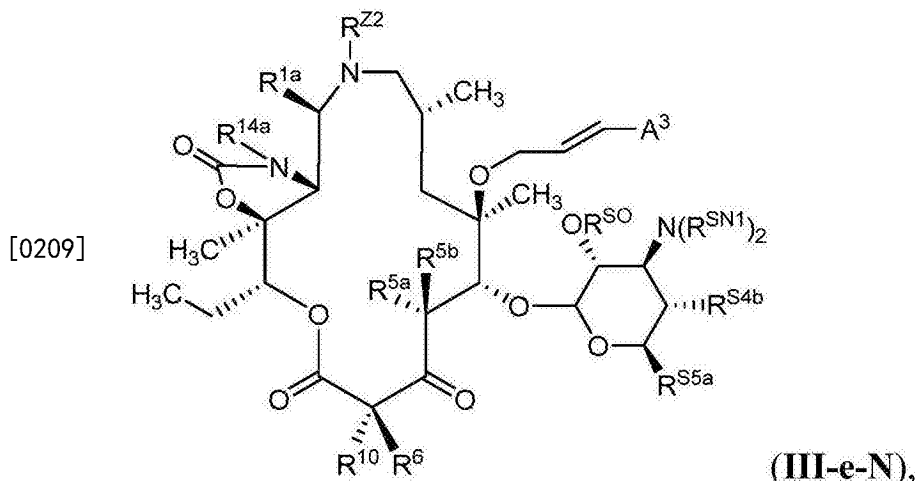
[0204] 其中 $R^{1a}$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、 $R^6$ 、 $R^{10}$ 、 $L^{C1}$ 、 $R^{23}$ 、 $X$ 、 $R^A$ 、 $R^{S4b}$ 、 $R^{S5a}$ 、 $R^{S0}$ 、 $R^{SN1}$ 和 $R^{Z2}$ 如本文所述。

[0205] 在一些实施方案中,式(I-N)的化合物为式(III-d-N-2)的化合物:



[0207] 其中 $R^{1a}$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、 $R^6$ 、 $R^{10}$ 、 $L^{C1}$ 、 $R^{23}$ 、 $X$ 、 $R^A$ 、 $R^{S4b}$ 、 $R^{S5a}$ 、 $R^{S0}$ 、 $R^{SN1}$ 和 $R^{Z2}$ 如本文所述。

[0208] 在一些实施方案中,式(I-N)的化合物为式(III-e-N)的化合物:



[0210] 其中 $R^{1a}$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、 $R^6$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{14a}$ 、 $X$ 、 $R^A$ 、 $R^{S4b}$ 、 $R^{S6a}$ 、 $R^{S4b}$ 、 $R^{S5a}$ 、 $R^{S0}$ 、 $R^{Z2}$ 和 $A^3$ 如本文所述。

[0211] 基团Z

[0212] 如本文通常定义,Z可为 $-C(=O)-$ 或 $-NR^{Z2}-$ 。与基团Z连接的为亚甲基(即, $-CH_2-$ )基团,根据可变的p,其可重复0、1或2次。在一些实施方案中,Z为 $-C(=O)-$ ,且p为0,例如,以得到14-元酮内酯。在一些实施方案中,Z为 $-C(=O)-$ ,且p为1或2。在一些实施方案中,Z为 $-NR^{Z2}-$ ,且p为0,例如,以得到14-元氮杂酮内酯。在一些实施方案中,Z为 $-NR^{Z2}-$ ,且p为1,例如,以得到15-元氮杂酮内酯。在一些实施方案中,Z为 $-NR^{Z2}-$ ,且p为2,例如,以得到16-元氮杂酮内酯。在一些实施方案中,Z为 $-NH-$ ,且p为0。在一些实施方案中,Z为 $-NH-$ ,且p为1。在一些实施方案中,Z为 $-NH-$ ,且p为2。

[0213]  $R^{Z2}$ 为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基,酰基、或氮保护基。在一些实施方案中, $R^{Z2}$ 为氢。

[0214] 在一些实施方案中, $R^{Z2}$ 为酰基。在一些实施方案中, $R^{Z2}$ 为醛( $-CHO$ )。在一些实施方案中, $R^{Z2}$ 为氮保护基。

[0215] 在一些实施方案中, $R^{Z2}$ 为任选取代的烷基,例如,任选取代的 $C_{1-6}$ 烷基、任选取代的 $C_{1-2}$ 烷基、任选取代的 $C_{2-3}$ 烷基、任选取代的 $C_{3-4}$ 烷基、任选取代的 $C_{4-5}$ 烷基、或任选取代的 $C_{5-6}$ 烷基。在一些实施方案中, $R^{Z2}$ 为 $-CH_3$ 。在一些实施方案中, $R^{Z2}$ 为取代有一个或多个卤素原子的烷基,例如,任选取代的卤代烷基;例如, $-CF_3$ 、 $-CF_2CF_3$ 、或 $-CF_2H$ 。在一些实施方案中, $R^{Z2}$ 为 $-CH_2CHO$ 。

[0216] 在一些实施方案中, $R^{Z2}$ 为任选取代的碳环基,例如,任选取代的 $C_{3-6}$ 碳环基、任选取代的 $C_{3-4}$ 碳环基、任选取代的 $C_{4-5}$ 碳环基、或任选取代的 $C_{5-6}$ 碳环基。在一些实施方案中, $R^{Z2}$ 为任选取代的杂环基,例如,任选取代的3-6元杂环基。在一些实施方案中, $R^{Z2}$ 为任选取代的芳基,例如,任选取代的苯基。在一些实施方案中, $R^{Z2}$ 为任选取代的杂芳基,例如,任选取代的5-至6-元杂芳基。

[0217] 基团X、 $R^A$ 和 $R^B$

[0218] 如本文通常定义,X可为 $-NR^B-$ 或 $-O-$ 。在一些实施方案中,当Z为 $-C(=O)-$ 时,X为 $-NR^B-$ 。在一些实施方案中,X为 $-NR^B-$ 。在一些实施方案中,X为 $-NH-$ 。在一些实施方案中,X为-

0-。

[0219] 如本文通常定义,  $R^A$  可为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、 $-C(=O)-L^{S2}-R^S$ 、 $-C(=NR^{SN2})-L^{S2}-R^S$ 、 $-S(=O)-L^{S2}-R^S$ 、 $-S(=O)_2-L^{S2}-R^S$ 、连接至氮原子时的氮保护基或连接至氧原子时的氧保护基。如本文通常定义,  $R^B$  可为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基, 或氮保护基。 $R^A$  和  $R^B$  也可在一起形成  $=N_2$ 、杂环基环、或杂芳环。

[0220] 在一些实施方案中, 当  $X$  为  $-NR^B$ - 时,  $R^A$  为任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、 $-C(=O)-L^{S2}-R^S$ 、 $-C(=NR^{SN2})-L^{S2}-R^S$ 、 $-S(=O)-L^{S2}-R^S$ 、 $-S(=O)_2-L^{S2}-R^S$ 、或氮保护基; 条件是当  $R^A$  为  $-C(=O)-O-R^S$  时,  $R^S$  为氢、任选取代的烷基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基, 或氧保护基。

[0221] 在一些实施方案中, 当  $X$  为  $-NR^B$ - 时,  $R^A$  为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、 $-C(=O)-L^{S2}-R^S$ 、 $-C(=NR^{SN2})-L^{S2}-R^S$ 、 $-S(=O)-L^{S2}-R^S$ 、 $-S(=O)_2-L^{S2}-R^S$ 、或氮保护基。在一些实施方案中,  $R^A$  为氢。在一些实施方案中,  $R^A$  为任选取代的烷基。在一些实施方案中,  $R^A$  为任选取代的  $C_1$ - $C_6$  烷基。在一些实施方案中,  $R^A$  为  $C_1$ - $C_6$  烷基。在一些实施方案中,  $R^A$  为任选取代的烯基, 例如,  $C_2$ - $C_6$  烯基。在一些实施方案中,  $R^A$  为甲基。在一些实施方案中,  $R^A$  为乙基、丙基或丁基。在一些实施方案中,  $R^A$  为任选取代的烯基。在一些实施方案中,  $R^A$  为任选取代的炔基。在一些实施方案中,  $R^A$  为任选取代的碳环基。在一些实施方案中,  $R^A$  为任选取代的杂环基。在一些实施方案中,  $R^A$  为任选取代的芳基。在一些实施方案中,  $R^A$  为任选取代的杂芳基。在一些实施方案中,  $R^A$  为氮保护基。

[0222] 在一些实施方案中, 当  $X$  为  $-NR^B$ - 时,  $R^A$  为  $-C(=O)-L^{S2}-R^S$ 、 $-C(=NR^{SN2})-L^{S2}-R^S$ 、 $-S(=O)-L^{S2}-R^S$ 、或  $-S(=O)_2-L^{S2}-R^S$ 。在一些实施方案中,  $R^A$  为  $-C(=O)-L^{S2}-R^S$ 。在一些实施方案中,  $R^A$  为  $-C(=O)R^S$ 、 $-C(=O)OR^S$ 、或  $-C(=O)N(R^S)_2$ 。在一些实施方案中,  $R^A$  为  $-C(=NR^{SN2})-L^{S2}-R^S$ 。在一些实施方案中,  $R^A$  为  $C(=NR^{SN2})R^S$ 、 $-C(=NR^{SN2})OR^S$  或  $-C(=NR^{SN2})N(R^S)_2$ 。在一些实施方案中,  $R^A$  为  $-S(=O)-L^{S2}-R^S$ 。在一些实施方案中,  $R^A$  为  $-S(=O)_2-L^{S2}-R^S$ 。在一些实施方案中,  $R^A$  为  $-S(=O)_2R^S$ 。 $R^{SN2}$  可为氢、任选取代的  $C_1$ - $C_6$  烷基、或氮保护基。在一些实施方案中,  $R^{SN2}$  为氢。在一些实施方案中,  $R^{SN2}$  为任选取代的  $C_1$ - $C_6$  烷基。在一些实施方案中,  $R^{SN2}$  为  $C_1$ - $C_6$  烷基。在一些实施方案中,  $R^{SN2}$  为甲基。在一些实施方案中,  $R^{SN2}$  为乙基、丙基或丁基。在一些实施方案中,  $R^{SN2}$  为氮保护基。

[0223] 在一些实施方案中, 当  $X$  为  $-O$ - 时,  $R^A$  为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、 $-C(=O)-L^{S2}-R^S$ 、 $-C(=NR^{SN2})-L^{S2}-R^S$ 、 $-S(=O)-L^{S2}-R^S$ 、 $-S(=O)_2-L^{S2}-R^S$ 、或氧保护基。在一些实施方案中,  $R^A$  为氢。在一些实施方案中,  $R^A$  为任选取代的烷基。在一些实施方案中,  $R^A$  为任选取代的  $C_1$ - $C_6$  烷基。在一些实施方案中,  $R^A$  为  $C_1$ - $C_6$  烷基。在一些实施方案中,  $R^A$  为任选取代的烯基, 例如,  $C_2$ - $C_6$  烯基。在一些实施方案中,  $R^A$  为甲基。在一些实施方案中,  $R^A$  为乙基、丙基或丁基。在一些实施方案中,  $R^A$  为任选取代的烯基。在一些实施方案中,  $R^A$  为任选取代的炔基。在一些实施方案中,  $R^A$  为任选取代的碳环基。在一些实施方案中,  $R^A$  为任选取代的杂环基。在一些实施方案中,  $R^A$  为任选取代的芳基。在一些实施方案中,  $R^A$  为任选取代的杂芳基。在一些实施方案中,  $R^A$  为氧保护基。

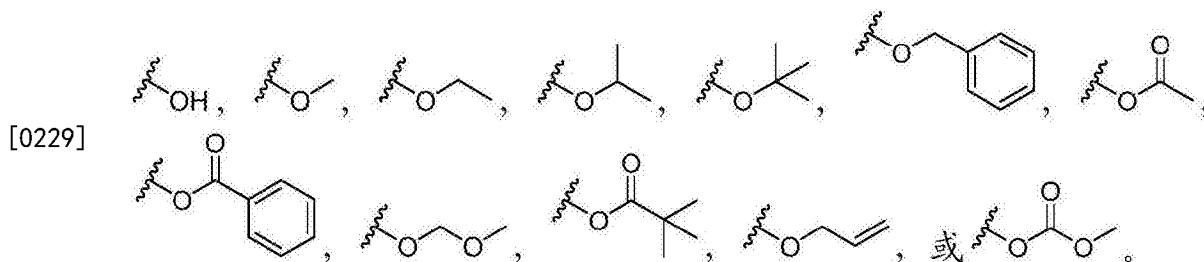
[0224] 在一些实施方案中,当X为-O-时, $R^A$ 为 $-C(=O)-L^{S2}-R^S$ 、 $-C(=NR^{SN2})-L^{S2}-R^S$ 、 $-S(=O)-L^{S2}-R^S$ 、或 $-S(=O)_2-L^{S2}-R^S$ 。在一些实施方案中, $R^A$ 为 $-C(=O)-L^{S2}-R^S$ 。在一些实施方案中, $R^A$ 为 $-C(=O)R^S$ 、 $-C(=O)OR^S$ 、或 $-C(=O)N(R^S)_2$ 。在一些实施方案中, $R^A$ 为 $-C(=NR^{SN2})-L^{S2}-R^S$ 。在一些实施方案中, $R^A$ 为 $C(=NR^{SN2})R^S$ 、 $-C(=NR^{SN2})OR^S$ 、或 $-C(=NR^{SN2})N(R^S)_2$ 。在一些实施方案中, $R^A$ 为 $-S(=O)-L^{S2}-R^S$ 。在一些实施方案中, $R^A$ 为 $-S(=O)_2-L^{S2}-R^S$ 。在一些实施方案中, $R^A$ 为 $-S(=O)_2R^S$ 。 $R^{SN2}$ 可为氢、任选取代的 $C_1-C_6$ 烷基、或氮保护基。在一些实施方案中, $R^{SN2}$ 为氢。在一些实施方案中, $R^{SN2}$ 为任选取代的 $C_1-C_6$ 烷基。在一些实施方案中, $R^{SN2}$ 为 $C_1-C_6$ 烷基。在一些实施方案中, $R^{SN2}$ 为甲基。在一些实施方案中, $R^{SN2}$ 为乙基、丙基或丁基。在一些实施方案中, $R^{SN2}$ 为氮保护基。

[0225]  $R^A$ 可包括 $L^{S2}$ 。 $L^{S2}$ 可为键、 $-NR^S-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$ 、或选自以下的连接基:任选取代的亚烷基、任选取代的亚烯基、任选取代的亚炔基、任选取代的亚杂烷基、任选取代的亚杂烯基、任选取代的亚杂炔基,及其组合。在一些实施方案中, $L^{S2}$ 为不存在、 $-NR^S-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$ 。在一些实施方案中, $L^{S2}$ 为键。在一些实施方案中, $L^{S2}$ 为 $-NR^S-$ 。在一些实施方案中, $L^{S2}$ 为 $-O-$ 。在一些实施方案中, $L^{S2}$ 为 $-S-$ 。在一些实施方案中, $L^{S2}$ 为任选取代的亚烷基。在一些实施方案中, $L^{S2}$ 为任选取代的亚烯基。在一些实施方案中, $L^{S2}$ 为任选取代的亚炔基。在一些实施方案中, $L^{S2}$ 为任选取代的亚杂烷基。在一些实施方案中, $L^{S2}$ 为 $-CH_2NH-$ 、 $-CH_2NMe-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-CH_2CH_2NH-$ 、 $-CH_2CH_2NMe-$ 或 $-CH_2CH_2O-$ 。在一些实施方案中, $L^{S2}$ 为任选取代的亚杂烯基。在一些实施方案中, $L^{S2}$ 为任选取代的亚杂炔基。

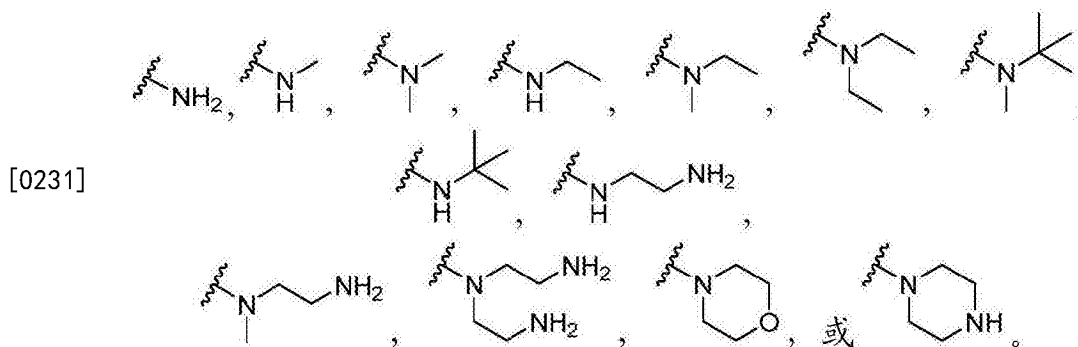
[0226]  $R^A$ 可包括一个或多个 $R^S$ 。 $R^S$ 可独立地为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、连接至氧原子时的氧保护基、连接至氮原子时的氮保护基、或连接至硫原子时的硫保护基,或连接至相同氮原子的两个 $R^S$ 基团可连接以形成任选取代的杂环或杂芳环。在一些实施方案中, $R^S$ 为氢、任选取代的烷基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、或氮、氧或硫保护基。在一些实施方案中, $R^S$ 为氢。在一些实施方案中, $R^S$ 为任选取代的烷基。在一些实施方案中, $R^S$ 为任选取代的 $C_1-C_6$ 烷基。在一些实施方案中, $R^S$ 为 $C_1-C_6$ 烷基。在一些实施方案中, $R^A$ 为甲基。在一些实施方案中, $R^A$ 为乙基、丙基或丁基。在一些实施方案中, $R^S$ 为任选取代的烯基。在一些实施方案中, $R^S$ 为任选取代的炔基。在一些实施方案中, $R^S$ 为任选取代的碳环基。在一些实施方案中, $R^S$ 为任选取代的杂环基。在一些实施方案中, $R^S$ 为任选取代的芳基。在一些实施方案中, $R^S$ 为任选取代的杂芳基。在一些实施方案中, $R^S$ 为氮保护基。在一些实施方案中, $R^S$ 为氧保护基。在一些实施方案中, $R^S$ 为硫保护基。在一些实施方案中,两个 $R^S$ 连接以形成杂环基环。在一些实施方案中,两个 $R^S$ 连接以形成杂芳基环。

[0227] 在一些实施方案中, $R^B$ 为氢、任选取代的烷基、或氮保护基。在一些实施方案中, $R^B$ 为氢。在一些实施方案中, $R^B$ 为任选取代的烷基。在一些实施方案中, $R^B$ 为任选取代的 $C_1-C_6$ 烷基。在一些实施方案中, $R^B$ 为 $C_1-C_6$ 烷基。在一些实施方案中, $R^B$ 为甲基。在一些实施方案中, $R^B$ 为乙基、丙基或丁基。在一些实施方案中, $R^B$ 为任选取代的烯基。在一些实施方案中, $R^B$ 为任选取代的炔基。在一些实施方案中, $R^B$ 为任选取代的碳环基。在一些实施方案中, $R^B$ 为任选取代的杂环基。在一些实施方案中, $R^B$ 为任选取代的芳基。在一些实施方案中, $R^B$ 为任选取代的杂芳基。在一些实施方案中, $R^B$ 为氮保护基。

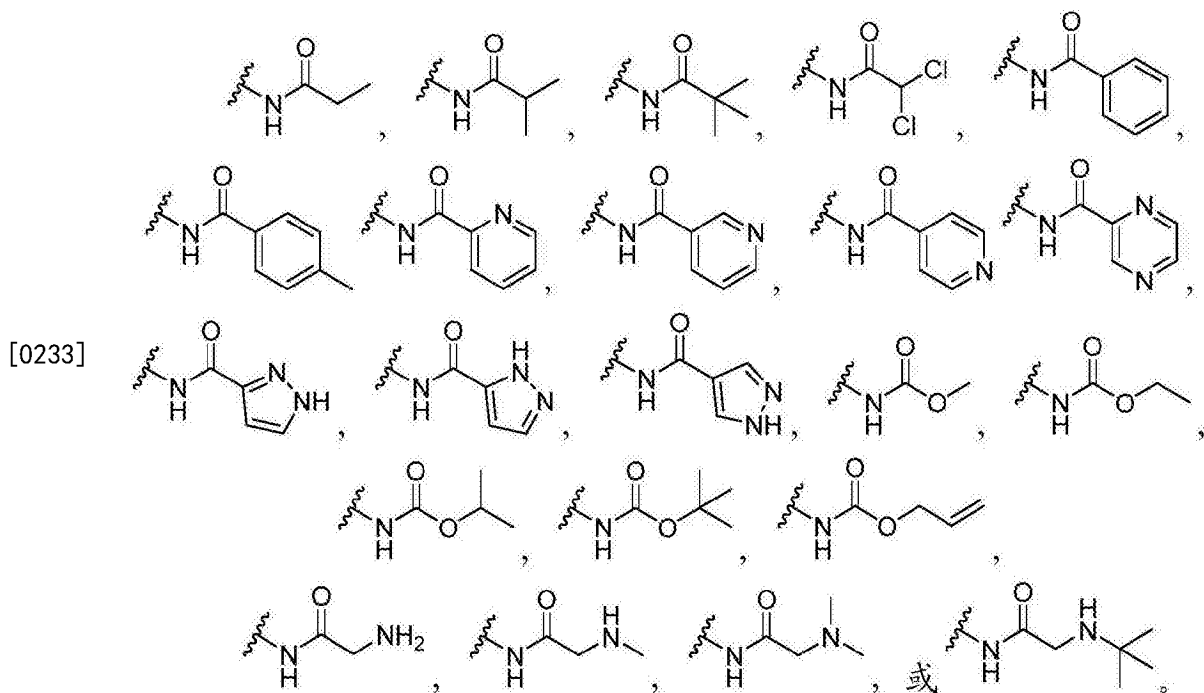
[0228] 在一些实施方案中, X为-O-, 且R<sup>A</sup>为氢、任选取代的烷基, 或氧保护基。在一些实施方案中, 取代基-XR<sup>A</sup>为:



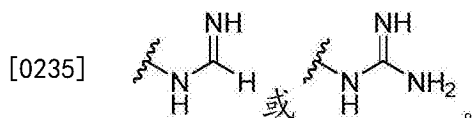
[0230] 在一些实施方案中, X为-NR<sup>B</sup>-, 且R<sup>A</sup>和R<sup>B</sup>各自独立地为氢、任选取代的烷基、或氮保护基。在一些实施方案中, 取代基-XR<sup>A</sup>为:



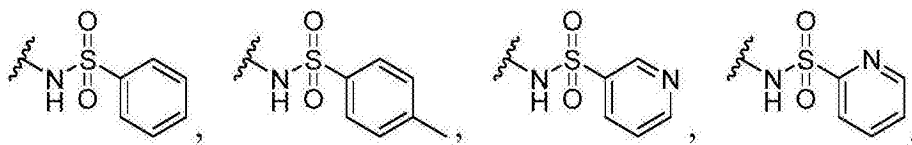
[0232] 在一些实施方案中, 取代基-XR<sup>A</sup>为-NHC(=O)R<sup>S</sup>、-NHC(=O)OR<sup>S</sup>、或-NHC(=O)N(R<sup>S</sup>)<sub>2</sub>。在一些实施方案中, 取代基-XR<sup>A</sup>为:



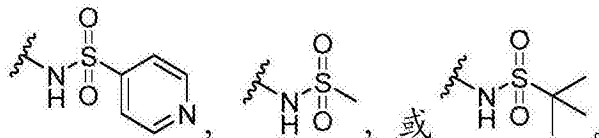
[0234] 在一些实施方案中, 取代基-XR<sup>A</sup>为-NHC(=NR<sup>SN2</sup>)R<sup>S</sup>、-NHC(=NR<sup>SN2</sup>)OR<sup>S</sup>、或-NHC(=NR<sup>SN2</sup>)N(R<sup>S</sup>)<sub>2</sub>。在一些实施方案中, 取代基-XR<sup>A</sup>为:



[0236] 在一些实施方案中,取代基 $-XR^A$ 为 $-NHS(=O)_2R^S$ 。在一些实施方案中,取代基 $-XR^A$ 为:

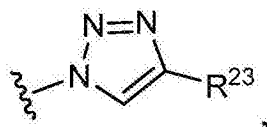


[0237]



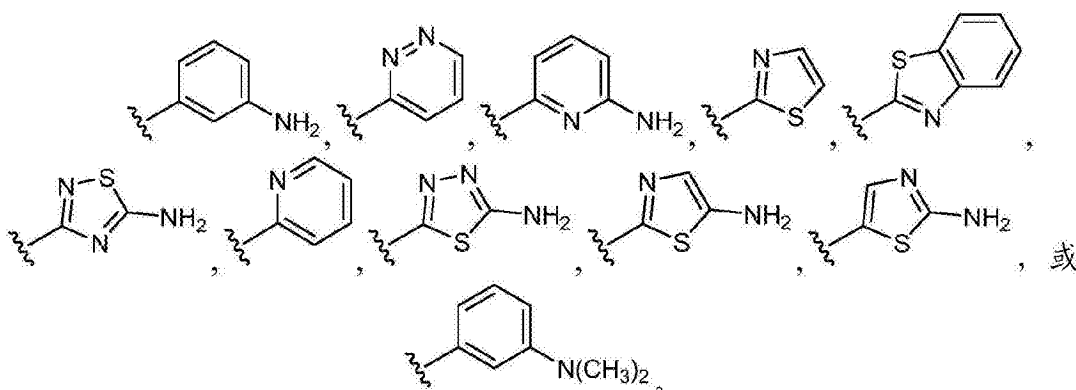
[0238] 在一些实施方案中, $X$ 为 $-NR^B-$ ,且 $R^A$ 和 $R^B$ 一起形成 $=N_2$ 或任选取代的杂环或杂芳环。在一些实施方案中, $X$ 为 $-NR^B-$ ,且 $R^A$ 和 $R^B$ 一起形成 $=N_2$ ,即,取代基 $-XR^A$ 为 $-N_3$ 。在一些实施方案中, $R^A$ 和 $R^B$ 一起形成任选取代的杂环基环例如,任选取代的3-6元杂环基。在一些实施方案中, $X$ 为 $-NR^B-$ ,且 $R^A$ 和 $R^B$ 一起形成任选取代的杂芳基环,例如,任选取代的5-至6-元杂芳基。在一些实施方案中, $X$ 为 $-NR^B-$ ,且 $R^A$ 和 $R^B$ 一起形成任选取代的5-元杂芳基。在一些实施方案中, $X$ 为 $-NR^B-$ ,且 $R^A$ 和 $R^B$ 一起形成任选取代的三唑。在一些实施方案中,取代基 $-XR^A$ 为下式:

[0239]



[0240] 其中 $R^{23}$ 如本文定义。例如, $R^{23}$ 选自以下芳基或杂芳基环系的任一个:

[0241]



[0242] 基团 $R^{S6a}$ 和 $R^{S6b}$

[0243] 如本文通常定义, $R^{S6a}$ 和 $R^{S6b}$ 可独立地为氢、卤素、或任选取代的 $C_1$ - $C_6$ 烷基。在一些实施方案中, $R^{S6a}$ 和 $R^{S6b}$ 为氢。在一些实施方案中, $R^{S6a}$ 和 $R^{S6b}$ 为卤素。在一些实施方案中, $R^{S6a}$ 和 $R^{S6b}$ 为任选取代的 $C_1$ - $C_6$ 烷基。在一些实施方案中, $R^{S6a}$ 和 $R^{S6b}$ 为 $C_1$ - $C_6$ 烷基。在一些实施方案中, $R^{S6a}$ 为氢,且 $R^{S6b}$ 为卤素。在一些实施方案中, $R^{S6a}$ 为氢,且 $R^{S6b}$ 为任选取代的 $C_1$ - $C_6$ 烷基。在一些实施方案中, $R^{S6a}$ 为氢,且 $R^{S6b}$ 为 $C_1$ - $C_6$ 烷基。在一些实施方案中, $R^{S6a}$ 为氢。在一些实施方案中, $R^{S6a}$ 为-F。在一些实施方案中, $R^{S6a}$ 为-Cl、-Br或-I。在一些实施方案中, $R^{S6a}$ 为任选取代的烷基。在一些实施方案中, $R^{S6a}$ 为任选取代的 $C_1$ - $C_6$ 烷基。在一些实施方案中, $R^{S6a}$ 为 $C_1$ - $C_6$ 烷基。在一些实施方案中, $R^{S6a}$ 为甲基。在一些实施方案中, $R^{S6a}$ 为乙基、丙基或丁基。在一些实施方案中, $R^{S6b}$ 为氢。在一些实施方案中, $R^{S6b}$ 为-F。在一些实施方案中, $R^{S6b}$ 为-Cl、-Br或-I。在一些实施方案中, $R^{S6b}$ 为任选取代的烷基。在一些实施方案中, $R^{S6b}$ 为任选取代的 $C_1$ - $C_6$ 烷

基。在一些实施方案中,  $R^{S6b}$  为  $C_1$ - $C_6$  烷基。在一些实施方案中,  $R^{S6b}$  为甲基。在一些实施方案中,  $R^{S6b}$  为乙基、丙基或丁基。在一些实施方案中,  $R^{S6a}$  为甲基, 且  $R^{S6b}$  为氢。在一些实施方案中,  $R^{S6b}$  为甲基, 且  $R^{S6a}$  为氢。在一些实施方案中,  $R^{S6a}$  和  $R^{S6b}$  连接的碳为 (R)-构型的立体中心。在一些实施方案中,  $R^{S6a}$  和  $R^{S6b}$  连接的碳为 (S)-构型的立体中心。

[0244] 基团  $R^{S4a}$  和  $R^{S4b}$

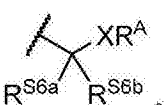
[0245] 如本文通常定义,  $R^{S4a}$  和  $R^{S4b}$  各自可独立地为氢、卤素、任选取代的  $C_1$ - $C_6$  烷基、或  $-OR^{S04}$ 。在一些实施方案中,  $R^{S4a}$  和  $R^{S4b}$  为氢。在一些实施方案中,  $R^{S4a}$  和  $R^{S4b}$  为卤素。在一些实施方案中,  $R^{S4a}$  和  $R^{S4b}$  为任选取代的  $C_1$ - $C_6$  烷基。在一些实施方案中,  $R^{S4a}$  和  $R^{S4b}$  为  $C_1$ - $C_6$  烷基。在一些实施方案中,  $R^{S4a}$  为氢, 且  $R^{S4b}$  为卤素。在一些实施方案中,  $R^{S4a}$  为氢, 且  $R^{S4b}$  为任选取代的  $C_1$ - $C_6$  烷基。在一些实施方案中,  $R^{S4a}$  为氢, 且  $R^{S4b}$  为  $C_1$ - $C_6$  烷基。在一些实施方案中,  $R^{S4a}$  为氢, 且  $R^{S4b}$  为  $-OR^{S04}$ 。在一些实施方案中,  $R^{S4b}$  为氢, 且  $R^{S4a}$  为卤素。在一些实施方案中,  $R^{S4b}$  为氢, 且  $R^{S4a}$  为任选取代的  $C_1$ - $C_6$  烷基。在一些实施方案中,  $R^{S4b}$  为氢, 且  $R^{S4a}$  为  $C_1$ - $C_6$  烷基。在一些实施方案中,  $R^{S4b}$  为氢, 且  $R^{S4a}$  为  $-OR^{S04}$ 。

[0246] 在一些实施方案中,  $R^{S4a}$  为氢。在一些实施方案中,  $R^{S4a}$  为  $-F$ 。在一些实施方案中,  $R^{S4a}$  为  $-Cl$ 、 $-Br$  或  $-I$ 。在一些实施方案中,  $R^{S4a}$  为任选取代的烷基。在一些实施方案中,  $R^{S4a}$  为任选取代的  $C_1$ - $C_6$  烷基。在一些实施方案中,  $R^{S4a}$  为  $C_1$ - $C_6$  烷基。在一些实施方案中,  $R^{S4a}$  为甲基。在一些实施方案中,  $R^{S4a}$  为乙基、丙基或丁基。在一些实施方案中,  $R^{S4a}$  为  $-OR^{S04}$ 。在一些实施方案中,  $R^{S4a}$  为  $-OH$ 。在一些实施方案中,  $R^{S4a}$  为  $-OR^{S04}$ , 且  $R^{S04}$  为任选取代的  $C_1$ - $C_6$  烷基。在一些实施方案中,  $R^{S4a}$  为  $-OR^{S04}$ , 且  $R^{S04}$  为碳水化合物。在一些实施方案中,  $R^{S4a}$  为  $-OR^{S04}$ , 且  $R^{S04}$  为单糖。在一些实施方案中,  $R^{S4a}$  为  $-OR^{S04}$ , 且  $R^{S04}$  为氧保护基。在一些实施方案中,  $R^{S4b}$  为氢。在一些实施方案中,  $R^{S4b}$  为  $-F$ 。在一些实施方案中,  $R^{S4b}$  为  $-Cl$ 、 $-Br$  或  $-I$ 。在一些实施方案中,  $R^{S4b}$  为任选取代的烷基。在一些实施方案中,  $R^{S4b}$  为任选取代的  $C_1$ - $C_6$  烷基。在一些实施方案中,  $R^{S4b}$  为  $C_1$ - $C_6$  烷基。在一些实施方案中,  $R^{S4b}$  为甲基。在一些实施方案中,  $R^{S4b}$  为乙基、丙基或丁基。在一些实施方案中,  $R^{S4b}$  为  $-OR^{S04}$ 。在一些实施方案中,  $R^{S4b}$  为  $-OH$ 。在一些实施方案中,  $R^{S4b}$  为  $-OR^{S04}$ , 且  $R^{S04}$  为任选取代的  $C_1$ - $C_6$  烷基。在一些实施方案中,  $R^{S4b}$  为  $-OR^{S04}$ , 且  $R^{S04}$  为碳水化合物。

[0247] 基团  $R^{S5a}$  和  $R^{S5b}$

[0248] 如本文通常定义,  $R^{S5a}$  和  $R^{S5b}$  各自独立地为氢、卤素、任选取代的  $C_1$ - $C_6$  烷基、 $-OR^{S05}$ ,

或为下式:



[0249] 在一些实施方案中,  $R^{S5b}$  为氢, 且  $R^{S5a}$  为任选取代的  $C_1$ - $C_6$  烷基。在一些实施方案中,  $R^{S5b}$  为氢, 且  $R^{S5a}$  为未取代的  $C_1$ - $C_6$  烷基。在一些实施方案中,  $R^{S5b}$  为氢, 且  $R^{S5a}$  为任选取代的  $C_1$ - $C_3$  烷基。在一些实施方案中,  $R^{S5b}$  为氢, 且  $R^{S5a}$  为未取代的  $C_1$ - $C_3$  烷基。在一些实施方案中,  $R^{S5b}$  为氢, 且  $R^{S5a}$  为乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、或叔丁基。在一些实施方案中,  $R^{S5b}$  为氢, 且  $R^{S5a}$  为甲基。

[0250] 在一些实施方案中,  $R^{S5a}$  为氢, 且  $R^{S5b}$  为任选取代的  $C_1$ - $C_6$  烷基。在一些实施方案中,  $R^{S5a}$  为氢, 且  $R^{S5b}$  为未取代的  $C_1$ - $C_6$  烷基。在一些实施方案中,  $R^{S5a}$  为氢, 且  $R^{S5b}$  为任选取代的  $C_1$ - $C_3$  烷基。在一些实施方案中,  $R^{S5a}$  为氢, 且  $R^{S5b}$  为未取代的  $C_1$ - $C_3$  烷基。在一些实施方案中,  $R^{S5a}$  为氢, 且  $R^{S5b}$  为乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、或叔丁基。在一些实施方案中,  $R^{S5a}$  为

氢,且 $R^{S5b}$ 为甲基。

[0251] 在一些实施方案中, $R^{S5a}$ 和 $R^{S5b}$ 为氢。在一些实施方案中, $R^{S5a}$ 和 $R^{S5b}$ 为卤素。在一些实施方案中, $R^{S5a}$ 和 $R^{S5b}$ 为任选取代的 $C_1-C_6$ 烷基。在一些实施方案中, $R^{S5a}$ 和 $R^{S5b}$ 为未取代的 $C_1-C_6$ 烷基。在一些实施方案中, $R^{S5a}$ 和 $R^{S5b}$ 为任选取代的 $C_1-C_3$ 烷基。在一些实施方案中, $R^{S5a}$ 和 $R^{S5b}$ 为未取代的 $C_1-C_3$ 烷基。在一些实施方案中, $R^{S5a}$ 和 $R^{S5b}$ 各自独立地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、或叔丁基。


[0252] 在一些实施方案中, $R^{S5a}$ 为任选取代的烷基。在一些实施方案中, $R^{S5a}$ 为任选取代的 $C_1-C_6$ 烷基。在一些实施方案中, $R^{S5a}$ 为未取代的 $C_1-C_6$ 烷基。在一些实施方案中, $R^{S5a}$ 为任选取代的 $C_1-C_3$ 烷基。在一些实施方案中, $R^{S5a}$ 为未取代的 $C_1-C_3$ 烷基。在一些实施方案中, $R^{S5a}$ 为甲基。在一些实施方案中, $R^{S5a}$ 为乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、或叔丁基。


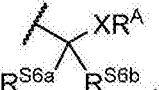
[0253] 在一些实施方案中, $R^{S5a}$ 为氢。在一些实施方案中, $R^{S5a}$ 为卤素。在一些实施方案中, $R^{S5a}$ 为-F。在一些实施方案中, $R^{S5a}$ 为-Cl、-Br或-I。在一些实施方案中, $R^{S5a}$ 为-OR<sup>S05</sup>。在一些实施方案中, $R^{S5a}$ 为-OH。在一些实施方案中, $R^{S5a}$ 为-OR<sup>S05</sup>,且 $R^{S05}$ 为任选取代的 $C_1-C_6$ 烷基。在一些实施方案中, $R^{S5a}$ 为-OR<sup>S05</sup>,且 $R^{S05}$ 为碳水化合物。在一些实施方案中, $R^{S5a}$ 为-OR<sup>S05</sup>,且 $R^{S05}$ 为单糖。在一些实施方案中, $R^{S5a}$ 为-OR<sup>S05</sup>,且 $R^{S05}$ 为氧保护基。


[0254] 在一些实施方案中, $R^{S5b}$ 为任选取代的烷基。在一些实施方案中, $R^{S5b}$ 为任选取代的 $C_1-C_6$ 烷基。在一些实施方案中, $R^{S5b}$ 为未取代的 $C_1-C_6$ 烷基。在一些实施方案中, $R^{S5b}$ 为任选取代的 $C_1-C_3$ 烷基。在一些实施方案中, $R^{S5b}$ 为未取代的 $C_1-C_3$ 烷基。在一些实施方案中, $R^{S5b}$ 为甲基。在一些实施方案中, $R^{S5b}$ 为乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、或叔丁基。

[0255] 在一些实施方案中, $R^{S5b}$ 为氢。在一些实施方案中, $R^{S5b}$ 为卤素。在一些实施方案中, $R^{S5b}$ 为-F。在一些实施方案中, $R^{S5b}$ 为-Cl、-Br或-I。在一些实施方案中, $R^{S5b}$ 为-OR<sup>S05</sup>。在一些实施方案中, $R^{S5b}$ 为-OH。在一些实施方案中, $R^{S5b}$ 为-OR<sup>S05</sup>,且 $R^{S05}$ 为任选取代的 $C_1-C_6$ 烷基。在一些实施方案中, $R^{S5b}$ 为-OR<sup>S05</sup>,且 $R^{S05}$ 为碳水化合物。

[0256] 如本文通常定义, $R^{S05}$ 的每种情况独立地为氢、任选取代的 $C_1-C_6$ 烷基、碳水化合物、或氧保护基。在一些实施方案中, $R^{S05}$ 为氢。在一些实施方案中, $R^{S05}$ 为任选取代的 $C_1-C_6$ 烷基。在一些实施方案中, $R^{S05}$ 为碳水化合物。在一些实施方案中, $R^{S05}$ 为氧保护基。

[0257] 在一些实施方案中, $R^{S5a}$ 为式:  在一些实施方案中, $R^{S5b}$ 为式:

 在一些实施方案中, $R^{S5a}$ 为式:  且 $R^{S5b}$ 为氢。在一些实施方案中, $R^{S5a}$

为式:  在一些实施方案中, $R^{S5b}$ 为式:  在一些实施方案中, $R^{S5a}$ 为式:

 ,且 $R^{S5b}$ 为氢。

[0258] 基团 $R^{SN}$

[0259] 如本文通常定义,糖取代基-N( $R^{SN}$ )<sub>2</sub>的各个 $R^{SN}$ 可独立地为氢、任选取代的 $C_1-C_6$ 烷基、或氮保护基,或两个 $R^{SN}$ 可连接以形成任选取代的杂环或杂芳环。在一些实施方案中,至少一个 $R^{SN}$ 为氢。在一些实施方案中,两个 $R^{SN}$ 连接以形成任选取代的杂环基环。在一些实施方案中,两个 $R^{SN}$ 连接以形成任选取代的杂芳基环。在一些实施方案中,两个 $R^{SN}$ 都为 $C_1-C_6$ 烷

基。在一些实施方案中,两个 $R^{SN}$ 都为 $C_1$ - $C_6$ 烷基。在一些实施方案中,两个 $R^{SN}$ 都为甲基。在一些实施方案中,两个 $R^{SN}$ 都为乙基,都为丙基,或都为丁基。在一些实施方案中,两个 $R^{SN}$ 都独立地为甲基、丙基或丁基。在一些实施方案中,两个 $R^{SN}$ 都为氮保护基。在一些实施方案中,两个 $R^{SN}$ 都为相同的氮保护基。在一些实施方案中,一个 $R^{SN}$ 为氢,且另一 $R^{SN}$ 为任选取代的 $C_1$ - $C_6$ 烷基。在一些实施方案中,一个 $R^{SN}$ 为氢,且另一 $R^{SN}$ 为 $C_1$ - $C_6$ 烷基。在一些实施方案中,一个 $R^{SN}$ 为氢,且另一 $R^{SN}$ 为甲基。在一些实施方案中,一个 $R^{SN}$ 为氢,且另一 $R^{SN}$ 为乙基、丙基或丁基。在一些实施方案中, $R^{SN}$ 为氢,且另一 $R^{SN}$ 为氮保护基。在一些实施方案中,一个 $R^{SN}$ 为氢,且另一 $R^{SN}$ 为苄基。在一些实施方案中,两个 $R^{SN}$ 都为苄基。在一些实施方案中,一个 $R^{SN}$ 为氢,且另一 $R^{SN}$ 为烷氧基羰基(例如,甲氧基羰基、叔丁基羰基)。在一些实施方案中, $R^{SN}$ 为氢,且另一 $R^{SN}$ 为苄氧羰基、氟苄基甲基氧基羰基、乙酰基、苯甲酰基、对甲苯磺酰基、对溴苯磺酰基、2-硝基苯磺酰基、4-硝基苯磺酰基、甲烷磺酰基、或三氟甲烷磺酰基。

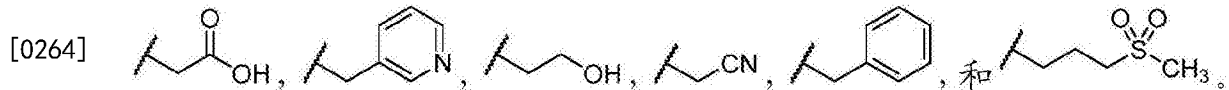
#### [0260] 基团 $R^{SN1}$

[0261] 如本文通常定义,糖取代基 $-N(R^{SN1})_2$ 的各个 $R^{SN1}$ 独立地为氢、任选取代的 $C_1$ - $C_6$ 烷基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的酰基、或氮保护基,或任选两个 $R^{SN1}$ 连接以形成任选取代的杂环或任选取代的杂芳环。如本文所述, $R^{SN1}$ 的至少一种情况不为甲基。

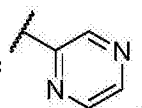
[0262] 在一些实施方案中,至少一个 $R^{SN1}$ 为氢。在一些实施方案中,至少一个 $R^{SN1}$ 为任选取代的 $C_1$ - $C_6$ 烷基。在一些实施方案中,至少一个 $R^{SN1}$ 为任选取代的碳环基。在一些实施方案中,至少一个 $R^{SN1}$ 为任选取代的芳基。在一些实施方案中,至少一个 $R^{SN1}$ 为任选取代的杂环基。在一些实施方案中,至少一个 $R^{SN1}$ 为任选取代的杂芳基。在一些实施方案中,至少一个 $R^{SN1}$ 为任选取代的酰基。在一些实施方案中,至少一个 $R^{SN1}$ 为氮保护基。在一些实施方案中,两个 $R^{SN1}$ 连接以形成任选取代的杂环或任选取代的杂芳环。

[0263] 在一些实施方案中,至少一个 $R^{SN1}$ 为任选取代的 $C_1$ - $C_6$ 烷基。在一些实施方案中,至少一个 $R^{SN1}$ 为取代的 $C_1$ - $C_6$ 烷基。在一些实施方案中,至少一个 $R^{SN1}$ 为未取代的 $C_1$ - $C_6$ 烷基。在一些实施方案中,至少一个 $R^{SN1}$ 为任选取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷基。在一些实施方案中,至少一个 $R^{SN1}$ 为未取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷基。在一些实施方案中,至少一个 $R^{SN1}$ 选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基。在一些实施方案中,至少一个 $R^{SN1}$ 选自乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基。在一些实施方案中,一个 $R^{SN1}$ 为甲基。在一些实施方案中,至少一个 $R^{SN1}$ 为 $-C_1$ - $C_6$ 烷基-芳基。在一些实施方案中,至少一个 $R^{SN1}$ 为 $-C_1$ - $C_3$ 烷基-芳基。在一些实施方案中,至少一个 $R^{SN1}$ 为 $-C_1$ - $C_3$ 烷基-苯基。在一些实施方案中,至少一个 $R^{SN1}$ 为 $-C_1$ - $C_6$ 烷基-碳环基。在一些实施方案中,至少一个 $R^{SN1}$ 为 $-C_1$ - $C_6$ 烷基-杂环基。在一些实施方案中,至少一个 $R^{SN1}$ 为 $-C_1$ - $C_6$ 烷基-杂芳基。在一些实施方案中,至少一个 $R^{SN1}$ 为 $-C_1$ - $C_3$ 烷基-杂芳基。在一些实施方案中,至少一个 $R^{SN1}$ 为 $-C_1$ - $C_3$ 烷基-吡啶基。在一些实施方案中,至少一个 $R^{SN1}$ 为 $-CH_2$ -吡啶基。在一些实施方案中,至少一个 $R^{SN1}$ 为 $-C_1$ - $C_6$ 烷基- $CO_2H$ 。在一些实施方案中,至少一个 $R^{SN1}$ 为 $-C_1$ - $C_3$ 烷基- $CO_2H$ 。在一些实施方案中,至少一个 $R^{SN1}$ 为 $-C_1$ - $C_6$ 烷基-CN。在一些实施方案中,至少一个 $R^{SN1}$ 为 $-C_1$ - $C_3$ 烷基-CN。在一些实施方案中,至少一个 $R^{SN1}$ 为 $-C_1$ - $C_6$ 烷基-OH。在一些实施方案中,至少一个 $R^{SN1}$ 为 $-C_1$ - $C_3$ 烷基-OH。在一些实施方案中,至少一个 $R^{SN1}$ 为 $-C_1$ - $C_6$ 烷基- $SO_2$ - $C_1$ - $C_3$ 烷基。在一些实施方案中,至少一个 $R^{SN1}$ 为 $-C_1$ - $C_6$ 烷基- $SO_2$ - $C_1$ - $C_3$ 烷基。在一些实施方案中,至少一个 $R^{SN1}$ 为 $-C_1$ - $C_3$ 烷基- $SO_2$ - $C_1$ - $C_3$ 烷基。在一些实施方案中,至

少一个R<sup>SN1</sup>为-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基-SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基。在一些实施方案中,至少一个R<sup>SN1</sup>选自:

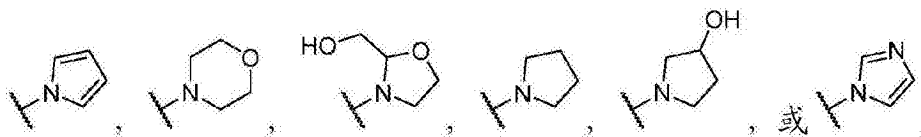


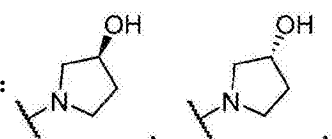
[0265] 在一些实施方案中,至少一个R<sup>SN1</sup>为任选取代的杂芳基。在一些实施方案中,至少一个R<sup>SN1</sup>为任选取代的5-至6-元杂芳基。在一些实施方案中,至少一个R<sup>SN1</sup>为任选取代的6-元杂芳基。在一些实施方案中,至少一个R<sup>SN1</sup>为任选取代的包含1或2个氮原子的6-元杂芳基。在一些实施方案中,至少一个R<sup>SN1</sup>为任选取代的包含2个氮原子的6-元杂芳基。在一些实施方案中,至少一个R<sup>SN1</sup>为任选取代的吡啶基、任选取代的吡嗪基、任选取代的嘧啶基、或任选取代的哒嗪基。在一些实施方案中,至少一个R<sup>SN1</sup>为任选取代的吡嗪基。在一些实施方案

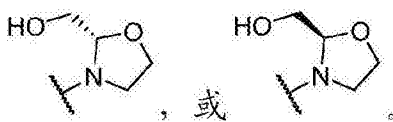
中,至少一个R<sup>SN1</sup>为未取代的吡嗪基。在一些实施方案中,至少一个R<sup>SN1</sup>为式: 

[0266] 在一些实施方案中,两个R<sup>SN1</sup>连接以形成任选取代的杂环或杂芳环。在一些实施方案中,两个R<sup>SN1</sup>连接在一起以形成任选取代的杂芳基。在一些实施方案中,两个R<sup>SN1</sup>连接在一起以形成任选取代的5-元杂芳基。在一些实施方案中,两个R<sup>SN1</sup>连接在一起以形成任选取代的吡咯环。在一些实施方案中,两个R<sup>SN1</sup>连接在一起以形成任选取代的咪唑环。在一些实施方案中,两个R<sup>SN1</sup>连接在一起以形成未取代的吡咯环。在一些实施方案中,两个R<sup>SN1</sup>连接在一起以形成未取代的咪唑环。

[0267] 在一些实施方案中,两个R<sup>SN1</sup>连接在一起以形成任选取代的杂环基。在一些实施方案中,两个R<sup>SN1</sup>连接在一起以形成任选取代的3-至6-元杂环基。在一些实施方案中,两个R<sup>SN1</sup>连接在一起以形成任选取代的5-元杂环基。在一些实施方案中,两个R<sup>SN1</sup>连接在一起以形成任选取代的6-元杂环基。在一些实施方案中,两个R<sup>SN1</sup>连接在一起以形成任选取代的吡咯烷环。在一些实施方案中,两个R<sup>SN1</sup>连接在一起以形成未取代的吡咯烷环。在一些实施方案中,两个R<sup>SN1</sup>连接在一起以形成被一个-OH取代的吡咯烷环。在一些实施方案中,两个R<sup>SN1</sup>连接在一起以形成包含两个选自O和N的杂原子的5-元杂环。在一些实施方案中,两个R<sup>SN1</sup>连接在一起以形成任选取代的噁唑啉环。在一些实施方案中,两个R<sup>SN1</sup>连接在一起以形成被一个-CH<sub>2</sub>OH取代的噁唑啉环。在一些实施方案中,两个R<sup>SN1</sup>连接在一起以形成包含两个选自O和N的杂原子的6-元杂环。在一些实施方案中,两个R<sup>SN1</sup>连接在一起以形成任选取代的吗啉代环。在一些实施方案中,两个R<sup>SN1</sup>连接在一起以形成未取代的吗啉代环。在一些实施方案中,两个R<sup>SN1</sup>连接在一起以形成以下之一:

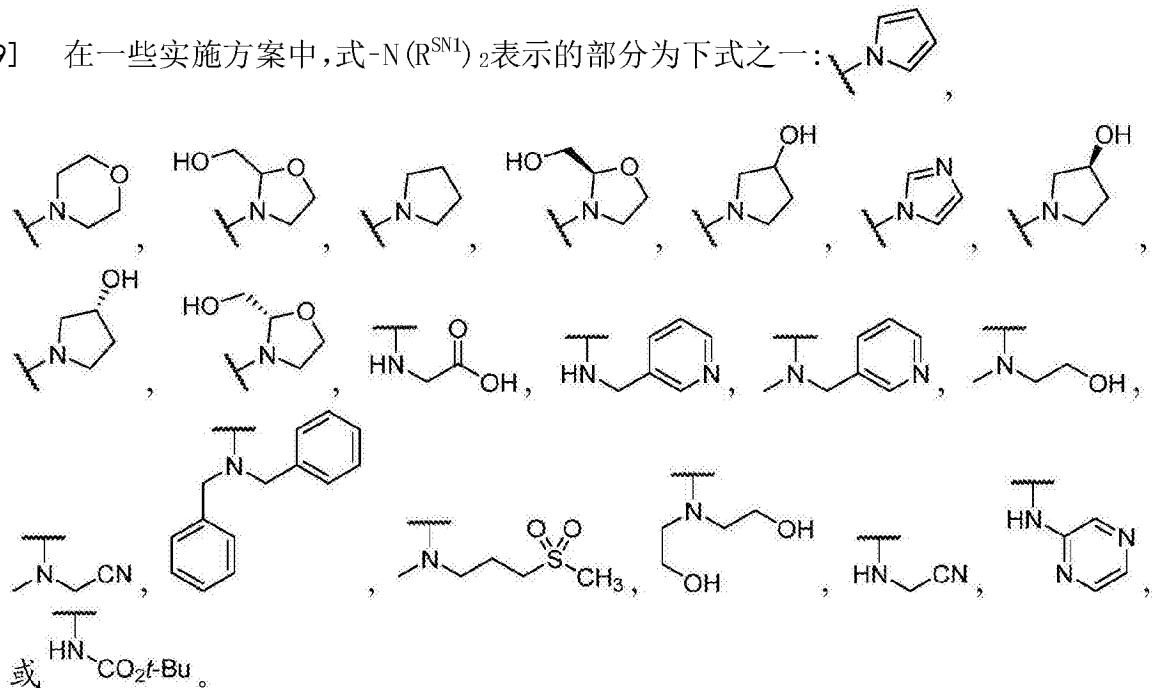


在一些实施方案中,两个R<sup>SN1</sup>连接在一起以形成以下之一: 

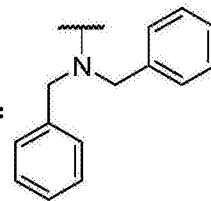


[0268] 在一些实施方案中,  $R^{SN1}$  至少之一为氮保护基。在一些实施方案中,  $R^{SN1}$  至少之一为叔丁氧基羰基 (Boc)。在一些实施方案中,  $R^{SN1}$  至少之一为苄基 (-CH<sub>2</sub>-苯基)。在一些实施方案中, 两个  $R^{SN1}$  为苄基。

[0269] 在一些实施方案中, 式-N( $R^{SN1}$ )<sub>2</sub>表示的部分为下式之一:



[0270] 在一些实施方案中, 式-N( $R^{SN1}$ )<sub>2</sub>表示的部分不为:



在一些实施方案中,

案中, 式-N( $R^{SN1}$ )<sub>2</sub>表示的部分不为:  $\text{HN}-\text{CO}_2\text{t-Bu}$ 。在一些实施方案中, 式-N( $R^{SN1}$ )<sub>2</sub>表示的部分

不为:  $\text{N}$ 。在一些实施方案中, 式-N( $R^{SN1}$ )<sub>2</sub>表示的部分不为:  $\text{NH}_2$ 。

[0271] 基团 $R^{S0}$

[0272] 如本文通常定义, 各个 $R^{S0}$ 可独立地为氢、任选取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、碳水化合物、或氧保护基。在一些实施方案中,  $R^{S0}$ 为氢。在一些实施方案中,  $R^{S0}$ 为任选取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。在一些实施方案中,  $R^{S0}$ 为C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。在一些实施方案中,  $R^{S0}$ 为甲基。在一些实施方案中,  $R^{S0}$ 为乙基、丙基或丁基。在一些实施方案中,  $R^{S0}$ 为氧保护基。在一些实施方案中,  $R^{S0}$ 为烷氧基羰基。在一些实施方案中,  $R^{S0}$ 为甲氧基羰基。在一些实施方案中,  $R^{S0}$ 为乙酰基、苯甲酰基、苄基、甲氧基甲基醚、对甲氧基苄基醚、甲基硫基甲基醚、新戊酰基、四氢吡喃基、四氢呋喃基、三苯基甲基、或甲硅烷基 (例如, 三甲基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基、三异丙基甲硅烷基氧基甲基、三异丙基甲硅烷基)。在一些实施方案中,  $R^{S0}$ 为碳水化合物。在一些实施方案中,  $R^{S0}$ 为单糖。

[0273] 基团 $R^{1a}$ 和 $R^{1b}$

[0274] 如本文通常定义,  $R^{1a}$ 和 $R^{1b}$ 各自独立地为氢、卤素、酰基、任选取代的烷基、任选取

代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基。在一些实施方案中， $R^{1a}$ 和 $R^{1b}$ 连接的碳为(R)-构型的立体中心。在一些实施方案中， $R^{1a}$ 和 $R^{1b}$ 连接的碳为(S)-构型的立体中心。

[0275] 在一些实施方案中， $R^{1a}$ 和 $R^{1b}$ 中至少一个为氢。在一些实施方案中， $R^{1a}$ 和 $R^{1b}$ 都为氢。在一些实施方案中， $R^{1a}$ 和 $R^{1b}$ 中至少一个为卤素；例如-F、-Cl、-Br或I。在一些实施方案中， $R^{1a}$ 和 $R^{1b}$ 都为卤素；例如-F、-Cl、-Br或I。

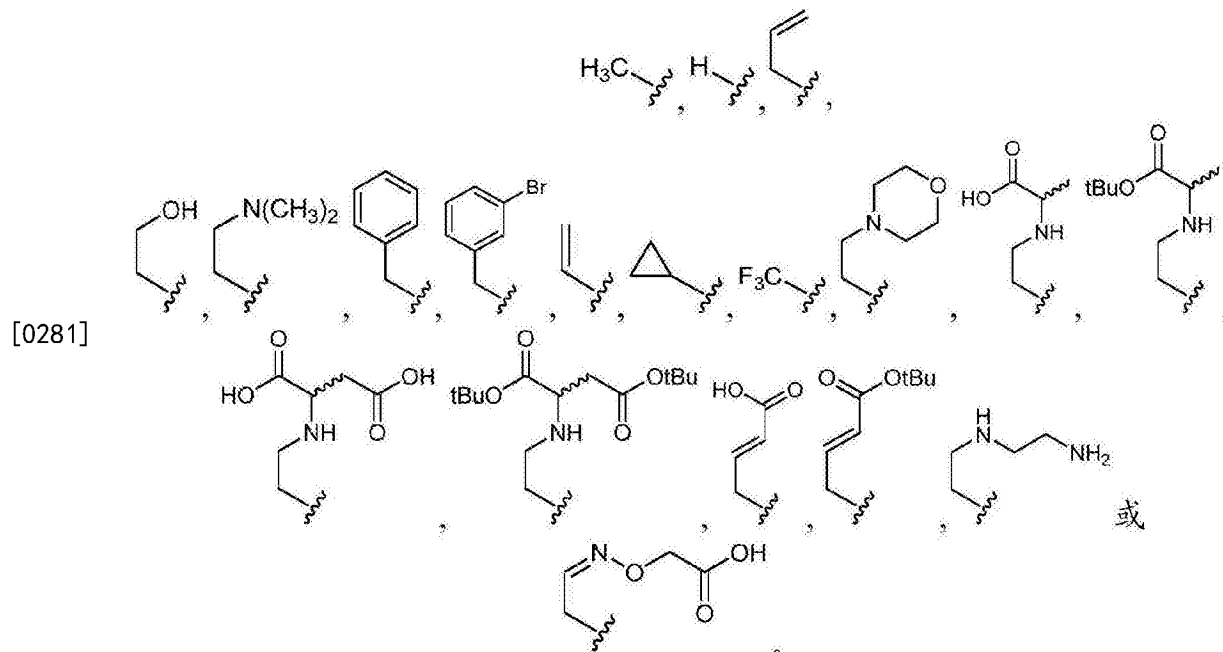
[0276] 在一些实施方案中， $R^{1a}$ 和 $R^{1b}$ 中至少一个为酰基。在一些实施方案中， $R^{1a}$ 和 $R^{1b}$ 中至少一个为羧酸。在一些实施方案中， $R^{1a}$ 和 $R^{1b}$ 中至少一个为酮。在一些实施方案中， $R^{1a}$ 和 $R^{1b}$ 中至少一个为醛(-CHO)。

[0277] 在一些实施方案中， $R^{1a}$ 和 $R^{1b}$ 的至少一种情况为任选取代的烷基，例如，任选取代的 $C_{1-6}$ 烷基、任选取代的 $C_{1-2}$ 烷基、任选取代的 $C_{2-3}$ 烷基、任选取代的 $C_{3-4}$ 烷基、任选取代的 $C_{4-5}$ 烷基、或任选取代的 $C_{5-6}$ 烷基。在一些实施方案中， $R^{1a}$ 和 $R^{1b}$ 的至少一种情况为- $CH_3$ 。在一些实施方案中， $R^{1a}$ 和 $R^{1b}$ 的两种情况都为- $CH_3$ 。在一些实施方案中， $R^{1a}$ 和 $R^{1b}$ 的至少一种情况为取代有一个或多个卤素原子的烷基，例如，任选取代的卤代烷基；例如，- $CF_3$ 、- $CF_2CF_3$ 或- $CF_2H$ 。在一些实施方案中， $R^{1a}$ 和 $R^{1b}$ 中至少一个为- $CH_2CHO$ 。

[0278] 在一些实施方案中， $R^{1a}$ 和 $R^{1b}$ 的至少一种情况为任选取代的烯基，例如，任选取代的 $C_{2-6}$ 烯基、任选取代的 $C_{2-3}$ 烯基、任选取代的 $C_{3-4}$ 烯基、任选取代的 $C_{4-5}$ 烯基、或任选取代的 $C_{5-6}$ 烯基。在一些实施方案中， $R^{1a}$ 和 $R^{1b}$ 的至少一种情况为乙烯基、烯丙基或异戊二烯基。

[0279] 在一些实施方案中， $R^{1a}$ 和 $R^{1b}$ 的至少一种情况为任选取代的碳环基，例如，任选取代的 $C_{3-6}$ 碳环基、任选取代的 $C_{3-4}$ 碳环基、任选取代的 $C_{4-5}$ 碳环基、或任选取代的 $C_{5-6}$ 碳环基。在一些实施方案中， $R^{1a}$ 和 $R^{1b}$ 的至少一种情况为任选取代的杂环基，例如，任选取代的3-6元杂环基。在一些实施方案中， $R^{1a}$ 和 $R^{1b}$ 的至少一种情况为任选取代的芳基，例如，任选取代的苯基。在一些实施方案中， $R^{1a}$ 和 $R^{1b}$ 的至少一种情况为任选取代的杂芳基，例如，任选取代的5-至6-元杂芳基。

[0280] 在一些实施方案中， $R^{1a}$ 和 $R^{1b}$ 中至少一个为：



[0282] 基团 $R^{2a}$ 和 $R^{2b}$

[0283] 如本文通常定义, $R^{2a}$ 和 $R^{2b}$ 各自独立地为氢、卤素、任选取代的烷基、或任选取代的烯基。在一些实施方案中, $R^{2a}$ 和 $R^{2b}$ 连接的碳为(R)-构型的立体中心。在一些实施方案中, $R^{2a}$ 和 $R^{2b}$ 连接的碳为(S)-构型的立体中心。

[0284] 在一些实施方案中, $R^{2a}$ 和 $R^{2b}$ 的至少一种情况为氢。在一些实施方案中, $R^{2a}$ 和 $R^{2b}$ 都为氢。在一些实施方案中, $R^{2a}$ 和 $R^{2b}$ 至少之一为卤素;例如-F、-Cl、-Br或I。在一些实施方案中, $R^{2a}$ 和 $R^{2b}$ 都为卤素;例如-F、-Cl、-Br或I。

[0285] 在一些实施方案中, $R^{2a}$ 和 $R^{2b}$ 的至少一种情况为任选取代的烷基,例如,任选取代的 $C_{1-6}$ 烷基、任选取代的 $C_{1-2}$ 烷基、任选取代的 $C_{2-3}$ 烷基、任选取代的 $C_{3-4}$ 烷基、任选取代的 $C_{4-5}$ 烷基、或任选取代的 $C_{5-6}$ 烷基。在一些实施方案中, $R^{2a}$ 和 $R^{2b}$ 的至少一种情况为-CH<sub>3</sub>。在一些实施方案中, $R^{2a}$ 和 $R^{2b}$ 都为-CH<sub>3</sub>。在一些实施方案中, $R^{2a}$ 和 $R^{2b}$ 的至少一种情况为任选取代有一个或多个卤素原子的烷基,例如,任选取代的卤代烷基;例如,-CF<sub>3</sub>、-CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>或-CF<sub>2</sub>H。在一些实施方案中, $R^{2a}$ 和 $R^{2b}$ 至少之一为-CH<sub>2</sub>CHO。

[0286] 基团 $R^3$ 和 $R^4$

[0287] 如本文通常定义, $R^3$ 和 $R^4$ 各自为氢、卤素、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、或-OR<sup>3a</sup>。在一些实施方案中, $R^3$ 和 $R^4$ 连接的碳为(R)-构型的立体中心。在一些实施方案中, $R^3$ 和 $R^4$ 连接的碳为(S)-构型的立体中心。

[0288] 在一些实施方案中, $R^3$ 和 $R^4$ 至少之一为氢。在一些实施方案中, $R^3$ 和 $R^4$ 都为氢。在一些实施方案中, $R^3$ 和 $R^4$ 至少之一为卤素;例如-F、-Cl、-Br或I。在一些实施方案中, $R^3$ 和 $R^4$ 都为卤素;例如-F、-Cl、-Br或I。

[0289] 在一些实施方案中, $R^3$ 和 $R^4$ 的至少一种情况为任选取代的烷基,例如,任选取代的 $C_{1-6}$ 烷基。在一些实施方案中, $R^3$ 和 $R^4$ 的至少一种情况为-CH<sub>3</sub>。在一些实施方案中, $R^3$ 和 $R^4$ 都为-CH<sub>3</sub>。

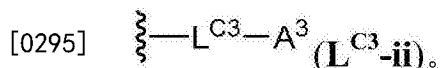
[0290] 在一些实施方案中, $R^3$ 和 $R^4$ 的至少一种情况为任选取代的烯基,例如,任选取代的 $C_{2-6}$ 烯基、任选取代的 $C_{2-3}$ 烯基、任选取代的 $C_{3-4}$ 烯基、任选取代的 $C_{4-5}$ 烯基、或任选取代的 $C_{5-6}$ 烯基。在一些实施方案中, $R^3$ 和 $R^4$ 的至少一种情况为乙烯基、烯丙基或异戊二烯基。

[0291] 在一些实施方案中, $R^3$ 和 $R^4$ 的至少一种情况为-OR<sup>3a</sup>。在一些实施方案中, $R^3$ 和 $R^4$ 的至少一种情况为-OH。在一些实施方案中, $R^3$ 和 $R^4$ 的至少一种情况为-OMe。在一些实施方案中, $R^3$ 为甲基,且 $R^4$ 为-OMe。在一些实施方案中, $R^3$ 为-OMe,且 $R^4$ 为甲基。在一些实施方案中, $R^3$ 和 $R^4$ 的至少一种情况为-OR<sup>3a</sup>。 $R^{3a}$ 的每种情况独立地为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、氧保护基,或为下式:

[0292]  $\text{---L}^{C^3}\text{---A}^3$  ( $\text{L}^{C^3}$ -ii)。

[0293] 在一些实施方案中, $R^{3a}$ 为氢。在一些实施方案中, $R^{3a}$ 为任选取代的烷基,例如,任选取代的 $C_{1-6}$ 烷基。在一些实施方案中, $R^{3a}$ 为-CH<sub>3</sub>。在一些实施方案中, $R^{3a}$ 为任选取代的烯基,例如,任选取代的 $C_{2-6}$ 烯基。在一些实施方案中, $R^{3a}$ 为乙烯基、烯丙基或异戊二烯基。在一些实施方案中, $R^{3a}$ 为氧保护基。

[0294] 在一些实施方案中, $R^{3a}$ 为下式:



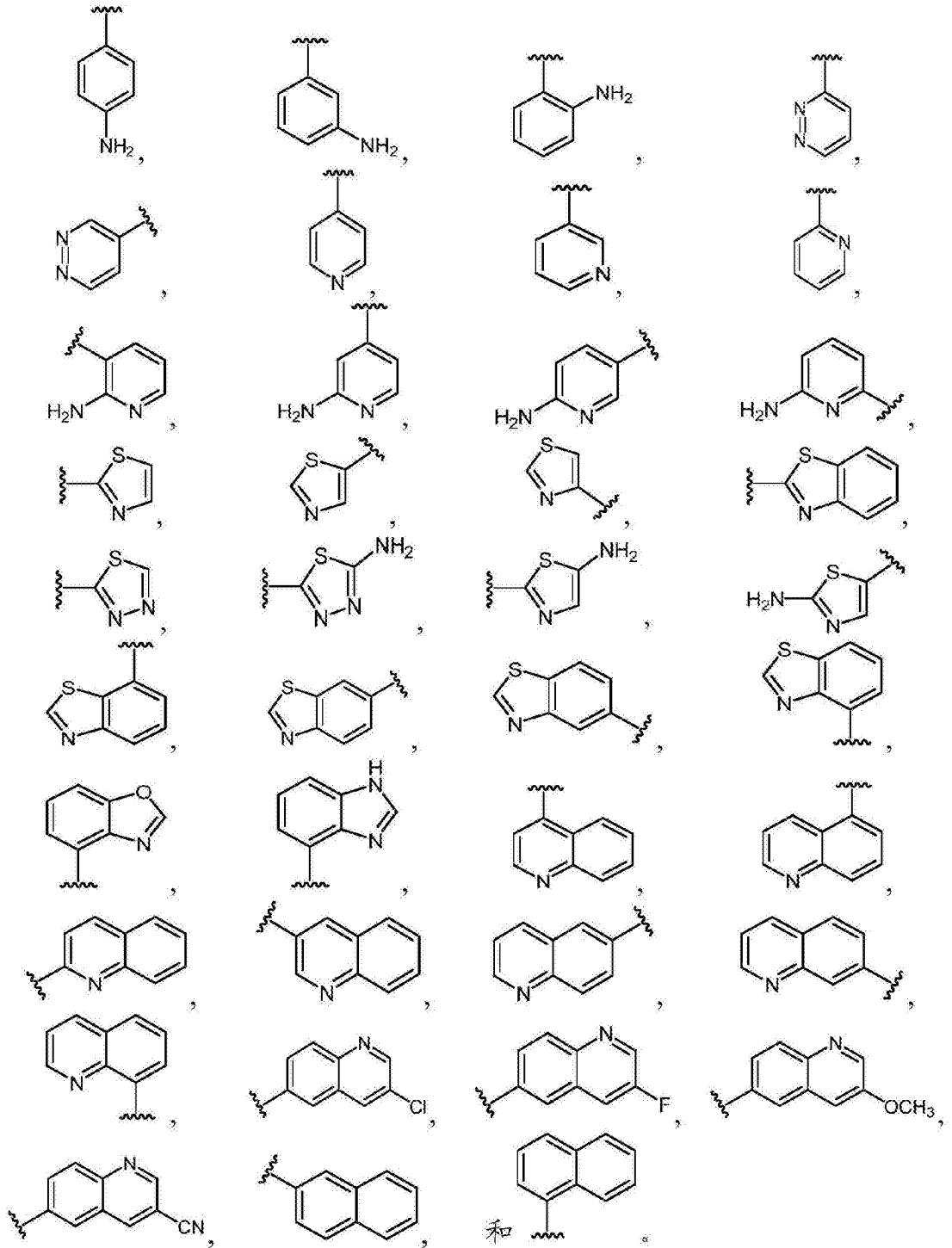
[0296] 各个 $\text{L}^{\text{C}3}$ 独立地为键,或为选自以下的连接基:任选取代的亚烷基、任选取代的亚烯基、任选取代的亚炔基;任选取代的亚杂烷基、任选取代的亚杂烯基和任选取代的亚杂炔基,或其组合。在一些实施方案中, $\text{L}^{\text{C}3}$ 为键。

[0297] 在一些实施方案中, $\text{L}^{\text{C}3}$ 为任选取代的亚烷基,例如,取代或未取代的 $\text{C}_{1-6}$ 亚烷基。在一些实施方案中, $\text{L}^{\text{C}3}$ 为式 $\text{---(CH}_2\text{)}_n\text{---}$ ,其中 $n$ 为1、2、3、4、5、6、7、8、9、或10。在一些实施方案中, $\text{L}^{\text{C}3}$ 为取代或未取代的亚烯基,例如,取代或未取代的 $\text{C}_{2-6}$ 亚烯基。在一些实施方案中, $\text{L}^{\text{C}3}$ 为取代或未取代的亚炔基,例如,取代或未取代的 $\text{C}_{2-6}$ 亚炔基。

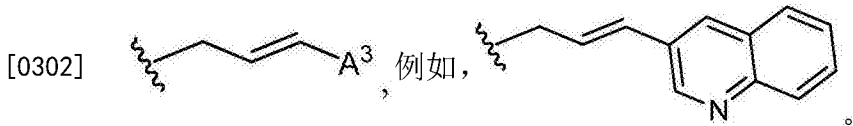
[0298] 各个 $\text{A}^3$ 独立地为任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、或任选取代的杂芳基。在一些实施方案中, $\text{A}^3$ 为任选取代的碳环基,例如,任选取代的 $\text{C}_{3-6}$ 碳环基。在一些实施方案中, $\text{A}^3$ 为任选取代的杂环基,例如,任选取代的3-6元杂环基。在一些实施方案中, $\text{A}^3$ 为任选取代的芳基,例如,任选取代的单环芳基、任选取代的5,6-稠合双环芳基、或任选取代的6,6-稠合芳基。在一些实施方案中, $\text{A}^3$ 为任选取代的杂芳基,例如,例如,任选取代的5-6元杂芳基、任选取代的5,6稠合-双环杂芳基、或任选取代的6,6稠合-双环杂芳基。

[0299] 在一些实施方案中, $\text{A}^3$ 选自以下芳基或杂芳基环系的任一个:

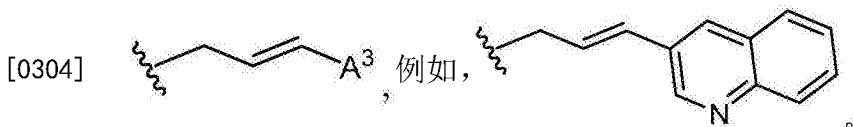
[0300]



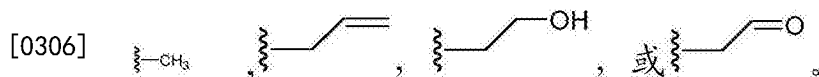
[0301] 在一些实施方案中,  $R^3$  为  $-OR^{3a}$ , 其中  $-OR^{3a}$  为:



[0303] 在一些实施方案中,  $R^4$  为  $-OR^{3a}$ , 其中  $-OR^{3a}$  为:



[0305] 在一些实施方案中,  $R^3$ 和 $R^4$ 至少之一为:



[0307] 基团 $R^{5a}$ 和 $R^{5b}$

[0308] 如本文通常定义,  $R^{5a}$ 和 $R^{5b}$ 的每种情况独立地为氢、卤素、任选取代的烷基、任选取代的碳环基、或任选取代的杂环基。在一些实施方案中,  $R^{5a}$ 和 $R^{5b}$ 中之一为氢, 且 $R^{5a}$ 和 $R^{5b}$ 中另一个为非氢基团。在一些实施方案中,  $R^{5a}$ 和 $R^{5b}$ 的每种情况为氢。在一些实施方案中,  $R^{5a}$ 和 $R^{5b}$ 的每种情况为非氢基团。在一些实施方案中,  $R^{5a}$ 和 $R^{5b}$ 连接的碳为(R)-构型的立体中心。在一些实施方案中,  $R^{5a}$ 和 $R^{5b}$ 连接的碳为(S)-构型的立体中心。

[0309] 在一些实施方案中,  $R^{5a}$ 和 $R^{5b}$ 的至少一种情况为任选取代的烷基, 例如, 任选取代的 $C_{1-6}$ 烷基、任选取代的 $C_{1-2}$ 烷基、任选取代的 $C_{2-3}$ 烷基、任选取代的 $C_{3-4}$ 烷基、任选取代的 $C_{4-5}$ 烷基、或任选取代的 $C_{5-6}$ 烷基。在一些实施方案中,  $R^{5a}$ 和 $R^{5b}$ 的至少一种情况为 $-CH_3$ 。在一些实施方案中,  $R^{5a}$ 和 $R^{5b}$ 都为 $-CH_3$ 。

[0310] 基团 $R^6$ 和 $R^{10}$

[0311] 如本文通常定义,  $R^6$ 和/或 $R^{10}$ 为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂芳烷基。在一些实施方案中,  $R^6$ 为氢。在一些实施方案中,  $R^{10}$ 为氢。在一些实施方案中,  $R^6$ 为氢且 $R^{10}$ 为氢。在一些实施方案中,  $R^6$ 和 $R^{10}$ 都为非氢基团。在一些实施方案中,  $R^6$ 和 $R^{10}$ 连接的碳为(R)-构型的立体中心。在一些实施方案中,  $R^6$ 和 $R^{10}$ 连接的碳为(S)-构型的立体中心。

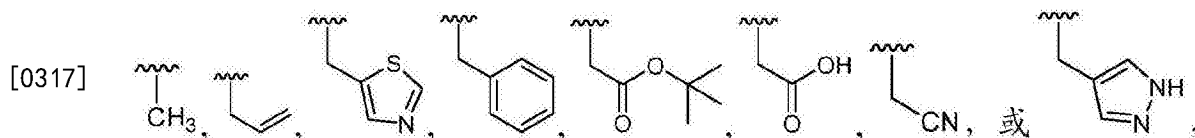
[0312] 在一些实施方案中,  $R^6$ 和 $R^{10}$ 的至少一种情况为任选取代的烷基; 例如, 任选取代的 $C_{1-6}$ 烷基。在一些实施方案中,  $R^6$ 和 $R^{10}$ 的至少一种情况为 $-CH_3$ 。在一些实施方案中,  $R^6$ 和 $R^{10}$ 的至少一种情况为 $-CH_2CN$ 。在一些实施方案中,  $R^6$ 和 $R^{10}$ 的至少一种情况为 $-CH_2C(=O)OR^{32}$ , 其中 $R^{32}$ 为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基。

[0313] 在一些实施方案中,  $R^6$ 和 $R^{10}$ 的至少一种情况为任选取代的烯基, 例如, 任选取代的 $C_{2-6}$ 烯基。在一些实施方案中,  $R^6$ 和 $R^{10}$ 的至少一种情况为任选取代的炔基, 例如, 任选取代的 $C_{2-6}$ 炔基。

[0314] 在一些实施方案中,  $R^6$ 和 $R^{10}$ 的至少一种情况为任选取代的碳环基, 例如, 任选取代的 $C_{3-6}$ 碳环基。在一些实施方案中,  $R^6$ 和 $R^{10}$ 的至少一种情况为任选取代的杂环基, 例如, 任选取代的3-6元杂环基。在一些实施方案中,  $R^6$ 和 $R^{10}$ 的至少一种情况为任选取代的芳基; 例如, 任选取代的苯基。在一些实施方案中,  $R^6$ 和 $R^{10}$ 的至少一种情况为任选取代的芳烷基, 例如, 任选取代的苄基。在一些实施方案中,  $R^6$ 和 $R^{10}$ 的至少一种情况为任选取代的杂芳基, 例如, 任选取代的5-至6-元杂芳基。在一些实施方案中,  $R^6$ 和 $R^{10}$ 的至少一种情况为任选取代的杂芳烷基; 例如, 任选取代的吡啶基烷基、咪唑基烷基、噻唑基烷基、噁唑基烷基、吡啶基烷基、嘧啶基烷基、或吡嗪基烷基。

[0315] 在一些实施方案中,  $R^6$ 和 $R^{10}$ 的至少一种情况为卤素, 例如, 氟、溴、氯、或碘。在一些实施方案中,  $R^6$ 为氟。在一些实施方案中,  $R^{10}$ 为氟。在一些实施方案中,  $R^6$ 为氟, 且 $R^{10}$ 为甲基。在一些实施方案中,  $R^6$ 为甲基, 且 $R^{10}$ 为氟。

[0316] 在一些实施方案中,  $R^6$  为:



[0318] 且  $R^{10}$  为氢或氟。

[0319] 基团  $R^7$

[0320] 如本文通常定义,  $R^7$  为氢、卤素、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、或任选取代的杂芳基。在一些实施方案中,  $R^7$  为氢。然而, 在一些实施方案中,  $R^7$  为非氢基团, 且  $R^7$  连接的碳为 (R)-构型的立体中心。在一些实施方案中,  $R^7$  为非氢基团, 且  $R^7$  连接的碳为 (S)-构型的立体中心。

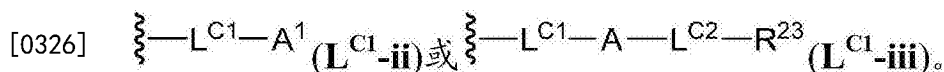
[0321] 在一些实施方案中,  $R^7$  为任选取代的烷基, 例如, 任选取代的  $C_{1-6}$  烷基任选取代的  $C_{1-2}$  烷基、任选取代的  $C_{2-3}$  烷基、任选取代的  $C_{3-4}$  烷基、任选取代的  $C_{4-5}$  烷基、或任选取代的  $C_{5-6}$  烷基。在一些实施方案中,  $R^7$  为  $-CH_3$  或  $-CH_2CH_3$ 。

[0322] 基团  $R^8$

[0323] 如本文通常定义,  $R^8$  为氢、卤素、或任选取代的  $C_1-C_6$  烷基。在一些实施方案中,  $R^8$  为氢。在一些实施方案中,  $R^8$  为任选取代的烷基, 例如, 任选取代的  $C_{1-6}$  烷基、任选取代的  $C_{1-2}$  烷基、任选取代的  $C_{2-3}$  烷基、任选取代的  $C_{3-4}$  烷基、任选取代的  $C_{4-5}$  烷基、或任选取代的  $C_{5-6}$  烷基。在一些实施方案中,  $R^8$  为  $-CH_3$  或  $-CH_2CH_3$ 。在一些实施方案中,  $R^8$  为卤素, 例如, 氟、溴、氯、或碘。

[0324] 基团  $R^{14}$

[0325] 如本文通常定义,  $R^{14}$  为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、氮保护基, 或为下式:



[0327] 在一些实施方案中, 式 (L<sup>C1-ii</sup>) 的基团为, (L<sup>C1-iii</sup>) 的基团的前体。基团  $R^{14}$  的转化已详细描述于 PCT 公开 W02014/165792, 其以其整体在此引入作为参考。本发明包括 W02014/165792 中描述的  $R^{14}$ 、 $L^{C1}$ 、 $L^{C2}$ 、 $A$ 、 $A^1$  和  $R^{23}$  的所有可能的实施方案。

[0328] 在一些实施方案中,  $R^{14}$  为氢。在一些实施方案中,  $R^{14}$  为任选取代的烷基, 例如, 任选取代的  $C_{1-6}$  烷基、任选取代的  $C_{1-2}$  烷基、任选取代的  $C_{2-3}$  烷基、任选取代的  $C_{3-4}$  烷基、任选取代的  $C_{4-5}$  烷基、或任选取代的  $C_{5-6}$  烷基。在一些实施方案中,  $R^{14}$  为  $-CH_3$  或  $-CH_2CH_3$ 。

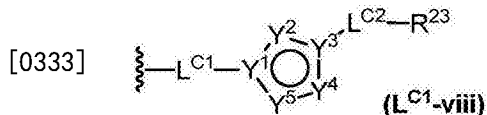
[0329] 在一些实施方案中,  $R^{14}$  为任选取代的烯基, 例如, 任选取代的  $C_{2-6}$  烯基、任选取代的  $C_{2-3}$  烯基、任选取代的  $C_{3-4}$  烯基、任选取代的  $C_{4-5}$  烯基、或任选取代的  $C_{5-6}$  烯基。在一些实施方案中,  $R^{14}$  为乙烯基、烯丙基或异戊二烯基。在一些实施方案中,  $R^{14}$  为任选取代的炔基, 例如, 任选取代的  $C_{2-6}$  炔基、任选取代的  $C_{2-3}$  炔基、任选取代的  $C_{3-4}$  炔基、任选取代的  $C_{4-5}$  炔基、或任选取代的  $C_{5-6}$  炔基。

[0330] 在一些实施方案中,  $R^{14}$  为任选取代的碳环基, 例如, 任选取代的  $C_{3-6}$  碳环基、任选取代的  $C_{3-4}$  碳环基、任选取代的  $C_{4-5}$  碳环基、或任选取代的  $C_{5-6}$  碳环基。在一些实施方案中,  $R^{14}$  为任选取代的杂环基, 例如, 任选取代的 3-6 元杂环基。在一些实施方案中,  $R^{14}$  为任选取代的芳

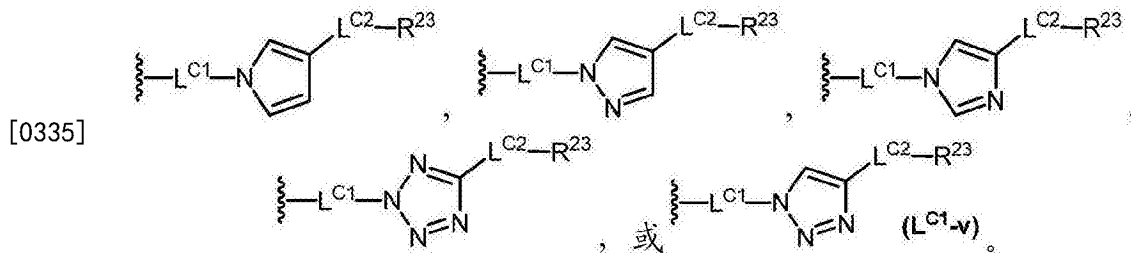
基;例如,任选取代的苯基。在一些实施方案中, $R^{14}$ 为任选取代的杂芳基,例如,任选取代的5-至6-元杂芳基。

[0331] 基团A

[0332] 在一些实施方案中,A为任选取代的杂芳基,例如,5-至6-元任选取代的杂芳基。在一些实施方案中,其中A为5-元杂芳基, $R^{14}$ 为式(L<sup>C1-viii</sup>):



[0334] 其中Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>、Y<sup>4</sup>和Y<sup>5</sup>的每种情况独立地为CR<sup>Y</sup>、O、S、N、或NR<sup>Y</sup>,其中R<sup>Y</sup>为氢或任选取代的烷基。在一些实施方案中,其中A为5-元杂芳基, $R^{14}$ 为下式:



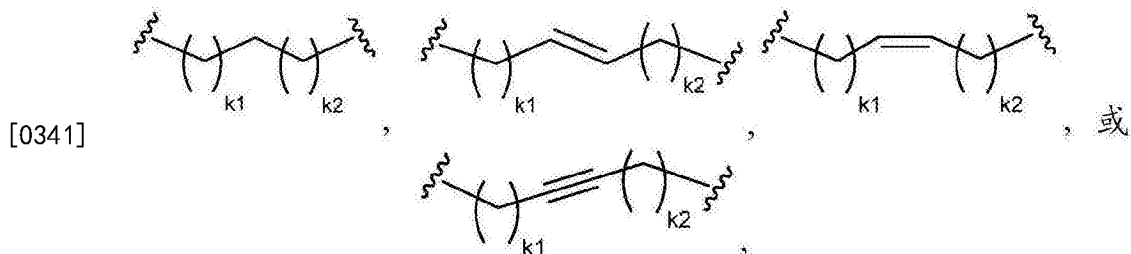
[0336] 基团L<sup>C1</sup>和L<sup>C2</sup>

[0337] 如本文通常定义,L<sup>C1</sup>和L<sup>C2</sup>的每种情况独立地为键、或选自以下的连接基:任选取代的亚烷基、任选取代的亚烯基、任选取代的亚炔基;任选取代的亚杂烷基、任选取代的亚杂烯基、任选取代的亚杂炔基,及其组合。

[0338] 在一些实施方案中,L<sup>C1</sup>为键。通常理解如果L<sup>C1</sup>为键,则基团-LG、-A<sup>1</sup>、或-A-L<sup>C2</sup>-R<sup>23</sup>,如本文所述,直接连接至母体部分,例如,大环内酯或中间体化合物。而且,在一些实施方案中,L<sup>C2</sup>为键。通常理解如果L<sup>C2</sup>为键,则基团R<sup>23</sup>直接连接至A,如本文所述。

[0339] 在一些实施方案中,L<sup>C1</sup>和L<sup>C2</sup>各自任选和独立地为包括任选取代的亚烷基的至少一种情况的连接基,例如,取代或未取代的C<sub>1-6</sub>亚烷基。在一些实施方案中,L<sup>C1</sup>和L<sup>C2</sup>各自任选和独立地为式-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-的亚烷基连接基,其中n为1、2、3、4、5、6、7、8、9、或10。在一些实施方案中,L<sup>C1</sup>和L<sup>C2</sup>各自任选和独立地为包括取代或未取代的亚烯基的至少一种情况的连接基,例如,取代或未取代的C<sub>2-6</sub>亚烯基。在一些实施方案中,L<sup>C1</sup>和L<sup>C2</sup>各自任选和独立地为包括取代或未取代的亚炔基的至少一种情况的连接基,例如,取代或未取代的C<sub>2-6</sub>亚炔基。

[0340] 在一些实施方案中,L<sup>C1</sup>为:



[0342] 其中k1和k2各自独立地为0、1、2、3或4。

[0343] 在一些实施方案中,L<sup>C1</sup>为:

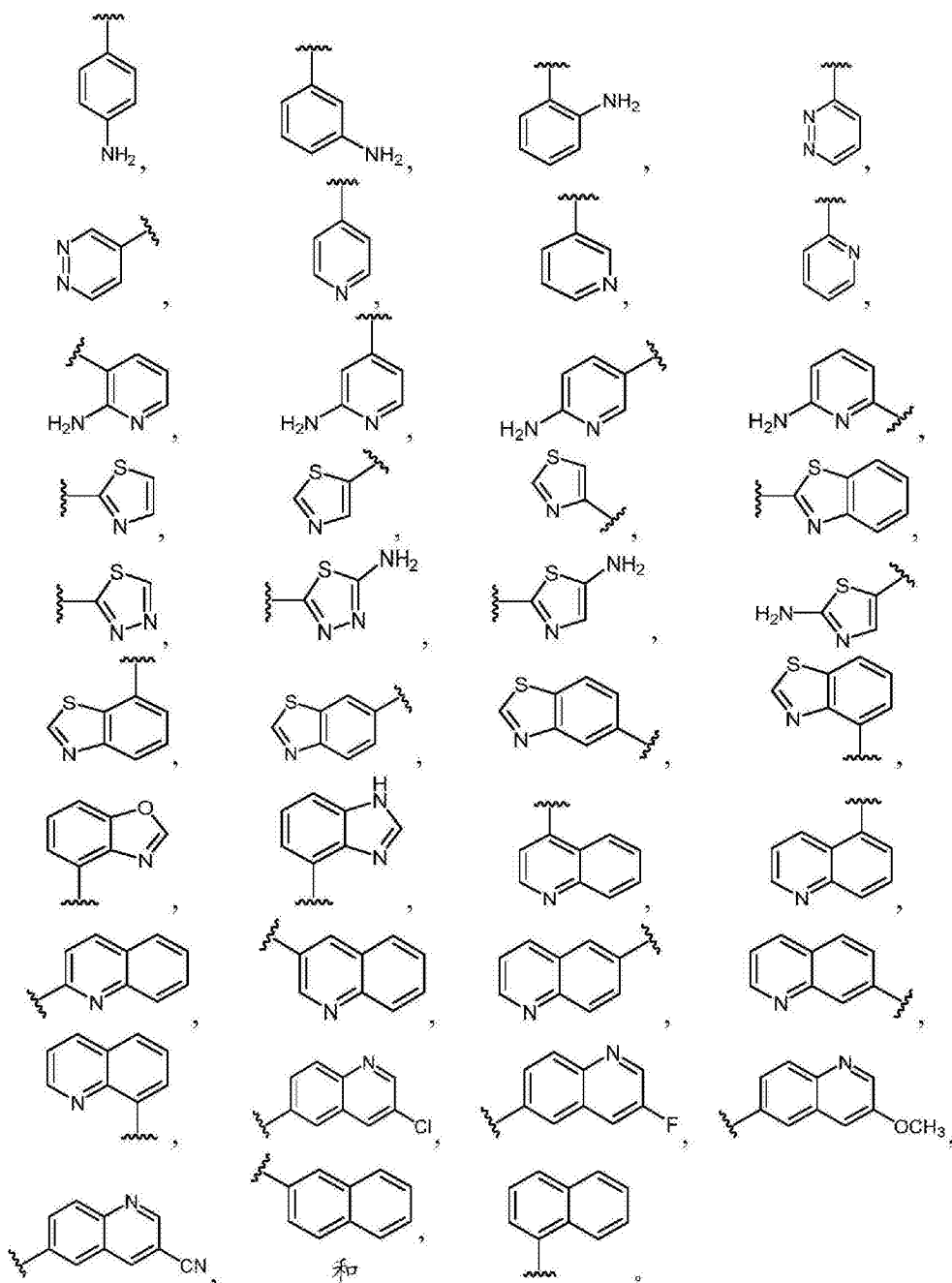


[0345] 基团 $R^{23}$

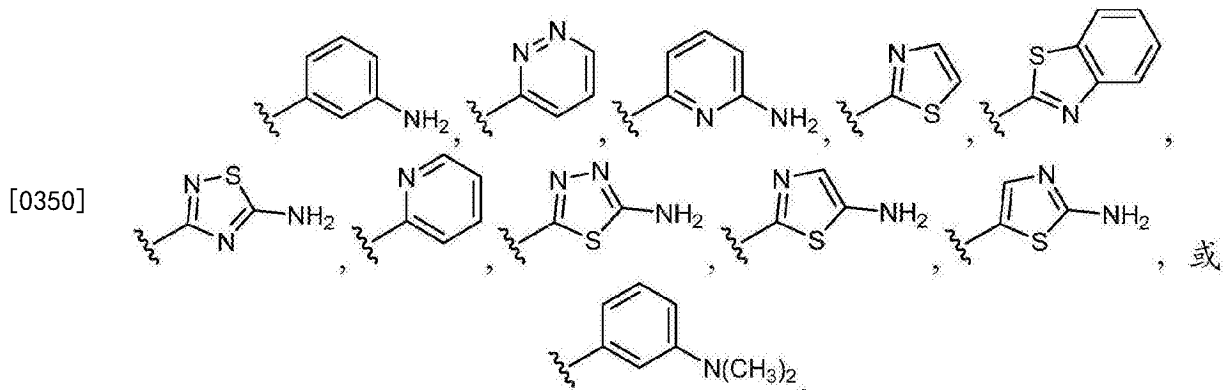
[0346] 如本文通常定义,各个 $R^{23}$ 独立地为任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、或任选取代的杂芳基。在一些实施方案中, $R^{23}$ 为任选取代的碳环基,例如,任选取代的 $C_{3-6}$ 碳环基。在一些实施方案中, $R^{23}$ 为任选取代的杂环基,例如,任选取代的3-6元杂环基。在一些实施方案中, $R^{23}$ 为任选取代的芳基,例如,任选取代的单环芳基、任选取代的5,6-稠合双环芳基、或任选取代的6,6-稠合芳基。在一些实施方案中, $R^{23}$ 为任选取代的苯基。在一些实施方案中, $R^{23}$ 为任选取代的萘基。在一些实施方案中, $R^{23}$ 为任选取代的杂芳基,例如,任选取代的单环杂芳基或任选取代的双环杂芳基,例如,任选取代的5-6元杂芳基、任选取代的5,6稠合-双环杂芳基、或任选取代的6,6稠合-双环杂芳基。在一些实施方案中, $R^{23}$ 为氨基取代的芳基,例如,氨基苯基,或氨基取代的杂芳基,例如,氨基噻唑、或氨基二噻唑。

[0347] 在一些实施方案中, $R^{23}$ 选自以下芳基或杂芳基环系的任一个:

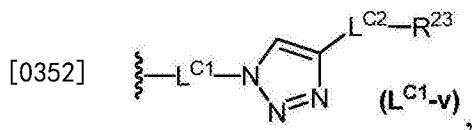
[0348]



[0349] 在一些实施方案中,  $R^{23}$  为:



[0351] 在一些实施方案中,  $R^{14}$  为式 ( $L^{C1-v}$ ):



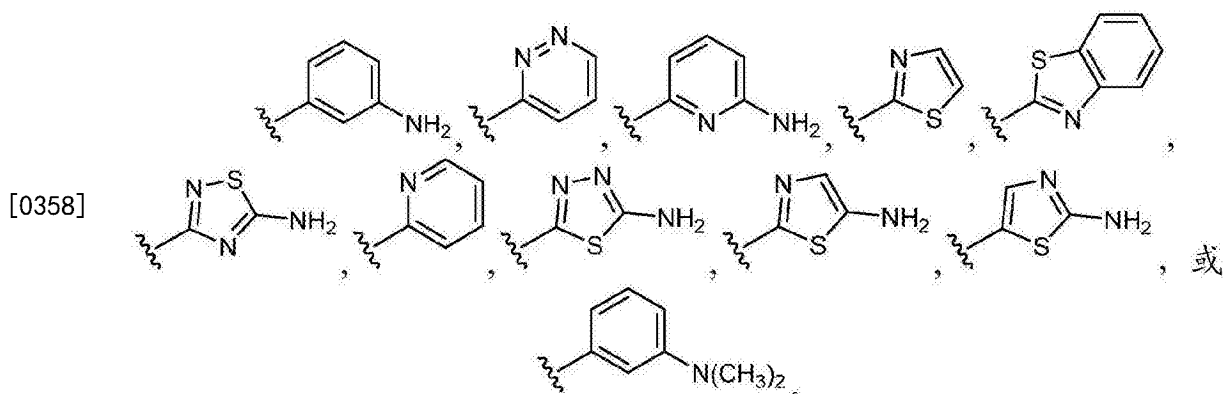
[0353] 其中:

[0354]  $L^{C1}$  为:

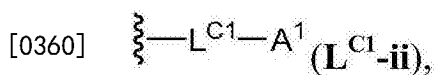


[0356]  $L^{C2}$  为键; 且

[0357]  $R^{23}$  为:



[0359] 在一些实施方案中,  $R^{14}$  为式 ( $L^{C1-ii}$ ):



[0361] 其中  $A^1$  为  $-N_3$  且  $L^{C1}$  为下式:

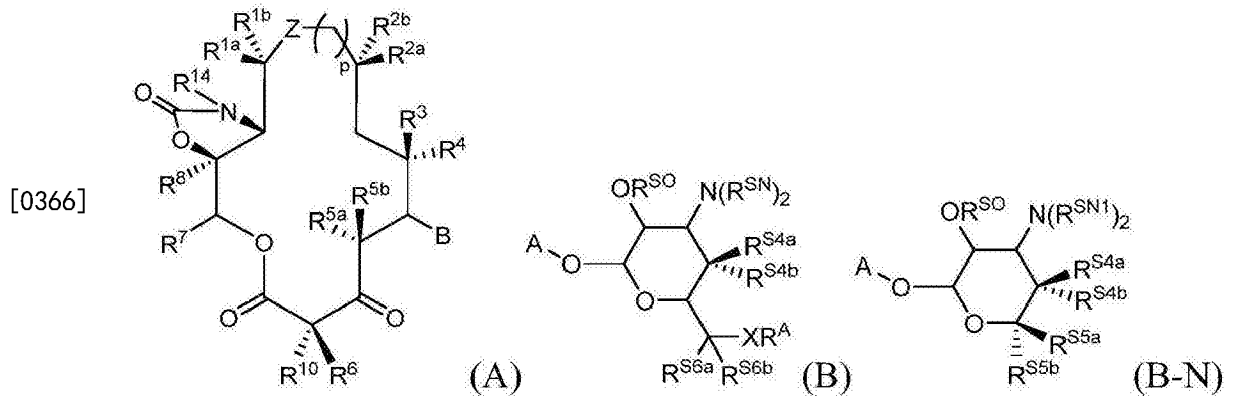


[0363] 示例性大环内酯和糖

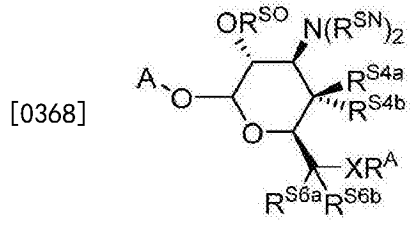
[0364] 式 (I) 的化合物包括大环内酯单元和糖单元。该大环内酯单元可描述为片段 (A), 且糖单元描述为片段 (B), 如下所述。单元 (A) 和单元 (B) 之间的连接点在单元 (A) 中用“B”表示, 在单元 (B) 中用“A”表示, 即糖单元通过单一碳-氧键连接到大环内酯的 C5 位置。

[0365] 式 (I-N) 的化合物还包含大环内酯单元和糖单元; 大环内酯单元可以描述为片段

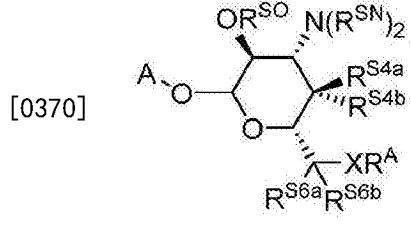
(A), 糖单元描述为片段 (B-N), 如下所述。单元 (A) 和单元 (B-N) 之间的连接点在单元 (A) 中用“B”表示, 在单元 (B-N) 中用“A”表示, 即糖单元通过单一碳-氧键连接到大环内酯的 C5 位置。



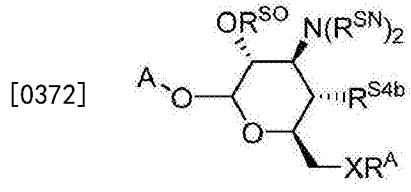
[0367] 在一些实施方案中, 所述糖单元 (B) 为下式:



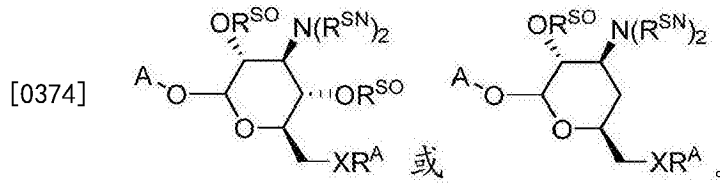
[0369] 在一些实施方案中, 所述糖单元 (B) 为下式:



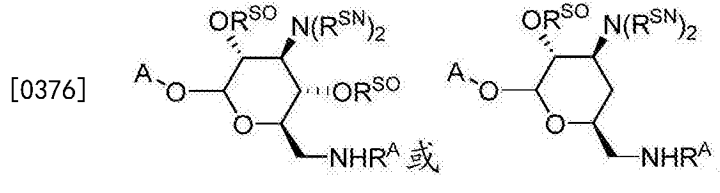
[0371] 在一些实施方案中, 所述糖单元 (B) 为下式:



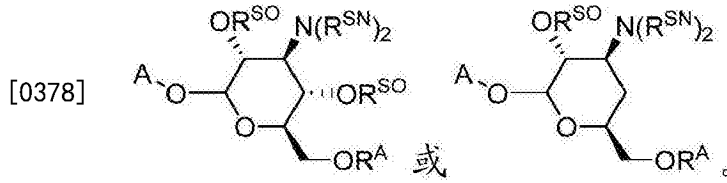
[0373] 在一些实施方案中, 所述糖单元 (B) 为下式:



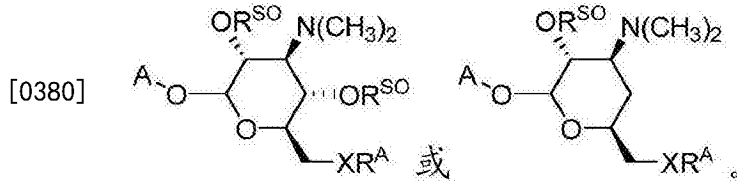
[0375] 在一些实施方案中, 所述糖单元 (B) 为下式:



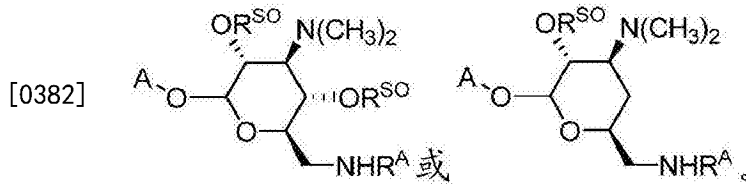
[0377] 在一些实施方案中,所述糖单元(B)为下式:



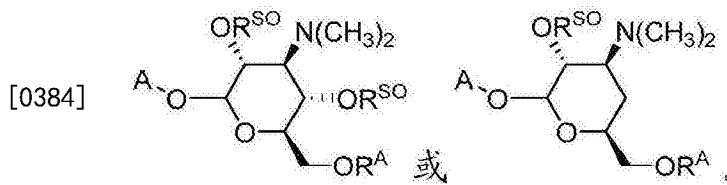
[0379] 在一些实施方案中,所述糖单元(B)为下式:



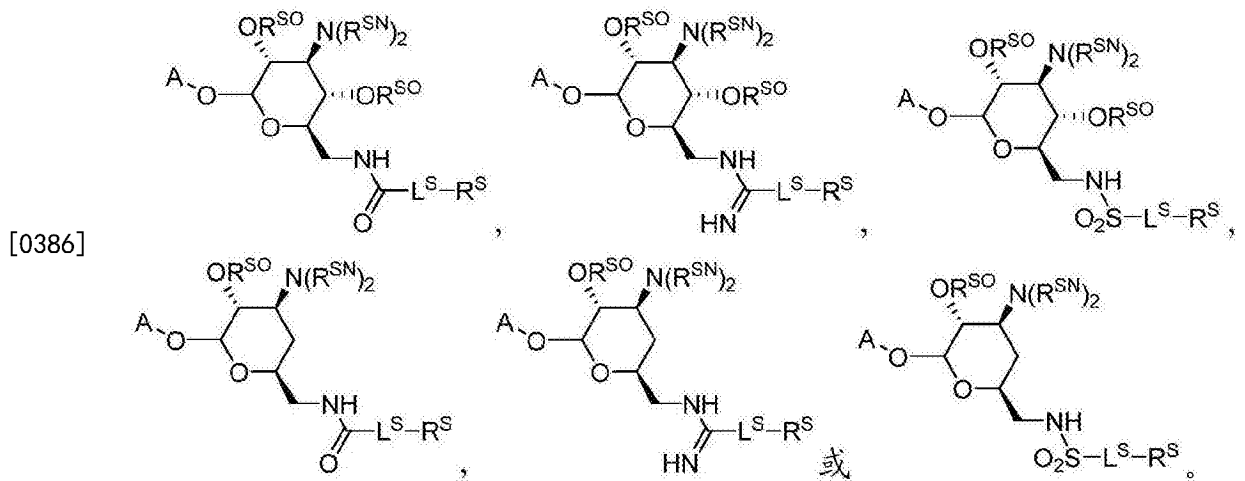
[0381] 在一些实施方案中,所述糖单元(B)为下式:



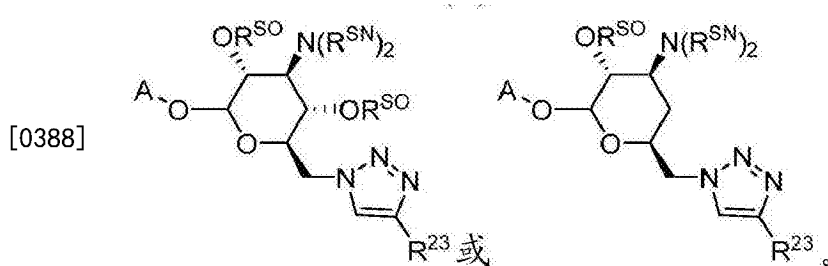
[0383] 在一些实施方案中,所述糖单元(B)为下式:



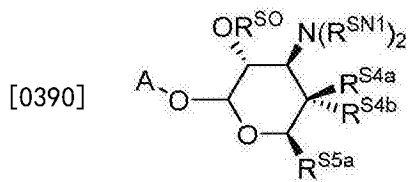
[0385] 在一些实施方案中,所述糖单元(B)为下式:



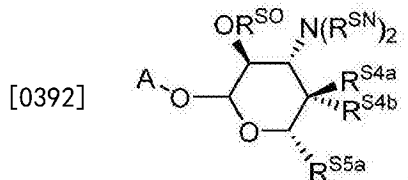
[0387] 在一些实施方案中,所述糖单元(B)为下式:



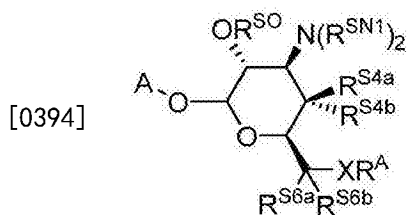
[0389] 在一些实施方案中,所述糖单元 (B-N) 为下式:



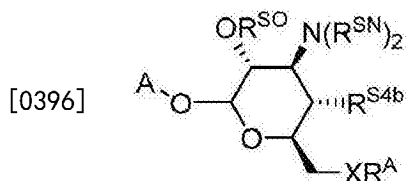
[0391] 在一些实施方案中,所述糖单元 (B-N) 为下式:



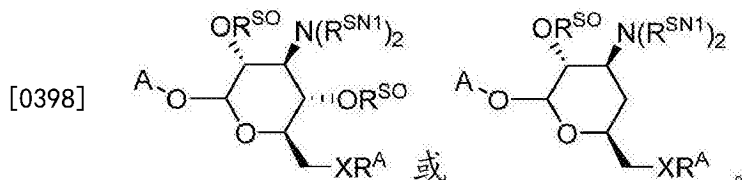
[0393] 在一些实施方案中,所述糖单元 (B-N) 为下式:



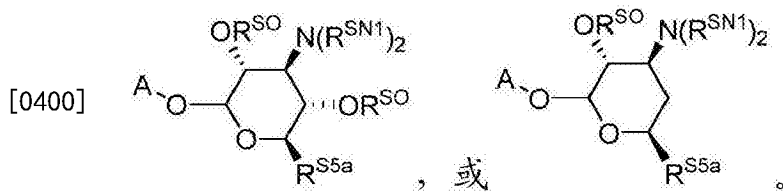
[0395] 在一些实施方案中,所述糖单元 (B-N) 为下式:



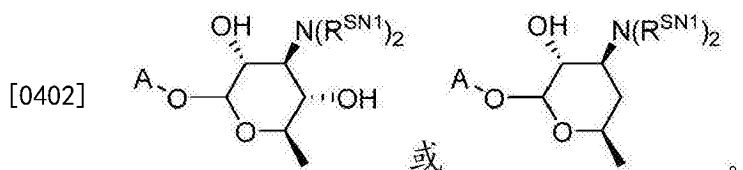
[0397] 在一些实施方案中,所述糖单元 (B-N) 为下式:



[0399] 在一些实施方案中,所述糖单元 (B-N) 为下式:



[0401] 在一些实施方案中,所述糖单元 (B-N) 为下式:

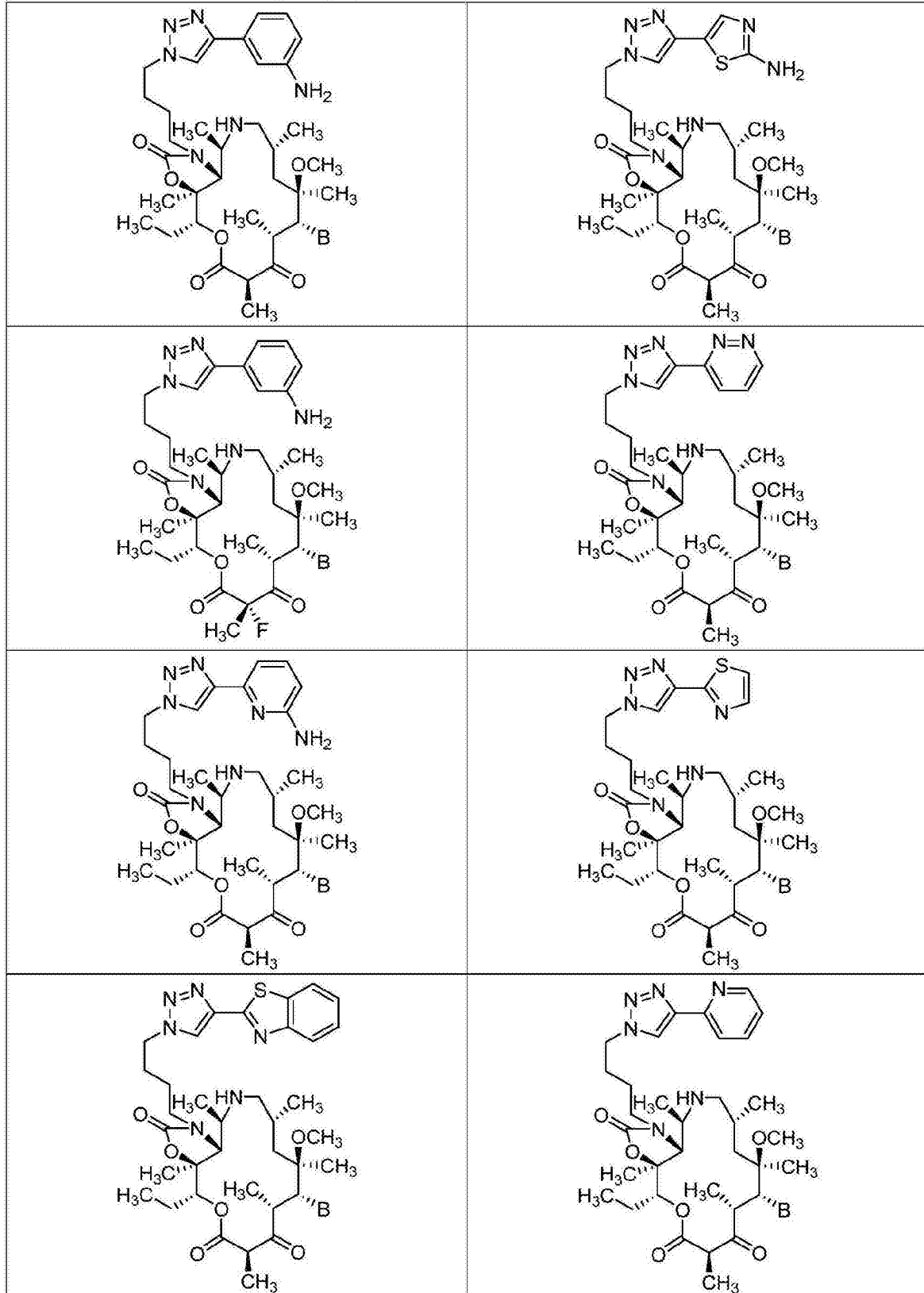


[0403] 大环内酯单元 (A) 和糖单元 (B) 的示例性片段单元分别描述于表1A和1B。大环内酯单元 (B-N) 的示例性片段单元描述于表1B-N。在一些实施方案中,式 (I) 的化合物包括选自

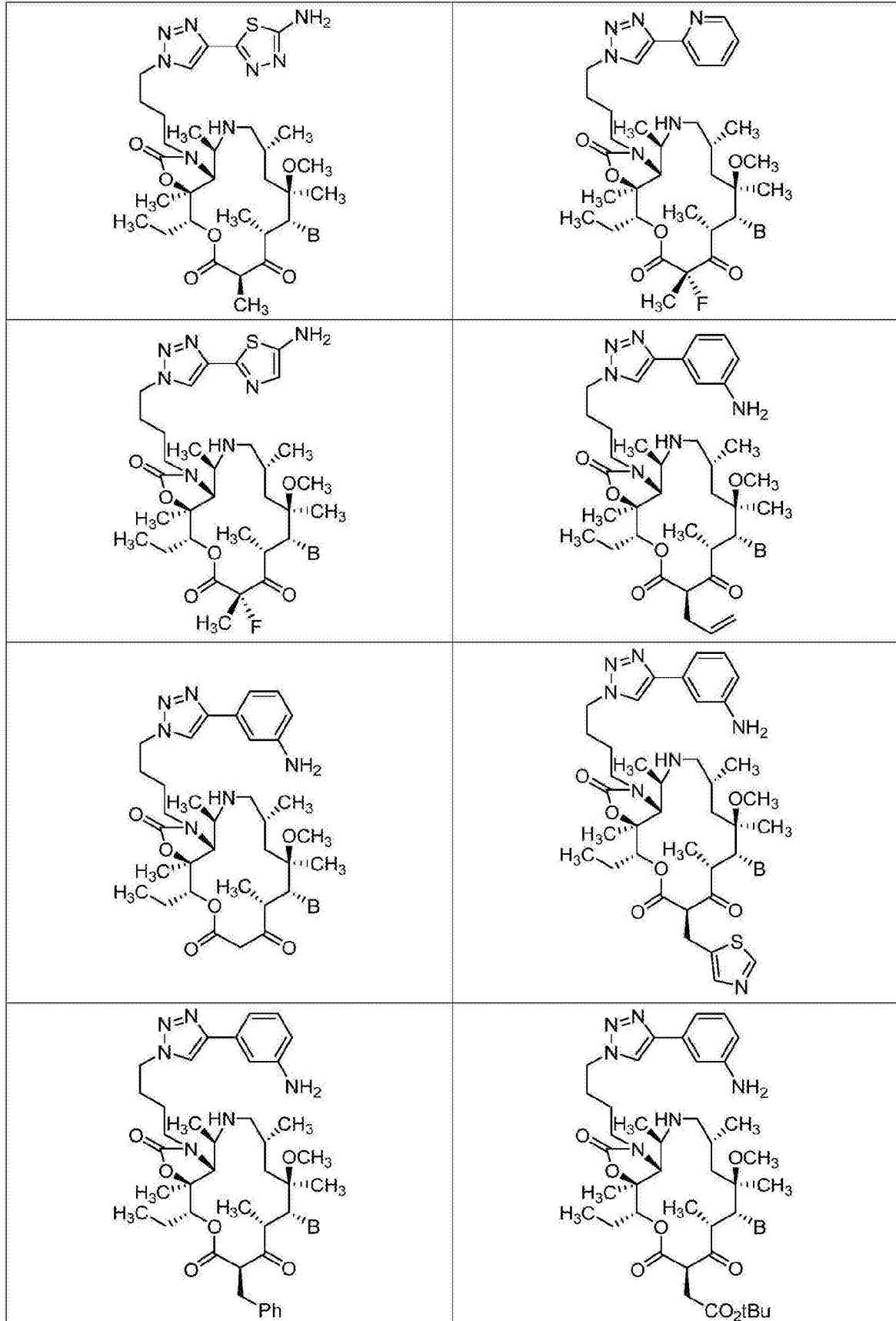
表1A的大环内酯单元(A)。在一些实施方案中,式(I)的化合物包括选自表1B的糖单元(B)。在一些实施方案中,式(I)的化合物包括选自表1A的大环内酯单元,和选自表1B的糖单元。在一些实施方案中,式(I-N)的化合物包括选自表1A的大环内酯单元(A)。在一些实施方案中,式(I-N)的化合物包括选自表1B-N的糖单元(B-N)。在一些实施方案中,式(I-N)的化合物包括选自表1A的大环内酯单元,和选自表1B-N的糖单元。本发明考虑了表1A和1B中列出的大环内酯和糖单元的所有可能的组合,但是大环内酯单元和糖单元都不以任何方式限于表1A和1B中列出的那些。本发明还考虑了表1A和1B-N中列出的大环内酯和糖单元的所有可能的组合,但是大环内酯单元和糖单元都不以任何方式限于表1A和1B-N中列出的那些。在一些实施方案中,大环内酯是表E1中列出的化合物。在其它具体实施方案中,大环内酯是表E1-N中列出的化合物。

[0404] 表1A. 大环内酯单元(A)的实例。

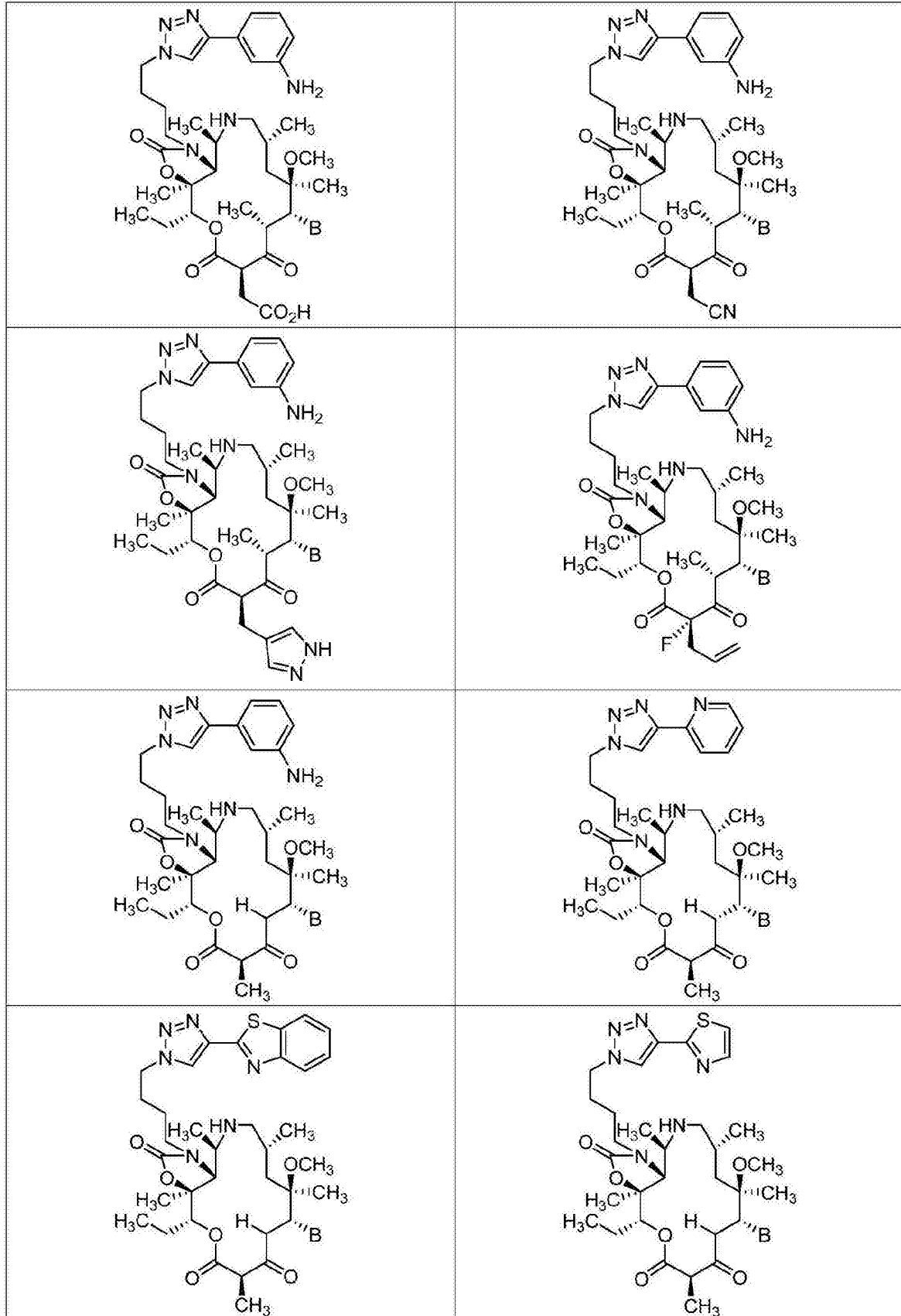
[0405]



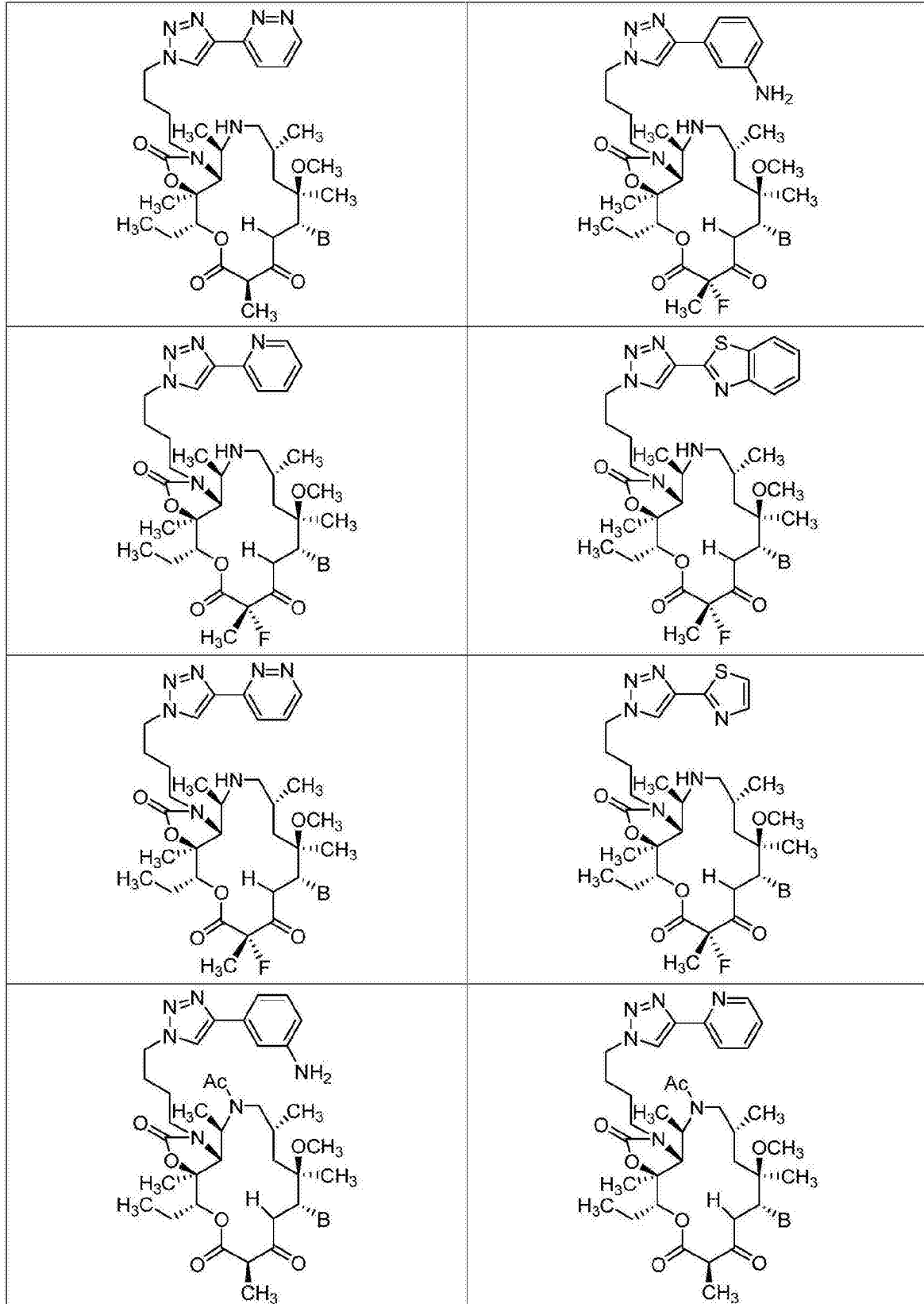
[0406]



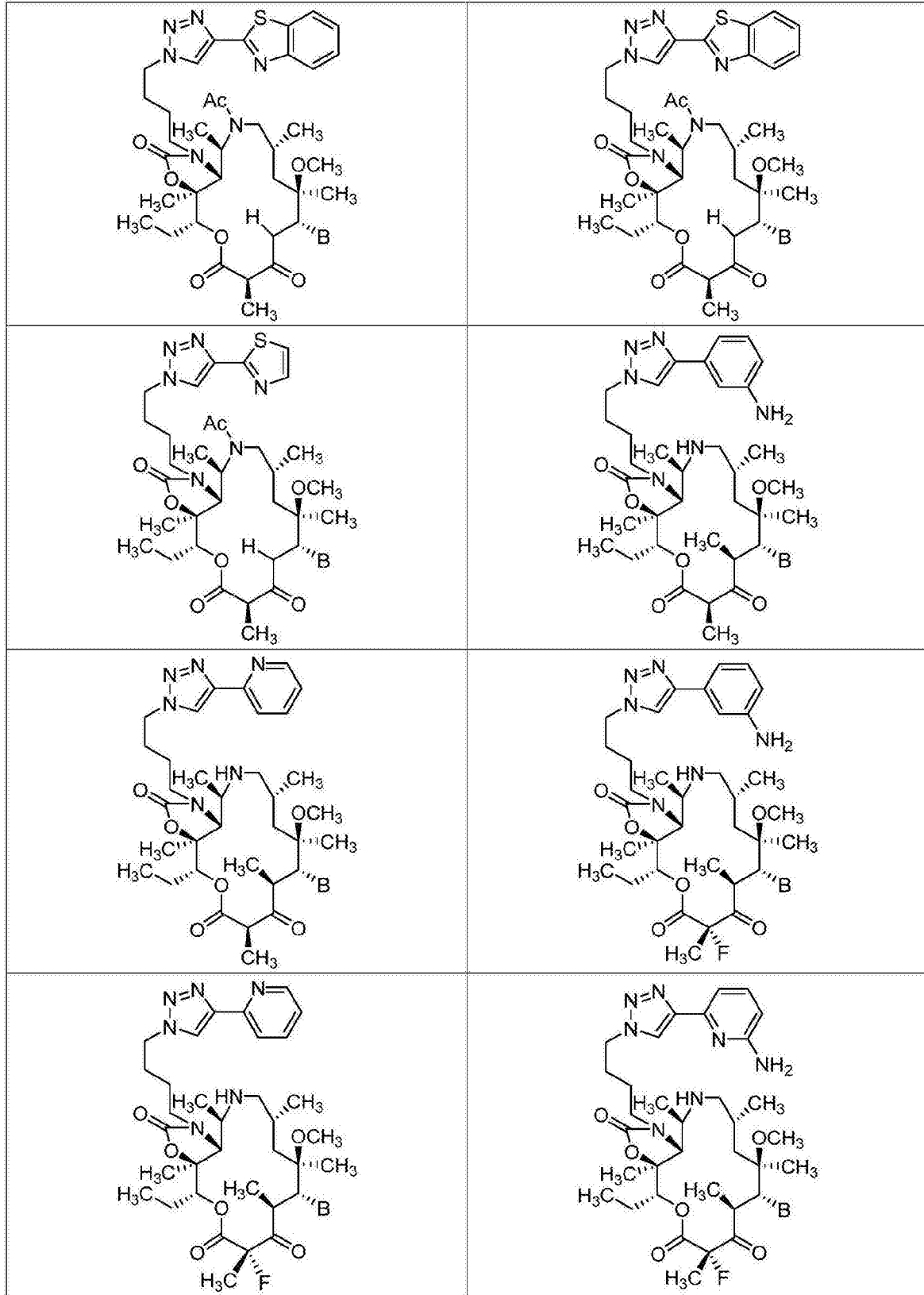
[0407]



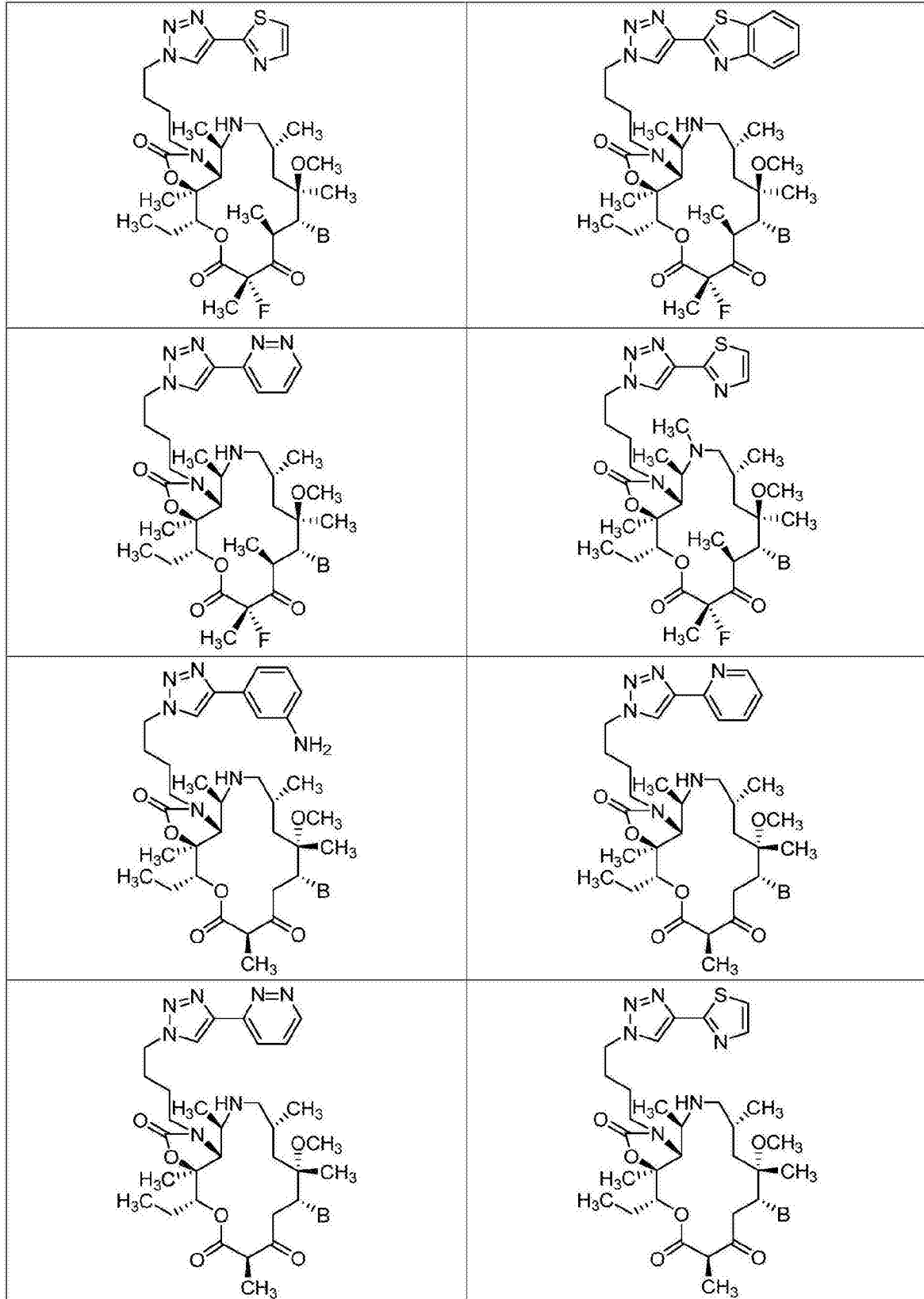
[0408]



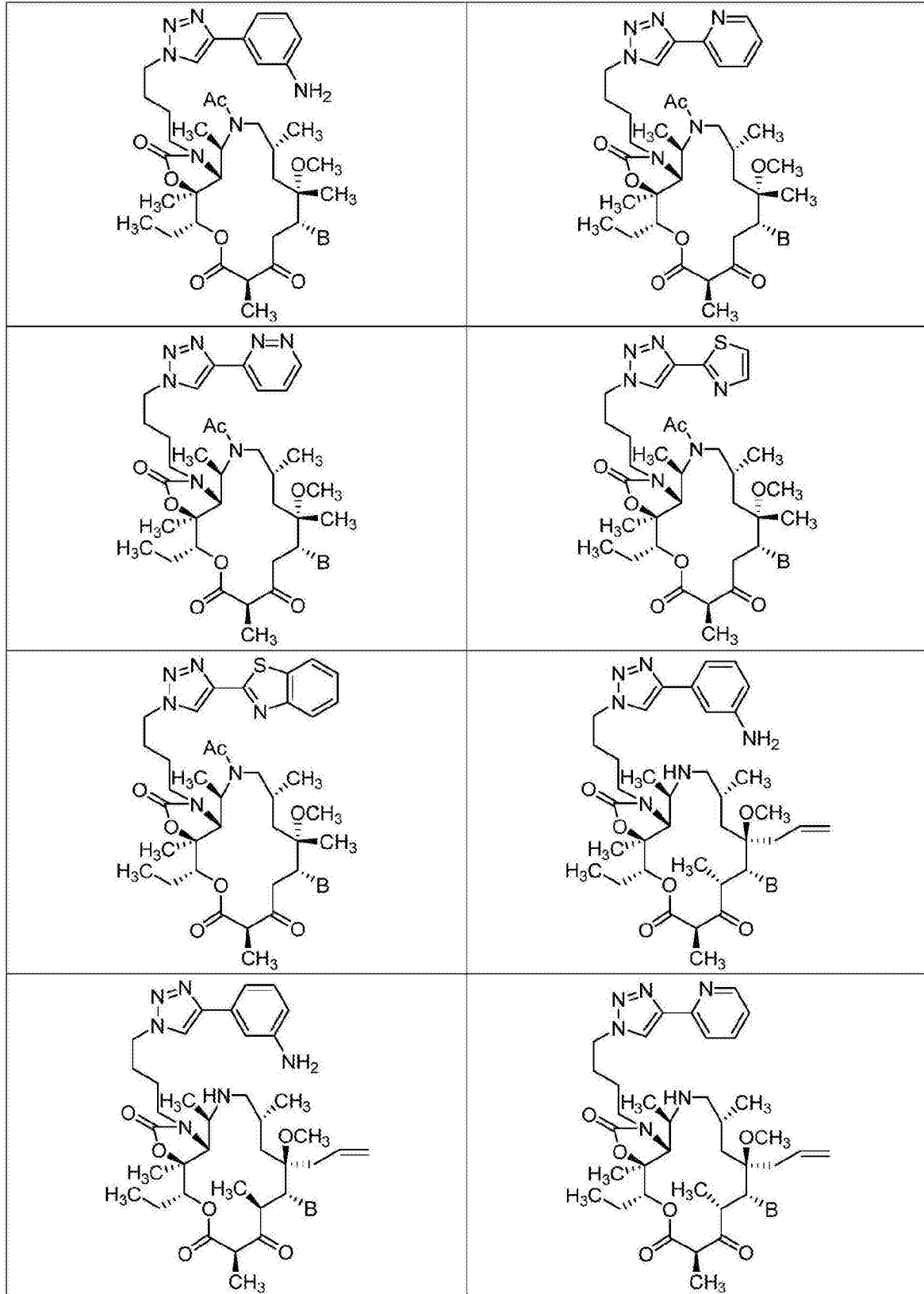
[0409]



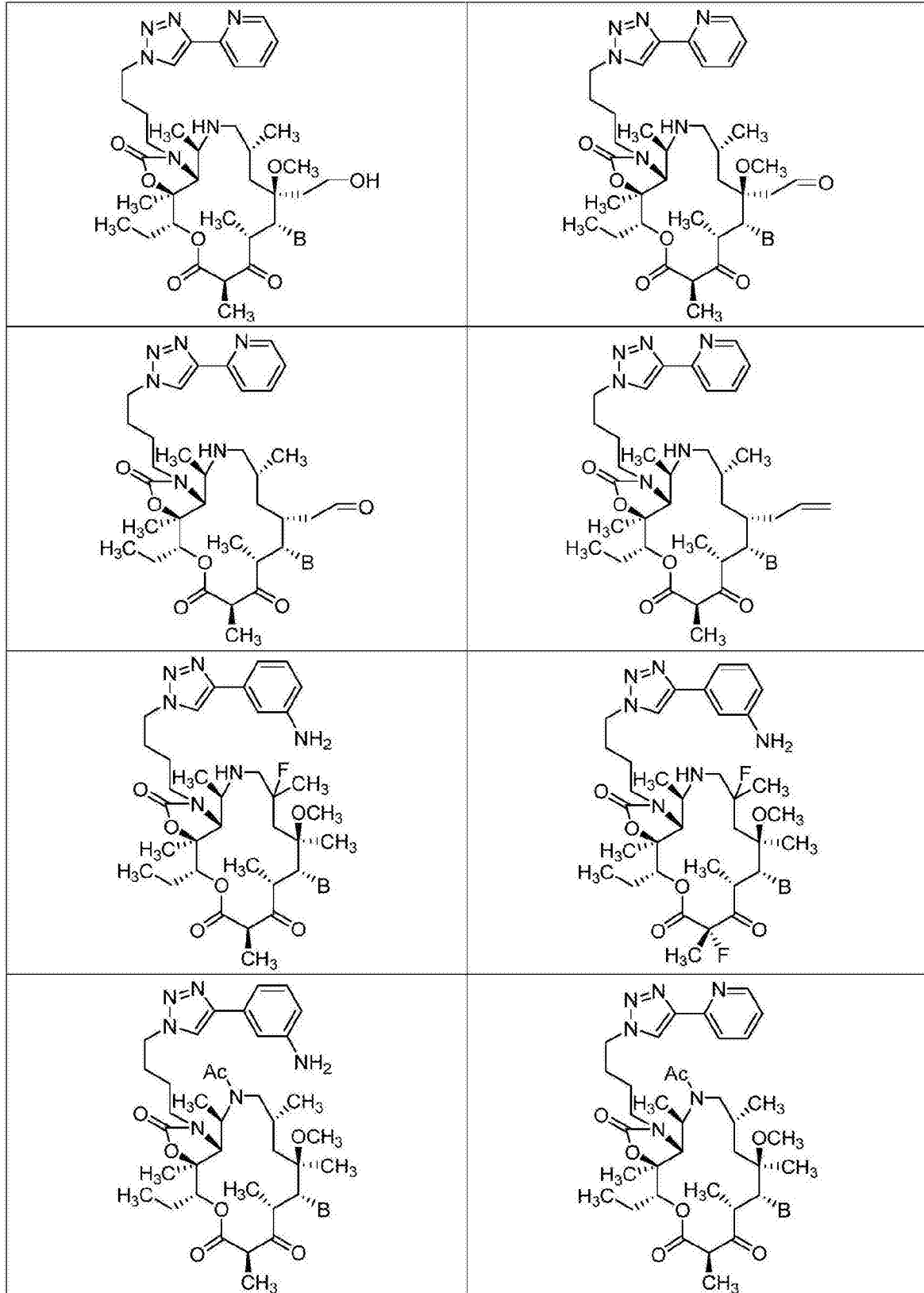
[0410]



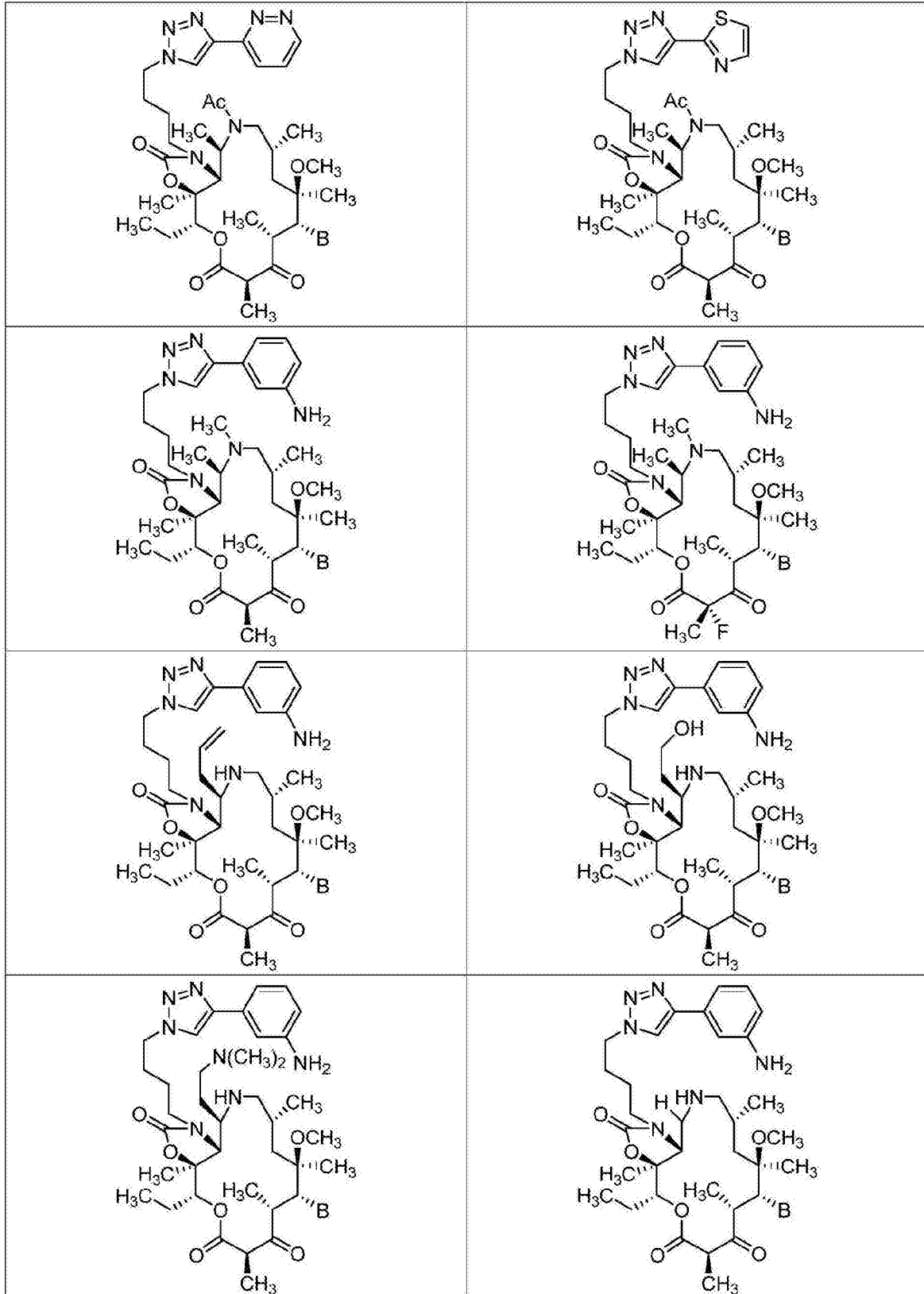
[0411]



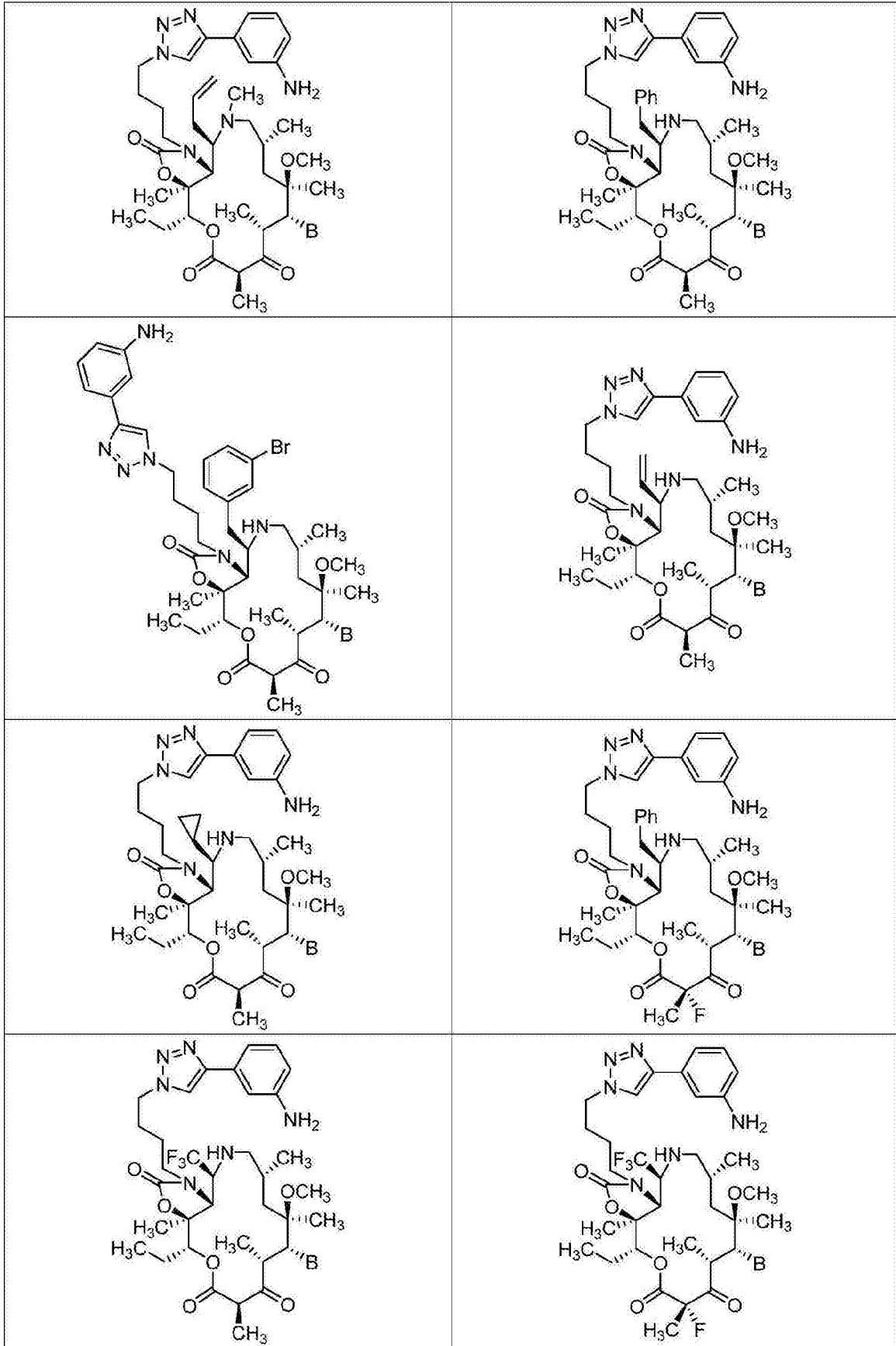
[0412]



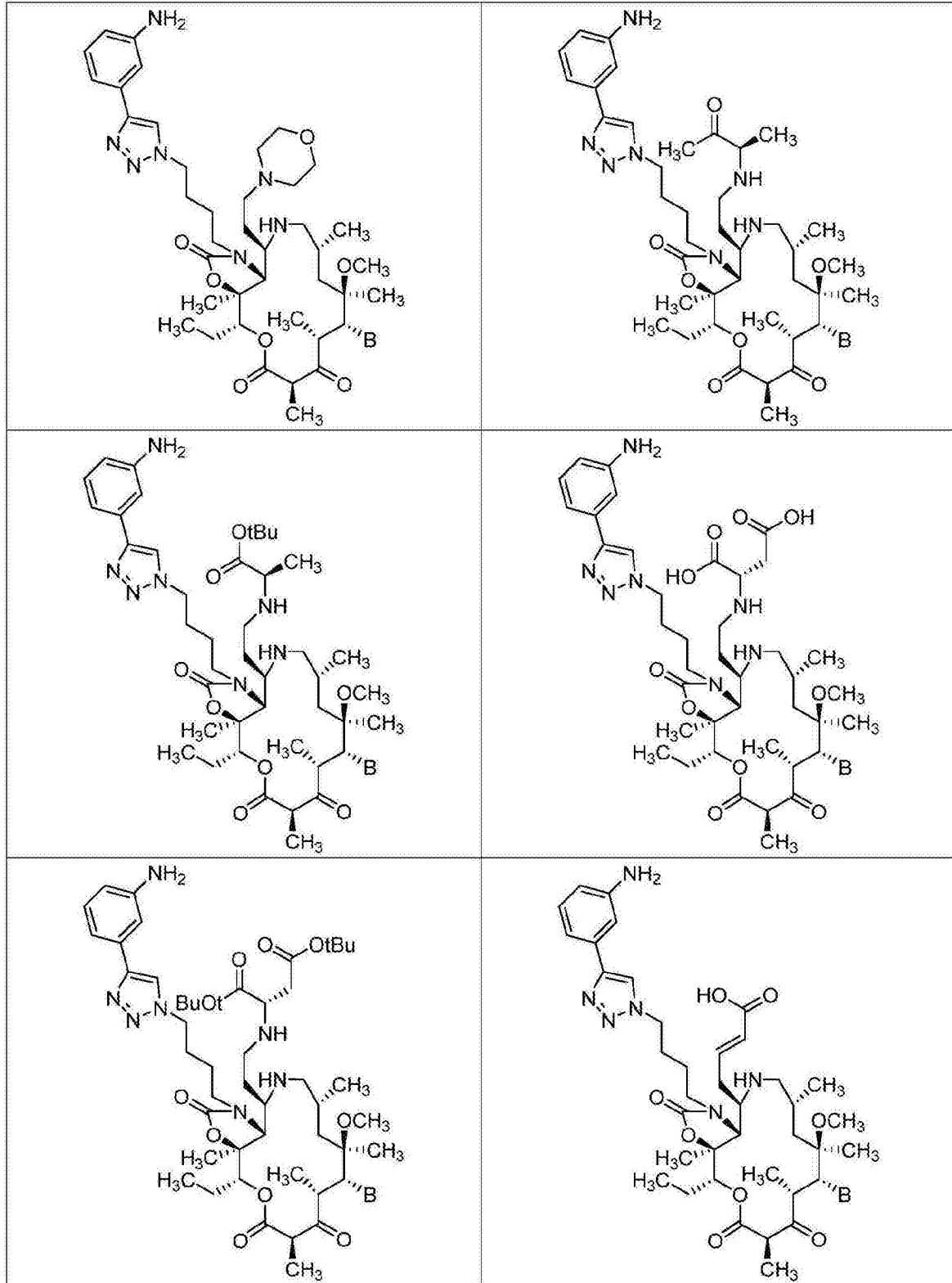
[0413]



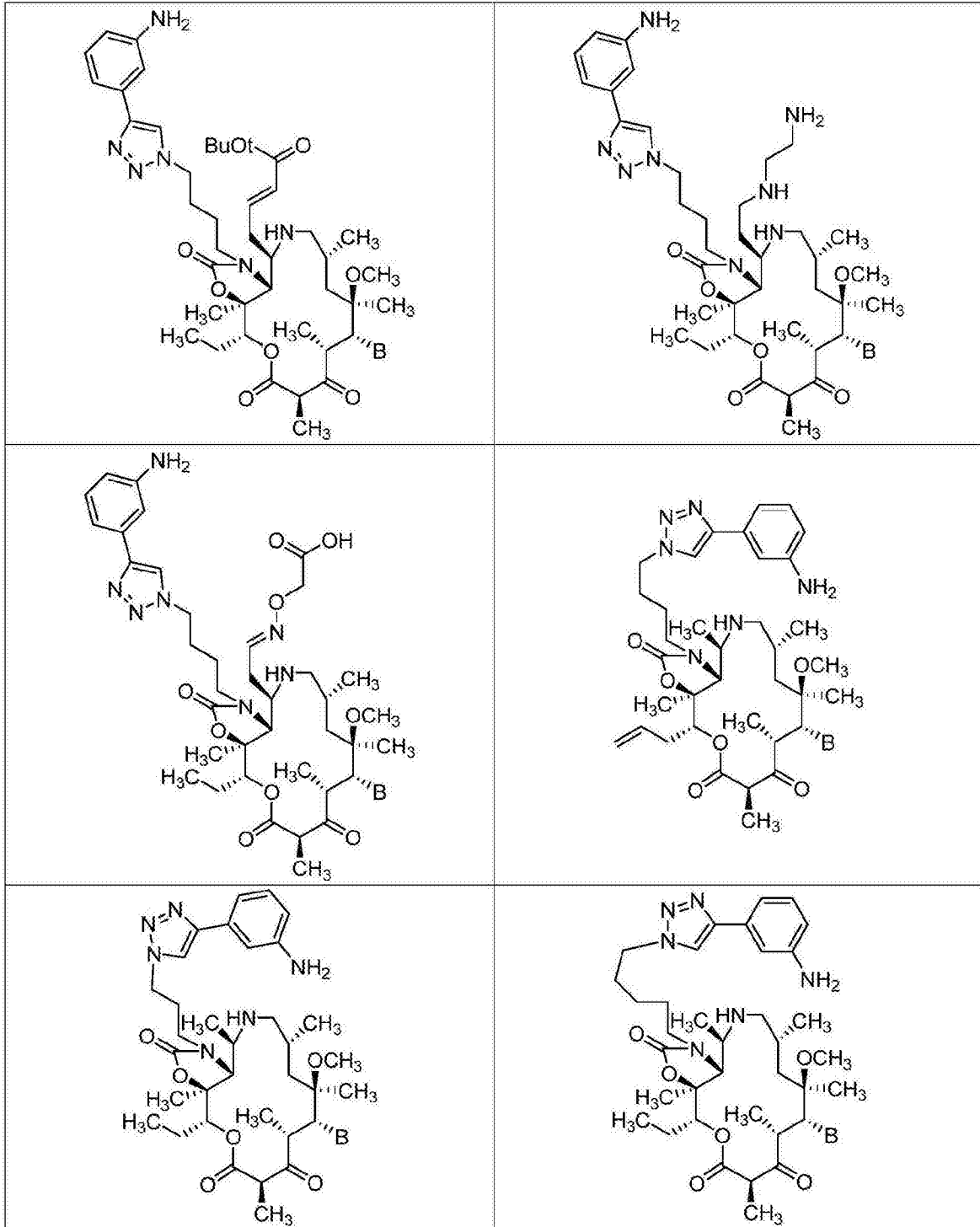
[0414]



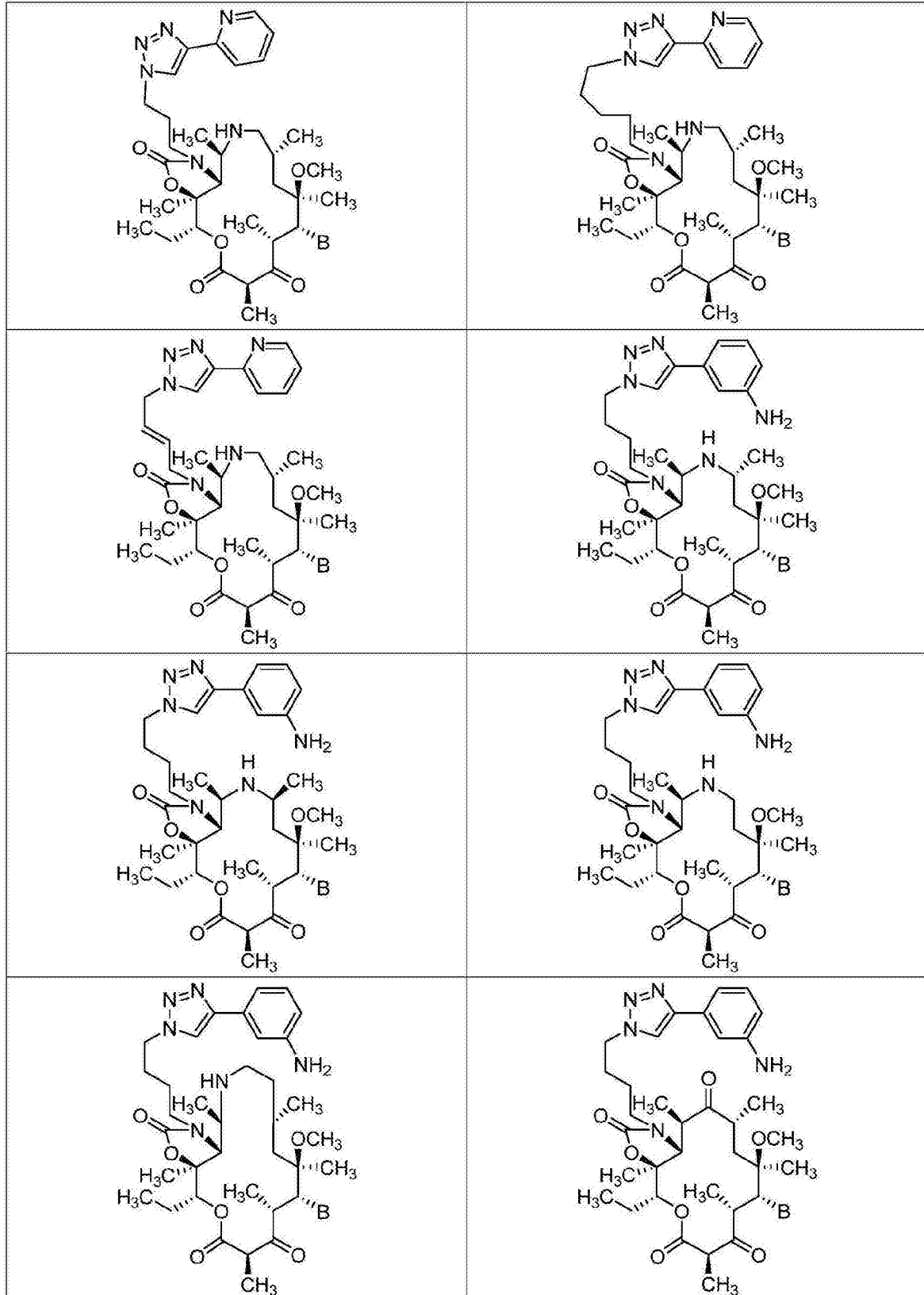
[0415]



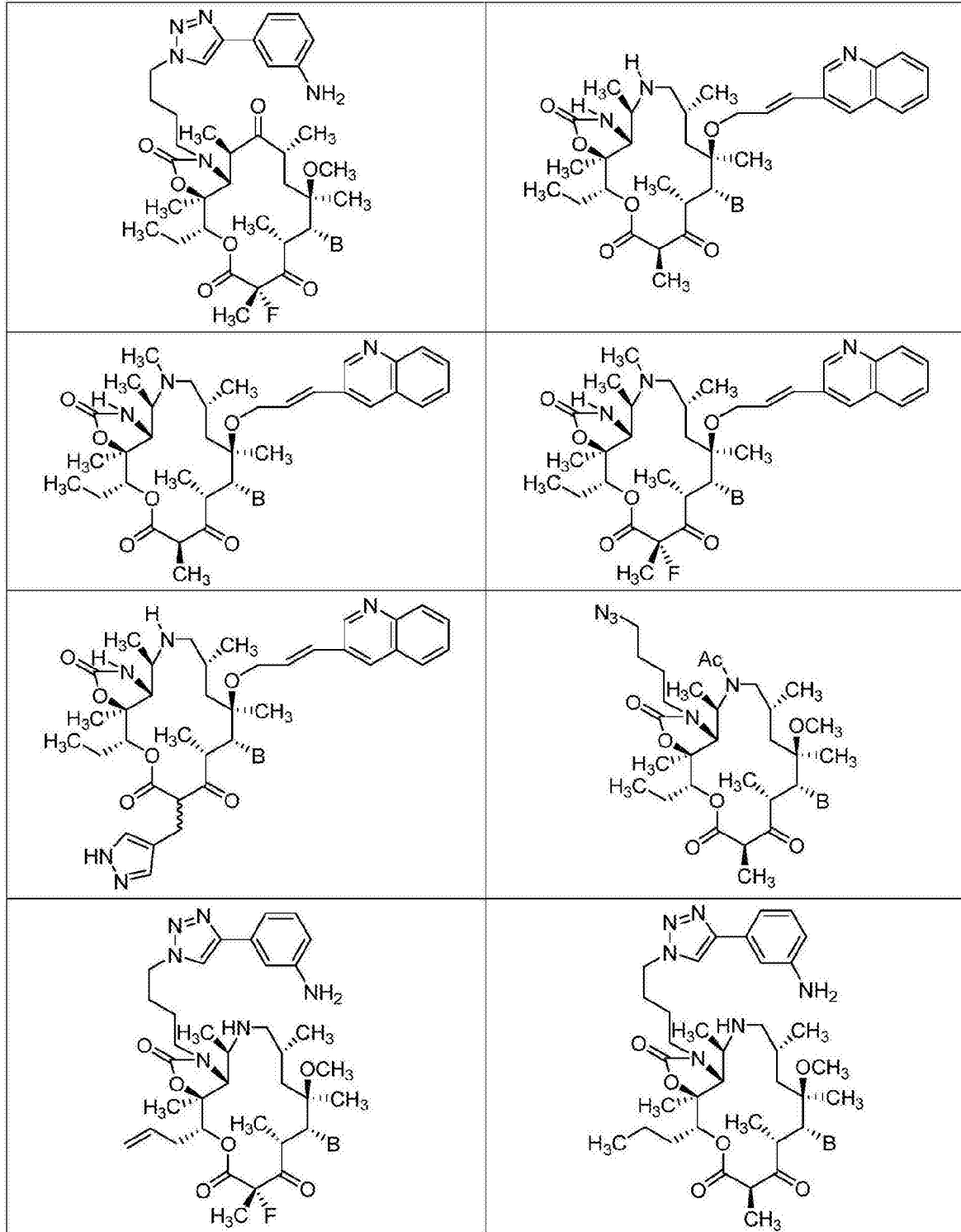
[0416]



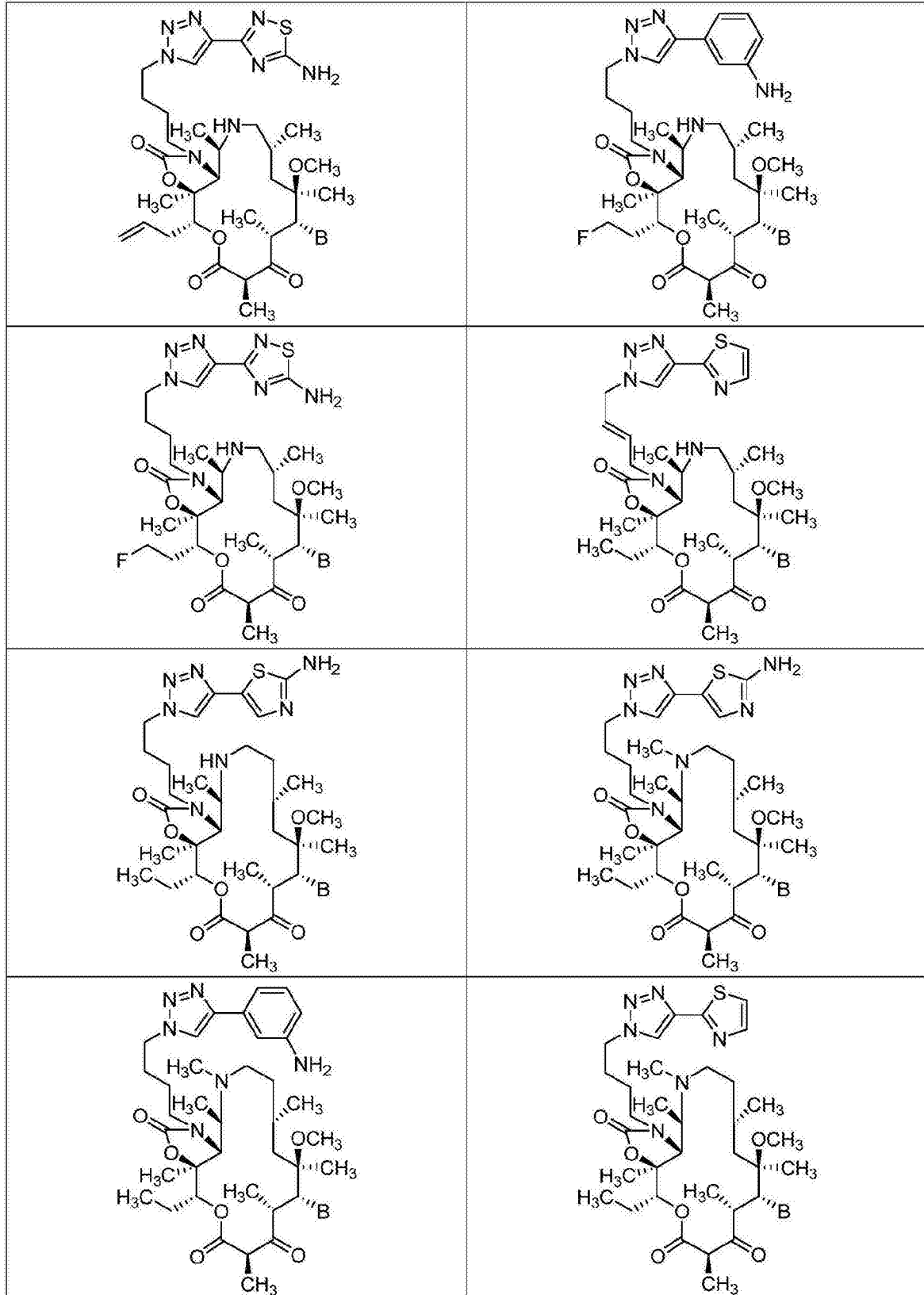
[0417]



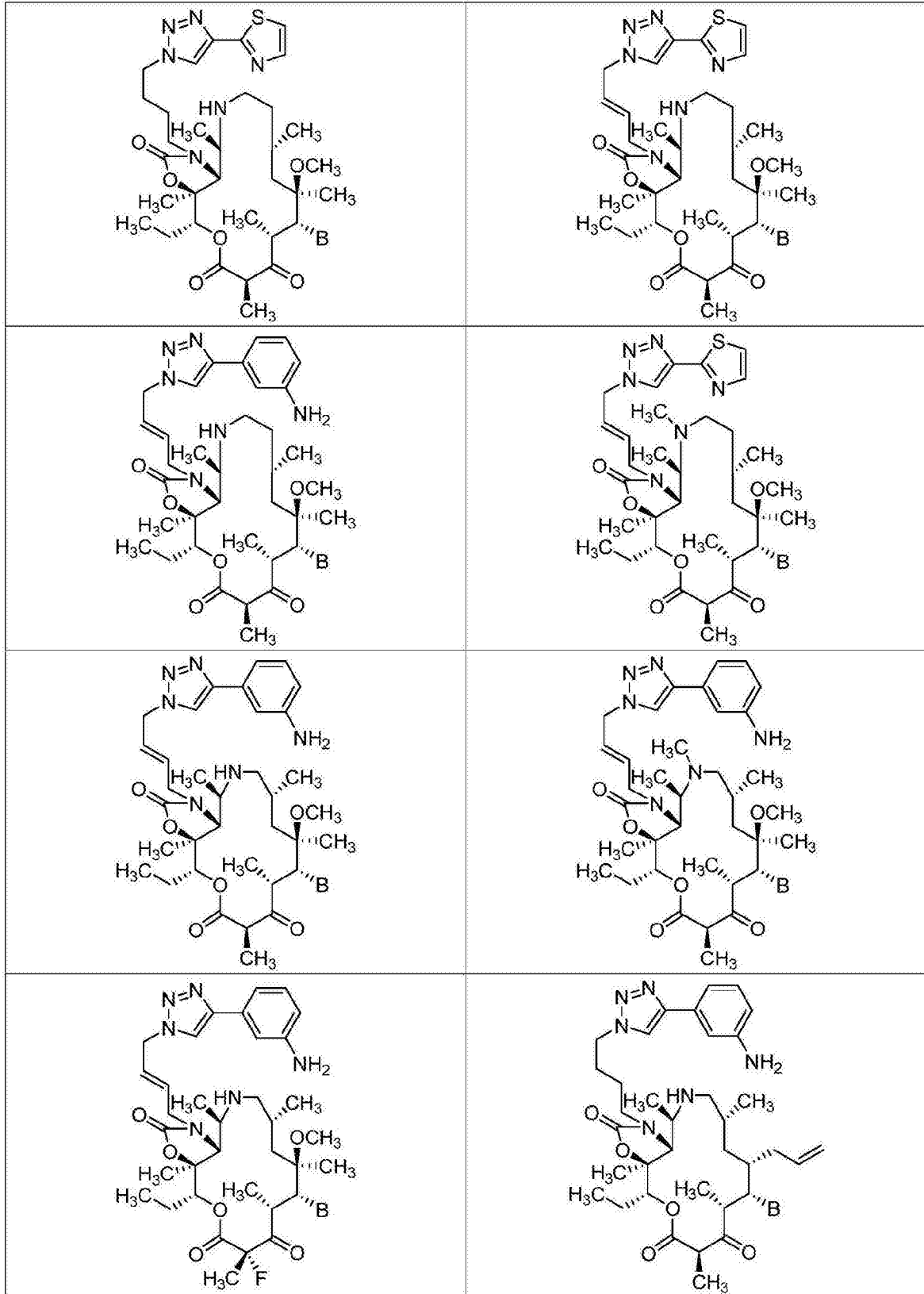
[0418]



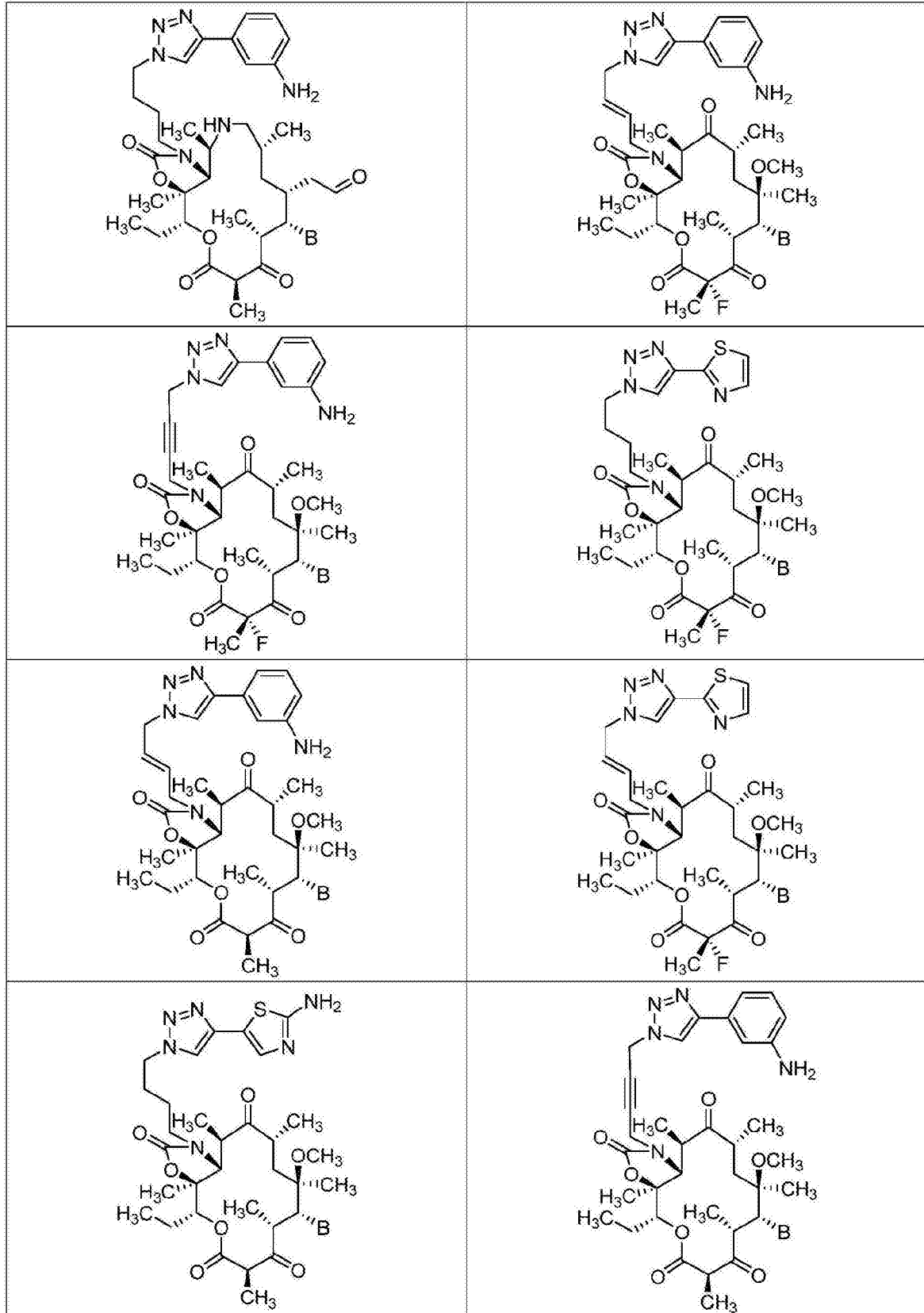
[0419]



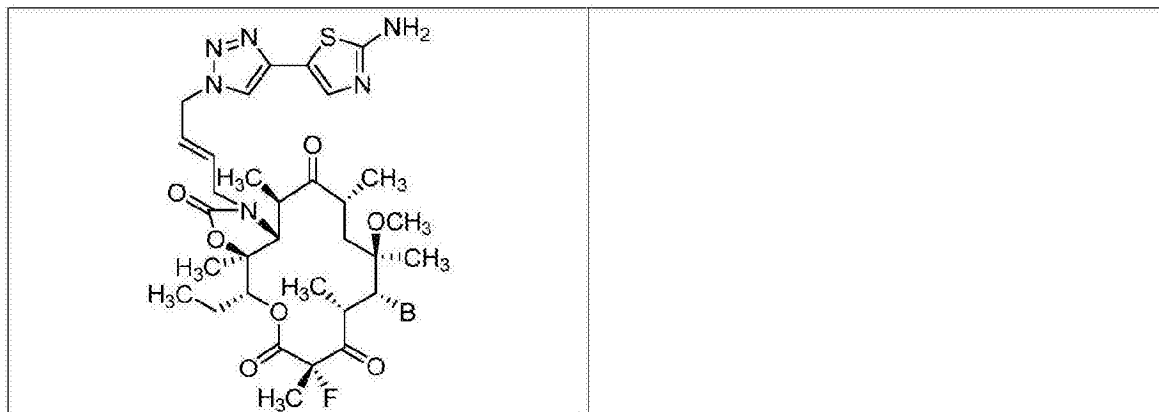
[0420]



[0421]

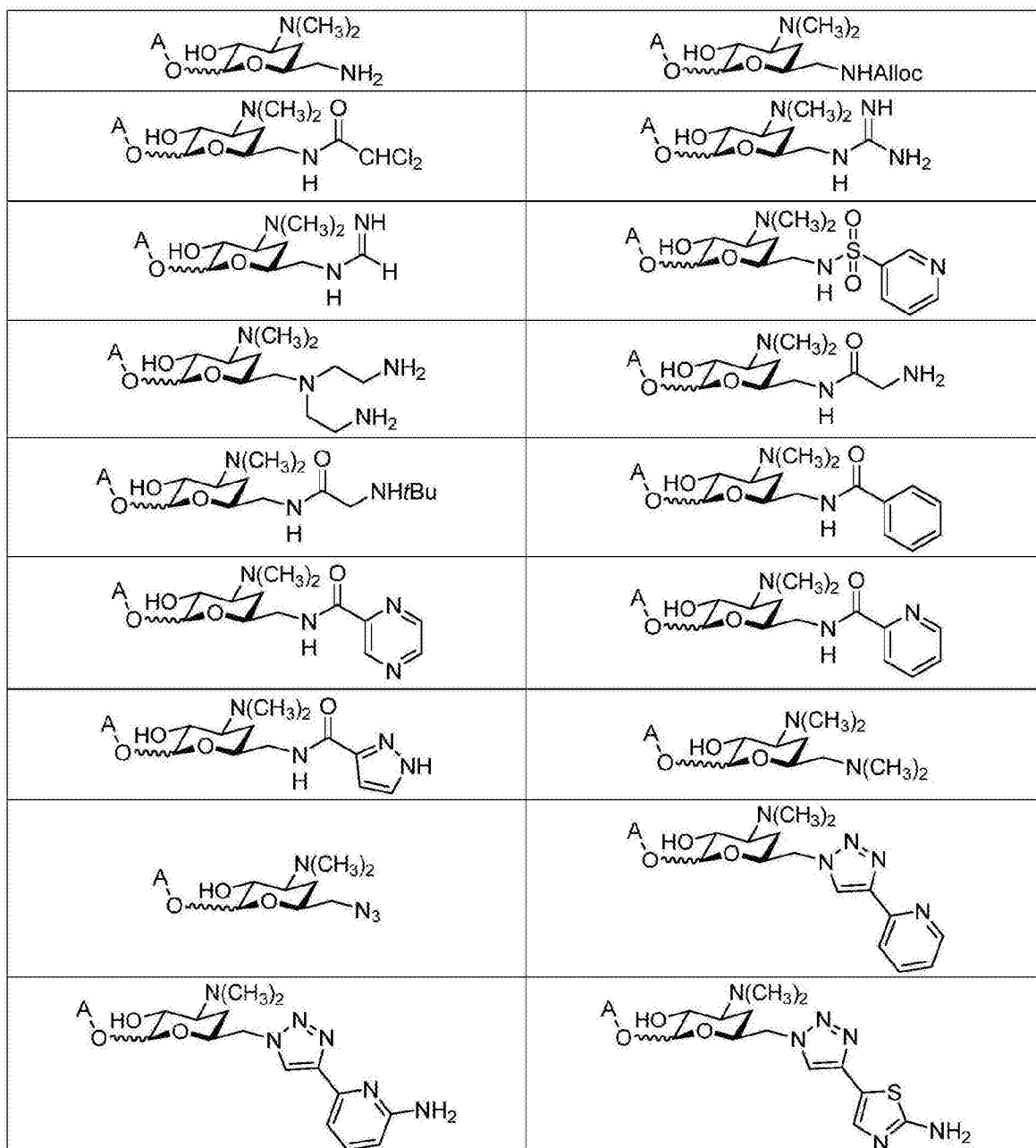


[0422]

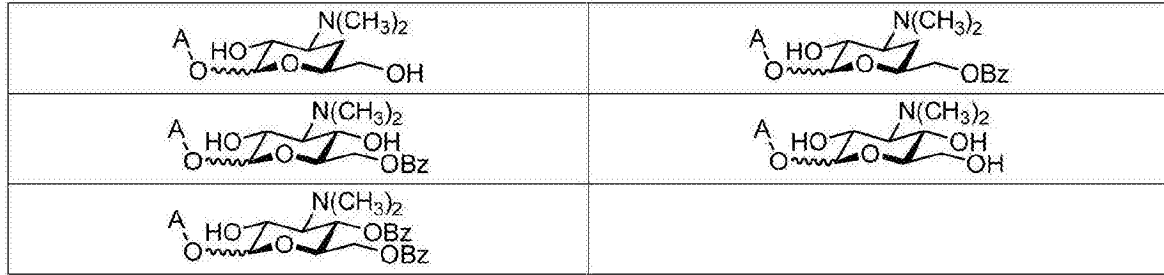


[0423] 表1B. 脱氧糖胺单元 (B) 的实例。

[0424]

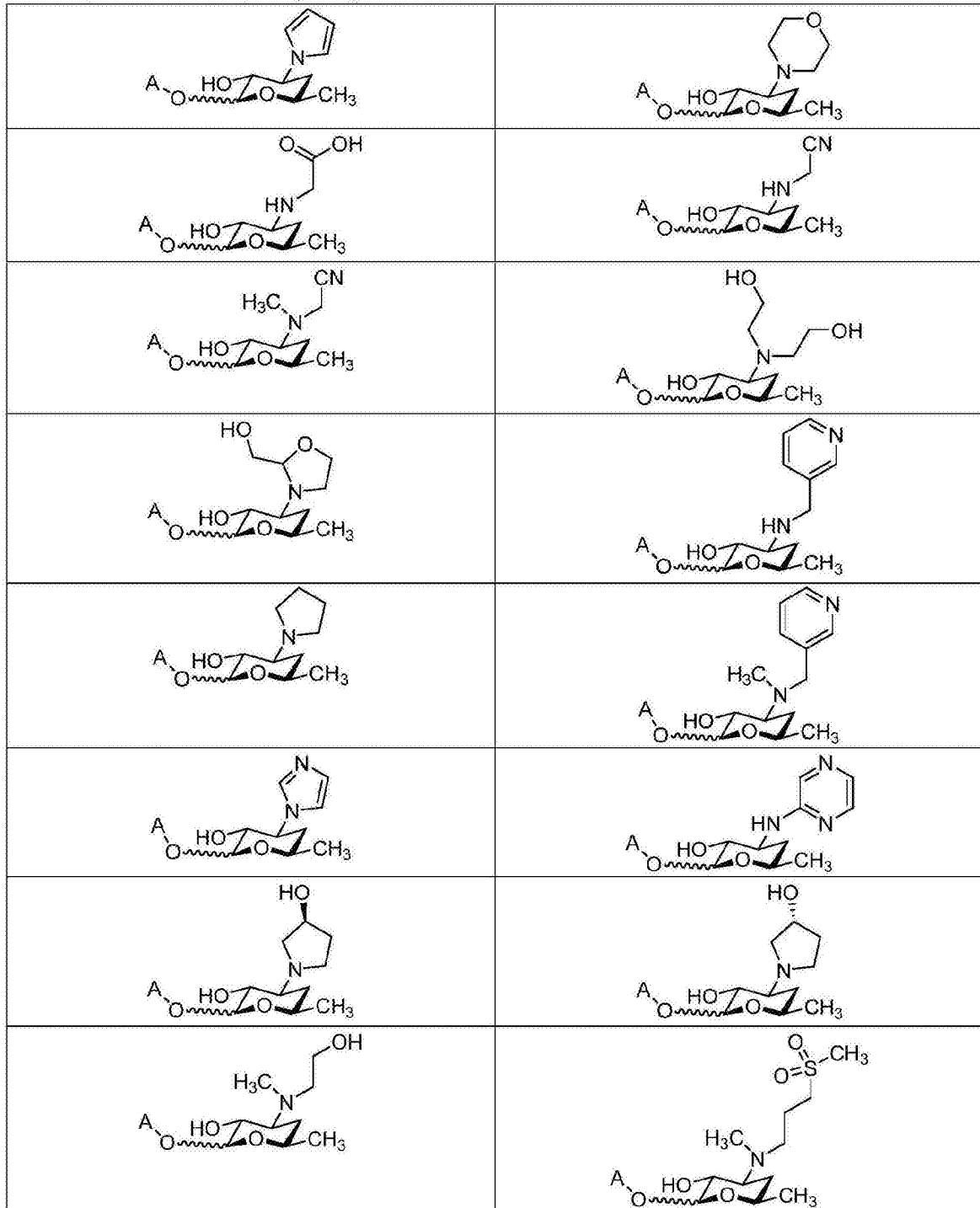


[0425]

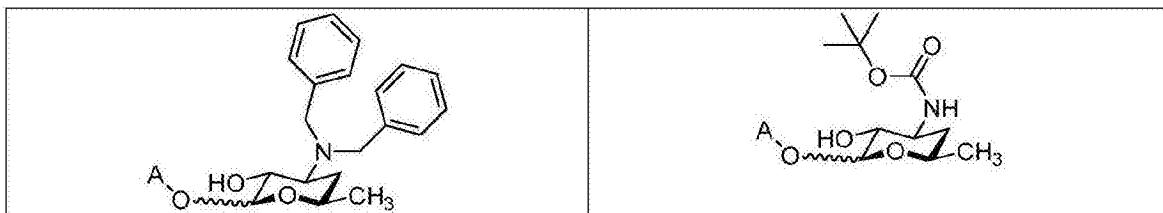


[0426] 表1B-N. 糖单元 (B-N) 的实例。

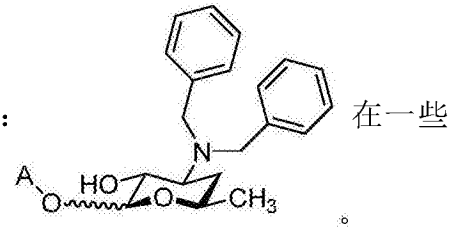
[0427]



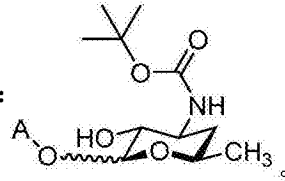
[0428]



[0429] 在一些实施方案中, (B-N) 表示的糖单元不为式:



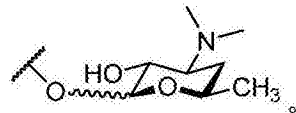
实施方案中, (B-N) 表示的糖单元不为式:



示的糖单元不为式: A-O-糖单元-CH<sub>3</sub> 在一些实施方案中, 式 (I-N) 的化合物的糖部分不

为式: 在一些实施方案中, 式 (I-N) 的化合物的糖部分不为式:

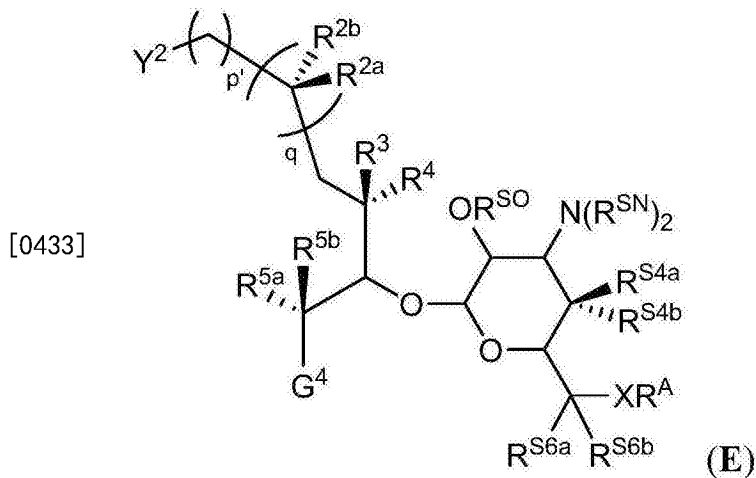
在一些实施方案中, 式 (I-N) 的化合物的糖部分不为式:



[0430] 其它通式

[0431] 本文提供可在制备本文所述的大环内酯过程中制备的一些中间体。这些中间体包括偶联前大环内酯的东半部和大环内酯化前未环化的前体。

[0432] 在一方面, 本发明提供式 (E) 的大环内酯东半部中间体:



[0434] 或其盐, 其中:

[0435]  $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、 $R^6$ 、 $R^A$ 、 $R^B$ 、 $R^{S4a}$ 、 $R^{S4b}$ 、 $R^{S6a}$ 、 $R^{S6b}$ 、 $R^{SN}$ 、 $R^{S0}$ 和 $R^{Z2}$ 如本文所述；

[0436]  $p'$ 为0、1或2；

[0437]  $q$ 为0或1；

[0438]  $Y^2$ 为 $-Z^4H$ 、 $-CH_2NO_2$ 、 $-LG$ 、 $-C(=O)R^{Z3}$ 、 $-C(=O)OR^{Z3}$ 、 $-C(=O)LG$ 、 $-C(=O)CH=P(R^{P1})(R^{P2})(R^{P3})$ 、或 $-C(=O)CH_2P(=O)(OR^{P2})(OR^{P3})$ ；

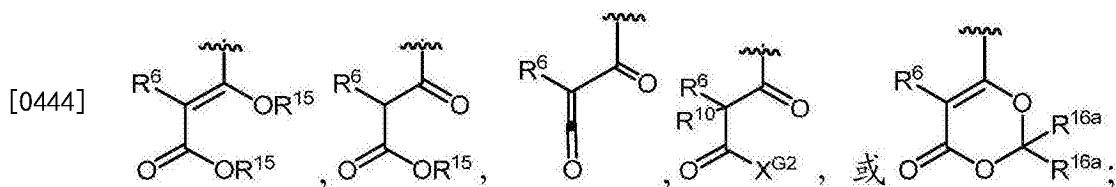
[0439]  $LG$ 为离去基团；

[0440]  $Z^4$ 为 $-O-$ 、 $-S-$ 或 $-NR^{Z2}-$ ；

[0441]  $R^{Z3}$ 为氢、卤素、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、或任选取代的杂芳基；

[0442]  $R^{P1}$ 、 $R^{P2}$ 和 $R^{P3}$ 的每一个独立地为任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、或任选取代的杂芳基；

[0443]  $G^4$ 为下式：

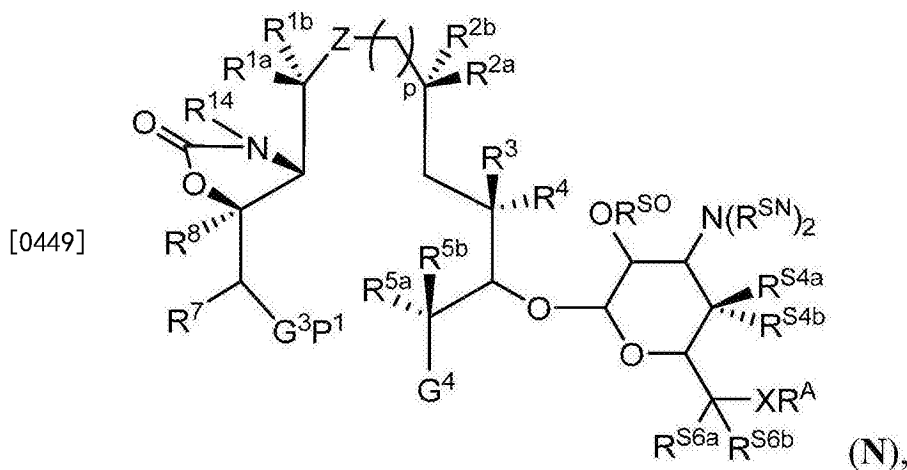


[0445]  $X^{G2}$ 的每种情况为 $-OR^{15}$ 、 $-SR^{15}$ 、或 $-N(R^{15})_2$ ；

[0446]  $R^{15}$ 的每种情况独立地为甲硅烷基、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、或任选取代的杂芳基，或两个 $R^{15}$ 基团连接以形成任选取代的杂环或杂芳环；且

[0447]  $R^{16a}$ 的每种情况独立地为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、或任选取代的杂芳基。

[0448] 在另一方面，本发明提供式(N)的未环化的大环内酯中间体：



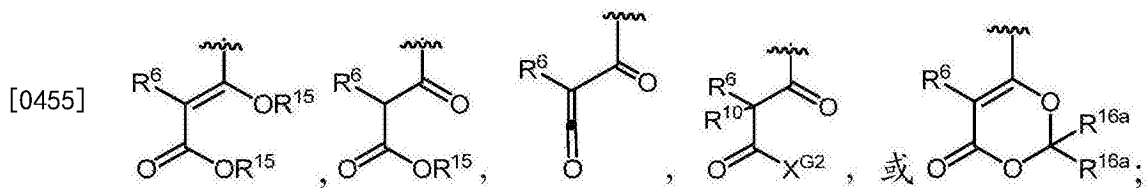
[0450] 或其盐，其中：

[0451]  $Z$ 、 $p$ 、 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^{14}$ 、 $R^A$ 、 $R^B$ 、 $R^{S4a}$ 、 $R^{S4b}$ 、 $R^{S6a}$ 、 $R^{S6b}$ 、 $R^{SN}$ 、 $R^{S0}$ 和 $R^{Z2}$ 如本文所述；

[0452]  $P^1$ 为氢、甲硅烷基、任选取代的烷基、或任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基，或氧、氮或巯基保护基；

[0453]  $G^3$ 为-O-、-S-或-N( $R^{G1}$ )-,其中 $R^{G1}$ 为氢、任选取代的烷基、或氮保护基;

[0454]  $G^4$ 为下式:

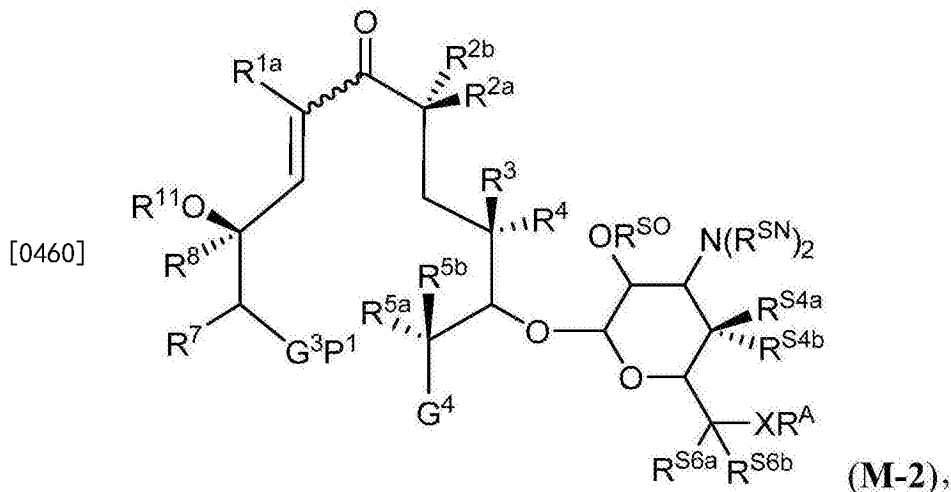


[0456]  $X^{G2}$ 的每种情况为-OR<sup>15</sup>、-SR<sup>15</sup>、或-N( $R^{15}$ )<sub>2</sub>;

[0457]  $R^{15}$ 的每种情况独立地为甲硅烷基、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、或任选取代的杂芳基,或两个 $R^{15}$ 基团连接以形成任选取代的杂环或杂芳环;且

[0458]  $R^{16a}$ 的每种情况独立地为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、或任选取代的杂芳基。

[0459] 在另一方面,本发明提供式(M-2)的未环化的酮内酯中间体:



[0461] 或其盐,其中:

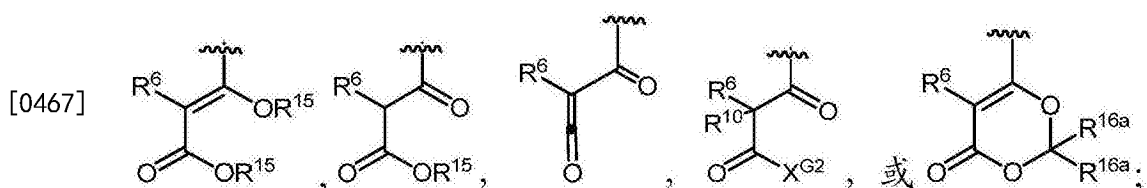
[0462]  $R^{1a}$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^{14}$ 、 $R^A$ 、 $R^B$ 、 $R^{S4a}$ 、 $R^{S4b}$ 、 $R^{S6a}$ 、 $R^{S6b}$ 、 $R^{SN}$ 和 $R^{S0}$ 如本文所述;

[0463]  $R^{11}$ 为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基,或氧保护基;

[0464]  $P^1$ 为氢、甲硅烷基、任选取代的烷基、或任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基,或氧、氮或巯基保护基;

[0465]  $G^3$ 为-O-、-S-或-N( $R^{G1}$ )-,其中 $R^{G1}$ 为氢、任选取代的烷基、或氮保护基;

[0466]  $G^4$ 为下式:

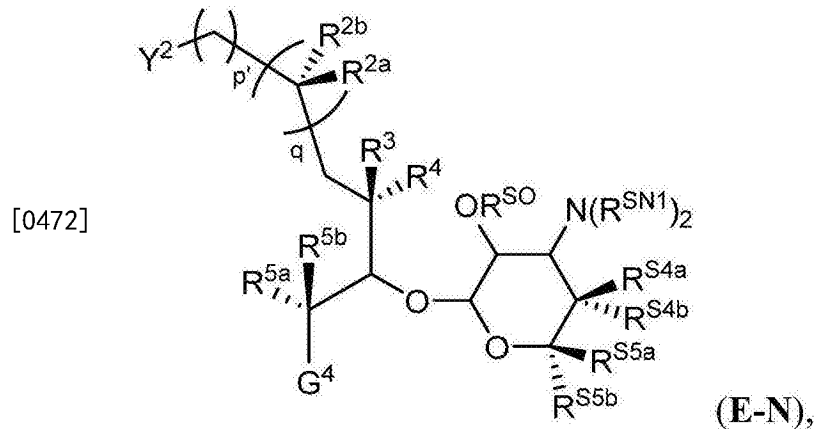


[0468]  $X^{G2}$ 的每种情况为-OR<sup>15</sup>、-SR<sup>15</sup>、或-N( $R^{15}$ )<sub>2</sub>;

[0469]  $R^{15}$ 的每种情况独立地为甲硅烷基、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、或任选取代的杂芳基,或两个 $R^{15}$ 基团连接以形成任选取代的杂环或杂芳环;且

[0470]  $R^{16a}$ 的每种情况独立地为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、或任选取代的杂芳基。

[0471] 在另一方面,本发明提供式(E-N)的大环内酯东半部中间体:



[0473] 或其盐,其中:

[0474]  $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、 $R^6$ 、 $R^B$ 、 $R^{S4a}$ 、 $R^{S4b}$ 、 $R^{S5a}$ 、 $R^{S5b}$ 、 $R^{SN1}$ 、 $R^{S0}$ 和 $R^{Z2}$ 如本文所述;

[0475]  $p'$ 为0、1或2;

[0476]  $q$ 为0或1;

[0477]  $Y^2$ 为 $-Z^4H$ 、 $-CH_2NO_2$ 、 $-LG$ 、 $-C(=O)R^{Z3}$ 、 $-C(=O)OR^{Z3}$ 、 $-C(=O)LG$ 、 $-C(=O)CH=P(R^{P1})(R^{P2})(R^{P3})$ 、或 $-C(=O)CH_2P(=O)(OR^{P2})(OR^{P3})$ ;

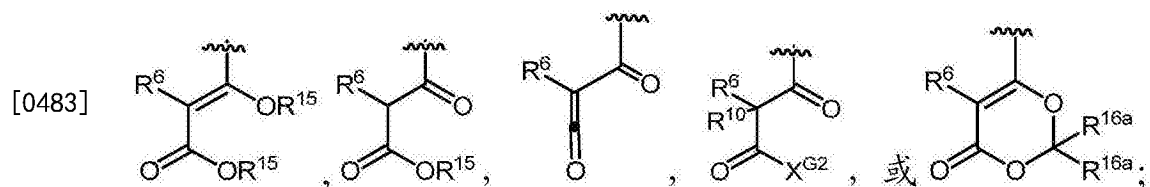
[0478]  $LG$ 为离去基团;

[0479]  $Z^4$ 为 $-O-$ 、 $-S-$ 或 $-NR^{Z2}-$ ;

[0480]  $R^{Z3}$ 为氢、卤素、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、或任选取代的杂芳基;

[0481]  $R^{P1}$ 、 $R^{P2}$ 和 $R^{P3}$ 的每一个独立地为任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、或任选取代的杂芳基;

[0482]  $G^4$ 为下式:

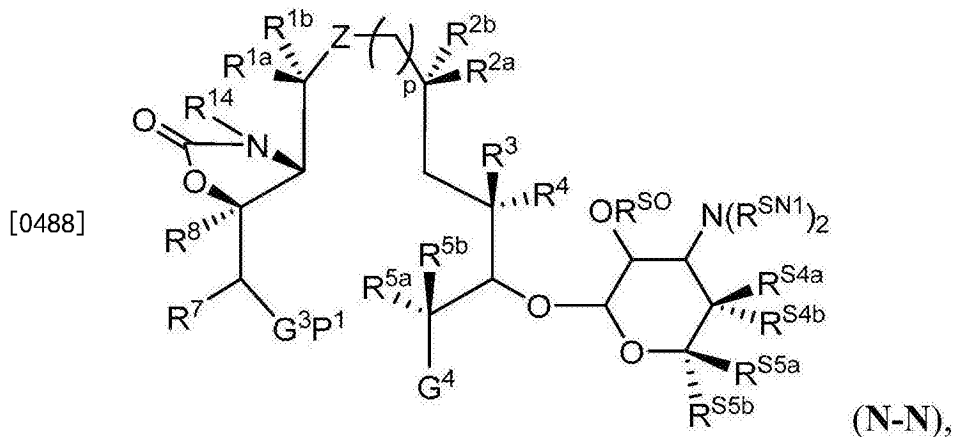


[0484]  $X^{G2}$ 的每种情况为 $-OR^{15}$ 、 $-SR^{15}$ 、或 $-N(R^{15})_2$ ;

[0485]  $R^{15}$ 的每种情况独立地为甲硅烷基、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、或任选取代的杂芳基,或两个 $R^{15}$ 基团连接以形成任选取代的杂环或杂芳环;且

[0486]  $R^{16a}$ 的每种情况独立地为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、或任选取代的杂芳基。

[0487] 在另一方面,本发明提供式(N-N)的未环化的大环内酯中间体:



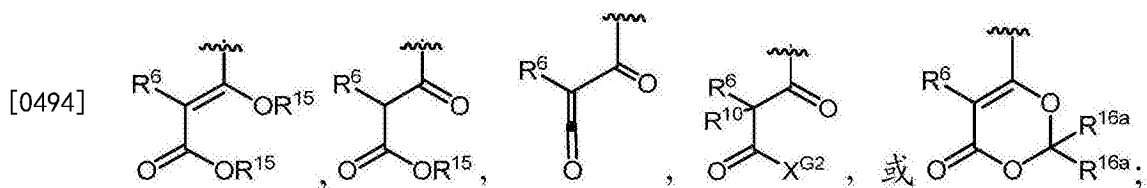
[0489] 或其盐,其中:

[0490] Z、p、R<sup>1a</sup>、R<sup>1b</sup>、R<sup>2a</sup>、R<sup>2b</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5a</sup>、R<sup>5b</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>14</sup>、R<sup>A</sup>、R<sup>B</sup>、R<sup>S4a</sup>、R<sup>S4b</sup>、R<sup>S5a</sup>、R<sup>S5b</sup>、R<sup>SN1</sup>、R<sup>S0</sup>和R<sup>Z2</sup>如本文所述;

[0491] P<sup>1</sup>为氢、甲硅烷基、任选取代的烷基、或任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基,或氧、氮或硫基保护基;

[0492] G<sup>3</sup>为-O-、-S-或-N(R<sup>G1</sup>)-,其中R<sup>G1</sup>为氢、任选取代的烷基、或氮保护基;

[0493] G<sup>4</sup>为下式:

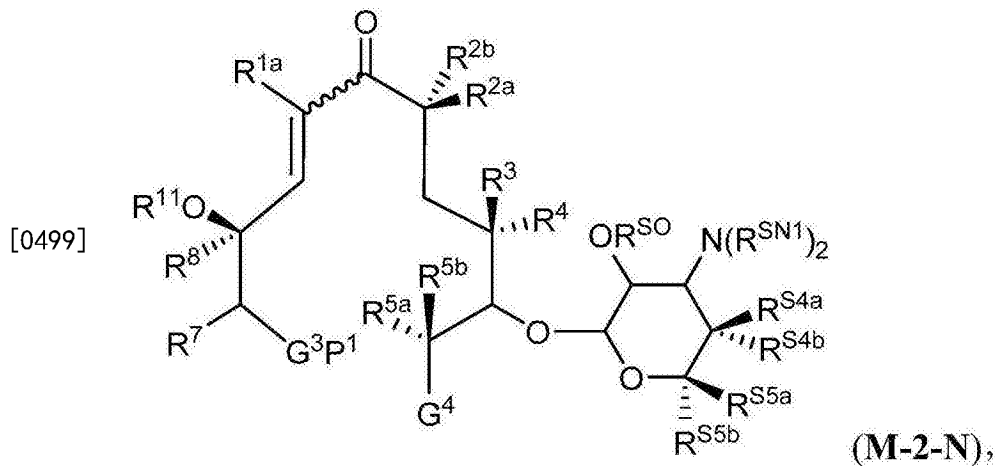


[0495] X<sup>G2</sup>的每种情况为-OR<sup>15</sup>、-SR<sup>15</sup>、或-N(R<sup>15</sup>)<sub>2</sub>;

[0496] R<sup>15</sup>的每种情况独立地为甲硅烷基、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、或任选取代的杂芳基,或两个R<sup>15</sup>基团连接以形成任选取代的杂环或杂芳环;且

[0497] R<sup>16a</sup>的每种情况独立地为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、或任选取代的杂芳基。

[0498] 在另一方面,本发明提供式(M-2-N)的未环化的酮内酯中间体:



[0500] 或其盐,其中:

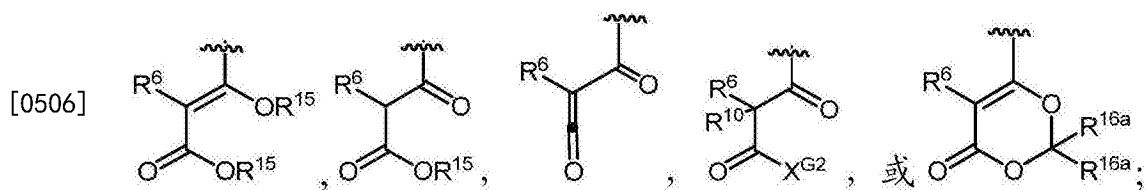
[0501]  $R^{1a}$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^{14}$ 、 $R^A$ 、 $R^B$ 、 $R^{S4a}$ 、 $R^{S4b}$ 、 $R^{S5a}$ 、 $R^{S5b}$ 、 $R^{SN1}$ 和 $R^{S0}$ 如本文所述;

[0502]  $R^{11}$ 为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基,或氧保护基;

[0503]  $P^1$ 为氢、甲硅烷基、任选取代的烷基、或任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基,或氧、氮或硫基保护基;

[0504]  $G^3$ 为 $-O-$ 、 $-S-$ 或 $-N(R^{G1})-$ ,其中 $R^{G1}$ 为氢、任选取代的烷基、或氮保护基;

[0505]  $G^4$ 为下式:



[0507]  $X^{G2}$ 的每种情况为 $-OR^{15}$ 、 $-SR^{15}$ 、或 $-N(R^{15})_2$ ;

[0508]  $R^{15}$ 的每种情况独立地为甲硅烷基、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、或任选取代的杂芳基,或两个 $R^{15}$ 基团连接以形成任选取代的杂环或杂芳环;且

[0509]  $R^{16a}$ 的每种情况独立地为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、或任选取代的杂芳基。

[0510] 通过偶联和大环内酯化制备

[0511] 在一些实施方案中,本发明的大环内酯通过以下制备:如方案1所述偶联式(E)的东半部和式(W)的西半部以提供未环化的式(N)的大环内酯前体,且如方案2所述将式(N)的前体环化以得到式(I)的大环内酯。

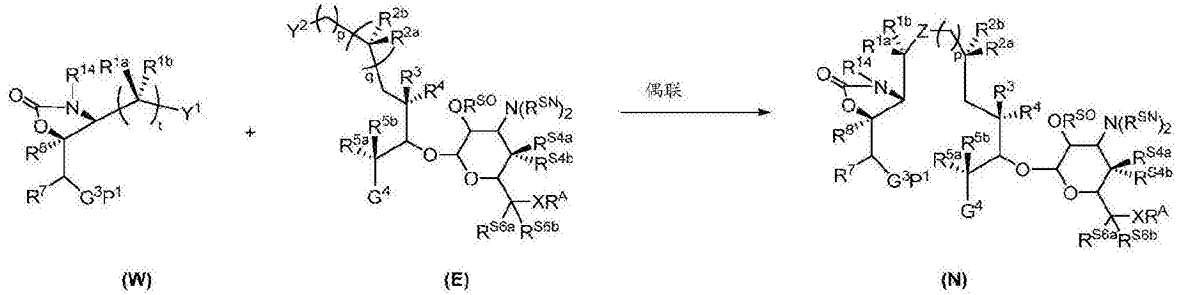
[0512] 在其它实施方案中,本发明的大环内酯通过以下制备:如方案1-N所述偶联式(E-N)的东半部和式(W)的西半部以提供式(N-N)的未环化的大环内酯前体,且如方案2-N所述将式(N-N)的前体环化以得到式(I-N)的大环内酯。

[0513] 可用于制备本公开的大环内酯的示例性方法描述如下,而不应被解释为限制性的。在PCT公开W02014/165792中描述了制备东半部和西半部、偶联两部分和大环化的方法,

和用在本文大环内酯制备中的各种步骤的其它方法,其全部内容并入本文作为参考。本文中的大环内酯可以通过本领域已知的其它合成方法制备,并且本文所述的方法可以进行修饰或其它已知方法组合。

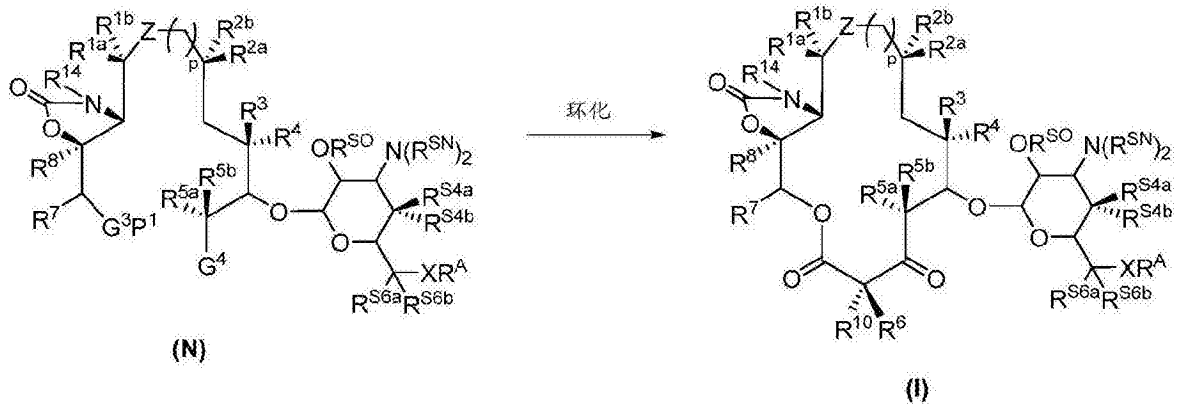
[0514] 方案1.

[0515]



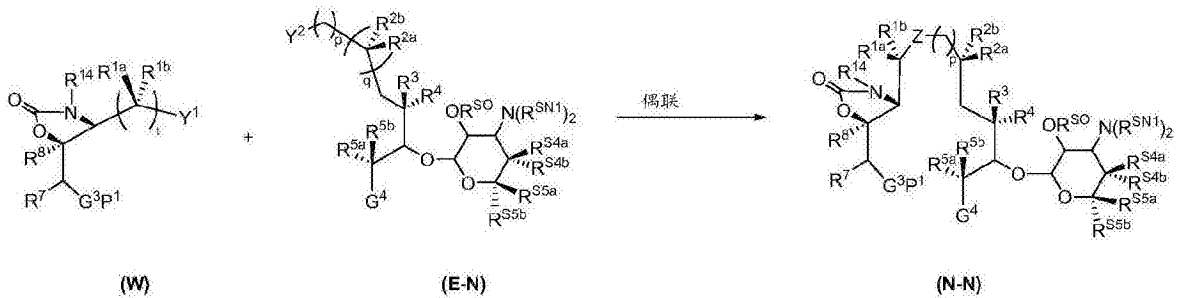
[0516] 方案2.

[0517]



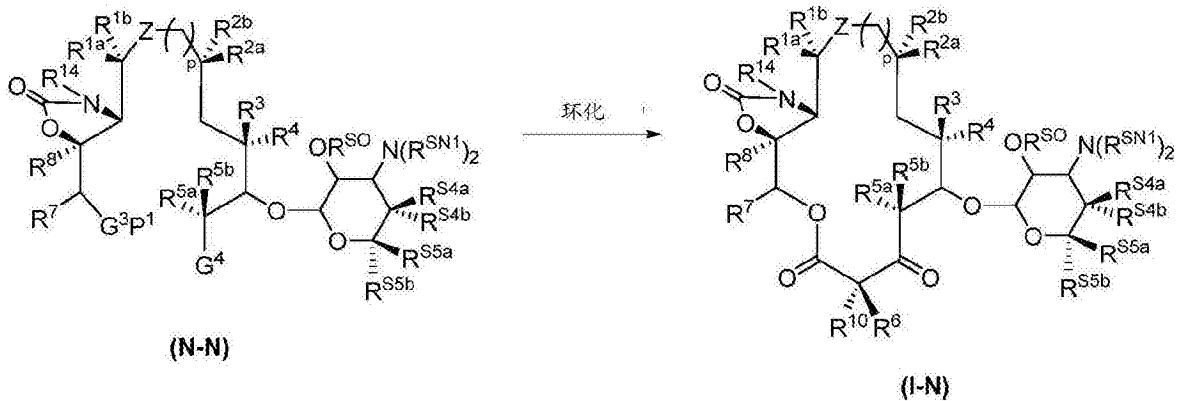
[0518] 方案1-N.

[0519]



[0520] 方案2-N.

[0521]



[0522] 对于所有中间体和前体,  $Z$ 、 $p$ 、 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^A$ 、 $R^B$ 、 $R^{S4a}$ 、 $R^{S4b}$ 、 $R^{S6a}$ 、 $R^{S6b}$ 、 $R^{S5a}$ 、 $R^{S5b}$ 、 $R^{SN}$ 、 $R^{SN1}$ 、 $R^{S0}$ 和 $R^{Z2}$ 如本文对于式(I)或式(I-N)的化合物所定义,除非另有所述。

[0523] 为中间体和前体描述的其他变量定义如下:

[0524]  $p'$ 为0、1或2;

[0525]  $q$ 为0或1;

[0526]  $t$ 为0或1;

[0527]  $Y^1$ 为 $-Z^4H$ 、 $-\text{CH}_2\text{NO}_2$ 、 $-\text{LG}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})R^{Z3}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})OR^{Z3}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{LG}$ ,或为下式:



[0529]  $Y^2$ 为 $-Z^4H$ 、 $-\text{CH}_2\text{NO}_2$ 、 $-\text{LG}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})R^{Z3}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})OR^{Z3}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{LG}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}=\text{P}(R^{P1})(R^{P2})(R^{P3})$ 、或 $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{P}(=\text{O})(OR^{P2})(OR^{P3})$ ;

[0530]  $\text{LG}$ 为离去基团;

[0531]  $Z^4$ 为 $-O-$ 、 $-S-$ 或 $-\text{NR}^{Z2}-$ ;

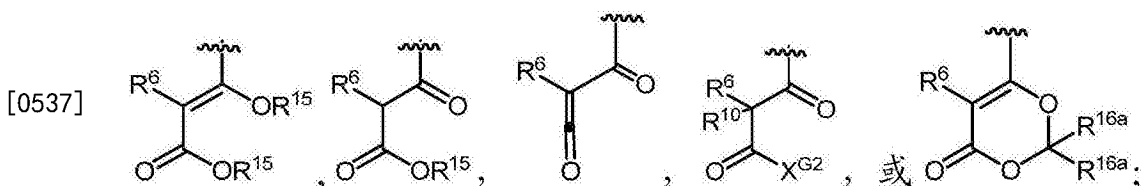
[0532]  $R^{Z3}$ 为氢、卤素、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、或任选取代的杂芳基;

[0533]  $R^{P1}$ 、 $R^{P2}$ 和 $R^{P3}$ 的每一个独立地为任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、或任选取代的杂芳基;

[0534]  $P^1$ 为氢、甲硅烷基、任选取代的烷基、或任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基,或氧、氮或硫基保护基;

[0535]  $G^3$ 为 $-O-$ 、 $-S-$ 或 $-\text{N}(R^{G1})-$ ,其中 $R^{G1}$ 为氢、任选取代的烷基、或氮保护基;

[0536]  $G^4$ 为下式:



[0538]  $X^{G2}$ 的每种情况为 $-\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{SR}^{15}$ ,或 $-\text{N}(R^{15})_2$ ;

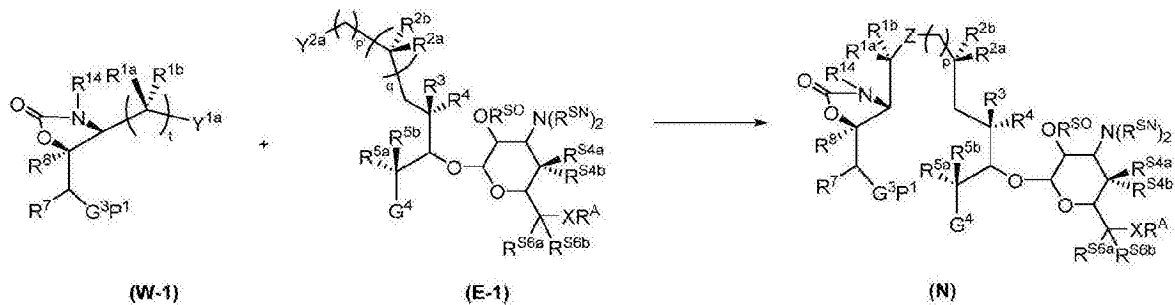
[0539]  $R^{15}$ 的每种情况独立地为甲硅烷基、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、或任选取代的杂芳基,或两个 $R^{15}$ 基团连接以形成任选取代的杂环或杂芳环;且

[0540]  $R^{16a}$ 的每种情况独立地为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、或任选取代的杂芳基。

[0541] 在一些实施方案中,东半部和西半部的偶联如方案3所述,

[0542] 方案3.

[0543]



[0544] 其中所述西半部为式(W-1)的化合物且东半部为式(E-1)的化合物,且其中:

[0545]  $p'$ 为0、1或2;

[0546]  $q$ 为0或1;

[0547]  $t$ 为0或1;

[0548]  $Y^{1a}$ 为 $-NHR^{Z2}$ 、 $-CH_2NO_2$ 、 $-LG$ 、或 $-C(=O)R^{Z3}$ ;

[0549]  $Y^{2a}$ 为 $-NHR^{Z2}$ 、 $-CH_2NO_2$ 、 $-LG$ 、或 $-C(=O)R^{Z3}$ ;

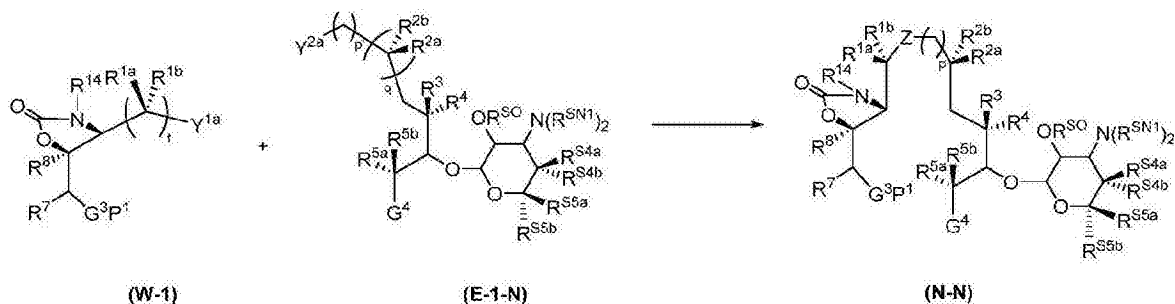
[0550]  $LG$ 为离去基团;

[0551]  $R^{Z3}$ 为氢、卤素、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、或任选取代的杂芳基。

[0552] 在一些实施方案中,东半部和西半部的偶联如方案3-N所述,

[0553] 方案3-N.

[0554]



[0555] 其中所述西半部为式(W-1)的化合物且东半部为式(E-1-N)的化合物,且其中:

[0556]  $p'$ 为0、1或2;

[0557]  $q$ 为0或1;

[0558]  $t$ 为0或1;

[0559]  $Y^{1a}$ 为 $-NHR^{Z2}$ 、 $-CH_2NO_2$ 、 $-LG$ 、或 $-C(=O)R^{Z3}$ ;

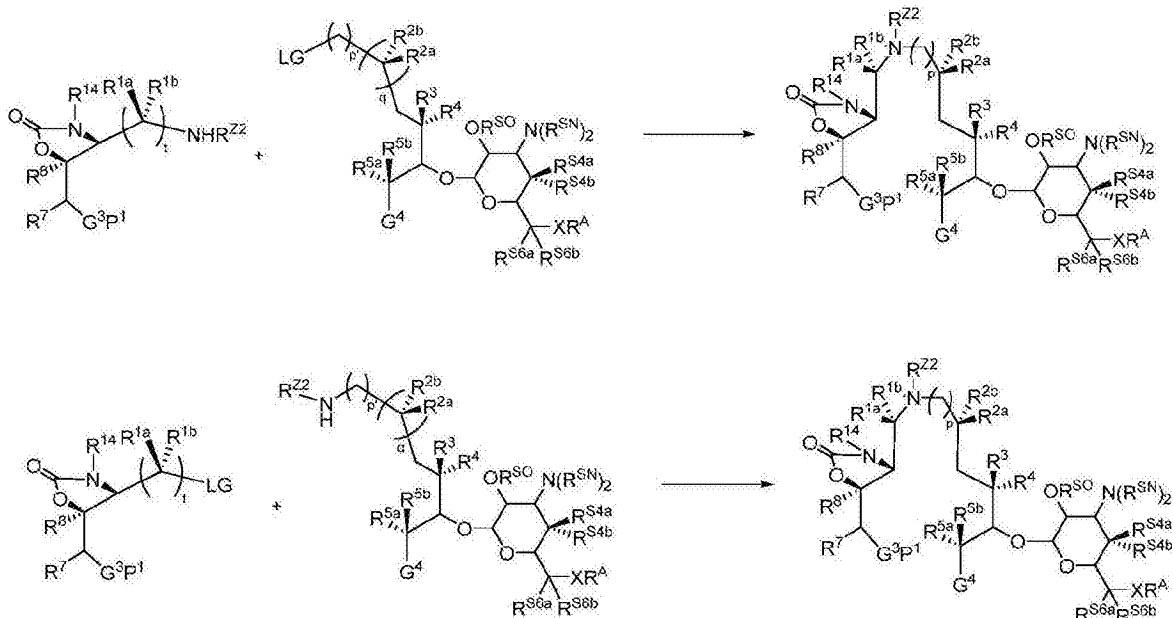
[0560]  $Y^{2a}$ 为 $-NHR^{Z2}$ 、 $-CH_2NO_2$ 、 $-LG$ 、或 $-C(=O)R^{Z3}$ ;

[0561] LG为离去基团；

[0562]  $R^{Z3}$ 为氢、卤素、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、或任选取代的杂芳基。

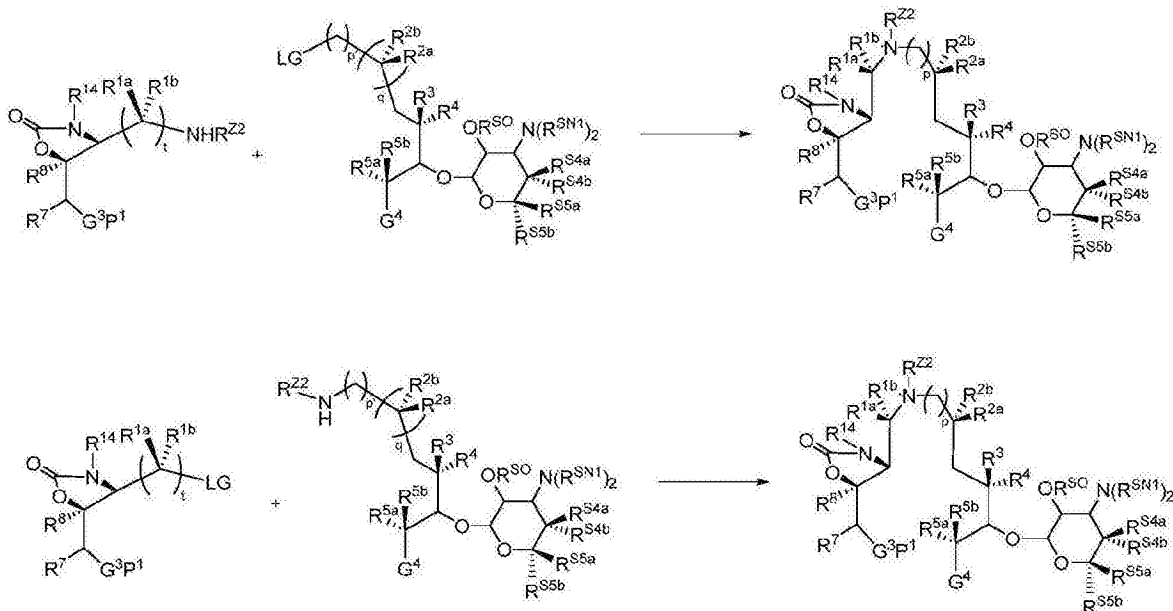
[0563] 方案4.

[0564]



[0565] 方案4-N.

[0566]

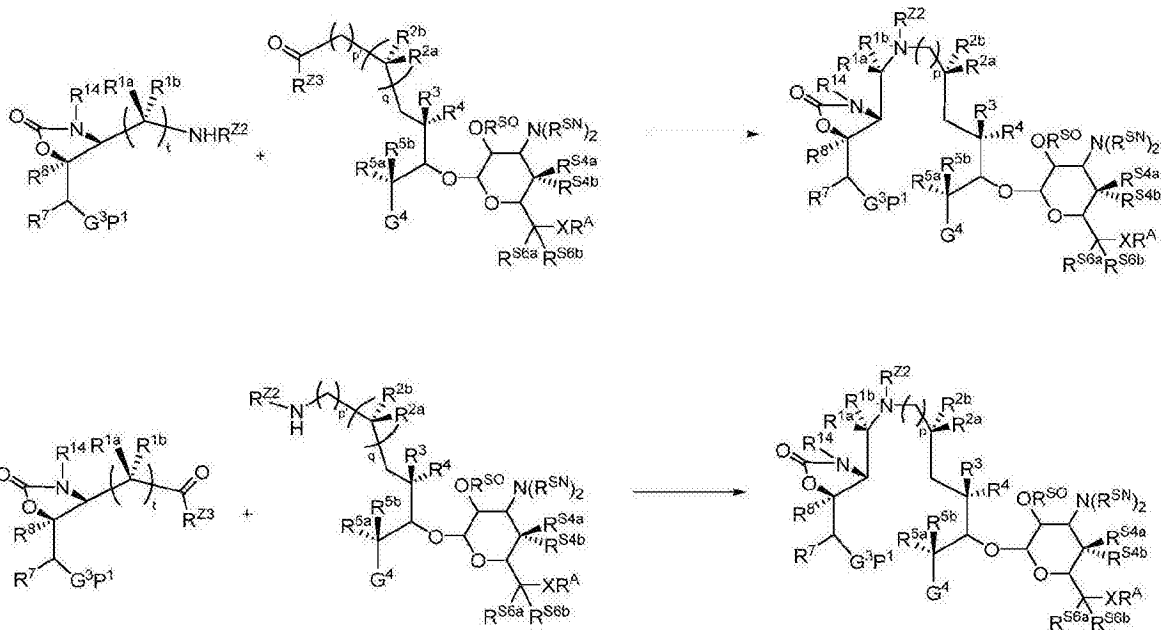


[0567] 例如,如方案4所述,在一些实施方案中,当 $Y^{1a}$ 为 $-NHR^{Z2}$ 且 $Y^{2a}$ 为离去基团(LG),或当 $Y^{2a}$ 为 $-NHR^{Z2}$ 且 $Y^{1a}$ 为离去基团(LG)时,通过亲核置换(亲核取代)引起的东半部和西半部的偶联,任选在碱的存在下,提供未环化的式(N)的大环内酯前体,其中Z为 $-NR^{Z2}-$ ,且其中 $R^{Z2}$ 为氢或非氢基团。示例性碱包括,但不限于,有机碱(例如,吡啶,DMAP,Hunig碱)和无机碱(例如,碳酸氢钠、碳酸钠)。示例性离去基团包括溴、氯、碘、甲苯磺酸根、三氟甲磺酸根、甲磺酸

根和苯磺酸根。式 (N-N) 的未环化的大环内酯前体的类似途径, 其中 Z 为  $-\text{NR}^{Z2}-$ , 且其中  $\text{R}^{Z2}$  为氢或非氢基团, 示于方案 4-N。

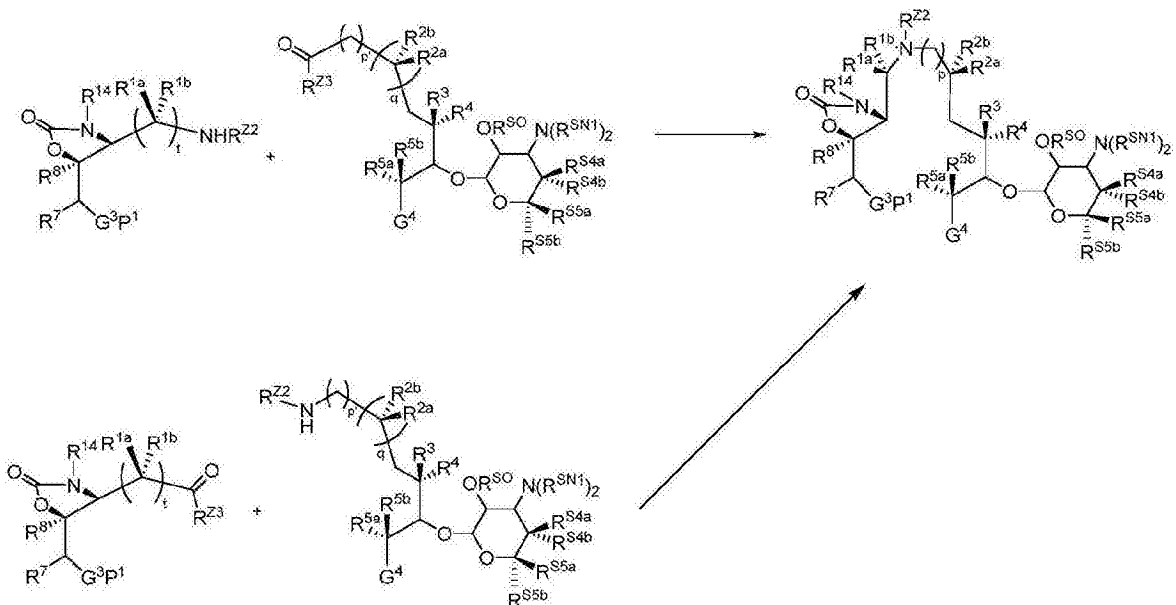
[0568] 方案 5.

[0569]



[0570] 方案 5N.

[0571]

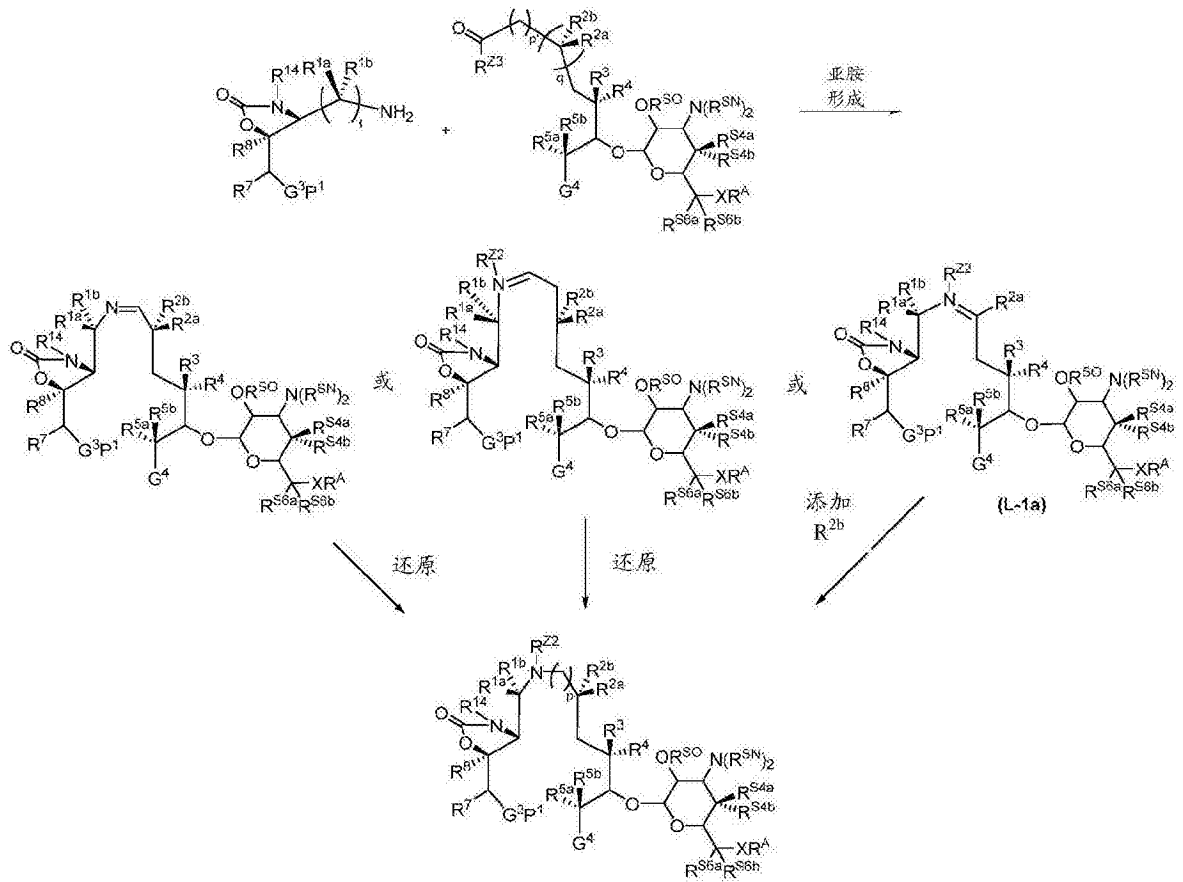


[0572] 如方案 5 所述, 在一些实施方案中, 当  $\text{Y}^{1a}$  为  $-\text{NH}_2$  或  $-\text{NHR}^{Z2}$ , 且  $\text{Y}^{2a}$  为  $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{Z3}$ , 或当  $\text{Y}^{2a}$  为  $-\text{NH}_2$  或  $-\text{NHR}^{Z2}$  且  $\text{Y}^{1a}$  为  $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{Z3}$  时, 通过还原胺化引起的东半部和西半部的偶联, 任选随后通过非氢  $\text{R}^{Z2}$  保护胺基团, 提供式 (N) 的化合物, 其中 Z 为  $-\text{NR}^{Z2}-$ , 其中  $\text{R}^{Z2}$  为氢或非氢基团。示例性还原胺化条件包括, 但不限于, 使用  $\text{B}_{10}\text{H}_{14}$ 、 $\text{InCl}_3/\text{Et}_3\text{SiH}$ 、 $\text{NaBH}_4$ 、 $\text{NaBH}_4/\text{H}_3\text{BO}_3$ 、 $\text{NaBH}_3\text{CN}$  或  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ , 任选在酸 (例如,  $\text{AcOH}$ ,  $\text{TFA}$ ) 或质子溶剂 (例如,  $\text{MeOH}$ ) 的存在下。在一些实施方案中,  $\text{R}^{Z2}$  为氢。在一些实施方案中,  $\text{R}^{Z2}$  为甲基。在一些实施方案中,  $\text{R}^{Z2}$  为氮保护基。式 (N-N) 的未环化的大环内酯前体的类似途径, 其中 Z 为  $-\text{NR}^{Z2}-$ , 且其中  $\text{R}^{Z2}$  为氢或非氢基团,

示于方案5-N。

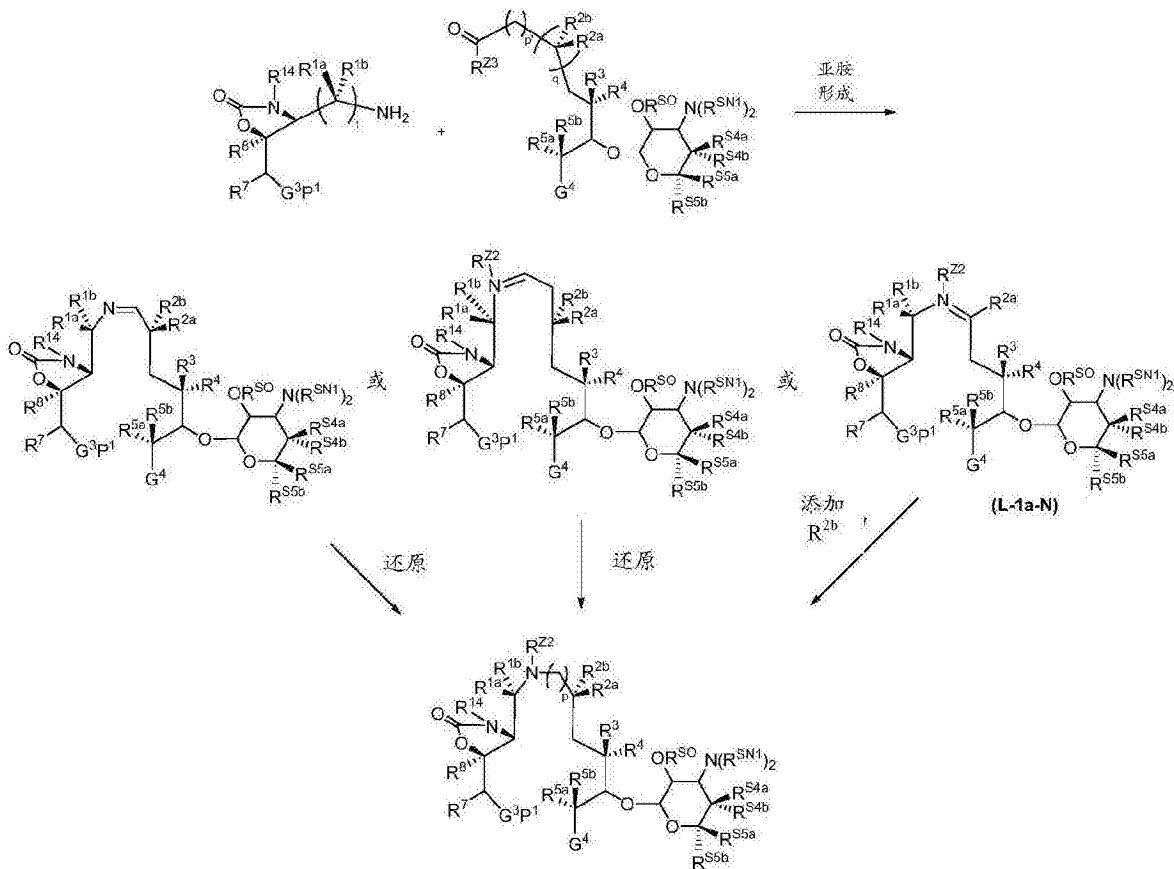
[0573] 方案6a.

[0574]



[0575] 方案6a-N.

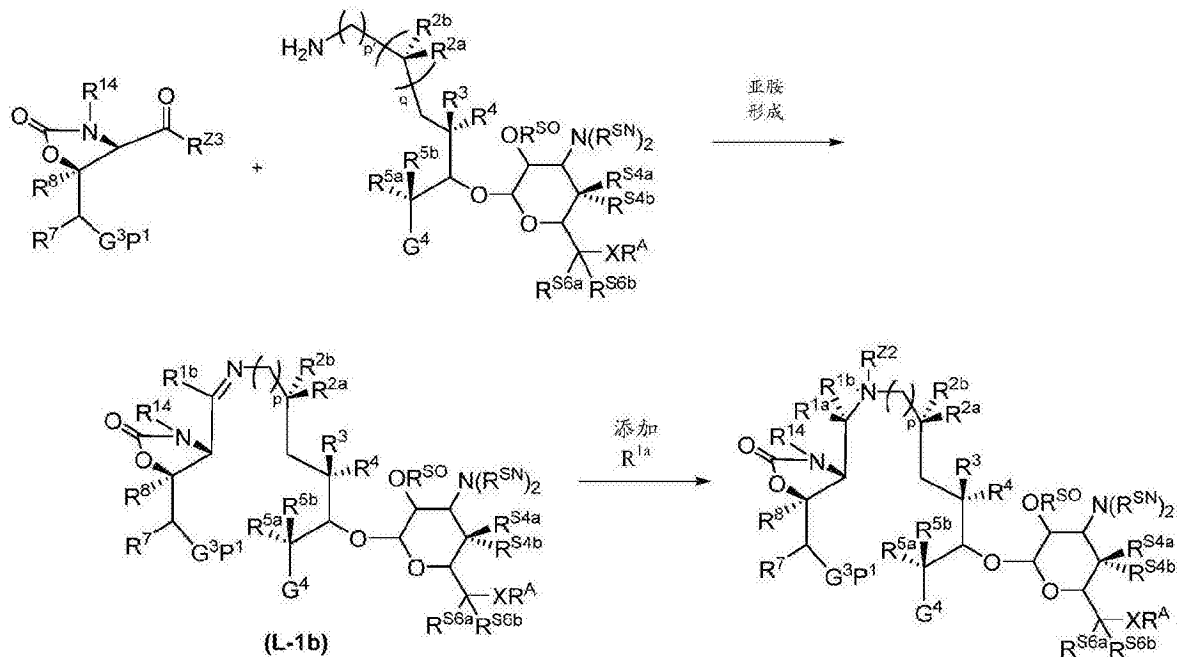
[0576]



[0577] 在一些实施方案中,其中Y<sup>1a</sup>为-NH<sub>2</sub>,且Y<sup>2a</sup>为-C(=O)R<sup>Z3</sup>,通过亚胺形成引起的东半部和西半部的偶联提供亚胺,任选随后通过非氢R<sup>Z2</sup>保护胺基团,提供亚胺,如方案6a所述。在q为1且p为0或1的情况下,该亚胺可还原以得到式(N)的化合物,其中Z为-NR<sup>Z2</sup>-。在q为0且p为0的情况下,形成式(L-1a)的化合物,其中东半部的R<sup>Z3</sup>变为R<sup>2a</sup>。向该式(L-1a)的亚胺添加基团R<sup>2b</sup>生成式(N)的化合物,其中Z为-NR<sup>Z2</sup>-。在一些实施方案中,R<sup>Z2</sup>为氢。在一些实施方案中,R<sup>Z2</sup>保护为甲基或氮保护基。式(N-N)的化合物的类似途径,其中Z为-NR<sup>Z2</sup>-,在以下示于方案6a-N。

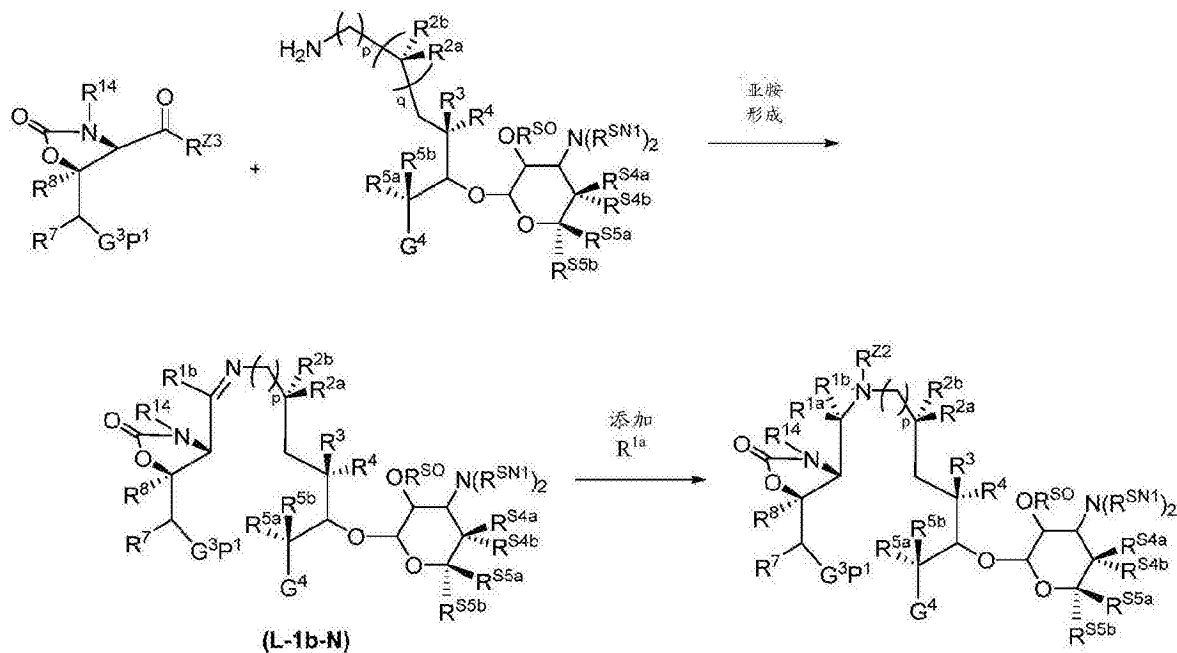
[0578] 方案6b.

[0579]



[0580] 方案6b-N.

[0581]



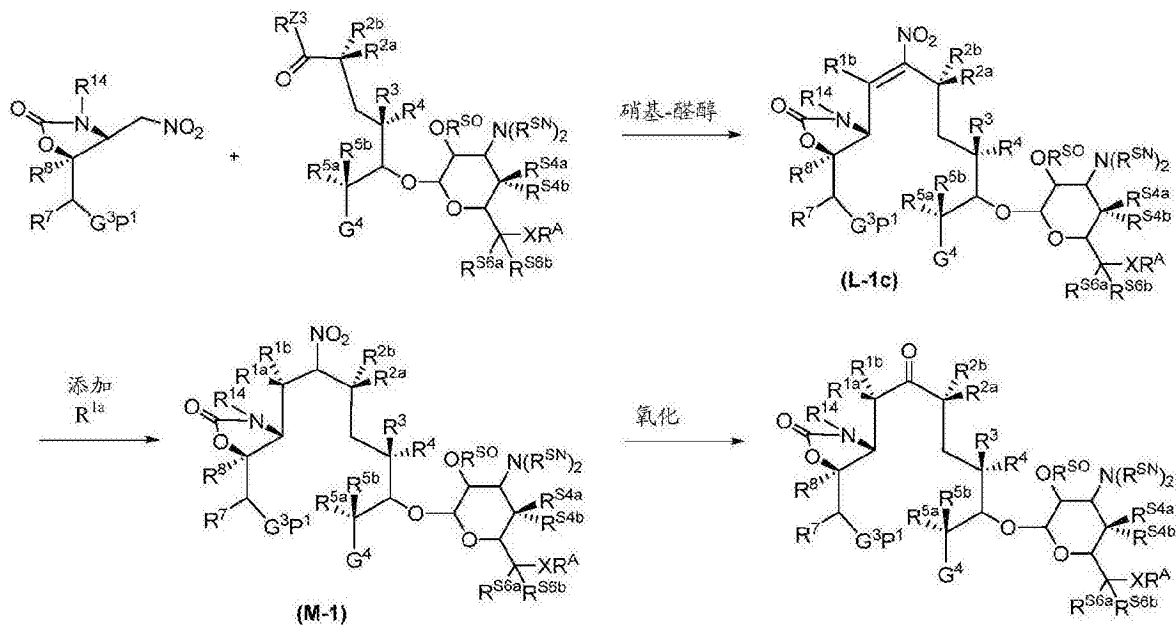
[0582] 或者,在一些实施方案中,其中 $Y^{2a}$ 为 $-NH_2$ ,且 $Y^{1a}$ 为 $-C(=O)R^{Z3}$ ,通过亚胺形成引起的东半部和西半部的偶联,任选随后通过非氢 $R^{Z2}$ 保护胺基团,提供式(L-1b)的亚胺,如方案6b所述。向该亚胺添加基团 $R^{1a}$ 生成式(N)的化合物,其中Z为 $-NR^{Z2}-$ 。在一些实施方案中, $R^{Z2}$ 为氢。在一些实施方案中, $R^{Z2}$ 保护为甲基或氮保护基。式(N-N)的化合物的类似途径,其中Z为 $-NR^{Z2}-$ ,示于方案6b-N。

[0583] 进一步考虑的为硝基-醛醇(nitro-aldol)反应(Henry反应)偶联产物,以及由其形成的氧化、还原和/或加和产物。硝基醛醇反应可通过许多不同组条件催化或促进,例如,使用有机碱、无机碱、季铵盐、和/或催化剂;和使用质子或非质子溶剂和/或使用无溶剂条

件。对于硝基醛醇反应使用的不同条件,可参见,例如,Luzzio Tetrahedron (2001) 915-945。

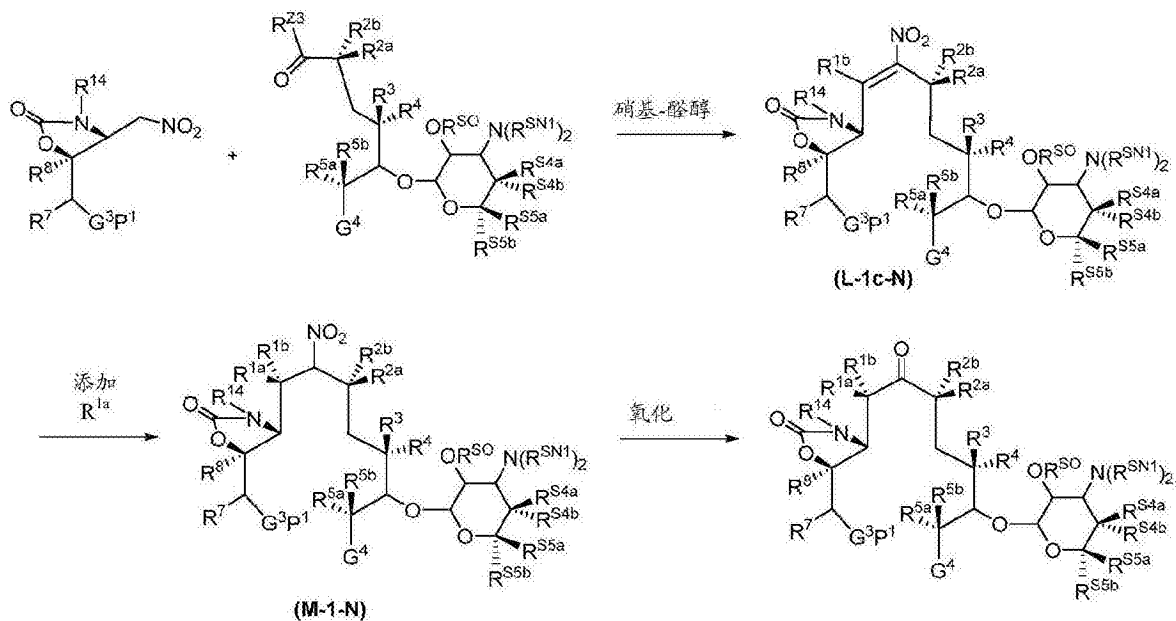
[0584] 方案7a.

[0585]



[0586] 方案7a-N.

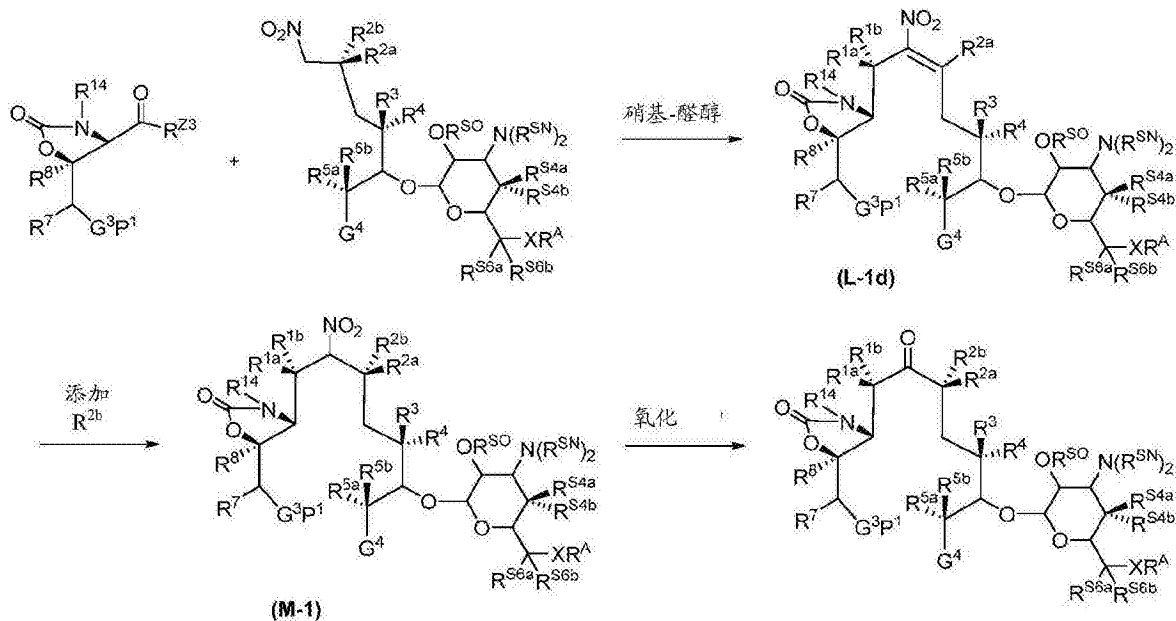
[0587]



[0588] 例如,在一些实施方案中,其中 $Y^{1a}$ 为 $-\text{CH}_2\text{NO}_2$ ,且 $Y^{2a}$ 为 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{Z3}$ ,东半部和西半部的偶联提供式(L-1c)的硝基烯烃,如方案7a所述。向式(L-1c)的烯烃添加 $R^{1a}$ ,提供式(M-1)的硝基化合物。将硝基氧化为酮得到式(N)的化合物,其中Z为 $-\text{C}(=\text{O})-$ 。式(N-N)的化合物的类似途径,其中Z为 $-\text{C}(=\text{O})-$ ,示于方案7a-N。

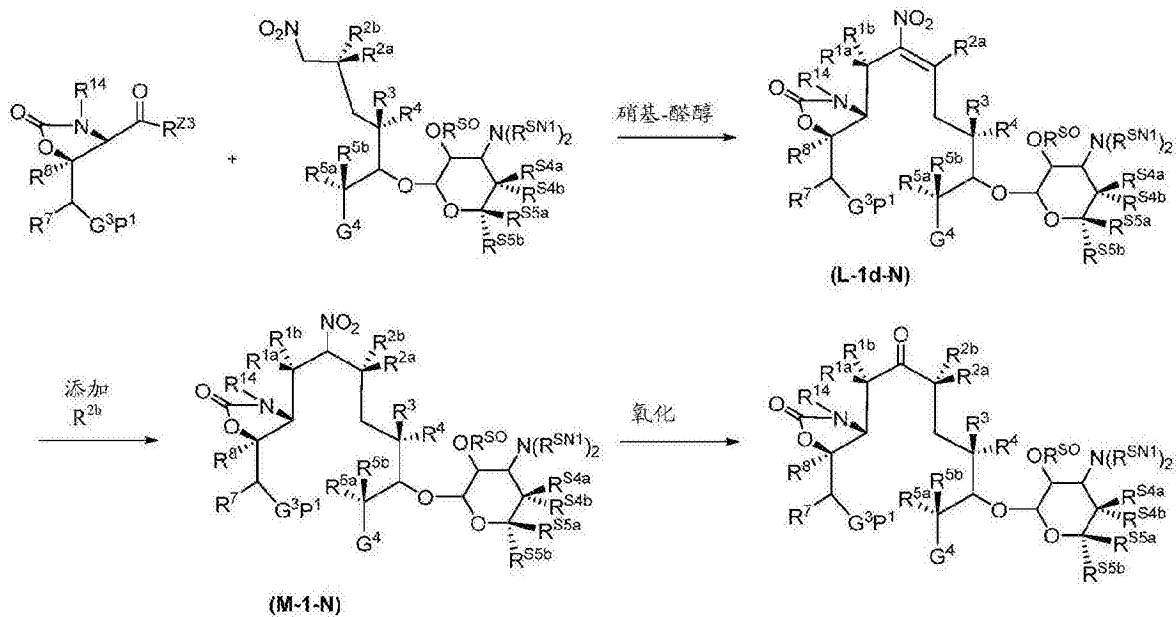
[0589] 方案7b.

[0590]



[0591] 方案7b-N.

[0592]

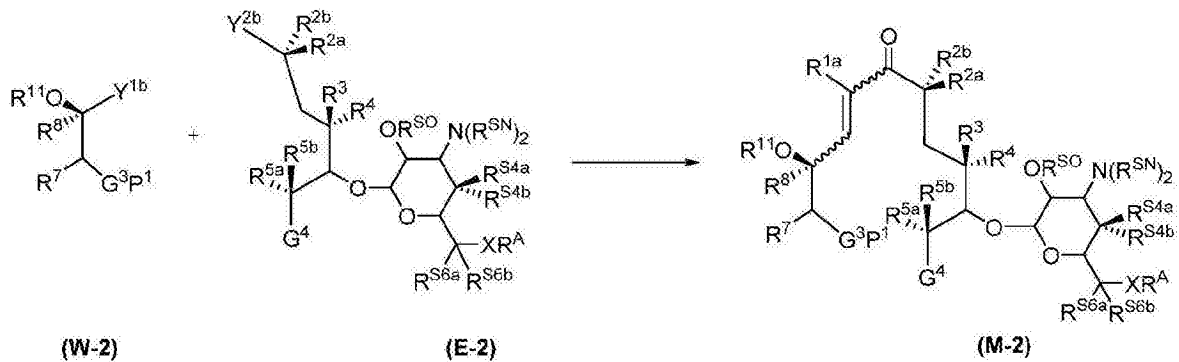


[0593] 或者,在一些实施方案中,其中Y<sup>2a</sup>为-CH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>,且Y<sup>1a</sup>为-C(=O)R<sup>Z3</sup>,东半部和西半部的偶联提供式(L-1d)的硝基烯烃,如方案7b所述。向式(L-1d)的烯烃添加R<sup>1a</sup>,提供式(M-1)的硝基化合物。将硝基氧化为酮得到式(N)的化合物,其中Z为-C(=O)-。式(N-N)的化合物的类似途径,其中Z为-C(=O)-,示于方案7b-N。

[0594] 在一些实施方案中,东半部和西半部的偶联如方案8所述,

[0595] 方案8。

[0596]



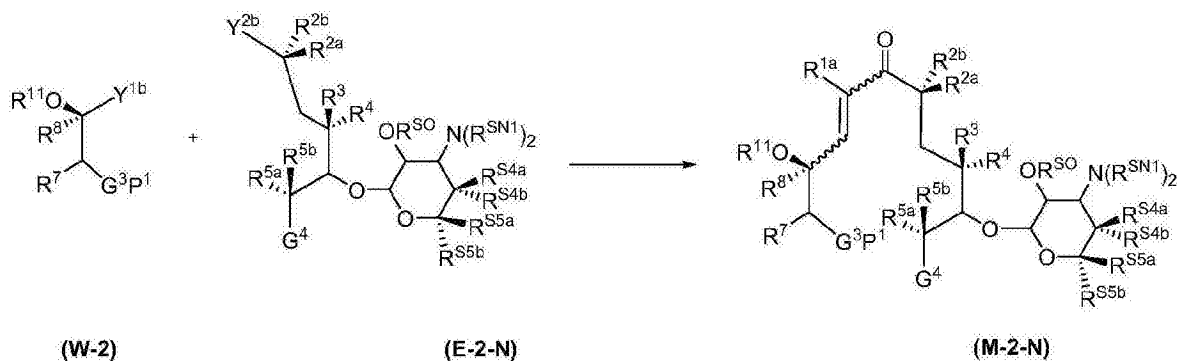
[0597] 其中所述西半部为式 (W-2) 的化合物且东半部为式 (E-2) 的化合物,且其中:

[0598]  $\text{R}^{11}$  为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基,或氧保护基;[0599]  $\text{Y}^{1b}$  为  $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{Z}3}$ ;[0600]  $\text{Y}^{2b}$  为  $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}=\text{P}(\text{R}^{\text{P}1})(\text{R}^{\text{P}2})(\text{R}^{\text{P}3})$  或  $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{P}2})(\text{OR}^{\text{P}3})$ ;[0601]  $\text{R}^{\text{Z}3}$  为氢、卤素、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、或任选取代的杂芳基;[0602]  $\text{R}^{\text{P}1}$ 、 $\text{R}^{\text{P}2}$  和  $\text{R}^{\text{P}3}$  的每一个独立地为任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、或任选取代的杂芳基。

[0603] 在一些实施方案中,东半部和西半部的偶联如方案 8-N 所述,

[0604] 方案 8-N.

[0605]

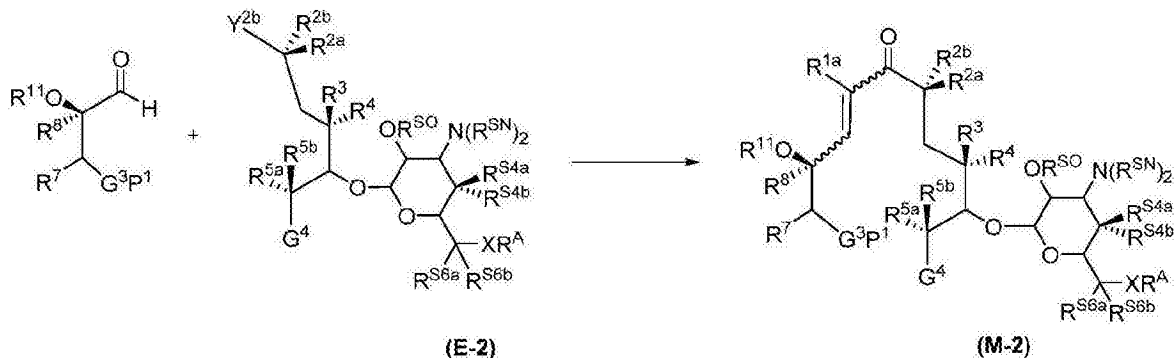


[0606] 其中所述西半部为式 (W-2) 的化合物且东半部为式 (E-2-N) 的化合物,且其中:

[0607]  $\text{R}^{11}$  为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基,或氧保护基;[0608]  $\text{Y}^{1b}$  为  $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{Z}3}$ ;[0609]  $\text{Y}^{2b}$  为  $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}=\text{P}(\text{R}^{\text{P}1})(\text{R}^{\text{P}2})(\text{R}^{\text{P}3})$  或  $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{P}2})(\text{OR}^{\text{P}3})$ ;[0610]  $\text{R}^{\text{Z}3}$  为氢、卤素、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、或任选取代的杂芳基;[0611]  $\text{R}^{\text{P}1}$ 、 $\text{R}^{\text{P}2}$  和  $\text{R}^{\text{P}3}$  的每一个独立地为任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、或任选取代的杂芳基。

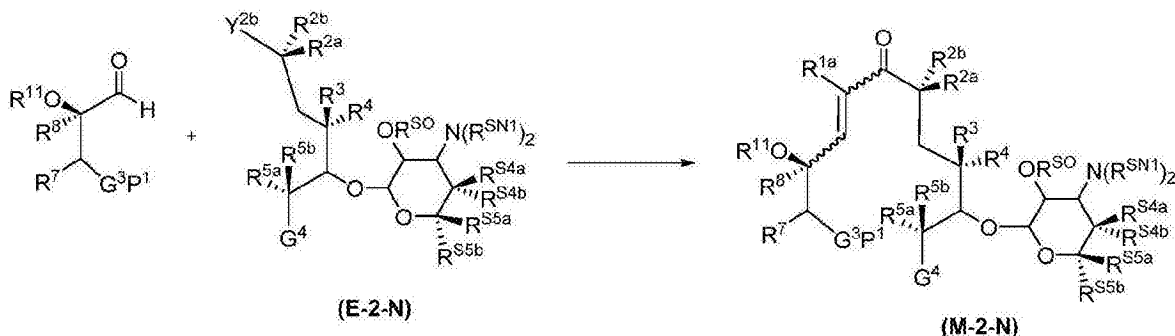
[0612] 方案 9.

[0613]



[0614] 方案9-N.

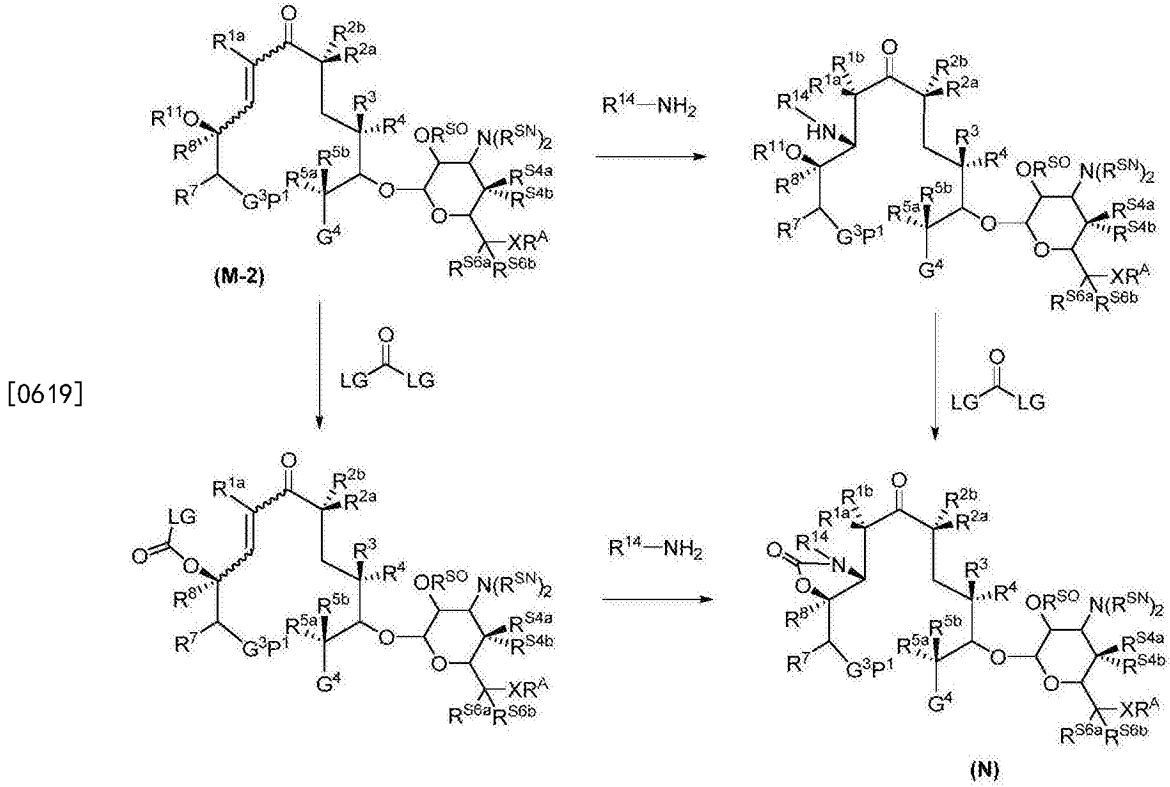
[0615]



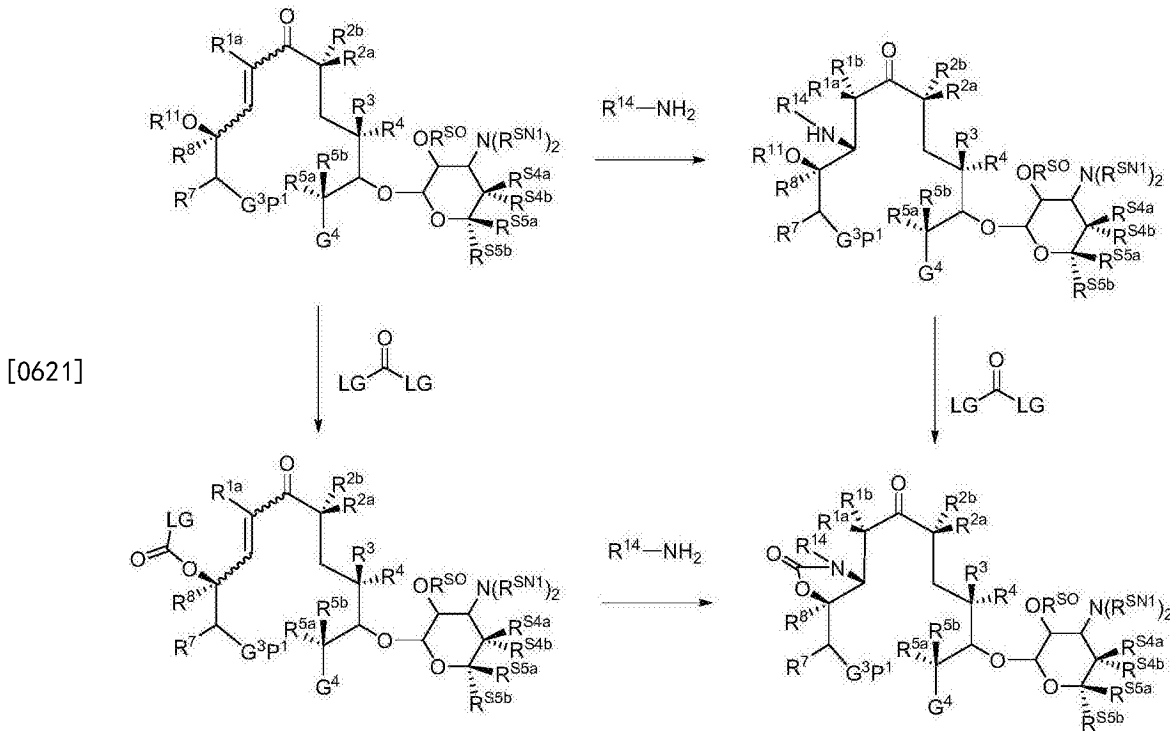
[0616] 例如,在一些实施方案中,当Y<sup>1b</sup>为-C(=O)R<sup>Z3</sup>且R<sup>Z3</sup>为氢(即,其中Y<sup>1b</sup>为-CHO)且Y<sup>2b</sup>为-C(=O)-CH=P(R<sup>P1</sup>)(R<sup>P2</sup>)(R<sup>P3</sup>)或-C(=O)-CH<sub>2</sub>-P(O)(OR<sup>P2</sup>)(OR<sup>P3</sup>),通过Wittig或Horner-Emmons反应引起的东半部和西半部的偶联形成部分-CH=CH-C(=O)-,且提供α,β-不饱和酮,如方案9所述。在一些实施方案中,α,β-不饱和酮的C=C双键以顺式-构型提供。在一些实施方案中,α,β-不饱和酮的C=C双键以反式-构型提供。式(M-2-N)的化合物的类似途径示于方案9-N。

[0617] 在大环化之前(参见,例如,方案10a或方案10a-N)或在大环化之后(参见,例如,方案10b或方案10b-N)安装的环状氨基甲酸酯基团,可通过以下形成:胺NH<sub>2</sub>R<sup>14</sup>Michael加成至α,β-不饱和酮部分,然后连接的氨基-NHR<sup>14</sup>和邻近的羟基(即,R<sup>11</sup>为氢)与试剂LG-C(=O)-LG反应,其中各个LG为如本文定义的离去基团(例如,氯)、取代的羟基(例如,以提供碳酸酯)、取代的巯基、取代的氨基(例如,咪唑基)。在一些实施方案中,游离羟基首先用试剂LG-C(=O)-LG处理,然后添加胺NH<sub>2</sub>R<sup>14</sup>,导致初始形成非环状的氨基甲酸酯,然后将中间体-NHR<sup>14</sup>基团共轭加成至不饱和酮。

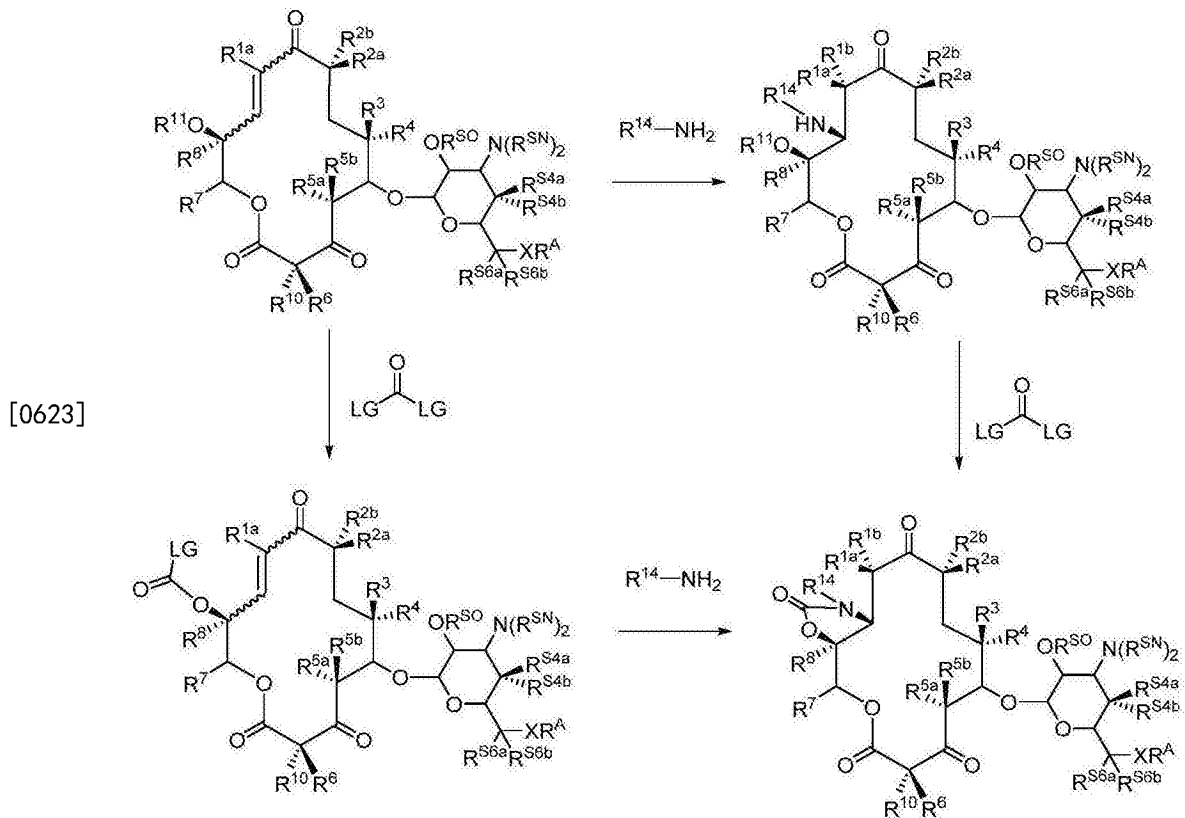
[0618] 方案10a.



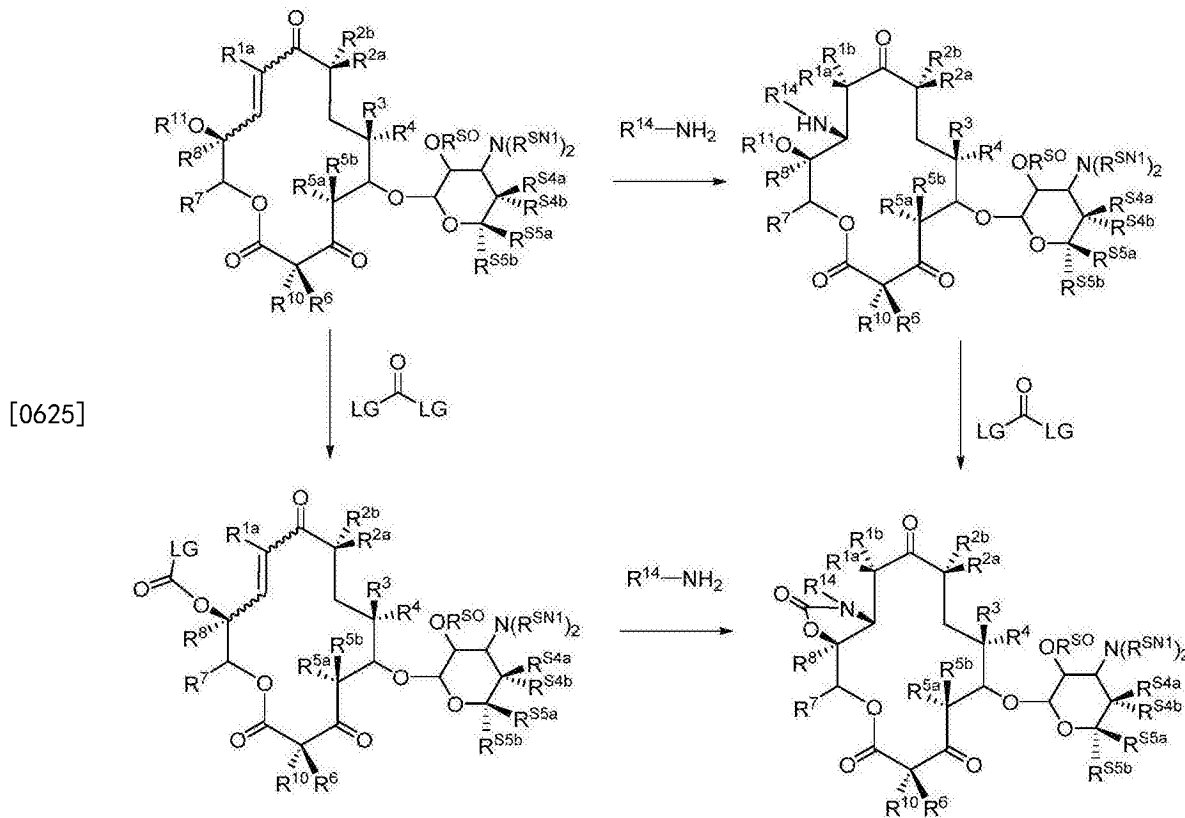
[0620] 方案10a-N.



[0622] 方案10b.



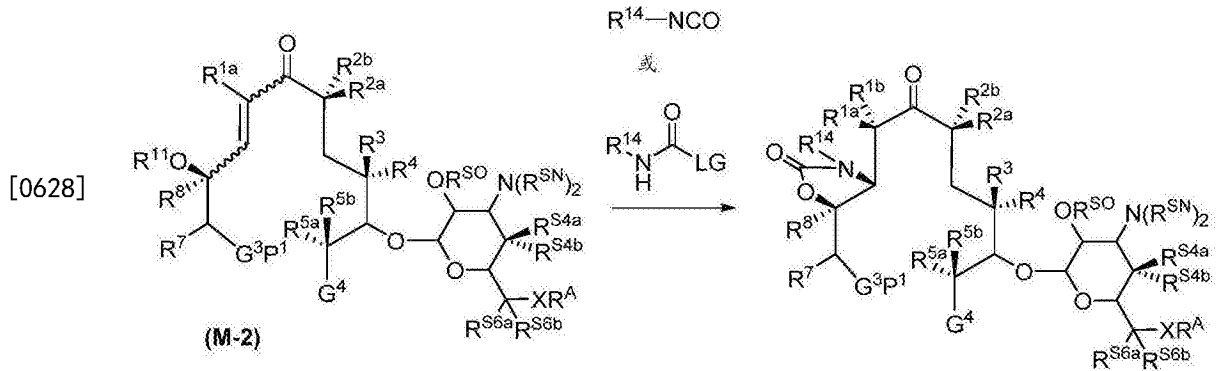
[0624] 方案10b-N.



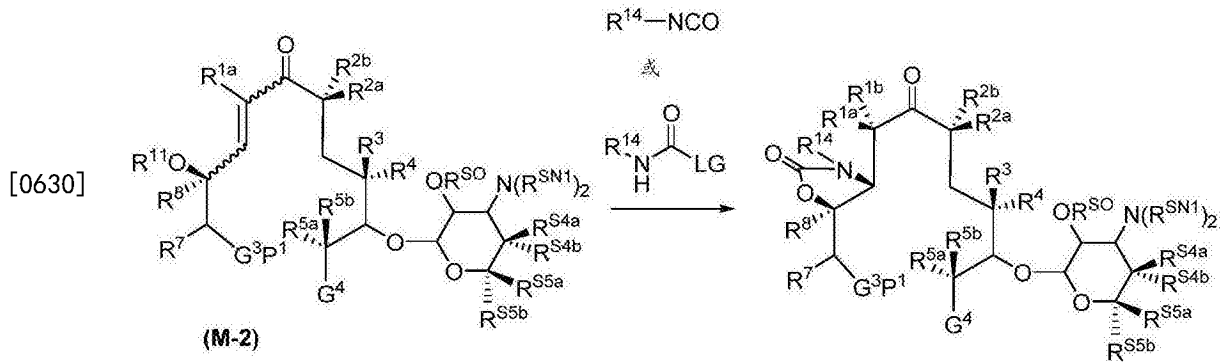
[0626] 或者,在大环化之前(参见,例如,方案11a或方案11a-N)或在大环化之后(参见,例如,方案11b或方案11b-N)安装的环状氨基甲酸酯基团,可通过以下形成:游离羟基(即, R<sup>11</sup>为氢)与异氰酸酯试剂O=C=N-R<sup>14</sup>或酰胺LG-C(=O)NH-R<sup>14</sup>反应,然后将中间-NHR<sup>14</sup>基团共

轭加成至不饱和酮。在一些实施方案中，异氰酸酯与游离羟基反应且-NHR<sup>14</sup>在单一步骤中经历共轭加成反应。在一些实施方案中，分离中间体非环状氨基甲酸酯。在一些实施方案中，将碱添加至分离的非环状氨基甲酸酯以促进共轭加成反应。

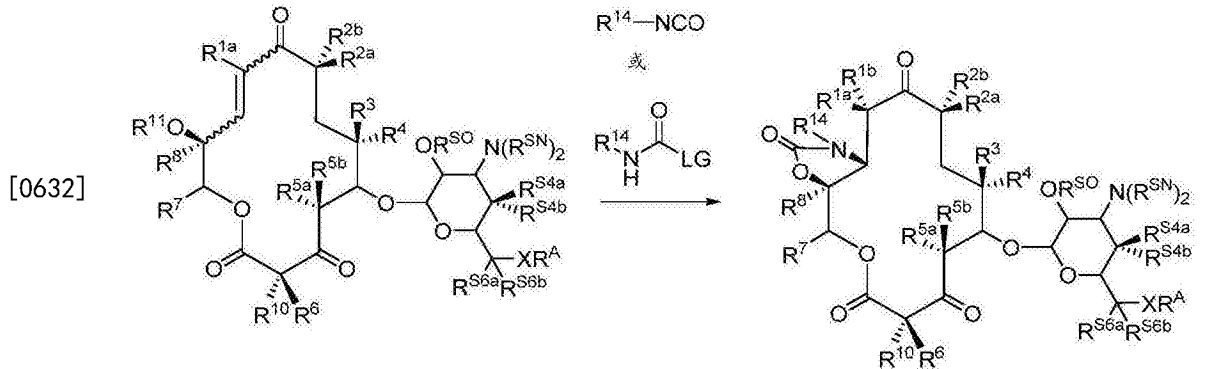
[0627] 方案11a



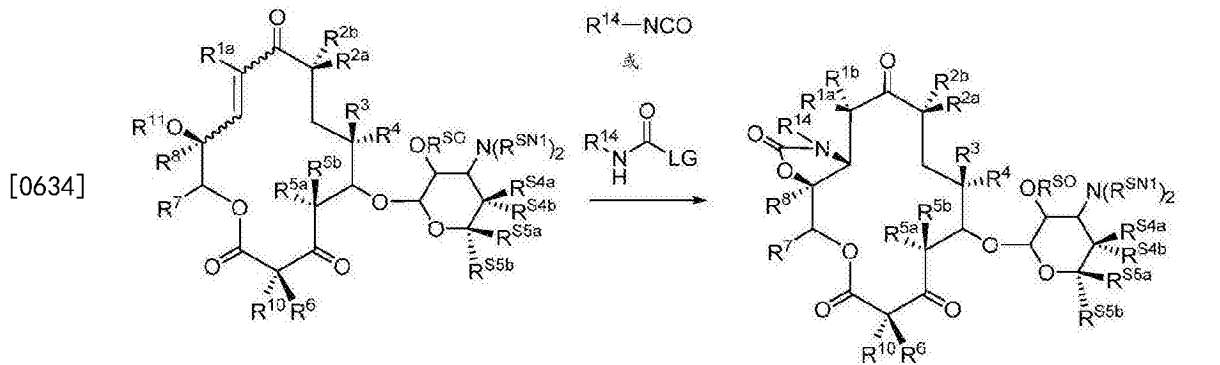
[0629] 方案11a-N



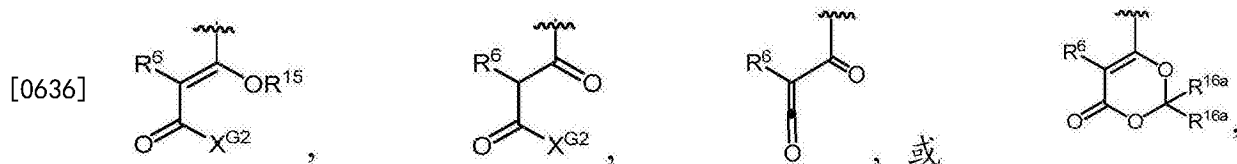
[0631] 方案11b



[0633] 方案11b-N

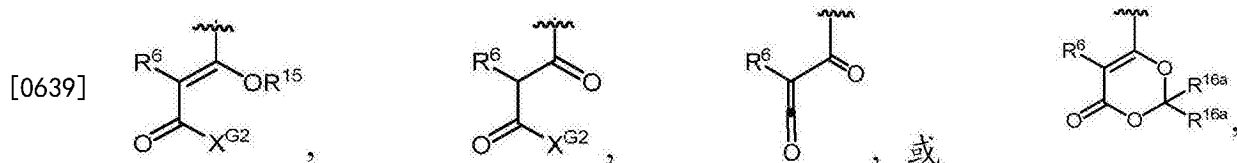


[0635] 多种大环内酯可从式 (N) 和式 (N-N) 的这些偶联产物获得, 其取决于基团G<sup>4</sup>的性质, 取决于大环化。例如, 如方案12所述, 当G<sup>2</sup>为下式的基团:



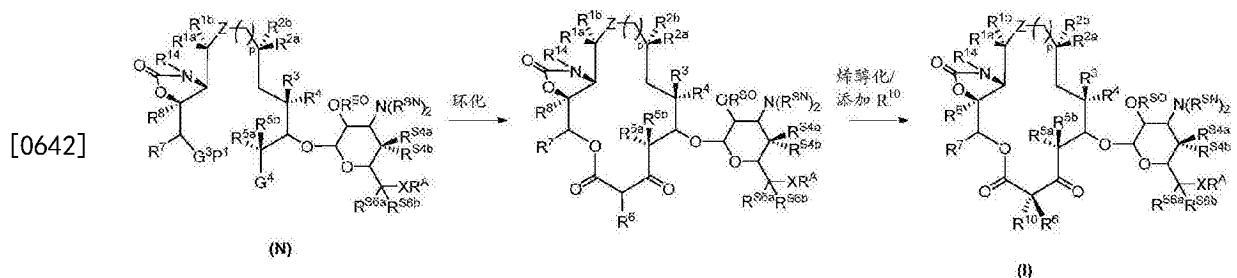
[0637] 且R<sup>6</sup>为氢或非氢基团, 式 (N) 的化合物的大环化, 例如, 其中P<sup>1</sup>为氢, 提供在C2具有一个氢取代基的大环内酯。将大环内酯烯醇化, 然后添加非氢基团R<sup>10</sup> (例如, 使用碱和R<sup>10</sup>烷化剂, 例如, R<sup>10</sup>-LG, 或如果R<sup>10</sup>为卤素使用卤化剂), 提供式 (I) 的大环内酯, 其中R<sup>10</sup>为非氢基团。

[0638] 在其它实施方案中, 如方案12b所述, 当G<sup>2</sup>为下式的基团:

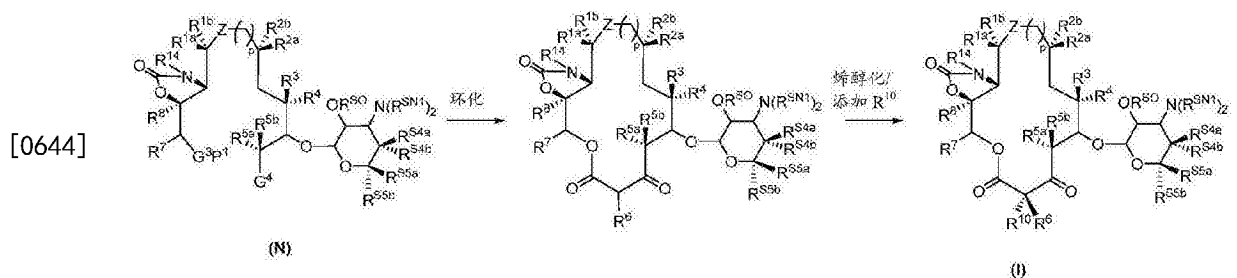


[0640] 且R<sup>6</sup>为氢或非氢基团, 式 (N-N) 的化合物的大环化, 例如, 其中P<sup>1</sup>为氢, 提供在C2具有一个氢取代基的大环内酯。将大环内酯烯醇化, 然后添加非氢基团R<sup>10</sup> (例如, 使用碱和R<sup>10</sup>烷化剂, 例如, R<sup>10</sup>-LG, 或如果R<sup>10</sup>为卤素使用卤化剂), 提供式 (I-N) 的大环内酯, 其中R<sup>10</sup>为非氢基团。

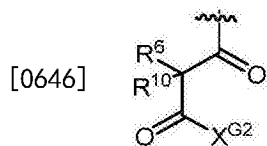
[0641] 方案12.



[0643] 方案12-N.

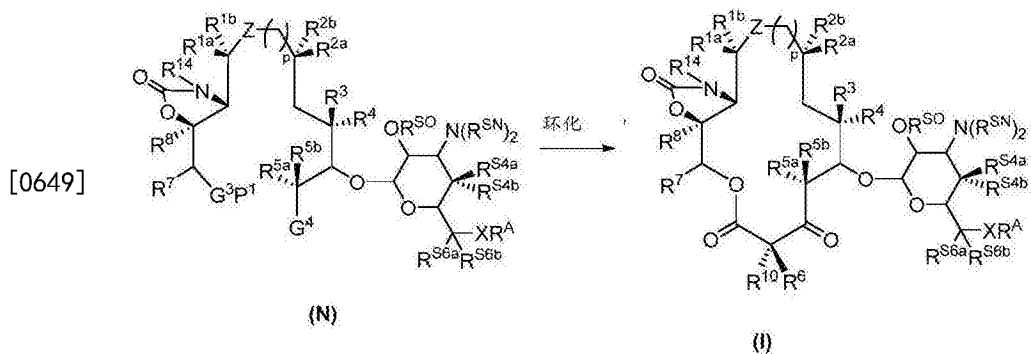
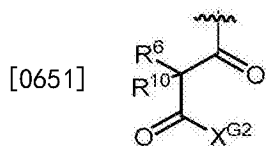


[0645] 或者, 如方案13所述, 当G<sup>2</sup>为下式的基团:

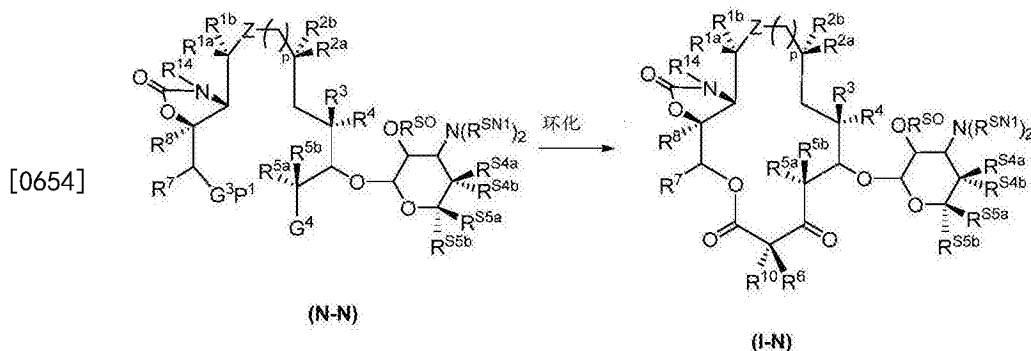


[0647] 且其中R<sup>6</sup>和R<sup>10</sup>各自为氢或非氢基团, 式 (N) 的化合物的大环化, 例如, 其中P<sup>1</sup>为氢, 提供式 (I) 的大环内酯。

[0648] 方案13.

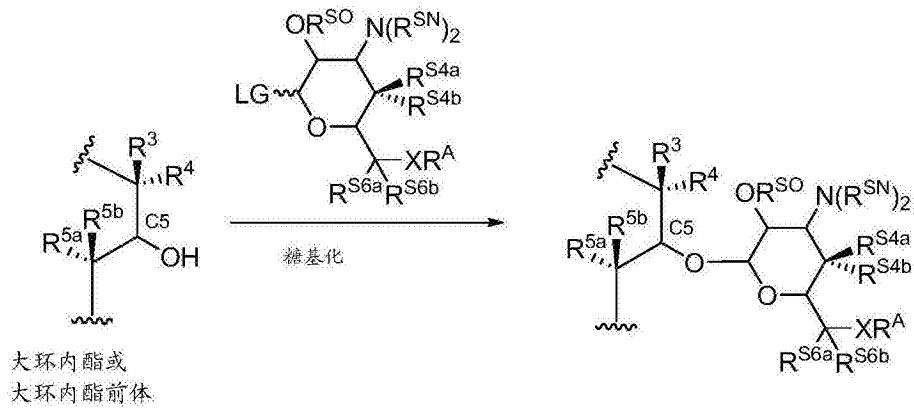
[0650] 在其它实施方案中,如方案13-N所述,当G<sup>2</sup>为下式的基团:[0652] 且其中R<sup>6</sup>和R<sup>10</sup>各自为氢或非氢基团,式(N-N)的化合物的大环化,例如,其中P<sup>1</sup>为氢,提供式(I-N)的大环内酯。

[0653] 方案13-N.

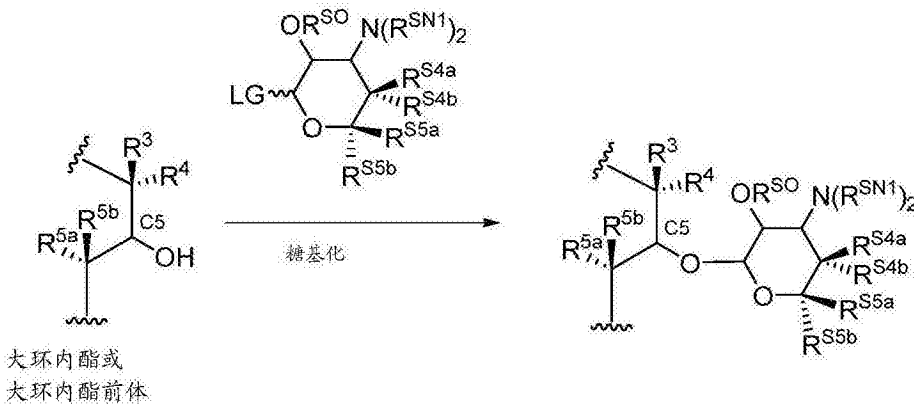


[0655] 修饰的糖通常在合成东半部期间连接到大环内酯框架,但也可以在制备的其它阶段连接。糖可以通过C5位置的羟基与合适的糖基供体之间的糖基化反应连接,如方案14所示。典型的糖基供体具有连接到异头碳上的离去基团。异头离去基团的示例性基团包括卤素、硫醚、乙酰亚胺酯基、乙酸酯基、磷酸酯基和O-戊烯基。硫代糖苷是在糖的异头碳处具有硫醚基团的糖。在一些实施方案中,修饰的糖部分作为硫代糖苷连接到大环内酯框架。在一些实施方案中,糖的取代基可以在大环内酯或大环内酯前体(例如东半部)糖基化后进行修饰。在一些实施方案中,糖在大环内酯或大环内酯前体糖基化后不再进一步修饰。

[0656] 方案14



[0657]



[0658] 药物组合物和给药

[0659] 本发明提供药物组合物,其包含本申请所述的大环内酯或其药学上可接受的盐,和药学上可接受的赋形剂。

[0660] 药学上可接受的赋形剂包括任一种或所有溶剂、稀释剂或其它液体媒介物、分散剂、助悬剂、表面活性剂、等张剂、增稠剂或乳化剂、防腐剂、固体粘合剂、润滑剂等,适于所期望的具体剂型。在配制和/或制备药物组合物制剂中的一般考虑事项可在例如 Remington's Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E.W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) 和 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition (Lippincott Williams & Wilkins, 2005) 中找到。

[0661] 本文所述的药物组合物可以通过药学领域已知的任何方法制备。通常,该制备方法包括将本发明的大环内酯与载体和/或一个或多个其它助剂 (accessory ingredients) 组合的步骤,然后必要和/或需要时,将产物成型和/或包装为所需单剂量单位或多剂量单位。

[0662] 药物组合物可以按散装形式、作为单一单位剂量和/或作为多个单一单位剂量来制备、包装和/或销售。如本文所用的,“单位剂量”是离散量的药物组合物,其包含预定量的本发明的大环内酯。大环内酯的量通常等于待给予受试者的大环内酯的剂量,和/或该剂量的方便分数,例如,该剂量的一半或三分之一。

[0663] 本发明药物组合物中的大环内酯、药学上可接受的赋形剂和/或任意其它成分的相对量将根据受治疗的受试者特性、体型和/或情况来变化,并且还根据该组合物待给药的途径。例如,该组合物可以包括 0.1% 至 100% (w/w) 的大环内酯。

[0664] 用于制备本申请所提供的药物组合物的药学上可接受的赋形剂包括惰性稀释剂、

分散剂和/或制粒剂、表面活性剂和/或乳化剂、崩解剂、粘合剂、防腐剂、缓冲剂、润滑剂和/或油。赋形剂例如可可脂和栓剂蜡、着色剂、包衣剂、甜味剂、矫味剂和香料也可以存在于组合合物中。

[0665] 用于口服和肠胃外给药的液体剂型包括药学上可接受的乳剂、微乳剂、溶液、悬浮液、糖浆剂和酏剂。除了大环内酯外，所述液体剂型还包括本领域常用的惰性稀释剂，例如，水或其它溶剂、增溶剂和乳化剂，及其混合物。除了惰性稀释剂，口服组合合物可以包括佐剂，例如润湿剂、乳化剂和悬浮剂、甜味剂、矫味剂和香料。在肠胃外给药的具体实施方案中，本发明的缀合物与增溶剂，及其混合物混合。

[0666] 可注射制剂，例如，无菌可注射水性或油性悬浮液可以根据现有技术使用合适的分散剂或润湿剂和悬浮剂配制。所述无菌可注射制剂可以为在无毒肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液、悬浮液或乳剂，例如，作为1,3-丁二醇中的溶液。可以应用的可接受载体和溶剂为水、林格溶液、U.S.P.和等渗氯化钠溶液。另外，无菌、不挥发油常规应用为溶剂或悬浮媒介。

[0667] 用于口服给药的固体剂型包括胶囊、片剂、丸剂、粉剂和颗粒剂。在该固体剂型中，大环内酯与至少一种惰性、药学上可接受的赋形剂或载体混合，所述赋形剂或载体为例如柠檬酸钠或磷酸二钙和/或(a)填充剂或增量剂，例如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇和硅酸，(b)粘合剂，例如，羧甲基纤维素、海藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶，(c)湿润剂，例如甘油，(d)崩解剂，例如琼脂、碳酸钙、土豆淀粉或木薯淀粉、海藻酸、一些硅酸盐和碳酸钠，(e)溶液阻滞剂，例如石蜡，(f)吸收加速剂，例如季铵化合物，(g)润湿剂，例如，鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯，(h)吸收剂，例如高岭土和膨润土，以及(i)润滑剂，例如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、十二烷基硫酸钠，及其混合物。在胶囊、片剂和丸剂的情况下，所述剂型可以包含缓冲剂。

[0668] 用于本发明大环内酯的局部和/或经皮给药的剂型可以包括软膏剂、糊剂、霜剂、洗剂、凝胶、粉剂、溶液、喷雾剂、吸入剂和/或贴剂。通常，大环内酯在无菌条件下与药学上可接受的载体和/或任何需要的防腐剂和/或缓冲剂混合。

[0669] 尽管本文提供的药物组合物的说明原则上涉及适合给药于人的药物组合物，但是本领域技术人员可以理解该组合物一般地适合给药于所有种类的动物。改良适合给药于人的药物组合物以便赋予该组合物适合给药于各种动物也是容易理解的，并且兽医领域的技术人员可以用普通实验设计和/或进行该改良。

[0670] 本文提供的大环内酯通常被配制为单位剂量形式，以便容易给药和剂量均一。然而，将理解的是大环内酯的每日总用量将由主治医师在正确的医疗判断范围内决定。对于特定受试者或有机体的具体治疗有效剂量水平将取决于一系列因素，包括待治疗疾病、障碍和病症和所述障碍的严重性；所采用的具体大环内酯的活性；所采用的具体组合物；受试者的年龄、体重、基本健康状况、性别和饮食；给药时间、给药途径和所采用的具体大环内酯的排泄速率；治疗持续时间；与所采用的具体大环内酯组合或同时使用的药物；和医疗领域中熟知的类似因素。

[0671] 本文提供的大环内酯和组合物可以以任意途径给药，包括肠内（例如，口服）、肠胃外、静脉内、肌内、动脉内、髓内、膜内、皮下、心室内、透皮、皮内（interdermal）、直肠、阴道内、腹膜内、局部（作为粉剂、软膏剂、霜剂和/或滴剂）、粘膜、经鼻、含服、舌下；通过气管内

点滴、支气管点滴和/或吸入；和/或作为口腔喷雾剂、鼻腔喷雾剂和/或气雾剂。通常，最合适的给药途径将取决于多种因素，包括药剂的性质、治疗方案和/或受试者的情况。口服给药是最优选的给药模式。然而，在一些实施方案中，所述受试者可能为对口服给药不耐受的状态，因此静脉内、肌内和/或直肠给药也是优选的可选择的给药模式。

[0672] 有效量可以包括在单一剂量(例如单个口服剂量)或多个剂量(例如，多个口服剂量)中。在一些实施方案中，当多个剂量施用至受试者或施用于组织或细胞时，多个剂量的任何两个剂量包括不同或基本上相同量的本文所述的化合物。在一些实施方案中，当多个剂量施用至受试者或施用于组织或细胞时，对受试者施用多个剂量或向组织或细胞施用多个剂量的频率为每天三次，每天两次，每天一次，每隔一天一次，每三天一次，每周一次，每两周一次，每三周一次，每四周一次。在一些实施方案中，本文所述的剂量(例如，单一剂量或多个剂量中的任何剂量)独立地包括0.1 $\mu$ g至1 $\mu$ g、0.001mg至0.01mg、0.01mg至0.1mg、0.1mg至1mg、1mg至3mg、3mg至10mg、10mg至30mg、30mg至100mg、100mg至300mg、300mg至1,000mg或1g至10g(包括端点)的本文所述的化合物。

[0673] 将理解本文所述的大环内酯或组合物可以与一种或多种其它治疗活性剂组合给药。所述大环内酯或组合物可以与一个或多个其它治疗活性剂同时、在一个或多个其它治疗活性剂之前或在之后给药。通常，每个药物可以以针对该药物确定的剂量和/或时间表给药。进一步理解的是，在该组合中使用的其它治疗活性剂还可以在单一组合物中一起给药或在不同的组合物中分开给药。在给药方案中采用的具体组合将考虑所发明的大环内酯与其它治疗活性剂的相容性，和/或待取得的所需治疗效果。大体上，预期组合中使用的其它治疗活性剂以不超过它们单独使用时的水平使用。在一些实施方式中，组合中使用的所述水平将低于它们单独使用的水平。

[0674] 示例性的额外的治疗活性剂包括但不限于抗生素、抗病毒药、麻醉药、抗凝血药、酶抑制剂、甾体药物、甾体或非甾体抗炎药、抗组胺药、免疫抑制剂、抗原、疫苗、抗体、解充血药、镇静剂、阿片类物质、缓解疼痛的药物、镇痛药、解热药(anti-pyretics)、激素和前列腺素。治疗活性剂包括小的有机分子例如药物化合物(例如，由美国食品药品监督管理局根据联邦法规(CFR)批准的化合物)、治疗活性剂、蛋白质、碳水化合物、单糖、寡糖、多糖、核蛋白质、粘蛋白、脂蛋白、合成多肽或蛋白质、连接蛋白质的小分子、糖蛋白、甾体化合物、核酸、DNA、RNA、核苷酸、核苷、寡核苷酸、反义寡核苷酸、脂质、激素、维生素和细胞。

[0675] 在一些实施方案中，所述其他治疗活性剂为抗生素。示例性的抗生素包括但不限于青霉素类(例如，青霉素、阿莫西林)、头孢菌素类(例如，头孢氨苄)、大环内酯类(例如，红霉素、克拉霉素、阿奇霉素、醋竹桃霉素)、氟喹诺酮类(例如，环丙沙星、左氧氟沙星、氧氟沙星)、磺胺类(例如，复方新诺明、甲氧苄啶)、四环素类(例如，四环素、氯四环素、氧四环素、地美环素、美他环素、山环素、多西环素、金霉素、土霉素、米诺环素、6-脱氧四环素、赖甲环素、甲氯环素、美他环素、罗利环素和甘氨酸环素抗生素(例如，替加环素(tigecycline))、氨基糖甙类(例如，庆大霉素、妥布霉素、巴龙霉素)、氨基环多醇(例如，大观霉素)、氯霉素、司帕霉素和奎奴普汀/达福普汀(Syndercid<sup>™</sup>)。

[0676] 本发明还包括试剂盒(例如，药物包装)。所提供的试剂盒可以包括所发明的药物组合物或大环内酯以及容器(例如，小瓶、安瓿瓶、瓶、注射器和/或可分散包装或其它合适的容器)。在一些实施方式中，提供的试剂盒还可以任选包括第二容器，其包括用于稀释或

悬浮所发明的药物组合物或大环内酯的药用赋形剂。在一些实施方式中,提供在容器和第二容器中的所发明的药物组合物或大环内酯组合形成一个单位剂型。

[0677] 治疗和使用方法

[0678] 本发明涉及使用本发明的大环内酯治疗传染性疾病,例如,真菌、细菌、病毒或寄生虫感染,以及用于治疗炎症性病征。酮内酯已知表现出抗-细菌活性和抗寄生虫活性。参见,例如,Clark等人,Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters (2000) 10:815-819 (抗-细菌活性);和Lee等人,J.Med.Chem. (2011) 54:2792-2804 (抗-细菌活性和抗寄生虫活性)。酮内酯还已知表现出抗炎作用。参见,例如,Amsden,Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2005) 55:10-21 (慢性肺炎性综合征)。

[0679] 因此,如本申请所一般描述,其提供治疗传染性疾病的方法,包括向有此需要的受试者给药有效量的本发明的大环内酯或其药学上可接受的盐。这样的方法可在体内进行(即,通过给药于受试者)或体外进行(例如,与病原体、组织或细胞培养物接触)。本申请使用的治疗包括治疗性治疗和预防性治疗。

[0680] 在一些实施方案中,所述有效量为治疗有效量。例如,在一些实施方案中,所述方法减慢了传染性疾病在所述受试者中的进展。在一些实施方案中,所述方法改善了患有传染性疾病的受试者的状况。在一些实施方案中,所述受试者疑似患有传染性疾病或确实患有传染性疾病。

[0681] 在一些实施方案中,有效量为预防有效量。例如,在一些实施方案中,所述方法预防或降低了传染性疾病的可能性,例如,在一些实施方案中,所述方法包括向有此需要的受试者给药足以预防或降低传染性疾病的可能性的量的本发明的大环内酯。在一些实施方案中,所述受试者具有患传染性疾病的风险(例如,已暴露于另一个疑似患有传染性疾病或确实患有传染性疾病的受试者,或者已暴露于或被认为已暴露于病原体的受试者)。

[0682] 在另一个方面,本申请提供的是抑制病原体生长的体外方法,包括使有效量的本发明的大环内酯与在细胞培养物中的病原体(例如,细菌、病毒、真菌或寄生虫)接触。

[0683] 本申请使用的“传染性疾病”和“微生物感染”互换使用,并且是指被病原体例如真菌、细菌、病毒或寄生虫感染。在一些实施方案中,所述传染性疾病是由抗其他治疗的病原体造成的。在一些实施方案中,所述传染性疾病是由具有多药耐药性或耐药性的病原体造成的,例如,所述传染性疾病是由在其他治疗的存在下既不生长也不死亡或由于其他治疗导致的既不生长也不死亡的病原体造成的。

[0684] 在一些实施方案中,所述传染性疾病为细菌感染。例如,在一些实施方案中,本申请提供的是治疗细菌感染的方法,包括向有此需要的受试者给药有效量的本发明的大环内酯或其药学上可接受的盐。

[0685] 在一些实施方案中,针对具体的细菌,所述大环内酯具有小于50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、小于25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、小于20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、小于10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、小于5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 或小于1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的平均抑制浓度(MIC)。

[0686] 在一些实施方案中,所述细菌对已知的商业大环内酯例如阿奇霉素、克林霉素、泰利霉素、红霉素、螺旋霉素等是敏感的(例如,有反应的)或耐药的。在一些实施方案中,所述细菌对已知的大环内酯是耐药的。例如,在一些实施方案中,所述细菌是抗红霉素(ER)的。

[0687] 在一些实施方案中,所述细菌感染是耐受其他抗生素(例如,非-大环内酯)疗法的。例如,在一些实施方案中,所述病原体是耐万古霉素(VR)的。在一些实施方案中,所述病

原体是耐甲氧西林(MR)的,例如,在一些实施方案中,所述细菌感染耐甲氧西林的金黄葡萄球菌感染(MRSA感染)。

[0688] 在一些实施方案中,所述细菌具有外排(例如,mef、msr)基因型。在一些实施方案中,所述细菌具有甲基化酶(例如,erm)基因型。在一些实施方案中,所述细菌具有组成性基因型。在一些实施方案中,所述细菌具有可诱导的基因型。

[0689] 示例性的细菌干扰包括但不限于以下的细菌感染:革兰氏阳性菌(例如,放线菌门(phylum Actinobacteria)、厚壁菌门(phylum Firmicutes)或软壁菌门(phylum Tenericutes));革兰氏阴性菌(例如,产水菌门(phylum Aquificae)、异常球菌-栖热菌门(phylum Deinococcus-Thermus)、丝状杆菌/绿菌/拟杆菌门(phylum Fibrobacteres/chlorobi/Bacteroidetes (FCB))、梭杆菌门(phylum Fusobacteria)、phylum Gemmatimonadest、硝化螺菌门(phylum Ntrospirae)、浮霉菌/疣微菌/衣原体菌门(phylum Planctomycetes/Verrucomicrobia/Chlamydiae (PVC))、蛋白菌门(phylum Proteobacteria)、螺旋体门(Spirochaetes)或互养菌门(phylum Synergistetes));或其他细菌(例如,酸杆菌门(phylum Acidobacteria)、绿屈挠菌门(phylum Chlroflexi)、phylum Chrystiogenetes、蓝细菌门(phylum Cyanobacteria)、phylum Deferrubacteres、网球菌门(phylum Dictyoglomi)、热脱硫杆菌门(phylum Thermodesulfobacteria)或栖热袍菌门(phylum Thermotogae))。

[0690] 在一些实施方案中,所述细菌感染为革兰氏阳性菌感染。

[0691] 在一些实施方案中,所述革兰氏阳性菌为厚壁菌门的细菌。

[0692] 在一些实施方案中,所述细菌为厚壁菌门和肠球菌属(genus Enterococcus)中的一员,即,所述细菌感染为肠球菌感染。示例性的肠球菌属细菌包括但不限于鸟肠球菌(*E.avium*)、耐久肠球菌(*E.durans*)、粪肠球菌(*E.faecalis*)、尿肠球菌(*E.faecium*)、鹌鸡肠球菌(*E.gallinarum*)、孤立肠球菌(*E.solitarius*)、铅黄肠球菌(*E.casseliflavus*)和棉子糖肠球菌(*E.raffinosis*)。

[0693] 在一些实施方案中,所述细菌为厚壁菌门和葡萄球菌属(genus Staphylococcus)中的一员,即,所述细菌感染为葡萄球菌感染。示例性葡萄球菌属细菌包括但不限于:阿尔莱特葡萄球菌(*S.arlettae*)、金黄葡萄球菌、耳葡萄球菌(*S.auricularis*)、头状葡萄球菌(*S.capitis*)、山羊葡萄球菌(*S.caprae*)、肉葡萄球菌(*S.carnous*)、产色葡萄球菌(*S.chromogenes*)、科氏葡萄球菌(*S.cohii*、*S.condimenti*、*S.croceolyticus*、海豚葡萄球菌(*S.delphini*)、*S.devriesei*、表皮葡萄球菌(*S.epidermis*)、马胃葡萄球菌(*S.equorum*)、猫葡萄球菌(*S.felis*)、*S.fluroettii*、鸡葡萄球菌(*S.gallinarum*)、溶血葡萄球菌(*S.haemolyticus*)、人葡萄球菌(*S.hominis*)、猪葡萄球菌(*S.hyicus*)、中间葡萄球菌(*S.intermedius*)、克氏葡萄球菌(*S.kloosii*)、*S.leei*、缓慢葡萄球菌(*S.lenus*)、路邓葡萄球菌(*S.lugdunensis*)、*S.lutrae*、*S.lyticans*、*S.massiliensis*、*S.microti*、*S.muscae*、*S.nepalensis*、巴氏葡萄球菌(*S.pasteuri*)、*S.penttenkoferi*、鱼发酵葡萄球菌(*S.piscifermentans*)、*S.pseudointermedius*、*S.pseudolugdensis*、普氏葡萄球菌(*S.pulvereri*)、*S.rostri*、解糖葡萄球菌(*S.saccharolyticus*)、腐生葡萄球菌(*S.saprophyticus*)、施氏葡萄球菌(*S.schleiferi*)、松鼠葡萄球菌(*S.sciuri*)、*S.simiae*、*S.simulans*、*S.stepanovicii*、*S.succinus*、*S.vitulinus*、沃氏葡萄球菌(*S.warneri*)和木

头葡萄球菌 (*S. xylosus*)。在一些实施方案中,所述葡萄球菌感染为金黄葡萄球菌感染。在一些实施方案中,所述金黄葡萄球菌具有外排(例如,*mef*、*msr*)基因型。在一些实施方案中,所述金黄葡萄球菌具有甲基化酶(例如,*erm*)基因型。

[0694] 在一些实施方案中,所述细菌为厚壁菌门和芽孢杆菌属(genus *Bacillus*)的一员,即,所述细菌感染为芽孢杆菌感染。示例性芽孢杆菌属细菌包括但不限于:嗜碱芽孢杆菌(*B. alcalophilus*)、蜂房芽孢杆菌(*B. alvei*)、噬胺芽孢杆菌(*B. aminovorans*)、解淀粉芽孢杆菌(*B. amyloliquefaciens*)、解硫酸素芽孢杆菌(*B. aneurinolyticus*)、炭疽芽孢杆菌(*B. anthracis*)、*B. aquaemaris*、萎缩芽孢杆菌(*B. atropheaus*)、*B. boroniphilus*、短芽孢杆菌(*B. brevis*)、热溶芽孢杆菌(*B. caldolyticus*)、中孢芽孢杆菌(*B. centrosporus*)、蜡状芽孢杆菌(*B. cereus*)、环状芽孢杆菌(*B. circulans*)、凝结芽孢杆菌(*B. coagulans*)、坚强芽孢杆菌(*B. firmus*)、黄热芽孢杆菌(*B. flavothermus*)、梭形气芽孢杆菌(*B. fusiformis*)、枯草芽孢杆菌(*B. globigii*)、*B. infernus*、幼虫类芽孢杆菌(*B. larvae*)、侧孢芽孢杆菌(*B. laterosporus*)、迟缓芽孢杆菌(*B. lentus*)、地衣芽孢杆菌(*B. licheniformis*)、巨大芽孢杆菌(*B. megaterium*)、肠膜芽孢杆菌(*B. mesentericus*)、胶冻样芽孢杆菌(*B. mucilaginosus*)、蕈状芽孢杆菌(*B. mycoides*)、纳豆芽孢杆菌(*B. natto*)、泛酸芽孢杆菌(*B. pantothenicus*)、多粘芽孢杆菌(*B. polymyxa*)、假炭疽芽孢杆菌(*B. pseudoanthracis*)、短小芽孢杆菌(*B. pumilus*)、施氏芽孢杆菌(*B. schlegelii*)、球形芽孢杆菌(*B. sphaericus*)、*B. sporothermodurans*、嗜热脂肪芽孢杆菌(*B. stearothermophilus*)、枯草芽孢杆菌(*B. subtilis*)、热葡糖苷芽孢杆菌(*B. thermoglucosidasius*)、苏云金芽孢杆菌(*B. thuringiensis*)、普通变性菌(*B. vulgatis*)和*B. weihenstephanensis*。在一些实施方案中,所述芽孢杆菌感染为枯草芽孢杆菌感染。在一些实施方案中,所述枯草芽孢杆菌具有外排(例如,*mef*、*msr*)基因型。在一些实施方案中,枯草芽孢杆菌甲基化酶(例如,*erm*)基因型。

[0695] 在一些实施方案中,所述细菌为厚壁菌门和链球菌属的一员。即,所述细菌感染为链球菌感染。示例性链球菌属细菌包括但不限于无乳链球菌(*S. agalactiae*)、咽峡炎链球菌(*S. anginosus*)、牛链球菌(*S. bovis*)、狗链球菌(*S. canis*)、咽峡炎链球菌(*S. constellatus*)、停乳链球菌(*S. dysgalactiae*)、马肠链球菌(*S. equinus*)、海豚链球菌(*S. iniae*)、中间链球菌(*S. intermedius*)、缓症链球菌(*S. mitis*)、变异链球菌(*S. mutans*)、口腔链球菌(*S. oralis*)、副血链球菌(*S. parasanguinis*)、*S. peroris*、肺炎链球菌(*S. pneumoniae*)、酿脓链球菌(化脓性链球菌)、鼠链球菌(*S. rattii*)、唾液链球菌(*S. salivarius*)、唾液链球菌嗜热亚种(*S. thermophilus*)、血链球菌(*S. sanguinis*)、表兄链球菌(*S. sobrinus*)、猪链球菌(*S. suis*)、乳房链球菌(*S. uberis*)、前庭链球菌(*S. vestibularis*)、绿色链球菌(*S. viridans*)和兽瘟链球菌(*S. zooepidemicus*)。在一些实施方案中,所述链球菌感染为酿脓链球菌感染。在一些实施方案中,所述链球菌感染为肺炎链球菌感染。在一些实施方案中,所述肺炎链球菌具有外排(例如,*mef*、*msr*)基因型。在一些实施方案中,所述肺炎链球菌具有甲基化酶(例如,*erm*)基因型。

[0696] 在一些实施方案中,所述细菌感染为革兰氏阴性菌感染。

[0697] 在一些实施方案中,所述革兰氏阴性菌为蛋白菌门和埃希氏菌属(genus *Escherichi*)的细菌。即,所述细菌感染为埃希氏菌感染。示例性埃希氏菌属细菌包括但不

限于艾伯特埃希氏菌 (*E. albertii*)、螳螂埃希氏菌 (*E. blattae*)、大肠杆菌、弗格森埃希氏菌 (*E. fergusonii*)、赫氏埃希氏菌 (*E. hermannii*) 和伤口埃希氏菌 (*E. vulneris*)。在一些实施方案中,所述埃希氏菌感染为大肠杆菌感染。

[0698] 在一些实施方案中,所述革兰氏阴性菌为细菌蛋白菌门和嗜血菌属 (*genus Haemophilus*) 的细菌。即,所述细菌感染为嗜血菌感染。示例性嗜血菌属细菌包括但不限于埃及嗜血菌 (*H. aegyptius*)、嗜沫嗜血菌 (*H. aphrophilus*)、鸟巴斯德氏菌 (*H. avium*)、杜氏嗜血菌 (*H. ducreyi*)、*H. felis*、溶血嗜血菌 (*H. haemolyticus*)、流感嗜血菌 (*H. influenzae*)、副流感嗜血菌 (*H. parainfluenzae*)、副兔嗜血菌 (*H. paracuniculus*)、副溶血嗜血菌 (*H. parahaemolyticus*)、*H. pittmaniae*、惰性嗜血菌 (*Haemophilus segnis*) 和睡眠嗜血菌 (*H. somnus*)。在一些实施方案中,所述埃希氏菌感染为流感嗜血菌感染。

[0699] 在一些实施方案中,所述细菌为非典型细菌,即,不是革兰氏阳性也不是革兰氏阴性。

[0700] 在一些实施方案中,所述传染性疾病为寄生虫感染。因此,在一些实施方案中,本申请提供的是治疗寄生虫感染的方法,包括向有此需要的受试者给药有效量的本发明的大环内酯或其药学上可接受的盐。

[0701] 在一些实施方案中,所述大环内酯针对具体的寄生虫具有小于50uM、小于25uM、小于20uM、小于10uM、小于5uM或小于1uM的 $IC_{50}$  (uM)。

[0702] 示例性寄生虫包括但不限于锥虫种属 (*Trypanosoma spp.*) (例如,克氏锥虫 (*Trypanosoma cruzi*)、布氏锥虫 (*Trypanosoma brucei*))、利什曼原虫种属 (*Leishmania spp.*)、贾第虫属 (*Giardia spp.*)、毛滴虫属 (*Trichomonas spp.*)、内阿米巴属 (*Entamoeba spp.*)、耐格里原虫属 (*Naegleria spp.*)、棘阿米巴属 (*Acanthamoeba spp.*)、血吸虫属 (*Schistosoma spp.*)、疟原虫属 (*Plasmodium spp.*) (例如,恶性疟原虫 (*P. falciparum*))、隐孢子虫属 (*Cryptosporidium spp.*)、等孢子球虫属 (*Isospora spp.*)、小袋虫属 (*Balantidium spp.*)、罗阿丝虫 (*Loa Loa*)、蛔虫 (*Ascaris lumbricoides*)、犬恶丝虫 (*Dirofilaria immitis*) 和弓形虫属 (*Toxoplasma ssp.*) (例如,刚地弓形虫 *T. gondii*)。

[0703] 如本申请所一般描述,本发明进一步涉及治疗炎症性病症的方法,包括向有此需要的受试者给药有效量的本发明的大环内酯或其药学上可接受的盐。该方法可在体内(即,通过给药于受试者)或体外(例如,与病原体、组织和细胞培养物接触)进行。本申请使用的治疗包括治疗性处置和预防性处置。

[0704] 在一些实施方案中,所述有效量为治疗有效量。例如,在一些实施方案中,所述方法减慢了炎症性病症在所述受试者中的进展。在一些实施方案中,所述方法改善了患有炎症性病症的受试者的状况。在一些实施方案中,所述受试者疑似患有炎症性病症或确实患有炎症性病症。

[0705] 在一些实施方案中,所述有效量为预防有效量。例如,在一些实施方案中,所述方法预防或降低了炎症性病症的可能性,例如,在一些实施方案中,所述方法包括向有此需要的受试者给药足以预防或降低炎症性病症的可能性的量的本发明的大环内酯。在一些实施方案中,所述受试者具有炎症性病症的风险。

[0706] 在另一个方面,本发明提供的是体外治疗炎症性病症的方法,包括使有效量的本发明的大环内酯与炎症性细胞培养物接触。

[0707] 术语“炎症性病征”是指以下症状为特征的那些疾病、障碍或病征：疼痛(痛(dolor)，源自有毒物的生成和对神经的刺激)、发热(灼烧(calor)，源自血管舒张)、发红(红(rubor)，源自血管舒张和血流增加)、肿胀(肿(tumor)，源自流体的过度内流和外流受限)和/或功能丧失(功能丧失(funcio laesa)，这可是部分的或完全的、临时的或永久的)。炎症表现出多种形式，并且包括但不限于急性炎症、粘连性炎症、萎缩性炎症、卡他性炎症、慢性炎症、硬变性炎症、弥散型炎症、散播性炎症、渗出性炎症、纤维性炎症、纤维组织形成性炎症、局灶性炎症、肉芽肿性炎症、增生型炎症、肥大性炎症、间质性炎症、转移性炎症、坏死性炎症、闭塞性炎症、实质性炎症、成形性炎症(plastic)、生产性炎症、增殖性炎症、假膜性炎症、化脓性炎症、致硬化性炎症、浆液纤维蛋白性炎症(seroplastic)、浆液性炎症、单纯炎症、特异性炎症、亚急性炎症、化脓性炎症、毒性炎症、创伤性炎症和/或溃疡性炎症。

[0708] 示例性炎性病征包括，但不限于，慢性肺炎性综合征(例如，弥漫性全细支气管炎、囊性纤维化、哮喘、支气管扩张、慢性阻塞性肺疾病)。

[0709] 在一些实施方案中，所述炎性病征为急性炎性病征(例如，例如，感染引起的炎症)。在一些实施方案中，所述炎性病征为慢性炎性病征。在一些实施方案中，所述炎性病征为与癌症相关的炎症。

[0710] 定义

[0711] 化学术语

[0712] 下面更详细地描述了具体官能团和化学术语的定义。化学元素经确认符合元素周期表(CAS版本, Handbook of Chemistry and Physics, 第75版, 内封面)并且具体官能团大体上如其中所述来定义。此外, 有机化学的一般原理以及具体官能部分和反应活性如 Organic Chemistry, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith and March March's Advanced Organic Chemistry, 第5版, John Wiley&Sons, Inc., New York, 2001; Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., New York, 1989; 和 Carruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, 第3版, Cambridge University Press, Cambridge, 1987中所述。

[0713] 本申请描述的化合物可含有一个或多个不对称中心, 并因此可按立体异构形式例如对映异构体和/或非对映异构体存在。例如, 本申请所述的化合物可按单独的对映异构体、非对映异构体或几何异构体形式存在, 或可为立体异构体的混合物形式, 包括外消旋混合物和富含一种或多种立体异构体的混合物。可通过本领域技术人员已知的方法从混合物中分离异构体, 包括手性高压液相色谱(HPLC)和形成并结晶手性盐; 或优选的异构体可通过不对称合成来制备。参见, 例如, Jacques等人, Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen等人, Tetrahedron 33:2725 (1977); Eliel, E.L. Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962); 和 Wilen, S.H. Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p.268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)。本发明还涵盖作为基本不含其他异构体的单独异构体的化合物, 并且或者, 作为各种异构体的混合物的化合物。

[0714] 在式中,  $\sim$  为单键, 其中直接连接的部分的立体化学并没有指定, --- 为不存在或单键, 且  $\equiv$  或  $\equiv$  为单键或双键。

[0715] 除非另有说明,本文描述的结构也意在包括仅在一种或多种同位素富集原子存在下不同的化合物。例如,除了通过氘或氚代替氢之外,具有本发明结构的化合物,用 $^{18}\text{F}$ 替换 $^{19}\text{F}$ 或用 $^{13}\text{C}$ 或 $^{14}\text{C}$ 替代 $^{12}\text{C}$ 在本公开的范围内。这样的化合物可用作例如生物测定中的分析工具或探针。

[0716] 当列出数值范围时,其意在涵盖每个值和该范围内的子范围。例如,“ $\text{C}_{1-6}$ 烷基”意在涵盖, $\text{C}_1$ 、 $\text{C}_2$ 、 $\text{C}_3$ 、 $\text{C}_4$ 、 $\text{C}_5$ 、 $\text{C}_6$ 、 $\text{C}_{1-6}$ 、 $\text{C}_{1-5}$ 、 $\text{C}_{1-4}$ 、 $\text{C}_{1-3}$ 、 $\text{C}_{1-2}$ 、 $\text{C}_{2-6}$ 、 $\text{C}_{2-5}$ 、 $\text{C}_{2-4}$ 、 $\text{C}_{2-3}$ 、 $\text{C}_{3-6}$ 、 $\text{C}_{3-5}$ 、 $\text{C}_{3-4}$ 、 $\text{C}_{4-6}$ 、 $\text{C}_{4-5}$ 和 $\text{C}_{5-6}$ 烷基。

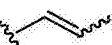
[0717] 术语“脂族”是指烷基、烯基、炔基和碳环基团。同样,术语“杂脂族”是指杂烷基、杂烯基、杂炔基和杂环基。

[0718] 术语“烷基”是指具有1至10个碳原子的直链或支链饱和烃基基团(“ $\text{C}_{1-10}$ 烷基”)。在一些实施方案中,烷基基团具有1至9个碳原子(“ $\text{C}_{1-9}$ 烷基”)。在一些实施方案中,烷基基团具有1至8个碳原子(“ $\text{C}_{1-8}$ 烷基”)。在一些实施方案中,烷基基团具有1至7个碳原子(“ $\text{C}_{1-7}$ 烷基”)。在一些实施方案中,烷基基团具有1至6个碳原子(“ $\text{C}_{1-6}$ 烷基”)。在一些实施方案中,烷基基团具有1至5个碳原子(“ $\text{C}_{1-5}$ 烷基”)。在一些实施方案中,烷基基团具有1至4个碳原子(“ $\text{C}_{1-4}$ 烷基”)。在一些实施方案中,烷基基团具有1至3个碳原子(“ $\text{C}_{1-3}$ 烷基”)。在一些实施方案中,烷基基团具有1至2个碳原子(“ $\text{C}_{1-2}$ 烷基”)。在一些实施方案中,烷基基团具有1个碳原子(“ $\text{C}_1$ 烷基”)。在一些实施方案中,烷基基团具有2至6个碳原子(“ $\text{C}_{2-6}$ 烷基”)。 $\text{C}_{1-6}$ 烷基的实例包括甲基( $\text{C}_1$ )、乙基( $\text{C}_2$ )、丙基( $\text{C}_3$ ) (例如,正丙基、异丙基)、丁基( $\text{C}_4$ ) (例如,正丁基、叔丁基、仲丁基、异丁基)、戊基( $\text{C}_5$ ) (例如,正戊基、3-戊基、戊基、新戊基、3-甲基-2-丁基、叔戊基)、和己基( $\text{C}_6$ ) (例如,正己基)。烷基的其它实例包括正庚基( $\text{C}_7$ )、正辛基( $\text{C}_8$ ),等。除非另有所述,烷基的每种情况独立地为未取代的(“未取代的烷基”)或被一个或多个取代基(例如,卤素,如F)取代(“取代的烷基”)。在一些实施方案中,所述烷基为未取代的 $\text{C}_{1-10}$ 烷基(如未取代的 $\text{C}_{1-6}$ 烷基,例如, $-\text{CH}_3$  (Me)、未取代的乙基(Et)、未取代的丙基(Pr,例如,未取代的正丙基(n-Pr)、未取代的异丙基(i-Pr))、未取代的丁基(Bu,例如,未取代的正丁基(n-Bu)、未取代的叔丁基(tert-Bu或t-Bu)、未取代的仲丁基(sec-Bu)、未取代的异丁基(i-Bu))。在一些实施方案中,所述烷基为取代的 $\text{C}_{1-10}$ 烷基(如取代的 $\text{C}_{1-6}$ 烷基,例如, $-\text{CF}_3$ 、Bn)。

[0719] 术语“卤代烷基”为取代的烷基,其中一个或多个氢原子独立地被卤素,例如,氟、溴、氯、或碘代替。在一些实施方案中,所述卤代烷基部分具有1至8个碳原子(“ $\text{C}_{1-8}$ 卤代烷基”)。在一些实施方案中,所述卤代烷基部分具有1至6个碳原子(“ $\text{C}_{1-6}$ 卤代烷基”)。在一些实施方案中,所述卤代烷基部分具有1至4个碳原子(“ $\text{C}_{1-4}$ 卤代烷基”)。在一些实施方案中,所述卤代烷基部分具有1至3个碳原子(“ $\text{C}_{1-3}$ 卤代烷基”)。在一些实施方案中,所述卤代烷基部分具有1至2个碳原子(“ $\text{C}_{1-2}$ 卤代烷基”)。卤代烷基的实例包括 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CFCl}_2$ 、 $-\text{CF}_2\text{Cl}$ ,等。

[0720] 术语“杂烷基”是指进一步包括至少一个选自氧、氮或硫的杂原子(例如,1,2,3或4个杂原子)的烷基,该杂原子在母链内(即,插在相邻碳原子之间)和/或置于母链的一个或多个末端位置。在一些实施方案中,杂烷基是指在母链内具有1至10个碳原子和1或多个杂原子的饱和基团(“杂 $\text{C}_{1-10}$ 烷基”)。在一些实施方案中,杂烷基为在母链内具有1至9个碳原子和1或多个杂原子的饱和基团(“杂 $\text{C}_{1-9}$ 烷基”)。在一些实施方案中,杂烷基为在母链内具有1至8个碳原子和1或多个杂原子的饱和基团(“杂 $\text{C}_{1-8}$ 烷基”)。在一些实施方案中,杂烷基

为在母链内具有1至7个碳原子和1或多个杂原子的饱和基团(“杂C<sub>1-7</sub>烷基”)。在一些实施方案中,杂烷基为在母链内具有1至6个碳原子和1或多个杂原子的饱和基团(“杂C<sub>1-6</sub>烷基”)。在一些实施方案中,杂烷基为在母链内具有1至5个碳原子和1或2个杂原子的饱和基团(“杂C<sub>1-5</sub>烷基”)。在一些实施方案中,杂烷基为在母链内具有1至4个碳原子和1或2个杂原子的饱和基团(“杂C<sub>1-4</sub>烷基”)。在一些实施方案中,杂烷基为在母链内具有1至3个碳原子和1个杂原子的饱和基团(“杂C<sub>1-3</sub>烷基”)。在一些实施方案中,杂烷基为在母链内具有1至2个碳原子和1个杂原子的饱和基团(“杂C<sub>1-2</sub>烷基”)。在一些实施方案中,杂烷基为具有1个碳原子和1个杂原子的饱和基团(“杂C<sub>1</sub>烷基”)。在一些实施方案中,杂烷基为在母链内具有2至6个碳原子和1或2个杂原子的饱和基团(“杂C<sub>2-6</sub>烷基”)。除非另有说明,每种情况下的杂烷基独立地为未取代的(未取代的杂烷基)或被一个或多个取代基取代的(“取代的杂烷基”)。在一些实施方案中,所述杂烷基为未取代的杂C<sub>1-10</sub>烷基。在一些实施方案中,所述杂烷基为取代的杂C<sub>1-10</sub>烷基。

[0721] 术语“烯基”是指具有2至10个碳原子和一个或多个碳-碳双键(例如,1,2,3或4个双键)的直链或支链烃基。在一些实施方案中,烯基具有2至9个碳原子(“C<sub>2-9</sub>烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2至8个碳原子(“C<sub>2-8</sub>烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2至7个碳原子(“C<sub>2-7</sub>烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2至6个碳原子(“C<sub>2-6</sub>烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2至5个碳原子(“C<sub>2-5</sub>烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2至4个碳原子(“C<sub>2-4</sub>烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2至3个碳原子(“C<sub>2-3</sub>烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2个碳原子(“C<sub>2</sub>烯基”)。所述一个或多个碳-碳双键可在内部(例如在2-丁烯中)或在末端(例如在1-丁烯中)。C<sub>2-4</sub>烯基的实例包括乙烯基(C<sub>2</sub>)、1-丙烯基(C<sub>3</sub>)、2-丙烯基(C<sub>3</sub>)、1-丁烯基(C<sub>4</sub>)、2-丁烯基(C<sub>4</sub>)、丁二烯基(C<sub>4</sub>)等。C<sub>2-6</sub>烯基的实例包括前述C<sub>2-4</sub>烯基以及戊烯基(C<sub>5</sub>)、戊二烯基(C<sub>5</sub>)、己烯基(C<sub>6</sub>)等。烯基的其他实例包括庚烯基(C<sub>7</sub>)、辛烯基(C<sub>8</sub>)、辛三烯基(C<sub>8</sub>)等。除非另有说明,每种情况下的烯基独立地为未取代的(“未取代的烯基”)或被一个或多个取代基取代的(“取代的烯基”)。在一些实施方案中,所述烯基为未取代的C<sub>2-10</sub>烯基。在一些实施方案中,所述烯基为取代的C<sub>2-10</sub>烯基。在烯基中,立体化学未指定的C=C双键(例如,-CH=CHCH<sub>3</sub>或)可为(E)-或(Z)-双键。

[0722] 术语“杂烯基”是指进一步包括至少一个选自氧、氮或硫的杂原子(例如,1,2,3或4个杂原子)的烯基,该杂原子在母链内(即,插在相邻碳原子之间)和/或置于母链的一个或多个末端位置。在一些实施方案中,杂烯基是指在母链内具有2至10个碳原子、至少一个双键和1个或多个杂原子的基团(“杂C<sub>2-10</sub>烯基”)。在一些实施方案中,杂烯基在母链内具有2至9个碳原子、至少一个双键和1个或多个杂原子(“杂C<sub>2-9</sub>烯基”)。在一些实施方案中,杂烯基在母链内具有2至8个碳原子、至少一个双键和1个或多个杂原子(“杂C<sub>2-8</sub>烯基”)。在一些实施方案中,杂烯基在母链内具有2至7个碳原子、至少一个双键和1个或多个杂原子(“杂C<sub>2-7</sub>烯基”)。在一些实施方案中,杂烯基在母链内具有2至6个碳原子、至少一个双键和1个或多个杂原子(“杂C<sub>2-6</sub>烯基”)。在一些实施方案中,杂烯基在母链内具有2至5个碳原子、至少一个双键和1或2个杂原子(“杂C<sub>2-5</sub>烯基”)。在一些实施方案中,杂烯基在母链内具有2至4个碳原子、至少一个双键和1或2个杂原子(“杂C<sub>2-4</sub>烯基”)。在一些实施方案中,杂烯基在母链内具有2至3个碳原子、至少一个双键和1个杂原子(“杂C<sub>2-3</sub>烯基”)。在一些实施方案中,杂烯基在母链内具有2至6个碳原子、至少一个双键和1或2个杂原子(“杂C<sub>2-6</sub>烯基”)。除非另有说

明,每种情况下的杂烯基独立地为未取代的(“未取代的杂烯基”)或被一个或多个取代基取代的(“取代的杂烯基”)。在一些实施方案中,所述杂烯基为未取代的杂C<sub>2-10</sub>烯基。在一些实施方案中,所述杂烯基为取代的杂C<sub>2-10</sub>烯基。

[0723] 术语“炔基”是指具有2至10个碳原子和一个或多个碳-碳叁键(例如,1,2,3或4个叁键)的直链或支链烃基(“C<sub>2-10</sub>炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2至9个碳原子(“C<sub>2-9</sub>炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2至8个碳原子(“C<sub>2-8</sub>炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2至7个碳原子(“C<sub>2-7</sub>炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2至6个碳原子(“C<sub>2-6</sub>炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2至5个碳原子(“C<sub>2-5</sub>炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2至4个碳原子(“C<sub>2-4</sub>炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2至3个碳原子(“C<sub>2-3</sub>炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2个碳原子(“C<sub>2</sub>炔基”)。所述一个或多个碳-碳叁键可在内部(例如在2-丁炔基)或在末端(例如在1-丁炔基中)。C<sub>2-4</sub>炔基的实例包括但不限于乙炔基(C<sub>2</sub>)、1-丙炔基(C<sub>3</sub>)、2-丙炔基(C<sub>3</sub>)、1-丁炔基(C<sub>4</sub>)、2-丁炔基(C<sub>4</sub>)等。C<sub>2-6</sub>炔基的实例包括前述C<sub>2-4</sub>炔基以及戊炔基(C<sub>5</sub>)、己炔基(C<sub>6</sub>)等。炔基的其他实例包括庚炔基(C<sub>7</sub>)、辛炔基(C<sub>8</sub>)等。除非另有说明,每种情况下的炔基独立地为未取代的(“未取代的炔基”)或被一个或多个取代基取代的(“取代的炔基”)。在一些实施方案中,所述炔基为未取代的C<sub>2-10</sub>炔基。在一些实施方案中,所述炔基为取代的C<sub>2-10</sub>炔基。

[0724] 术语“杂炔基”是指进一步包括至少一个选自氧、氮或硫的杂原子(例如,1,2,3或4杂原子)的炔基,该杂原子在母链内(即,插在相邻碳原子之间)和/或置于母链的一个或多个末端位置。在一些实施方案中,杂炔基是指在母链内具有2至10个碳原子、至少一个叁键和1或多个杂原子的基团(“杂C<sub>2-10</sub>炔基”)。在一些实施方案中,杂炔基在母链内具有2至9个碳原子、至少一个叁键和1或多个杂原子(“杂C<sub>2-9</sub>炔基”)。在一些实施方案中,杂炔基在母链内具有2至8个碳原子、至少一个叁键和1或多个杂原子(“杂C<sub>2-8</sub>炔基”)。在一些实施方案中,杂炔基在母链内具有2至7个碳原子、至少一个叁键和1或多个杂原子(“杂C<sub>2-7</sub>炔基”)。在一些实施方案中,杂炔基在母链内具有2至6个碳原子、至少一个叁键和1或多个杂原子(“杂C<sub>2-6</sub>炔基”)。在一些实施方案中,杂炔基在母链内具有2至5个碳原子、至少一个叁键和1或多个杂原子(“杂C<sub>2-5</sub>炔基”)。在一些实施方案中,杂炔基在母链内具有2至4个碳原子、至少一个叁键和1或多个杂原子(“杂C<sub>2-4</sub>炔基”)。在一些实施方案中,杂炔基在母链内具有2至3个碳原子、至少一个叁键和1或多个杂原子(“杂C<sub>2-3</sub>炔基”)。在一些实施方案中,杂炔基在母链内具有2至6个碳原子、至少一个叁键和1或多个杂原子(“杂C<sub>2-6</sub>炔基”)。除非另有说明,每种情况下的杂炔基独立地为未取代的(“未取代的杂炔基”)或被一个或多个取代基取代的(“取代的杂炔基”)。在一些实施方案中,所述杂炔基为未取代的杂C<sub>2-10</sub>炔基。在一些实施方案中,所述杂炔基为取代的杂C<sub>2-10</sub>炔基。

[0725] 术语“碳环基”或“碳环的”是指在非芳族环系中具有3至14个环碳原子(“C<sub>3-14</sub>碳环基”)和0个杂原子的非芳族环状烃基。在一些实施方案中,碳环基具有3至10个环碳原子(“C<sub>3-10</sub>碳环基”)。在一些实施方案中,碳环基具有3至9个环碳原子(“C<sub>3-9</sub>碳环基”)。在一些实施方案中,碳环基具有3至8个环碳原子(“C<sub>3-8</sub>碳环基”)。在一些实施方案中,碳环基具有3至7个环碳原子(“C<sub>3-7</sub>碳环基”)。在一些实施方案中,碳环基具有3至6个环碳原子(“C<sub>3-6</sub>碳环基”)。在一些实施方案中,碳环基具有4至6个环碳原子(“C<sub>4-6</sub>碳环基”)。在一些实施方案中,碳环基具有5至6个环碳原子(“C<sub>5-6</sub>碳环基”)。在一些实施方案中,碳环基具有5至10个环碳原子(“C<sub>5-10</sub>碳环基”)。

碳环基”)。示例性的C<sub>3-6</sub>碳环基包括但不限于环丙基(C<sub>3</sub>)、环丙烯基(C<sub>3</sub>)、环丁基(C<sub>4</sub>)、环丁烯基(C<sub>4</sub>)、环戊基(C<sub>5</sub>)、环戊烯基(C<sub>5</sub>)、环己基(C<sub>6</sub>)、环己烯基(C<sub>6</sub>)、环己二烯基(C<sub>6</sub>)等。示例性C<sub>3-8</sub>碳环基包括但不限于前述C<sub>3-6</sub>碳环基以及环庚基(C<sub>7</sub>)、环庚烯基(C<sub>7</sub>)、环庚二烯基(C<sub>7</sub>)、环庚三烯基(C<sub>7</sub>)、环辛基(C<sub>8</sub>)、环辛烯基(C<sub>8</sub>)、二环[2.2.1]庚烷基(C<sub>7</sub>)、二环[2.2.2]辛烷基(C<sub>8</sub>)等。示例性C<sub>3-10</sub>碳环基包括但不限于前述C<sub>3-8</sub>碳环基以及环壬基(C<sub>9</sub>)、环壬烯基(C<sub>9</sub>)、环癸基(C<sub>10</sub>)、环癸烯基(C<sub>10</sub>)、八氢-1H-茛基(C<sub>9</sub>)、十氢萘基(C<sub>10</sub>)、螺[4.5]癸基(C<sub>10</sub>)等。如前面的实例所阐明,在一些实施方案中,所述碳环基为单环的(“单环碳环基”)或多环的(例如,含有稠合的、桥接的或螺环系例如二环系(“二环碳环基”)或三环系(“三环碳环基”))并且可为饱和的或可含有一个或多个碳-碳双键或叁键。“碳环基”也包括其中如上所定义的环系与一个或多个芳基或杂芳基稠合,其中连接点在所述碳环基环上,并且在该情况下,碳数仍指的是碳环环系中的碳数。除非另有说明,每种情况下的碳环基独立地为未取代的(“未取代的碳环基”)或被一个或多个取代基取代的(“取代的碳环基”)。在一些实施方案中,所述碳环基为未取代的C<sub>3-14</sub>碳环基。在一些实施方案中,所述碳环基为取代的C<sub>3-14</sub>碳环基。

[0726] 在一些实施方案中,“碳环基”为具有3至14环碳原子的单环的、饱和碳环基(“C<sub>3-14</sub>环烷基”)。在一些实施方案中,环烷基具有3至10环碳原子(“C<sub>3-10</sub>环烷基”)。在一些实施方案中,环烷基具有3至8环碳原子(“C<sub>3-8</sub>环烷基”)。在一些实施方案中,环烷基具有3至6环碳原子(“C<sub>3-6</sub>环烷基”)。在一些实施方案中,环烷基具有4至6环碳原子(“C<sub>4-6</sub>环烷基”)。在一些实施方案中,环烷基具有5至6环碳原子(“C<sub>5-6</sub>环烷基”)。在一些实施方案中,环烷基具有5至10环碳原子(“C<sub>5-10</sub>环烷基”)。C<sub>5-6</sub>环烷基的实例包括环戊基(C<sub>5</sub>)和环己基(C<sub>6</sub>)。C<sub>3-6</sub>环烷基的实例包括前述C<sub>5-6</sub>环烷基以及环丙基(C<sub>3</sub>)和环丁基(C<sub>4</sub>)。C<sub>3-8</sub>环烷基的实例包括前述C<sub>3-6</sub>环烷基以及环庚基(C<sub>7</sub>)和环辛基(C<sub>8</sub>)。除非另有说明,每种情况下的环烷基独立地为未取代的(“未取代的环烷基”)或被一个或多个取代基取代的(“取代的环烷基”)。在一些实施方案中,所述环烷基为未取代的C<sub>3-14</sub>环烷基。在一些实施方案中,所述环烷基为取代的C<sub>3-14</sub>环烷基。

[0727] 术语“杂环基”或“杂环的”是指具有环碳原子和1至4个环杂原子的3-至14-元非芳族环系,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“3-14元杂环基”)。在含有一个或多个氮原子的杂环基中,只要化合价允许,连接点可为碳原子或氮原子。杂环基可为单环的(“单环杂环基”)或多环的(例如,稠合的、桥接的或螺环系例如二环系(“二环杂环基”)或三环系(“三环杂环基”)),并且可为饱和的或可含有一个或多个碳-碳双键或叁键。杂环多环环系可在一个或两个环中包括一个或多个杂原子。“杂环基”也包括其中如上定义的杂环基环与一个或多个碳环基稠合的环系,其中连接点在碳环基环上或在杂环基环上,或者包括其中如上定义的杂环基环与一个或多个芳基或杂芳基稠合的环系,其中连接点在杂环基环上,并且在这样的情况下,环成员的数目继续指的是所述杂环基环系中的环成员的数目。除非另有说明,每种情况下的杂环基独立地为未取代的(“未取代的杂环基”)或被一个或多个取代基取代的(“取代的杂环基”)。在一些实施方案中,杂环基为未取代的3-14元杂环基。在一些实施方案中,杂环基为取代的3-14元杂环基。

[0728] 在一些实施方案中,杂环基为具有环碳原子和1-4个环杂原子的5-10元非芳族环系,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-10元杂环基”)。在一些实施方案中,杂环基

为具有环碳原子和1-4个环杂原子的5-8元非芳族环系,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-8元杂环基”)。在一些实施方案中,杂环基为具有环碳原子和1-4个环杂原子的5-6元非芳族环系,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-6元杂环基”)。在一些实施方案中,所述5-6元杂环基具有1-3个选自氮、氧和硫的环杂原子。在一些实施方案中,所述5-6元杂环基具有1-2个选自氮、氧和硫的环杂原子。在一些实施方案中,所述5-6元杂环基具有1个选自氮、氧和硫的环杂原子。

[0729] 含1个杂原子的3-元杂环基的示例基团包括但不限于氮杂环丙烷基、氧杂环丙烷基和硫杂环丙烷基。含有1个杂原子的4-元杂环基的示例基团包括但不限于氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基和硫杂环丁烷基。含有1个杂原子的5-元杂环基包括但不限于四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢噻吩基、二氢噻吩基、吡咯烷基、二氢吡咯基和吡咯-2,5-二酮基。含有2个杂原子的5-元杂环基包括但不限于二氧杂环戊烷基、氧杂硫杂环戊烷基和二硫杂环戊烷基。含有3个杂原子的示例性5-元杂环基包括但不限于三唑啉基、噁二唑啉基和噻二唑啉基。含有1个杂原子的6-元杂环基的示例性基团包括但不限于哌啶基、四氢吡喃基、二氢吡啶基和硫杂环己烷基。含有2个杂原子的6-元杂环基的示例性基团包括但不限于哌嗪基、吗啉基、二硫杂环己烷基、二氧杂环己烷基。含有3个杂原子的示例性6-元杂环基包括但不限于三氮杂环己烷基。含有1个杂原子的7-元杂环基的示例性基团包括但不限于氮杂环庚烷基、氧杂环庚烷基和硫杂环庚烷基。含有1个杂原子的8-元杂环基的示例性基团包括但不限于氮杂环辛烷基(azocanyl)、氧杂环辛烷基(oxecanyl)和硫杂环辛烷基(thiocanyl)。示例性双环杂环基包括,但不限于,二氢吲哚基、异二氢吲哚基、二氢苯并呋喃基、二氢苯并噻吩基、四氢苯并噻吩基、四氢苯并呋喃基、四氢吲哚基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、十氢喹啉基、十氢异喹啉基、八氢色烯基、八氢异色烯基、十氢萘啶基、十氢-1,8-萘啶基、八氢吡咯并[3,2-b]吡咯、二氢吲哚基、邻苯二甲酰亚胺基、萘二甲酰亚胺基、苯并二氢吡喃基、色烯基、1H-苯并[e][1,4]二氮杂卓基、1,4,5,7-四氢吡喃并[3,4-b]吡咯基、5,6-二氢-4H-呋喃并[3,2-b]吡咯基、6,7-二氢-5H-呋喃并[3,2-b]吡喃基、5,7-二氢-4H-噻吩并[2,3-c]吡喃基、2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基、2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶基、4,5,6,7-四氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基、4,5,6,7-四氢呋喃并[3,2-c]吡啶基、4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-b]吡啶基、1,2,3,4-四氢-1,6-萘啶基,等。

[0730] 术语“芳基”是指在芳族环系统中具有6-14个环碳原子和零个杂原子的单环或多环(例如,双环或三环)  $4n+2$  芳族环系统(例如,在环状阵列中具有6、10或14个共享 $\pi$ 电子)的基团(“ $C_{6-14}$ 芳基”)。在一些实施方式中,芳基基团具有6个环碳原子(“ $C_6$ 芳基”;例如,苯基)。在一些实施方式中,芳基基团具有10个环碳原子(“ $C_{10}$ 芳基”;例如,萘基例如1-萘基和2-萘基)。在一些实施方式中,芳基基团具有14个环碳原子(“ $C_{14}$ 芳基”;例如,蒽基)。“芳基”还包括环系统,其中如上定义的所述芳基环与一个或多个碳环或杂环基基团稠合,其中连接基团或连接点在芳基环上,并且在该情形下,碳原子的数目仍指的是芳基环系统中碳原子的数目。除非另外指出,每个芳基基团独立地未被取代(“未取代的芳基”)或被一个或多个取代基取代(“取代的芳基”)。在一些实施方式中,所述芳基基团为未取代的 $C_{6-14}$ 芳基。在一些实施方式中,所述芳基基团为取代的 $C_{6-14}$ 芳基。

[0731] “芳烷基”是“烷基”的子集并且是指被芳基基团取代的烷基基团,其中连接点在烷基部分上。

[0732] 术语“杂芳基”是指在芳族环系统中具有环碳原子和1-4个环杂原子的5-14元单环或多环(例如,双环、三环)  $4n+2$ 芳族环系统(例如,在环状阵列中具有6、10或14个共享 $\pi$ 电子)的基团,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-14元杂芳基”)。在含有一个或多个氮原子的杂芳基基团中,只要化合价允许,连接点可以为碳或氮原子。杂芳基多环系统可以在一个环或两个环中包括一个或多个杂原子。“杂芳基”包括环系统,其中如上定义的所述杂芳基环与一个或多个碳环或杂环基基团稠合,其中连接点在杂芳基环上,并且在该情形下,环成员的数目继续指的是杂芳基环系统中环成员的数目。“杂芳基”还包括环系统,其中如上定义的所述杂芳基环与一个或多个芳基基团稠合,其中连接点在芳基或杂芳基环上,并且在该情形下,环成员的数目继续指的是稠合多环(芳基/杂芳基)环系统中环成员的数目。其中一个环不含有杂原子的多环杂芳基基团(例如,吡啶基、喹啉基、咪唑基等),连接点可以在任一环上,即,在携带杂原子的环上(例如,2-吡啶基)或在含有杂原子的环上(例如,5-吡啶基)。

[0733] 在一些实施方案中,杂芳基为在芳族环系中具有环碳原子和1-4个环杂原子的5-10元芳族环系,其中每个杂原子独立地选自氮,氧和硫(“5-10元杂芳基”)。在一些实施方案中,杂芳基为在芳族环系中具有环碳原子和1-4个环杂原子的5-8元芳族环系,其中每个杂原子独立地选自氮,氧和硫(“5-8元杂芳基”)。在一些实施方案中,杂芳基为在芳族环系中具有环碳原子和1-4个环杂原子的5-6元芳族环系,其中每个杂原子独立地选自氮,氧和硫(“5-6元杂芳基”)。在一些实施方案中,所述5-6元杂芳基具有1-3个选自氮,氧和硫的环杂原子。在一些实施方案中,所述5-6元杂芳基具有1-2个选自氮,氧和硫的环杂原子。在一些实施方案中,所述5-6元杂芳基具有1个选自氮、氧和硫的环杂原子。除非另有说明,每种情况下的杂芳基独立地为未取代的(“未取代的杂芳基”)或被一个或多个取代基取代的(“取代的杂芳基”)。在一些实施方案中,所述杂芳基为未取代的5-14元杂芳基。在一些实施方案中,所述杂芳基为取代的5-14元杂芳基。

[0734] 含有1个杂原子的示例性5-元杂芳基基团包括,但不限于,吡咯基、呋喃基和噻吩基。含有2个杂原子的示例性5-元杂芳基基团包括,但不限于,咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基和异噻唑基。含有3个杂原子的示例性5-元杂芳基基团包括,但不限于,三唑基、噁二唑基和噻二唑基。含有4个杂原子的示例性5-元杂芳基基团包括,但不限于,四唑基。含有1个杂原子的示例性6-元杂芳基基团包括,但不限于,吡啶基。含有2个杂原子的示例性6-元杂芳基基团包括,但不限于,哒嗪基、嘧啶基和吡嗪基。含有3或4个杂原子的示例性6-元杂芳基基团分别包括,但不限于,三嗪基和四嗪基。含有1个杂原子的示例性7-元杂芳基基团包括,但不限于,氮杂萘基、氧杂萘基和硫杂萘基。示例性5,6-双环杂芳基基团包括,但不限于,吡啶基、异吡啶基、吡唑基、苯并三唑基、苯并噻吩基、异苯并噻吩基、苯并呋喃基、苯并异呋喃基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噁二唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并噻二唑基、吡嗪基和嘌呤基。示例性6,6-双环杂芳基基团包括,但不限于,二氮杂萘基、蝶啶基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、喹喔啉基、酞嗪基和喹啉基。示例性三环杂芳基基团包括,但不限于,菲啶基(phenanthridinyl),二苯并呋喃基、咪唑基、吡啶基(acridinyl)、吩噻嗪基(phenothiazinyl)、吩噁嗪基(phenoxazinyl)和吩嗪基(phenazinyl)。

[0735] “杂芳烷基”是“烷基”的子集并且是指被杂芳基基团取代的烷基基团,其中连接点

在烷基部分上。

[0736] 添加前缀/后缀“-ene(亚)”至基团上指示该基团是二价基团,例如,亚烷基是烷基的二价基团,亚烯基是烯基的二价基团,亚炔基是炔基的二价基团,亚杂烷基是杂烷基的二价基团,亚杂烯基是杂烯基的二价基团,亚杂炔基是杂炔基的二价基团,亚碳环基是碳环基的二价基团,亚杂环基是杂环基的二价基团,亚芳基是芳基的二价基团,以及亚杂芳基是杂芳基的二价基团。

[0737] 除非另有明确所述,基团为任选取代的。术语“任选取代的”是指为取代或未取代的。在一些实施方案中,烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基基团为任选取代的。“任选取代的”是指基团可以被取代或不被取代(例如,“取代的”或“未取代的”烷基,“取代的”或“未取代的”烯基,“取代的”或“未取代的”炔基,“取代的”或“未取代的”杂烷基,“取代的”或“未取代的”杂烯基,“取代的”或“未取代的”杂炔基,“取代的”或“未取代的”碳环基,“取代的”或“未取代的”杂环基,“取代的”或“未取代的”芳基或“取代的”或“未取代的”杂芳基)。通常,术语“取代的”表示基团上的至少一个氢被可允许的取代基代替,例如,所述取代基为取代后产生稳定化合物的取代基,例如,不自发发生转化(例如重排、环化、消除或其它反应)的化合物。除非另外指明,“取代的”基团在基团的一个或多个可取代的位置具有取代基,并且当在所给结构的多于一个位置被取代时,在每个位置的所述取代基可以相同或不同。术语“取代的”意在包括用有机化合物所有可允许的取代基进行取代,并且包括本文所述的形成稳定的化合物的任一取代基。本发明意在包括得到稳定化合物的任一和所有所述组合。出于本发明的目的,杂原子(例如氮)可以具有氢取代基和/或任一合适的本文所述的取代基,只要满足该杂原子的价键并形成稳定的部分。本发明预期不以任何方式被本文所述的示例性取代基限制。

[0738] 示例性碳原子取代基包括,但不限于,卤素、-CN、-NO<sub>2</sub>、-N<sub>3</sub>、-SO<sub>2</sub>H、-SO<sub>3</sub>H、-OH、-OR<sup>aa</sup>、-ON(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>bb</sup>)<sub>3</sub><sup>+</sup>X<sup>-</sup>、-N(OR<sup>cc</sup>)R<sup>bb</sup>、-SH、-SR<sup>aa</sup>、-SSR<sup>cc</sup>、-C(=O)R<sup>aa</sup>、-CO<sub>2</sub>H、-CHO、-C(OR<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>、-OC(=O)R<sup>aa</sup>、-OCO<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>、-C(=O)N(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=O)N(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>bb</sup>C(=O)R<sup>aa</sup>、-NR<sup>bb</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>、-NR<sup>bb</sup>C(=O)N(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>、-C(=NR<sup>bb</sup>)R<sup>aa</sup>、-C(=NR<sup>bb</sup>)OR<sup>aa</sup>、-OC(=NR<sup>bb</sup>)R<sup>aa</sup>、-OC(=NR<sup>bb</sup>)OR<sup>aa</sup>、-C(=NR<sup>bb</sup>)N(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=NR<sup>bb</sup>)N(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>bb</sup>C(=NR<sup>bb</sup>)N(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>、-C(=O)NR<sup>bb</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>、-NR<sup>bb</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>、-SO<sub>2</sub>OR<sup>aa</sup>、-OSO<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>、-S(=O)R<sup>aa</sup>、-OS(=O)R<sup>aa</sup>、-Si(R<sup>aa</sup>)<sub>3</sub>、-OSi(R<sup>aa</sup>)<sub>3</sub>-C(=S)N(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>、-C(=O)SR<sup>aa</sup>、-C(=S)SR<sup>aa</sup>、-SC(=S)SR<sup>aa</sup>、-SC(=O)SR<sup>aa</sup>、-OC(=O)SR<sup>aa</sup>、-SC(=O)OR<sup>aa</sup>、-SC(=O)R<sup>aa</sup>、-P(=O)<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>、-OP(=O)<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>、-P(=O)(R<sup>aa</sup>)<sub>2</sub>、-OP(=O)(R<sup>aa</sup>)<sub>2</sub>、-OP(=O)(OR<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>、-P(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>、-OP(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>、-P(=O)(NR<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>、-OP(=O)(NR<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>bb</sup>P(=O)(OR<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>bb</sup>P(=O)(NR<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>、-P(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>、-P(R<sup>cc</sup>)<sub>3</sub>、-OP(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>、-OP(R<sup>cc</sup>)<sub>3</sub>、-B(R<sup>aa</sup>)<sub>2</sub>、-B(OR<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>、-BR<sup>aa</sup>(OR<sup>cc</sup>)、C<sub>1-10</sub>烷基、C<sub>1-10</sub>全卤代烷基、C<sub>2-10</sub>烯基、C<sub>2-10</sub>炔基、杂C<sub>1-10</sub>烷基、杂C<sub>2-10</sub>烯基、杂C<sub>2-10</sub>炔基、C<sub>3-10</sub>碳环基、3-14元杂环基、C<sub>6-14</sub>芳基和5-14元杂芳基,其中各个烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地取代有0、1、2、3、4或5个R<sup>dd</sup>基团;

[0739] 或碳原子上两个季位的氢被以下基团替代: =O、=S、=NN(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>、=NNR<sup>bb</sup>C(=O)R<sup>aa</sup>、=NNR<sup>bb</sup>C(=O)OR<sup>aa</sup>、=NNR<sup>bb</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>、=NR<sup>bb</sup>、或=NOR<sup>cc</sup>;

[0740] R<sup>aa</sup>的每种情况独立地选自C<sub>1-10</sub>烷基、C<sub>1-10</sub>全卤代烷基、C<sub>2-10</sub>烯基、C<sub>2-10</sub>炔基、杂C<sub>1-10</sub>烷基、杂C<sub>2-10</sub>烯基、杂C<sub>2-10</sub>炔基、C<sub>3-10</sub>碳环基、3-14元杂环基、C<sub>6-14</sub>芳基、和5-14元杂芳基,或

两个R<sup>aa</sup>基团连接以形成3-14元杂环基或5-14元杂芳基环,其中各个烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地取代有0、1、2、3、4或5个R<sup>dd</sup>基团;

[0741] R<sup>bb</sup>的每种情况独立地选自氢、-OH、-OR<sup>aa</sup>、-N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>、-CN、-C(=O)R<sup>aa</sup>、-C(=O)N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>、-C(=NR<sup>cc</sup>)OR<sup>aa</sup>、-C(=NR<sup>cc</sup>)N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>R<sup>cc</sup>、-SO<sub>2</sub>OR<sup>cc</sup>、-SOR<sup>aa</sup>、-C(=S)N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>、-C(=O)SR<sup>cc</sup>、-C(=S)SR<sup>cc</sup>、-P(=O)<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>、-P(=O)(R<sup>aa</sup>)<sub>2</sub>、-P(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>、-P(=O)(NR<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>、C<sub>1-10</sub>烷基、C<sub>1-10</sub>全卤代烷基、C<sub>2-10</sub>烯基、C<sub>2-10</sub>炔基、杂C<sub>1-10</sub>烷基、杂C<sub>2-10</sub>烯基、杂C<sub>2-10</sub>炔基、C<sub>3-10</sub>碳环基、3-14元杂环基、C<sub>6-14</sub>芳基和5-14元杂芳基,或两个R<sup>bb</sup>基团连接以形成3-14元杂环基或5-14元杂芳基环,其中各个烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地取代有0、1、2、3、4或5个R<sup>dd</sup>基团;

[0742] R<sup>cc</sup>的每种情况独立地选自氢、C<sub>1-10</sub>烷基、C<sub>1-10</sub>全卤代烷基、C<sub>2-10</sub>烯基、C<sub>2-10</sub>炔基、杂C<sub>1-10</sub>烷基、杂C<sub>2-10</sub>烯基、杂C<sub>2-10</sub>炔基、C<sub>3-10</sub>碳环基、3-14元杂环基、C<sub>6-14</sub>芳基和5-14元杂芳基,或两个R<sup>cc</sup>基团连接以形成3-14元杂环基或5-14元杂芳基环,其中各个烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地取代有0、1、2、3、4或5个R<sup>dd</sup>基团;

[0743] R<sup>dd</sup>的每种情况独立地选自卤素、-CN、-NO<sub>2</sub>、-N<sub>3</sub>、-SO<sub>2</sub>H、-SO<sub>3</sub>H、-OH、-OR<sup>ee</sup>、-ON(R<sup>ff</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>ff</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>ff</sup>)<sub>3</sub><sup>+</sup>X<sup>-</sup>、N(OR<sup>ee</sup>)R<sup>ff</sup>、-SH、-SR<sup>ee</sup>、-SSR<sup>ee</sup>、-C(=O)R<sup>ee</sup>、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>R<sup>ee</sup>、-OC(=O)R<sup>ee</sup>、-OCO<sub>2</sub>R<sup>ee</sup>、-C(=O)N(R<sup>ff</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=O)N(R<sup>ff</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>ff</sup>C(=O)R<sup>ee</sup>、-NR<sup>ff</sup>C(=O)N(R<sup>ff</sup>)<sub>2</sub>、-C(=NR<sup>ff</sup>)OR<sup>ee</sup>、-OC(=NR<sup>ff</sup>)R<sup>ee</sup>、-OC(=NR<sup>ff</sup>)OR<sup>ee</sup>、-C(=NR<sup>ff</sup>)N(R<sup>ff</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=NR<sup>ff</sup>)N(R<sup>ff</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>ff</sup>C(=NR<sup>ff</sup>)N(R<sup>ff</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>ff</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>ee</sup>、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>ff</sup>)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>R<sup>ee</sup>、-SO<sub>2</sub>OR<sup>ee</sup>、-OSO<sub>2</sub>R<sup>ee</sup>、-S(=O)R<sup>ee</sup>、-Si(R<sup>ee</sup>)<sub>3</sub>、-OSi(R<sup>ee</sup>)<sub>3</sub>、-C(=S)N(R<sup>ff</sup>)<sub>2</sub>、-C(=O)SR<sup>ee</sup>、-C(=S)SR<sup>ee</sup>、-SC(=S)SR<sup>ee</sup>、-P(=O)<sub>2</sub>R<sup>ee</sup>、-P(=O)(R<sup>ee</sup>)<sub>2</sub>、-OP(=O)(R<sup>ee</sup>)<sub>2</sub>、-OP(=O)(OR<sup>ee</sup>)<sub>2</sub>、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>全卤代烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、杂C<sub>1-6</sub>烷基、杂C<sub>2-6</sub>烯基、杂C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-10</sub>碳环基、3-10元杂环基、C<sub>6-10</sub>芳基、5-10元杂芳基,其中各个烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地取代有0、1、2、3、4或5个R<sup>gg</sup>基团,或两个孪位R<sup>dd</sup>取代基可连接以形成=O或=S;

[0744] R<sup>ee</sup>的每种情况独立地选自C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>全卤代烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、杂C<sub>1-6</sub>烷基、杂C<sub>2-6</sub>烯基、杂C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-10</sub>碳环基、C<sub>6-10</sub>芳基、3-10元杂环基和3-10元杂芳基,其中各个烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地取代有0、1、2、3、4或5个R<sup>gg</sup>基团;

[0745] R<sup>ff</sup>的每种情况独立地选自氢、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>全卤代烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、杂C<sub>1-6</sub>烷基、杂C<sub>2-6</sub>烯基、杂C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-10</sub>碳环基、3-10元杂环基、C<sub>6-10</sub>芳基和5-10元杂芳基,或两个R<sup>ff</sup>基团连接以形成3-10元杂环基或5-10元杂芳基环,其中各个烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地取代有0、1、2、3、4或5个R<sup>gg</sup>基团;且

[0746] R<sup>gg</sup>的每种情况独立地为,卤素、-CN、-NO<sub>2</sub>、-N<sub>3</sub>、-SO<sub>2</sub>H、-SO<sub>3</sub>H、-OH、-OC<sub>1-6</sub>烷基、-ON(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>、-N(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>、-N(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>3</sub><sup>+</sup>X<sup>-</sup>、NH(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub><sup>+</sup>X<sup>-</sup>、NH<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub>烷基)<sup>+</sup>X<sup>-</sup>、NH<sub>3</sub><sup>+</sup>X<sup>-</sup>、N(OC<sub>1-6</sub>烷基)(C<sub>1-6</sub>烷基)、-N(OH)(C<sub>1-6</sub>烷基)、-NH(OH)、-SH、-SC<sub>1-6</sub>烷基、-SS(C<sub>1-6</sub>烷基)、-C(=O)(C<sub>1-6</sub>烷基)、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub>烷基)、-OC(=O)(C<sub>1-6</sub>烷基)、-OCO<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub>烷基)、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-C(=O)N(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>、-OC(=O)NH(C<sub>1-6</sub>烷基)、-NHC(=O)(C<sub>1-6</sub>烷基)、-N(C<sub>1-6</sub>烷基)C(=O)(C<sub>1-6</sub>烷基)、-NHC<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub>烷基)、-NHC(=O)N(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>、-NHC(=O)NH(C<sub>1-6</sub>烷基)、-NHC(=O)NH<sub>2</sub>、-C(=NH)O(C<sub>1-6</sub>烷基)、-OC(=NH)(C<sub>1-6</sub>烷基)、-OC(=NH)OC<sub>1-6</sub>烷基、-C(=NH)N(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>、-C

(=NH) NH (C<sub>1-6</sub>烷基)、-C(=NH) NH<sub>2</sub>、-OC(=NH) N (C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>、-OC(NH) NH (C<sub>1-6</sub>烷基)、-OC(NH) NH<sub>2</sub>、-NHC(NH) N (C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>、-NHC(=NH) NH<sub>2</sub>、-NHSO<sub>2</sub> (C<sub>1-6</sub>烷基)、-SO<sub>2</sub>N (C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>NH (C<sub>1-6</sub>烷基)、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>烷基、-SO<sub>2</sub>OC<sub>1-6</sub>烷基、-OSO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>烷基、-SOC<sub>1-6</sub>烷基、-Si (C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>3</sub>、-OSi (C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>3</sub>-C(=S) N (C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>、C(=S) NH (C<sub>1-6</sub>烷基)、C(=S) NH<sub>2</sub>、-C(=O) S (C<sub>1-6</sub>烷基)、-C(=S) SC<sub>1-6</sub>烷基、-SC(=S) SC<sub>1-6</sub>烷基、-P(=O)<sub>2</sub> (C<sub>1-6</sub>烷基)、-P(=O) (C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>、-OP(=O) (C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>、-OP(=O) (OC<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>全卤代烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、杂C<sub>1-6</sub>烷基、杂C<sub>2-6</sub>烯基、杂C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-10</sub>碳环基、C<sub>6-10</sub>芳基、3-10元杂环基、5-10元杂芳基；或两个季位R<sup>gg</sup>取代基可连接以形成=O或=S；其中X<sup>-</sup>为抗衡离子。

[0747] 术语“卤”或“卤素”是指氟(氟代、-F)、氯(氯代、-Cl)、溴(溴代、-Br)、或碘(碘代、-I)。

[0748] 术语“羟基”或“羟基”是指基团-OH。术语“取代的羟基”或“取代的羟基”，引申开来，是指其中与母体分子直接连接的氧原子被非氢基团取代的羟基，并且包括选自以下的基团：-OR<sup>aa</sup>、-ON (R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=O) SR<sup>aa</sup>、-OC(=O) R<sup>aa</sup>、-OCO<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>、-OC(=O) N (R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=NR<sup>bb</sup>) R<sup>aa</sup>、-OC(=NR<sup>bb</sup>) OR<sup>aa</sup>、-OC(=NR<sup>bb</sup>) N (R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>、-OS(=O) R<sup>aa</sup>、-OSO<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>、-OSi (R<sup>aa</sup>)<sub>3</sub>、-OP (R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>、-OP (R<sup>cc</sup>)<sub>3</sub>、-OP(=O)<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>、-OP(=O) (R<sup>aa</sup>)<sub>2</sub>、-OP(=O) (OR<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>、-OP(=O)<sub>2</sub>N (R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>和-OP(=O) (NR<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>，其中R<sup>aa</sup>、R<sup>bb</sup>和R<sup>cc</sup>如本文所定义。

[0749] 术语“氨基”是指基团-NH<sub>2</sub>。术语“取代的氨基”，引申开来，是指单取代的氨基、二取代的氨基、或三取代的氨基。在一些实施方案中，所述“取代的氨基”为单取代的氨基或二取代的氨基。

[0750] 术语“单取代的氨基”是指是指其中与母分子直接连接的氮原子被一个氢和一个非氢基团取代的氨基基团，并且包括选自以下的基团：-NH (R<sup>bb</sup>)、-NHC(=O) R<sup>aa</sup>、-NHC(=O) R<sup>aa</sup>、-NHC(=O) N (R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>、-NHC(=NR<sup>bb</sup>) N (R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>、-NHSO<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>、-NHP(=O) (OR<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>和-NHP(=O) (NR<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>，其中R<sup>aa</sup>、R<sup>bb</sup>和R<sup>cc</sup>如本文所定义，且其中基团-NH (R<sup>bb</sup>)的R<sup>bb</sup>不为氢。

[0751] 术语“二取代的氨基”是指是指其中与母分子直接连接的氮原子被两个非氢基团取代的氨基基团，并且包括选自以下的基团：-N (R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>bb</sup>C(=O) R<sup>aa</sup>、-NR<sup>bb</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>、-NR<sup>bb</sup>C(=O) N (R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>bb</sup>C(=NR<sup>bb</sup>) N (R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>bb</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>、-NR<sup>bb</sup>P(=O) (OR<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>和-NR<sup>bb</sup>P(=O) (NR<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>，其中R<sup>aa</sup>、R<sup>bb</sup>和R<sup>cc</sup>如本文所定义，条件是所述与母分子直接连接的氮原子不被氢取代。

[0752] 术语“三取代的氨基”是指是指其中与母分子直接连接的氮原子被三个基团取代的氨基基团，并且包括选自以下的基团：-N (R<sup>bb</sup>)<sub>3</sub>和-N (R<sup>bb</sup>)<sub>3</sub><sup>+</sup>X<sup>-</sup>，其中R<sup>bb</sup>和X<sup>-</sup>如本文所定义。

[0753] 术语“磺酰基”是指选自-SO<sub>2</sub>N (R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>和-SO<sub>2</sub>OR<sup>aa</sup>的基团，其中R<sup>aa</sup>和R<sup>bb</sup>如本文所定义。

[0754] 术语“亚硫酰基”是指基团-S(=O) R<sup>aa</sup>，其中R<sup>aa</sup>如本文定义。

[0755] 术语“酰基”是指具有以下通式的基团：-C(=O) R<sup>X1</sup>、-C(=O) OR<sup>X1</sup>、-C(=O)-O-C(=O) R<sup>X1</sup>、-C(=O) SR<sup>X1</sup>、-C(=O) N (R<sup>X1</sup>)<sub>2</sub>、-C(=S) R<sup>X1</sup>、-C(=S) N (R<sup>X1</sup>)<sub>2</sub>、-C(=S) S (R<sup>X1</sup>)、-C(=NR<sup>X1</sup>) R<sup>X1</sup>、-C(=NR<sup>X1</sup>) OR<sup>X1</sup>、-C(=NR<sup>X1</sup>) SR<sup>X1</sup>和-C(=NR<sup>X1</sup>) N (R<sup>X1</sup>)<sub>2</sub>，其中R<sup>X1</sup>为氢；卤素；取代或未取代的羟基；取代或未取代的巯基；取代或未取代的氨基；取代或未取代的酰基、环状或非环状、取代或未取代的、支链的或无支链的脂族基团；环状或非环状、取代或未取代的、支链的或无支链的杂脂族基团；环状或非环状、取代或未取代的、支链的或无支链的烷基；环状

或非环状、取代或未取代的、支链的或无支链的烯基；取代或未取代的炔基；取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、脂族基团氧基、杂脂族基团氧基、烷基氧基、杂烷基氧基、芳基氧基、杂芳基氧基、脂族基团硫基(thioxy)、杂脂族基团硫基、烷基硫基、杂烷基硫基、芳基硫基、杂芳基硫基、单-或二-脂族基团氨基、单-或二-杂脂族基团氨基、单-或二-烷基氨基、单-或二-杂烷基氨基、单-或二-芳基氨基、或单-或二-杂芳基氨基；或两个 $R^{X1}$ 基团一起形成5-至6-元杂环。示例性酰基包括醛(-CHO)、羧酸(-CO<sub>2</sub>H)、酮、酰卤、酯、酰胺、亚胺、碳酸酯、氨基甲酸酯和脲。酰基取代基包括，但不限于，本文所述的任一取代基，其导致形成稳定的部分(例如，脂族基团、烷基、烯基、炔基、杂脂族基团、杂环的、芳基、杂芳基、酰基、氧代、亚氨基、硫代、氰基、异氰基、氨基、叠氮基、硝基、羟基、巯基、卤素、脂族基团氨基、杂脂族基团氨基、烷基氨基、杂烷基氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、烷基芳基、芳基烷基、脂族基团氧基、杂脂族基团氧基、烷基氧基、杂烷基氧基、芳基氧基、杂芳基氧基、脂族基团硫基、杂脂族基团硫基、烷基硫基、杂烷基硫基、芳基硫基、杂芳基硫基、酰基氧基等，其中每一个可以或可以不被进一步取代)。

[0756] 术语“甲硅烷基”是指基团-Si( $R^{aa}$ )<sub>3</sub>，其中 $R^{aa}$ 如本文定义。

[0757] 术语“氧代”是指基团=O，且术语“硫代”是指基团=S。

[0758] 氮原子可为取代或未取代的，只要原子价允许，并且包括伯氮原子、仲氮原子、叔氮原子和季氮原子。示例性氮原子取代基包括，但不限于，氢、-OH、-OR<sup>aa</sup>、-N( $R^{cc}$ )<sub>2</sub>、-CN、-C(=O) $R^{aa}$ 、-C(=O)N( $R^{cc}$ )<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub> $R^{aa}$ 、-SO<sub>2</sub> $R^{aa}$ 、-C(=NR<sup>bb</sup>) $R^{aa}$ 、-C(=NR<sup>cc</sup>)OR<sup>aa</sup>、-C(=NR<sup>cc</sup>)N( $R^{cc}$ )<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>N( $R^{cc}$ )<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub> $R^{cc}$ 、-SO<sub>2</sub>OR<sup>cc</sup>、-SOR<sup>aa</sup>、-C(=S)N( $R^{cc}$ )<sub>2</sub>、-C(=O)SR<sup>cc</sup>、-C(=S)SR<sup>cc</sup>、-P(=O)<sub>2</sub> $R^{aa}$ 、-P(=O)( $R^{aa}$ )<sub>2</sub>、-P(=O)<sub>2</sub>N( $R^{cc}$ )<sub>2</sub>、-P(=O)(NR<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>、C<sub>1-10</sub>烷基、C<sub>1-10</sub>全卤代烷基、C<sub>2-10</sub>烯基、C<sub>2-10</sub>炔基、杂C<sub>1-10</sub>烷基、杂C<sub>2-10</sub>烯基、杂C<sub>2-10</sub>炔基、C<sub>3-10</sub>碳环基、3-14元杂环基、C<sub>6-14</sub>芳基和5-14元杂芳基，或与N原子连接的两个 $R^{cc}$ 基团结合形成3-14元杂环基或5-14元杂芳基环，其中各个烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地取代有0、1、2、3、4或5个 $R^{dd}$ 基团，且其中 $R^{aa}$ 、 $R^{bb}$ 、 $R^{cc}$ 和 $R^{dd}$ 如上定义。

[0759] 在一些实施方案中，氮原子上存在的取代基为氮保护基(本文也称为“氨基保护基”)。氮保护基包括，但不限于，-OH、-OR<sup>aa</sup>、-N( $R^{cc}$ )<sub>2</sub>、-C(=O) $R^{aa}$ 、-C(=O)N( $R^{cc}$ )<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub> $R^{aa}$ 、-SO<sub>2</sub> $R^{aa}$ 、-C(=NR<sup>cc</sup>) $R^{aa}$ 、-C(=NR<sup>cc</sup>)OR<sup>aa</sup>、-C(=NR<sup>cc</sup>)N( $R^{cc}$ )<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>N( $R^{cc}$ )<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub> $R^{cc}$ 、-SO<sub>2</sub>OR<sup>cc</sup>、-SOR<sup>aa</sup>、-C(=S)N( $R^{cc}$ )<sub>2</sub>、-C(=O)SR<sup>cc</sup>、-C(=S)SR<sup>cc</sup>、C<sub>1-10</sub>烷基(例如、芳烷基、杂芳烷基)、C<sub>2-10</sub>烯基、C<sub>2-10</sub>炔基、杂C<sub>1-10</sub>烷基、杂C<sub>2-10</sub>烯基、杂C<sub>2-10</sub>炔基、C<sub>3-10</sub>碳环基、3-14元杂环基、C<sub>6-14</sub>芳基和5-14元杂芳基，其中各个烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、碳环基、杂环基、芳烷基、芳基和杂芳基独立地取代有0、1、2、3、4或5个 $R^{dd}$ 基团，且其中 $R^{aa}$ 、 $R^{bb}$ 、 $R^{cc}$ 和 $R^{dd}$ 如本文所定义。氮保护基为本领域熟知，并且包括在Protecting Groups in Organic Synthesis, T.W.Greene and P.G.M.Wuts, 第三版, John Wiley&Sons, 1999中详细公开的那些，将该文献并入本文作为参考。

[0760] 例如，氮保护基如酰胺基团(例如，-C(=O) $R^{aa}$ )包括，但不限于，甲酰胺、乙酰胺、氯乙酰胺、三氯乙酰胺、三氟乙酰胺、苯基乙酰胺、3-苯基丙酰胺、吡啶酰胺、3-吡啶基甲酰胺、N-苯甲酰基苯基丙氨酰基衍生物、苯甲酰胺、对苯基苯甲酰胺、邻硝基苯基乙酰胺、邻硝基苯氧基乙酰胺、N-丁间酮酰苯胺、(N'-二硫代苄基氧基酰基氨基)乙酰胺、3-(对羟基苯基)丙酰胺、3-(邻硝基苯基)丙酰胺、2-甲基-2-(邻硝基苯氧基)丙酰胺、2-甲基-2-(邻苯偶氮

基苯氧基)丙酰胺、4-氯丁酰胺、3-甲基-3-硝基丁酰胺、邻硝基肉桂酰胺、N-乙酰基蛋氨酸衍生物、邻硝基苯甲酰胺、和邻(苯甲酰基氧基甲基)苯甲酰胺。

[0761] 氮保护基如氨基甲酸酯基团(例如,  $-C(=O)OR^{aa}$ )包括,但不限于,氨基甲酸甲基酯、氨基甲酸乙基酯、氨基甲酸9-芴基甲基酯(Fmoc)、氨基甲酸9-(2-磺基)芴基甲基酯、氨基甲酸9-(2,7-二溴)芴基甲基酯、氨基甲酸2,7-二-叔丁基-[9-(10,10-二氧代-10,10,10,10-四氢噻吨基)]甲基酯(DBD-Tmoc)、氨基甲酸4-甲氧基苯甲酰甲基酯(Phenoc)、氨基甲酸2,2,2-三氯乙基酯(Troc)、氨基甲酸2-三甲基甲硅烷基乙基酯(Teoc)、氨基甲酸2-苯基乙基酯(hZ)、氨基甲酸1-(1-金刚烷基)-1-甲基乙基酯(Adpoc)、氨基甲酸1,1-二甲基-2-卤代乙基酯、氨基甲酸1,1-二甲基-2,2-二溴乙基酯(DB-t-BOC)、氨基甲酸1,1-二甲基-2,2,2-三氯乙基酯(TCBOC)、氨基甲酸1-甲基-1-(4-联苯基)乙基酯(Bpoc)、氨基甲酸1-(3,5-二-叔丁基苯基)-1-甲基乙基酯(t-Bumeoc)、氨基甲酸2-(2'-和4'-吡啶基)乙基酯(Pyoc)、氨基甲酸2-(N,N-二环己基甲酰氨基)乙基酯、氨基甲酸叔丁基酯(BOC或Boc)、氨基甲酸1-金刚烷基酯(Adoc)、氨基甲酸乙烯基酯(Voc)、氨基甲酸烯丙基酯(Alloc)、氨基甲酸1-异丙基烯丙基酯(Ipaoc)、氨基甲酸肉桂基酯(Coc)、氨基甲酸4-硝基肉桂基酯(Noc)、氨基甲酸8-喹啉基酯、氨基甲酸N-羟基哌啶基酯、二硫代氨基甲酸烷基酯、氨基甲酸苄基酯(Cbz)、氨基甲酸对甲氧基苄基酯(Moz)、氨基甲酸对硝基苄基酯、氨基甲酸对溴苄基酯、氨基甲酸对氯苄基酯、氨基甲酸2,4-二氯苄基酯、氨基甲酸4-甲基亚硫酸基苄基酯(Msz)、氨基甲酸9-蒎基甲基酯、氨基甲酸二苯基甲基酯、氨基甲酸2-甲基硫基乙基酯、氨基甲酸2-甲基磺酰基乙基酯、氨基甲酸2-(对甲苯磺酰基)乙基酯、氨基甲酸[2-(1,3-二噻烷基)]甲基酯(Dmoc)、氨基甲酸4-甲基噻吩基酯(Mtpc)、氨基甲酸2,4-二甲基噻吩基酯(Bmpc)、氨基甲酸2-磷基乙基酯(Peoc)、氨基甲酸2-三苯基磷基异丙基酯(Ppoc)、氨基甲酸1,1-二甲基-2-氰基乙基酯、氨基甲酸间氯-对酰基氧基苄基酯、氨基甲酸对(二羟基硼基)苄基酯、氨基甲酸5-苯并异噁唑基甲基酯、氨基甲酸2-(三氟甲基)-6-色酮基甲基酯(Tcroc)、氨基甲酸间硝基苄基酯、氨基甲酸3,5-二甲氧基苄基酯、氨基甲酸邻硝基苄基酯、氨基甲酸3,4-二甲氧基-6-硝基苄基酯、氨基甲酸苯基(邻硝基苯基)甲基酯、氨基甲酸叔戊基酯、硫代氨基甲酸S-苄基酯、氨基甲酸对氰基苄基酯、氨基甲酸环丁基酯、氨基甲酸环己基酯、氨基甲酸环戊基酯、氨基甲酸环丙基甲基酯、氨基甲酸对癸基氧基苄基酯、氨基甲酸2,2-二甲氧基酰基乙烯基酯、氨基甲酸邻(N,N-二甲基甲酰氨基)苄基酯、氨基甲酸1,1-二甲基-3-(N,N-二甲基甲酰氨基)丙基酯、氨基甲酸1,1-二甲基丙炔基酯、氨基甲酸二(2-吡啶基)甲基酯、氨基甲酸2-呋喃基甲基酯、氨基甲酸2-碘代乙基酯、氨基甲酸异冰片基酯、氨基甲酸异丁基酯、氨基甲酸异烟酰基酯、氨基甲酸对(p'-甲氧基苯偶氮基)苄基酯、氨基甲酸1-甲基环丁基酯、氨基甲酸1-甲基环己基酯、氨基甲酸1-甲基-1-环丙基甲基酯、氨基甲酸1-甲基-1-(3,5-二甲氧基苯基)乙基酯、氨基甲酸1-甲基-1-(对苯偶氮基苯基)乙基酯、氨基甲酸1-甲基-1-苯基乙基酯、氨基甲酸1-甲基-1-(4-吡啶基)乙基酯、氨基甲酸苯基酯、氨基甲酸对(苯偶氮基)苄基酯、氨基甲酸2,4,6-三-叔丁基苯基酯、氨基甲酸4-(三甲基铵)苄基酯、和氨基甲酸2,4,6-三甲基苄基酯。

[0762] 氮保护基如磺酰胺基团(例如,  $-S(=O)_2R^{aa}$ )包括,但不限于,对甲苯磺酰胺(Ts)、苯磺酰胺、2,3,6-三甲基-4-甲氧基苯磺酰胺(Mtr)、2,4,6-三甲氧基苯磺酰胺(Mtb)、2,6-二甲基-4-甲氧基苯磺酰胺(Pme)、2,3,5,6-四甲基-4-甲氧基苯磺酰胺(Mte)、4-甲氧基苯

磺酰胺 (Mbs)、2,4,6-三甲基苯磺酰胺 (Mts)、2,6-二甲氧基-4-甲基苯磺酰胺 (iMds)、2,2,5,7,8-五甲基色满-6-磺酰胺 (Pmc)、甲烷磺酰胺 (Ms)、 $\beta$ -三甲基甲硅烷基乙烷磺酰胺 (SES)、9-蒎磺酰胺、4-(4',8'-二甲氧基萘基甲基) 苯磺酰胺 (DNMBS)、苄基磺酰胺、三氟甲基磺酰胺、和苯甲酰甲基磺酰胺。

[0763] 其它氮保护基包括,但不限于,吩噻嗪基-(10)-酰基衍生物、N'-对甲苯磺酰基氨基酰基衍生物、N'-苄基氨基硫代酰基衍生物、N-苯甲酰基苯基丙氨酸衍生物、N-乙酰基蛋氨酸衍生物、4,5-二苯基-3-噁唑啉-2-酮、N-邻苯二甲酰亚胺、N-二硫代琥珀酰亚胺 (Dts)、N-2,3-二苯基马来酰亚胺、N-2,5-二甲基吡咯、N-1,1,4,4-四甲基二甲硅烷基氮杂环戊烷加合物 (STABASE)、5-取代的1,3-二甲基-1,3,5-三氮杂环己-2-酮、5-取代的1,3-二苄基-1,3,5-三氮杂环己-2-酮、1-取代的3,5-二硝基-4-吡啶酮、N-甲基胺、N-烯丙基胺、N-[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基胺 (SEM)、N-3-乙酰氧基丙基胺、N-(1-异丙基-4-硝基-2-氧代-3-吡咯烷-3-基)胺、季铵盐、N-苄基胺、N-二(4-甲氧基苯基)甲基胺、N-5-二苯并环庚基胺、N-三苯基甲基胺 (Tr)、N-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲基]胺 (MMTr)、N-9-苄基苄基胺 (PhF)、N-2,7-二氯-9-苄基亚甲基胺、N-二茂铁基甲基氨基 (Fcm)、N-2-吡啶甲基氨基N'-氧化物、N-1,1-二甲基硫基亚甲基胺、N-亚苄基胺、N-对甲氧基亚苄基胺、N-二苄基亚甲基胺、N-[(2-吡啶基)均三甲苯基]亚甲基胺、N-(N',N'-二甲基氨基亚甲基)胺、N,N'-异亚丙基二胺、N-对硝基亚苄基胺、N-亚水杨基胺、N-5-氯亚水杨基胺、N-(5-氯-2-羟基苯基)苯基亚甲基胺、N-亚环己基胺、N-(5,5-二甲基-3-氧代-1-环己烯基)胺、N-硼烷衍生物、N-二苯基硼酸衍生物、N-[苄基(五酰基铬-或钨)酰基]胺、N-铜螯合物、N-锌螯合物、N-硝基胺、N-亚硝胺、胺N-氧化物、二苯基膦酰胺 (Dpp)、二甲基硫代膦酰胺 (Mpt)、二苯基硫代膦酰胺 (Ppt)、二烷基氨基磷酸酯、二苄基氨基磷酸酯、二苯基氨基磷酸酯、苄基磺酰胺、邻硝基苄基磺酰胺 (Nps)、2,4-二硝基苄基磺酰胺、五氯苄基磺酰胺、2-硝基-4-甲氧基苄基磺酰胺、三苄基甲基磺酰胺和3-硝基吡啶亚磺酰胺 (Npys)。

[0764] 在一些实施方案中,氧原子上存在的取代基为氧保护基(在此也称为“羟基保护基”)。氧保护基包括,但不限于, $-R^{aa}$ 、 $-N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=O)SR^{aa}$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-S(=O)R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-Si(R^{aa})_3$ 、 $-P(R^{cc})_2$ 、 $-P(R^{cc})_3$ 、 $-P(=O)_2R^{aa}$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)(OR^{cc})_2$ 、 $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$ 和 $-P(=O)(NR^{bb})_2$ ,其中 $R^{aa}$ 、 $R^{bb}$ 和 $R^{cc}$ 如本文所定义。氧保护基是本领域众所周知的且包括详细描述于 Protecting Groups in Organic Synthesis, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, 第三版, John Wiley & Sons, 1999 中的那些, 将其引入本文作为参考。

[0765] 示例性氧保护基包括,但不限于,甲基、甲氧基甲基 (MOM)、甲基硫基甲基 (MTM)、叔丁基硫基甲基、(苄基二甲基甲硅烷基)甲氧基甲基 (SMOM)、苄基氧基甲基 (BOM)、对甲氧基苄基氧基甲基 (PMBM)、(4-甲氧基苯氧基)甲基 (p-AOM)、愈创木酚甲基 (GUM)、叔丁氧基甲基、4-戊烯基氧基甲基 (POM)、甲硅烷氧基甲基、2-甲氧基乙氧基甲基 (MEM)、2,2,2-三氯乙氧基甲基、二(2-氯乙氧基)甲基、2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基 (SEMOR)、四氢吡喃基 (THP)、3-溴代四氢吡喃基、四氢噻喃基、1-甲氧基环己基、4-甲氧基四氢吡喃基 (MTHP)、4-甲氧基四氢噻喃基、4-甲氧基四氢噻喃基S,S-二氧化物、1-[(2-氯-4-甲基)苯基]-4-甲氧基哌啶-4-基 (CTMP)、1,4-二噁烷-2-基、四氢呋喃基、四氢硫代呋喃基 (tetrahydrothiofuranlyl)、2,3,3a,4,5,6,7,7a-八氢-7,8,8-三甲基-4,7-亚甲基苯并呋喃

喃(methanobenzofuran)-2-基、1-乙氧基乙基、1-(2-氯乙氧基)乙基、1-甲基-1-甲氧基乙基、1-甲基-1-苄基氧基乙基、1-甲基-1-苄基氧基-2-氟乙基、2,2,2-三氯乙基、2-三甲基甲硅烷基乙基、2-(苯基氢硒基)乙基、叔丁基、烯丙基、对氯苯基、对甲氧基苯基、2,4-二硝基苯基、苄基(Bn)、对甲氧基苄基、3,4-二甲氧基苄基、邻硝基苄基、对硝基苄基、对卤代苄基、2,6-二氯苄基、对氰基苄基、对苯基苄基、2-吡啶甲基、4-吡啶甲基、3-甲基-2-吡啶甲基N-氧化物、二苯基甲基、p,p'-二硝基二苯甲基、5-二苯环庚基(dibenzosuberyl)、三苯基甲基、 $\alpha$ -萘基二苯基甲基、对甲氧基苯基二苯基甲基、二(对甲氧基苯基)苯基甲基、三(对甲氧基苯基)甲基、4-(4'-溴代苯乙酰基氧基苯基)二苯基甲基、4,4',4''-三(4,5-二氯苯二酰亚氨基苯基)甲基、4,4',4''-三(菊芋糖基(levulinoyl)氧基苯基)甲基、4,4',4''-三(苯甲酰基氧基苯基)甲基、3-(咪唑-1-基)二(4',4''-二甲氧基苯基)甲基、1,1-二(4-甲氧基苯基)-1'-苈基甲基、9-蒎基、9-(9-苄基)咕吨基、9-(9-苄基-10-氧代)蒎基、1,3-苯并二硫杂环戊烷(benzodithiolan)-2-基、苯并异噻唑基S,S-二氧化物、三甲基甲硅烷基(TMS)、三乙基甲硅烷基(TEs)、三异丙基甲硅烷基(TIPS)、二甲基异丙基甲硅烷基(IPDMS)、二乙基异丙基甲硅烷基(DEIPS)、二甲基己基甲硅烷基(dimethylhexylsilyl)、叔丁基二甲基甲硅烷基(TBDMS)、叔丁基二苯基甲硅烷基(TBDPS)、三苄基甲硅烷基、三-对二甲苯基甲硅烷基(tri-p-xylylsilyl)、三苯基甲硅烷基、二苯基甲基甲硅烷基(DPMS)、叔丁基甲氧基苯基甲硅烷基(TBMPs)、甲酸酯、苯甲酰基甲酸酯、乙酸酯、氯乙酸酯、二氯乙酸酯、三氯乙酸酯、三氟乙酸酯、甲氧基乙酸酯、三苯基甲氧基乙酸酯、苯氧基乙酸酯、对氯苯氧基乙酸酯、3-苯基丙酸酯、4-氧戊酸酯(乙酰丙酸酯(levulinate))、4,4-(亚乙基二硫代)戊酸酯/盐(菊芋糖基二硫代缩醛(levulinoyldithioacetal))、新戊酸酯、金刚酸酯、巴豆酸酯、4-甲氧基巴豆酸酯、苯甲酸酯、对苯基苯甲酸酯、2,4,6-三甲基苯甲酸酯(米酮酸酯)、碳酸甲酯、9-苈基甲基碳酸酯(Fmoc)、乙基碳酸酯、2,2,2-三氯乙基碳酸酯(Troc)、2-(三甲基甲硅烷基)乙基碳酸酯(TMSEC)、2-(苯基磺酰基)乙基碳酸酯(Psec)、2-(三苯基磷基)碳酸乙酯(2-(triphenylphosphonio)ethylcarbonate)(Peoc)、异丁基碳酸酯、乙烯基碳酸酯、烯丙基碳酸酯、叔丁基碳酸酯(BOC或Boc)、对硝基苯基碳酸酯、苄基碳酸酯、对甲氧基苄基碳酸酯、3,4-二甲氧基苄基碳酸酯、邻硝基苄基碳酸酯、对硝基苄基碳酸酯、S-苄基硫代碳酸酯、4-乙氧基-1-萘基碳酸酯、甲基二硫代碳酸酯、2-碘代苯甲酸酯、4-叠氮基丁酸酯、4-硝基-4-甲基戊酸酯、邻-(二溴甲基)苯甲酸酯、2-甲酰基苯磺酸酯、2-(甲基硫基甲氧基)乙基、4-(甲基硫基甲氧基)丁酸酯、2-(甲基硫基甲氧基甲基)苯甲酸酯、2,6-二氯-4-甲基苯氧基乙酸酯、2,6-二氯-4-(1,1,3,3-四甲基丁基)苯氧基乙酸酯、2,4-二(1,1-二甲基丙基)苯氧基乙酸酯、氯二苯基乙酸酯、异丁酸酯、单琥珀酸酯、(E)-2-甲基-2-丁烯酸酯、邻(甲氧基酰基)苯甲酸酯、 $\alpha$ -萘甲酸酯、硝酸酯、烷基N,N,N',N'-四甲基磷酰二胺酯(phosphorodiamidate)、烷基N-苄基氨基甲酸酯、硼酸酯、二甲基膦基亚硫酸酯、烷基2,4-二硝基苯基次磺酸酯、硫酸酯、甲烷磺酸酯(甲磺酸酯)、苄基磺酸酯和甲苯磺酸酯(Ts)。

[0766] 在一些实施方案中,硫原子上存在的取代基为硫保护基(也称为“巯基保护基”)。硫保护基包括,但不限于, $-R^{aa}$ 、 $-N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=O)SR^{aa}$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-S(=O)R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-Si(R^{aa})_3$ 、 $-P(R^{cc})_2$ 、 $-P(R^{cc})_3$ 、 $-P(=O)_2R^{aa}$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)(OR^{cc})_2$ 、 $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$ 和 $-P(=O)(NR^{bb})_2$ ,其中 $R^{aa}$ 、 $R^{bb}$ 和 $R^{cc}$ 如本文所定义。硫保护基是本领域众所周知的且包括详细描述于

Protecting Groups in Organic Synthesis, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, 第三版, John Wiley&Sons, 1999中的那些, 将其引入本文作为参考。

[0767] 本申请使用的“离去基团”(LG)是本领域术语,是指在键异裂中带着一对电子离去的分子片段,其中该分子片段是阴离子或中性分子。如本文所用,离去基团可为能被亲核物质代替的原子或基团。参见,例如,Smith, March Advanced Organic Chemistry 6th ed. (501-502)。示例性离去基团包括,但不限于,卤素离子(例如,氯离子、溴离子、碘离子)、-ORaa(当与羰基相连时,其中Raa如本申请所定义)、-O(C=O)RLG或-O(SO)2RLG(例如,甲磺酰基、甲磺酰基、苯磺酰基),其中RLG为任选取代的烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基。在一些情况下,所述离去基团为卤素。在一些实施方案中,所述离去基团为I。

[0768] 本申请使用的短语“至少一种情形”是指1、2、3、4或多种情形,而且包括范围,例如,从1至4、从1至3、从1至2、从2至4、从2至3或从3至4种情形。

[0769] “非-氢基团”是指针对具体变量定义的不是氢的任意基团。

[0770] 术语“碳水化合物”或“糖”是指多元醇的醛或酮衍生物。碳水化合物包括具有相对小分子的化合物(例如糖)以及大分子或聚合物(例如淀粉,糖原和纤维素多糖)。术语“糖”是指单糖、二糖或多糖。单糖是最简单的碳水化合物,因为它们不能水解成较小的碳水化合物。大多数单糖可以由通式 $C_yH_{2y}O_y$ (例如, $C_6H_{12}O_6$ (己糖如葡萄糖))表示,其中y是等于或大于3的整数。也可以考虑未被上述通式表示的一些多元醇作为单糖。例如,脱氧核糖是式 $C_5H_{10}O_4$ 且是单糖。单糖通常由5或6个碳原子组成,并被分别称为戊糖和己糖。如果单糖含有醛,就称为醛糖;如果它含有酮,它被称为酮糖。单糖还可以由醛糖或酮糖形式的三个、四个或七个碳原子组成,分别被称为丙糖、丁糖和庚糖。甘油醛和二羟基丙酮分别被认为是丙醛糖和酮丙糖。丁醛糖的实例包括赤藓糖和苏糖;丁酮糖包括赤藓酮糖。戊醛糖包括核糖、阿拉伯糖、木糖和来苏糖;并且戊酮糖包括核酮糖、阿拉伯酮糖、木酮糖(xylulose)和木酮糖(lyxulose)。己醛糖的实例包括葡萄糖(例如右旋糖)、甘露糖、半乳糖、阿洛糖、阿卓糖、塔洛糖、古洛糖和艾杜糖;且酮己糖包括果糖,阿洛酮糖,山梨糖和塔格糖。庚酮糖包括景天庚酮糖。除了第一个和最后一个碳之外,具有羟基(-OH)的单糖的每个碳原子是不对称的,使得碳原子成为具有两种可能构型(R或S)的立体中心。由于这种不对称性,任何给定的单糖化学式可能存在许多异构体。例如,己醛糖D-葡萄糖具有式 $C_6H_{12}O_6$ ,其六个碳原子中除了两个之外全部是立体中心,使D-葡萄糖成为16个(即 $2^4$ 个)可能的立体异构体之一。D或L的分配根据离羰基最远的不对称碳的取向来进行:在标准Fischer投影式中,如果羟基在右侧,则分子是D糖,否则为L糖。直链单糖的醛或酮基将与不同碳原子上的羟基可逆地反应以形成半缩醛或半缩酮,形成具有两个碳原子之间的氧桥的杂环。具有五个和六个原子的环分别称为呋喃糖和吡喃糖形式,并与直链形式平衡存在。在从直链形式转化为环状形式的过程中,包含羰基氧的碳原子(称为端基碳)成为具有两种可能构型的立体中心:氧原子可以位于环平面之上或之下。所得到的可能的一对立体异构体称为端基异构体。在 $\alpha$ 端基异构体中,端基碳上的-OH取代基位于环与-CH<sub>2</sub>OH侧枝的相对侧(反式)上。其中-CH<sub>2</sub>OH取代基和端基羟基在环平面的同一侧(顺式)上的替代形式称为 $\beta$ 端基异构体。包含两个或更多个连接的单糖单元的碳水化合物分别被称为二糖或多糖(例如,三糖)。两个或更多个单糖单元通过被称作通过脱水反应形成的糖苷键的共价键结合在一起,导致从一个单糖损失氢原子和从另一个损失羟基。示例性的二糖包括蔗糖、乳果糖、乳糖、麦芽糖、异麦芽糖、海藻糖、纤维

二糖、木二糖、昆布二糖、龙胆二糖、甘露二糖、蜜二糖、黑曲霉糖、或芦丁糖。示例性的三糖包括但不限于异麦芽三糖、黑曲霉三糖、麦芽三糖、松三糖、maltotriulose、棉子糖和蔗果三糖。术语碳水化合物还包括本文所述的碳水化合物的其它天然或合成立体异构体。

[0771] 在“发明详述”、“实施例”和“权利要求”部分更详细地描述了这些和其他示例性取代基。本发明并不任何方式限于上面示例性列举的取代基。

[0772] 其它定义

[0773] 本申请使用的术语“盐”是指任意或所有盐，并且涵盖药学上可接受的盐。

[0774] 如本文所用的，术语“药学上可接受的盐”是指在合理的医学判断内，适合用于与人和低等动物的组织接触，并不具有过度毒性、刺激性、过敏反应等，与合理的利益/风险比相称。药学上可接受的盐是本领域熟知的。例如，Berge等人在J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19 (其并入本文作为参考) 中详细描述了药学上可接受的盐。本发明化合物的药学上可接受的盐包括衍生自合适的无机酸和有机酸以及无机碱和有机碱的那些盐。药学上可接受的无毒酸加成盐的实例为氨基基团与无机酸或有机酸形成的盐，所述无机酸为例如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和高氯酸，所述有机酸为例如乙酸、草酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸或丙二酸，或为通过使用本领域已知的其它方法 (例如离子交换) 形成的盐。其它药学上可接受的盐包括己二酸盐、藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、葡萄糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢碘酸盐、2-羟基-乙磺酸盐、乳糖醛酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、十二烷基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸酯、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、扑酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对-甲苯磺酸盐、十一酸盐、戊酸盐等。衍生自合适的碱的盐包括碱金属盐、碱土金属盐、铵盐和 $N^+(C_{1-4}\text{烷基})_4$ 盐。代表性碱金属或碱土金属盐包括钠盐、锂盐、钾盐、钙盐、镁盐等。合适时，其它药学上可接受的盐包括使用抗衡离子 (例如卤化物离子、氢氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、低级烷基磺酸根和芳基磺酸根) 与无毒铵、季铵和胺阳离子形成的盐。

[0775] 术语“溶剂合物”是指通常由溶剂分解反应形成的与溶剂缔合的化合物或其盐的形式。这种物理缔合可包括氢键键合。常规溶剂包括水、甲醇、乙醇、乙酸、DMSO、THF、乙醚等。本文所述的化合物可制备成，例如，结晶形式，且可被溶剂化。合适的溶剂合物包括药学上可接受的溶剂合物且进一步包括化学计量的溶剂合物和非化学计量的溶剂合物。在一些情况下，所述溶剂合物将能够分离，例如，当一或多个溶剂分子掺入结晶固体的晶格中时。“溶剂合物”包括溶液状态的溶剂合物和可分离的溶剂合物。代表性的溶剂合物包括水合物、乙醇合物和甲醇合物。

[0776] 术语“水合物”是指与水结合的化合物。通常，包含在化合物的水合物中的水分子数与该水合物中该化合物分子数的比率是确定的。因此，化合物的水合物可用例如通式 $R \cdot x H_2O$ 代表，其中R是该化合物，和x是大于0的数。给定化合物可形成超过一种水合物类型，包括，例如，单水合物 (x为1)、低级水合物 (x是大于0且小于1的数，例如，半水合物 ( $R \cdot 0.5H_2O$ )) 和多水合物 (x为大于1的数，例如，二水合物 ( $R \cdot 2H_2O$ ) 和六水合物 ( $R \cdot 6H_2O$ ))。

[0777] 术语“互变异构体”或“互变异构的”是指由至少一种氢原子的形式迁移和至少一

种化合价变化(例如,单键到双键,叁键到单键,或反之亦然)引起的两种或多种可互相转化的化合物。互变异构体的确切比率取决于多种因素,包括温度、溶剂和pH。互变异构化(即,提供互变异构对的反应)可用酸或碱催化。示例性的互变异构化包括酮-烯醇、酰胺-酰亚胺、内酰胺-内酰亚胺、烯胺-亚胺和烯胺-(不同烯胺)的互变异构化。

[0778] 还应理解,具有相同分子式但性质或它们原子的键合顺序或它们的原子的空间排列不同的化合物被称为“异构体”。原子的空间排列不同的异构体被称为“立体异构体”。

[0779] 彼此间不是镜像关系的立体异构体被称为“非对映异构体”而彼此间是非重叠镜像关系的那些被称为“对映异构体”。当化合物具有不对称中心时,例如,当它与四个不同的基团键合时,可能有一对对映异构体。对映异构体可通过其不对称中心的绝对构型表征且可用Cahn和Prelog的R-和S-次序规则进行描述,或通过以下方式进行描述,其中该分子在偏振光平面旋转并指定为右旋或左旋(即,分别为(+)或(-)-异构体)。手性化合物可以单一对映异构体或其混合物存在。含有等比例对映异构体的混合物被称为“外消旋混合物”。

[0780] 术语“多晶型物”是指化合物的(或其盐、水合物或溶剂合物)结晶形式。所有的多晶型物具有相同的元素组成。不同的结晶形式通常具有不同的X射线衍射图、红外光谱、熔点、密度、硬度、晶体形状、光电性质、稳定性和溶解度。重结晶溶剂、结晶速率、贮存温度和其他因素可导致一种结晶形式占优。化合物的各种多晶型物可在不同的条件下通过结晶制备。

[0781] 术语“前药”是指化合物,其具有可断裂基团且通过溶剂分解或在生理条件下成为本文所述化合物,其在体内是药学上活性的。这种实例包括,但不限于,胆碱酯衍生物等、N-烷基吗啉酯等。本发明化合物的其他衍生物在其酸或酸衍生物形式下均具有活性,但在酸敏感形式下通常在溶解度、组织相容性或哺乳动物生物体延迟释放方面提供优势(参见, Bundgard, H., Design of Prodrugs, 第7-9, 21-24页, Elsevier, Amsterdam 1985)。前药包括本领域从业者熟知的酸衍生物,例如,通过母体酸与合适的醇的反应制备的酯,或通过母体酸化合物与取代或未取代的胺的反应制备的酰胺,或酸酐,或混合酐类。衍生自本发明化合物上的酸性基团的简单的脂肪族或芳族酯、酰胺和酐是具体的前药。在一些情况下,需要制备双酯型前药,例如(酰氧基)烷基酯或((烷氧基羰基)氧基)烷基酯。本文所述化合物的C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>炔基、芳基、C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>取代的芳基和C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>芳基烷基酯可为优选的。

[0782] 术语“组合物”和“制剂”可互换使用。

[0783] 预期实施给药的“受试者”是指人(即,任何年龄组的男性或女性,例如,儿科受试者(例如,婴儿、儿童、青少年)或成人受试者(例如,年轻成人、中年成人或老年成人))和/或其他非人动物。在一些实施方案中,所述非人动物是哺乳动物(例如,灵长类(例如,食蟹猴、恒河猴)、市售相关的哺乳动物(例如牛、猪、马、绵羊、山羊、猫或狗)或鸟(例如,市售相关的鸟,例如鸡、鸭、鹅或火鸡)。在一些实施方案中,所述非人动物是鱼、爬行动物或两栖动物。该非人动物可为任意发育阶段的雄性或雌性。该非人动物可为转基因动物或基因工程动物。“疾病”、“障碍”和“病症”在此可互换使用。

[0784] 术语“施用”、“给予”或“给药”是指在受试者中或受试者上植入、吸收、摄入、注射、吸入、或以其他方式引入本申请所述的化合物,或其组合物。

[0785] 除非另有说明,本申请使用的术语“治疗”涉及在受试者遭受特定传染性疾病或炎症性病症时发生的行为,这降低了所述传染性疾病或炎症性病症的严重性,或阻滞或减慢

了所述传染性疾病或炎症性病症的进展(“治疗性治疗”),还涉及在受试者开始遭受所述特定的传染性疾病或炎症性病症之前发生的行为(“预防性治疗”)。

[0786] 大体上,“有效量”的化合物是指足以引出所需生物响应的量。本领域技术人员将理解,本发明化合物的有效量可以依据如下因素而发生变化:所需生物终点、化合物的药代动力学、待治疗的病症、给药方式,以及受试者的年龄、健康和状况。有效量包括治疗性治疗和预防性治疗。

[0787] 除非另有说明,本申请使用的化合物的“治疗有效量”为所述化合物足以在治疗传染性疾病或炎症性病症中提供治疗益处,或足以延迟或使一个或多个与传染性疾病或炎症性病症有关的症状最小化中的量。化合物的治疗有效量表示单独或与其它治疗剂组合的治疗剂的量,其在治疗传染性疾病或炎症性病症中提供治疗益处。术语“治疗有效量”可以包括提高总体治疗、降低或避免传染性疾病或炎症性病症的症状或病因,或增强另一种治疗剂的治疗效力的量。

[0788] 本申请使用的并且除非另有说明,化合物的“预防有效量”是足以防止传染性疾病或炎症性病症,或一个或多个与传染性疾病或炎症性病症有关的症状或防止其复发的量。化合物的预防有效量表示单独或与其它治疗剂组合的治疗剂的量,其在预防传染性疾病或炎症性病症中提供预防益处。术语“预防有效量”可以包括提高总体预防或增强另一种预防剂的预防效力的量。

[0789] 术语“炎性疾病”是指由炎症所导致、由炎症引起或造成炎症的疾病。术语“炎性疾病”也可指失调的炎症反应,其导致由巨噬细胞、粒细胞和/或T-淋巴细胞引起的夸大反应,造成异常组织损伤和/或细胞死亡。炎性疾病可为急性或慢性炎性疾病且可由感染或非感染性原因导致。炎性疾病包括,但不限于,动脉粥样硬化、动脉硬化、自身免疫障碍、多发性硬化、系统性红斑狼疮、风湿性多肌痛(PMR)、痛风性关节炎、退行性关节炎、肌腱炎、滑囊炎、银屑病、囊性纤维化、骨关节炎、类风湿性关节炎、炎性关节炎、干燥综合征、巨细胞动脉炎、进行性系统性硬化(硬皮病)、强直性脊柱炎、多肌炎、皮肌炎、天疱疮、类天疱疮、糖尿病(例如,I型)、重症肌无力、桥本氏甲状腺炎、格雷夫斯病、古德帕斯彻病、混合结缔组织病、硬化性胆管炎、炎性肠病、克罗恩病、溃疡性结肠炎、恶性贫血、炎性皮肤病、常见间质性肺炎(UIP)、石棉沉滞症、矽肺、支气管扩张症、铍中毒、滑石病、肺尘症、类肉状瘤病、脱屑性间质性肺炎、淋巴样间质性肺炎、巨细胞间质性肺炎、细胞间质性肺炎、外源性过敏性肺炎、韦格纳肉芽肿病和脉管炎的相关形式(颞动脉炎和结节性多发性动脉炎)、炎性皮肤病、肝炎、迟发型超敏反应(例如,毒葛皮炎)、肺炎、呼吸道炎症、成人呼吸窘迫综合征(ARDS)、脑炎、速发型超敏反应、哮喘、花粉症、过敏、急性过敏反应、风湿热、肾小球肾炎、肾盂肾炎、蜂窝织炎、膀胱炎、慢性胆囊炎、缺血(缺血性损伤)、再灌注损伤、同种异体移植排斥、宿主抗移植排斥反应、阑尾炎、动脉炎、眼睑炎、细支气管炎、支气管炎、宫颈炎、胆管炎、绒毛膜羊膜炎、结膜炎、泪腺炎、皮肌炎、心内膜炎、子宫内膜炎、肠炎、小肠结肠炎、上髌炎、附睾炎、筋膜炎、纤维组织炎、胃炎、胃肠炎、牙龈炎、回肠炎、虹膜炎、喉炎、脊髓炎、心肌炎、肾炎、脐炎、卵巢炎、睾丸炎(orchitis)、骨炎、耳炎、胰腺炎、腮腺炎、心包炎、咽炎、胸膜炎、静脉炎、肺炎、直肠炎、前列腺炎、鼻炎、输卵管炎、鼻窦炎、口腔炎、滑膜炎、睾丸炎(testitis)、扁桃腺炎、尿道炎、膀胱炎、葡萄膜炎、阴道炎、血管炎、外阴炎、外阴阴道炎、脉管炎、慢性支气管炎、骨髓炎、视神经炎、颞动脉炎、横贯性脊髓炎、坏死性筋膜炎和坏死性小肠结肠炎。眼部

炎性疾病包括,但不限于,手术后炎症。

## 实施例

[0790] 为了更充分地理解本文所述的发明,列出了以下实施例。本申请中描述的合成和生物实施例被提供以说明本文提供的化合物、药物组合物和方法,并不以任何方式解释为限制其范围。

### [0791] 大环内酯结合和耐药性

[0792] 大环内酯抗生素(如图1中所示的示例性大环内酯)通过阻碍新生肽运送通过细菌核糖体中的出口通道来抑制肽合成。所有13-至16-元大环内酯抗生素与几乎相同的大环内酯(或氮杂内酯)构象体结合,在该构象体中,所述分子的疏水面(包含数个甲基基团和一个乙基基团)与肽基出口通道的壁啮合,并且所述分子的亲水面(包含四个C-O和C=O基团)暴露于所述通道的疏水性内部(图2,围绕所示索利霉素周围的12 Å球体)。参见,例如Bulkley等人,Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.2010,107,17158-17163;Tu等人,Cell(Cambridge,MA,U.S.)2005,121,257-270;Hansen等人,J.Mol.Biol.2003,330,1061-1075;Llano-Sotelo等人,Antimicrob.Agents Chemother.2010,54,4961-4970。在去氧糖胺糖与所述核糖体之间发生关键的氢键相互作用,这与该残基(该残基存在于FDA批准的所有人用大环内酯中(但在兽用抗生素泰乐菌素中得到修饰)在结合中发挥重要作用的观点是一致的。泰利霉素和索利霉素的侧链被认为参与到与A752-U2609碱基对的 $\pi$ -堆叠相互作用中,增强了与核糖体的结合。参见,例如Mankin,Curr.Opin.Microbiol.2008,11,414-421;Douthwaite等人,Mol.Microbiol.2000,36,183-192;Hansen等人,Mol.Microbiol.1999,31,623-631。索利霉素的3-氨基苯基取代基已被X-射线晶体学证明通过氢键与A752和G748接触,这可部分解释索利霉素比泰利霉素更高的结合亲和力。参见,例如Llano-Sotelo等人,Antimicrob.Agents Chemother.2010,54,4961-4970。在索利霉素的C2位的氟原子与C2611疏水性接触并被认为是对抗多组革兰氏阳性菌活性比非氟化分子增加4-至16-倍的原因。参见,例如Llano-Sotelo等人,Antimicrob.Agents Chemother.2010,54,4961-4970。

[0793] 对大环内酯结合口袋进行修饰是致病菌的主要耐药形式之一。这可采取碱基修饰形式(例如,被erm基因的A2058二甲基化)、碱基突变(例如,A2058G、A2059G、C2611G)或由所述核糖体远端突变导致的结合口袋的更微小改变(例如,L4核糖体肽修饰)。参见,例如Leclercq等人,Antimicrob.Agents Chemother.1991,35,1273-1276;Leclercq等人,Antimicrob.Agents Chemother.1991,35,1267-1272;Weisblum,Antimicrob.Agents Chemother.1995,39,577-585;Vester等人,Antimicrob.Agents Chemother.2001,45,1-12;Tu等人,Cell(Cambridge,MA,U.S.)2005,121,257-270。大环内酯的半合成修饰(仅限于几个位置)已通过与结合位点额外的接触使结合大幅增加。我们认为,还未探究的对其他位置的修饰为进一步的抗生素开发提供更大的机会。

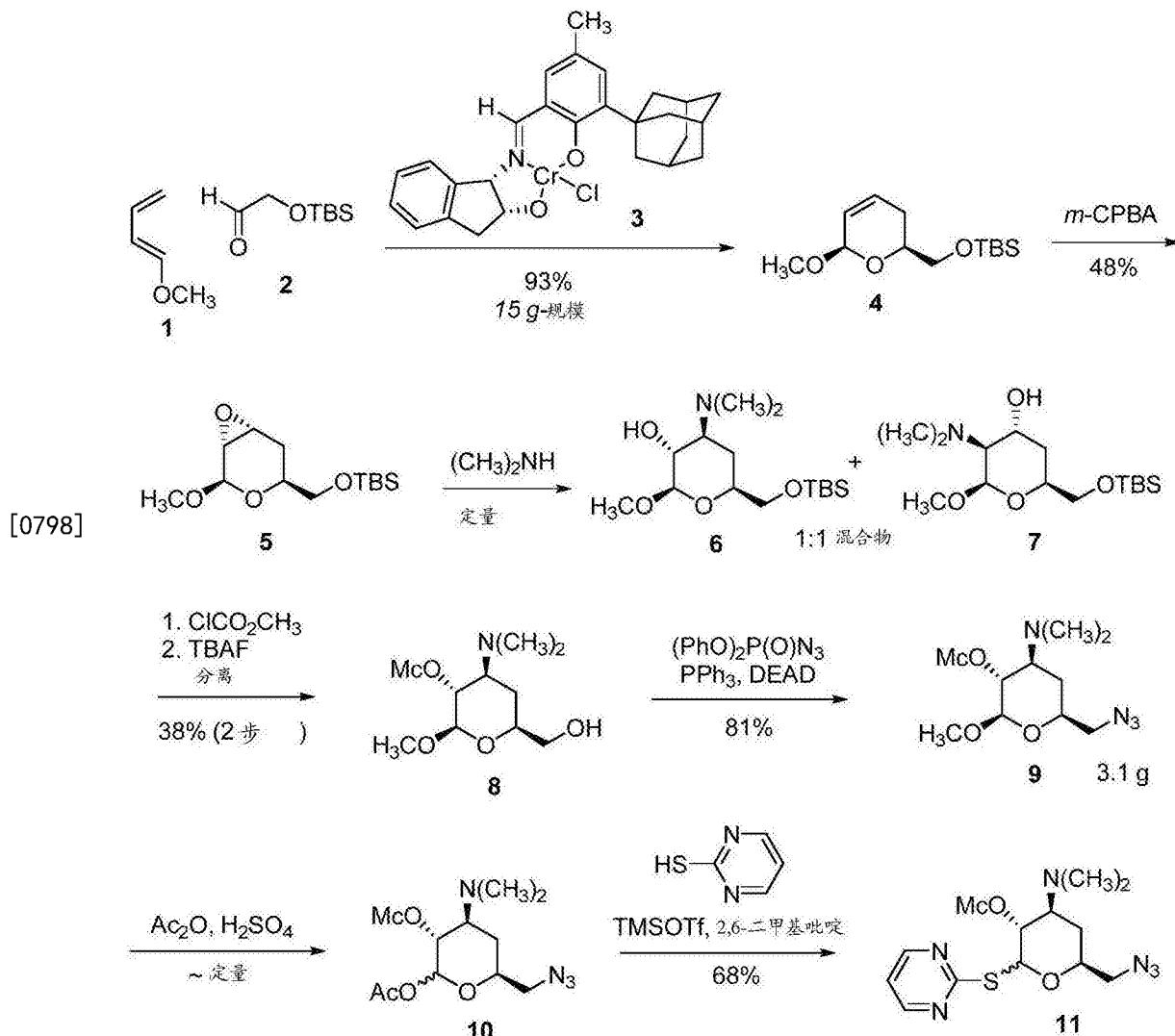
### [0794] 收敛式合成法

[0795] 之前已经描述了用于制备完全合成的大环内酯类的方法。参见例如PCT公开W02014/165792,其通过引用整体并入本文。简而言之,该方法包括将东半部和西半部前体合成为大环内酯,该东半部和西半部前体独立地作为相似复杂度的片段合成。该合成通常伴随东部和西部半部的偶联而汇聚,并且大环内酯化以形成14、15或16元大环内酯环。在各

种环位置的多种取代基可以在偶联之后但在内酯化之前或在偶联和内酯化二者之后或其组合在合成单独的两半部分期间引入。在本文中,我们举例说明本发明化合物的合成,其中修饰了脱氧糖胺糖(例如,脱氧糖胺或碳霉糖类似物)。还提供了可以掺入大环内酯的制备中的修饰的糖的制备的示例性方法。

[0796] 使用6-三唑基-D-脱氧糖胺制备大环内酯。

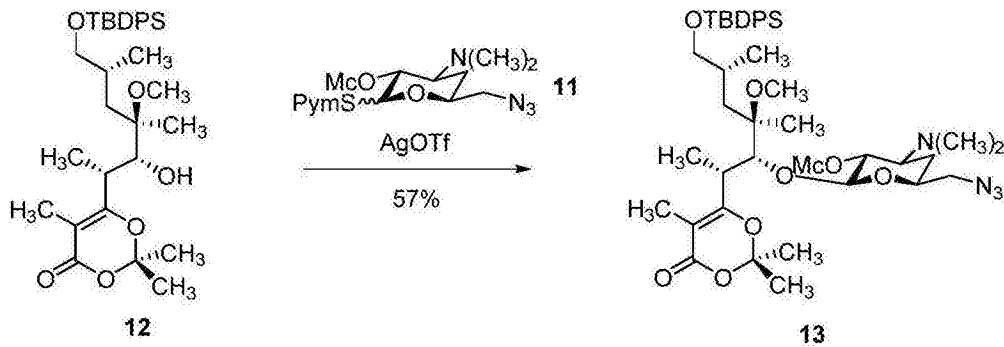
[0797] 6-叠氮基-D-脱氧糖胺糖基供体(甲基碳酸(2R,3R,4S,6S)-6-(叠氮基甲基)-4-(二甲基氨基)-2-甲氧基四氢-2H-吡喃-3-基酯)(11)的合成。



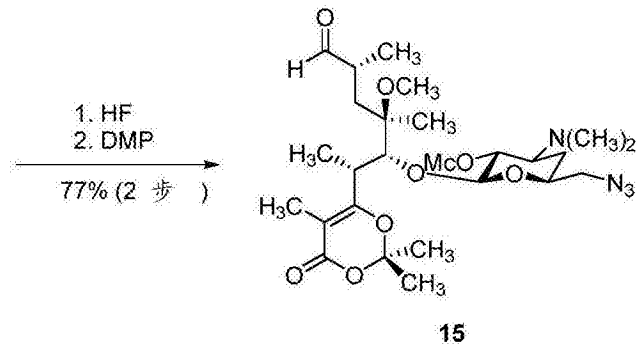
[0799] 甲基2-O-甲氧基羰基-3,4-二脱氧-3-二甲基氨基-β-D-木糖基-己糖吡喃糖苷(8)的合成从Roy和合作者描述的步骤改编。参见,例如,Giguere等人J.Org.Chem. (2011) 76: 9687-9698。在保护C2羟基位置的步骤中使用甲氧基碳酰氯代替乙酸酐。起始于中间体8,与叠氮磷酸二苯酯(DPPA)的Mitsunobu反应得到受保护的6-叠氮基D-脱氧糖胺衍生物9,产率为81%。将两个羟基脱保护将得到6-叠氮基D-脱氧糖胺。

[0800] 叠氮基糖9在另外两个步骤转化为受保护的硫代糖苷。用乙酸酐处理定量地将端基甲氧基位转化为乙酰氧基。10的乙酰氧基为硫代糖苷化(thioglycosidation)的合适的离去基团,该硫代糖苷化使用疏基咪唑、三甲基甲硅烷基三氟甲磺酸酯和2,6-二甲基吡啶进行以得到硫代糖苷11,产率为68%。

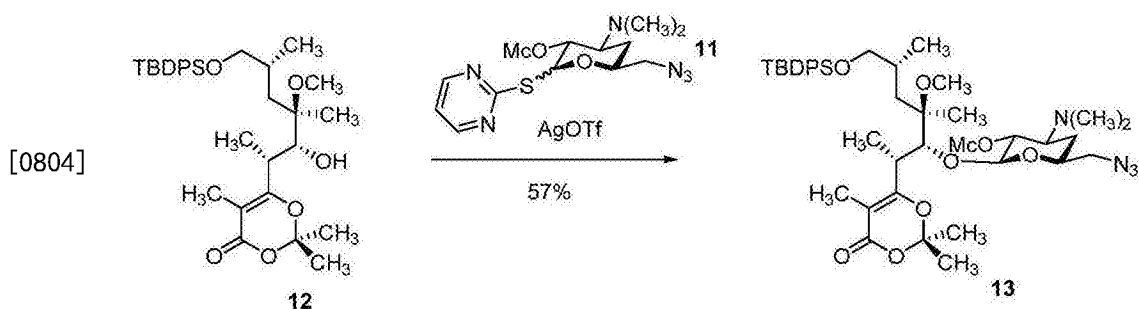
[0801] 制备6-叠氨基-D-脱氧糖胺类似物(15)的东半部。



[0802]

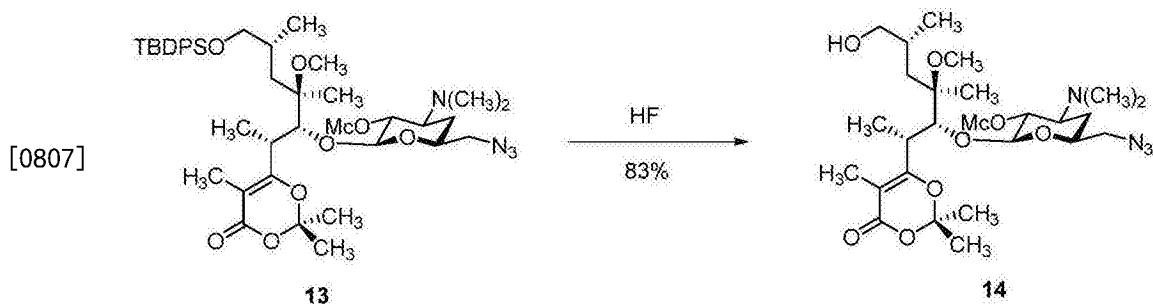


[0803] 东半部13



[0805] 粉状4 Å分子筛在25-mL烧瓶中用火焰干燥。将6-((2R,3R,4R,6R)-7-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-3-羟基-4-甲氧基-4,6-二甲基庚-2-基)-2,2,5-三甲基-4H-1,3-二氧杂环己烯-4-酮(12,1.10g,1.934mmol)在1,2-二氯乙烷(9.7ml)中的溶液添加至上述烧瓶,且将悬浮液冷却至0℃。添加三氟甲磺酸银(I)(2.484g,9.67mmol),然后添加碳酸(2S,3R,4S,6S)-6-(叠氨基甲基)-4-(二甲基氨基)-2-(嘧啶-2-基硫基)四氢-2H-吡喃-3-基酯甲基酯(11,2.137g,5.80mmol)在1,2-二氯乙烷(4.8mL)中的溶液。然后将混合物温热至23℃且搅拌16小时。向该黄色浆液添加饱和碳酸氢钠水溶液(15mL),且混合物通过硅藻土垫过滤,用50mL二氯甲烷洗脱。将两相的滤液分层且有机层用硫酸钠干燥且浓缩。残余物通过快速柱色谱法纯化(15%丙酮-己烷)以得到产物(13),其为白色泡沫(911mg,57%)。产物用于下一步而不用进一步纯化。

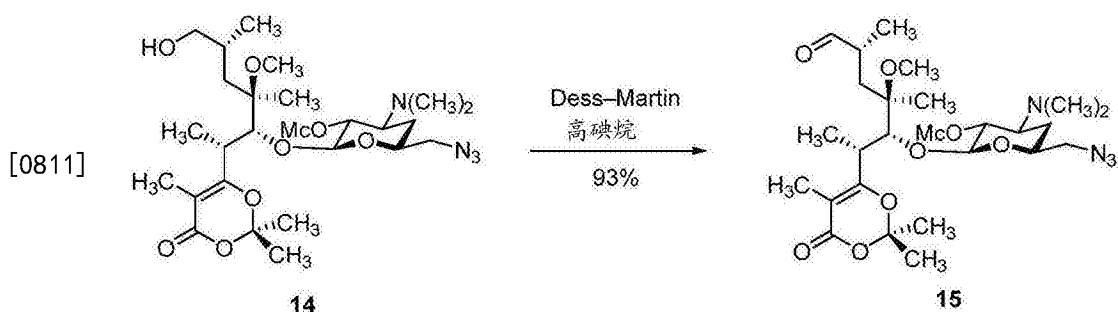
[0806] 东半部14



[0808] 将碳酸(2S,3R,4S,6S)-6-(叠氮基甲基)-2-(((2R,3R,4R,6R)-7-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-4-甲氧基-4,6-二甲基-2-(2,2,5-三甲基-4-氧代-4H-1,3-二氧杂环己烯-6-基)庚-3-基)氧基)-4-(二甲基氨基)四氢-2H-吡喃-3-基酯甲基酯(13,911mg,1.104mmol)溶于乙腈(2208 $\mu$ l)。添加氢氟酸(793 $\mu$ l,22.08mmol)。将混合物在23 $^{\circ}$ C搅拌。2小时后,LC-MS指示完全转化。将反应混合物缓慢添加至100mL饱和碳酸氢钠水溶液。将混合物用乙醚萃取(3x 20mL)。合并的乙醚层用盐水洗涤,用硫酸镁干燥,且浓缩。残余物通过快速柱色谱法纯化(20%丙酮-己烷)以得到产物(14),其为白色泡沫(540mg,83%)。

[0809]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.68 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 4.61 (dd,  $J=10.6, 7.6\text{Hz}$ , 1H), 4.02 (d,  $J=3.0\text{Hz}$ , 1H), 3.76 (s, 3H), 3.60-3.52 (m, 2H), 3.52-3.45 (m, 1H), 3.45-3.37 (m, 2H), 3.31-3.22 (m, 1H), 3.12 (dd,  $J=13.1, 2.6\text{Hz}$ , 1H), 3.08 (s, 3H), 2.81 (td,  $J=12.0, 4.4\text{Hz}$ , 1H), 2.29 (s, 6H), 1.90-1.81 (m, 1H), 1.85 (s, 3H), 1.78-1.72 (m, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.56 (dd,  $J=14.5, 2.8\text{Hz}$ , 1H), 1.45 (dd,  $J=24.4, 12.2\text{Hz}$ , 1H), 1.37 (dd,  $J=14.5, 9.5\text{Hz}$ , 1H), 1.29 (s, 3H), 1.05 (d,  $J=7.4\text{Hz}$ , 3H), 0.91 (d,  $J=6.9\text{Hz}$ , 3H)。  $^{13}\text{C}$  NMR (126MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.93, 162.65, 155.08, 104.53, 99.93, 99.63, 79.62, 75.78, 75.13, 73.33, 68.31, 62.56, 54.79, 54.44, 49.69, 40.58, 38.45, 33.73, 30.98, 26.30, 25.57, 24.47, 19.90, 19.55, 13.16, 9.85。 FTIR (纯的),  $\text{cm}^{-1}$ : 3427 (br), 2936 (m), 2098 (s), 1753 (s), 1720 (s), 1641 (s), 1278 (s), 1048 (s), 993 (s), 914 (s), 729 (s)。 HRMS (ESI):  $(\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{N}_4\text{O}_{10}+\text{H})^+$  的计算值: 587.3287; 实测值: 587.3305。

[0810] 东半部15



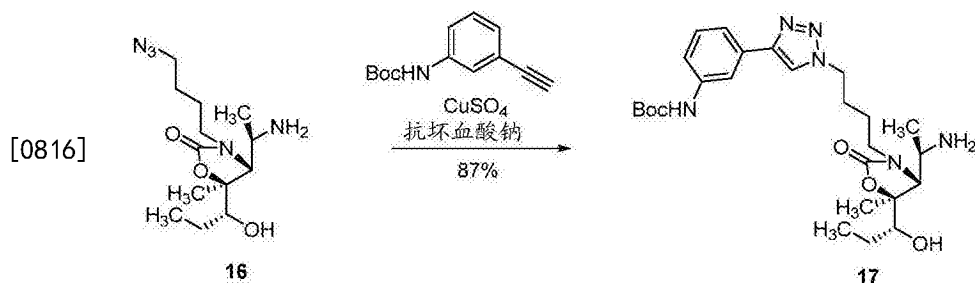
[0812] 将碳酸(2S,3R,4S,6S)-6-(叠氮基甲基)-4-(二甲基氨基)-2-(((2R,3R,4R,6R)-7-羟基-4-甲氧基-4,6-二甲基-2-(2,2,5-三甲基-4-氧代-4H-1,3-二氧杂环己烯-6-基)庚-3-基)氧基)四氢-2H-吡喃-3-基酯甲基酯(14,540mg,0.920mmol)溶于水-饱和 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1841 $\mu$ l)。一次性添加Dess-Martin高碘烷(586mg,1.381mmol)且悬浮液在搅拌23 $^{\circ}$ C搅拌。1小时后,TLC(使用乙醚/碳酸氢钠萃取,50%丙酮-己烷)指示完全转化。向该反应混合物添加乙醚(20mL)、饱和碳酸氢钠水溶液(10mL)、饱和硫代硫酸钠溶液(10mL),且将混合物剧烈搅拌15分钟。分离层。水层用乙醚萃取(2x 20mL)。合并的乙醚层用盐水洗涤,用硫酸镁干燥

且浓缩以得到产物(15),其为白色泡沫(502mg,93%)。

[0813]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.35 (t,  $J=4.3\text{Hz}$ , 1H), 4.65 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 4.59 (dd,  $J=10.5, 7.6\text{Hz}$ , 1H), 3.96 (d,  $J=3.2\text{Hz}$ , 1H), 3.77 (s, 3H), 3.56 (dd,  $J=10.7, 8.6\text{Hz}$ , 1H), 3.45-3.36 (m, 2H), 3.13 (dd,  $J=13.1, 2.6\text{Hz}$ , 1H), 2.94 (s, 3H), 2.81 (td,  $J=12.0, 4.4\text{Hz}$ , 1H), 2.51-2.41 (m, 1H), 2.30 (s, 6H), 1.84 (s, 3H), 1.82-1.72 (m, 2H), 1.70 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.55 (dd,  $J=14.2, 3.2\text{Hz}$ , 1H), 1.45 (dd,  $J=24.2, 12.0\text{Hz}$ , 1H), 1.25 (s, 3H), 1.07 (d,  $J=7.3\text{Hz}$ , 3H), 1.05 (d,  $J=7.0\text{Hz}$ , 3H)。  $^{13}\text{C}$  NMR (126MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  204.48, 166.95, 162.72, 155.12, 104.53, 99.88, 99.81, 78.27, 76.53, 75.11, 73.28, 62.67, 54.81, 54.44, 49.53, 41.77, 40.58, 37.32, 33.77, 26.19, 25.47, 24.56, 19.85, 15.59, 13.15, 9.76。 FTIR (纯的),  $\text{cm}^{-1}$ : 2936 (m), 2098 (s), 1753 (s), 1720 (s), 1641 (s), 1265 (s), 1049 (s), 993 (s), 912 (s), 729 (s)。 HRMS (ESI): ( $\text{C}_{27}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_{10}+\text{H}$ ) $^+$  的计算值: 585.3130; 实测值: 585.3147。

[0814] 6-叠氮基-D-脱氧糖胺类似物的东半部和西半部的偶联。

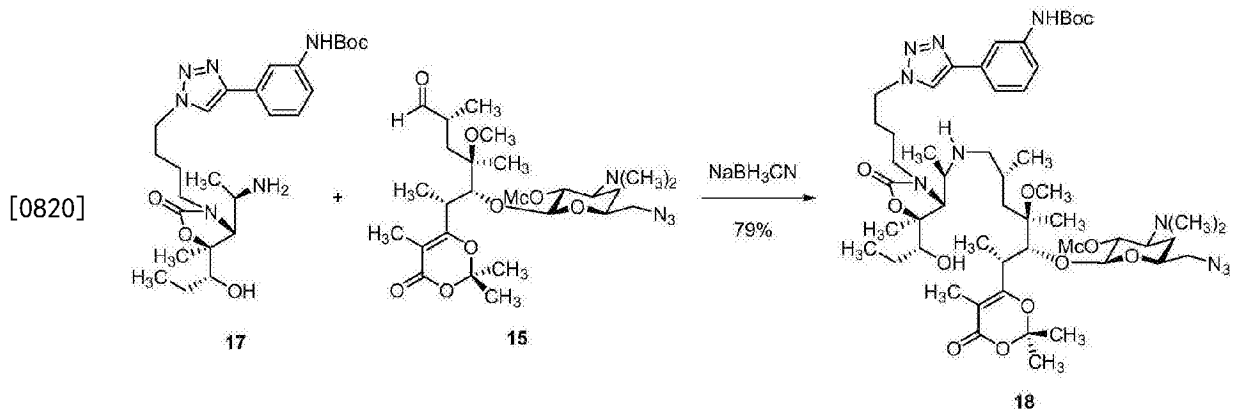
[0815] 西半部17



[0817] 将(3-乙炔基苯基)氨基甲酸叔丁酯(16, 29.0mg, 0.134mmol)和(4R,5S)-4-((R)-1-氨基乙基)-3-(4-叠氮基丁基)-5-((R)-1-羟丙基)-5-甲基噁唑烷-2-酮(40mg, 0.134mmol)溶于5:1 tBuOH/ $\text{H}_2\text{O}$  (0.5mL)。添加抗坏血酸钠(0.1M水溶液, 134 $\mu\text{l}$ , 0.013mmol), 然后添加硫酸铜(II) (0.1M水溶液, 66.8 $\mu\text{l}$ , 6.68 $\mu\text{mol}$ )。该黄色溶液在23 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌16小时。反应混合物用1mL饱和碳酸氢钠溶液稀释, 且用二氯甲烷萃取(3x 5mL)。合并的有机层用硫酸钠干燥且浓缩。残余物通过柱色谱纯化(3 $\rightarrow$ 5% 甲醇-二氯甲烷+0.3 $\rightarrow$ 0.5% 饱和氢氧化铵水溶液)以得到产物(17), 其为白色固体(60mg, 87%)。

[0818]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.84 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.51-7.46 (m, 1H), 7.34-7.27 (m, 2H), 6.93 (s, 1H), 4.36 (qt,  $J=13.9, 6.9\text{Hz}$ , 2H), 3.65 (d,  $J=2.2\text{Hz}$ , 1H), 3.61 (dd,  $J=14.4, 7.5\text{Hz}$ , 1H), 3.48-3.37 (m, 2H), 3.26 (qd,  $J=6.4, 2.0\text{Hz}$ , 1H), 2.07-1.80 (m, 2H), 1.71-1.54 (m, 3H), 1.51 (s, 9H), 1.39-1.28 (m, 1H), 1.33 (s, 3H), 1.11 (d,  $J=6.5\text{Hz}$ , 3H), 1.00 (t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 3H)。  $^{13}\text{C}$  NMR (126MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  158.05, 152.83, 147.42, 138.94, 131.10, 129.49, 120.37, 120.19, 118.17, 115.48, 83.80, 80.55, 63.43, 49.71, 47.18, 42.49, 28.30, 26.87, 23.47, 23.38, 18.55, 15.50, 11.01。 FTIR (纯的),  $\text{cm}^{-1}$ : 3340 (br), 2960 (m), 2098 (m), 1717 (s), 1444 (s), 1265 (s), 1165 (s), 1051 (s), 729 (s)。 HRMS (ESI): ( $\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{N}_6\text{O}_5+\text{H}$ ) $^+$  的计算值: 517.3133; 实测值: 517.3144。

[0819] 大环化前体18

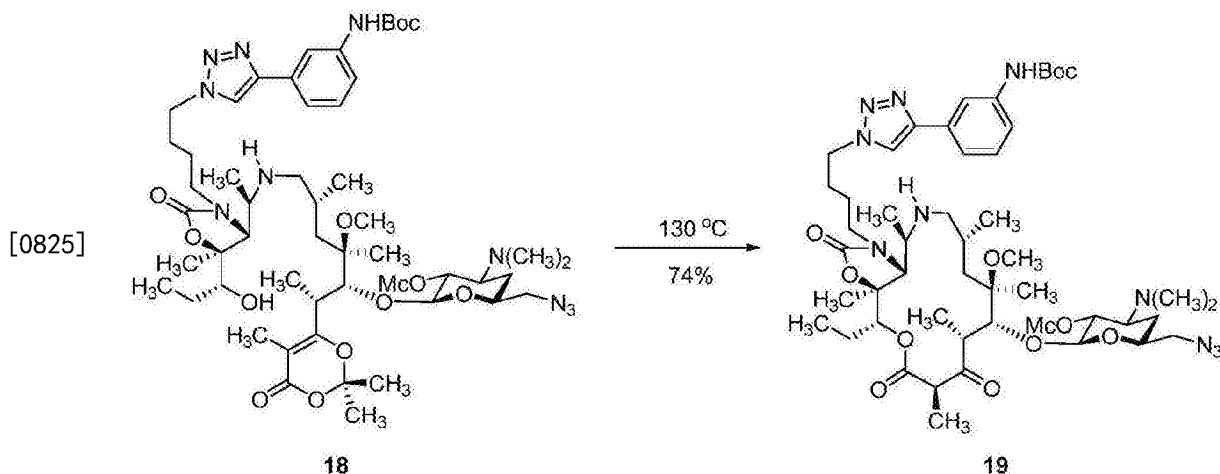


[0821] 将西半部胺17 (36mg, 0.070mmol) 溶于9:1甲醇/乙酸 (0.4mL)。添加氰基硼氢化钠 (8.76mg, 0.139mmol), 且将溶液冷却至 $-15^{\circ}\text{C}$ 。东半部醛15 (40.7mg, 0.070mmol) 作为在9:1甲醇/乙酸 (0.2mL) 中的溶液添加。该反应在 $-15^{\circ}\text{C}$ 保持搅拌1小时, 此时LC-MS指示完全转化。将反应混合物浓缩。将残余物溶于二氯甲烷 (5mL) 和饱和碳酸氢钠溶液 (5mL)。将混合物剧烈搅拌, 水层用二氯甲烷萃取 (2x 5mL)。合并的有机层用硫酸钠干燥且浓缩。粗产物通过快速柱色谱法纯化 (50%丙酮-己烷+1%三乙胺) 以得到产物 (18), 其为白色泡沫 (60mg, 79%)。

[0822] TLC (50%丙酮-己烷):  $R_f = 0.29$  (UV, 对茴香醛)。 $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.90 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.52-7.47 (m, 1H), 7.36 (d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.34-7.29 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.65-4.57 (m, 2H), 4.48-4.35 (m, 2H), 3.92 (d,  $J = 4.1\text{Hz}$ , 1H), 3.77 (s, 3H), 3.71 (d,  $J = 2.3\text{Hz}$ , 1H), 3.65-3.50 (m, 3H), 3.44 (dd,  $J = 8.3, 1.8\text{Hz}$ , 1H), 3.41 (dd,  $J = 11.2, 6.0\text{Hz}$ , 1H), 3.37-3.28 (m, 1H), 3.17 (dd,  $J = 13.1, 2.7\text{Hz}$ , 1H), 2.99 (s, 3H), 2.84-2.71 (m, 2H), 2.48-2.36 (m, 2H), 2.30 (s, 6H), 2.09-1.99 (m, 1H), 1.99-1.87 (m, 1H), 1.84 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.77-1.54 (m, 7H), 1.66 (s, 3H), 1.53 (s, 9H), 1.51-1.40 (m, 1H), 1.39-1.33 (m, 1H), 1.32 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.08-1.00 (m, 9H), 0.87 (d,  $J = 6.7\text{Hz}$ , 3H)。  $^{13}\text{C}$  NMR (126MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.46, 162.98, 158.23, 155.05, 152.76, 147.40, 138.86, 131.20, 129.44, 120.21, 120.18, 118.04, 115.42, 104.56, 100.07, 99.26, 83.50, 80.47, 79.15, 77.53, 76.86, 75.13, 62.70, 61.01, 54.84, 54.45, 54.38, 54.06, 49.72, 46.16, 42.46, 40.60, 37.37, 34.18, 29.22, 28.51, 28.30, 26.87, 26.15, 25.77, 24.15, 23.65, 23.50, 21.13, 19.58, 16.48, 15.50, 13.40, 11.05, 9.82。 FTIR (纯的),  $\text{cm}^{-1}$ : 3439 (br), 2938 (m), 2098 (s), 1749 (s), 1720 (s), 1641 (s), 1442 (s), 1278 (s), 1238 (s), 1159 (s), 1049 (s), 993 (s), 693 (s)。 HRMS (ESI): ( $\text{C}_{53}\text{H}_{84}\text{N}_{10}\text{O}_{14} + \text{H}$ ) $^+$  的计算值: 1085.6241; 实测值: 1085.6241。

[0823] 6-叠氨基-D-脱氧糖胺类似物的环化。

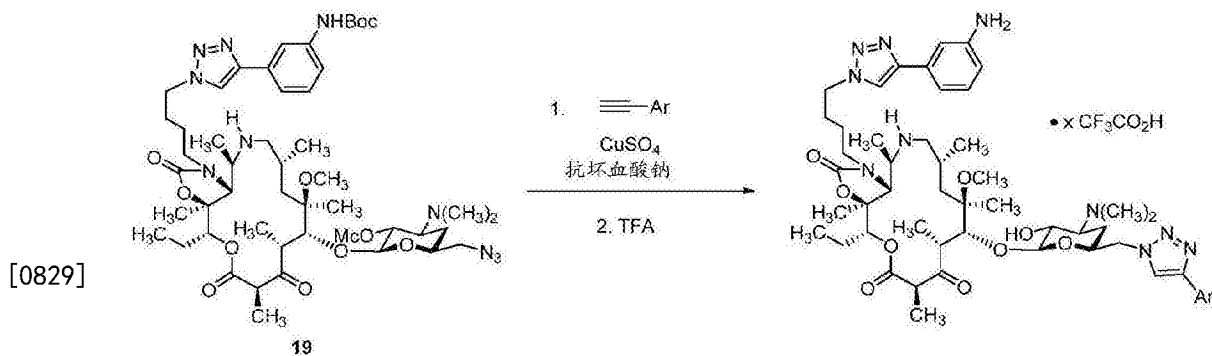
[0824] 大环内酯19



[0826] 在100-mL烧瓶中将大环化前体18 (60mg, 0.055mmol) 溶于氯苯 (55mL)。该烧瓶装配有干燥回流冷凝器。通过鼓泡氮气10分钟将溶液脱气。将反应加热至回流 (130°C, 150°C油浴)。16小时后, 将反应混合物冷却且浓缩。残余物通过快速柱色谱法纯化 (25% 丙酮-己烷+ 1% 三乙胺) 以得到产物 (19), 其为白色泡沫。

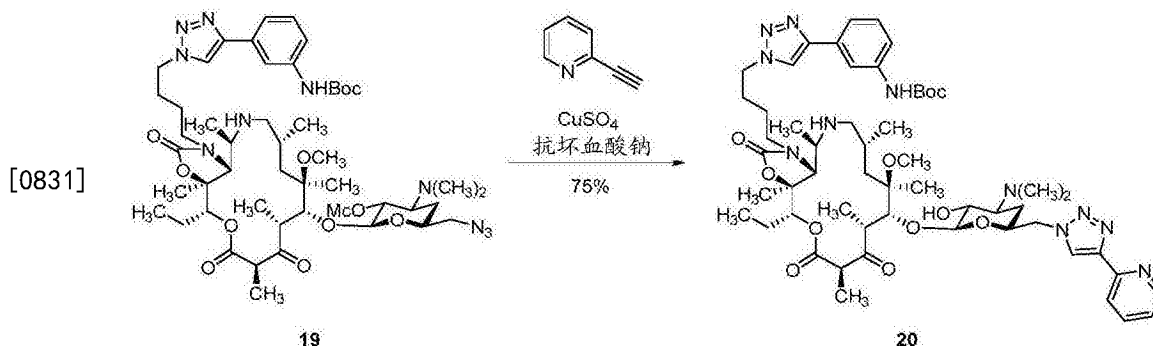
[0827] TLC (50% 丙酮-己烷):  $R_f=0.37$  (UV, 对茴香醛)。 $^1\text{H}$  NMR (C2处的4:1非对映异构体混合物, 报告主要异构体, 500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.82 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.51–7.45 (m, 2H), 7.38–7.29 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.95 (dd,  $J=10.9, 1.9\text{Hz}$ , 1H), 4.60–4.51 (m, 2H), 4.51–4.35 (m, 3H), 3.84 (q,  $J=6.9\text{Hz}$ , 1H), 3.76 (s, 3H), 3.75–3.68 (m, 1H), 3.68–3.61 (m, 1H), 3.40–3.34 (m, 2H), 3.26 (dd,  $J=13.1, 3.3\text{Hz}$ , 1H), 3.05 (ddd,  $J=14.8, 10.0, 5.0\text{Hz}$ , 1H), 2.88 (s, 3H), 2.80–2.71 (m, 3H), 2.27 (s, 6H), 2.09–1.91 (m, 4H), 1.77–1.43 (m, 8H), 1.51 (s, 9H), 1.41 (s, 3H), 1.37 (d,  $J=6.9\text{Hz}$ , 3H), 1.21 (s, 3H), 1.19 (d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 3H), 1.08–1.01 (m, 1H), 0.95 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H), 0.92 (d,  $J=6.7\text{Hz}$ , 3H), 0.86 (t,  $J=7.4\text{Hz}$ , 3H)。 $^{13}\text{C}$  NMR (C2处的4:1非对映异构体混合物, 报告主要异构体, 126MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  205.74, 171.93, 156.93, 154.97, 152.73, 147.40, 138.89, 131.40, 129.45, 120.33, 119.76, 118.06, 115.55, 100.10, 81.04, 78.51, 78.21, 75.05, 73.99, 72.56, 65.73, 62.94, 59.10, 58.23, 54.81, 54.44, 50.04, 49.83, 49.75, 44.52, 42.78, 40.63, 40.59, 28.33, 28.30, 27.60, 27.50, 25.70, 24.21, 21.78, 21.65, 21.47, 18.60, 14.22, 13.99, 13.86, 13.72, 10.40。FTIR (纯的),  $\text{cm}^{-1}$ : 3317 (br), 2938 (m), 2100 (s), 1745 (s), 1442 (s), 1265 (s), 1159 (s), 1053 (s), 910 (s), 729 (s)。HRMS (ESI): ( $\text{C}_{50}\text{H}_{78}\text{N}_{10}\text{O}_{13}+\text{H}$ ) $^+$ 的计算值: 1027.5823; 实测值: 1027.5865。

[0828] 6-叠氮基-D-脱氧糖胺糖的环化后修饰以得到6-三唑基-D-脱氧糖胺大环内酯。



Cpd No.	FSM-22366	FSM-22372	FSM-22373
Ar			
产率	75%	55%	83%

[0830] 大环内酯20

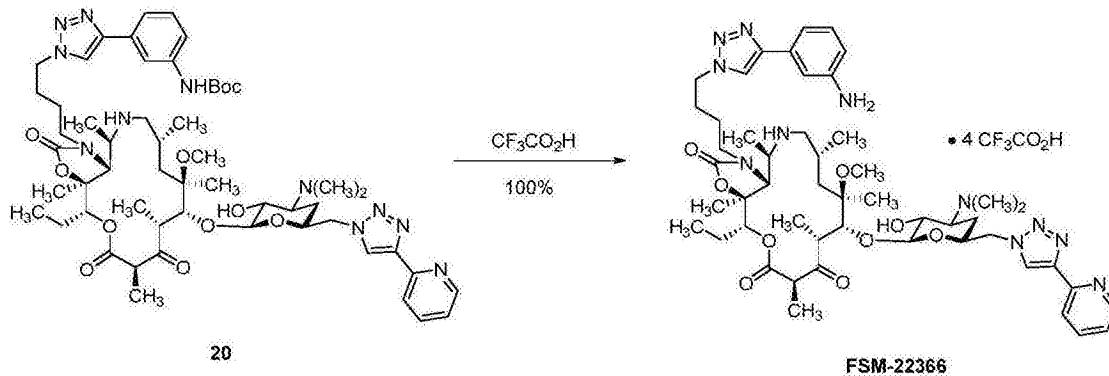


[0832] 将6'-叠氮基-大环内酯19 (10mg, 9.73 $\mu\text{mol}$ ) 溶于tBuOH/甲醇/水 (2:2:1, 0.5mL)。相继添加2-乙炔基吡啶 (2.008mg, 0.019mmol)、抗坏血酸钠 (0.1M水溶液, 19.47 $\mu\text{l}$ , 1.947 $\mu\text{mol}$ ) 和硫酸铜(II) (0.1M水溶液, 4.87 $\mu\text{l}$ , 0.487 $\mu\text{mol}$ )。将反应在23 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌16小时, 此时LC-MS显示完全转化和碳酸甲酯的完全脱保护。反应混合物用二氯甲烷 (2mL) 和饱和碳酸氢钠水溶液 (1mL) 稀释。分离层且水层用二氯甲烷萃取 (3x 2mL)。合并的有机层用硫酸钠干燥且浓缩。残余物通过柱色谱纯化 (3 $\rightarrow$ 5% 甲醇-二氯甲烷+0.3 $\rightarrow$ 0.5% 饱和氢氧化铵水溶液) 以得到产物 (20), 其为无色膜状物 (7.8mg, 75%)。

[0833]  $^1\text{H NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.53 (d,  $J=4.1\text{Hz}$ , 1H), 8.30 (s, 1H), 8.12 (d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H), 7.84 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.71 (td,  $J=7.8, 1.8\text{Hz}$ , 1H), 7.54-7.48 (m, 2H), 7.36 (td,  $J=7.9, 3.9\text{Hz}$ , 1H), 7.20-7.12 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.93 (dd,  $J=11.0, 1.9\text{Hz}$ , 1H), 4.64 (dd,  $J=14.2, 3.9\text{Hz}$ , 1H), 4.57 (dd,  $J=14.1, 7.4\text{Hz}$ , 1H), 4.41 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 3H), 4.35 (d,  $J=2.7\text{Hz}$ , 1H), 4.08 (s, 1H), 3.83 (q,  $J=6.8\text{Hz}$ , 1H), 3.79-3.58 (m, 2H), 3.37 (s, 1H), 3.25 (dd,  $J=10.1, 7.5\text{Hz}$ , 1H), 3.00 (d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H), 2.80-2.74 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.62-2.54 (m, 1H), 2.29 (s, 6H), 2.06-1.90 (m, 4H), 1.90-1.56 (m, 8H), 1.53 (s, 9H), 1.42 (s, 3H), 1.35 (d,  $J=7.0\text{Hz}$ , 3H), 1.33 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 3H), 1.20 (s, 3H), 1.16-1.10 (m, 1H), 0.97 (d,  $J=5.8\text{Hz}$ , 3H), 0.93 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 3H), 0.87 (t,  $J=7.4\text{Hz}$ , 3H)。FTIR (纯的),  $\text{cm}^{-1}$ : 3468 (br), 2939 (m), 2096 (m), 1722 (s), 1442 (s), 1265 (s), 1161 (s), 1053 (s), 731 (s)。HRMS (ESI): ( $\text{C}_{55}\text{H}_{81}\text{N}_{11}\text{O}_{11}+\text{H}$ ) $^+$ 的计算值: 1072.6190; 实测值: 1072.6185。

[0834] 大环内酯FSM-22366

[0835]

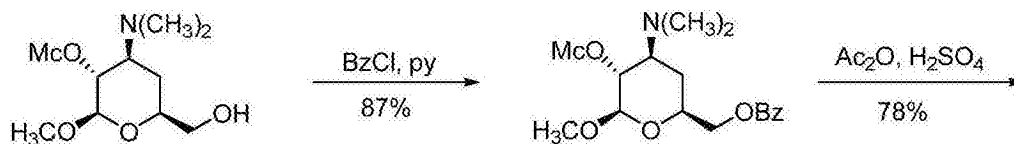


[0836] 将6'-吡啶基三唑基-15-大环内酯20 (7.8mg, 7.27 $\mu$ mol) 溶于50% TFA/二氯甲烷 (1.0mL)。将溶液在室温静置2小时,此时LC-MS指示起始材料完全消耗。将溶液直接浓缩以得到产物 (FSM-22366), 作为其TFA盐。

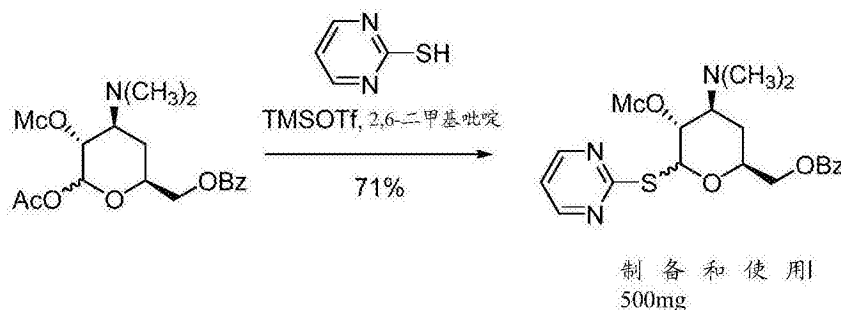
[0837] <sup>1</sup>H NMR (500MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8.82 (s, 1H), 8.67 (d, J=5.4Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.24 (t, J=6.5Hz, 1H), 8.14 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.99-7.93 (m, 1H), 7.93-7.86 (m, 1H), 7.62 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.58-7.50 (m, 1H), 7.40-7.35 (m, 1H), 4.89-4.74 (m, 3H), 4.62-4.51 (m, 2H), 4.39 (d, J=6.8Hz, 1H), 4.30 (t, J=8.7Hz, 1H), 4.14 (d, J=3.1Hz, 1H), 4.05 (q, J=6.9Hz, 1H), 3.84-3.70 (m, 1H), 3.66-3.54 (m, 2H), 3.50 (s, 1H), 3.42-3.35 (m, 1H), 3.11-2.98 (m, 1H), 2.96 (br s, 3H), 2.86 (br s, 3H), 2.85-2.82 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.69 (t, J=11.9Hz, 1H), 2.34 (d, J=12.2Hz, 1H), 2.08-1.93 (m, 3H), 1.91-1.51 (m, 7H), 1.49 (s, 3H), 1.32-1.29 (m, 4H), 1.25 (d, J=7.3Hz, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.16 (d, J=6.9Hz, 3H), 1.06 (d, J=7.0Hz, 3H), 0.87 (t, J=7.4Hz, 3H)。HRMS (ESI): (C<sub>50</sub>H<sub>73</sub>N<sub>11</sub>O<sub>9</sub>+H)<sup>+</sup> 的计算值: 972.5665; 实测值: 972.5666。

[0838] 使用6-氧基-D-脱氧糖胺制备大环内酯。

[0839] 合成6-苯甲酰基-D-脱氧糖胺供体碳酸 ((2R, 3R, 4S, 6S)-4-(二甲基氨基)-6-(羟基甲基)-2-甲氧基四氢-2H-吡喃-3-基酯甲基酯)。

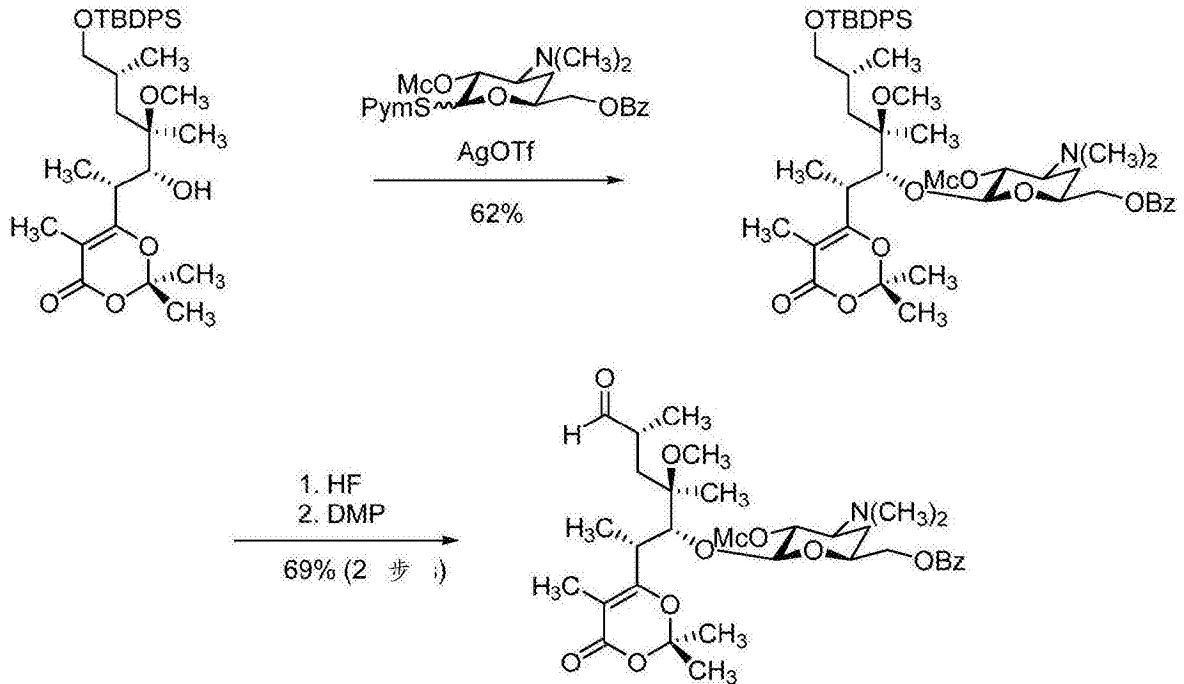


[0840]



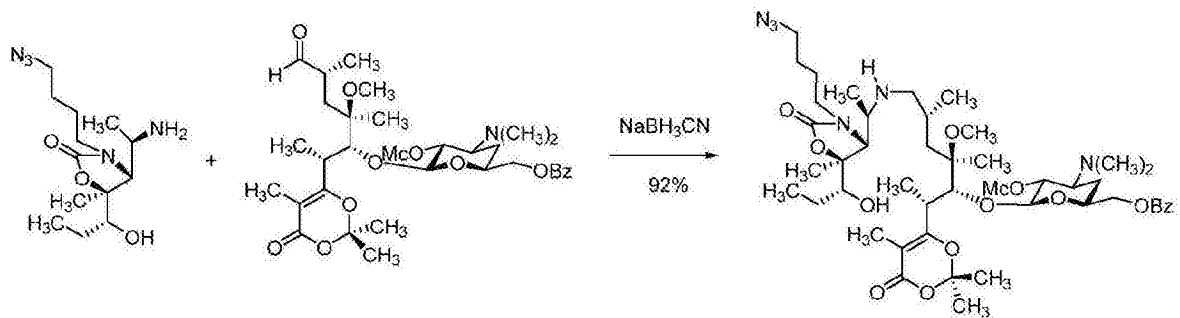
[0841] 制备6-苯甲酰基-D-脱氧糖胺类似物的东半部。

[0842]



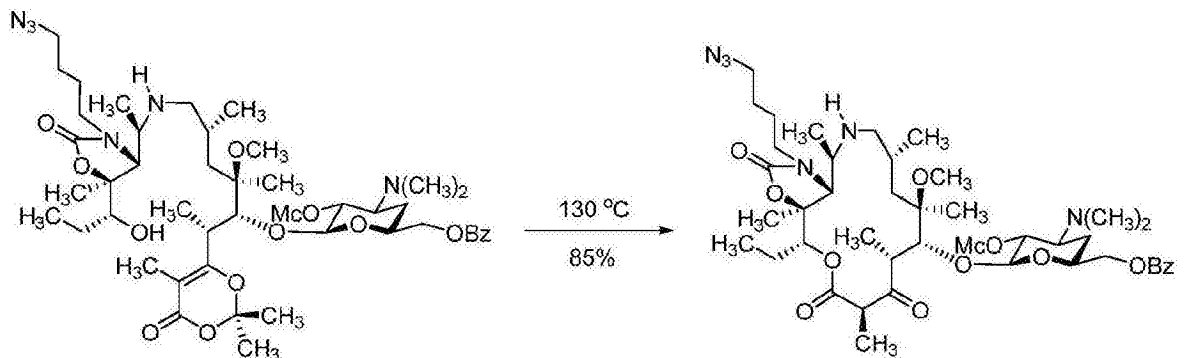
[0843] 6-苯甲酰基-D-脱氧糖胺类似物的东半部和西半部的偶联.

[0844]



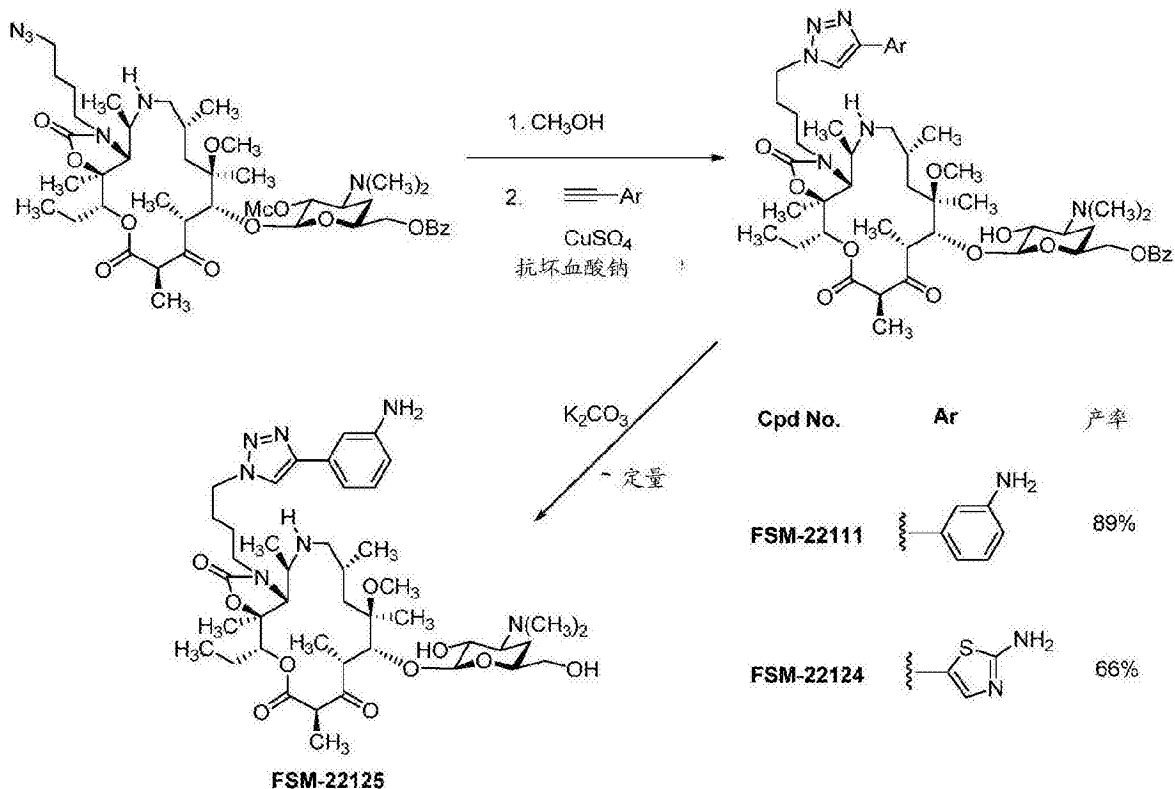
[0845] 6-苯甲酰基-D-脱氧糖胺类似物的环化.

[0846]



[0847] 6-苯甲酰基-D-脱氧糖胺类似物的环化后修饰.

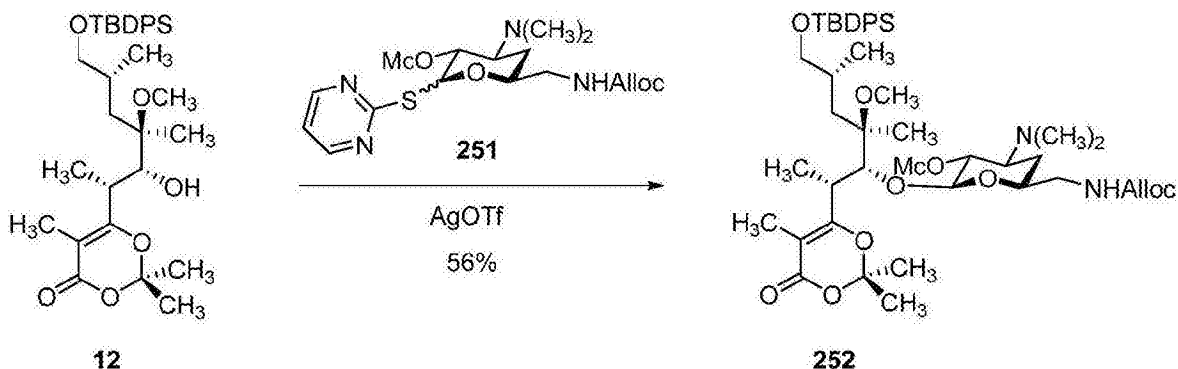
[0848]



[0849] 使用6-氨基-D-脱氧糖胺制备大环内酯

[0850] 糖苷252

[0851]

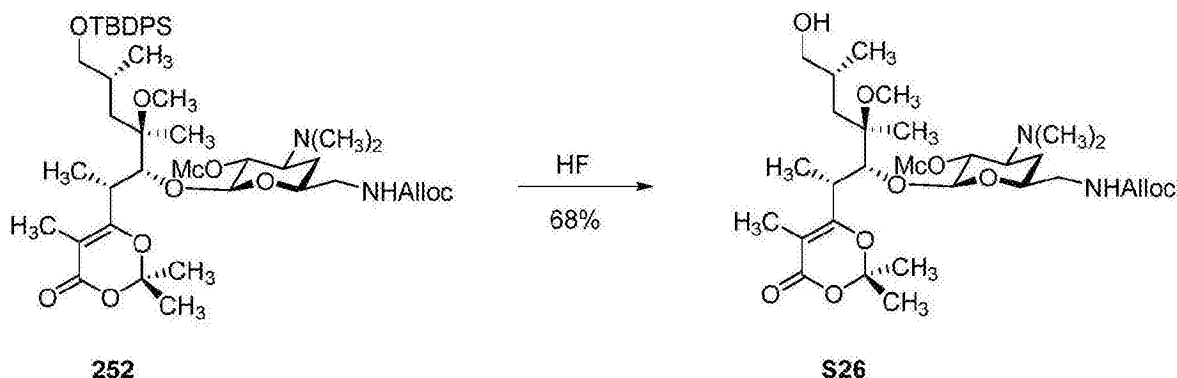


[0852] 将醇12 (350mg, 0.615mmol, 1当量) 和硫代糖苷251 (787mg, 1.85mmol, 3.00当量) 的混合物通过共沸蒸馏 (苯) 干燥。将残余物溶于1,2-二氯乙烷 (3.1mL) 且将溶液冷却至0℃。一次性添加三氟甲磺酸银 (I) (790mg, 3.08mmol, 5.00当量)。所得浆液温热至23℃。16h后, 将反应混合物温热至40℃。总共48h后, 添加饱和碳酸氢钠水溶液 (10mL)。将悬浮液通过薄硅藻土垫 (~2mm) 过滤。滤液用二氯甲烷萃取 (3×10mL)。合并的有机层用硫酸钠干燥且将干燥后的溶液浓缩。残余物通过柱色谱纯化 (80→100% 乙酸乙酯-己烷) 以得到产物, 其为白色泡沫 (302mg, 56%)。TLC (10% 甲醇-乙酸乙酯): R<sub>f</sub> = 0.69 (UV, 对茴香醛)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.74-7.65 (m, 4H), 7.48-7.33 (m, 6H), 5.96-5.85 (m, 1H), 5.30 (d, J = 17.0Hz, 1H), 5.21 (t, J = 13.3Hz, 1H), 4.98-4.87 (m, 1H), 4.64-4.52 (m, 4H), 3.78 (d, J = 2.9Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (dd, J = 9.7, 4.6Hz, 1H), 3.51-3.40 (m, 3H), 3.40-3.33 (m,

1H), 3.21 (dd,  $J=13.6, 7.2\text{Hz}$ , 1H), 2.94 (s, 3H), 2.83-2.69 (m, 1H), 2.31 (s, 6H), 1.93-1.84 (m, 1H), 1.80 (s, 3H), 1.79-1.75 (m, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.55 (dd,  $J=14.4, 6.8\text{Hz}$ , 1H), 1.40 (dd,  $J=24.0, 12.1\text{Hz}$ , 1H), 1.31-1.23 (m, 1H), 1.15 (s, 3H), 1.07 (s, 9H), 1.06 (d,  $J=6.9\text{Hz}$ , 3H), 1.04 (d,  $J=7.4\text{Hz}$ , 3H)。 $^{13}\text{C}$  NMR (126MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 167.61, 162.91, 156.18, 155.11, 135.62, 134.21, 132.56, 129.42, 129.40, 127.50, 117.98, 104.51, 100.32, 99.71, 78.84, 78.30, 75.16, 72.01, 69.08, 65.80, 62.95, 54.74, 49.39, 44.96, 40.64, 36.41, 34.01, 31.15, 26.88, 25.87, 24.19, 20.33, 19.76, 19.35, 12.96, 9.77。FTIR (纯的),  $\text{cm}^{-1}$ : 3340 (w), 2936 (m), 1722 (s), 1720 (s), 1267 (s), 1109 (s), 1070 (m), 708 (s)。HRMS (ESI): ( $\text{C}_{47}\text{H}_{70}\text{N}_2\text{O}_{12}\text{Si}+\text{H}$ ) $^+$ 的计算值: 883.4771; 实测值: 883.4794。

[0853] 醇S26

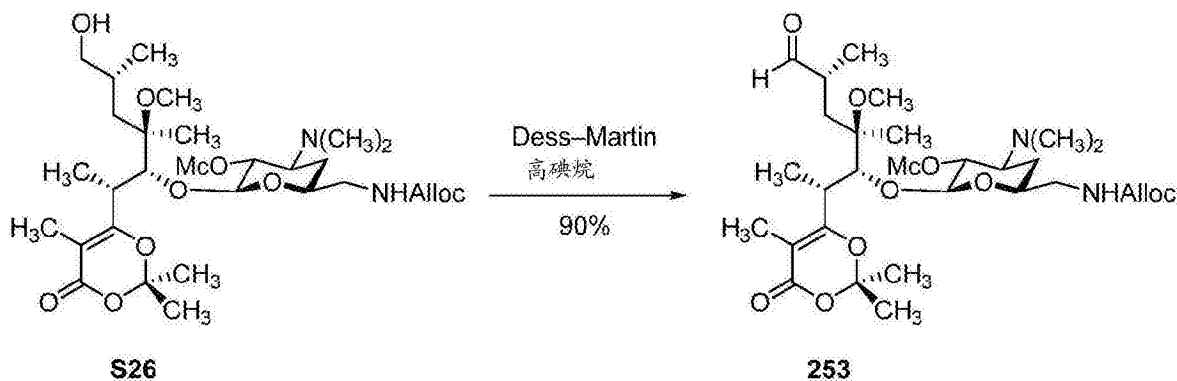
[0854]



[0855] 在23℃将氢氟酸(48wt%, 1.23mL, 34.2mmol, 100当量)添加至糖苷252(302mg, 0.342mmol, 1当量)在乙腈(3.4mL)中的搅拌溶液中。12h后,将反应混合物缓慢添加至100mL饱和碳酸氢钠水溶液。将混合物用乙醚萃取(3×20mL)。合并的乙醚层用饱和氯化钠溶液洗涤且用硫酸镁干燥。干燥后的溶液在减压下浓缩。残余物通过快速柱色谱法纯化(3→4%甲醇-二氯甲烷+0.3→0.4%30%氢氧化铵水溶液)以得到产物,其为白色泡沫(150mg, 68%)。TLC(10%甲醇-乙酸乙酯): $R_f=0.48$ (UV, 对茴香醛)。 $^1\text{H}$  NMR(500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 5.90 (ddd,  $J=16.4, 10.8, 5.2\text{Hz}$ , 1H), 5.30 (d,  $J=17.3\text{Hz}$ , 1H), 5.23 (d,  $J=10.4\text{Hz}$ , 1H), 4.95 (t,  $J=5.5\text{Hz}$ , 1H), 4.69-4.43 (m, 4H), 3.92 (d,  $J=2.9\text{Hz}$ , 1H), 3.79 (s, 3H), 3.60 (ddd,  $J=11.0, 7.2, 3.9\text{Hz}$ , 1H), 3.50 (dd,  $J=13.1, 6.5\text{Hz}$ , 2H), 3.39 (dd,  $J=10.7, 7.1\text{Hz}$ , 2H), 3.35-3.20 (m, 2H), 3.14 (s, 3H), 2.83-2.75 (m, 1H), 2.31 (s, 6H), 1.94-1.90 (m, 1H), 1.89 (s, 3H), 1.80 (d,  $J=12.8\text{Hz}$ , 1H), 1.69 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.59 (dd,  $J=14.6, 2.8\text{Hz}$ , 1H), 1.47-1.39 (m, 2H), 1.32 (s, 3H), 1.08 (d,  $J=7.3\text{Hz}$ , 3H), 0.95 (d,  $J=6.9\text{Hz}$ , 3H)。 $^{13}\text{C}$  NMR(126MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 167.03, 162.68, 156.15, 155.17, 132.51, 118.01, 104.63, 100.30, 99.88, 79.56, 77.36, 75.14, 72.06, 68.34, 65.80, 62.87, 54.77, 49.59, 44.92, 40.62, 38.56, 33.92, 31.07, 26.04, 25.83, 23.99, 20.04, 19.87, 13.07, 9.87。FTIR (纯的),  $\text{cm}^{-1}$ : 3377 (br), 2941 (m), 1716 (s), 1650 (s), 1265 (s), 1051 (s), 993 (s), 914 (s), 731 (s)。HRMS (ESI): ( $\text{C}_{31}\text{H}_{52}\text{N}_2\text{O}_{12}+\text{H}$ ) $^+$ 的计算值: 645.3593; 实测值: 645.3617。

[0856] 醛253

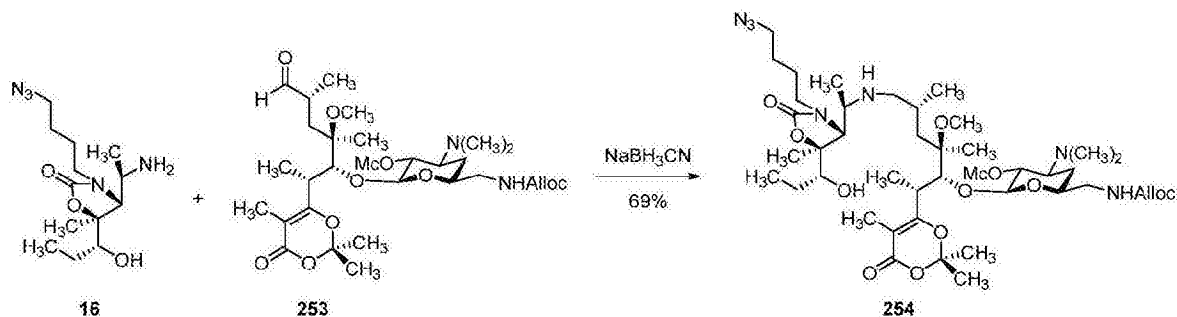
[0857]



[0858] 在23℃将Dess-Martin高碘烷(148mg, 0.349mmol, 1.50当量)一次性添加至醇S26(150mg, 0.233mmol, 1当量)在水-饱和二氯甲烷(1.2mL)中的溶液中。1h后,向该反应混合物添加乙醚(10mL)、饱和碳酸氢钠水溶液(5mL)和饱和硫代硫酸钠溶液(5mL)。将混合物剧烈搅拌15分钟。分离层且水层用乙醚萃取(2×10mL)。合并的乙醚层用盐水洗涤且用硫酸镁干燥。干燥后的溶液在减压下浓缩以得到产物,其为白色泡沫(135mg, 90%)。TLC(10%甲醇-乙酸乙酯): $R_f=0.61$ (UV, 对茴香醛)。 $^1\text{H}$  NMR(500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.37(d,  $J=4.6\text{Hz}$ , 1H), 5.98-5.83(m, 1H), 5.29(d,  $J=17.2\text{Hz}$ , 1H), 5.22(d,  $J=10.4\text{Hz}$ , 1H), 4.97-4.92(m, 1H), 4.65-4.51(m, 4H), 3.85(d,  $J=3.4\text{Hz}$ , 1H), 3.79(s, 3H), 3.55-3.43(m, 2H), 3.43-3.31(m, 1H), 3.28-3.17(m, 1H), 2.98(s, 3H), 2.84-2.74(m, 1H), 2.49(tt,  $J=15.7, 6.0\text{Hz}$ , 1H), 2.32(s, 6H), 1.86(s, 3H), 1.86-1.78(m, 2H), 1.68(s, 3H), 1.66(s, 3H), 1.58(dd,  $J=14.2, 3.1\text{Hz}$ , 1H), 1.43-1.35(m, 1H), 1.27(s, 3H), 1.08(d,  $J=7.1\text{Hz}$ , 6H)。 $^{13}\text{C}$  NMR(126MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  204.40, 166.99, 162.73, 156.16, 155.17, 132.49, 118.02, 104.61, 100.39, 99.82, 78.22, 78.01, 75.09, 72.04, 65.81, 62.87, 54.79, 49.45, 44.91, 41.89, 40.56, 37.38, 33.93, 30.30, 25.94, 25.82, 24.09, 20.23, 15.60, 13.06, 9.79。FTIR(纯的),  $\text{cm}^{-1}$ : 2939(m), 1751(s), 1716(s), 1641(m), 1265(s), 1053(s), 993(s), 914(s), 729(s)。HRMS(ESI): ( $\text{C}_{31}\text{H}_{50}\text{N}_2\text{O}_{12} + \text{H}$ ) $^+$ 的计算值: 643.3437; 实测值: 643.3466。

[0859] 胺254

[0860]

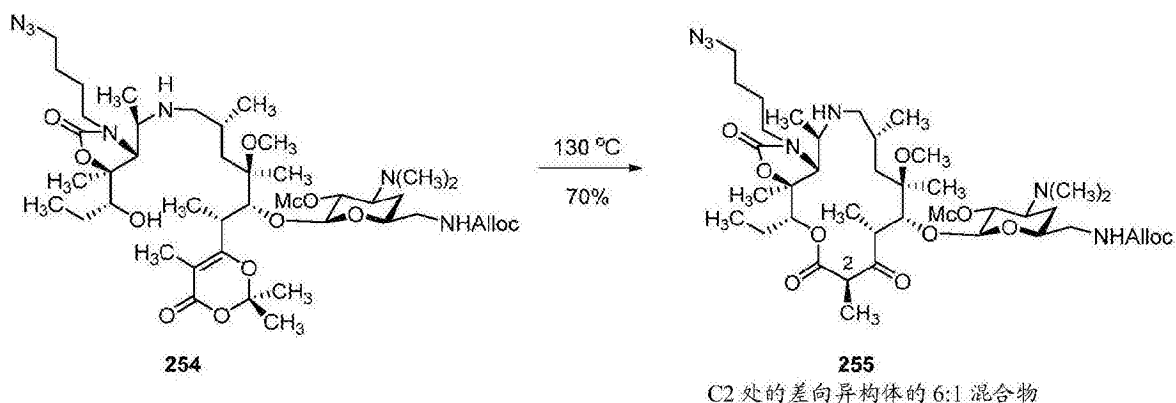


[0861] 在-15℃(丙酮浴, 温度通过定期添加干冰而保持)将氰基硼氢化钠(26mg, 0.42mmol, 2.0当量)添加至胺16(69mg, 0.23mmol, 1.1当量)在9:1甲醇:乙酸(2.0mL)中的溶液中。然后经1分钟滴加醛253(135mg, 0.21mmol, 1当量)在9:1甲醇/乙酸(0.5mL)中的溶液。将反应混合物在-15℃搅拌1h, 此时LC-MS分析指示完全转化。反应混合物在减压下浓缩(~30mmHg, 30℃水浴)。残余物在二氯甲烷(10mL)和饱和碳酸氢钠水溶液(5mL)之间分配。水层

用二氯甲烷萃取(2×10mL)。合并的有机层用硫酸钠干燥且干燥后的溶液在减压下浓缩。残余物通过快速柱色谱法纯化(2→4%甲醇-二氯甲烷+0.2→0.4%30%氢氧化铵水溶液)以得到产物,其为白色泡沫(135mg,69%)。TLC(10%甲醇-乙酸乙酯): $R_f=0.50$ (UV,对茴香醛)。 $^1\text{H}$  NMR(500MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 5.97-5.79(m,1H),5.30(d, $J=17.1\text{Hz}$ ,1H),5.22(d, $J=10.3\text{Hz}$ ,1H),4.97(t, $J=5.7\text{Hz}$ ,1H),4.65-4.52(m,4H),3.84(d, $J=4.8\text{Hz}$ ,1H),3.79(s,3H),3.72(d, $J=2.8\text{Hz}$ ,1H),3.61-3.41(m,4H),3.39(dd, $J=10.3,1.8\text{Hz}$ ,1H),3.33(t, $J=6.5\text{Hz}$ ,2H),3.31-3.19(m,2H),3.08(s,3H),2.84-2.72(m,2H),2.53(d, $J=5.4\text{Hz}$ ,2H),2.30(s,6H),1.87(s,3H),1.84-1.70(m,4H),1.69(s,3H),1.66(s,3H),1.65-1.56(m,3H),1.45-1.29(m,4H),1.34(s,3H),1.27(s,3H),1.14(d, $J=6.4\text{Hz}$ ,3H),1.09(d, $J=7.2\text{Hz}$ ,3H),1.05(t, $J=7.4\text{Hz}$ ,3H),1.00(d, $J=6.7\text{Hz}$ ,3H)。 $^{13}\text{C}$  NMR(126MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 167.56,163.16,157.96,156.18,155.13,132.55,117.94,104.67,100.82,99.09,83.33,79.19,78.36,78.13,75.18,72.00,65.79,62.98,62.10,54.82,54.54,54.42,51.03,49.76,44.94,43.43,40.63,37.90,34.59,28.86,26.32,26.10,25.75,24.11,23.60,21.17,20.08,16.73,15.66,13.50,11.03,9.92。FTIR(纯的), $\text{cm}^{-1}$ :3363(br),2939(m),2098(s),1716(s),1265(s),1240(s),1049(s),912(s),729(s)。HRMS(ESI):(C<sub>44</sub>H<sub>75</sub>N<sub>7</sub>O<sub>14</sub>+H)<sup>+</sup>的计算值:926.5445;实测值:926.5469。

[0862] 大环内酯255

[0863]

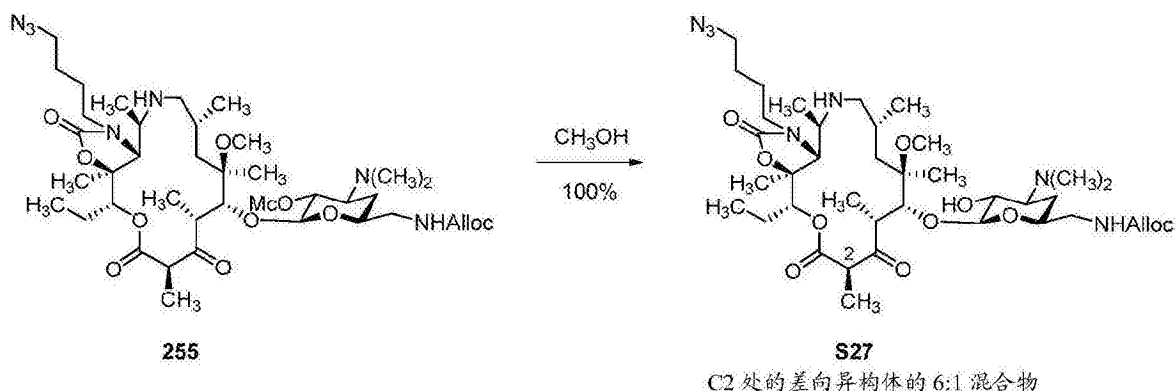


[0864] 在250-mL烧瓶中将大环化前体254(135mg,0.146mmol)溶于氯苯(146mL)。该烧瓶装配有干燥回流冷凝器。干燥的氩气经由19-号针鼓泡通过该溶液10分钟。然后将烧瓶浸在150-°C油浴中以使得反应溶液轻微回流。16h后,移除加热浴且将溶液冷却至23°C。冷却的溶液在减压下浓缩(旋转蒸发,~10mmHg,40°C水浴)且残余物通过快速柱色谱法纯化(2→4%甲醇-二氯甲烷+0.2→0.4%30%氢氧化铵水溶液)以得到产物,其为白色泡沫(88mg,70%)。TLC(10%甲醇-乙酸乙酯): $R_f=0.56$ (对茴香醛)。 $^1\text{H}$  NMR(在C2处的6:1非对映异构体混合物,报告主要异构体,500MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 6.01-5.85(m,1H),5.32(d, $J=17.2\text{Hz}$ ,1H),5.23(d, $J=10.2\text{Hz}$ ,1H),5.01(t, $J=4.7\text{Hz}$ ,1H),4.96(dd, $J=10.9,2.0\text{Hz}$ ,1H),4.65-4.44(m,5H),3.83(q, $J=7.2\text{Hz}$ ,1H),3.78(s,3H),3.71-3.56(m,3H),3.55-3.45(m,1H),3.41(s,1H),3.39-3.25(m,4H),3.11-3.04(m,1H),3.01(s,3H),2.84-2.71(m,3H),2.28(s,6H),2.08-1.52(m,10H),1.48-1.43(m,1H),1.42(s,3H),1.38(d, $J=6.9\text{Hz}$ ,3H),1.26(s,3H),1.20(d, $J=7.8\text{Hz}$ ,3H),0.97(app t, $J=6.1\text{Hz}$ ,6H),0.89(t, $J=7.4\text{Hz}$ ,3H)。 $^{13}\text{C}$  NMR(在C2处

的6:1非对映异构体混合物,报告主要异构体,126MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ205.53,171.65,156.84,156.34,155.03,132.75,117.71,100.38,80.96,78.47,78.18,75.15,74.68,71.82,65.71,65.45,63.03,59.09,58.17,54.79,50.92,49.87,49.79,44.90,44.68,40.59,27.60,26.21,25.47,24.17,21.80,21.66,18.96,14.24,14.03,13.93,13.70,10.33.FTIR(纯的),cm<sup>-1</sup>:2943(m),2096(s),1743(s),1716(s),1442(s),1263(s),1057(s),908(s),729(s)。HRMS(ESI):(C<sub>41</sub>H<sub>69</sub>N<sub>7</sub>O<sub>13</sub>+H)<sup>+</sup>的计算值:868.5026;实测值:868.5042。

[0865] 大环内酯S27

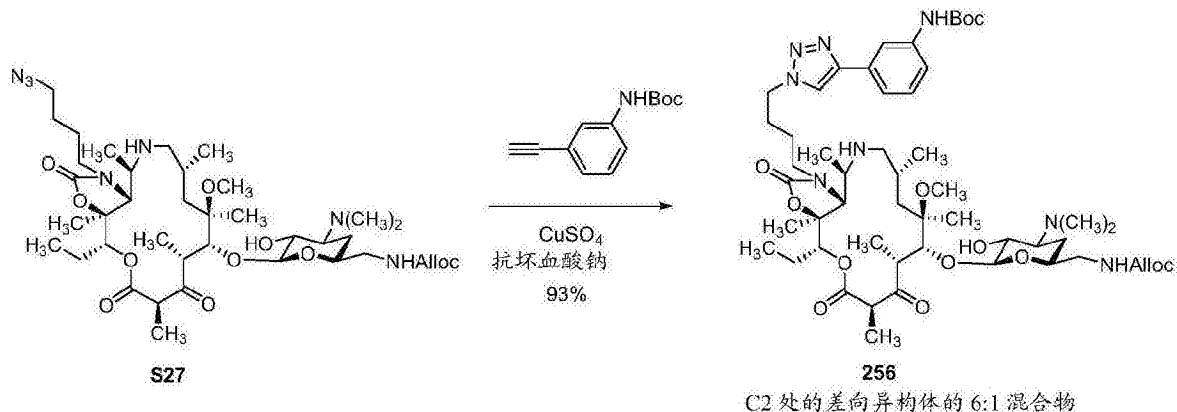
[0866]



[0867] 将大环内酯255(70mg,0.081mmol)在甲醇(1mL)中的溶液在23℃静置24h。该溶液然后在减压下浓缩以得到产物,其为白色泡沫(65mg,~100%)。TLC(10%甲醇-二氯甲烷+1%30%氢氧化铵水溶液):R<sub>f</sub>=0.45(对茴香醛)。<sup>1</sup>H NMR(在C2处的6:1非对映异构体混合物,报告主要异构体,500MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ6.02-5.83(m,1H),5.32(d,J=17.2Hz,1H),5.23(d,J=10.1Hz,1H),5.05-4.99(m,1H),4.95(dd,J=10.8,2.0Hz,1H),4.73-4.47(m,3H),4.41(d,J=7.4Hz,1H),3.86(q,J=6.9Hz,1H),3.70-3.57(m,3H),3.55-3.44(m,1H),3.41(s,1H),3.38-3.13(m,5H),3.11-3.04(m,1H),3.02(s,3H),2.82-2.71(m,2H),2.57-2.46(m,1H),2.27(s,6H),2.03-1.82(m,1H),1.82-1.53(m,9H),1.43(s,3H),1.40(d,J=6.9Hz,3H),1.37(d,J=7.8Hz,3H),1.28(s,3H),1.24-1.17(m,1H),0.98(d,J=6.1Hz,3H),0.96(d,J=6.9Hz,3H),0.89(t,J=7.4Hz,3H)。<sup>13</sup>C NMR(在C2处的6:1非对映异构体混合物,报告主要异构体,126MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ205.74,171.51,156.86,156.34,132.78,117.69,103.02,80.99,78.41,78.26,75.56,72.22,70.11,65.68,65.55,65.30,59.13,57.96,50.92,49.98,49.84,45.50,45.11,43.03,40.91,40.18,27.75,26.20,24.13,23.53,21.76,21.66,19.06,14.39,14.32,14.26,14.09,10.36.FTIR(纯的),cm<sup>-1</sup>:3317(w),2941(m),2096(s),1737(s),1716(s),1427(s),1240(s),1070(s),1045(s),910(s),729(s)。HRMS(ESI):(C<sub>39</sub>H<sub>67</sub>N<sub>7</sub>O<sub>11</sub>+H)<sup>+</sup>的计算值:810.4971;实测值:810.4983。

[0868] 三唑256

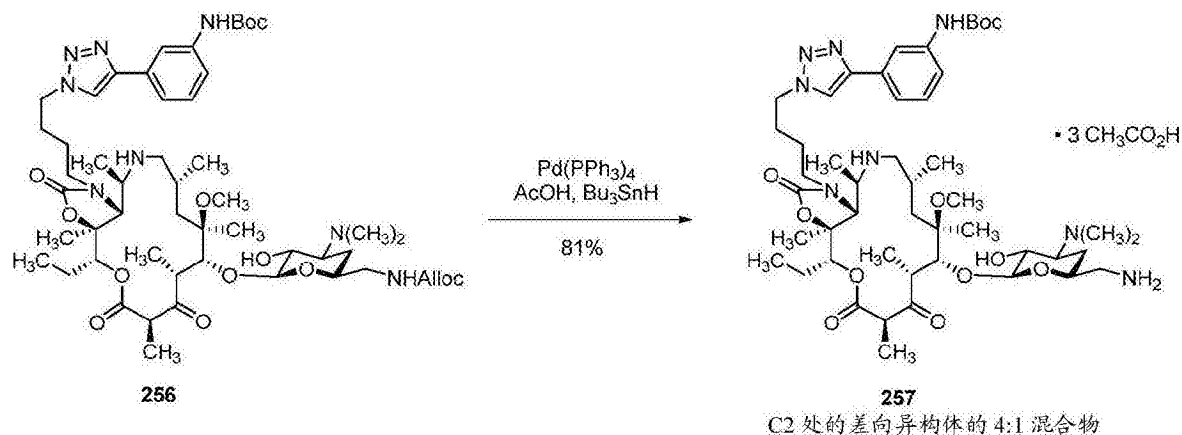
[0869]



[0870] 向大环内酯S27 (65mg, 0.080mmol, 1当量) 在1:1叔丁醇:水 (1.0mL) 中的溶液中相继添加 (3-乙炔基苯基) 氨基甲酸叔丁酯 (52mg, 0.24mmol, 3.0当量)、抗坏血酸钠水溶液 (0.10M, 0.16mL, 0.016mmol, 0.20当量) 和硫酸铜(II) 水溶液 (0.10M, 40 $\mu$ L, 4.0 $\mu$ mol, 0.050当量)。将混合物在23 $^{\circ}$ C搅拌16h, 然后在饱和碳酸氢钠水溶液 (1mL) 和二氯甲烷 (1mL) 之间分配。水层用二氯甲烷萃取 (3 $\times$ 2mL)。合并的有机层用硫酸钠干燥且干燥后的溶液在减压下浓缩。残余物通过快速柱色谱法纯化 (3 $\rightarrow$ 5% 甲醇-二氯甲烷+0.3 $\rightarrow$ 0.5% 30% 氢氧化铵水溶液) 以得到产物 (256), 其为白色泡沫 (77mg, 93%)。 $^1\text{H}$  NMR (在C2处的6:1非对映异构体混合物, 报告主要异构体, 500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.86 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.56-7.41 (m, 2H), 7.36 (t,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H), 6.82 (s, 1H), 5.99-5.85 (m, 1H), 5.30 (d,  $J=12.9\text{Hz}$ , 1H), 5.21 (d,  $J=10.3\text{Hz}$ , 1H), 5.02 (t,  $J=4.7\text{Hz}$ , 1H), 4.96 (d,  $J=10.7\text{Hz}$ , 1H), 4.59 (s, 2H), 4.54-4.33 (m, 4H), 3.89 (q,  $J=6.6\text{Hz}$ , 1H), 3.79-3.55 (m, 3H), 3.45 (s, 1H), 3.40 (s, 1H), 3.31 (d,  $J=12.6\text{Hz}$ , 1H), 3.24-3.10 (m, 2H), 3.10-2.99 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.83-2.69 (m, 2H), 2.56-2.46 (m, 1H), 2.28 (s, 6H), 2.16-1.85 (m, 2H), 1.85-1.60 (m, 8H), 1.58-1.48 (m, 9H), 1.44 (s, 3H), 1.41 (d,  $J=6.9\text{Hz}$ , 3H), 1.37 (d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 3H), 1.24 (s, 3H), 1.22-1.16 (m, 1H), 0.99 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H), 0.94 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 3H), 0.89 (t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 3H)。 $^{13}\text{C}$  NMR (在C2处的6:1非对映异构体混合物, 报告主要异构体, 126MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  205.72, 171.68, 156.94, 156.35, 152.75, 147.41, 138.92, 132.77, 131.41, 129.43, 120.29, 119.74, 118.03, 117.66, 115.59, 103.04, 81.06, 78.44, 78.25, 75.52, 72.22, 70.05, 65.64, 65.52, 59.01, 57.87, 50.03, 49.83, 49.70, 45.54, 45.02, 42.73, 40.81, 40.14, 28.32, 27.68, 27.53, 24.11, 23.49, 21.71, 21.63, 19.00, 14.45, 14.30, 14.23, 14.05, 10.42。FTIR (纯的),  $\text{cm}^{-1}$ : 3313 (w), 2945 (m), 1732 (s), 1529 (s), 1454 (s), 1240 (s), 1180 (s), 1070 (s), 1051 (s), 732 (s)。HRMS (ESI): ( $\text{C}_{52}\text{H}_{82}\text{N}_8\text{O}_{13}+\text{H}$ ) $^+$  的计算值: 1027.6074; 实测值: 1027.6092。

[0871] 胺257

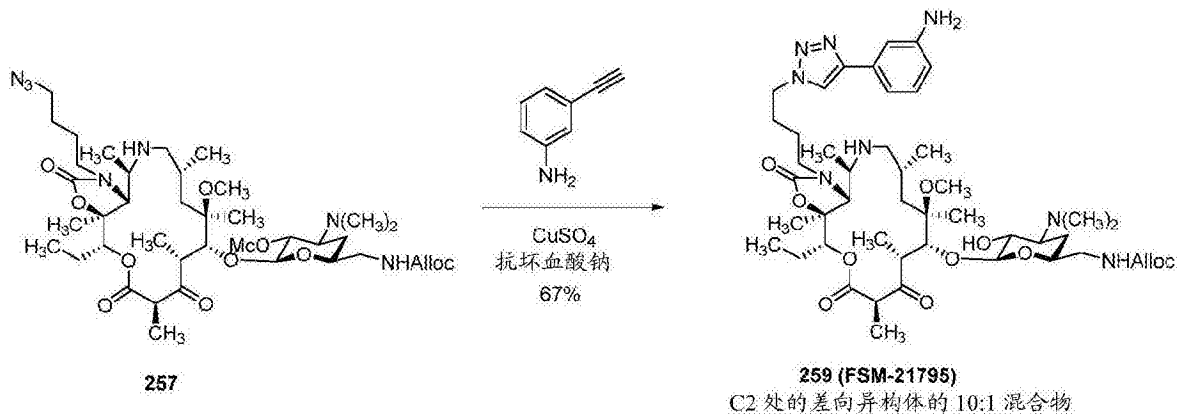
[0872]



[0873] 在23℃将四(三苯基膦)钯(0) (1.7mg, 1.5 $\mu$ mol, 0.020当量)和三正丁基氢化锡(40 $\mu$ L, 0.15mmol, 2.0当量)相继添加至大环256(77mg, 0.075mmol, 1当量)和乙酸(21 $\mu$ L, 0.38mmol, 5.0当量)在THF(0.75mL)中的溶液中。将反应混合物在23℃搅拌1h,然后在乙醚(5mL)和水(5mL)之间分配。水层用乙醚萃取(2 $\times$ 5mL)。将乙醚层丢弃,且水层在减压下浓缩(0.1mmHg)以得到其三乙酸盐形式的产物,为白色固体(68mg, 81%)。<sup>1</sup>H NMR(C2处的4:1非对映异构体混合物,报告主要异构体,500MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8.29 (s, 1H), 7.83 (d, J=11.9Hz, 1H), 7.50-7.29 (m, 3H), 4.96 (dd, J=10.7, 2.2Hz, 1H), 4.60-4.45 (m, 5H), 4.42 (d, J=7.4Hz, 1H), 4.07 (q, J=6.8Hz, 1H), 3.88-3.80 (m, 1H), 3.64 (t, J=6.9Hz, 2H), 3.52-3.42 (m, 1H), 3.28-3.16 (m, 2H), 3.15-3.05 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.94-2.83 (m, 1H), 2.81-2.72 (m, 1H), 2.68 (s, 6H), 2.10-1.98 (m, 2H), 1.91-1.80 (m, 2H), 1.76-1.57 (m, 6H), 1.55 (s, 9H), 1.48 (s, 3H), 1.37 (d, J=8.4Hz, 3H), 1.32 (d, J=6.4Hz, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.28-1.24 (m, 1H), 0.99 (d, J=6.1Hz, 3H), 0.95 (d, J=7.1Hz, 3H), 0.90 (t, J=7.3Hz, 3H)。<sup>13</sup>C NMR(C2处的4:1非对映异构体混合物,报告主要异构体,126MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  207.80, 178.28, 173.37, 158.94, 155.20, 148.78, 141.26, 132.28, 130.38, 122.36, 120.96, 119.57, 116.91, 103.35, 83.35, 83.18, 80.94, 79.75, 79.38, 76.04, 71.06, 70.72, 66.88, 65.98, 59.91, 59.14, 50.99, 50.95, 46.51, 44.29, 44.15, 42.08, 40.33, 31.90, 28.87, 28.74, 28.54, 25.39, 22.83, 22.16, 19.60, 14.68, 14.66, 14.35, 14.07, 11.02, 10.93。FTIR(纯的), cm<sup>-1</sup>: 2960 (m), 1732 (s), 1570 (s), 1456 (s), 1390 (s), 1240 (s), 1166 (s), 1070 (s)。HRMS(ESI): (C<sub>48</sub>H<sub>78</sub>N<sub>8</sub>O<sub>11</sub>+H)<sup>+</sup>的计算值:943.5863;实测值:942.5870。

[0874] FSM-21795

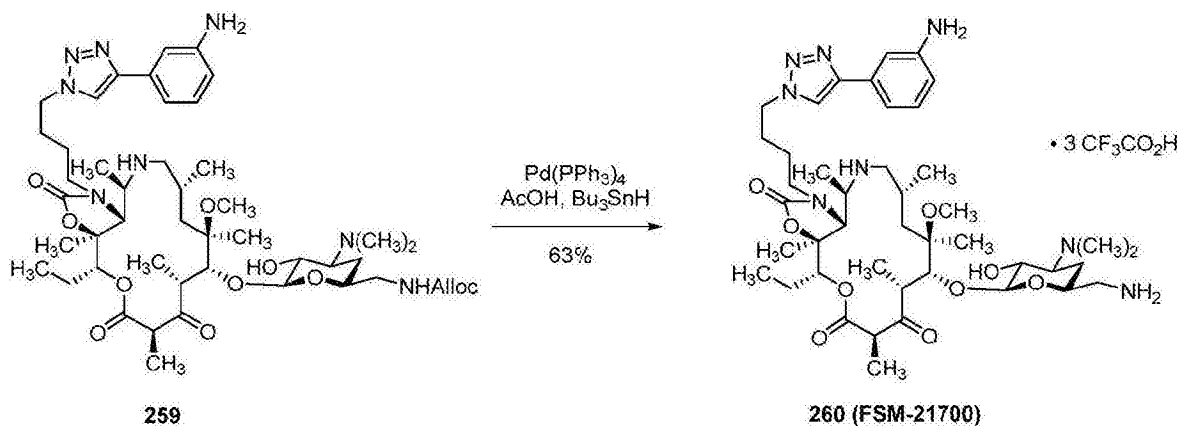
[0875]



[0876] 向大环257 (13mg, 0.016mmol, 1当量) 在1:1叔丁醇:水 (0.20mL) 中的溶液中相继添加3-乙炔基苯胺 (5.6mg, 0.048mmol, 3.0当量)、抗坏血酸钠水溶液 (0.10M, 32 $\mu$ L, 3.2 $\mu$ mol, 0.20当量) 和硫酸铜(II) 水溶液 (0.10M, 8 $\mu$ L, 0.8 $\mu$ mol, 0.05当量)。将混合物在23 $^{\circ}$ C搅拌16h, 然后在饱和碳酸氢钠水溶液 (1mL) 和二氯甲烷 (1mL) 之间分配。水层用二氯甲烷萃取 (3 $\times$ 2mL)。合并的有机层用硫酸钠干燥且干燥后的溶液在减压下浓缩。残余物通过快速柱色谱法纯化 (3 $\rightarrow$ 5% 甲醇-二氯甲烷+0.3 $\rightarrow$ 0.5% 30% 氢氧化铵水溶液) 以得到产物, 其为白色泡沫 (10mg, 67%)。 $^1\text{H}$  NMR (C2处的10:1非对映异构体混合物, 报告主要异构体, 500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.81 (s, 1H), 7.26-7.12 (m, 3H), 6.71-6.62 (m, 1H), 6.00-5.85 (m, 1H), 5.30 (d,  $J=16.2\text{Hz}$ , 1H), 5.21 (d,  $J=10.3\text{Hz}$ , 1H), 5.05 (t,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H), 4.97 (dd,  $J=10.8, 1.8\text{Hz}$ , 1H), 4.58 (br s, 2H), 4.56-4.35 (m, 4H), 3.89 (q,  $J=6.8\text{Hz}$ , 1H), 3.82 (br s, 2H), 3.79-3.60 (m, 4H), 3.51-3.43 (m, 1H), 3.42 (s, 1H), 3.40-3.26 (m, 1H), 3.21 (dd,  $J=10.1, 7.5\text{Hz}$ , 1H), 3.10-3.03 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.81-2.73 (m, 2H), 2.57-2.47 (m, 1H), 2.28 (s, 6H), 2.07-1.93 (m, 3H), 1.80-1.48 (m, 7H), 1.44 (s, 3H), 1.41 (d,  $J=6.9\text{Hz}$ , 3H), 1.38 (d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 3H), 1.25 (s, 3H), 1.19 (d,  $J=12.9\text{Hz}$ , 1H), 0.99 (d,  $J=6.1\text{Hz}$ , 3H), 0.94 (d,  $J=6.9\text{Hz}$ , 3H), 0.89 (t,  $J=7.4\text{Hz}$ , 3H)。HRMS (ESI): ( $\text{C}_{47}\text{H}_{74}\text{N}_8\text{O}_{11}+\text{H}$ ) $^+$  的计算值: 927.5550; 实测值: 927.5557。

[0877] FSM-21700

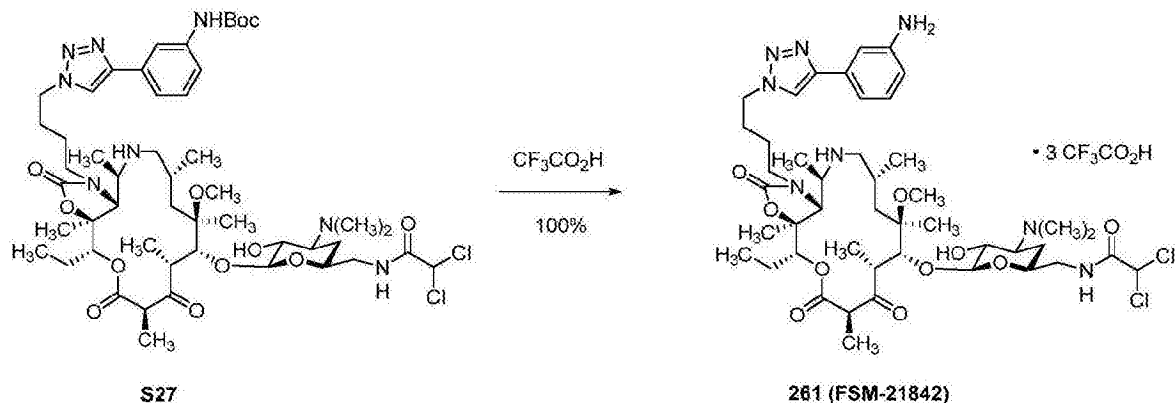
[0878]



[0879] 将乙酸 (1.2 $\mu$ L, 0.022mmol, 5.0当量) 和三正丁基氢化锡 (2.3 $\mu$ L, 8.6 $\mu$ mol, 2.0当量) 相继添加至259 (4.0mg, 4.3 $\mu$ mol, 1当量) 在THF (0.1mL) 中的溶液中。一次性添加四(三苯基膦) 钯 (0) (5.0mg, 4.3 $\mu$ mol, 1.0当量)。30分钟后, 将水 (2mL) 添加至反应溶液。所得悬浮液



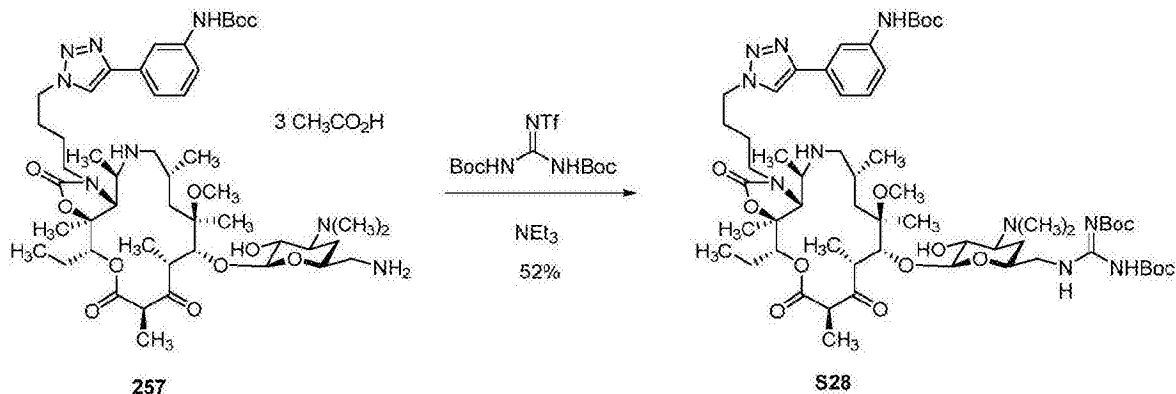
[0884]



[0885] 在23℃将二氯乙酰胺S27 (3.1mg, 2.9 $\mu$ mol) 溶于50%三氟乙酸-二氯甲烷。2h后, 溶液在减压下浓缩以得到产物, 其为淡黄色固体 (3.8mg, 100%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8.41 (s, 1H), 7.84-7.70 (m, 2H), 7.56 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.28 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.94 (d, J=8.5Hz, 1H), 4.60-4.49 (m, 4H), 4.15 (q, J=6.8Hz, 1H), 3.93-3.77 (m, 2H), 3.68 (d, J=6.6Hz, 1H), 3.63 (s, 1H), 3.59 (dd, J=13.9, 7.5Hz, 1H), 3.55-3.44 (m, 4H), 3.15 (s, 3H), 3.13-3.05 (m, 1H), 3.01 (dd, J=7.7, 3.4Hz, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.76 (t, J=11.8Hz, 1H), 2.14-1.97 (m, 3H), 1.97-1.59 (m, 7H), 1.54 (s, 3H), 1.50-1.43 (m, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.37-1.27 (m, 9H), 1.10 (d, J=7.1Hz, 3H), 0.92 (t, J=7.3Hz, 3H)。HRMS (ESI): (C<sub>45</sub>H<sub>70</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>8</sub>O<sub>10</sub>+H)<sup>+</sup>的计算值: 953.4665; 实测值: 953.4674。

[0886] 胍S28

[0887]

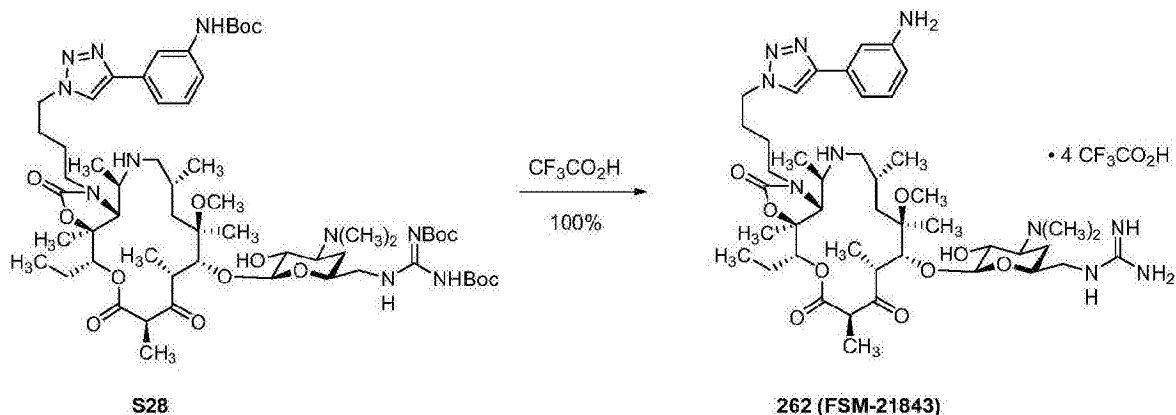


[0888] 在23℃将三乙胺 (2.5 $\mu$ L, 0.018mmol, 5当量) 和N,N'-二(叔丁氧基羰基)-N''-三氟磺酰基胍 (4.2mg, 0.011mmol, 3当量) 相继添加至胺257 (4mg, 3.6 $\mu$ mol, 1当量) 在二氯甲烷 (0.2mL) 中的溶液中。所得溶液在23℃搅拌5h, 且在减压下浓缩。残余物通过柱色谱纯化 (3 $\rightarrow$ 5% 甲醇-二氯甲烷+0.3 $\rightarrow$ 0.5% 30% 氢氧化铵水溶液) 以得到产物, 其为白色固体 (2.2mg, 52%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.79-8.66 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.73 (br s, 1H), 7.60-7.39 (m, 2H), 7.35 (t, J=7.9Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.97 (d, J=9.3Hz, 1H), 4.60 (d, J=3.2Hz, 1H), 4.51-4.39 (m, 3H), 4.39-4.20 (m, 1H), 4.08-3.93 (m, 1H), 3.88 (q, J=6.9Hz, 1H), 3.80-3.61 (m, 2H), 3.44 (s, 1H), 3.32-3.14 (m, 2H), 3.14-3.08 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.83-2.72 (m, 2H), 2.58-2.48 (m, 1H), 2.29 (s, 6H), 2.08-1.91 (m, 4H), 1.82-1.56 (m, 7H), 1.54 (s, 9H), 1.53 (s, 9H), 1.51 (s, 9H), 1.48-1.24 (m, 13H), 0.99 (d, J=6.0Hz, 3H),

0.95 (d,  $J=6.7\text{Hz}$ , 3H), 0.89 (t,  $J=6.6\text{Hz}$ , 3H)。HRMS (ESI):  $(\text{C}_{59}\text{H}_{96}\text{N}_{10}\text{O}_{15}+\text{H})^+$  的计算值: 1185.7129; 实测值: 1185.7145。

[0889] FSM-21843

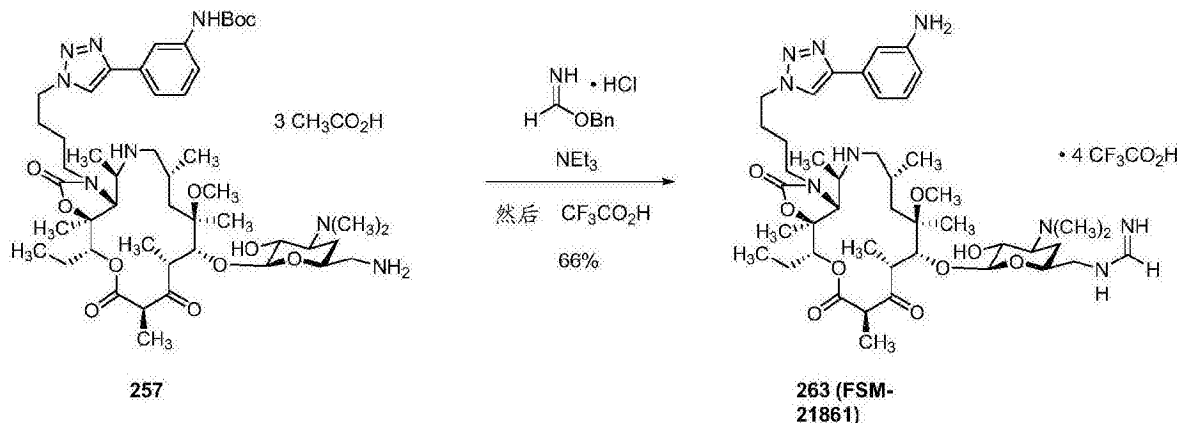
[0890]



[0891] 在23℃将胍S28 (2.2mg, 1.9 $\mu\text{mol}$ ) 溶于50%三氟乙酸-二氯甲烷。2h后,溶液在减压下浓缩以得到产物,其为淡黄色固体 (2.5mg, 100%)。 $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.42 (s, 1H), 7.77-7.61 (m, 3H), 7.29-7.16 (m, 1H), 4.62-4.43 (m, 4H), 4.43-4.22 (m, 2H), 4.16 (q,  $J=6.9\text{Hz}$ , 1H), 3.93-3.85 (m, 1H), 3.85-3.72 (m, 1H), 3.70-3.62 (m, 1H), 3.61 (s, 1H), 3.59-3.49 (m, 4H), 3.13 (s, 3H), 3.12-3.06 (m, 1H), 3.06-2.97 (m, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.74 (t,  $J=11.8\text{Hz}$ , 1H), 2.19-1.95 (m, 3H), 1.95-1.55 (m, 7H), 1.54 (s, 3H), 1.49-1.43 (m, 1H), 1.41 (s, 3H), 1.38-1.25 (m, 9H), 1.09 (d,  $J=6.9\text{Hz}$ , 3H), 0.90 (t,  $J=6.7\text{Hz}$ , 3H)。HRMS (ESI):  $(\text{C}_{44}\text{H}_{72}\text{N}_{10}\text{O}_9+\text{H})^+$  的计算值: 885.5557; 实测值: 885.5562。

[0892] FSM-21861

[0893]

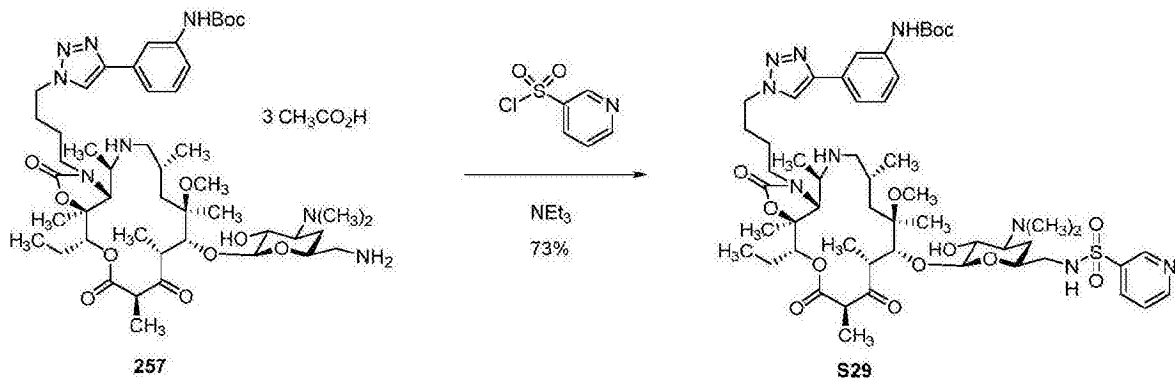


[0894] 在-50℃将甲亚胺苄酯盐酸盐 (2.3mg, 0.013mmol, 3.0当量) 添加至胺257 (5.0mg, 4.5 $\mu\text{mol}$ , 1当量) 和三乙胺 (6.2 $\mu\text{L}$ , 0.045mmol, 10当量) 在二氯甲烷 (0.2mL) 中的溶液中。将溶液经30分钟温热至-20℃。1h后,在-20℃添加三氟乙酸 (0.20mL, 2.6mmol, 580当量)。将溶液温热至23℃且搅拌2h。反应混合物在减压下浓缩,且残余物通过反相HPLC纯化 (10 $\rightarrow$ 40% 乙腈-水, 具有0.1%三氟乙酸, 检测波长=254nm,  $t_{\text{R}}=23.0\text{min}$ ) 以得到产物,其为白色固体 (3.9mg, 66%)。 $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.44 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.85 (d,  $J=6.7\text{Hz}$ , 2H), 7.60 (t,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H), 7.34 (d,  $J=7.7\text{Hz}$ , 1H), 4.65-4.42 (m, 4H), 4.21-4.12 (m, 1H), 3.99

(s, 1H), 3.92-3.47 (m, 6H), 3.47-3.38 (m, 1H), 3.21-3.15 (m, 1H), 3.13 (s, 3H), 3.07-3.00 (m, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.77 (t, J=11.7Hz, 1H), 2.22-1.98 (m, 3H), 1.92-1.57 (m, 7H), 1.54 (s, 3H), 1.44-1.25 (m, 13H), 1.09 (d, J=6.7Hz, 3H), 0.94-0.85 (m, 3H)。注：C13-质子在4.87ppm被水的峰覆盖。HRMS (ESI) : (C<sub>44</sub>H<sub>71</sub>N<sub>9</sub>O<sub>9</sub>+H)<sup>+</sup>的计算值:870.5448;实测值:870.5447。

[0895] 磺酰胺S29

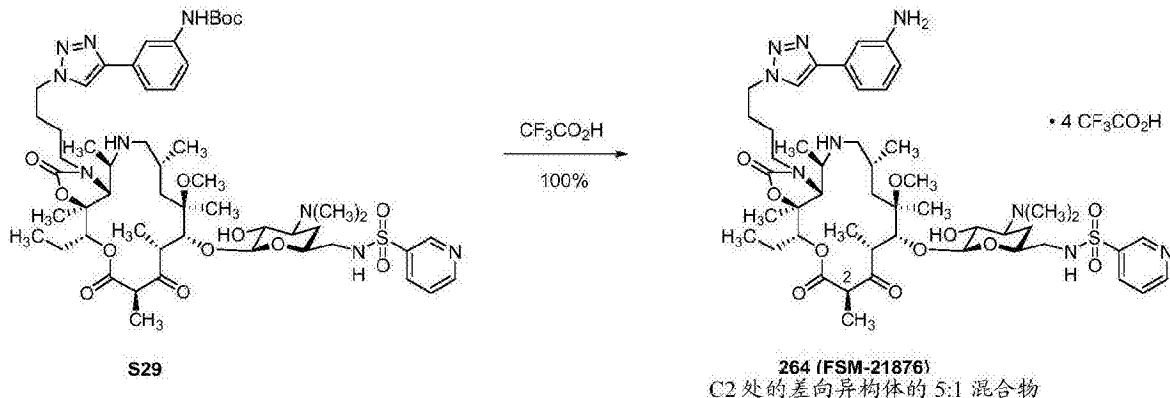
[0896]



[0897] 在-50℃将吡啶-3-磺酰氯盐酸盐(2.9mg, 0.013mmol, 3.0当量)作为固体添加至胺257(5.0mg, 4.5μmol, 1当量)和三乙胺(6.2μL, 0.045mmol, 10当量)在二氯甲烷(0.2mL)中的溶液中。所得溶液经30分钟温热至-20℃且在该温度搅拌1h。反应混合物在二氯甲烷(1mL)和饱和碳酸氢钠水溶液(1mL)之间分配。水层用二氯甲烷萃取(2×1mL)。合并的有机层用硫酸钠干燥且干燥后的溶液在减压下浓缩。残余物通过柱色谱纯化(3→5%甲醇-二氯甲烷+0.3→0.5%30%氢氧化铵水溶液)以得到产物,其为白色固体(3.5mg, 73%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ9.12 (s, 1H), 8.86 (d, J=4.8Hz, 1H), 8.18 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.57-7.45 (m, 3H), 7.34 (t, J=7.9Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 5.11 (br s, 1H), 4.95 (d, J=9.3Hz, 1H), 4.56-4.37 (m, 3H), 4.34 (d, J=7.4Hz, 1H), 3.88 (q, J=6.9Hz, 1H), 3.83-3.49 (m, 3H), 3.38 (s, 1H), 3.25-3.07 (m, 3H), 3.07-2.96 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.81-2.68 (m, 2H), 2.54-2.41 (m, 1H), 2.27 (s, 6H), 2.12-1.90 (m, 3H), 1.77-1.57 (m, 8H), 1.54 (s, 9H), 1.43 (s, 3H), 1.41-1.30 (m, 6H), 1.27 (s, 3H), 1.26-1.22 (m, 1H), 0.99 (d, J=6.1Hz, 3H), 0.94 (d, J=6.8Hz, 3H), 0.89 (t, J=7.3Hz, 3H)。HRMS (ESI) : (C<sub>53</sub>H<sub>81</sub>N<sub>9</sub>O<sub>13</sub>S+H)<sup>+</sup>的计算值:1084.5747;实测值:1084.5740。

[0898] FSM-21876

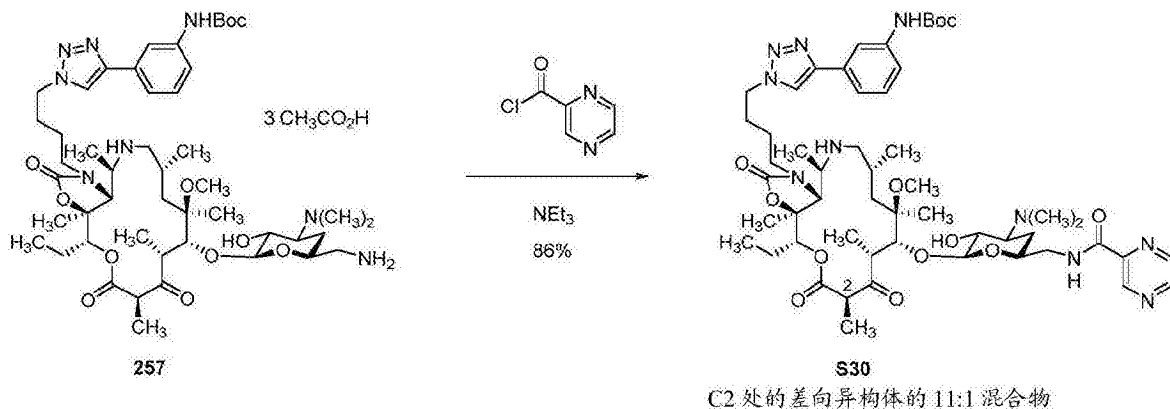
[0899]



[0900] 在23℃将磺酰胺S29 (3.5mg, 3.2 $\mu$ mol) 溶于50%三氟乙酸-二氯甲烷。2h后,该溶液在减压下浓缩以得到产物,其为淡黄色固体 (4.6mg, 100%)。<sup>1</sup>H NMR (在C2处的5:1非对映异构体混合物, 报告主要异构体, 500MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  9.04 (s, 1H), 8.81 (d, J=4.4Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.31 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.73 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.66 (dd, J=8.0, 4.9Hz, 1H), 7.53 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.25 (d, J=9.9Hz, 1H), 4.93 (d, J=8.6Hz, 1H), 4.63-4.49 (m, 4H), 4.20-4.12 (m, 1H), 3.87-3.77 (m, 2H), 3.70-3.64 (m, 1H), 3.63 (s, 1H), 3.56-3.40 (m, 3H), 3.29-3.17 (m, 2H), 3.15 (s, 2H), 3.10-2.94 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 2.75 (t, J=11.8Hz, 1H), 2.16-1.96 (m, 3H), 1.96-1.58 (m, 7H), 1.54 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.42-1.38 (m, 1H), 1.38-1.26 (m, 10H), 1.11 (d, J=7.2Hz, 3H), 0.92 (t, J=7.4Hz, 3H)。HRMS (ESI): (C<sub>48</sub>H<sub>73</sub>N<sub>9</sub>O<sub>11</sub>S+H)<sup>+</sup>的计算值: 984.5223; 实测值: 984.5216。

[0901] 酰胺S30

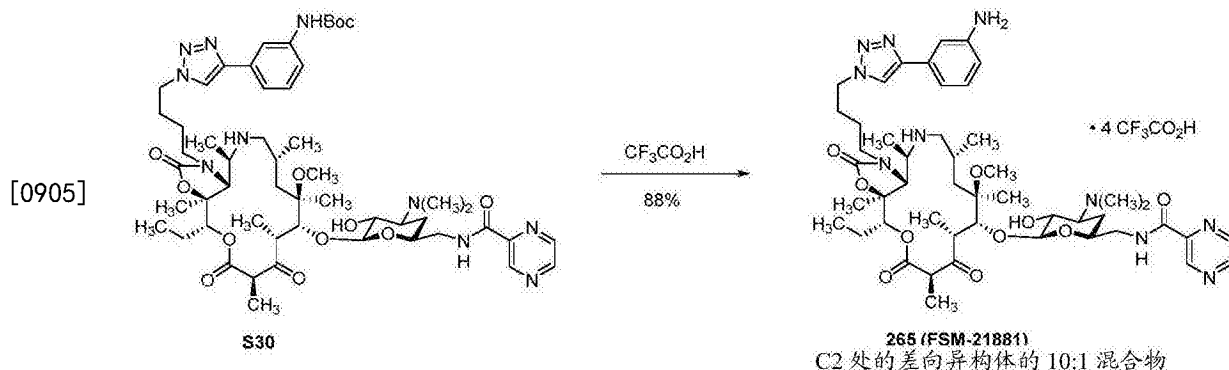
[0902]



[0903] 在-50℃将吡啶-2-碳酰氯 (3.2mg, 0.022mmol, 5.0当量) 添加至胺257 (5.0mg, 4.4 $\mu$ mol, 1当量) 和三乙胺 (6.2 $\mu$ L, 0.045mmol, 10当量) 在二氯甲烷 (0.2mL) 中的溶液中。所得溶液经30分钟温热至-20℃且在该温度搅拌1h。然后添加甲醇 (0.5mL) 且将溶液温热至23℃。1h后,溶液在减压下浓缩,且残余物通过柱色谱纯化 (5%甲醇-二氯甲烷+0.5%30%氢氧化铵水溶液) 以得到产物,其为白色固体 (4.0mg, 86%)。<sup>1</sup>H NMR (在C2处的11:1非对映异构体混合物, 报告主要异构体, 500MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  9.42 (s, 1H), 8.79 (d, J=2.3Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.23 (dd, J=7.5, 3.6Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.59-7.40 (m, 2H), 7.34 (t, J=7.9Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.96 (d, J=9.2Hz, 1H), 4.64-4.39 (m, 3H), 4.39-4.24 (m, 1H), 4.04-3.94 (m, 1H), 3.87 (q, J=6.9Hz, 1H), 3.82-3.60 (m, 3H), 3.41 (s, 1H), 3.38-3.20 (m,

2H), 3.10-3.02 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.84-2.69 (m, 2H), 2.63-2.51 (m, 1H), 2.31 (s, 6H), 2.15-1.93 (m, 3H), 1.87-1.59 (m, 8H), 1.54 (s, 9H), 1.44 (s, 3H), 1.42-1.13 (m, 10H), 0.99 (d, J=6.0Hz, 3H), 0.95 (d, J=6.9Hz, 3H), 0.89 (t, J=7.3Hz, 3H)。HRMS (ESI): (C<sub>52</sub>H<sub>80</sub>N<sub>10</sub>O<sub>12</sub>+H)<sup>+</sup>的计算值:1049.6030;实测值:1049.6038。

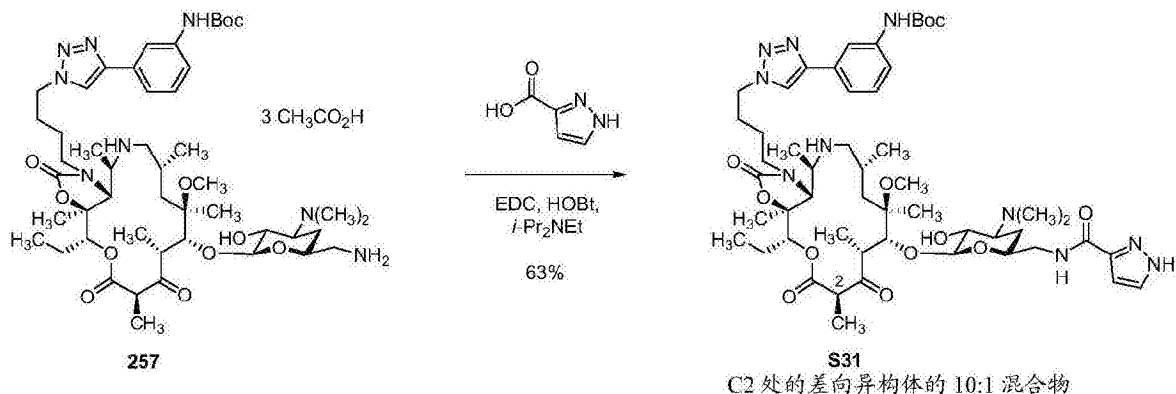
[0904] FSM-21881



[0906] 在23℃将酰胺S30 (4.0mg, 3.8μmol) 溶于50%三氟乙酸-二氯甲烷。2h后,该溶液在减压下浓缩以得到产物,其为淡黄色固体 (4.7mg, 88%)。<sup>1</sup>HNMR (C2处的10:1非对映异构体混合物,报告主要异构体,500MHz,CD<sub>3</sub>OD) δ9.28 (s, 1H), 8.81 (d, J=2.3Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.83 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.59 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.33 (d, J=7.9Hz, 1H), 4.66-4.52 (m, 3H), 4.46 (d, J=6.9Hz, 1H), 4.09 (q, J=6.9Hz, 1H), 4.02-3.91 (m, 1H), 3.86-3.60 (m, 4H), 3.58 (s, 1H), 3.57-3.37 (m, 3H), 3.26-3.03 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.74 (t, J=11.8Hz, 1H), 2.23-1.97 (m, 3H), 1.97-1.55 (m, 7H), 1.53 (d, J=9.3Hz, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.39-1.28 (m, 7H), 1.20 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.09 (d, J=7.1Hz, 3H), 0.90 (t, J=7.4Hz, 3H)。注:C13-质子在4.87ppm被水的峰覆盖。HRMS (ESI): (C<sub>48</sub>H<sub>72</sub>N<sub>10</sub>O<sub>10</sub>+H)<sup>+</sup>的计算值:949.5506;实测值:949.5499。

[0907] 酰胺S31

[0908]

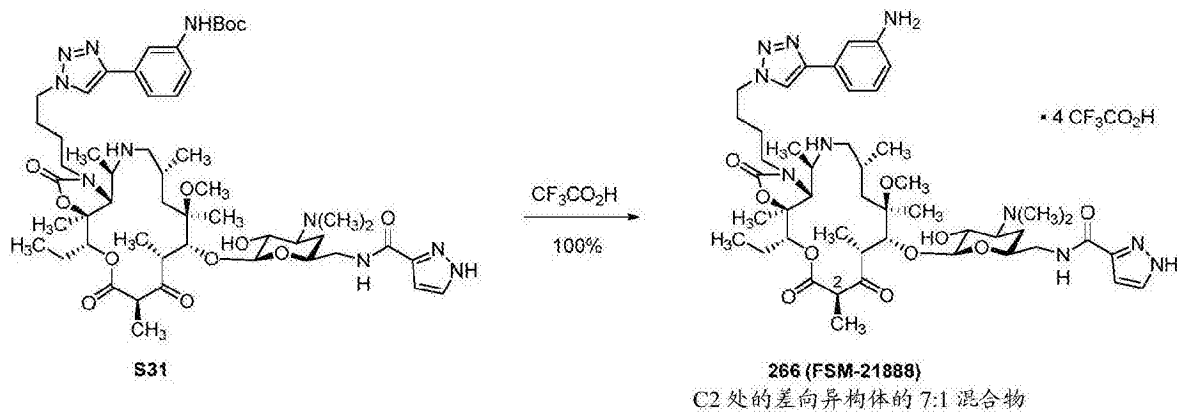


[0909] 在23℃将1H-吡啶-3-甲酸 (1.0mg, 8.9μmol, 2.0当量)、N-羟基苯并三唑 (1.4mg, 8.9μmol, 2.0当量) 和N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳化二亚胺盐酸盐 (1.7mg, 8.9μmol, 2当量) 相继添加至N,N-二异丙基乙基胺 (7.8μL, 0.045mmol, 10当量) 在DMF (0.1mL) 中的溶液中。2分钟后,将胺257 (5.0mg, 4.5μmol, 1当量) 作为固体添加。将反应在23℃搅拌16h。该溶液在减压下浓缩 (0.1mmHg, 35℃水浴)。残余物通过柱色谱纯化 (3→5% 甲醇-二氯甲烷+

0.3→0.5% 30% 氢氧化铵水溶液) 以得到产物, 其为白色固体 (2.9mg, 63%)。<sup>1</sup>H NMR (C2处的10:1非对映异构体混合物, 报告主要异构体, 500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.79 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.59 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.57-7.50 (m, 2H), 7.37-7.30 (m, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.85 (d, J=2.4Hz, 1H), 4.80 (dd, J=10.8, 2.0Hz, 1H), 4.67-4.36 (m, 4H), 4.07-3.99 (m, 1H), 3.81-3.56 (m, 4H), 3.34-3.24 (m, 2H), 3.20-3.12 (m, 1H), 3.03-2.93 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.80-2.64 (m, 2H), 2.62-2.45 (m, 1H), 2.30 (s, 6H), 2.11-1.86 (m, 3H), 1.86-1.55 (m, 8H), 1.52 (s, 9H), 1.39 (s, 3H), 1.32-1.19 (m, 7H), 1.13 (d, J=7.0Hz, 3H), 0.97 (d, J=6.1Hz, 3H), 0.91 (d, J=7.0Hz, 3H), 0.83 (t, J=7.4Hz, 3H)。HRMS (ESI): (C<sub>52</sub>H<sub>80</sub>N<sub>10</sub>O<sub>12</sub>+H)<sup>+</sup>的计算值: 1037.6030; 实测值: 1037.6044。

[0910] FSM-21888

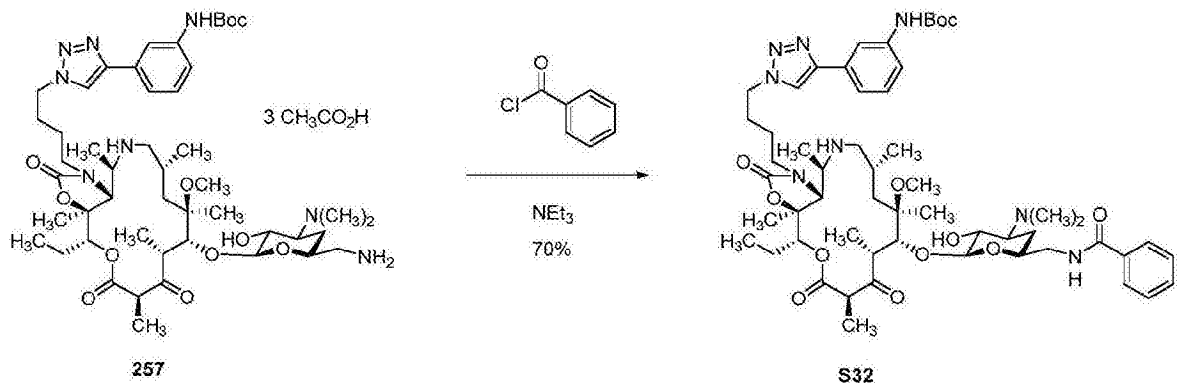
[0911]



[0912] 在23℃将酰胺S31 (2.9mg, 2.8μmol) 溶于50% 三氟乙酸-二氯甲烷。2h后, 该溶液在减压下浓缩以得到产物, 其为淡黄色固体 (3.9mg, 100%)。<sup>1</sup>H NMR (C2处的7:1非对映异构体混合物, 报告主要异构体, 500MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ8.40 (s, 1H), 7.77-7.70 (m, 1H), 7.66 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.53-7.47 (m, 1H), 7.20 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.80 (d, J=2.1Hz, 1H), 4.67-4.43 (m, 4H), 4.11 (q, J=6.9Hz, 1H), 3.99-3.92 (m, 1H), 3.84-3.69 (m, 2H), 3.69-3.44 (m, 6H), 3.41 (dd, J=12.0, 3.2Hz, 1H), 3.11-3.00 (m, 1H), 3.00-2.93 (m, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.73 (t, J=11.8Hz, 1H), 2.21-1.94 (m, 3H), 1.94-1.56 (m, 7H), 1.52 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.35-1.23 (m, 10H), 1.08 (d, J=7.1Hz, 3H), 0.91 (t, J=7.4Hz, 3H)。HRMS (ESI): (C<sub>47</sub>H<sub>72</sub>N<sub>10</sub>O<sub>10</sub>+H)<sup>+</sup>的计算值: 937.5506; 实测值: 937.5500。

[0913] 苯甲酰胺S32

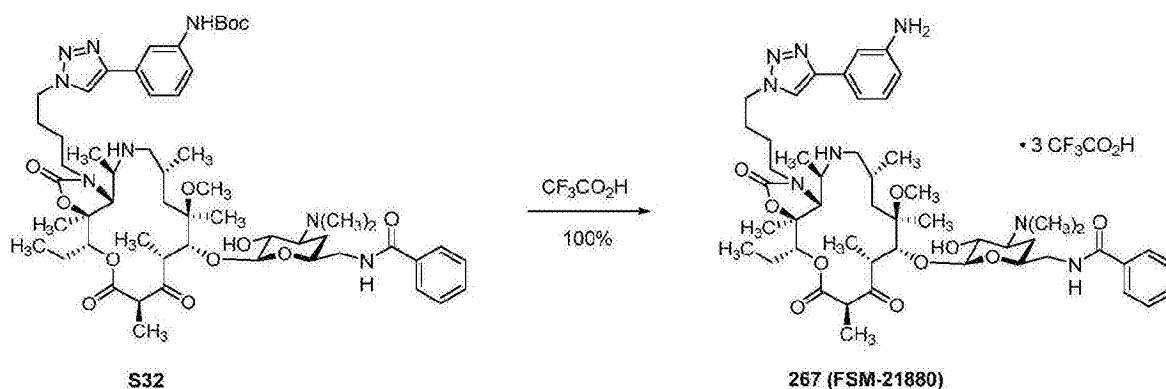
[0914]



[0915] 在 $-50^{\circ}\text{C}$ 将苯甲酰氯( $1.6\mu\text{L}$ ,  $0.013\text{mmol}$ , 3.0当量)添加至胺257( $5.0\text{mg}$ ,  $4.5\mu\text{mol}$ )和三乙胺( $6.2\mu\text{L}$ ,  $0.045\text{mmol}$ , 10当量)在二氯甲烷( $0.2\text{mL}$ )中的溶液中。所得溶液经30分钟温热至 $-20^{\circ}\text{C}$ 且在该温度搅拌1h。反应混合物在二氯甲烷( $1\text{mL}$ )和饱和碳酸氢钠水溶液( $1\text{mL}$ )之间分配。水层用二氯甲烷萃取( $2\times 1\text{mL}$ )。合并的有机层用硫酸钠干燥且干燥后的溶液在减压下浓缩。将残余物(包含所需产物和2'-OH乙酰化产物)溶于甲醇( $1\text{mL}$ )。24h后,该溶液在减压下浓缩。残余物通过柱色谱纯化( $3\rightarrow 5\%$ 甲醇-二氯甲烷+ $0.3\rightarrow 0.5\%$ 30%氢氧化铵水溶液)以得到产物,其为白色固体( $3.4\text{mg}$ , 70%)。 $^1\text{H}$  NMR( $500\text{MHz}$ ,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 7.89(s, 1H), 7.81(d,  $J=7.7$ , 2H), 7.76(s, 1H), 7.58-7.31(m, 6H), 6.78(s, 1H), 6.63(t,  $J=5.3\text{Hz}$ , 1H), 4.96(dd,  $J=10.9$ ,  $2.0\text{Hz}$ , 1H), 4.60(d,  $J=3.6\text{Hz}$ , 1H), 4.54-4.36(m, 3H), 3.89(q,  $J=6.8\text{Hz}$ , 1H), 3.90-3.82(m, 1H), 3.82-3.61(m, 3H), 3.55-3.46(m, 1H), 3.41(s, 1H), 3.25(dd,  $J=10.1$ ,  $7.4\text{Hz}$ , 1H), 3.07(dd,  $J=7.8$ ,  $3.1\text{Hz}$ , 1H), 2.81(s, 3H), 2.79-2.70(m, 2H), 2.62-2.50(m, 1H), 2.30(s, 6H), 2.11-1.88(m, 3H), 1.88-1.55(m, 8H), 1.57(s, 9H), 1.43(s, 3H), 1.40-1.32(m, 6H), 1.24-1.17(m, 4H), 0.99(d,  $J=6.1\text{Hz}$ , 3H), 0.96(d,  $J=6.9\text{Hz}$ , 3H), 0.89(t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H)。HRMS(ESI):  $(\text{C}_{55}\text{H}_{82}\text{N}_8\text{O}_{12}+\text{H})^+$ 的计算值:1047.6125;实测值:1047.6123。

[0916] FSM-21880

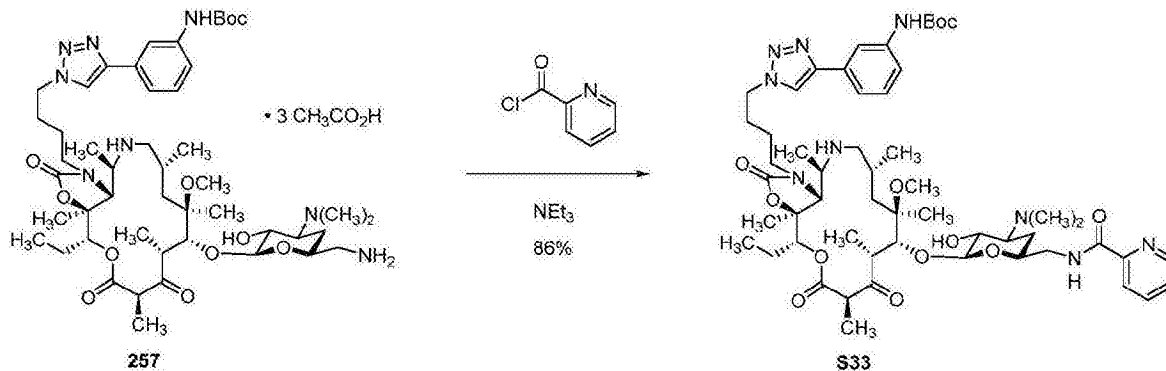
[0917]



[0918] 在 $23^{\circ}\text{C}$ 将酰胺S32( $3.3\text{mg}$ ,  $3.15\mu\text{mol}$ )溶于50%三氟乙酸-二氯甲烷。2h后,该溶液在减压下浓缩以得到产物,其为淡黄色固体( $3.7\text{mg}$ , 91%)。 $^1\text{H}$  NMR( $500\text{MHz}$ ,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ 8.44(s, 1H), 7.93-7.79(m, 4H), 7.64-7.38(m, 4H), 7.34(d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 4.92(d,  $J=10.9\text{Hz}$ , 1H), 4.57-4.51(m, 3H), 4.48(d,  $J=6.9\text{Hz}$ , 1H), 4.16(q,  $J=6.7\text{Hz}$ , 1H), 4.00-3.92(m, 1H), 3.90-3.71(m, 2H), 3.68-3.47(m, 5H), 3.41(d,  $J=9.2\text{Hz}$ , 1H), 3.07-2.98(m, 1H), 2.98-2.88(m, 4H), 2.84(s, 3H), 2.74(s, 3H), 2.71(t,  $J=11.8\text{Hz}$ , 1H), 2.17(d,  $J=10.7\text{Hz}$ , 1H), 2.09-1.94(m, 2H), 1.94-1.55(m, 7H), 1.53(s, 3H), 1.40-1.25(m, 13H), 1.08(d,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H), 0.93(t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H)。HRMS(ESI):  $(\text{C}_{50}\text{H}_{74}\text{N}_8\text{O}_{10}+\text{H})^+$ 的计算值:947.5601;实测值:947.5595。

[0919] 酰胺S33

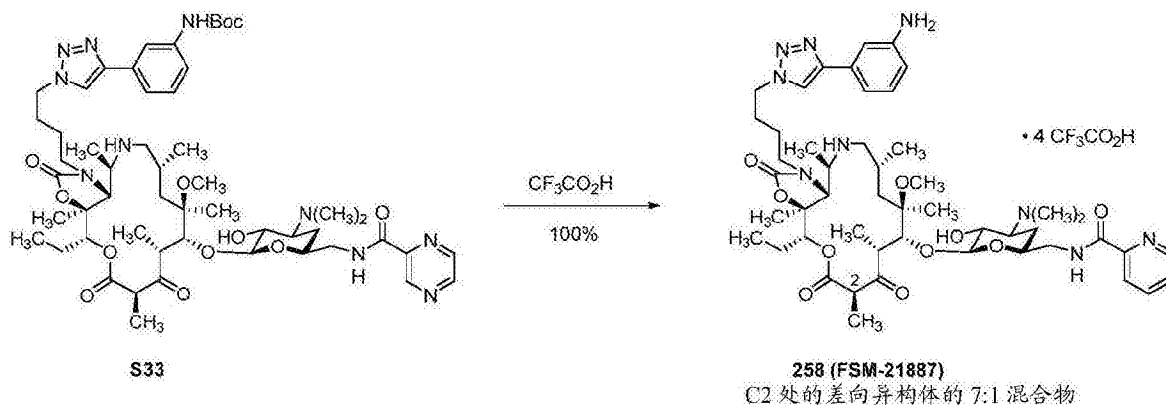
[0920]



[0921] 在 $-50^{\circ}\text{C}$ 将吡啶甲酰基氯(3.2mg, 0.022mmol, 5.0当量)添加至胺257(5.0mg, 4.4 $\mu\text{mol}$ , 1当量)和三乙胺(6.2 $\mu\text{L}$ , 0.045mmol, 10当量)在二氯甲烷(0.2mL)中的溶液中。所得溶液经30分钟温热至 $-20^{\circ}\text{C}$ 且在该温度搅拌1h。然后添加甲醇(0.5mL)且将溶液温热至 $23^{\circ}\text{C}$ 。1h后,该溶液在减压下浓缩,且残余物通过柱色谱纯化(5%甲醇-二氯甲烷+0.5%30%氢氧化铵水溶液)以得到产物,其为白色固体(4.0mg, 86%)。 $^1\text{H}$  NMR(C2处的7:1非对映异构体混合物,报告主要异构体,500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.49-8.43 (m, 1H), 8.42 (d,  $J=4.6\text{Hz}$ , 1H), 8.19 (d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.89 (s, 1H), 7.81 (td,  $J=7.7, 1.6\text{Hz}$ , 1H), 7.74 (s, 1H), 7.58-7.31 (m, 4H), 6.80 (s, 1H), 4.96 (dd,  $J=10.9, 2.0\text{Hz}$ , 1H), 4.58-4.41 (m, 4H), 3.96-3.82 (m, 2H), 3.82-3.61 (m, 3H), 3.45-3.31 (m, 2H), 3.27 (dd,  $J=10.1, 7.5\text{Hz}$ , 1H), 3.10-3.01 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.82-2.70 (m, 2H), 2.58-2.50 (m, 1H), 2.30 (s, 6H), 2.11-1.88 (m, 3H), 1.88-1.55 (m, 8H), 1.54 (s, 9H), 1.44 (s, 3H), 1.40-1.32 (m, 9H), 1.24-1.17 (m, 1H), 0.99 (d,  $J=6.1\text{Hz}$ , 3H), 0.96 (d,  $J=6.9\text{Hz}$ , 3H), 0.89 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H)。HRMS (ESI):  $(\text{C}_{54}\text{H}_{81}\text{N}_9\text{O}_{12}+\text{H})^+$ 的计算值: 1048.6077;实测值:1048.6085。

[0922] FSM-21887

[0923]

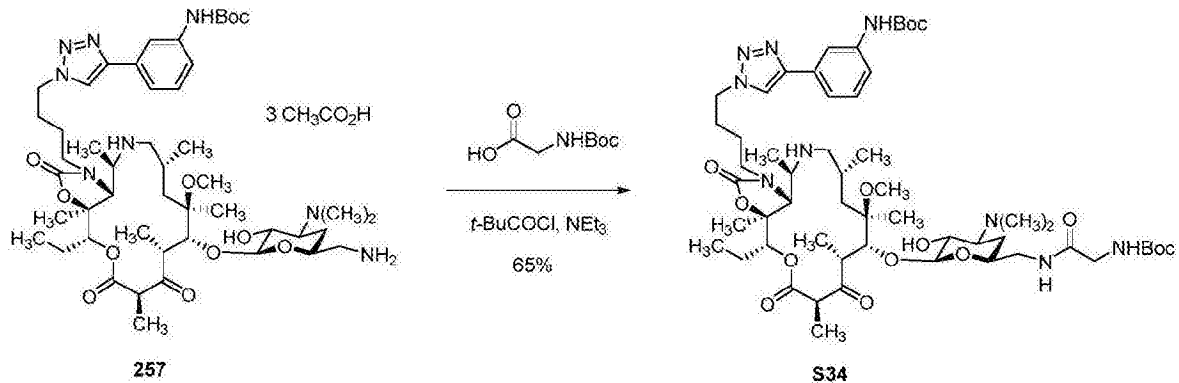


[0924] 在 $23^{\circ}\text{C}$ 将酰胺S33(4.0mg, 3.8 $\mu\text{mol}$ )溶于50%三氟乙酸-二氯甲烷。2h后,该溶液在减压下浓缩以得到产物,其为淡黄色固体(5.4mg, 100%)。 $^1\text{H}$  NMR(C2处的7:1非对映异构体混合物,报告主要异构体,500MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.61 (d,  $J=4.8\text{Hz}$ , 1H), 8.42 (s, 1H), 8.13 (d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.94 (td,  $J=7.7, 1.6\text{Hz}$ , 1H), 7.77 (s, 1H), 7.72 (d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H), 7.57-7.50 (m, 2H), 7.24 (d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H), 4.94-4.90 (m, 1H), 4.61-4.49 (m, 4H), 4.12 (q,  $J=6.9\text{Hz}$ , 1H), 4.02-3.90 (m, 1H), 3.86-3.48 (m, 7H), 3.42 (dd,  $J=12.1, 3.3\text{Hz}$ , 1H), 3.14-3.03 (m,

1H), 3.03-2.96 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.92 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.74 (t, J=11.7Hz, 1H), 2.22-1.97 (m, 3H), 1.97-1.54 (m, 7H), 1.53 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.38-1.28 (m, 7H), 1.27 (d, J=6.9Hz, 3H), 1.09 (d, J=7.1Hz, 3H), 0.91 (t, J=7.4Hz, 3H)。HRMS (ESI): (C<sub>49</sub>H<sub>73</sub>N<sub>9</sub>O<sub>10</sub>+H)<sup>+</sup> 的计算值:948.5553;实测值:948.5537。

[0925] 酰胺S34

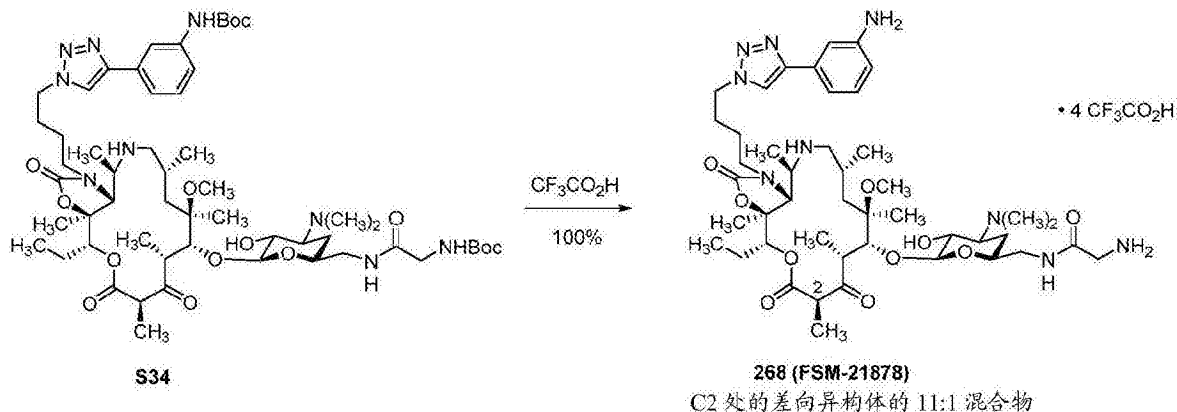
[0926]



[0927] 在0℃将新戊酰基氯(11.0μL,0.090mmol,20当量)经注射器滴加至N-(叔丁氧基羰基)甘氨酸(15.6mg,0.090mmol,20当量)和三乙胺(12.4μL,0.090mmol,20当量)在二氯甲烷(200μL)中的溶液中。在添加过程中细的白色固体沉淀。将悬浮液在0℃搅拌30分钟。20μL上清液通过注射器回收,且在0℃添加至胺257(5.0mg,4.5μmol,1当量)和三乙胺(6.20μL,0.045mmol)在二氯甲烷(0.2mL)中的溶液(在另一烧瓶中)中。1h后,添加甲醇(1.0mL),且混合物温热至23℃。1h后,混合物在减压下浓缩。残余物通过柱色谱纯化(5%甲醇-二氯甲烷+0.5%30%氢氧化铵水溶液)以得到产物,其为白色固体(3.2mg,65%)。<sup>1</sup>H NMR(在C2处的11:1非对映异构体混合物,报告主要异构体;500MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ7.84 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.50 (dd, J=21.3, 7.4Hz, 2H), 7.41-7.32 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.46 (t, J=5.4Hz, 1H), 4.94 (dd, J=10.7, 1.8Hz, 1H), 4.55 (d, J=3.1Hz, 1H), 4.53-4.37 (m, 2H), 4.34 (d, J=7.4Hz, 1H), 3.88 (q, J=6.9Hz, 1H), 3.86-3.54 (m, 6H), 3.42-3.38 (m, 1H), 3.38 (s, 1H), 3.21 (dd, J=10.1, 7.4Hz, 1H), 3.03 (qd, J=7.5, 3.7Hz, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.80-2.72 (m, 2H), 2.55-2.45 (m, 1H), 2.28 (s, 6H), 2.08-1.91 (m, 3H), 1.83-1.57 (m, 8H), 1.54 (s, 9H), 1.47-1.39 (m, 15H), 1.36 (d, J=7.8Hz, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.22-1.16 (m, 1H), 0.99 (d, J=6.0Hz, 3H), 0.94 (d, J=6.8Hz, 3H), 0.89 (t, J=7.2Hz, 3H)。HRMS (ESI): (C<sub>55</sub>H<sub>89</sub>N<sub>9</sub>O<sub>14</sub>+H)<sup>+</sup> 的计算值:1100.6602;实测值:1100.6597。

[0928] FSM-21878

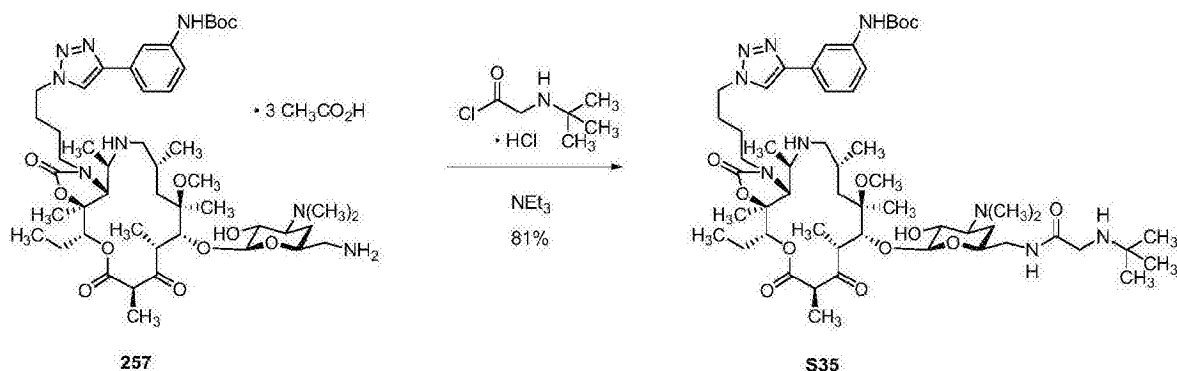
[0929]



[0930] 在23℃将酰胺S34 (3.2mg, 2.9 $\mu$ mol) 溶于50%三氟乙酸-二氯甲烷。2h后,该溶液在减压下浓缩以得到产物,其为淡黄色固体 (3.9mg, 100%)。<sup>1</sup>H NMR (在C2处的11:1非对映异构体混合物,报告主要异构体,500MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  9.28 (s, 1H), 8.81 (d, J=2.3Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.83 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.59 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.33 (d, J=7.9Hz, 1H), 4.66-4.52 (m, 3H), 4.46 (d, J=6.9Hz, 1H), 4.09 (q, J=6.9Hz, 1H), 4.02-3.91 (m, 1H), 3.86-3.60 (m, 4H), 3.58 (s, 1H), 3.57-3.37 (m, 3H), 3.26-3.03 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.74 (t, J=11.8Hz, 1H), 2.23-1.97 (m, 3H), 1.97-1.55 (m, 7H), 1.53 (d, J=9.3Hz, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.39-1.28 (m, 7H), 1.20 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.09 (d, J=7.1Hz, 3H), 0.90 (t, J=7.4Hz, 3H)。注:C13-质子在4.87ppm被水的峰覆盖。HRMS (ESI): (C<sub>45</sub>H<sub>73</sub>N<sub>9</sub>O<sub>10</sub>+H)<sup>+</sup>的计算值:900.5553;实测值:900.5550。

[0931] 酰胺S35

[0932]

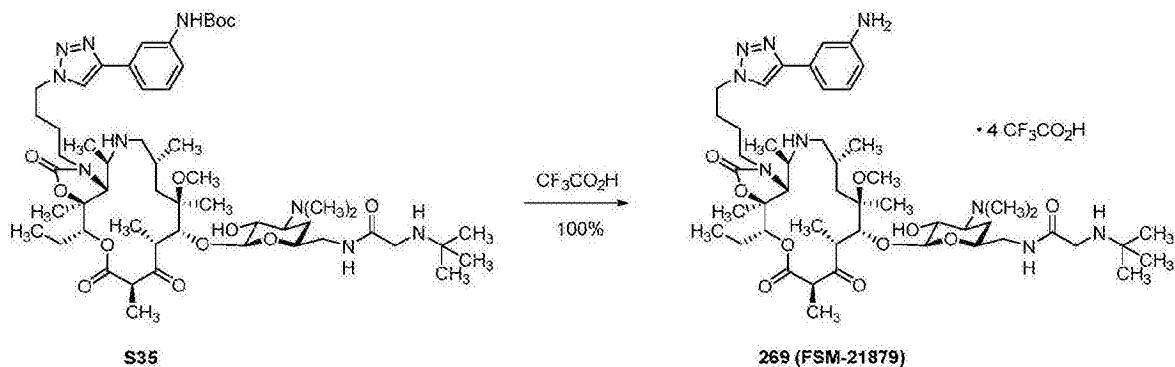


[0933] 在-50℃将2-(叔丁基氨基)乙酰氯盐酸盐 (2.5mg, 0.013mmol, 3.0当量) 添加至胺257 (5.0mg, 4.5 $\mu$ mol, 1当量) 和三乙胺 (6.2 $\mu$ L, 0.045mmol, 10当量) 在二氯甲烷 (0.2mL) 中的溶液中。将溶液经30分钟温热至-20℃且在该温度搅拌1h。添加额外2-(叔丁基氨基)乙酰氯盐酸盐 (2.5mg, 0.013mmol, 3.0当量), 且在-20℃持续搅拌。1h后,将反应混合物温热至23℃且在减压下浓缩。残余物通过柱色谱纯化 (3 $\rightarrow$ 5% 甲醇-二氯甲烷+0.3 $\rightarrow$ 0.5% 30% 氢氧化铵水溶液) 以得到产物,其为白色固体 (3.8mg, 81%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.86 (s, 1H), 7.83 (t, J=6.0Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.54-7.46 (m, 2H), 7.37 (t, J=7.9Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.96 (d, J=8.9Hz, 1H), 4.54 (d, J=3.6Hz, 1H), 4.52-4.36 (m, 3H), 3.89 (q, J=6.8Hz, 1H), 3.81-3.50 (m, 4H), 3.47-3.33 (m, 2H), 3.26 (d, J=9.1Hz, 2H), 3.24-3.13 (m, 2H), 3.10-

3.01 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.86-2.68 (m, 2H), 2.57-2.45 (m, 1H), 2.26 (s, 6H), 2.12-1.91 (m, 3H), 1.88-1.58 (m, 8H), 1.54 (s, 9H), 1.44 (s, 3H), 1.41 (d,  $J=6.9\text{Hz}$ , 3H), 1.37 (d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 3H), 1.30 (s, 3H), 1.20 (d,  $J=14.8\text{Hz}$ , 1H), 1.06 (s, 9H), 0.99 (d,  $J=6.1\text{Hz}$ , 3H), 0.94 (d,  $J=6.9\text{Hz}$ , 3H), 0.90 (t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 3H)。HRMS (ESI):  $(\text{C}_{54}\text{H}_{89}\text{N}_9\text{O}_{12}+\text{H})^+$  的计算值: 1056.6703; 实测值: 1056.6692。

[0934] FSM-21879

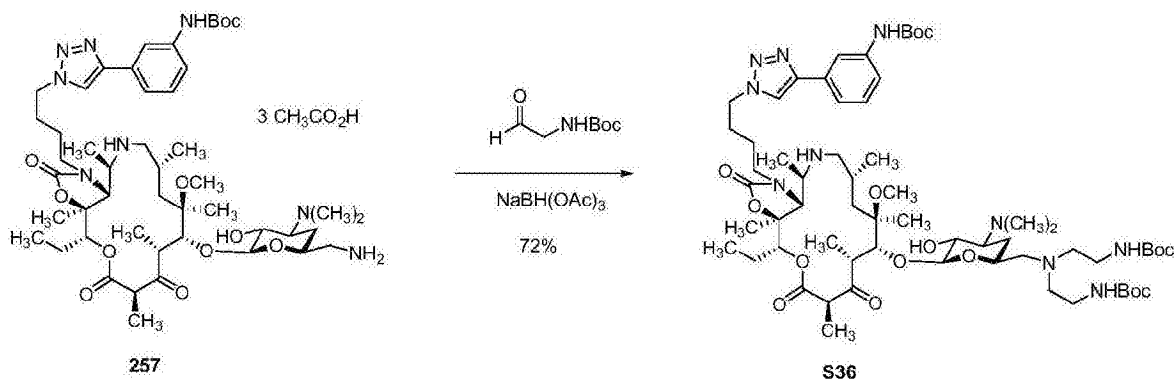
[0935]



[0936] 在23℃将酰胺S35 (3.8mg, 3.6 $\mu\text{mol}$ ) 溶于50%三氟乙酸-二氯甲烷。2h后, 该溶液在减压下浓缩以得到产物, 其为淡黄色固体 (4.5mg, 89%)。 $^1\text{H}$ NMR (500MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.38 (s, 1H), 7.63 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 2H), 7.49 (t,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.18 (d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H), 4.61-4.46 (m, 4H), 4.17 (q,  $J=6.8\text{Hz}$ , 1H), 3.86 (s, 2H), 3.85-3.73 (m, 2H), 3.71-3.37 (m, 8H), 3.10 (s, 3H), 3.05-2.98 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.74 (t,  $J=11.7\text{Hz}$ , 1H), 2.17-1.94 (m, 3H), 1.94-1.57 (m, 7H), 1.54 (s, 3H), 1.46-1.43 (m, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.39-1.29 (m, 18H), 1.09 (d,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H), 0.90 (t,  $J=7.4\text{Hz}$ , 3H)。注: C13-质子在4.87ppm被水的峰覆盖。HRMS (ESI):  $(\text{C}_{49}\text{H}_{81}\text{N}_9\text{O}_{10}+\text{H})^+$  的计算值: 956.6179; 实测值: 956.6180。

[0937] 胺S36

[0938]

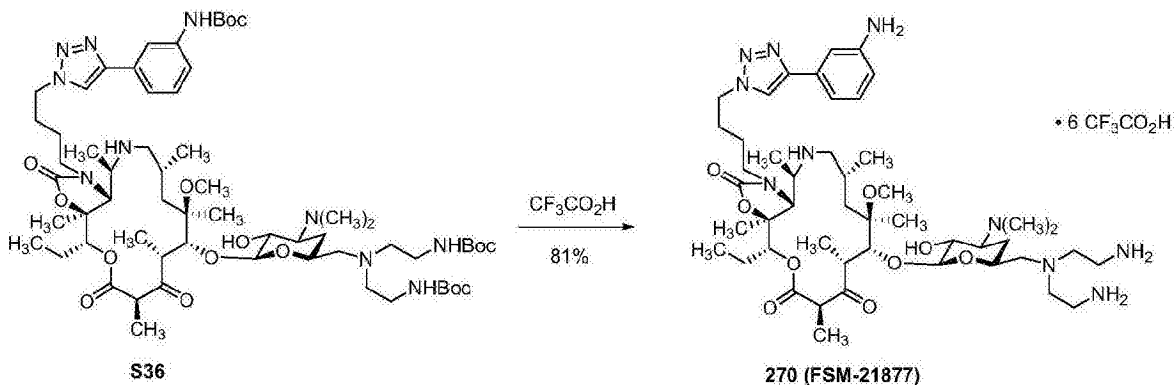


[0939] 在23℃将三乙酰氧基硼氢化钠 (5.6mg, 0.027mmol, 5.0当量) 添加至胺257 (5.0mg, 4.50 $\mu\text{mol}$ , 1当量) 和 (2-氧代乙基) 氨基甲酸叔丁酯 (4.2mg, 0.027mmol, 5.0当量) 在二氯甲烷 (0.2mL) 中的溶液中。1h后, 添加30%氢氧化铵水溶液 (0.01mL), 且混合物在减压下浓缩。残余物通过柱色谱纯化 (5%甲醇-二氯甲烷+0.5%30%氢氧化铵水溶液) 以得到产物, 其为白色固体 (4.7mg, 72%)。 $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.86 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.50 (t,  $J=8.2\text{Hz}$ , 2H), 7.36 (t,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H), 6.86 (s, 1H), 5.29 (br s, 2H), 4.97 (d,  $J=10.9\text{Hz}$ , 1H),

4.62-4.37 (m, 3H), 4.29 (d, J=7.4Hz, 1H), 4.10 (d, J=4.3Hz, 1H), 3.92 (q, J=6.8Hz, 1H), 3.84-3.52 (m, 4H), 3.41 (s, 1H), 3.32-2.99 (m, 6H), 2.91 (s, 3H), 2.81-2.72 (m, 2H), 2.72-2.57 (m, 4H), 2.56-2.42 (m, 1H), 2.31 (s, 6H), 2.09-1.92 (m, 3H), 1.86-1.56 (m, 8H), 1.54 (s, 9H), 1.49-1.32 (m, 28H), 1.27 (s, 3H), 0.99 (d, J=6.0Hz, 3H), 0.94 (d, J=6.8Hz, 3H), 0.90 (t, J=7.3Hz, 3H)。HRMS (ESI): (C<sub>62</sub>H<sub>104</sub>N<sub>10</sub>O<sub>15</sub>+H)<sup>+</sup>的计算值:1229.7755;实测值:1229.7747。

[0940] FSM-21877

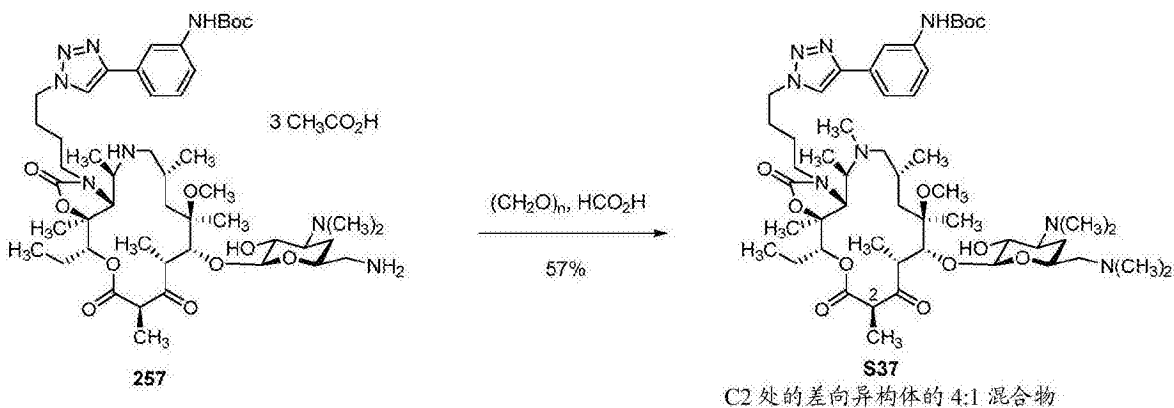
[0941]



[0942] 在23℃将胺S36 (4.7mg, 3.8μmol) 溶于50%三氟乙酸-二氯甲烷。2h后,该溶液在减压下浓缩以得到产物,其为淡黄色固体 (5.0mg, 81%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.42 (s, 1H), 7.83 (d, J=7.5Hz, 2H), 7.59 (t, J=8.1Hz, 1H), 7.32 (d, J=7.6Hz, 1H), 4.64-4.40 (m, 4H), 4.21 (q, J=6.7Hz, 1H), 4.09-3.99 (m, 1H), 3.84-3.73 (m, 1H), 3.73-3.63 (m, 1H), 3.61 (s, 1H), 3.55-3.39 (m, 3H), 3.22-3.00 (m, 10H), 3.12 (s, 3H), 2.96 (d, J=5.2Hz, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.74 (t, J=11.9Hz, 1H), 2.16-1.98 (m, 3H), 1.98-1.58 (m, 7H), 1.54 (s, 3H), 1.41-1.26 (m, 13H), 1.10 (d, J=7.0Hz, 3H), 0.90 (t, J=7.3Hz, 3H)。注:C13-质子在4.87ppm被水的峰覆盖。HRMS (ESI): (C<sub>47</sub>H<sub>80</sub>N<sub>10</sub>O<sub>9</sub>+H)<sup>+</sup>的计算值:929.6183;实测值:929.6179。

[0943] 胺S37

[0944]

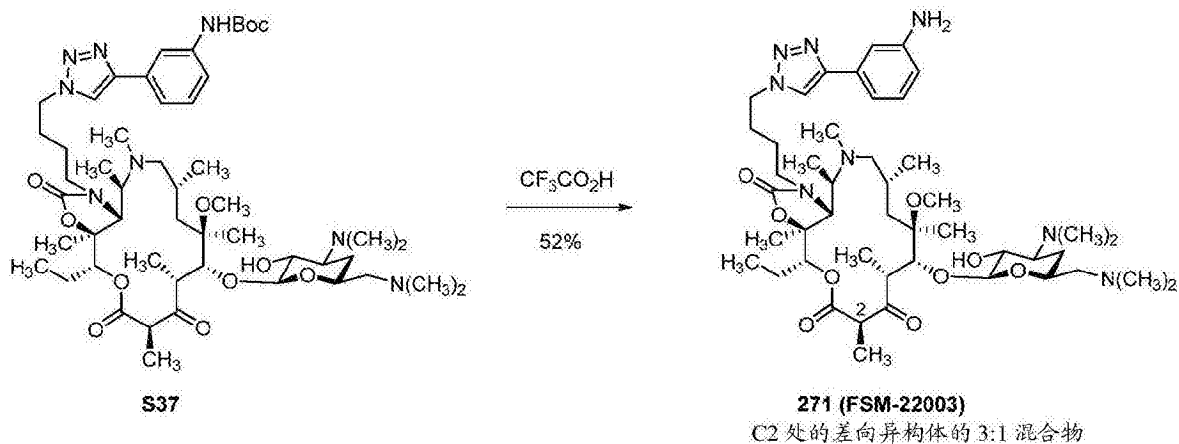


[0945] 将甲酸 (1.2μL, 3.2μmol, 6.0当量) 添加至胺257 (6.0mg, 5.3μmol, 1当量) 和多聚甲醛 (1.6mg, 5.3μmol, 10当量) 在氯仿 (无乙醇, 0.2mL) 中的悬浮液中。将混合物温热至70℃且在该温度保持1h。冷却至23℃后,混合物在减压下浓缩。残余物通过柱色谱纯化 (5%甲醇-二氯甲烷+0.5%30%氢氧化铵水溶液) 以得到产物,其为白色固体 (3.0mg, 57%)。<sup>1</sup>H NMR (C2处的4:1非对映异构体混合物, 报告主要异构体, 500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.87 (s, 1H), 7.80 (s,

1H), 7.50 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.41-7.31 (m, 2H), 6.52 (s, 1H), 4.74 (dd, J=9.8, 2.1Hz, 1H), 4.54-4.37 (m, 3H), 4.34-4.28 (m, 1H), 4.11-4.02 (m, 1H), 3.79 (d, J=10.4Hz, 1H), 3.74-3.62 (m, 1H), 3.62-3.41 (m, 1H), 3.23-3.15 (m, 1H), 3.11-2.93 (m, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.67 (d, J=13.8Hz, 1H), 2.54-2.37 (m, 3H), 2.28 (s, 12H), 2.06-1.95 (m, 2H), 1.94 (s, 3H), 1.81 (app d, J=10.7Hz, 1H), 1.76-1.58 (m, 8H), 1.57 (s, 3H), 1.53 (s, 9H), 1.35-1.30 (m, 1H), 1.28 (s, 3H), 1.20 (d, J=6.7Hz, 3H), 1.16 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.01-0.98 (m, 6H), 0.93 (t, J=7.1Hz, 3H)。HRMS (ESI): (C<sub>51</sub>H<sub>84</sub>N<sub>8</sub>O<sub>11</sub>+H)<sup>+</sup>的计算值:985.6332;实测值:985.6328。

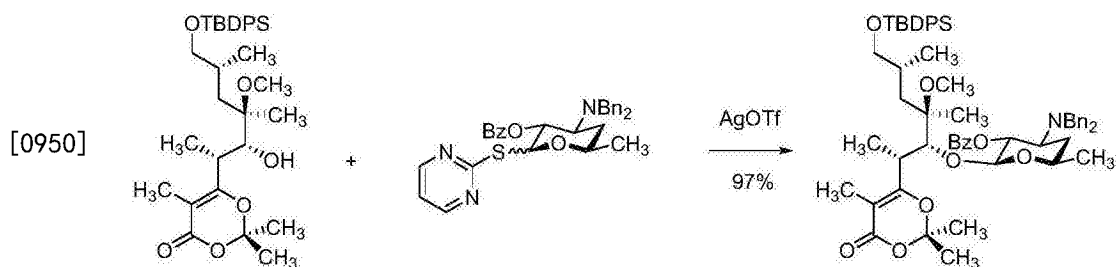
[0946] FSM-22003

[0947]



[0948] 在23℃将胺S37 (3.0mg, 3.04μmol) 溶于50%三氟乙酸-二氯甲烷。2h后,该溶液在减压下浓缩。残余物在二氯甲烷 (1mL) 和饱和碳酸氢钠水溶液 (1mL) 之间分配。水层用二氯甲烷萃取 (2×1mL)。合并的有机层用硫酸钠干燥且干燥后的溶液在减压下浓缩。残余物通过柱色谱纯化 (5%甲醇-二氯甲烷+0.5%30%氢氧化铵水溶液) 以得到产物,其为浅黄色固体 (1.4mg, 52%)。<sup>1</sup>H NMR (C2处的3:1非对映异构体混合物, 报告主要异构体, 500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.84 (s, 1H), 7.23-7.13 (m, 3H), 6.67 (d, J=6.9Hz, 1H), 4.76 (dd, J=9.7, 2.2Hz, 1H), 4.54-4.19 (m, 4H), 4.17-3.93 (m, 1H), 3.87-3.42 (m, 4H), 3.21 (dd, J=10.1, 7.2Hz, 1H), 3.14-2.94 (m, 3H), 2.87 (s, 3H), 2.69 (d, J=14.3Hz, 1H), 2.57-2.39 (m, 3H), 2.31 (s, 12H), 2.05-1.99 (m, 2H), 1.95 (s, 3H), 1.87-1.79 (m, 1H), 1.74-1.60 (m, 8H), 1.59 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.22 (d, J=6.7Hz, 3H), 1.18 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.02 (d, J=6.6Hz, 3H), 0.94 (d, J=6.2Hz, 3H), 0.90 (t, J=6.9Hz, 3H)。HRMS (ESI): (C<sub>46</sub>H<sub>76</sub>N<sub>8</sub>O<sub>9</sub>+H)<sup>+</sup>的计算值:885.5808;实测值:885.5811。

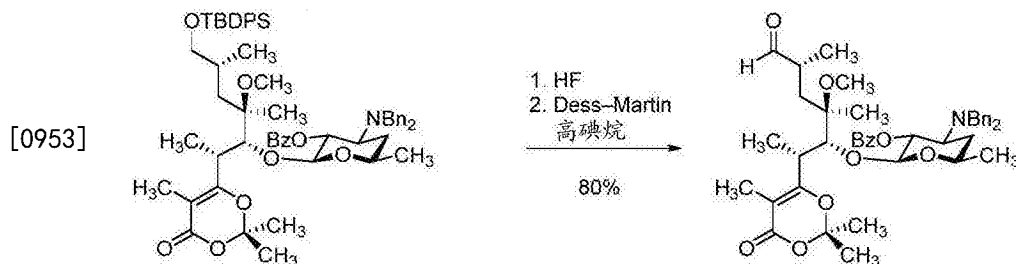
[0949] 制备具有修饰的糖的大环内酯 (在糖的C3位置修饰)



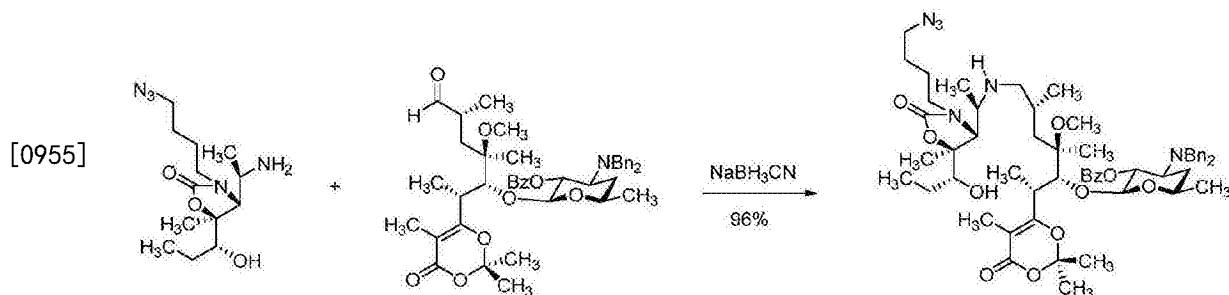
[0951] 在50-mL圆底烧瓶中,将3埃分子筛 (1.1g) 用温和的火焰在真空 (0.1mmHg) 加热而干燥。烧瓶冷却至23℃后,添加6-((2R,3R,4R,6R)-7-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-3-

羟基-4-甲氧基-4,6-二甲基庚-2-基)-2,2,5-三甲基-4H-1,3-二氧杂环己烯-4-酮 (560mg, 0.984mmol) 和苯甲酸 (2S,3R,4S,6R)-4-(二苄基氨基)-6-甲基-2-(嘧啶-2-基硫基)四氢-2H-吡喃-3-基酯 (998mg, 1.899mmol) 在二氯甲烷 (9.84mL) 中的溶液。将悬浮液冷却至 -20℃。添加三氟甲磺酸银 (759mg, 2.95mmol)。将反应混合物经30分钟温热至23℃,然后在23℃搅拌24h。添加饱和碳酸氢钠溶液 (10mL)。将混合物通过薄硅藻土垫过滤,用二氯甲烷 (10mL) 洗脱。将两相的滤液分开,且水层用二氯甲烷萃取 (2x 10mL)。合并的有机层用硫酸镁干燥,过滤,且浓缩。粗产物通过柱色谱纯化 (15→30%乙醚-己烷) 以得到产物,其为白色泡沫 (937mg, 97%)。

[0952] 在塑料瓶中将苯甲酸 (2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3R,4R,6R)-7-((叔丁基二苄基甲硅烷基)氧基)-4-甲氧基-4,6-二甲基-2-(2,2,5-三甲基-4-氧代-4H-1,3-二氧杂环己烯-6-基)庚-3-基)氧基)-4-(二苄基氨基)-6-甲基四氢-2H-吡喃-3-基酯 (939mg, 0.956mmol) 溶于MeCN (9.6mL) 且添加48%氢氟酸 (3.4mL, 96mmol)。将反应在23℃搅拌。1.5h后,将反应混合物小心添加至饱和碳酸氢钠水溶液 (50mL),且用乙酸乙酯 (3x 40mL) 萃取。合并的有机层用硫酸镁干燥,过滤,且浓缩。粗产物用柱色谱法纯化 (30→50%乙酸乙酯-己烷) 以得到伯醇 (684mg, 96%)。R<sub>f</sub>: 0.38 (50%乙酸乙酯-己烷)。

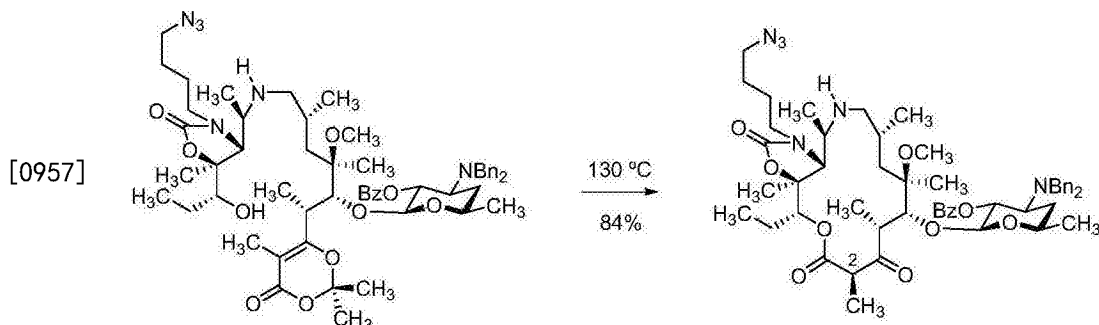


[0954] 将之前反应得到的伯醇 (684mg, 0.919mmol) 溶于二氯甲烷 (9.2mL), 且添加水 (1μL)。一次性添加Dess-Martin高碘烷 (585mg, 1.379mmol) 且将混合物在23℃搅拌。2h后,反应混合物用乙醚 (20mL) 稀释。添加饱和碳酸氢钠水溶液 (10mL)、饱和硫代硫酸钠水溶液 (10mL)。将混合物剧烈搅拌30分钟且分离层。水层用乙醚萃取 (3x 20mL)。合并的有机层用盐水洗涤,用硫酸镁干燥且浓缩。粗产物通过柱色谱纯化 (30→50%乙醚-己烷) 以得到标题化合物,其为白色泡沫 (570mg, 84%)。R<sub>f</sub>: 0.32 (50%乙酸乙酯-己烷)。

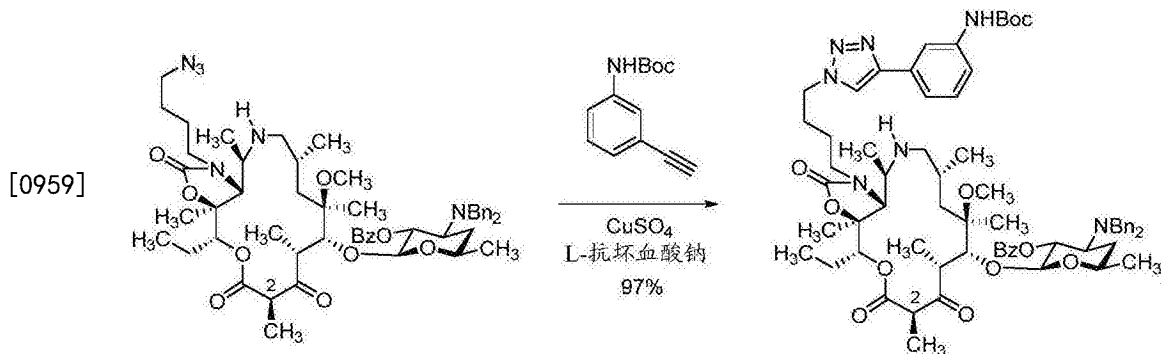


[0956] 在-20℃向 (4R,5S)-4-((R)-1-氨基乙基)-3-(4-叠氮基丁基)-5-((R)-1-羟丙基)-5-甲基噁唑烷-2-酮 (245mg, 0.817mmol) 和氰基硼氢化钠 (93mg, 1.485mmol) 在9:1CH<sub>3</sub>OH:AcOH (5.0mL) 中的溶液中添加苯甲酸 (2S,3R,4S,6R)-4-(二苄基氨基)-2-(((2R,3R,4R,6R)-4-甲氧基-4,6-二甲基-7-氧代-2-(2,2,5-三甲基-4-氧代-4H-1,3-二氧杂环己烯-6-基)庚-3-基)氧基)-6-甲基四氢-2H-吡喃-3-基酯 (551mg, 0.743mmol) 在9:1CH<sub>3</sub>OH:AcOH (2.4mL) 中的溶液。将混合物经30分钟温热至-10℃。1h后,将反应混合物直接浓缩。残

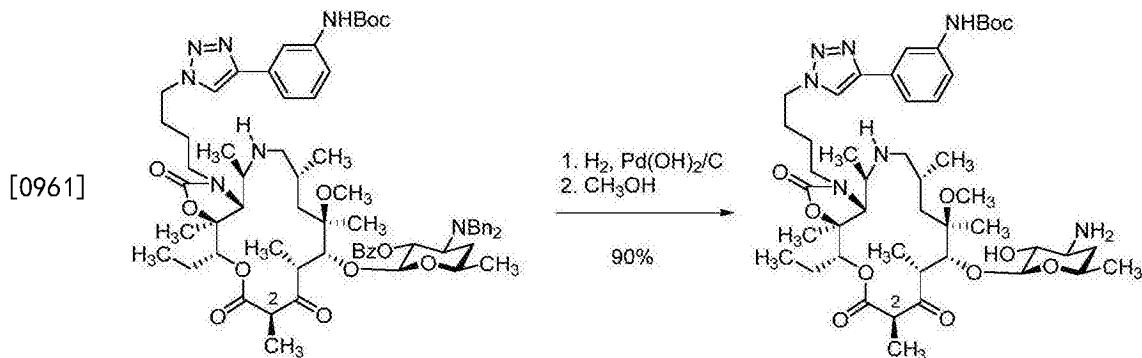
余物用二氯甲烷(20mL)和饱和碳酸氢钠水溶液(10mL)稀释。水层用二氯甲烷萃取(3x 10mL)。合并的有机层用盐水洗涤,用硫酸镁干燥且浓缩。粗产物用柱色谱法纯化(30→50% 乙酸乙酯-己烷)以得到产物,其为白色泡沫(729mg, 96%)。R<sub>f</sub>:0.29 (50% 乙酸乙酯-己烷)。



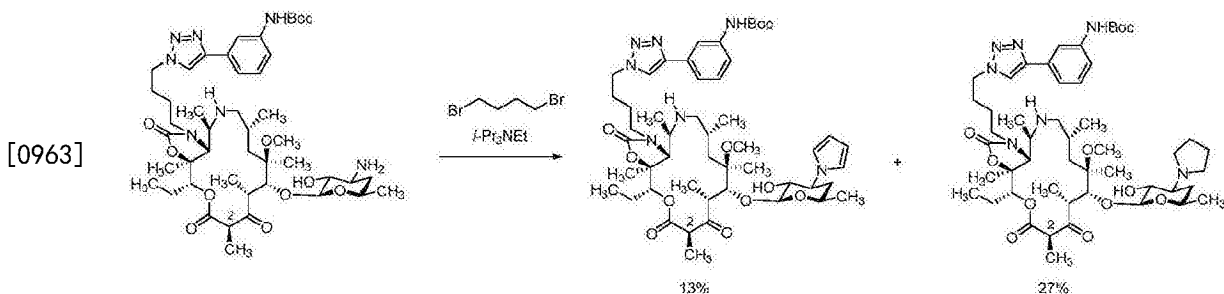
[0958] 将苯甲酸(2S, 3R, 4S, 6R)-2-(((2R, 3R, 4R, 6R)-7-(((R)-1-((4R, 5S)-3-(4-叠氮基丁基)-5-((R)-1-羟丙基)-5-甲基-2-氧代噁唑烷-4-基)乙基)氨基)-4-甲氧基-4,6-二甲基-2-(2,2,5-三甲基-4-氧代-4H-1,3-二氧杂环己烯-6-基)庚-3-基)氧基)-4-(二苄基氨基)-6-甲基四氢-2H-吡喃-3-基酯(729mg, 0.711mmol)与苯共沸(2次)且溶于氯苯(711mL)。该烧瓶装配有回流冷凝器。氩气流鼓泡通过该溶液30分钟。然后将溶液加热至回流(130 °C, 浴温150 °C)。16h后,将烧瓶及其内容物冷却至23 °C,然后将溶液浓缩。残余物通过柱色谱纯化(20→40% 乙酸乙酯-己烷)以得到产物,其为白色泡沫(580mg, 84%)。



[0960] 将(3-乙炔基苯基)氨基甲酸叔丁酯(381mg, 1.752mmol)添加至大环叠氮化物(565mg, 0.584mmol)在1:1t-BuOH:水(11.7mL)中的溶液中。相继添加抗坏血酸钠(23.14mg, 0.117mmol)和硫酸铜(II)(4.66mg, 0.029mmol)。将混合物在23 °C搅拌16h,然后用饱和碳酸氢钠水溶液(20mL)稀释。所得两相混合物用二氯甲烷萃取(3x 20mL)。合并的有机层用硫酸镁干燥且浓缩。残余物通过柱色谱纯化(50→70% 乙酸乙酯-己烷)以得到产物,其为白色泡沫(674mg, 97%)。R<sub>f</sub>(乙酸乙酯/己烷=1/1):0.10。

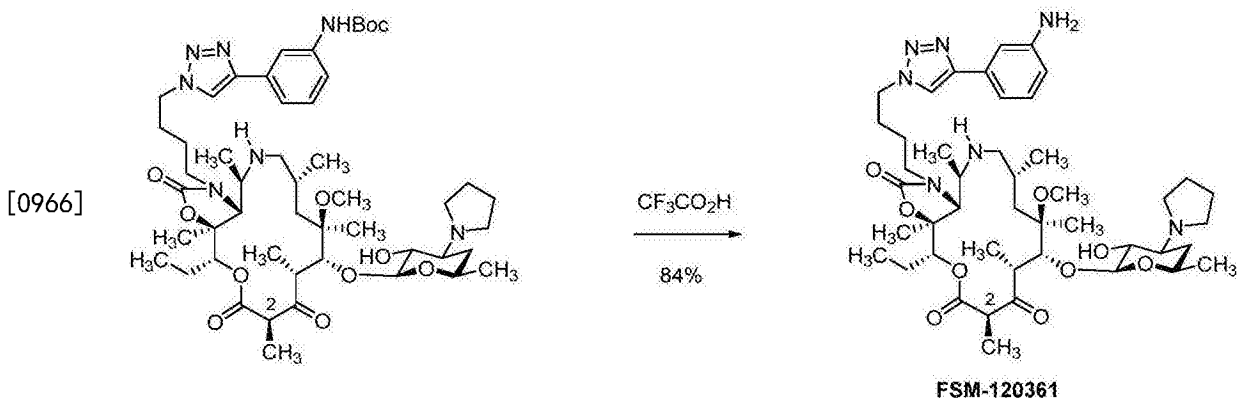


[0962] 在250-mL烧瓶中将二苄基胺大环(674mg, 0.569mmol)溶于甲醇(114mL)。将烧瓶抽成真空(0.1mmHg)且用氩气吹洗(2次)。添加氢氧化钡碳(40.0mg, 0.285mmol)。烧瓶抽成真空(0.1mmHg)且用氢气吹洗。将浆液在60°C在氢气氛(三层气囊)搅拌。48h后,将混合物冷却至23°C且通过硅藻土垫过滤。将滤液浓缩。粗产物包含所述产物和2'-甲酰基化产物的混合物。将残余物溶于甲醇(100mL),且将溶液在60°C加热。24h后,将溶液浓缩,且残余物通过柱色谱纯化(5→15%甲醇-二氯甲烷+0.5%30%氢氧化铵水溶液)以得到产物,其为白色泡沫(453mg, 90%)。R<sub>f</sub>(10%甲醇-二氯甲烷+0.5%30%氢氧化铵水溶液):0.44。



[0964] 向(3-(1-(4-((3aR, 4R, 7R, 9R, 10R, 11R, 13R, 16R, 16aS)-10-(((2S, 3R, 4S, 6R)-4-氨基-3-羟基-6-甲基四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-16-乙基-9-甲氧基-4, 7, 9, 11, 13, 16a-六甲基-2, 12, 14-三氧代十四氢噁唑并[5, 4-c][1]氧杂[6]氮杂环十五碳七烯(azacyclopentadecin)-3(2H)-基)丁基)-1H-1, 2, 3-三唑-4-基)苯基)氨基甲酸叔丁基酯(27.0mg, 0.016mmol)在MeCN(162μl)中的溶液中添加Hunig碱(8.5μL, 0.049mmol)和1, 4-二溴丁烷(2.1μL, 0.018mmol)。将溶液温热至50°C。4h后,添加额外部分的Hunig碱(56.0uL, 0.16mmol)和1, 4-二溴丁烷(10.7uL, 0.054mmol)。将混合物温热至70°C。再过24h后,将反应溶液冷却至23°C且浓缩。粗产物通过制备TLC纯化(5%甲醇-二氯甲烷+0.5%30%氢氧化铵水溶液)以得到所述吡咯产物(较高R<sub>f</sub>, 2.0mg, 13%)和吡咯烷产物(较低R<sub>f</sub>, 4.1mg, 27%)。

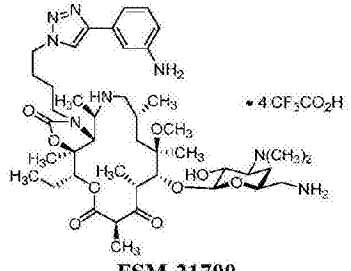
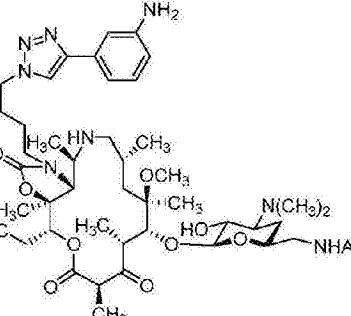
[0965] FSM-120361



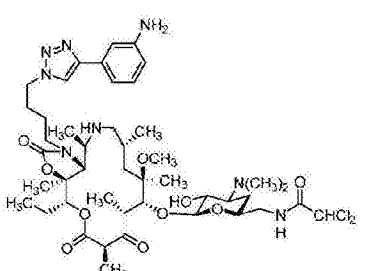
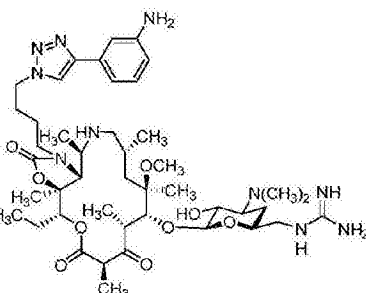
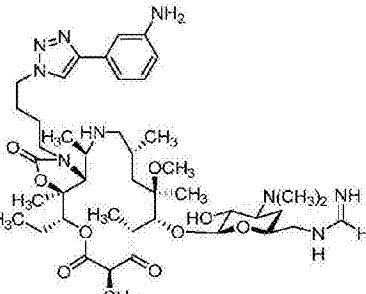
[0967] 在23°C将三氟乙酸(0.1mL)添加至(3-(1-(4-((3aR, 4R, 7R, 9R, 10R, 11R, 13R, 16R, 16aS)-16-乙基-10-(((2S, 3R, 4S, 6R)-3-羟基-6-甲基-4-(吡咯烷-1-基)四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-9-甲氧基-4, 7, 9, 11, 13, 16a-六甲基-2, 12, 14-三氧代十四氢噁唑并[5, 4-c][1]氧杂[6]氮杂环十五碳七烯-3(2H)-基)丁基)-1H-1, 2, 3-三唑-4-基)苯基)氨基甲酸叔丁基酯(4.1mg, 4.30μmol)在二氯甲烷(0.1mL)中的溶液中。混合物在23°C静置1h,然后浓缩以得到FSM-120361,其为黄色固体(4.3mg, 84%)。

[0968] 表E1. 示例性大环内酯

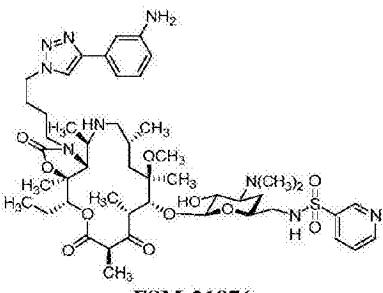
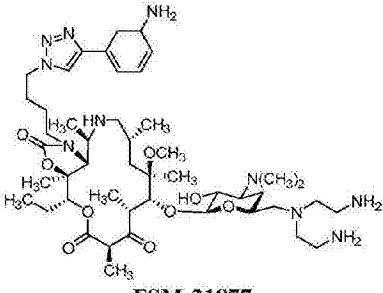
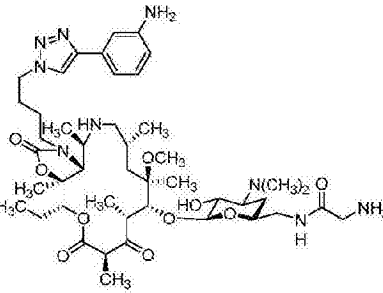
[0969]

化合物和 ID	<sup>1</sup> H NMR 数据	MS 数据
 <p style="text-align: center;"><b>FSM-21700</b></p>	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.43 (s, 1H), 7.84 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.60 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.94 (dd, J = 10.6, 1.9 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.61 – 4.45 (m, 3H), 4.18 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 4.01 (dd, J = 10.3, 8.6 Hz, 1H), 3.80 (dt, J = 15.2, 7.8 Hz, 1H), 3.67 (q, J = 6.1 Hz, 1H), 3.63 (s, 1H), 3.60 – 3.52 (m, 2H), 3.44 (dd, J = 11.9, 3.1 Hz, 1H), 3.23 (dd, J = 13.4, 8.1 Hz, 1H), 3.19 (s, 3H), 3.17 – 3.00 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.77 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 2.25 – 1.97 (m, 3H), 1.97 – 1.59 (m, 8H), 1.55 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.38 (d, J = 7.6 Hz, 3H), 1.35 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.33 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 1.29 – 1.25 (m, 1H), 1.10 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.91 (t, J = 7.7 Hz, 3H).	HRMS (ESD): (C <sub>43</sub> H <sub>70</sub> N <sub>8</sub> O <sub>9</sub> + H) <sup>+</sup> 的计算值: 843.5339; 实测值: 843.5353.
 <p style="text-align: center;"><b>FSM-21795</b></p>	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.81 (s, 1H), 7.25 – 7.06 (m, 3H), 6.73 – 6.62 (m, 1H), 5.98 – 5.86 (m, 1H), 5.33 – 5.25 (m, 1H), 5.25 – 5.14 (m, 1H), 5.05 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.97 (dd, J = 10.8, 1.8 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 10.1 Hz, 2H), 4.52 (t, J = 4.1 Hz, 1H), 4.50 – 4.42 (m, 2H), 4.40 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 3.89 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.78 – 3.58 (m, 3H), 3.46 (dd, J = 8.9, 4.7 Hz, 1H), 3.42 (s, 1H), 3.37 – 3.28 (m, 1H), 3.21 (dd, J = 10.1, 7.5 Hz, 1H), 3.11 – 2.98 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.77 (dt, J = 9.8, 4.3 Hz, 2H), 2.60 – 2.45 (m, 1H), 2.28 (s, 6H), 2.13 – 1.83 (m, 4H), 1.83 – 1.51 (m, 7H), 1.44 (s, 3H), 1.41 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.38 (d, J = 7.8 Hz, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.19 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 0.99 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 0.94 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.89 (t, J = 7.4 Hz, 3H).	HRMS (ESD): (C <sub>47</sub> H <sub>74</sub> N <sub>8</sub> O <sub>11</sub> + H) <sup>+</sup> 的计算值: 927.5550; 实测值: 927.5557.

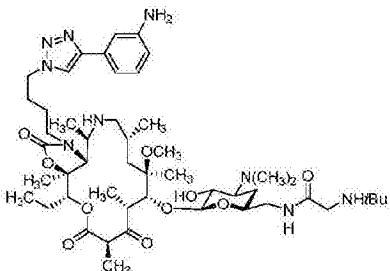
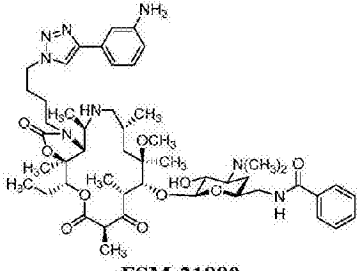
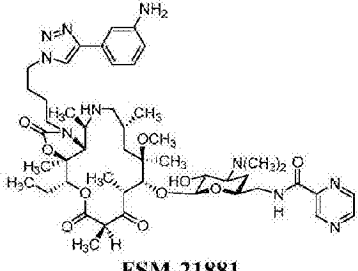
[0970]

化合物和 ID	<sup>1</sup> H NMR 数据	MS 数据
 <p style="text-align: center;"><b>FSM-21842</b></p>	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.41 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.94 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.60 – 4.44 (m, 3H), 4.15 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.92 – 3.76 (m, 2H), 3.68 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 3.63 (s, 1H), 3.60 – 3.38 (m, 5H), 3.15 (s, 3H), 3.12 – 2.95 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.14 – 1.96 (m, 4H), 1.96 – 1.58 (m, 7H), 1.54 (s, 3H), 1.51 – 1.44 (m, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.38 – 1.27 (m, 12H), 1.10 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.92 (t, J = 7.3 Hz, 3H).	HRMS (ESI): (C <sub>45</sub> H <sub>70</sub> N <sub>8</sub> O <sub>10</sub> + H) <sup>+</sup> 的计算值: 953.4665; 实测值: 953.4674.
 <p style="text-align: center;"><b>FSM-21843</b></p>	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.42 (s, 1H), 7.80 – 7.59 (m, 2H), 7.53 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.29 – 7.17 (m, 1H), 4.53 (ddd, J = 18.7, 13.2, 5.0 Hz, 3H), 4.39 – 4.23 (m, 2H), 4.16 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 3.93 – 3.72 (m, 2H), 3.66 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 3.61 (s, 1H), 3.58 – 3.39 (m, 4H), 3.13 (s, 3H), 3.02 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.74 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 2.21 – 1.91 (m, 4H), 1.91 – 1.56 (m, 7H), 1.54 (s, 3H), 1.51 – 1.43 (m, 1H), 1.41 (s, 3H), 1.39 – 1.17 (m, 9H), 1.09 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.90 (t, J = 6.7 Hz, 3H)。注: 在 CD <sub>3</sub> OD 中 C13-H 质子被水的峰覆盖。	HRMS (ESI): (C <sub>44</sub> H <sub>72</sub> N <sub>10</sub> O <sub>9</sub> + H) <sup>+</sup> 的计算值: 885.5557; 实测值: 885.5562.
 <p style="text-align: center;"><b>FSM-21861</b></p>	该化合物以 C2-差向异构体的 1:1 混合物存在。峰如所观察到的报告。 <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.44 (s, 1H), 8.02 (d, J = 22.2 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 7.60 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.63 – 4.41 (m, 3H), 4.17 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 3.99 (s, 1H), 3.92 – 3.72 (m, 2H), 3.72 – 3.48 (m, 5H), 3.47 – 3.38 (m, 1H), 3.22 (dd, J = 20.9, 13.5 Hz, 1H), 3.13 (d, J = 3.1 Hz, 3H), 2.90 (d, J = 21.9 Hz, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.77 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 2.12 (dd, J = 55.4, 27.5 Hz, 3H), 1.92 – 1.58 (m, 8H), 1.54 (s, 3H), 1.47 – 1.43 (m, 1H), 1.44 – 1.32 (m, 9H), 1.30 (s, 3H), 1.09 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.95 – 0.85 (m, 3H)。注: 在 CD <sub>3</sub> OD 中 C13-H 质子被水的峰覆盖。	HRMS (ESI): (C <sub>44</sub> H <sub>71</sub> N <sub>9</sub> O <sub>9</sub> + H) <sup>+</sup> 的计算值: 870.5448; 实测值: 870.5447.

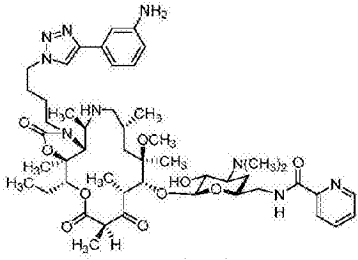
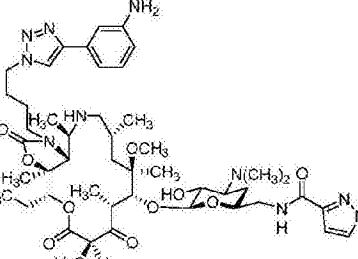
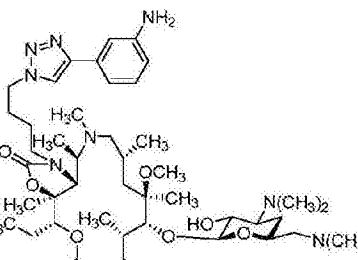
[0971]

化合物和 ID	<sup>1</sup> H NMR 数据	MS 数据
 <p style="text-align: center;"><b>FSM-21876</b></p>	<p>该化合物以 C2-差向异构体的 4:1 混合物存在。报告主要差向异构体。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 9.04 (s, 1H), 8.81 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.31 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.73 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 8.0, 4.9 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.93 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.64–4.48 (m, 4H), 4.21–4.11 (m, 1H), 3.88–3.78 (m, 1H), 3.69–3.64 (m, 1H), 3.63 (s, 1H), 3.52 (s, 1H), 3.47 (dd, J = 22.6, 10.6 Hz, 2H), 3.28–3.17 (m, 3H), 3.15 (s, 3H), 3.09–2.96 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 2.75 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 2.15–1.94 (m, 3H), 1.94–1.58 (m, 8H), 1.54 (s, 3H), 1.42 (d, J = 9.7 Hz, 3H), 1.41–1.37 (m, 1H), 1.37–1.26 (m, 9H), 1.11 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 0.92 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。</p>	<p>HRMS (ESI): (C<sub>48</sub>H<sub>73</sub>N<sub>9</sub>O<sub>11</sub> S + H)<sup>+</sup> 的计算值: 984.5223; 实测值: 984.5216。</p>
 <p style="text-align: center;"><b>FSM-21877</b></p>	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.42 (s, 1H), 7.83 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.59 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.64–4.42 (m, 5H), 4.21 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.08–3.98 (m, 2H), 3.79 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 3.67 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 3.61 (s, 1H), 3.55–3.37 (m, 4H), 3.22–3.13 (m, 6H), 3.11 (s, 3H), 2.96 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.74 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 2.03 (dd, J = 23.3, 15.7 Hz, 3H), 1.79 (ddd, J = 94.7, 38.7, 13.2 Hz, 8H), 1.54 (s, 3H), 1.46–1.40 (m, 1H), 1.43–1.26 (m, 12H), 1.10 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.90 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。 注: 在 CD<sub>3</sub>OD 中 C13-H 质子被水的峰覆盖。</p>	<p>HRMS (ESI): (C<sub>47</sub>H<sub>80</sub>N<sub>10</sub>O<sub>9</sub> + H)<sup>+</sup> 的计算值: 929.6183; 实测值: 929.6179。</p>
 <p style="text-align: center;"><b>FSM-21878</b></p>	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.41 (s, 1H), 7.77–7.72 (m, 1H), 7.54 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.62–4.44 (m, 4H), 4.16 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 3.86–3.75 (m, 4H), 3.65 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 3.62–3.38 (m, 6H), 3.09 (s, 3H), 3.06–2.97 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.74 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 2.20–1.95 (m, 3H), 1.95–1.56 (m, 8H), 1.53 (s, 3H), 1.44–1.42 (m, 1H), 1.41 (s, 3H), 1.38–1.25 (m, 9H), 1.09 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.90 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。 注: 在 CD<sub>3</sub>OD 中 C13-H 质子被水的峰覆盖。</p>	<p>HRMS (ESI): (C<sub>45</sub>H<sub>73</sub>N<sub>9</sub>O<sub>10</sub> + H)<sup>+</sup> 的计算值: 900.5553; 实测值: 900.5555。</p>

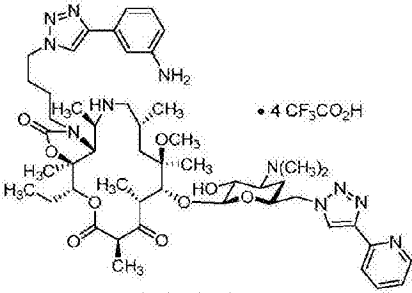
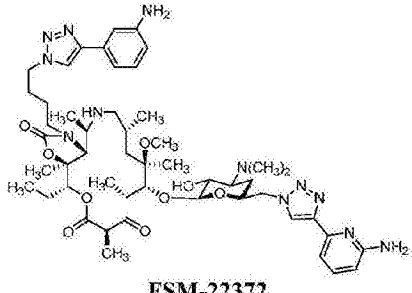
[0972]

化合物和 ID	<sup>1</sup> H NMR 数据	MS 数据
 <p style="text-align: center;"><b>FSM-21879</b></p>	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.40 (s, 1H), 7.74–7.67 (m, 2H), 7.53 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.62–4.46 (m, 4H), 4.17 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.85–3.73 (m, 2H), 3.65 (q, J = 6.2 Hz, 1H), 3.63–3.35 (m, 6H), 3.20–3.13 (m, 1H), 3.11 (s, 3H), 3.07–3.00 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.74 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 2.22–1.94 (m, 4H), 1.94–1.57 (m, 8H), 1.54 (s, 3H), 1.44–1.29 (m, 21H), 1.09 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.90 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。注：在 CD <sub>3</sub> OD 中 C13-H 质子被水的峰覆盖。	HRMS (ESI): (C <sub>49</sub> H <sub>81</sub> N <sub>9</sub> O <sub>10</sub> + H) <sup>+</sup> 的计算值: 956.6179; 实测值: 956.6180。
 <p style="text-align: center;"><b>FSM-21880</b></p>	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.44 (s, 1H), 7.92–7.80 (m, 4H), 7.63–7.55 (m, 1H), 7.46 (dt, J = 28.6, 7.4 Hz, 3H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.92 (dd, J = 10.7, 2.0 Hz, 1H), 4.60–4.45 (m, 4H), 4.16 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 3.97 (s, 1H), 3.82 (ddd, J = 21.9, 14.1, 7.9 Hz, 2H), 3.68–3.61 (m, 1H), 3.61–3.37 (m, 5H), 3.08–2.98 (m, 1H), 2.95–2.77 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.22–1.54 (m, 12H), 1.53 (s, 3H), 1.38–1.27 (m, 12H), 1.08 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.93 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。	HRMS (ESI): (C <sub>50</sub> H <sub>74</sub> N <sub>8</sub> O <sub>11</sub> + H) <sup>+</sup> 的计算值: 947.5601; 实测值: 947.5595。
 <p style="text-align: center;"><b>FSM-21881</b></p>	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 9.28 (s, 1H), 8.81 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.91–7.80 (m, 2H), 7.59 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.60–4.45 (m, 4H), 4.46 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.09 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 3.97 (s, 1H), 3.90–3.60 (m, 4H), 3.58 (s, 1H), 3.57–3.35 (m, 3H), 3.15–3.03 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.94–2.90 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.74 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 2.23–1.96 (m, 3H), 1.94–1.55 (m, 8H), 1.53 (d, J = 9.3 Hz, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.40–1.25 (m, 6H), 1.20 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.09 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.90 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。注：在 CD <sub>3</sub> OD 中 C13-H 质子被水的峰覆盖。	HRMS (ESI): (C <sub>48</sub> H <sub>72</sub> N <sub>10</sub> O <sub>10</sub> + H) <sup>+</sup> 的计算值: 949.5506; 实测值: 949.5499。

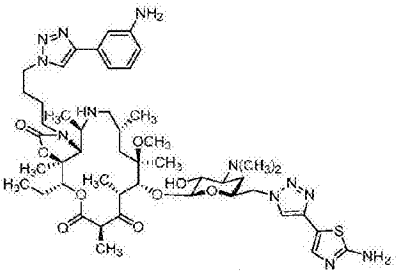
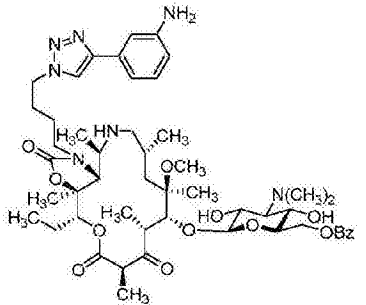
[0973]

化合物和 ID	<sup>1</sup> H NMR 数据	MS 数据
 <p style="text-align: center;"><b>FSM-21887</b></p>	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.61 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.13 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.94 (td, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.72 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.59 – 7.49 (m, 2H), 7.24 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.92 (dd, J = 10.7, 2.2 Hz, 1H), 4.61 – 4.48 (m, 4H), 4.12 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 3.97 (s, 1H), 3.83 – 3.61 (m, 4H), 3.60 (s, 1H), 3.58 – 3.35 (m, 3H), 3.15 – 3.01 (m, 1H), 3.01 – 2.96 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.92 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.74 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 2.26 – 1.94 (m, 3H), 1.94 – 1.57 (m, 8H), 1.53 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.37 – 1.35 (m, 1H), 1.35 – 1.24 (m, 9H), 1.09 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.91 (t, J = 7.4 Hz, 3H).	HRMS (ESI): (C <sub>49</sub> H <sub>73</sub> N <sub>9</sub> O <sub>10</sub> + H) <sup>+</sup> 的计算值: 948.5553; 实测值: 948.5537.
 <p style="text-align: center;"><b>FSM-21888</b></p>	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.40 (s, 1H), 7.76 – 7.70 (m, 2H), 7.66 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.65 – 4.47 (m, 4H), 4.11 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 3.94 (s, 1H), 3.86 – 3.59 (m, 3H), 3.57 (s, 1H), 3.57 – 3.38 (m, 3H), 3.09 – 2.94 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.73 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 2.19 – 1.55 (m, 11H), 1.52 (s, 3H), 1.41 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 1.36 (s, 3H), 1.34 – 1.22 (m, 9H), 1.08 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.91 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。注: 在 CD <sub>3</sub> OD 中 C13-H 质子被水的峰覆盖。	HRMS (ESI): (C <sub>47</sub> H <sub>72</sub> N <sub>10</sub> O <sub>10</sub> + H) <sup>+</sup> 的计算值: 937.5506; 实测值: 937.5500.
 <p style="text-align: center;"><b>FSM-22003</b></p>	该化合物以 C2-差向异构体的 3:1 混合物存在。报告主要差向异构体。 <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.84 (s, 1H), 7.23 – 7.13 (m, 3H), 6.67 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.76 (dd, J = 9.7, 2.2 Hz, 1H), 4.54 – 4.41 (m, 3H), 4.33 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 4.05 (dd, J = 14.2, 8.1 Hz, 1H), 3.81 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.77 – 3.65 (m, 2H), 3.59 (s, 1H), 3.55 (s, 1H), 3.25 – 3.18 (m, 1H), 3.15 – 2.96 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.58 – 2.39 (m, 3H), 2.31 (s, 12H), 2.02 (t, J = 10.3 Hz, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.89 – 1.72 (m, 4H), 1.70 – 1.60 (m, 4H), 1.59 (s, 3H), 1.37 – 1.32 (m, 1H), 1.30 (s, 3H), 1.22 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.18 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.03 – 0.93 (m, 6H), 0.90 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。	HRMS (ESI): (C <sub>46</sub> H <sub>76</sub> N <sub>8</sub> O <sub>9</sub> + H) <sup>+</sup> 的计算值: 885.5808; 实测值: 885.5811.

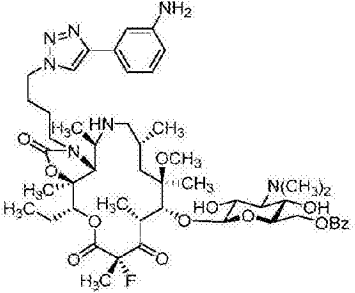
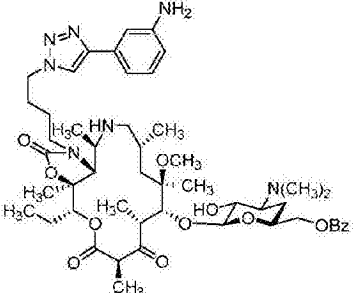
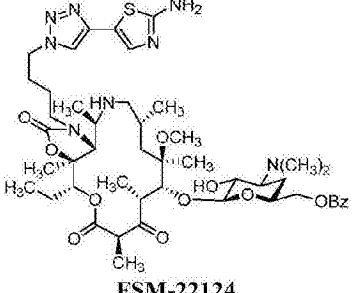
[0974]

化合物和 ID	<sup>1</sup> H NMR 数据	MS 数据
 <p style="text-align: center;"><b>FSM-22366</b></p>	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.82 (s, 1H), 8.67 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.24 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 8.14 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.99 – 7.93 (m, 1H), 7.93 – 7.86 (m, 1H), 7.62 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.58 – 7.50 (m, 1H), 7.40 – 7.35 (m, 1H), 4.89 – 4.74 (m, 3H), 4.62 – 4.51 (m, 2H), 4.39 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.30 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 4.05 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 3.84 – 3.70 (m, 1H), 3.66 – 3.54 (m, 2H), 3.50 (s, 1H), 3.42 – 3.35 (m, 1H), 3.11 – 2.98 (m, 1H), 2.96 (br s, 3H), 2.86 (br s, 3H), 2.85 – 2.82 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.69 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 2.34 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 2.08 – 1.93 (m, 3H), 1.91 – 1.51 (m, 7H), 1.49 (s, 3H), 1.32 – 1.29 (m, 4H), 1.25 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.16 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.06 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.87 (t, J = 7.4 Hz, 3H).	HRMS (ESI): (C <sub>50</sub> H <sub>73</sub> N <sub>11</sub> O <sub>9</sub> + H) <sup>+</sup> 的计算值: 972.5665; 实测值: 972.5666.
 <p style="text-align: center;"><b>FSM-22372</b></p>	该化合物以 C2-差向异构体的 5:1 混合物存在。报告主要差向异构体。 <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.98 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.97 – 7.90 (m, 1H), 7.78 – 7.64 (m, 2H), 7.51 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.87 – 4.69 (m, 3H), 4.63 – 4.41 (m, 2H), 4.37 (s, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.15 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 4.10 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.82 – 3.70 (m, 1H), 3.70 – 3.52 (m, 2H), 3.50 (s, 1H), 3.48 – 3.37 (m, 1H), 3.14 – 3.07 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.69 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 2.32 (dd, J = 22.6, 9.9 Hz, 1H), 2.13 – 1.93 (m, 3H), 1.93 – 1.55 (m, 7H), 1.51 (s, 3H), 1.39 – 1.33 (m, 1H), 1.33 – 1.21 (m, 12H), 1.06 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.88 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。注: 在 CD <sub>3</sub> OD 中 C13-H 质子被水的峰覆盖。	HRMS (ESI): (C <sub>50</sub> H <sub>74</sub> N <sub>12</sub> O <sub>9</sub> + H) <sup>+</sup> 的计算值: 987.5774 实测值: 987.5772.

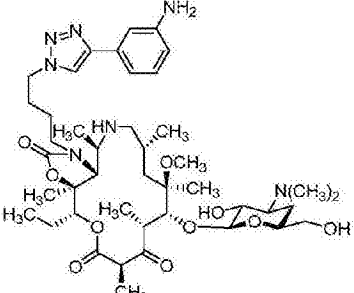
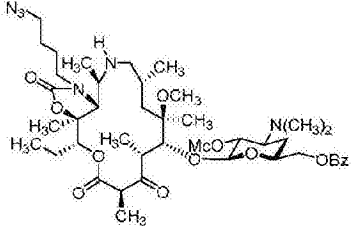
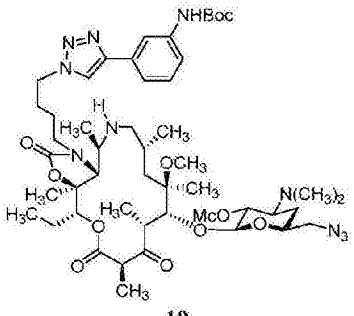
[0975]

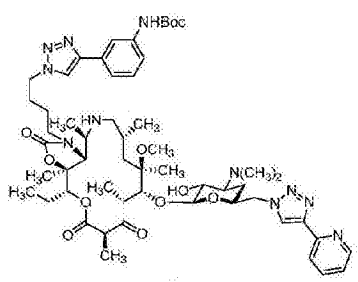
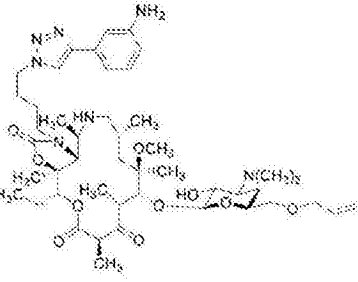
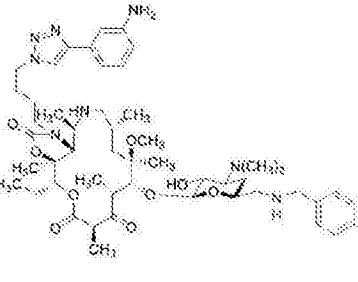
化合物和 ID	<sup>1</sup> H NMR 数据	MS 数据
 <p style="text-align: center;"><b>FSM-22373</b></p>	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.55 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.86 (dd, J = 13.0, 4.9 Hz, 2H), 7.66–7.49 (m, 2H), 7.33 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 4.87 (dd, J = 10.8, 2.2 Hz, 1H), 4.81–4.70 (m, 2H), 4.63–4.52 (m, 2H), 4.38 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.12 (dd, J = 12.2, 5.1 Hz, 2H), 3.86–3.70 (m, 1H), 3.64 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 3.60–3.46 (m, 2H), 3.46–3.37 (m, 1H), 3.14–3.02 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.92 (s, 3H), 2.90–2.88 (m, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.70 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 2.32 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 2.14–1.94 (m, 2H), 1.94–1.61 (m, 8H), 1.51 (s, 3H), 1.45–1.36 (m, 1H), 1.32 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.31–1.24 (m, 6H), 1.23 (d, J = 5.0 Hz, 3H), 1.06 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.88 (t, J = 7.4 Hz, 3H).	HRMS (ESI): (C <sub>48</sub> H <sub>77</sub> N <sub>12</sub> O <sub>9</sub> S + H) <sup>+</sup> 的计算值: 993.5339; 实测值: 993.5345.
 <p style="text-align: center;"><b>FSM-21797</b></p>	该化合物以 C2-差向异构体的 2:1 混合物存在。质子如所观察到的报告。 <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.06 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 8.03 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.83 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.61–7.52 (m, 2H), 7.44 (dt, J = 22.5, 8.0 Hz, 4H), 7.26–7.12 (m, 6H), 6.68–6.61 (m, 2H), 4.94–4.77 (m, 2H), 4.72–4.52 (m, 2H), 4.52–4.35 (m, 6H), 4.27–4.14 (m, 2H), 4.14–3.51 (m, 12H), 3.23 (s, 2H), 3.09 (t, J = 39.7 Hz, 2H), 2.78 (dd, J = 21.3, 15.0 Hz, 2H), 2.74–2.53 (m, 4H), 2.52 (s, 6H), 2.51 (s, 6H), 2.08–1.82 (m, 8H), 1.82–1.50 (m, 8H), 1.50–1.41 (m, 6H), 1.38 (s, 6H), 1.32–1.29 (m, 2H), 1.29–1.23 (m, 6H), 1.21 (s, 1H), 1.20 (s, 1H), 1.02 (d, J = 3.2 Hz, 3H), 1.01 (d, J = 3.4 Hz, 3H), 0.96 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.94 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.86 (t, J = 5.6 Hz, 6H).	HRMS (ESI): (C <sub>50</sub> H <sub>73</sub> N <sub>7</sub> O <sub>12</sub> + H) <sup>+</sup> 的计算值: 964.5390; 实测值: 964.5407.

[0976]

化合物和 ID	<sup>1</sup> H NMR 数据	MS 数据
 <p style="text-align: center;"><b>FSM-21798</b></p>	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.08 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.25–7.09 (m, 3H), 6.65 (dd, J = 7.4, 2.2 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.86 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.69 (dd, J = 12.0, 7.4 Hz, 1H), 4.46 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 4.39 (dd, J = 11.9, 4.1 Hz, 1H), 4.28–4.22 (m, 1H), 4.14 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.06 (s, 1H), 3.90 (dd, J = 10.0, 6.7 Hz, 1H), 3.82–3.73 (m, 2H), 3.64 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.04 (s, 1H), 2.93–2.85 (m, 2H), 2.68–2.59 (m, 2H), 2.55 (s, 6H), 2.12–1.77 (m, 5H), 1.71 (d, J = 21.5 Hz, 3H), 1.68–1.53 (m, 5H), 1.48 (s, 3H), 1.43 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 1.37 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.30–1.21 (m, 1H), 0.95 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 0.90 (t, J = 7.3 Hz, 3H).	HRMS (ESI): (C <sub>50</sub> H <sub>72</sub> FN <sub>7</sub> O <sub>12</sub> + H) <sup>+</sup> 的计算值: 982.5296; 实测值: 982.5294.
 <p style="text-align: center;"><b>FSM-22111</b></p>	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.10–8.06 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.54–7.48 (m, 1H), 7.40 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.25–7.13 (m, 3H), 6.69–6.63 (m, 1H), 4.95 (dd, J = 10.9, 1.9 Hz, 1H), 4.55–4.37 (m, 5H), 4.34 (dd, J = 11.4, 3.7 Hz, 1H), 3.94 (dd, J = 7.5, 5.7 Hz, 1H), 3.88 (dd, J = 13.7, 6.8 Hz, 1H), 3.75–3.60 (m, 2H), 3.39 (s, 1H), 3.29 (dd, J = 10.1, 7.5 Hz, 1H), 3.08–3.01 (m, 1H), 2.79–2.73 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.58 (td, J = 12.1, 3.9 Hz, 1H), 2.31 (s, 6H), 2.07–1.92 (m, 3H), 1.85–1.48 (m, 8H), 1.43 (s, 3H), 1.41 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.36 (d, J = 7.8 Hz, 3H), 1.30–1.22 (m, 1H), 1.17 (s, 3H), 0.97 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 0.91 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.88 (t, J = 7.4 Hz, 3H).	HRMS (ESI): (C <sub>50</sub> H <sub>73</sub> N <sub>7</sub> O <sub>11</sub> + H) <sup>+</sup> 的计算值: 948.5441; 实测值: 948.5457.
 <p style="text-align: center;"><b>FSM-22124</b></p>	该化合物以 C2-差向异构体的 5:1 混合物存在。报告主要差向异构体。 <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.35 (s, 1H), 8.14–8.10 (m, 2H), 7.64–7.45 (m, 4H), 4.66 (dd, J = 11.6, 7.9 Hz, 1H), 4.60–4.42 (m, 5H), 4.17 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 3.80–3.69 (m, 1H), 3.68–3.59 (m, 1H), 3.59–3.48 (m, 4H), 3.38 (dd, J = 11.9, 3.2 Hz, 1H), 3.08–2.96 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.20 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.07–1.56 (m, 10H), 1.53 (s, 3H), 1.44–1.40 (m, 1H), 1.38 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.33 (d, J = 7.7 Hz, 3H), 1.31 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.05 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.94 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。注: 在 CD <sub>3</sub> OD 中 C13-H 质子被水的峰覆盖。	HRMS (ESI): (C <sub>47</sub> H <sub>70</sub> N <sub>8</sub> O <sub>11</sub> S + H) <sup>+</sup> 的计算值: 955.4958; 实测值: 955.4962.

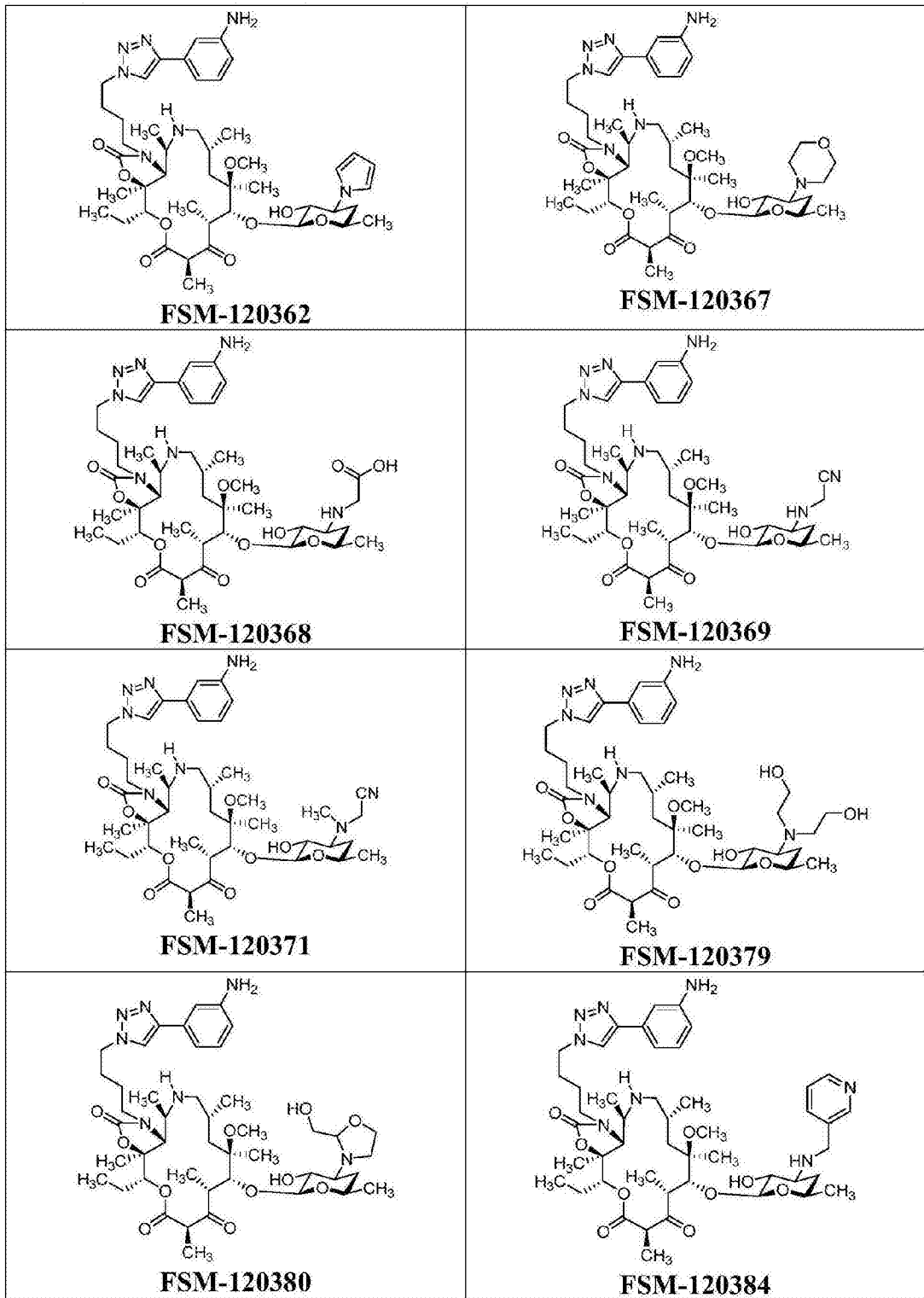
[0977]

化合物和 ID	<sup>1</sup> H NMR 数据	MS 数据
 <p style="text-align: center;"><b>FSM-22125</b></p>	<p>该化合物以存在 1C2-差向异构体的 1:1 混合物。报告主要差向异构体。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.81 (s, 1H), 7.25 - 7.11 (m, 3H), 6.73 - 6.60 (m, 1H), 4.97 (dd, J = 10.8, 1.5 Hz, 1H), 4.57 - 4.36 (m, 4H), 3.89 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.82 - 3.58 (m, 4H), 3.41 (s, 1H), 3.23 (dt, J = 16.0, 8.0 Hz, 1H), 3.08 - 3.01 (m, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.84 - 2.71 (m, 2H), 2.62 - 2.48 (m, 1H), 2.30 (s, 6H), 2.02 (ddd, J = 19.9, 13.8, 7.5 Hz, 3H), 1.83 - 1.49 (m, 8H), 1.44 (s, 3H), 1.41 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.38 (d, J = 7.7 Hz, 4H), 1.30 - 1.26 (m, 1H), 1.25 (s, 3H), 0.99 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 0.94 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.90 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。</p>	<p>HRMS (ESI): (C<sub>43</sub>H<sub>69</sub>N<sub>7</sub>O<sub>10</sub> + H)<sup>+</sup> 的计算值: 844.5179; 实测值: 844.5188。</p>
		
 <p style="text-align: center;"><b>19</b></p>	<p><sup>1</sup>H NMR (C2 处的 4:1 非对映异构体混合物, 报告主要异构体, 500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.82 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.51 - 7.45 (m, 2H), 7.38 - 7.29 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.95 (dd, J = 10.9, 1.9 Hz, 1H), 4.60 - 4.51 (m, 2H), 4.51 - 4.35 (m, 3H), 3.84 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.75 - 3.68 (m, 1H), 3.68 - 3.61 (m, 1H), 3.40 - 3.34 (m, 2H), 3.26 (dd, J = 13.1, 3.3 Hz, 1H), 3.05 (ddd, J = 14.8, 10.0, 5.0 Hz, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.80 - 2.71 (m, 3H), 2.27 (s, 6H), 2.09 - 1.91 (m, 4H), 1.77 - 1.43 (m, 8H), 1.51 (s, 9H), 1.41 (s, 3H), 1.37 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.19 (d, J = 7.8 Hz, 3H), 1.08 - 1.01 (m, 1H), 0.95 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.92 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.86 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。</p>	<p>HRMS (ESI): (C<sub>50</sub>H<sub>78</sub>N<sub>10</sub>O<sub>13</sub> + H)<sup>+</sup> 的计算值: 1027.5823; 实测值: 1027.5865。</p>

化合物和 ID	<sup>1</sup> H NMR 数据	MS 数据
 <p style="text-align: center;"><b>20</b></p>	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.53 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.12 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.71 (td, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.54 – 7.48 (m, 2H), 7.36 (td, J = 7.9, 3.9 Hz, 1H), 7.20 – 7.12 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.93 (dd, J = 11.0, 1.9 Hz, 1H), 4.64 (dd, J = 14.2, 3.9 Hz, 1H), 4.57 (dd, J = 14.1, 7.4 Hz, 1H), 4.41 (t, J = 8.0 Hz, 3H), 4.35 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.08 (s, 1H), 3.83 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.79 – 3.58 (m, 2H), 3.37 (s, 1H), 3.25 (dd, J = 10.1, 7.5 Hz, 1H), 3.00 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 2.80 – 2.74 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.62 – 2.54 (m, 1H), 2.29 (s, 6H), 2.06 – 1.90 (m, 4H), 1.90 – 1.56 (m, 8H), 1.53 (s, 9H), 1.42 (s, 3H), 1.35 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.33 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.16 – 1.10 (m, 1H), 0.97 (d, J = 5.8 Hz, 3H), 0.93 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.87 (t, J = 7.4 Hz, 3H).	HRMS (ESI): (C <sub>55</sub> H <sub>81</sub> N <sub>11</sub> O <sub>1</sub> + H) <sup>+</sup> 的计算值: 1072.6190; 实测值: 1072.6185。
<p>[0978]</p>  <p style="text-align: center;"><b>FSM-120383</b></p>		
 <p style="text-align: center;"><b>FSM-120391</b></p>		

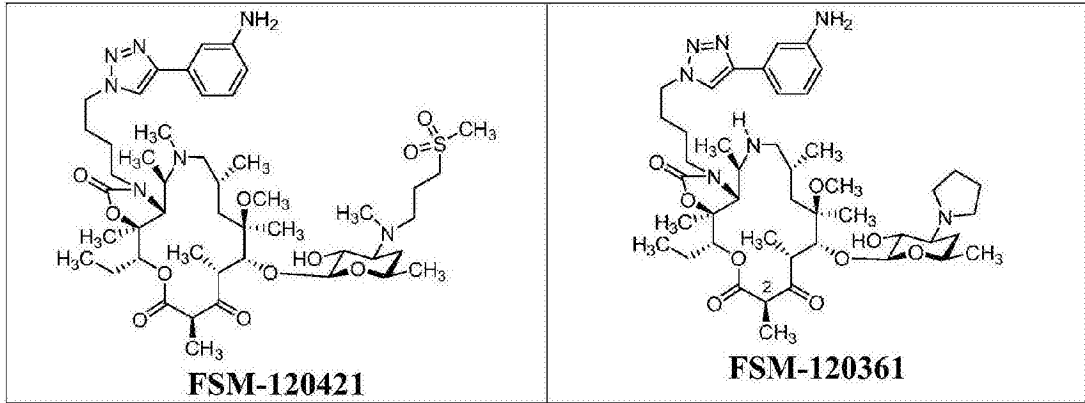
[0979] 表E1-N. 具有C3修饰的糖的示例性大环内酯

[0980]





[0982]



[0983] 生物测试

[0984] 已经针对金黄色葡萄球菌、肺炎链球菌、化脓性链球菌、粪肠球菌、大肠杆菌、鲍曼不动杆菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌和流感嗜血杆菌的独特菌株,包括几种多药耐药菌株,确定了本文所述的大环内酯的最小抑菌浓度(MIC),特别关注大环内酯抗性机理。阿奇霉素和索利霉素作为对照化合物。使用用于肉汤稀释法MIC测定的CLSI标准步骤。本文所述的示例性化合物的数据示于表M1-M7和表N1-N4中。

[0985] 表M1. 大环内酯对金黄色葡萄球菌菌株的MIC( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )。

[0986]

项目	大环内酯	金黄色葡萄球菌	金黄色葡萄球菌	金黄色葡萄球菌	金黄色葡萄球菌	金黄色葡萄球菌
		ATCC29213	MRSA: USA300	MRSA: USA100	erm A 基因型	USA600, GISA
	阿奇霉素	1	32	> 32	> 32	> 32
	索利霉素	0.125	1	> 32	> 32	> 32
1	FSM-21700	8	> 32	> 32	32	> 32
2	FSM-21795	16	> 32	> 32	> 32	> 32
3	FSM-21797	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32
4	FSM-21798	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32
5	FSM-21842	4	> 32	> 32	> 32	> 32
6	FSM-21843	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32
7	FSM-21861	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32
8	FSM-21876	16	> 32	> 32	> 32	> 32
9	FSM-21877	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32

[0987]

项目	大环内酯	金黄色葡萄球菌	金黄色葡萄球菌	金黄色葡萄球菌	金黄色葡萄球菌	金黄色葡萄球菌
		ATCC29213	MRSA: USA300	MRSA: USA100	erm A 基因型	USA600, GISA
10	FSM-21878	32	> 32	> 32	> 32	> 32
11	FSM-21879	32	> 32	> 32	> 32	> 32
12	FSM-21880	32	> 32	> 32	> 32	> 32
13	FSM-21881	8	> 32	> 32	> 32	> 32
14	FSM-21887	8	> 32	> 32	> 32	> 32
15	FSM-21888	32	> 32	> 32	> 32	> 32
16	FSM-22003	8	> 32	> 32	> 32	> 32
17	FSM-22111	2	> 32	> 32	> 32	> 32
18	FSM-22124	4	> 32	> 32	> 32	> 32
19	FSM-22125	4	> 32	> 32	> 32	> 32
20	FSM-22366	32	> 32	> 32	> 32	> 32
21	FSM-22372	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32
22	FSM-22373	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32

[0988] 表M2. 大环内酯对肺炎链球菌菌株的MIC ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )。

[0989]

项目	大环内酯	肺炎链球菌	肺炎链球菌	肺炎链球菌	肺炎链球菌	肺炎链球菌
		ATCC49619	mef A 基因型	mef A 基因型	erm B + tet(M,O) 基因型	erm B + mef A 基因型
	阿奇霉素	< 0.03125	0.25	4	< 0.03125	> 32
	索利霉素	< 0.03125	< 0.03125	0.125	< 0.03125	0.25
1	FSM-21700	$\leq$ 0.03125	0.5	2	0.0625	16
2	FSM-21795	0.25	4	16	0.0625	>32
3	FSM-21797	32	>32	>32	16	>32
4	FSM-21798	>32	>32	>32	>32	>32
5	FSM-21842	$\leq$ 0.03125	0.125	1	$\leq$ 0.03125	8
6	FSM-21843	0.5	4	8	0.25	32
7	FSM-21861	0.5	4	8	0.25	32
8	FSM-21876	0.125	4	16	0.0313	8
9	FSM-21877	1	8	16	0.5	32

[0990]

项目	大环内酯	肺炎链球菌 ATCC49619	肺炎链球菌 mef A 基因型	肺炎链球菌 mef A 基因型	肺炎链球菌 erm B + tet(M,C)基因型	肺炎链球菌 erm B + mef A 基因型
10	FSM-21878	<0.0313	0.5	8	<0.0313	4
11	FSM-21879	<0.0313	0.25	4	<0.0313	1
12	FSM-21880	<0.0313	0.0625	2	<0.0313	1
13	FSM-21881	≤0.03125	0.5	2	≤0.03125	4
14	FSM-21887	≤0.03125	0.0625	0.5	≤0.03125	1
15	FSM-21888	<0.0313	0.25	2	<0.0313	2
16	FSM-22003	≤0.03125	0.0625	0.5	≤0.03125	32
17	FSM-22111	≤0.03125	≤0.03125	0.125	≤0.03125	2
18	FSM-22124	≤0.03125	≤0.03125	0.5	≤0.03125	0.5
19	FSM-22125	≤0.03125	0.5	4	≤0.03125	>32
20	FSM-22366	<0.03125	0.5	4	<0.03125	>32
21	FSM-22372	<0.03125	4	8	<0.03125	>32
22	FSM-22373	<0.03125	4	8	<0.03125	32

[0991] 表M3. 大环内酯对化脓性链球菌和粪肠球菌菌株的MIC (μg/mL)。

[0992]

项目	大环内酯	化脓性链球菌 ATCC19615	化脓性链球菌 大环内酯 抵抗	粪肠球菌 ATCC39212	粪肠球菌 万古霉素 抵抗
	阿奇霉素	<0.03125	2	4	>32
	索利霉素	<0.03125	0.0625	<0.03125	32
1	FSM-21700	0.0625	2	8	>32
2	FSM-21795	0.0625	2	1	>32
3	FSM-21797	8	32	32	>32
4	FSM-21798	8	32	32	>32
5	FSM-21842	≤0.03125	0.5	1	>32
6	FSM-21843	2	8	>32	>32
7	FSM-21861	0.5	8	4	>32
8	FSM-21876	0.0625	2	2	>32
9	FSM-21877	0.5	16	8	>32
10	FSM-21878	<0.0313	4	16	>32

[0993]

项目	大环内酯	化脓性链球菌	化脓性链球菌	粪肠球菌	粪肠球菌
		ATCC19615	大环内酯-抵抗	ATCC29212	万古霉素-抵抗
11	FSM-21879	<0.0313	2	16	>32
12	FSM-21880	<0.0313	1	4	>32
13	FSM-21881	≤0.03125	2	2	>32
14	FSM-21887	≤0.03125	1	0.5	>32
15	FSM-21888	<0.0313	1	4	>32
16	FSM-22003	≤0.03125	2	4	>32
17	FSM-22111	≤0.03125	1	0.25	>32
18	FSM-22124	≤0.03125	2	0.25	>32
19	FSM-22125	≤0.03125	4	0.5	>32
20	FSM-22366	<0.03125	1	2	>32
21	FSM-22372	<0.03125	8	16	>32
22	FSM-22373	8	>32	32	>32

[0994] 表M4. 大环内酯对大肠杆菌菌株的MIC (μg/mL)。

[0995]

项目	大环内酯	大肠杆菌	大肠杆菌	大肠杆菌	大肠杆菌
		ATCC25922	NDM-1	TEM-1	CTX-M-14
	阿奇霉素	4	>32	1	>32
	索利霉素	32	>32	32	>32
1	FSM-21700	32	16	8	>32
2	FSM-21795	16	>32	nt	nt
3	FSM-21797	>32	>32	nt	nt
4	FSM-21798	>32	>32	nt	nt
5	FSM-21842	16	32	16	>32
6	FSM-21843	>32	>32	nt	nt
7	FSM-21861	>32	>32	nt	nt
8	FSM-21876	32	>32	nt	nt
9	FSM-21877	>32	32	nt	nt
10	FSM-21878	>32	>32	nt	nt
11	FSM-21879	32	32	nt	nt
12	FSM-21880	16	32	nt	nt

[0996]

项目	大环内酯	大肠杆菌	大肠杆菌	大肠杆菌	大肠杆菌
		ATCC25922	NDM-1	TEM-1	CTX-M-14
13	FSM-21881	16	> 32	32	> 32
14	FSM-21887	16	32	16	> 32
15	FSM-21888	32	> 32	nt	nt
16	FSM-22003	> 32	> 32	32	> 32
17	FSM-22111	16	32	16	> 32
18	FSM-22124	16	> 32	16	> 32
19	FSM-22125	32	> 32	16	> 32
20	FSM-22366	> 32	> 32	16	> 32
21	FSM-22372	> 32	> 32	> 32	> 32
22	FSM-22373	> 32	> 32	> 32	> 32

[0997]

表M5. 大环内酯对鲍曼不动杆菌菌株的MIC ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )。

[0998]

项目	大环内酯	鲍曼不动杆菌	鲍曼不动杆菌	鲍曼不动杆菌	鲍曼不动杆菌
		ATCC19606	亚胺培南-抵抗	染色体类别 C	IMP-4
	阿奇霉素	16	8	32	> 32
	索利霉素	8	4	8	> 32
1	FSM-21700	> 32	> 32	> 32	> 32
2	FSM-21795	32	32	nt	nt
3	FSM-21797	>32	>32	nt	nt
4	FSM-21798	>32	>32	nt	nt
5	FSM-21842	32	> 32	> 32	> 32
6	FSM-21843	>32	>32	nt	nt
7	FSM-21861	>32	>32	nt	nt
8	FSM-21876	>32	32	nt	nt
9	FSM-21877	>32	>32	nt	nt
10	FSM-21878	> 32	> 32	nt	nt
11	FSM-21879	> 32	> 32	nt	nt
12	FSM-21880	> 32	32	nt	nt
13	FSM-21881	> 32	> 32	> 32	> 32
14	FSM-21887	32	32	32	> 32

[0999]

项目	大环内酯	鲍曼不动杆菌	鲍曼不动杆菌	鲍曼不动杆菌	鲍曼不动杆菌
		ATCC19606	亚胺培南-抵抗	染色体类别C	IMP-4
15	FSM-21888	> 32	> 32	nt	nt
16	FSM-22003	> 32	> 32	> 32	> 32
17	FSM-22111	16	16	16	> 32
18	FSM-22124	16	16	16	> 32
19	FSM-22125	> 32	> 32	32	> 32
20	FSM-22366	> 32	32	> 32	> 32
21	FSM-22372	> 32	> 32	> 32	> 32
22	FSM-22373	> 32	> 32	> 32	> 32

[1000] 表M6. 大环内酯对肺炎克雷伯菌菌株的MIC ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )。

[1001]

项目	大环内酯	肺炎克雷伯菌	肺炎克雷伯菌	肺炎克雷伯菌	肺炎克雷伯菌
		ATCC10031	KPC-2	TEM-10	SHV-12
	阿奇霉素	4	> 32	8	16
	索利霉素	8	> 32	> 32	> 32
1	FSM-21700	4	> 32	32	> 32
2	FSM-21795	8	> 32	nt	nt
3	FSM-21797	> 32	> 32	nt	nt
4	FSM-21798	> 32	> 32	nt	nt
5	FSM-21842	4	> 32	32	> 32
6	FSM-21843	32	> 32	nt	nt
7	FSM-21861	16	> 32	nt	nt
8	FSM-21876	16	32	nt	nt
9	FSM-21877	16	32	nt	nt
10	FSM-21878	16	> 32	nt	nt
11	FSM-21879	8	> 32	nt	nt
12	FSM-21880	8	> 32	nt	nt
13	FSM-21881	8	> 32	32	> 32
14	FSM-21887	8	> 32	16	> 32
15	FSM-21888	8	> 32	nt	nt
16	FSM-22003	8	> 32	> 32	> 32

[1002]

项目	大环内酯	肺炎克雷伯菌	肺炎克雷伯菌	肺炎克雷伯菌	肺炎克雷伯菌
		ATCC10031	KPC-2	TEM-10	SHV-12
17	FSM-22111	8	32	8	>32
18	FSM-22124	4	32	8	>32
19	FSM-22125	32	>32	32	>32
20	FSM-22366	16	>32	32	>32
21	FSM-22372	>32	>32	>32	>32
22	FSM-22373	>32	>32	32	>32

[1003] 表M7. 大环内酯对铜绿假单胞菌和流感嗜血杆菌菌株的MIC ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )。

[1004]

项目	大环内酯	铜绿假单胞菌	铜绿假单胞菌	流感嗜血杆菌	流感嗜血杆菌
		ATCC27853	HPA101-1477	ATCC49247	erythro > 4, azithro 1
	阿奇霉素	>32	>32	0.5	0.125
	索利霉素	>32	>32	4	2
1	FSM-21700	>32	>32	32	16
2	FSM-21795	32	nt	4	8
3	FSM-21797	>32	nt	>32	>32
4	FSM-21798	>32	nt	>32	>32
5	FSM-21842	>32	>32	4	4
6	FSM-21843	>32	nt	32	32
7	FSM-21861	>32	nt	32	32
8	FSM-21876	>32	nt	4	16
9	FSM-21877	>32	nt	32	32
10	FSM-21878	>32	nt	>32	32
11	FSM-21879	>32	nt	16	8
12	FSM-21880	>32	nt	4	4
13	FSM-21881	>32	>32	8	2
14	FSM-21887	>32	>32	2	2
15	FSM-21888	>32	nt	8	8
16	FSM-22003	>32	>32	8	4
17	FSM-22111	>32	>32	2	1

[1005]

项目	大环内酯	铜绿假单胞菌	铜绿假单胞菌	流感嗜血杆菌	流感嗜血杆菌
		ATCC27853	HPA101-1477	ATCC49247	erythro > 4, azithro 1
18	FSM-22124	> 32	> 32	2	1
19	FSM-22125	> 32	> 32	4	2
20	FSM-22366	> 32	> 32	4	4
21	FSM-22372	> 32	> 32	16	16
22	FSM-22373	> 32	> 32	> 32	16

[1006] 表N1. 大环内酯的MIC ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )

[1007]

菌种	基因型	菌株号	FSM-120361	FSM-120362	FSM-120367	FSM-120368	FSM-120369
金黄色葡萄球菌	ATCC29213	MP-12	32	>64	>64	>64	32
金黄色葡萄球菌 (MRSA)	USA300	MP-549	32	>64	>64	>64	32
金黄色葡萄球菌 (MRSA)	USA100	MP-618 UNT-096	>64	>64	>64	>64	>64
金黄色葡萄球菌 (MRSA)	ermA 表型	MP-620 UNT-146	>64	>32	>64	>64	>64
金黄色葡萄球菌 (MRSA)	GISA USA600	MP-619 UNT-120	>64	>32	>64	>64	>64
肺炎链球菌	ATCC49619	MP-21	0.25	8	32	16	0.5
肺炎链球菌	mefA	MP-626 UNT-038	0.125	4	16	16	0.25
肺炎链球菌	mefA	MP-627 UNT-039	0.125	8	16	8	0.25
化脓性链球菌	ATCC19615	MP-19	0.06	2	8	8	0.5
化脓性链球菌	mac 抵抗	MP-625 UNT-014	0.5	16	64	32	2
粪肠球菌	ATCC29212	MP-24	4	64	64	>64	4
粪肠球菌	van 抵抗	UNT-039	>64	>32	>64	>64	>64

[1008]

菌							
鲍曼不动杆菌	ATCC19606	MP-15	32	>64	>64	>64	>64
肺炎克雷伯菌	ATCC10031	MP-14	4	>64	>64	>64	16
铜绿假单胞菌	ATCC27853	MP-3	>64	>32	>64	>64	>64
大肠杆菌	ATCC25922	MP-4	32	>32	>64	>64	>64
大肠杆菌	ATCC25922:tolC	MP-9	4	>64	>64	>64	>64
铜绿假单胞菌	PAO1	MP-7	>64	>32	>64	>64	>64
铜绿假单胞菌	PAO1:mex	MP-8	16	>64	>64	>64	>64
金黄色葡萄球菌	ATCCBAA-977	MP-17	32	>64	>64	>64	32
金黄色葡萄球菌 (MRSA)	ST-228 cErm	MP-513	>64	>64	>64	>64	>64
大肠杆菌	临床	MP541	32	>32	>64	>64	>64
大肠杆菌	临床 - cErm	MP532	>64	>32	>64	>64	>64
肺炎克雷伯菌	临床	MP548	64	>32	>64	>64	>64
肺炎克雷伯菌	临床	MP546	>64	>32	>64	>64	>64
鲍曼不动杆菌	临床	MP577	64	>32	>64	>64	>64
鲍曼不动杆菌	临床	MP576	>64	>32	>64	>64	>64

[1009] 表N2. 大环内酯的MIC ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )

[1010]

菌种	基因型	菌株号	FSM-120371	FSM-120379	FSM-120380	FSM-120384	FSM-120385
金黄色葡萄球菌	ATCC29213	MP-12	32	>64	>64	>64	4
金黄色葡萄球菌 (MRSA)	USA300	MP-549	64	>64	>64	>64	16
金黄色葡萄球菌 (MRSA)	USA100	MP-618 UNT-096	>64	>64	>64	>64	>64
金黄色葡萄球菌 (MRSA)	ermA 表型	MP-620 UNT-146	>64	>64	>64	>64	>64
金黄色葡萄球菌	GISA USA600	MP-619	>64	>64	>64	>64	>64

[1011]

葡萄球菌 (MRSA)		UNT-120					
肺炎链球菌	ATCC49619	MP-21	0.25	2	8	2	0.06
肺炎链球菌	mefA	MP-626 UNT-038	0.25	1	4	0.5	0.125
肺炎链球菌	mefA	MP-627 UNT-039	0.5	1	4	1	0.25
化脓性链球菌	ATCC19615	MP-19	0.125	4	8	1	<0.03
化脓性链球菌	mac 抵抗	MP-625 UNT-014	1	16	32	4	1
粪肠球菌	ATCC29212	MP-24	4	32	64	32	1
粪肠球菌	van 抵抗	UNT-039	64	>64	>64	>64	>64
鲍曼不动杆菌	ATCC19606	MP-15	32	>64	>64	64	16
肺炎克雷伯菌	ATCC10031	MP-14	8	32	>64	16	8
铜绿假单胞菌	ATCC27853	MP-3	>64	>64	>64	>64	>64
大肠杆菌	ATCC25922	MP-4	64	>64	>64	>64	64
大肠杆菌	ATCC25922: tolC	MP-9	16	32	32	8	4
铜绿假单胞菌	PAO1	MP-7	>64	>64	>64	>64	>64
铜绿假单胞菌	PAO1:mex	MP-8	32	>64	>64	>64	32
金黄色葡萄球菌	ATCCBAA- 977	MP-17	32	>64	>64	>64	4
金黄色葡萄球菌 (MRSA)	ST-228 cErm	MP-513	>64	>64	>64	>64	>64
大肠杆菌	临床	MP541	64	>64	>64	>64	64
大肠杆菌	临床 - cErm	MP532	>64	>64	>64	>64	>64
肺炎克雷伯菌	临床	MP548	>64	>64	>64	>64	>64
肺炎克雷伯菌	临床	MP546	>64	>64	>64	>64	>64
鲍曼不动杆菌	临床	MP577	>64	>64	>64	>64	64
鲍曼不动杆菌	临床	MP576	>64	>64	>64	>64	>64

[1012] 表N3. 大环内酯的MIC ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )

[1013]

菌种	基因型	菌株号	FSM-120394	FSM-120383	FSM-120391
金黄色葡萄球菌	ATCC29213	MP-12	>64	>64	4
金黄色葡萄球菌 (MRSA)	USA300	MP-549	>64	>64	4

[1014]

金黄色葡萄球菌 (MRSA)	USA100	MP-618 UNT-096	>64	>64	>64
金黄色葡萄球菌 (MRSA)	ermA 表型	MP-620 UNT-146	>64	>64	>64
金黄色葡萄球菌 (MRSA)	GISA USA600	MP-619 UNT-120	>64	>64	>64
肺炎链球菌	ATCC49619	MP-21	0.5	0.5	<0.03
肺炎链球菌	mefA	MP-626 UNT-038	0.5	0.5	0.06
肺炎链球菌	mefA	MP-627 UNT-039	0.25	0.5	0.125
化脓性链球菌	ATCC19615	MP-19	0.5	0.25	<0.03
化脓性链球菌	mac 抵抗	MP-625 UNT-014	4	1	0.5
粪肠球菌	ATCC29212	MP-24	4	8	1
粪肠球菌	van 抵抗	UNT-039	>64	>64	>64
鲍曼不动杆菌	ATCC19606	MP-15	64	32	64
肺炎克雷伯菌	ATCC10031	MP-14	16	8	4
铜绿假单胞菌	ATCC27853	MP-3	>64	32	64
大肠杆菌	ATCC25922	MP-4	>64	32	4
大肠杆菌	ATCC25922:tolC	MP-9	16	4	0.25
铜绿假单胞菌	PAOI	MP-7	>64	64	>64
铜绿假单胞菌	PAOI:mex	MP-8	>64	8	16
金黄色葡萄球菌	ATCCBAA-977	MP-17	>64	64	4
金黄色葡萄球菌 (MRSA)	ST-228 cErm	MP-513	>64	>64	>64
大肠杆菌	临床	MP541	>64	32	8
大肠杆菌	临床 - cErm	MP532	>64	>64	>64
肺炎克雷伯菌	临床	MP548	>64	>64	32
肺炎克雷伯菌	临床	MP546	>64	>64	64
鲍曼不动杆菌	临床	MP577	>64	64	16
鲍曼不动杆菌	临床	MP576	>64	>64	>64

[1015] 表N4. 大环内酯的MIC ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )

菌种	说明	菌株号	FSM-120410	FSM-120416	FSM-120417	FSM-120418	FSM-120419	FSM-120420	FSM-120421
金黄色葡萄球菌	ATCC29213	MP-12	>64	>64	32	16	32	32	>64
金黄色葡萄球菌	BAA 977 iErm	MP-17	>64	>64	64	16	32	32	>64
金黄色葡萄球菌	临床- cErm	MP-513	>64	>64	>64	>64	>64	>64	>64
金黄色葡萄球菌	USA300 - msr(a)	MP-549	>64	>64	64	16	32	64	>64
大肠杆菌	ATCC25922	MP-4	>64	>64	16	8	>64	64	>64
大肠杆菌	tolC	MP-9	>64	8	2	1	4	2	64
大肠杆菌	临床	MP-541	>64	>64	16	8	>64	32	>64
大肠杆菌	临床-cErmB	MP-532	>64	>64	>64	>64	>64	>64	>64
肺炎克雷伯菌	ATCC 10031	MP-14	>64	32	4	8	16	16	64
肺炎克雷伯菌	临床	MP-548	>64	>64	64	64	>64	>64	>64
肺炎克雷伯菌	临床 - MDR	MP-546	>64	>64	>64	>64	>64	>64	>64
铜绿假单胞菌	ATCC27853	MP-3	>64	>64	>64	>64	>64	>64	>64
铜绿假单胞菌	mex-oprM-删除	MP-8	>64	>64	32	32	>64	64	>64
铜绿假单胞菌	PAOI	MP-7	>64	>64	>64	>64	>64	>64	>64
鲍曼不动杆菌	ATCC 19606	MP-15	>64	>64	32	16	>64	32	>64
鲍曼不动杆菌	临床 - AZT 低	MP-577	>64	>64	32	32	>64	64	>64
鲍曼不动杆菌	临床 - MDR	MP-576	>64	>64	>64	>64	>64	>64	>64
[1017] 杆菌									

[1018] 等价物和范围

[1019] 在权利要求中,冠词例如“一”、“一个”和“所述”可以表示一个或多个,除非明确指出相反含义或上下文有明确证据。权利要求或说明书中在一组的一个或多个成员之间

包括“或”应当被视为存在、应用或其它方式关联至给定产品或方法的一个、多于一个或所有的组成员,除非明确指出相反含义或上下文有明确证据。本发明包括其中存在、应用或其它方式关联至给定产品或方法的恰好一个组成员的实施方式。本发明包括其中存在、应用或其它方式关联至给定产品或方法的多于一个或所有的组成员的实施方式。

[1020] 另外,本发明包括所有变化、组合和替换,其中来自一项或多项所列权利要求的一个或多个限制条件、元素、选项和描述性术语被引入到另一项权利要求中。例如,从属于其它权利要求的任一权利要求可以被修饰以包括从属于相同基础权利要求的任一其它权利要求中出现的一个或多个限制条件。当元素以列表呈现时,例如,在马库什格式中,认为也公开了元素的各个子集,并且任一元素都可以从组中除去。应当理解,通常,当本发明或本发明的方面包括特定元素和/或特征时,本发明或本发明的方面的具体实施方式由该元素和/或特征组成,或基础上由其组成。出于简化目的,那些实施方式在本文中并没有具体阐述,以免重复。还应注意,术语“包括”和“包含”是开放式的,并且允许加入其它元素或步骤。当给出范围时,包括了终点。另外,除非另外指明或上下文有明确证据或出于本领域技术人员的理解,表示为范围的数值可以在本发明的不同实施方式中视为任何具体值或所述范围内的子范围,至该范围下限的1/10单位,除非上下文明确相反指示。

[1021] 本发明涉及多篇授权专利、专利申请公开、期刊文章和其它出版物,所有均并入本文作为参考。如果并入的参考文献与本说明书之间有冲突,以本说明书为准。另外,落入现有技术范围的本发明的任一具体实施方式将明确地排除在一项或多项权利要求外。因为该实施方式被认为是本领域技术人员已知的,所以它们甚至可以在本文未明确阐明的情况下被排除。本发明的任一具体实施方式可以被排除在任一权利要求中,不论是否与存在现有技术有关。

[1022] 本领域技术人员使用常规实验手段将意识到或能够确定与本文所述的具体实施方式的许多等同方案。本文所述的本实施方式的范围不旨在被说明书限制,而是由随附的权利要求阐明。本领域技术人员将理解,可以对说明书的各种改变和修饰,只要不背离本发明的精神或范围,其如权利要求书所定义。

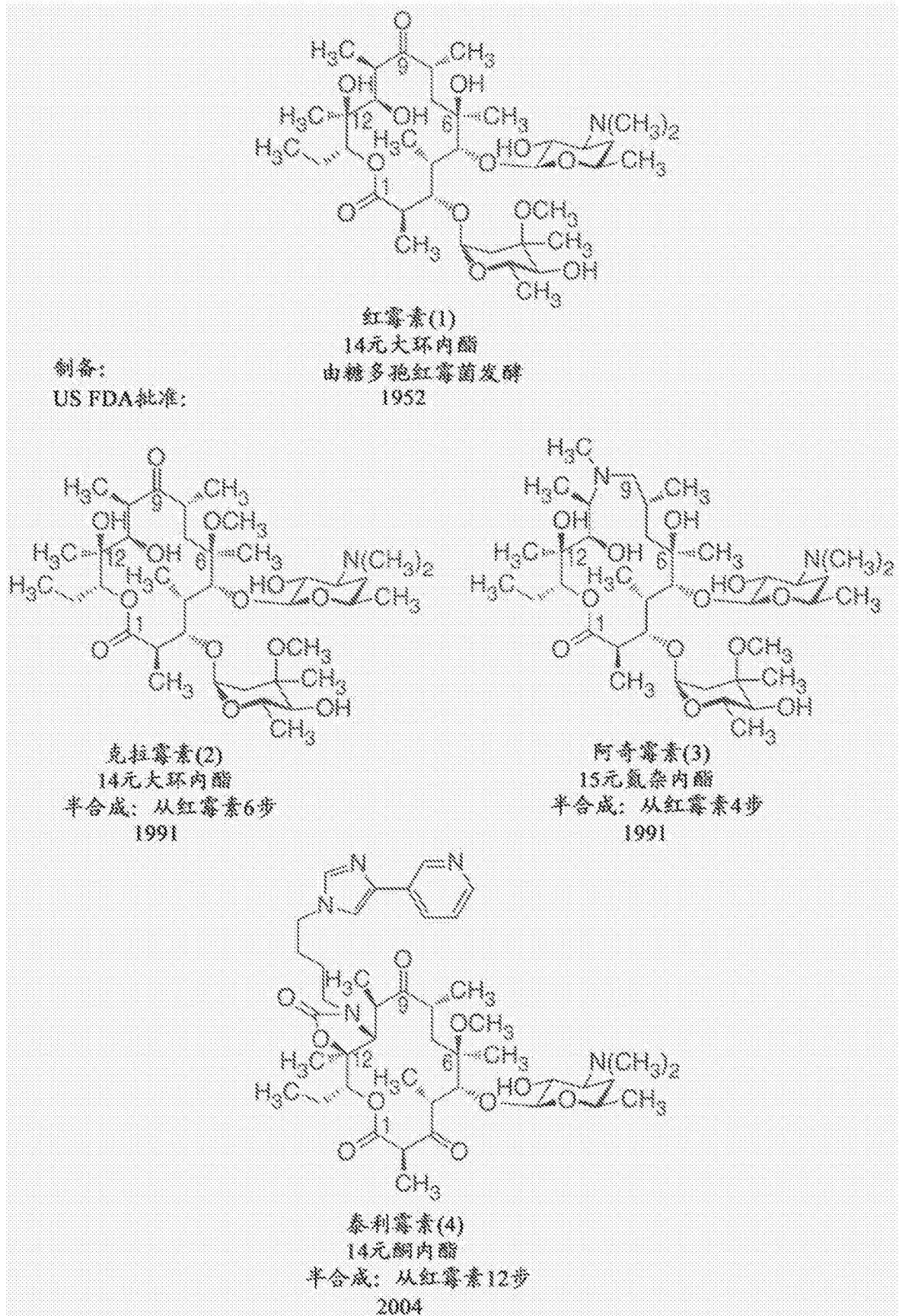


图1



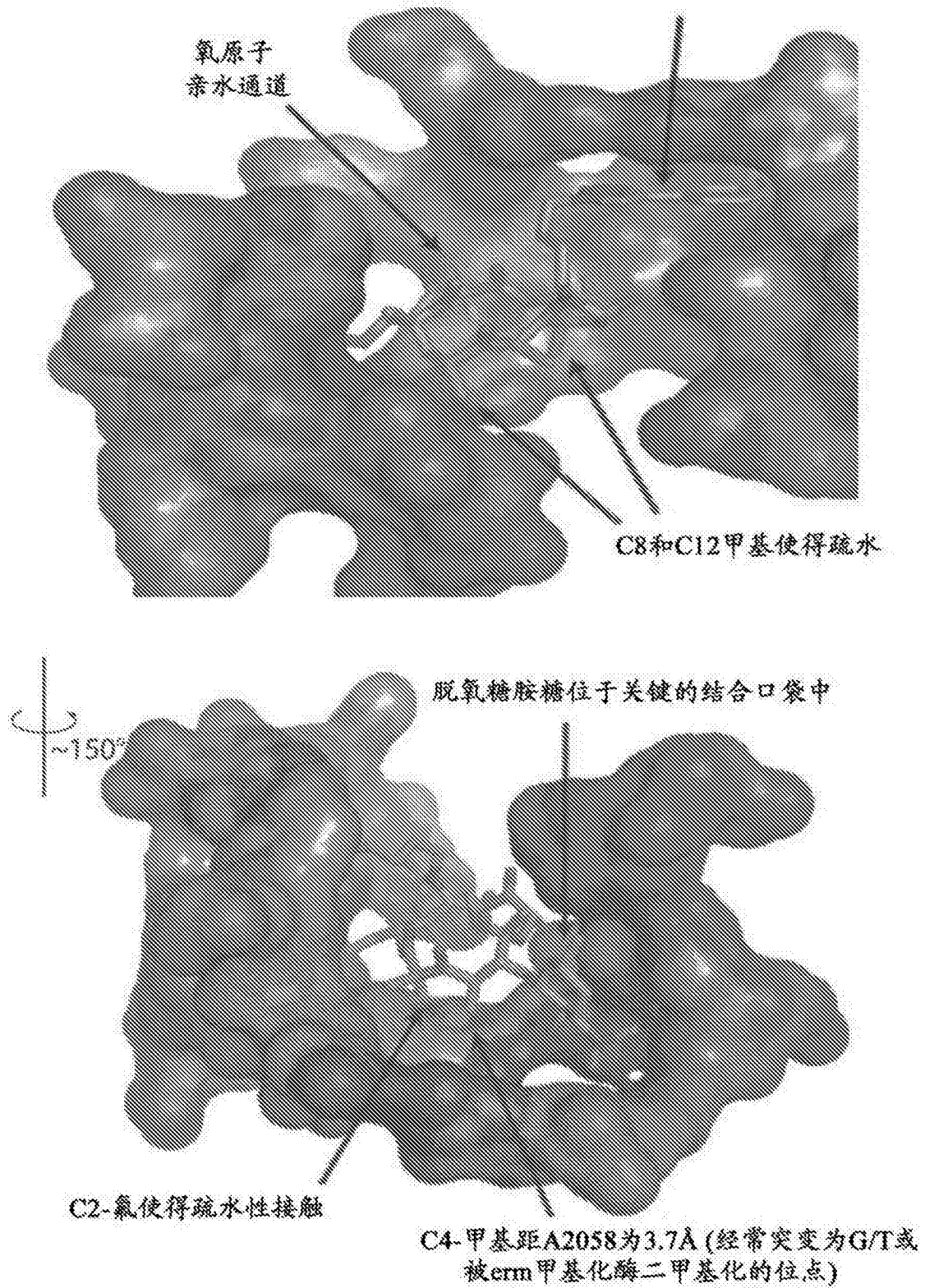


图2