



## (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105367440 A

(43) 申请公布日 2016. 03. 02

(21) 申请号 201510656850. 1

C07D 205/04(2006. 01)

(22) 申请日 2009. 08. 07

C07D 295/15(2006. 01)

## (30) 优先权数据

61/188, 307 2008. 08. 08 US

C07D 207/10(2006. 01)

## (62) 分案原申请数据

200980140171. 1 2009. 08. 07

C07D 207/08(2006. 01)

(71) 申请人 四相制药公司

C07D 209/52(2006. 01)

地址 美国马萨诸塞州

A61K 31/65(2006. 01)

(72) 发明人 周京业 肖晓毅

A61P 31/04(2006. 01)

路易士·布雷蒙登

黛安娜·凯萨琳·杭特

罗杰·B·克拉克 罗伯特·B·柴勒

(74) 专利代理机构 北京银龙知识产权代理有限

公司 11243

代理人 许静 黄灿

(51) Int. Cl.

C07C 237/26(2006. 01)

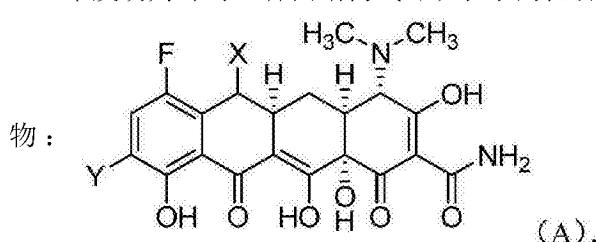
权利要求书6页 说明书106页

## (54) 发明名称

C7-氟取代的四环素化合物

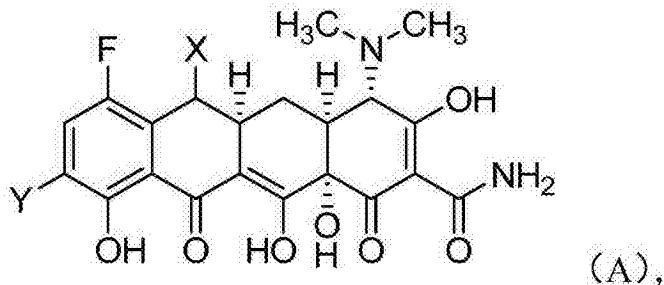
## (57) 摘要

本发明为针对一种由结构式 (A) 表示的化合



或其医药学上可接受的盐。结构式 (A) 的代号为如本文中所定义。本发明还描述一种包含结构式 (A) 化合物的医药组合物及其治疗性用途。

## 1. 一种由结构式 (A) 表示的化合物：



或其医药学上可接受的盐，其中：

X 为选自氢、 $-(C_1-C_7)$  烷基、碳环基、芳基及杂芳基；

Y 为选自氢、 $-(C_1-C_7)$  烷基、碳环基、 $-(C_1-C_4)$  亚烷基 $-N(R^A)(R^B)$ 、 $-(C_1-C_4)$  亚烷基 $-N(R^F)-C(O)-[C(R^D)(R^E)]_{0-4}-N(R^A)(R^B)$ 、 $-CH=N-OR^A$ 、 $-N(R^A)(R^B)$ 、 $-N(R^F)-C(O)-[C(R^D)(R^E)]_{1-4}-N(R^A)(R^B)$ 、 $-N(R^F)-C(O)-N(R^A)(R^B)$ 、 $-N(R^F)-C(O)-(C_1-C_6)$  烷基、 $-N(R^F)-C(O)-$  杂环基、 $-N(R^F)-C(O)-$  杂芳基、 $-N(R^F)-C(O)-$  碳环基、 $-N(R^F)-C(O)-$  芳基、 $-N(R^F)-S(O)_{m-}(C_1-C_4)$  亚烷基 $-N(R^A)(R^B)$ 、 $-N(R^F)-S(O)_{m-}(C_1-C_4)$  亚烷基 $-$  碳环基及 $-N(R^F)-S(O)_{m-}(C_1-C_4)$  亚烷基 $-$  芳基，其中：

X 及 Y 中至少一个不为氢；

各  $R^A$  及  $R^B$  独立地选自氢、 $(C_1-C_7)$  烷基、 $-O-(C_1-C_7)$  烷基、 $-(C_0-C_6)$  亚烷基 $-$  碳环基、 $-(C_0-C_6)$  亚烷基 $-$  芳基、 $-(C_0-C_6)$  亚烷基 $-$  杂环基、 $-(C_0-C_6)$  亚烷基 $-$  杂芳基、 $-(C_1-C_6)$  亚烷基 $-O-$  碳环基、 $-(C_1-C_6)$  亚烷基 $-O-$  芳基、 $-(C_1-C_6)$  亚烷基 $-O-$  杂环基、 $-(C_1-C_6)$  亚烷基 $-O-$  杂芳基、 $-S(O)_{m-}(C_1-C_6)$  烷基、 $-(C_0-C_4)$  亚烷基 $-S(O)_{m-}$  碳环基、 $-(C_0-C_4)$  亚烷基 $-S(O)_{m-}$  芳基、 $-(C_0-C_4)$  亚烷基 $-S(O)_{m-}$  杂环基及 $-(C_0-C_4)$  亚烷基 $-S(O)_{m-}$  杂芳基；或

$R^A$  及  $R^B$  连同其所连接的氮原子一起形成杂环基或杂芳基，其中该杂环或杂芳基视情况包含 1 至 4 个独立地选自 N、S 及 O 的其它杂原子；

各  $R^D$  及各  $R^E$  独立地选自氢、 $(C_1-C_6)$  烷基、碳环基、芳基、杂环基、杂芳基或天然存在的胺基酸侧链部分，或

$R^D$  及  $R^E$  连同其所连接的碳原子一起形成 3-7 元碳环基或 4-7 元杂环基，其中该由  $R^D$  及  $R^E$  所形成的杂环基视情况包含 1 至 2 个独立地选自 N、S 及 O 的其它杂原子；

$R^F$  为选自氢、 $(C_1-C_7)$  烷基、碳环基、芳基及杂芳基；且

m 为 1 或 2，其中：

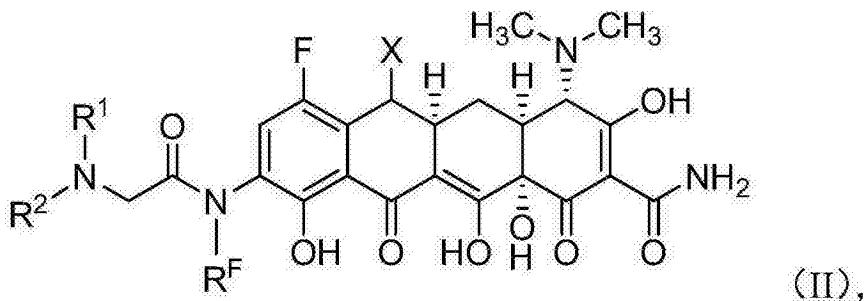
各碳环基、芳基、杂环基或杂芳基视情况且独立地经一个或多个独立地选自以下的取代基取代：卤基、 $-(C_1-C_4)$  烷基、 $-OH$ 、 $=O$ 、 $-O-(C_1-C_4)$  烷基、 $-(C_1-C_4)$  烷基 $-O-(C_1-C_4)$  烷基、卤基取代的 $-(C_1-C_4)$  烷基、卤基取代的 $-O-(C_1-C_4)$  烷基、 $-C(O)-(C_1-C_4)$  烷基、 $-C(O)-($  氟取代的 $(C_1-C_4)$  烷基 $)$ 、 $-S(O)_{m-}(C_1-C_4)$  烷基、 $-N(R^G)(R^G)$  及  $CN$ ；

由  $R^A$ 、 $R^B$ 、 $R^D$  及  $R^E$  表示的基团中的各烷基视情况且独立地经一个或多个独立地选自以下的取代基取代：卤基、 $-(C_1-C_4)$  烷基、 $-OH$ 、 $-O-(C_1-C_7)$  烷基、 $-(C_1-C_4)$  烷基 $-O-(C_1-C_4)$  烷基、氟取代的 $-(C_1-C_4)$  烷基、 $-S(O)_{m-}(C_1-C_4)$  烷基及 $-N(R^G)(R^G)$ ，其中

各  $R^G$  为氢或 $(C_1-C_4)$  烷基，其中由  $R^G$  表示的基团中的各烷基视情况且独立地经一个或多个独立地选自以下的取代基取代： $-(C_1-C_4)$  烷基、 $(C_3-C_6)$  环烷基、卤基、 $-OH$ 、 $-O-(C_1-C_4)$

烷基及 (C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>) 烷基—O—(C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>) 烷基。

2. 如权利要求 1 的化合物, 其中该化合物为由以下结构式表示:



或其医药学上可接受的盐, 其中:

R<sup>1</sup>及 R<sup>2</sup>各自独立地选自氢、(C<sub>1</sub>—C<sub>7</sub>) 烷基、(C<sub>3</sub>—C<sub>6</sub>) 环烷基 (C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>) 烷基、(C<sub>1</sub>—C<sub>7</sub>) 烷氧基 (C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>) 烷基、(C<sub>3</sub>—C<sub>6</sub>) 环烷氧基 (C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>) 烷基、(C<sub>3</sub>—C<sub>6</sub>) 环烷基、芳基、芳基 (C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>) 烷基、芳氧基 (C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>) 烷基、芳硫基 (C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>) 烷基、芳基亚磺酰基 (C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>) 烷基、芳基磺酰基 (C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>) 烷基及—O—(C<sub>1</sub>—C<sub>7</sub>) 烷基, 或

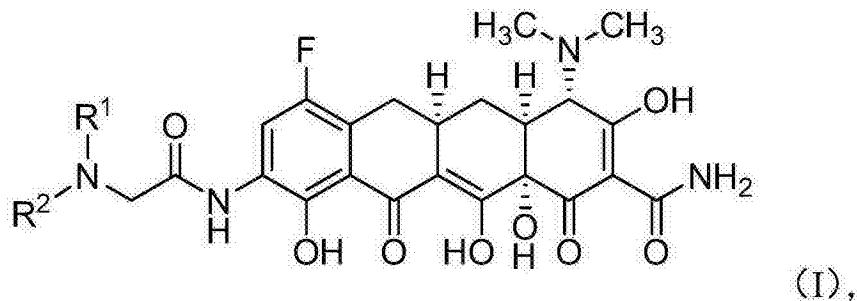
R<sup>1</sup>及 R<sup>2</sup>连同其所连接的氮原子一起形成单环或双环杂芳基或单环、稠合双环、桥联双环或螺双环杂环, 其中该杂芳基或杂环视情况含有 1 或 2 个独立地选自 N、O 及 S 的其它杂原子; 且

其中由 R<sup>1</sup>及 R<sup>2</sup>表示的基团中的各烷基、环烷基、烷氧基及环烷氧基部分及由 NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>一起表示的各杂环视情况经一个或多个独立地选自由以下组成的群的取代基取代:(C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>) 烷基、卤基、—OH、(C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>) 烷氧基、(C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>) 烷硫基、(C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>) 烷基亚磺酰基、(C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>) 烷基磺酰基、(C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>) 烷氧基 (C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>) 烷基及—N(R<sup>3</sup>)(R<sup>4</sup>); 且

由 R<sup>1</sup>及 R<sup>2</sup>表示的基团中的各芳基、芳氧基、芳硫基、芳基亚磺酰基及芳基磺酰基部分及由 NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>一起表示的各杂芳基视情况经一个或多个独立地选自由以下组成的群的取代基取代:(C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>) 烷基、卤基、—OH、(C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>) 烷氧基、—S—(C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>) 烷基、—S(O)(C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>) 烷基、—S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>) 烷基、(C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>) 烷氧基 (C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>) 烷基、—N(R<sup>3</sup>)(R<sup>4</sup>)、—CN、卤 (C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>) 烷基及卤 (C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>) 烷氧基, 且

R<sup>3</sup>及 R<sup>4</sup>各自独立地选自由—H 及 (C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>) 烷基组成的群, 其中该由 R<sup>3</sup>及 R<sup>4</sup>表示的 (C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>) 烷基视情况经一个或多个独立地选自由以下组成的群的取代基取代:(C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>) 烷基、卤基、—OH、(C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>) 烷氧基及 (C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>) 烷氧基 (C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>) 烷基。

3. 如权利要求 2 的化合物, 其中该化合物为由以下结构式表示:



或其医药学上可接受的盐, 其中:

R<sup>1</sup>及 R<sup>2</sup>各自独立地选自氢、(C<sub>1</sub>—C<sub>7</sub>) 烷基、(C<sub>3</sub>—C<sub>6</sub>) 环烷基 (C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>) 烷基、(C<sub>1</sub>—C<sub>7</sub>) 烷氧基 (C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>) 烷基、(C<sub>3</sub>—C<sub>6</sub>) 环烷氧基 (C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>) 烷基、(C<sub>3</sub>—C<sub>6</sub>) 环烷基、芳基、芳基 (C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>) 烷基、芳氧

基 ( $C_1-C_4$ ) 烷基、芳硫基 ( $C_1-C_4$ ) 烷基、芳基亚磺酰基 ( $C_1-C_4$ ) 烷基、芳基磺酰基 ( $C_1-C_4$ ) 烷基；或

$R^1$  及  $R^2$  连同其所连接的氮原子一起形成单环或双环杂芳基或单环、稠合双环、桥联双环或螺双环杂环，其中该杂芳基或杂环视情况含有 1 或 2 个独立地选自 N、O 及 S 的其它杂原子。

4. 如权利要求 3 的化合物，其中  $R^1$  为氢或 ( $C_1-C_4$ ) 烷基。

5. 如权利要求 3 或 4 的化合物，其中  $R^2$  为选自 ( $C_1-C_7$ ) 烷基、( $C_3-C_6$ ) 环烷基 ( $C_1-C_4$ ) 烷基、( $C_1-C_7$ ) 烷氧基 ( $C_1-C_4$ ) 烷基、苯基、苯基 ( $C_1-C_4$ ) 烷基、( $C_3-C_6$ ) 环烷基及卤 ( $C_1-C_4$ ) 烷基，其中由  $R^2$  表示的基团中的各烷基、烷氧基及环烷基部分视情况经一个或多个独立地选自由 ( $C_1-C_4$ ) 烷基及卤基组成的群的取代基取代；且由  $R^2$  表示的基团中的各苯基部分视情况经一个或多个独立地选自由以下组成的群的取代基取代：( $C_1-C_4$ ) 烷基、卤基、( $C_1-C_4$ ) 烷氧基、( $C_1-C_4$ ) 烷氧基 ( $C_1-C_4$ ) 烷基、-CN、卤 ( $C_1-C_4$ ) 烷基及卤 ( $C_1-C_4$ ) 烷氧基。

6. 如权利要求 3 至 5 中任一项的化合物，其中  $R^1$  为选自氢、甲基及乙基。

7. 如权利要求 6 的化合物，其中  $R^2$  为选自由以下组成的群：环丙基、环丁基、环戊基、环丙基甲基、环丁基甲基、苯基、苯甲基、- $(CH_2)_2-0-CH_3$ 、- $(CH_2)_3-0CH_3$ 、-C( $CH_3$ )<sub>3</sub>、-CH( $CH_3$ )<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub> $C(CH_3)_3$ 、-CH<sub>2</sub>CH( $CH_3$ )<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>、- $(CH_2)_2-CH_2F$  及 - $(CH_2)_nCH_3$ ; n 为 0、1、2、3、4、5 或 6；且其中该由  $R^2$  表示的苯基或苯甲基视情况经一个或两个独立地选自由以下组成的群的取代基取代：( $C_1-C_4$ ) 烷基、卤素、( $C_1-C_4$ ) 烷氧基、( $C_1-C_4$ ) 烷氧基 ( $C_1-C_4$ ) 烷基、-CN、卤 ( $C_1-C_4$ ) 烷基及卤 ( $C_1-C_4$ ) 烷氧基。

8. 如权利要求 7 的化合物，其中  $R^2$  为选自环丙基、环丙基甲基、环丁基、环戊基、环己基、- $(CH_2)_2-0-CH_3$ 、-C( $CH_3$ )<sub>3</sub>、-CH( $CH_3$ )<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH( $CH_3$ )<sub>2</sub>、-CH<sub>3</sub> 及 -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>。

9. 如权利要求 3 的化合物，其中  $R^1$  及  $R^2$  连同其所连接的氮原子一起形成单环或双环杂芳基或单环、稠合双环、桥联双环或螺双环杂环，其中该杂芳基或杂环视情况含有 1 个选自 N、O 及 S 的其它杂原子；且该杂环视情况经一个或多个独立地选自由以下组成的群的取代基取代：( $C_1-C_4$ ) 烷基、卤基、-OH、( $C_1-C_4$ ) 烷氧基、( $C_1-C_4$ ) 烷硫基、( $C_1-C_4$ ) 烷基亚磺酰基、( $C_1-C_4$ ) 烷基磺酰基、( $C_1-C_4$ ) 烷氧基 ( $C_1-C_4$ ) 烷基及 -N( $R^3$ )( $R^4$ )；且该杂芳基视情况经一个或多个独立地选自由以下组成的群的取代基取代：( $C_1-C_4$ ) 烷基、卤基、-OH、( $C_1-C_4$ ) 烷氧基、-S-( $C_1-C_4$ ) 烷基、-S(O)( $C_1-C_4$ ) 烷基、-S(O)<sub>2</sub>( $C_1-C_4$ ) 烷基、( $C_1-C_4$ ) 烷氧基 ( $C_1-C_4$ ) 烷基、-N( $R^3$ )( $R^4$ )、-CN、卤 ( $C_1-C_4$ ) 烷基及卤 ( $C_1-C_4$ ) 烷氧基。

10. 如权利要求 9 的化合物，其中  $R^1$  及  $R^2$  连同其所连接的氮原子一起形成选自由以下组成的群的杂环：吖丁啶、吡咯啶、吗啉、哌啶、八氢环戊二烯并 [c] 吡咯、异吲哚啉及氮杂双环 [3.1.0] 己烷，其中该杂环视情况经一个或多个独立地选自由以下组成的群的取代基取代：( $C_1-C_4$ ) 烷基、卤素、-OH、( $C_1-C_4$ ) 烷氧基、-S-( $C_1-C_4$ ) 烷基、-S(O)( $C_1-C_4$ ) 烷基、-S(O)<sub>2</sub>( $C_1-C_4$ ) 烷基、( $C_1-C_4$ ) 烷氧基 ( $C_1-C_4$ ) 烷基及 -N( $R^3$ )( $R^4$ )。

11. 如权利要求 10 的化合物，其中该杂环视情况经卤素、甲氧基、羟基、甲氧基甲基或二甲基胺基取代。

12. 如权利要求 3 的化合物，其中：

a)  $R^1$  为甲基且  $R^2$  为环丙基；

b)  $R^1$  为氢且  $R^2$  为环丙基；

- c) R<sup>1</sup>为氢且 R<sup>2</sup>为环丁基；
- d) R<sup>1</sup>为甲基且 R<sup>2</sup>为环丁基；
- e) R<sup>1</sup>为氢且 R<sup>2</sup>为环丙基甲基；
- f) R<sup>1</sup>为氢且 R<sup>2</sup>为环丁基甲基；
- g) R<sup>1</sup>为氢且 R<sup>2</sup>为苯甲基；
- h) R<sup>1</sup>为氢且 R<sup>2</sup>为甲氧基丙基；
- i) R<sup>1</sup>为氢且 R<sup>2</sup>为甲氧基乙基；
- j) R<sup>1</sup>为氢且 R<sup>2</sup>为苯基；
- k) R<sup>1</sup>为甲基且 R<sup>2</sup>为叔丁基；
- l) R<sup>1</sup>为氢且 R<sup>2</sup>为叔丁基；
- m) R<sup>1</sup>为氢且 R<sup>2</sup>为甲基；
- n) R<sup>1</sup>为氢且 R<sup>2</sup>为乙基；
- o) R<sup>1</sup>为氢且 R<sup>2</sup>为丙基；
- p) R<sup>1</sup>为氢且 R<sup>2</sup>为丁基；
- q) R<sup>1</sup>为氢且 R<sup>2</sup>为戊基；
- r) R<sup>1</sup>为氢且 R<sup>2</sup>为己基；
- s) R<sup>1</sup>为氢且 R<sup>2</sup>为庚基；
- t) R<sup>1</sup>为甲基且 R<sup>2</sup>为甲基；
- u) R<sup>1</sup>为氢且 R<sup>2</sup>为异丙基；
- v) R<sup>1</sup>为氢且 R<sup>2</sup>为 2, 2- 二甲基丙基；
- w) R<sup>1</sup>为氢且 R<sup>2</sup>为三氟乙基；
- x) R<sup>1</sup>为氢且 R<sup>2</sup>为 2- 甲基丙基；
- y) R<sup>1</sup>为氢且 R<sup>2</sup>为 3- 氟丙基；
- z) R<sup>1</sup>为乙基且 R<sup>2</sup>为乙基；
- a1) R<sup>1</sup>为甲基且 R<sup>2</sup>为甲基；
- b1) R<sup>1</sup>为氢且 R<sup>2</sup>为氢；
- c1) R<sup>1</sup>为氢且 R<sup>2</sup>为环戊基；
- d1) R<sup>1</sup>为甲基且 R<sup>2</sup>为环戊基；或
- e1) R<sup>1</sup>为甲基且 R<sup>2</sup>为丙基，

或任何上述化合物的医药学上可接受的盐。

13. 如权利要求 3 的化合物, 其中 R<sup>1</sup>及 R<sup>2</sup>连同其所连接的氮原子一起形成选自以下的基团：

- a) 吡丁啶 -1- 基；
- b) 3- 氟吡丁啶 -1- 基；
- c) 3- 甲基吡丁啶 -1- 基；
- d) 3- 甲氧基吡丁啶 -1- 基；
- e) 吡咯啶 -1- 基；
- f) 吲哚 -4- 基；
- g) 3- 氟吡咯啶 -1- 基；

- h) 3- 羟基吡咯啶 -1- 基；
- i) 3-N, N- 二甲基胺基吡咯啶 -1- 基；
- j) 2- 甲氧基甲基吡咯啶 -1- 基；
- k) 味啶 -1- 基；
- l) 八氢环戊二烯并 [c] 吡咯 -2- 基；
- m) 异吲哚啉 -2- 基；及
- n) 3- 氮杂双环 [3.1.0] 己 -3- 基，  
或任何上述化合物的医药学上可接受的盐。

14. 如权利要求 3 的化合物，其中：

R<sup>1</sup>为氢或 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基；且

R<sup>2</sup>为选自 (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) 烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) 环烷基 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) 烷氧基 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、苯基、苯基 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) 环烷基及卤 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基，其中由 R<sup>2</sup>表示的基团中的各烷基、烷氧基及环烷基部分视情况经一个或多个独立地选自由 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基及卤基组成的群的取代基取代；且由 R<sup>2</sup>表示的基团中的各苯基部分视情况经一个或多个独立地选自由以下组成的群的取代基取代：(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、卤基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷氧基 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、-CN、卤 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基及卤 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷氧基；或

R<sup>1</sup>及 R<sup>2</sup>连同其所连接的氮原子一起形成单环或双环杂芳基或单环、稠合双环、桥联双环或螺双环杂环，其中该杂芳基或杂环视情况含有 1 个选自 N、O 及 S 的其它杂原子；且该杂环视情况经一个或多个独立地选自由以下组成的群的取代基取代：(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、卤基、-OH、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷硫基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基亚磺酰基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基磺酰基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷氧基 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基及 -N(R<sup>3</sup>)(R<sup>4</sup>)；且该杂芳基视情况经一个或多个独立地选自由以下组成的群的取代基取代：(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、卤基、-OH、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷氧基、-S-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、-S(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、-S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷氧基 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、-N(R<sup>3</sup>)(R<sup>4</sup>)、-CN、卤 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基及卤 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷氧基。

15. 如权利要求 2 的化合物，其中：

R<sup>1</sup>为氢、甲基、乙基、甲氧基或叔丁氧基；

R<sup>2</sup>为选自 (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) 烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) 环烷基 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) 烷氧基 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、苯基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) 环烷基及氟 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基；或

R<sup>1</sup>及 R<sup>2</sup>连同其所连接的氮原子一起形成选自以下的环：吡咯啶基、吗啉基、吖丁啶基、哌啶基、八氢环戊二烯并 [c] 吡咯基、异吲哚啉基、吲唑基、咪唑基、吡唑基、三唑基及四唑基，其中该由 R<sup>1</sup>及 R<sup>2</sup>连同其所连接的氮原子一起形成的环视情况经氟基、-OH、-OCH<sub>3</sub> 或 N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 取代。

16. 如权利要求 3 的化合物，其中：

R<sup>1</sup>为氢、甲基或乙基；

R<sup>2</sup>为选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、2,2- 二甲基丙基、叔丁基、异丁基、正戊基、(C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>) 环烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>) 环烷基甲基、甲氧基乙基及 2- 氟乙基；或

R<sup>1</sup>及 R<sup>2</sup>连同其所连接的氮原子一起形成选自以下的环：吖丁啶基、吡咯啶基、哌啶基、四唑基或八氢环戊二烯并 [c] 吡咯基，且其中该由 R<sup>1</sup>及 R<sup>2</sup>连同其所连接的氮原子一起形成的环视情况经氟基取代。

17. 一种医药组合物, 其包含医药学上可接受的载剂或稀释剂及权利要求 1 至 16 中任一项的化合物或其盐。

18. 一种用于治疗或预防个体的感染或菌落形成的方法, 其包含投予个体有效量的权利要求 1 至 16 中任一项的化合物或其盐。

19. 如权利要求 18 的方法, 其中该感染为由革兰氏阳性生物体 (Gram-positive organism) 所引起。

20. 如权利要求 19 的方法, 其中该革兰氏阳性生物体为选自由以下组成的群: 葡萄球菌属 (*Staphylococcus* spp.)、链球菌属 (*Streptococcus* spp.)、丙酸杆菌属 (*Propionibacterium* spp.)、肠球菌属 (*Enterococcus* spp.)、芽胞杆菌属 (*Bacillus* spp.)、棒状杆菌属 (*Corynebacterium* spp.)、土壤丝菌属 (*Nocardia* spp.)、芽孢梭菌属 (*Clostridium* spp.)、放线菌属 (*Actinobacteria* spp.) 及李氏菌属 (*Listeria* spp.)。

21. 如权利要求 18 的方法, 其中该感染为由革兰氏阴性生物体 (Gram-negative organism) 所引起。

22. 如权利要求 21 的方法, 其中该革兰氏阴性生物体为选自由以下组成的群: 肠杆菌科 (*Enterobactericeae*)、拟杆菌科 (*Bacteroidaceae*)、弧菌科 (*Vibrionaceae*)、巴斯德氏菌科 (*Pasteurellae*)、假单胞菌科 (*Pseudomonadaceae*)、奈瑟氏球菌科 (*Neisseriaceae*)、立克次体 (*Rickettsiae*)、莫拉氏菌科 (*Moraxellaceae*)、变形杆菌科 (*Proteaceae*) 的任何物种、不动杆菌属 (*Acinetobacter* spp.)、螺旋杆菌属 (*Helicobacter* spp.) 及曲杆菌属 (*Campylobacter* spp.)。

23. 如权利要求 18 的方法, 其中该感染为由选自由以下组成的群的生物体所引起: 立克次体、壁衣体、军团菌属 (*Legionella* spp.)、霉浆菌属 (*Mycoplasma* spp.) 及任何其它细胞内病原体。

24. 如权利要求 18 的方法, 其中该感染为由一种以上生物体所引起。

25. 如权利要求 18 的方法, 其中该感染为由抗一种或多种抗生素的生物体所引起。

26. 如权利要求 25 的方法, 其中该感染为由抗四环素或第一代及第二代四环素抗生素的任何成员的生物体所引起。

27. 如权利要求 25 的方法, 其中该感染为由抗二甲氧苯青霉素 (methicillin) 或  $\beta$ -内酰胺类别中的任何抗生素的生物体所引起。

28. 如权利要求 25 的方法, 其中该感染为由抗万古霉素 (vancomycin) 的生物体所引起。

29. 如权利要求 25 的方法, 其中该感染为由抗喹诺酮 (quinolone) 或氟喹诺酮 (fluoroquinolone) 的生物体所引起。

30. 如权利要求 25 的方法, 其中该感染为由抗替加环素 (tigecycline) 的生物体所引起。

## C7-氟取代的四环素化合物

[0001] 本申请案主张于 2008 年 8 月 8 日申请的美国临时申请案序号第 61/188,307 号的优先权。前述申请案的全部教导在此将其全文以引用方式纳入本文中。

### 背景技术

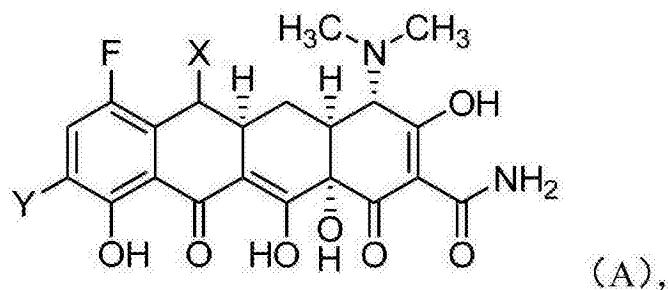
[0002] 四环素为人类医学及兽医学中广泛使用的广谱抗微生物剂。由发酵或半合成产生的四环素总产量以每年数千公吨计。

[0003] 出于治疗性目的广泛使用四环素已导致对这些抗生素出现抗性，甚至在高度易感细菌物种中。因此，需要针对其它四环素反应性疾病或病症具有改进的抗菌活性及功效的新颖四环素类似物。

### 发明内容

[0004] 本发明为针对一种由结构式 (A) 表示的化合物：

[0005]



[0006] 或其医药学上可接受的盐，其中：

[0007] X 为选自氢、-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) 烷基、碳环基、芳基及杂芳基；

[0008] Y 为选自氢、-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) 烷基、碳环基、-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 亚烷基-N(R<sup>A</sup>)(R<sup>B</sup>)、-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 亚烷基-N(R<sup>F</sup>)-C(O)-[C(R<sup>D</sup>)(R<sup>E</sup>)]<sub>0-4</sub>-N(R<sup>A</sup>)(R<sup>B</sup>)、-CH=N-OR<sup>A</sup>、-N(R<sup>A</sup>)(R<sup>B</sup>)、-N(R<sup>F</sup>)-C(O)-[C(R<sup>D</sup>)(R<sup>E</sup>)]<sub>1-4</sub>-N(R<sup>A</sup>)(R<sup>B</sup>)、-N(R<sup>F</sup>)-C(O)-N(R<sup>A</sup>)(R<sup>B</sup>)、-N(R<sup>F</sup>)-C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、-N(R<sup>F</sup>)-C(O)-杂环基、-N(R<sup>F</sup>)-C(O)-杂芳基、-N(R<sup>F</sup>)-C(O)-碳环基、-N(R<sup>F</sup>)-C(O)-芳基、-N(R<sup>F</sup>)-S(O)<sub>m</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 亚烷基-N(R<sup>A</sup>)(R<sup>B</sup>)、-N(R<sup>F</sup>)-S(O)<sub>m</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 亚烷基-C环基及 -N(R<sup>F</sup>)-S(O)<sub>m</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 亚烷基-芳基；

[0009] X 及 Y 中至少一个不为氢；

[0010] 各 R<sup>A</sup>及 R<sup>B</sup>独立地选自氢、(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) 烷基、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) 烷基、-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>) 亚烷基-C环基、-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>) 亚烷基-芳基、-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>) 亚烷基-杂环基、-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>) 亚烷基-杂芳基、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 亚烷基-O-C环基、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 亚烷基-O-芳基、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 亚烷基-O-杂环基、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 亚烷基-O-杂芳基、-S(O)<sub>m</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、-(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>) 亚烷基-S(O)<sub>m</sub>-C环基、-(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>) 亚烷基-S(O)<sub>m</sub>-芳基、-(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>) 亚烷基-S(O)<sub>m</sub>-杂环基及 -(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>) 亚烷基-S(O)<sub>m</sub>-杂芳基；或

[0011] R<sup>A</sup>及 R<sup>B</sup>连同其所连接的氮原子一起形成杂环基或杂芳基，其中该杂环或杂芳基视情况包含 1 至 4 个独立地选自 N、S 及 O 的其它杂原子；

[0012] 各 R<sup>D</sup>及各 R<sup>E</sup>独立地选自氢、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、碳环基、芳基、杂环基、杂芳基或天然存

在的胺基酸侧链部分,或

[0013]  $R^D$ 及 $R^E$ 连同其所连接的碳原子一起形成3-7元碳环基或4-7元杂环基,其中由 $R^D$ 及 $R^E$ 形成的杂环基视情况包含1至2个独立地选自N、S及O的其它杂原子;

[0014]  $R^F$ 为选自氢、( $C_1-C_7$ )烷基、碳环基、芳基及杂芳基;且

[0015]  $m$ 为1或2,其中:

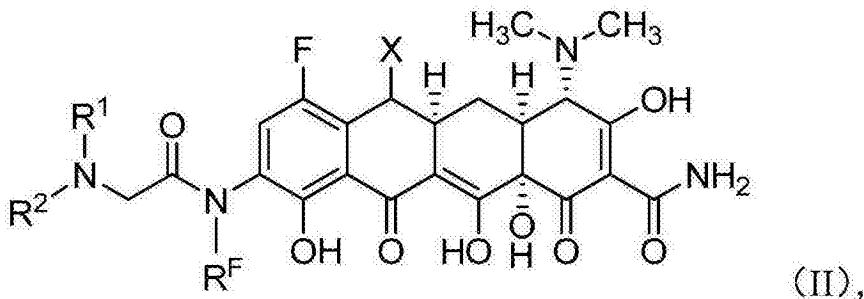
[0016] 各碳环基、芳基、杂环基或杂芳基视情况且独立地经一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤基、 $-(C_1-C_4)$ 烷基、 $-OH$ 、 $=O$ 、 $-O-(C_1-C_4)$ 烷基、 $-(C_1-C_4)$ 烷基 $-O-(C_1-C_4)$ 烷基、卤基取代的 $-(C_1-C_4)$ 烷基、卤基取代的 $-O-(C_1-C_4)$ 烷基、 $-C(O)-(C_1-C_4)$ 烷基、 $-C(O)-(氟取代的-(C_1-C_4)烷基)$ 、 $-S(O)_m-(C_1-C_4)$ 烷基、 $-N(R^G)(R^G)$ 及CN;

[0017] 由 $R^A$ 、 $R^B$ 、 $R^D$ 及 $R^E$ 表示的基团中的各烷基视情况且独立地经一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤基、 $-(C_1-C_4)$ 烷基、 $-OH$ 、 $-O-(C_1-C_7)$ 烷基、 $-(C_1-C_4)$ 烷基 $-O-(C_1-C_4)$ 烷基、氟取代的 $-(C_1-C_4)$ 烷基、 $-S(O)_m-(C_1-C_4)$ 烷基及 $-N(R^G)(R^G)$ ,其中

[0018] 各 $R^G$ 为氢或( $C_1-C_4$ )烷基,其中由 $R^G$ 表示的基团中的各烷基视情况且独立地经一个或多个独立地选自以下的取代基取代: $-(C_1-C_4)$ 烷基、( $C_3-C_6$ )环烷基、卤基、 $-OH$ 、 $-O-(C_1-C_4)$ 烷基及( $C_1-C_4$ )烷基 $-O-(C_1-C_4)$ 烷基。

[0019] 本发明的另一具体实例为针对一种由结构式(II)表示的化合物:

[0020]



[0021] 或其医药学上可接受的盐,其中:

[0022]  $R^1$ 及 $R^2$ 各自独立地选自氢、( $C_1-C_7$ )烷基、( $C_3-C_6$ )环烷基、( $C_1-C_7$ )烷氧基、( $C_1-C_4$ )烷基、( $C_3-C_6$ )环烷氧基、( $C_1-C_4$ )烷基、( $C_3-C_6$ )环烷基、芳基、芳基( $C_1-C_4$ )烷基、芳氧基( $C_1-C_4$ )烷基、芳硫基( $C_1-C_4$ )烷基、芳基亚磺酰基( $C_1-C_4$ )烷基、芳基磺酰基( $C_1-C_4$ )烷基及 $-O-(C_1-C_7)$ 烷基,或

[0023]  $R^1$ 及 $R^2$ 连同其所连接的氮原子一起形成单环或双环杂芳基或单环、稠合双环、桥联双环或螺双环杂环,其中杂芳基或杂环视情况含有1或2个独立地选自N、O及S的其它杂原子;且

[0024] 其中由 $R^1$ 及 $R^2$ 表示的基团中的各烷基、环烷基、烷氧基及环烷氧基部分及由 $NR^1R^2$ 一起表示的各杂环视情况经一个或多个独立地选自由以下组成的群的取代基取代:( $C_1-C_4$ )烷基、卤基、 $-OH$ 、( $C_1-C_4$ )烷氧基、( $C_1-C_4$ )烷硫基、( $C_1-C_4$ )烷基亚磺酰基、( $C_1-C_4$ )烷基磺酰基、( $C_1-C_4$ )烷氧基( $C_1-C_4$ )烷基及 $-N(R^3)(R^4)$ ;且

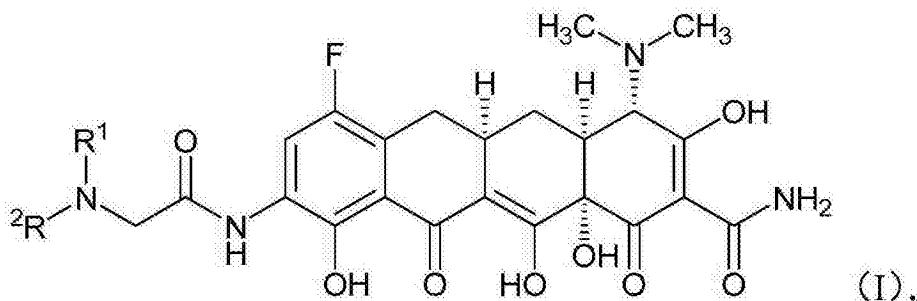
[0025] 其中由 $R^1$ 及 $R^2$ 表示的基团中的各芳基、芳氧基、芳硫基、芳基亚磺酰基及芳基磺酰基部分及由 $NR^1R^2$ 一起表示的各杂芳基视情况经一个或多个独立地选自由以下组成的群的取代基取代:( $C_1-C_4$ )烷基、卤基、 $-OH$ 、( $C_1-C_4$ )烷氧基、 $-S-(C_1-C_4)$ 烷基、 $-S(O)(C_1-C_4)$ 烷基、 $-S(O)_2(C_1-C_4)$ 烷基、( $C_1-C_4$ )烷氧基( $C_1-C_4$ )烷基、 $-N(R^3)(R^4)$ 、 $-CN$ 、卤( $C_1-C_4$ )烷基及卤

(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷氧基,且

[0026] R<sup>3</sup>及 R<sup>4</sup>各自独立地选自由 -H 及 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基组成的群,其中由 R<sup>3</sup>及 R<sup>4</sup>表示的 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基视情况经一个或多个独立地选自由以下组成的群的取代基取代:(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、卤基、-OH、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷氧基及 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷氧基 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基。X 及 R<sup>F</sup>的涵义为如以上关于结构式 (A) 所述。

[0027] 本发明的另一具体实例为针对一种由结构式 (I) 表示的化合物:

[0028]



[0029] 或其医药学上可接受的盐,其中:

[0030] R<sup>1</sup>及 R<sup>2</sup>各自独立地选自氢、(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) 烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) 环烷基 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) 烷氧基 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) 环烷氧基 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) 环烷基、芳基、芳基 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、芳氧基 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、芳硫基 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、芳基亚磺酰基 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基及芳基磺酰基 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基,或

[0031] R<sup>1</sup>及 R<sup>2</sup>连同其所连接的氮原子一起形成单环或双环杂芳基或单环、稠合双环、桥联双环或螺双环杂环,其中杂芳基或杂环视情况含有 1 个独立地选自 N、O 及 S 的其它杂原子;且其余代号为如以上关于结构式 (II) 所述。

[0032] 本发明的另一具体实例为针对一种医药组合物,其包含医药学上可接受的载剂或稀释剂及由结构式 (A)、(II) 或 (I) 表示的化合物或其医药学上可接受的盐。医药组合物用于诸如治疗个体的感染的疗法中。

[0033] 本发明的另一具体实例为一种治疗个体感染的方法,该方法包含向个体投予有效量的由结构式 (A)、(II) 或 (I) 表示的化合物或其医药学上可接受的盐。

[0034] 本发明的另一具体实例为一种预防个体感染的方法,该方法包含向个体投予有效量的由结构式 (A)、(II) 或 (I) 表示的化合物或其医药学上可接受的盐。

[0035] 本发明的另一具体实例为由结构式 (A)、(II) 或 (I) 表示的化合物或其医药学上可接受的盐的用途,其用于制造供治疗个体感染的药物。

[0036] 本发明的另一具体实例为由结构式 (A)、(II) 或 (I) 表示的化合物或其医药学上可接受的盐的用途,其用于制造供预防个体感染的药物。

[0037] 本发明的另一具体实例为由结构式 (A)、(II) 或 (I) 表示的化合物或其医药学上可接受的盐的用途,其用于诸如治疗或预防个体感染的疗法。

## 具体实施方式

[0038] 本发明为针对一种由结构式 (A) 表示的化合物或其医药学上可接受的盐。结构式 (A) 中的代号的涵义及替代涵义为如下定义:

[0039] X 为选自氢、 $-(C_1-C_7)$  烷基、碳环基、芳基及杂芳基。在一具体实例中，X 为氢。在一替代具体实例中，X 为 $-(C_1-C_7)$  烷基。或者，X 为 $-(C_1-C_4)$  烷基。在另一具体实例中，X 为碳环基。在另一替代具体实例中，X 为芳基或杂芳基。在另一替代具体实例中，X 为苯基。

[0040] Y 为选自氢、 $-(C_1-C_7)$  烷基、碳环基、 $-(C_1-C_4)$  亚烷基 $-N(R^A)(R^B)$ 、 $-(C_1-C_4)$  亚烷基 $-N(R^F)-C(O)-[C(R^D)(R^E)]_{0-4}-N(R^A)(R^B)$ 、 $-CH=N-OR^A$ 、 $-N(R^A)(R^B)$ 、 $-N(R^F)-C(O)-[C(R^D)(R^E)]_{1-4}-N(R^A)(R^B)$ 、 $-N(R^F)-C(O)-N(R^A)(R^B)$ 、 $-N(R^F)-C(O)-(C_1-C_6)$  烷基、 $-N(R^F)-C(O)-$  杂环基、 $-N(R^F)-C(O)-$  杂芳基、 $-N(R^F)-C(O)-$  碳环基、 $-N(R^F)-C(O)-$  芳基、 $-N(R^F)-S(O)-$  杂环基、 $-N(R^F)-C(O)-$  杂芳基、 $-N(R^F)-C(O)-$  碳环基、 $-N(R^F)-C(O)-$  芳基、 $-N(R^F)-S(O)-$  杂环基、 $-N(R^F)-C(O)-$  杂芳基、 $-N(R^F)-S(O)-$   $-(C_1-C_4)$  亚烷基-碳环基及 $-N(R^F)-S(O)-$   $-(C_1-C_4)$  亚烷基-芳基，限制条件为 X 及 Y 中至少一个不为氢。在一具体实例中，Y 为选自氢、 $-(C_1-C_7)$  烷基、 $-(C_1-C_4)$  亚烷基 $-N(R^A)(R^B)$ 、 $-(C_1-C_4)$  亚烷基 $-N(R^F)-C(O)-[C(R^D)(R^E)]_{0-4}-N(R^A)(R^B)$ 、 $-CH=N-OR^A$ 、 $-N(R^A)(R^B)$ 、 $-N(R^F)-C(O)-[C(R^D)(R^E)]_{1-4}-N(R^A)(R^B)$ 、 $-N(R^F)-C(O)-N(R^A)(R^B)$ 、 $-N(R^F)-C(O)-(C_1-C_6)$  烷基、 $-N(R^F)-C(O)-$  杂环基、 $-N(R^F)-C(O)-$  杂芳基、 $-N(R^F)-C(O)-$  碳环基、 $-N(R^F)-C(O)-$  芳基、 $-N(R^F)-S(O)-$  杂环基、 $-N(R^F)-C(O)-$  杂芳基、 $-N(R^F)-S(O)-$   $-(C_1-C_4)$  亚烷基-碳环基及 $-N(R^F)-S(O)-$   $-(C_1-C_4)$  亚烷基-芳基，限制条件为 X 及 Y 中至少一个不为氢。在一具体实例中，Y 为选自氢、 $-(C_1-C_7)$  烷基、 $-(C_1-C_4)$  亚烷基 $-N(R^A)(R^B)$ 、 $-(C_1-C_4)$  亚烷基 $-N(R^F)-C(O)-[C(R^D)(R^E)]_{0-4}-N(R^A)(R^B)$ 、 $-CH=N-OR^A$ 、 $-N(R^A)(R^B)$ 、 $-N(R^F)-C(O)-[C(R^D)(R^E)]_{1-4}-N(R^A)(R^B)$ 、 $-N(R^F)-C(O)-N(R^A)(R^B)$ 、 $-N(R^F)-C(O)-N(R^A)(R^B)$ 、 $-N(R^F)-C(O)-(C_1-C_6)$  烷基、 $-N(R^F)-C(O)-$  杂环基、 $-N(R^F)-C(O)-$  杂芳基、 $-N(R^F)-C(O)-$  碳环基、 $-N(R^F)-C(O)-$  芳基、 $-N(R^F)-S(O)-$  杂环基、 $-N(R^F)-C(O)-$  杂芳基、 $-N(R^F)-S(O)-$   $-(C_1-C_4)$  亚烷基-碳环基及 $-N(R^F)-S(O)-$   $-(C_1-C_4)$  亚烷基-芳基。在另一具体实例中，Y 为选自氢、 $-(C_1-C_7)$  烷基、 $-(C_1-C_4)$  亚烷基 $-N(R^A)(R^B)$ 、 $-(C_1-C_4)$  亚烷基 $-NH-C(O)-(CH_2)_{0-1}-N(R^A)(R^B)$ 、 $-N(R^A)(R^B)$ 、 $-NH-C(O)-$  碳环基、 $-NH-C(O)-$  芳基、 $-NH-C(O)-$  杂环基、 $-NH-C(O)-$  杂芳基、 $-NH-C(O)-N(R^A)(R^B)$ 、 $-N(R^F)-C(O)-CH_2-N(R^A)(R^B)$ 、 $-NH-C(O)-C(R^D)(R^E)-N(R^A)(R^B)$  及 $-NH-S(O)-$   $-(C_1-C_4)$  亚烷基 $-N(R^A)(R^B)$ 。或者，由上述 Y 表示的 $-(C_1-C_7)$  烷基为 $-(C_1-C_4)$  烷基。在又一具体实例中，Y 为选自 $-N(R^A)(R^B)$ 、 $-N(H)-C(O)-$  碳环基、 $-N(H)-C(O)-$  芳基、 $-N(H)-C(O)-$  杂环及 $-N(H)-C(O)-$  杂芳基。或者，Y 为 $-NH-C(O)-CH_2-N(R^A)(R^B)$ 。更详言之， $-NH-C(O)-CH_2-N(R^A)(R^B)$  中的 R<sup>A</sup> 及 R<sup>B</sup> 分别为 R<sup>1</sup> 及 R<sup>2</sup>。

[0041] 各 R<sup>A</sup> 及 R<sup>B</sup> 独立地选自氢、 $(C_1-C_7)$  烷基、 $-O-(C_1-C_7)$  烷基、 $-(C_0-C_6)$  亚烷基-碳环基、 $-(C_0-C_6)$  亚烷基-芳基、 $-(C_0-C_6)$  亚烷基-杂环基、 $-(C_0-C_6)$  亚烷基-杂芳基、 $-(C_1-C_6)$  亚烷基-0-碳环基、 $-(C_1-C_6)$  亚烷基-0-芳基、 $-(C_1-C_6)$  亚烷基-0-杂环基、 $-(C_1-C_6)$  亚烷基-0-杂芳基、 $-S(O)-$   $-(C_1-C_6)$  烷基、 $-(C_0-C_4)$  亚烷基 $-S(O)-$  碳环基、 $-(C_0-C_4)$  亚烷基 $-S(O)-$  芳基、 $-(C_0-C_4)$  亚烷基 $-S(O)-$  杂环基及 $-(C_0-C_4)$  亚烷基 $-S(O)-$  杂芳基；或

[0042] R<sup>A</sup> 及 R<sup>B</sup> 连同其所连接的氮原子一起形成杂环基或杂芳基，其中该杂环或杂芳基视情况包含 1 至 4 个独立地选自 N、S 及 O 的其它杂原子。在一具体实例中，各 R<sup>A</sup> 独立地选自氢及甲基；R<sup>B</sup> 为选自氢、 $(C_1-C_7)$  烷基、 $-(C_0-C_6)$  亚烷基-碳环基、 $-(C_0-C_6)$  亚烷基-芳基、 $-(C_0-C_6)$  亚烷基-杂芳基、 $-S(O)-$   $-(C_1-C_6)$  烷基、 $-(C_0-C_4)$  亚烷基 $-S(O)-$  碳环基、 $-(C_0-C_4)$  亚烷基 $-S(O)-$  芳基、 $-(C_0-C_4)$  亚烷基 $-S(O)-$  杂环及 $-(C_0-C_4)$  亚烷基 $-S(O)-$  杂芳基；或 R<sup>A</sup> 及 R<sup>B</sup> 连同氮原子一起形成杂环，其中杂环视情况经=O 及 $-N(R^6)(R^6)$  取代。

在另一具体实例中,  $R^A$  为氢; 且  $R^B$  为选自 ( $C_1-C_4$ ) 烷基及  $-S(O)_2-CH_3$ ; 或  $R^A$  及  $R^B$  一起形成 4-7 元杂环。

[0043] 各  $R^D$  及各  $R^E$  独立地选自氢、( $C_1-C_6$ ) 烷基、碳环基、芳基、杂环基、杂芳基或天然存在的氨基酸侧链部分, 或  $R^D$  及  $R^E$  连同其所连接的碳原子一起形成 3-7 元碳环基或 4-7 元杂环基, 其中由  $R^D$  及  $R^E$  形成的杂环基视情况包含 1 至 2 个独立地选自 N、S 及 O 的其它杂原子。在一具体实例中,  $R^D$  及  $R^E$  两者均为 -H。

[0044]  $R^F$  为选自氢、( $C_1-C_7$ ) 烷基、碳环基、芳基及杂芳基。在一具体实例中,  $R^F$  为氢。在另一具体实例中,  $R^F$  为选自氢、( $C_1-C_7$ ) 烷基、芳基及杂芳基。在另一具体实例中,  $R^F$  为选自氢、( $C_1-C_7$ ) 烷基及苯基。在另一具体实例中,  $R^F$  为选自氢、( $C_1-C_4$ ) 烷基及苯基。

[0045]  $R^D$  为选自 ( $C_1-C_6$ ) 烷基、碳环基、芳基、杂芳基、杂环基及天然存在的氨基酸侧链部分, 或  $R^D$  及  $R^E$  连同其所连接的碳原子一起形成 3-7 元碳环基或 4-7 元杂环基, 其中由  $R^D$  及  $R^E$  形成的杂环基视情况包含 1 至 2 个独立地选自 N、S 及 O 的其它杂原子。在一具体实例中,  $R^D$  及  $R^E$  连同其所连接的碳原子一起形成 ( $C_3-C_7$ ) 环烷基。

[0046]  $m$  为 1 或 2。在一具体实例中,  $m$  为 2。

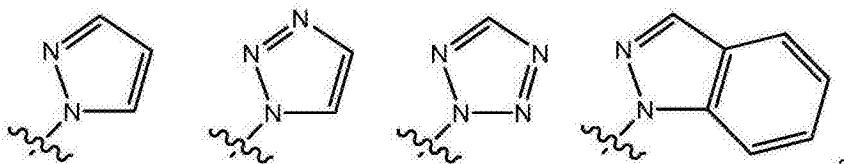
[0047] 如上所述的各碳环基、芳基、杂环基或杂芳基 (例如在由 Y、 $R^A$ 、 $R^B$ 、 $R^D$ 、 $R^E$  及  $R^F$  表示的基团中) 视情况且独立地经一个或多个独立地选自以下的取代基取代: 卤基、 $-(C_1-C_4)$  烷基、 $-OH$ 、 $=O$ 、 $-O-(C_1-C_4)$  烷基、 $-(C_1-C_4)$  烷基  $-O-(C_1-C_4)$  烷基、卤基取代的  $-(C_1-C_4)$  烷基、卤基取代的  $-O-(C_1-C_4)$  烷基、 $-C(O)-(C_1-C_4)$  烷基、 $-C(O)-$ (氟取代的 ( $C_1-C_4$ ) 烷基)、 $-S(O)_m-(C_1-C_4)$  烷基、 $-N(R^G)(R^G)$  及 CN。在一具体实例中, 各碳环基、杂环基或杂芳基视情况且独立地经一个或多个独立地选自以下的取代基取代: 卤基、 $-(C_1-C_4)$  烷基、卤基取代的  $-(C_1-C_4)$  烷基、 $-O-(C_1-C_4)$  烷基及  $-N(R^G)(R^G)$ 。在另一具体实例中, 各碳环基、芳基、杂芳基或杂环视情况且独立地经一个或多个独立地选自  $-CH_3$ 、氟基及  $-N(CH_3)_2$  的取代基取代。

[0048] 如上所述的各烷基 (例如在由 Y、 $R^A$ 、 $R^B$ 、 $R^D$ 、 $R^E$ 、 $R^F$  及  $R^G$  表示的基团中) 视情况且独立地经一个或多个独立地选自以下的取代基取代: 卤基、 $-(C_1-C_4)$  烷基、 $-OH$ 、 $-O-(C_1-C_7)$  烷基、 $-(C_1-C_4)$  烷基  $-O-(C_1-C_4)$  烷基、氟取代的 ( $C_1-C_4$ ) 烷基、 $-S(O)_m-(C_1-C_4)$  烷基及  $-N(R^G)(R^G)$ 。在一具体实例中, 各烷基 (例如在由 Y 或  $R^B$  表示的基团中) 视情况且独立地经一个或多个独立地选自卤基、 $-OH$  及  $-N(R^G)(R^G)$  的取代基取代。

[0049] 各  $R^G$  为氢或 ( $C_1-C_4$ ) 烷基, 其中由  $R^G$  表示的基团中的各烷基视情况且独立地经一个或多个独立地选自以下的取代基取代:  $-(C_1-C_4)$  烷基、( $C_3-C_6$ ) 环烷基、卤基、 $-OH$ 、 $-O-(C_1-C_4)$  烷基及 ( $C_1-C_4$ ) 烷基  $-O-(C_1-C_4)$  烷基。在一具体实例中, 由  $R^G$  表示的基团中的各烷基视情况且独立地经 ( $C_3-C_6$ ) 环烷基取代。

[0050] 如本文中所使用, 当  $R^A$  及  $R^B$  连同其所连接的氮原子一起形成杂环基或杂芳基时, 由  $-NR^A R^B$  表示的杂环基或杂芳基可包括杂原子与  $R^A$  及  $R^B$  所连接的氮原子邻接的环系统。举例而言,  $-NR^A R^B$  可为 (但不限于) 以下环系统:

[0051]



[0052] 类似地,当 R<sup>D</sup>及 R<sup>E</sup>或 R<sup>D'</sup>及 R<sup>E'</sup>连同其所连接的碳原子一起形成杂环基时,杂环基可包括杂原子与 R<sup>D</sup>及 R<sup>E</sup>或 R<sup>D'</sup>及 R<sup>E'</sup>所连接的碳原子邻接的的环系统。

[0053] 本发明为针对一种由结构式(I)或(II)表示的化合物或其医药学上可接受的盐。结构式(I)或(II)中的代号的涵义及替代涵义为如下定义:

[0054] R<sup>1</sup>为选自氢、(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) 烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) 环烷基 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) 烷氧基 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) 环烷氧基 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) 环烷基、芳基、芳基 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、芳氧基 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、芳硫基 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、芳基亚磺酰基 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、芳基磺酰基 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基及 -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) 烷基。由 R<sup>1</sup>表示的基团中的各烷基、环烷基、烷氧基、环烷氧基、芳基、芳氧基、芳硫基、芳基亚磺酰基及芳基磺酰基部分可视情况经一个或多个独立选择的以上关于结构式(I)所定义的取代基取代。或者, R<sup>1</sup>为选自氢、(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) 烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) 环烷基 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) 烷氧基 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) 环烷氧基 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) 环烷基、芳基、芳基 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、芳氧基 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、芳硫基 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、芳基亚磺酰基 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基及芳基磺酰基 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基。在另一替代具体实例中,R<sup>1</sup>为-H、(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) 烷基或 -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基。在另一替代具体实例中,R<sup>1</sup>为-H或(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) 烷基。在另一替代具体实例中,R<sup>1</sup>为-H、甲基或乙基。在又一替代具体实例中,R<sup>1</sup>为-OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>或-OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>。

[0055] R<sup>2</sup>为选自氢、(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) 烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) 环烷基 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) 烷氧基 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) 环烷氧基 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) 环烷基、芳基、芳基 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、芳氧基 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、芳硫基 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、芳基亚磺酰基 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、芳基磺酰基 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基及 -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) 烷基。由 R<sup>2</sup>表示的基团中的各烷基、环烷基、烷氧基、环烷氧基、芳基及芳氧基部分可视情况经一个或多个独立选择的以上关于结构式(I)所定义的取代基取代。或者, R<sup>2</sup>为选自氢、(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) 烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) 环烷基 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) 烷氧基 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) 环烷氧基 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) 环烷基、芳基、芳基 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、芳氧基 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、芳硫基 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、芳基亚磺酰基 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基及芳基磺酰基 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基。或者, R<sup>2</sup>为选自(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) 烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) 环烷基 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) 烷氧基 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、苯基、苯基 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) 环烷基及卤 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基,其中由 R<sup>2</sup>表示的基团中的各烷基、烷氧基及环烷基部分视情况经一个或多个独立地选自由 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基及卤基组成的群的取代基取代;且由 R<sup>2</sup>表示的基团中的各苯基部分视情况经一个或多个独立地选自由以下组成的群的取代基取代:(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、卤基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷氧基 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、-CN、卤 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基及卤 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷氧基。在另一替代具体实例中, R<sup>2</sup>为选自由以下组成的群:环丙基、环丁基、环戊基、环丙基甲基、环丁基甲基、苯基、苯甲基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-OCH<sub>3</sub>、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>F 及 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>,其中 n 为 0、1、2、3、4、5 或 6;且其中由 R<sup>2</sup>表示的苯基或苯甲基视情况经一个或多个独立地选自由以下组成的群的取代基取代:(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、卤基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷氧基 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、-CN、卤 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基及卤 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷氧基。在另一替代具体实例中, R<sup>2</sup>为视情况经一个或多个独立地选自由以下组成的群的取代基取代的苯基或苯甲基:(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、卤基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷氧基 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、-CN、卤 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基及卤 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷氧基。在另一替代具体实例中, R<sup>2</sup>为未经取代的苯基或苯甲基。在另一替代具体实例中, R<sup>2</sup>为选自环丙基、环丙基甲基、环丁基、环戊基、环己基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>3</sub>及 -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>。

[0056] 或者, R<sup>1</sup>及 R<sup>2</sup>连同其所连接的氮原子一起亦可形成单环或双环杂芳基或单环、稠合双环、桥联双环或螺双环杂环,其中除 R<sub>1</sub>及 R<sub>2</sub>所连接的 N 原子外,杂芳基或杂环视情况亦含有 1 或 2 个独立地选自 N、O 及 S 的其它杂原子。杂芳基或杂环可视情况经一个或多个独立选择的以上关于结构式 (I) 所述的取代基取代。或者,杂芳基或杂环含有 1 个选自 N、O 及 S 的其它杂原子。或者,R<sup>1</sup>及 R<sup>2</sup>连同其所连接的氮原子一起形成选自由以下组成的群的杂环:吖丁啶、吡咯啶、吗啉、哌啶、八氢环戊二烯并 [c] 吡咯、异吲哚啉及氮杂双环 [3.1.0] 己烷,其中杂环视情况经一个或多个独立地选自由以下组成的群的取代基取代:(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、卤素、-OH、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷硫基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基亚磺酰基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基磺酰基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷氧基 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基及 -N(R<sup>3</sup>)(R<sup>4</sup>)。在一更特定的具体实例中,这些杂环视情况经一个或多个独立地选自由以下组成的群的取代基取代:卤素、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷氧基、羟基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷氧基 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基及 -N(R<sup>3</sup>)(R<sup>4</sup>)。在另一替代具体实例中,这些杂环视情况经一个或多个独立地选自由以下组成的群的取代基取代:卤素、甲氨基、羟基、甲氨基甲基及二甲基胺基。或者,R<sup>1</sup>及 R<sup>2</sup>连同其所连接的氮原子一起形成选自以下的环:吡咯啶基、吗啉基、吖丁啶基、哌啶基、八氢环戊二烯并 [c] 吡咯基、异吲哚啉基、吲唑基、咪唑基、吡唑基、三唑基及四唑基,其中由 R<sup>1</sup>及 R<sup>2</sup>连同其所连接的氮原子一起形成的环视情况经以下取代:卤素、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷氧基、羟基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷氧基 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基及 -N(R<sup>3</sup>)(R<sup>4</sup>)。更详言之,由 R<sup>1</sup>及 R<sup>2</sup>连同其所连接的氮原子一起形成的环视情况经氟基、-OH、-OCH<sub>3</sub>或 N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>取代。

[0057] R<sup>3</sup>及 R<sup>4</sup>各自独立地选自由 -H 及 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基组成的群,其中由 R<sup>3</sup>及 R<sup>4</sup>表示的(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基视情况经一个或多个独立地选自由以下组成的群的取代基取代:(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、卤基、-OH、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷氧基及 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷氧基 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基。或者,R<sup>3</sup>及 R<sup>4</sup>两者为甲基。在另一替代具体实例中,R<sup>3</sup>及 R<sup>4</sup>两者为 -H。在又一替代具体实例中,R<sup>3</sup>及 R<sup>4</sup>各为未经取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基。

[0058] 在第一替代具体实例中,本发明化合物由结构式 (I) 或 (II) 表示,或其医药学上可接受的盐,其中:

[0059] R<sup>1</sup>为 -H 或 (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) 烷基;且

[0060] R<sup>2</sup>为选自 (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) 烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) 环烷基 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) 烷氧基 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、苯基、苯基 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) 环烷基及卤 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基,其中由 R<sup>2</sup>表示的基团中的各烷基、烷氧基或环烷基部分视情况经一个或多个独立地选自由 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基及卤基组成的群的取代基取代;且由 R<sup>2</sup>表示的基团中的各苯基部分视情况经一个或多个独立地选自由以下组成的群的取代基取代:(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、卤基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷氧基 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、-CN、卤 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基及卤 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷氧基。或者,R<sup>2</sup>为选自由以下组成的群:环丙基、环丁基、环戊基、环丙基甲基、环丁基甲基、苯基、苯甲基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-OCH<sub>3</sub>、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>F 及 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>,其中 n 为 0、1、2、3、4、5 或 6;且其中由 R<sup>2</sup>表示的苯基或苯甲基视情况经一个或多个独立地选自由以下组成的群的取代基取代:(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、卤基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷氧基 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、-CN、卤 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基及卤 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷氧基。在另一替代具体实例中,由 R<sup>2</sup>表示的苯基或苯甲基未经取代。在又一替代具体实例中,R<sup>2</sup>为选自环丙基、环丙基甲基、环丁基、环戊基、环己基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>3</sub>及 -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>。

[0061] 在第二替代具体实例中,对于由结构式 (I) 或 (II) 表示的化合物,R<sup>1</sup>为氢、甲基或

乙基；且 R<sup>2</sup>的涵义及替代涵义为如以上关于第一替代具体实例所述。

[0062] 在第三替代具体实例中，对于由结构式 (I) 或 (II) 表示的化合物，R<sup>1</sup>为氢、(C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>) 烷基或 -O—(C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>) 烷基；R<sup>2</sup>为选自 (C<sub>1</sub>—C<sub>7</sub>) 烷基、(C<sub>3</sub>—C<sub>6</sub>) 环烷基 (C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>) 烷基、(C<sub>1</sub>—C<sub>7</sub>) 烷氧基 (C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>) 烷基、苯基、(C<sub>3</sub>—C<sub>6</sub>) 环烷基及氟 (C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>) 烷基；或 R<sup>1</sup>及 R<sup>2</sup>连同其所连接的氮原子一起形成选自以下的环：吡咯啶基、吗啉基、吖丁啶基、哌啶基、八氢环戊二烯并 [c] 吡咯基、异吲哚啉基、吲唑基、咪唑基、吡唑基、三唑基及四唑基，其中由 R<sup>1</sup>及 R<sup>2</sup>连同其所连接的氮原子一起形成的环视情况经以下取代：氟基、-OH、-OCH<sub>3</sub>或 N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>。更详言之，R<sup>1</sup>为氢、甲基、乙基、甲氧基或叔丁氧基。

[0063] 在第四替代具体实例中，对于由结构式 (I) 或 (II) 表示的化合物，R<sup>1</sup>为氢、甲基或乙基；R<sup>2</sup>为选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、2,2-二甲基丙基、叔丁基、异丁基、正戊基、(C<sub>4</sub>—C<sub>6</sub>) 环烷基、(C<sub>3</sub>—C<sub>5</sub>) 环烷基甲基、甲氧基乙基及 2-氟乙基；或 R<sup>1</sup>及 R<sup>2</sup>连同其所连接的氮原子一起形成选自以下的环：吖丁啶基、吡咯啶基、哌啶基、四唑基或八氢环戊二烯并 [c] 吡咯基，且其中由 R<sup>1</sup>及 R<sup>2</sup>连同其所连接的氮原子一起形成的环视情况经氟基取代。

[0064] 在第五替代具体实例中，对于由结构式 (A) 表示的化合物，当 X 为氢时，Y 为选自氢、-(C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>) 烷基、-(C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>) 亚烷基-N(R<sup>A</sup>)(R<sup>B</sup>)、-(C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>) 亚烷基-N(R<sup>F</sup>)-C(O)-[C(R<sup>D</sup>)(R<sup>E</sup>)]<sub>0—4</sub>-N(R<sup>A</sup>)(R<sup>B</sup>)、-CH=N-OR<sup>A</sup>、-N(R<sup>A</sup>)(R<sup>B</sup>)、-N(R<sup>F</sup>)-C(O)-[C(R<sup>D</sup>)(R<sup>E</sup>)]<sub>1—4</sub>-N(R<sup>A</sup>)(R<sup>B</sup>)、-NH-C(O)-C(R<sup>D</sup>)(R<sup>E</sup>)-N(R<sup>A</sup>)(R<sup>B</sup>)、-N(R<sup>F</sup>)-C(O)-N(R<sup>A</sup>)(R<sup>B</sup>)、-N(R<sup>F</sup>)-C(O)-(C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>) 烷基、-N(R<sup>F</sup>)-C(O)-杂环基、-N(R<sup>F</sup>)-C(O)-杂芳基、-N(R<sup>F</sup>)-C(O)-碳环基、-N(R<sup>F</sup>)-C(O)-芳基、-N(R<sup>F</sup>)-S(O)<sub>m</sub>-(C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>) 亚烷基-N(R<sup>A</sup>)(R<sup>B</sup>)、-N(R<sup>F</sup>)-S(O)<sub>m</sub>-(C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>) 亚烷基-碳环基、-N(R<sup>F</sup>)-S(O)<sub>m</sub>-(C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>) 亚烷基-芳基；

[0065] R<sup>D</sup>为选自 (C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>) 烷基、碳环基、芳基、杂芳基、杂环基及天然存在的胺氨基酸侧链部分，或

[0066] R<sup>D</sup>及 R<sup>E</sup>连同其所连接的碳原子一起形成 3-7 元碳环基或 4-7 元杂环基，其中由 R<sup>D</sup>及 R<sup>E</sup>形成的杂环基视情况包含 1 至 2 个独立地选自 N、S 及 O 的其它杂原子；且

[0067] R<sup>F</sup>为选自 (C<sub>1</sub>—C<sub>7</sub>) 烷基、碳环基、芳基及杂芳基。

[0068] 其余代号的涵义及替代涵义为如以上关于结构式 (A) 所述。或者，R<sup>F</sup>为选自 (C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>) 烷基及苯基，且其余代号为如以上第五替代具体实例中所述。

[0069] 在第六替代具体实例中，对于由结构式 (A) 表示的化合物，X 为选自氢、甲基、乙基及苯基；且 Y 为选自氢、-(C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>) 烷基、-(C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>) 亚烷基-N(R<sup>A</sup>)(R<sup>B</sup>)、-(C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>) 亚烷基-NH-C(O)-[CH<sub>2</sub>]<sub>0—1</sub>-N(R<sup>A</sup>)(R<sup>B</sup>)、-N(R<sup>A</sup>)(R<sup>B</sup>)、-NH-C(O)-碳环基、-NH-C(O)-芳基、-NH-C(O)-杂环基、-NH-C(O)-杂芳基、-NH-C(O)-N(R<sup>A</sup>)(R<sup>B</sup>)、-N(R<sup>F</sup>)-C(O)-CH<sub>2</sub>-N(R<sup>A</sup>)(R<sup>B</sup>)、-NH-C(O)-C(R<sup>D</sup>)(R<sup>E</sup>)-N(R<sup>A</sup>)(R<sup>B</sup>) 及 -NH-S(O)<sub>m</sub>-(C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>) 亚烷基-N(R<sup>A</sup>)(R<sup>B</sup>)；或

[0070] X 为选自甲基、乙基及苯基；且 Y 为 -NH-C(O)-CH<sub>2</sub>-N(R<sup>A</sup>)(R<sup>B</sup>)，其中：

[0071] 各 R<sup>A</sup>独立地选自氢及甲基；

[0072] R<sup>B</sup>为选自氢、(C<sub>1</sub>—C<sub>7</sub>) 烷基、-(C<sub>0</sub>—C<sub>6</sub>) 亚烷基-碳环基、-(C<sub>0</sub>—C<sub>6</sub>) 亚烷基-芳基、-(C<sub>0</sub>—C<sub>6</sub>) 亚烷基-杂芳基、-S(O)<sub>m</sub>-(C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>) 烷基、-(C<sub>0</sub>—C<sub>4</sub>) 亚烷基-S(O)<sub>m</sub>-碳环基、-(C<sub>0</sub>—C<sub>4</sub>) 亚烷基-S(O)<sub>m</sub>-芳基、-(C<sub>0</sub>—C<sub>4</sub>) 亚烷基-S(O)<sub>m</sub>-杂环及 -(C<sub>0</sub>—C<sub>4</sub>) 亚烷基-S(O)<sub>m</sub>-杂芳基；或

[0073] R<sup>A</sup>及 R<sup>B</sup>当连接共同的氮原子时连同该氮原子一起形成杂环，其中杂环视情况经=

0 及  $-N(R^6)(R^6)$  取代；

[0074]  $R^D$  及  $R^E$  连同其所连接的碳原子一起形成  $(C_3-C_7)$  环烷基；且

[0075]  $m$  为 1 或 2；

[0076] 各碳环基、芳基、杂环基或杂芳基视情况且独立地经一个或多个独立地选自以下的取代基取代：卤基、 $-(C_1-C_4)$  烷基、卤基取代的  $-(C_1-C_4)$  烷基、 $-O-(C_1-C_4)$  烷基及  $-N(R^6)(R^6)$ ；

[0077] 由  $Y$  或  $R^B$  表示的基团中的各烷基部分视情况且独立地经一个或多个独立地选自卤基、 $-OH$  及  $-N(R^6)(R^6)$  的取代基取代，其中

[0078]  $R^G$  为氢或  $(C_1-C_4)$  烷基，且其中由  $R^G$  表示的基团中的各烷基视情况且独立地经  $(C_3-C_6)$  环烷基取代。其余代号为如以上第五替代具体实例中所述。

[0079] 在第七替代具体实例中，对于由结构式 (A) 表示的化合物， $X$  为选自氢及甲基；且

[0080]  $Y$  为选自  $-N(R^A)(R^B)$ 、 $-N(H)-C(O)-$  碳环基、 $-N(H)-C(O)-$  芳基、 $-N(H)-C(O)-$  杂环及  $-N(H)-C(O)-$  杂芳基；或

[0081]  $X$  为甲基；且

[0082]  $Y$  为  $-NH-C(O)-CH_2-N(R^A)(R^B)$ ，

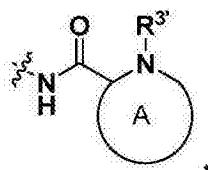
[0083] 其中：

[0084]  $R^A$  为氢；且

[0085]  $R^B$  为选自  $(C_1-C_4)$  烷基及  $-S(O)_2-CH_3$ ；或  $R^A$  及  $R^B$  一起形成 4-7 元杂环；其中各碳环基、芳基、杂芳基或杂环视情况且独立地经一个或多个独立地选自  $-CH_3$ 、氟基及  $-N(CH_3)_2$  的取代基取代。

[0086] 在第八替代具体实例中，对于由结构式 (A) 表示的化合物， $Y$  为

[0087]



[0088] 其中环  $A$  表示 4-7 元杂环基；且  $R^3$  为氢或  $(C_1-C_6)$  烷基。其余代号的涵义及替代涵义为如以上关于结构式 (A) 所述。更详言之，环  $A$  为选自由吖丁啶基、吡咯啶基、哌啶基或八氢环戊二烯并 [c] 吡咯基组成的群，各环  $A$  视情况经一个或多个独立地选自由以下组成的群的取代基取代：卤基、 $-(C_1-C_4)$  烷基、卤基取代的  $(C_1-C_4)$  烷基（例如  $-CF_3$ ）、 $-OH$ 、 $-O-(C_1-C_4)$  烷基或  $-N(R^6)(R^6)$ ，其中  $R^6$  为氢或  $(C_1-C_4)$  烷基。甚至更详言之，上述环  $A$  视情况经一个或多个氟基取代。

[0089] 在第九替代具体实例中，对于由结构式 (A) 表示的化合物， $Y$  为  $-NH-C(O)-$  杂芳基。其余代号的涵义及替代涵义为如以上关于结构式 (A) 所述。更详言之， $-NH-C(O)-$  杂芳基中的杂芳基为选自由噻吩基、吡啶基、吡咯基、噁唑基、吡唑基及噻唑基组成的群，各杂芳基视情况经一个或多个独立地选自以下的取代基取代： $-(C_1-C_4)$  烷基、卤基取代的  $-(C_1-C_4)$  烷基（例如  $-CF_3$ ）、 $-OH$ 、 $-O-(C_1-C_4)$  烷基及  $-N(R^6)(R^6)$ ，其中  $R^6$  为氢或  $(C_1-C_4)$  烷基。更详言之，吡咯基及吡唑基视情况在环中的 N 原子上经甲基取代。

[0090] 在第十替代具体实例中，对于由结构式 (A) 表示的化合物， $Y$  为  $-NH-C(O)-$  苯基。其

其余代号的涵义及替代涵义为如以上关于结构式 (A) 所述。更详言之,  $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$  苯基中的苯基视情况经一个或多个独立地选自以下的取代基取代:  $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$  烷基、卤基取代的  $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$  烷基 (例如  $-\text{CF}_3$ )、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4)$  烷基及  $-\text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^6)$ , 其中  $\text{R}^6$  为氢或  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$  烷基。更详言之,  $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$  苯基中的苯基视情况经一个或多个独立地选自  $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$  及  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$  的取代基取代。

[0091] 在第十一替代具体实例中, 对于由结构式 (A) 表示的化合物, Y 由  $-\text{NH}-\text{S}(\text{O})_2-(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基、 $-\text{NH}-\text{S}(\text{O})_2-$  苯基、 $-\text{NH}-\text{S}(\text{O})_2-$  杂芳基表示。其余代号的涵义及替代涵义为如以上关于结构式 (A) 所述。更详言之, 由 Y 表示的基团中的苯基、杂芳基或烷基视情况经一个或多个独立地选自以下的取代基取代:  $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$  烷基、卤基取代的  $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$  烷基 (例如  $-\text{CF}_3$ )、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4)$  烷基及  $-\text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^6)$ , 其中  $\text{R}^6$  为氢或  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$  烷基。

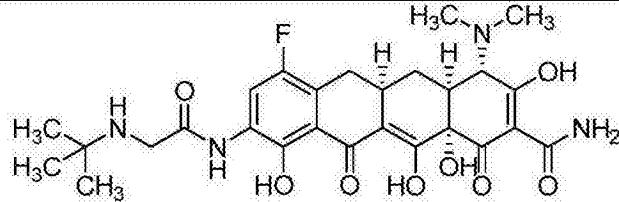
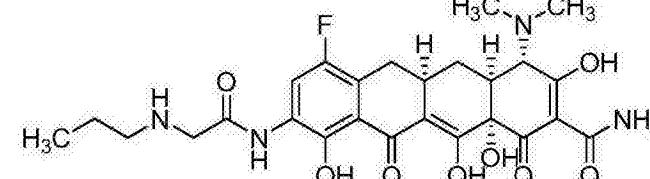
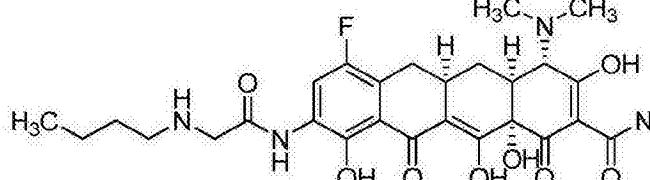
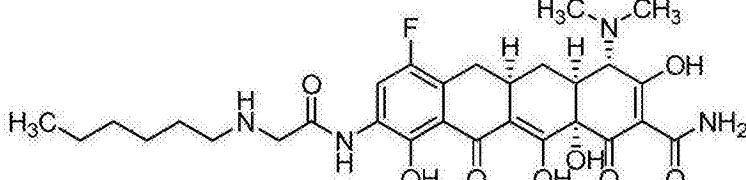
[0092] 在第十二替代具体实例中, 对于由结构式 (A) 表示的化合物, Y 由  $-\text{N}(\text{R}^A)(\text{R}^B)$  表示, 其中  $\text{R}^A$  及  $\text{R}^B$  各自独立地选自氢、 $(\text{C}_1-\text{C}_7)$  烷基、 $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$  烷基  $-(\text{C}_3-\text{C}_6)$  环烷基, 其中  $(\text{C}_1-\text{C}_7)$  烷基视情况经  $-\text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^6)$  取代, 其中  $\text{R}^6$  为氢或  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$  烷基。其余代号的涵义及替代涵义为如以上关于结构式 (A) 所述。

[0093] 在第十三替代具体实例中, 对于由结构式 (A) 表示的化合物, Y 由  $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^A)(\text{R}^B)$  表示, 其中  $\text{R}^A$  及  $\text{R}^B$  各自独立地选自氢、 $(\text{C}_1-\text{C}_7)$  烷基、 $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$  烷基  $-(\text{C}_3-\text{C}_6)$  环烷基, 或  $\text{R}^A$  及  $\text{R}^B$  连同其所连接的氮原子一起形成杂环基, 其中由  $\text{R}^A$  或  $\text{R}^B$  表示的  $(\text{C}_1-\text{C}_7)$  烷基视情况且独立地经  $-\text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^6)$  取代, 其中  $\text{R}^6$  为氢或  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$  烷基, 且由  $\text{R}^6$  表示的  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$  烷基视情况经  $-\text{F}$  取代。其余代号的涵义及替代涵义为如以上关于结构式 (A) 所述。

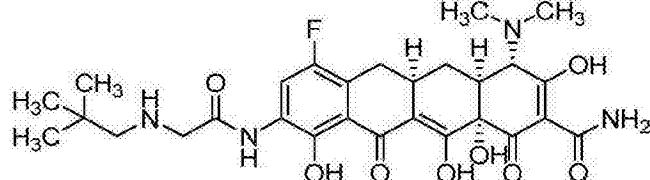
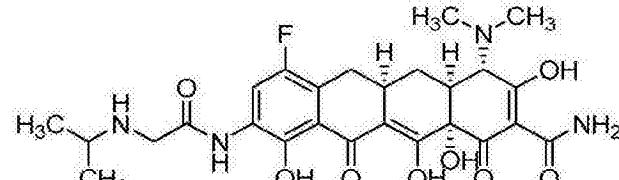
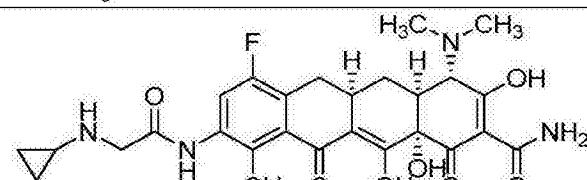
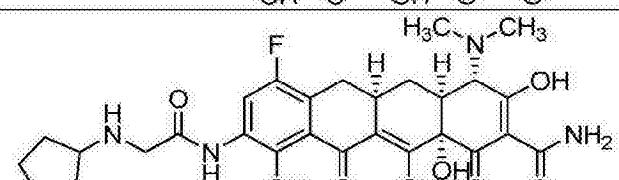
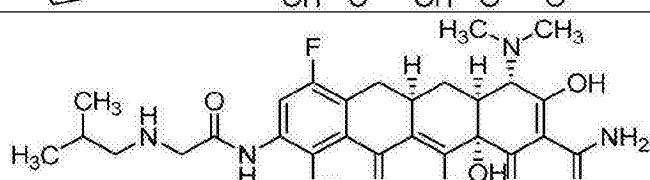
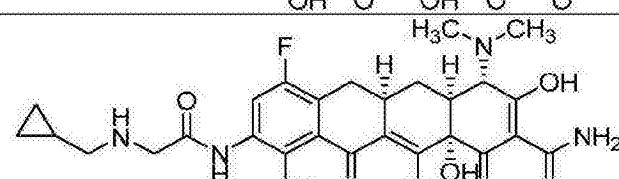
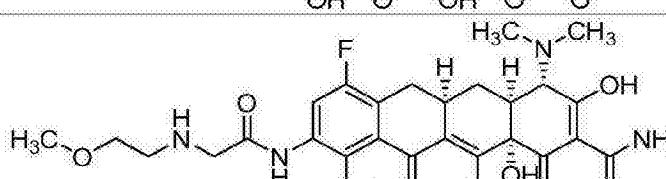
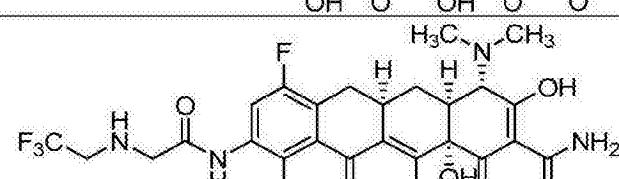
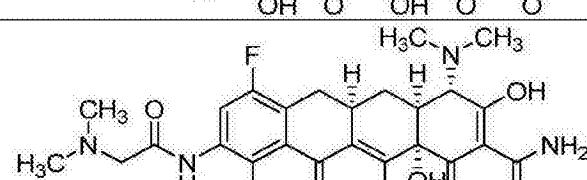
[0094] 在第十四替代具体实例中, 对于由结构式 (A) 表示的化合物, Y 由  $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_{0-1}-\text{N}(\text{R}^A)(\text{R}^B)$  表示, 其中  $\text{R}^A$  及  $\text{R}^B$  各自独立地选自氢、 $(\text{C}_1-\text{C}_7)$  烷基、 $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$  烷基  $-(\text{C}_3-\text{C}_6)$  环烷基。其余代号的涵义及替代涵义为如以上关于结构式 (A) 所述。

[0095] 本发明化合物例如为下表中所示的化合物或其医药学上可接受的盐以及下文实施例 1-12 中描述的化合物或其医药学上可接受的盐:

[0096]

化合物编号	化学结构
11	
12	
13	
14	

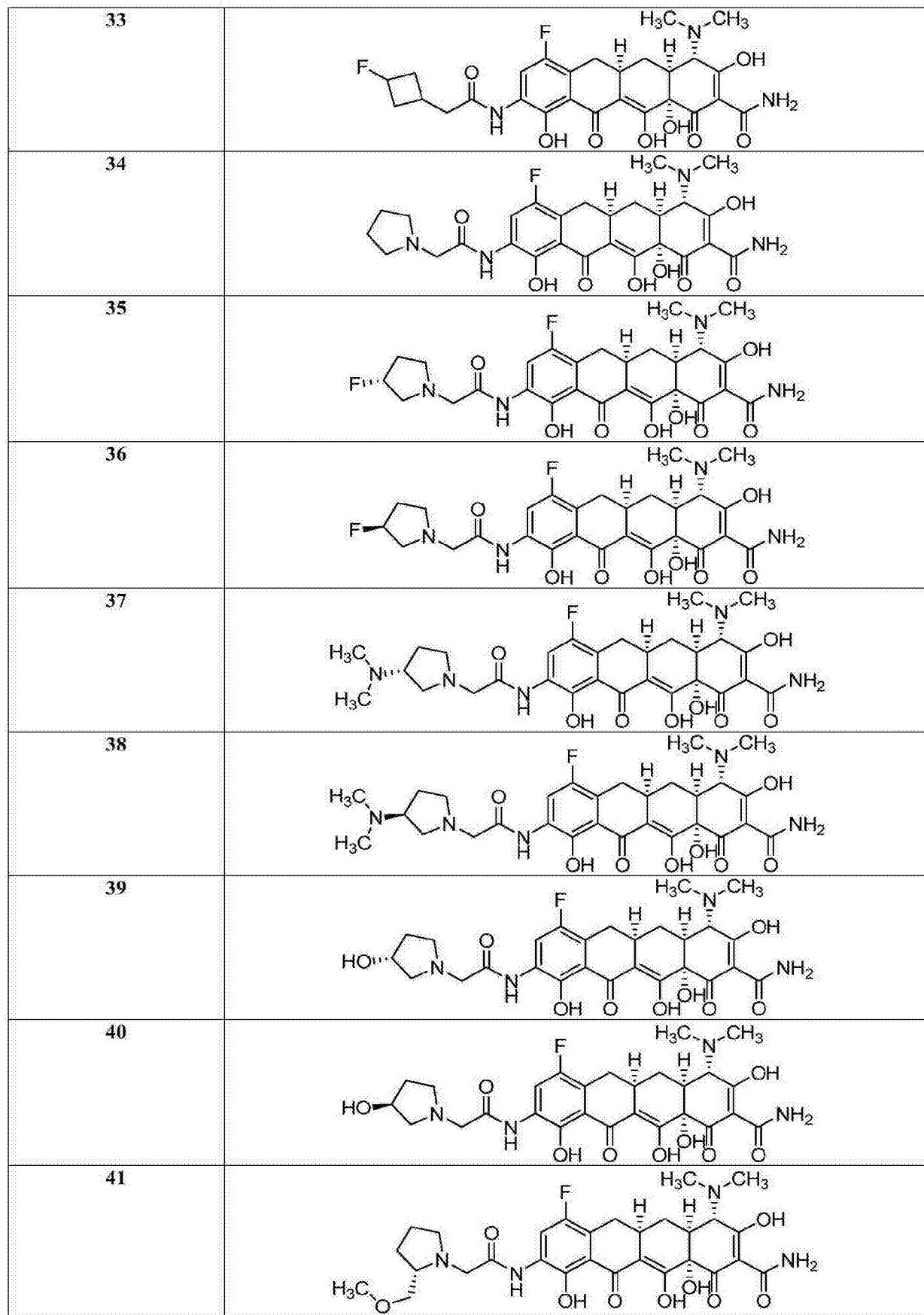
[0097]

15	
16	
17	
18	
19	
20	
21	
22	
23	

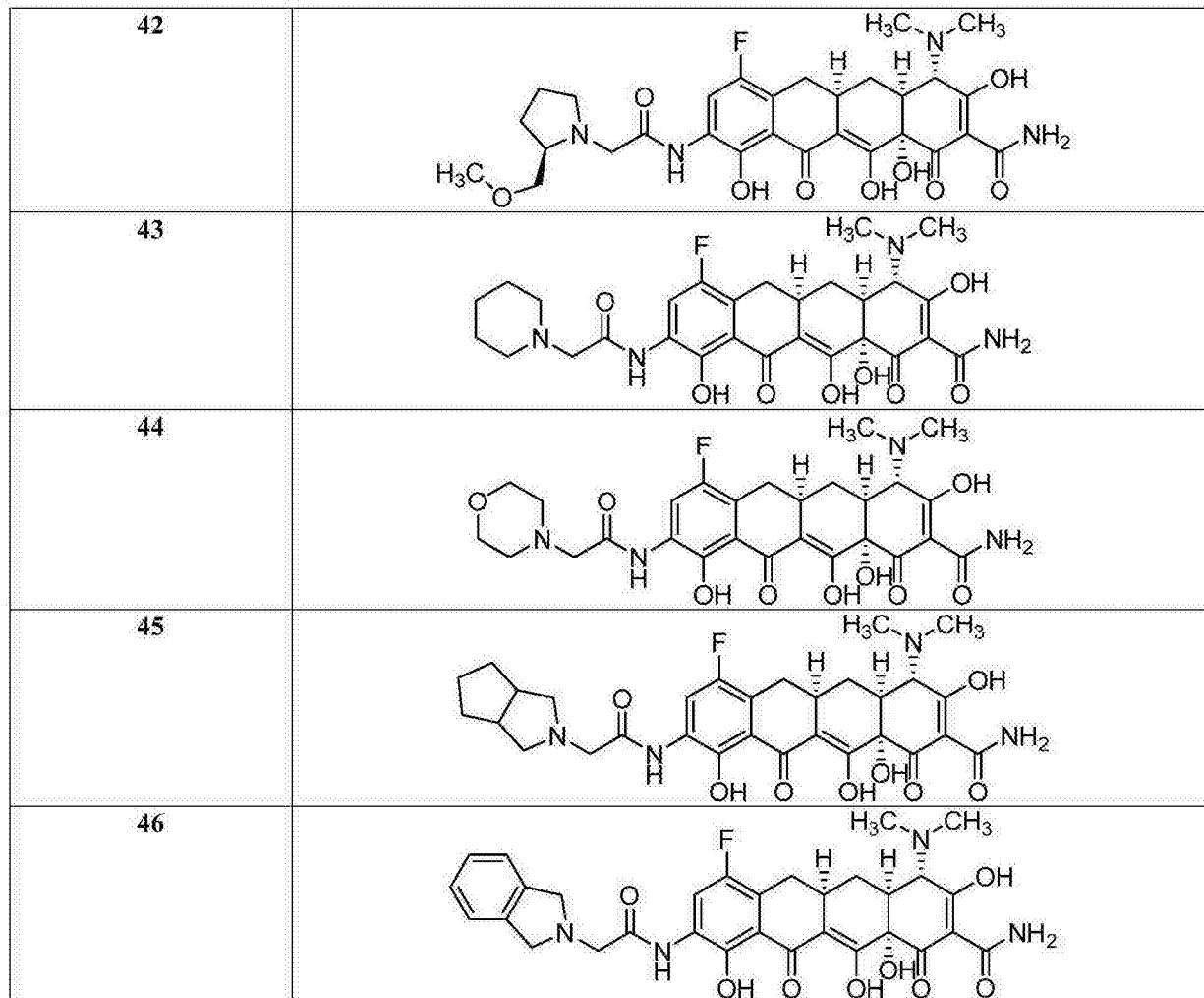
[0098]

24	
25	
26	
27	
28	
29	
30	
31	
32	

[0099]



[0100]



[0101] 「烷基 (alkyl)」是指具有指定数目碳原子的饱和脂族支链或直链单价烃基。因此,「(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) 烷基 ((C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) alkyl)」是指呈线性或分支排列的具有 1-7 个碳原子的基团。「(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) 烷基」包括甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基及庚基。「经取代烷基 (substituted alkyl)」的合适取代包括 (但不限于) - 卤素、-OH、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷硫基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基亚磺酰基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基磺酰基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷氧基 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基及 -N(R<sup>3</sup>)(R<sup>4</sup>), 其中 R<sup>3</sup> 及 R<sup>4</sup> 为如上所述。

[0102] 「环烷基 (cycloalkyl)」是指具有指定数目碳原子的饱和脂族环烃基。(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) 环烷基包括环丙基、环丁基、环戊基及环己基。「经取代环烷基 (substituted cycloalkyl)」的合适取代基包括卤素、-OH、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷硫基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基亚磺酰基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基磺酰基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷氧基 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基及 -N(R<sup>3</sup>)(R<sup>4</sup>), 其中 R<sup>3</sup> 及 R<sup>4</sup> 为如上所述。

[0103] 「杂环 (heterocycle)」是指含有 1、2 或 3 个独立地选自 N、O 或 S 的杂原子的 4-12 元部分不饱和或饱和杂环。当一个杂原子为 S 时, 其可视情况经单氧化或二氧化 (亦即 -S(O)- 或 -S(O)<sub>2</sub>-)。杂环可为单环、稠合双环、桥联双环或螺双环。

[0104] 单环杂环的实例包括 (但不限于) 吡啶、吡咯、哌啶、哌嗪、哌口并、六氢嘧啶、四氢呋喃、四氢哌喃、吗啉、硫代吗啉、硫代吗啉 1,1- 二氧化物、四氢-2H-1,2- 嘧口并、四氢-2H-1,2- 嘙口并 1,1- 二氧化物、异噻唑啶、异噻唑啶 1,1- 二氧化物。

[0105] 稠合双环杂环具有两个共有两个相邻环原子的环。第一环为单环杂环且第二环为环烷基、部分不饱和碳环、苯基、杂芳基或单环杂环。举例而言，第二环为( $C_3-C_6$ )环烷基，诸如环丙基、环丁基、环戊基及环己基。或者，第二环为苯基。稠合双环杂环的实例包括（但不限于）吲哚啉、异吲哚啉、2, 3-二氢-1H-苯并[d]咪唑、2, 3-二氢苯并[d]噁唑、2, 3-二氢苯并[d]噻唑、八氢苯并[d]噁唑、八氢-1H-苯并[d]咪唑、八氢苯并[d]噻唑、八氢环戊二烯并[c]吡咯、3-氮杂双环[3.1.0]己烷及3-氮杂双环[3.2.0]庚烷。

[0106] 螺双环杂环具有两个仅共有一个环原子的环。第一环为单环杂环且第二环为环烷基、部分不饱和碳环或单环杂环。举例而言，第二环为( $C_3-C_6$ )环烷基。螺双环杂环的实例包括（但不限于）氮杂螺[4.4]壬烷、7-氮杂螺[4.4]壬烷、氮杂螺[4.5]癸烷、8-氮杂螺[4.5]癸烷、氮杂螺[5.5]十一烷、3-氮杂螺[5.5]十一烷及3, 9-二氮杂螺[5.5]十一烷。

[0107] 桥联双环杂环具有两个共有三个或三个以上相邻环原子的环。第一环为单环杂环且另一环为环烷基（诸如( $C_3-C_6$ )环烷基）、部分不饱和碳环或单环杂环。桥联双环杂环的实例包括（但不限于）氮杂双环[3.3.1]壬烷、3-氮杂双环[3.3.1]壬烷、氮杂双环[3.2.1]辛烷、3-氮杂双环[3.2.1]辛烷、6-氮杂双环[3.2.1]辛烷及氮杂双环[2.2.2]辛烷、2-氮杂双环[2.2.2]辛烷。

[0108] 当除 $R^1$ 及 $R^2$ 所连接的氮原子以外，杂环亦含有N原子时，该N原子可经H、烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基取代，各取代基又可视情况经卤素、羟基、烷氧基、卤烷基、烷基等取代。杂环可视情况经侧氧基( $C=O$ )取代，且经侧氧基取代的杂环包括（但不限于）硫代吗啉1-氧化物、硫代吗啉1, 1-二氧化物、四氢-2H-1, 2-噻口并1, 1-二氧化物及异噻唑啶1, 1-二氧化物、吡咯啶-2-酮、哌啶-2-酮、哌口并-2-酮及吗啉-2-酮。杂环的其它视情况任选取代基包括( $C_1-C_4$ )烷基、卤基、-OH、( $C_1-C_4$ )烷氧基、( $C_1-C_4$ )烷硫基、( $C_1-C_4$ )烷基亚磺酰基、( $C_1-C_4$ )烷基磺酰基、( $C_1-C_4$ )烷氧基( $C_1-C_4$ )烷基、-N( $R^3$ )( $R^4$ )、-CN、卤( $C_1-C_4$ )烷基及卤( $C_1-C_4$ )烷氧基。

[0109] 「杂芳基(heteroaryl)」是指5-12元单价杂芳族单环或双环基。杂芳基含有1、2或3个独立地选自N、O及S的杂原子。杂芳基包括（但不限于）吡咯、咪唑、吡唑、噁唑、异噁唑、噻唑、异噻唑、1, 2, 3-三唑、1, 2, 4-三唑、1, 3, 4-噁二唑、1, 2, 5-噻二唑、1, 2, 5-噻二唑1-氧化物、1, 2, 5-噻二唑1, 1-二氧化物、1, 3, 4-噻二唑、吡啶、吡口并、嘧啶、嗒口并、1, 2, 4-三口并、1, 3, 5-三口并及四唑。双环杂芳基环包括（但不限于）双环[4.4.0]及双环[4.3.0]稠环系统，诸如吲哚口并、吲哚、异吲哚、吲唑、苯并咪唑、苯并噻唑、嘌呤、喹啉、异喹啉、口辛啉、酞口并、喹唑啉、喹噁啉、1, 8-口奈啶及喋啶。

[0110] 「碳环(carbocycle)」是指4-12元饱和或不饱和脂族环烃环。

[0111] 「烷氧基(alkoxy)」是指经由氧键联原子连接的烷基。「烷氧基」亦可描绘成-0-烷基。举例而言，( $C_1-C_4$ )-烷氧基亦可描绘成-0-( $C_1-C_4$ )烷基。「( $C_1-C_4$ )-烷氧基」包括甲氧基、乙氧基、丙氧基及丁氧基。

[0112] 「烷硫基(alkylthio)」是指经由硫键联原子连接的烷基。「烷硫基」亦可描绘成-S-烷基。举例而言，「( $C_1-C_4$ )烷硫基(( $C_1-C_4$ )alkylthio)」可描绘成-S-( $C_1-C_4$ )烷基。「( $C_1-C_4$ )烷硫基」包括甲硫基、乙硫基、丙硫基及丁硫基。

[0113] 「烷基亚磺酰基(alkylsulfinyl)」是指经由-S(0)-键联基团连接的烷基。「烷基亚磺酰基」可描绘成-S(0)-烷基。举例而言，「( $C_1-C_4$ )烷基亚磺酰基(( $C_1-C_4$ )

alkylsulfinyl)」可描绘成  $-S(O)-(C_1-C_4)$  烷基。「 $(C_1-C_4)$  烷基亚磺酰基」包括甲基亚磺酰基、乙基亚磺酰基、丙基亚磺酰基及丁基亚磺酰基。

[0114] 「烷基磺酰基 (alkylsulfonyl)」是指经由  $-S(O)_2-$  键联基团连接的烷基。「烷基磺酰基」可描绘成  $-S(O)_2-$  烷基。举例而言,「 $(C_1-C_4)$  烷基亚磺酰基」可描绘成  $-S(O)_2-(C_1-C_4)$  烷基。「 $(C_1-C_4)$  烷基磺酰基」包括甲基磺酰基、乙基磺酰基、丙基磺酰基及丁基磺酰基。

[0115] 卤烷基及卤环烷基包括单卤、多卤及全卤烷基, 其中各卤素独立地选自氟、氯及溴。卤烷基及卤环烷基亦可分别称为卤基取代的烷基及卤基取代的环烷基。

[0116] 「环烷氧基」是指经由氧键联原子连接的环烷基。「环烷氧基」亦可描绘成  $-O-$  环烷基。举例而言,「 $(C_3-C_6)$  环烷氧基 ( $(C_3-C_6)cycloalkoxy$ )」可描绘成  $-O-(C_3-C_6)$  环烷基。「 $(C_3-C_6)$  环烷氧基」包括环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基及环己氧基。

[0117] 「芳基 (aryl)」是指芳族单环或多环(例如双环或三环)碳环系统。在一具体实例中,「芳基」为6-12元单环或双环系统。芳基系统包括(但不限于)苯基、萘基、茀基、茚基、薁基及蒽基。

[0118] 「芳氧基 (aryloxy)」是指经由氧键联原子连接的芳基部分。「芳氧基」亦可描绘成  $-O-$  芳基。芳氧基包括(但不限于)苯氧基。

[0119] 「芳硫基 (arylthio)」是指经由硫键联原子连接的芳基部分。「芳硫基」亦可描绘成  $-S-$  芳基。芳硫基包括(但不限于)苯硫基。

[0120] 「芳基亚磺酰基 (arylsulfinyl)」是指经由  $-S(O)-$  键联基团连接的芳基部分。「芳基亚磺酰基」亦可描绘成  $-S(O)-$  芳基。芳基亚磺酰基包括(但不限于)苯基亚磺酰基。

[0121] 「芳基磺酰基 (arylsulfonyl)」是指经由  $-S(O)_2-$  键联基团连接的芳基部分。「芳基磺酰基」亦可描绘成  $-S(O)_2-$  芳基。芳基磺酰基包括(但不限于)苯基磺酰基。

[0122] 「杂 (hetero)」为指用至少一个选自N、S及O的杂原子置换环系统中的至少一个碳原子成员。「杂」亦指置换非环系统中的至少一个碳原子成员。杂环系统或杂非环系统可具有1、2或3个经杂原子置换的碳原子成员。

[0123] 本文中所用的「卤素 (halogen)」或「卤基 (halo)」为指氟、氯、溴或碘。

[0124] 如本文中所使用, 环烷基烷基可描绘成 - 亚烷基 - 环烷基。举例而言,  $(C_3-C_6)$  环烷基  $(C_1-C_4)$  烷基可描绘成  $-(C_1-C_4)$  亚烷基  $-(C_3-C_6)$  环烷基。

[0125] 如本文中所使用, 烷氧基烷基可描绘成 - 亚烷基  $-O-$  烷基。举例而言,  $(C_1-C_7)$  烷氧基  $(C_1-C_4)$  烷基可描绘成  $-(C_1-C_4)$  亚烷基  $-O-(C_1-C_7)$  烷基。

[0126] 如本文中所使用, 环烷氧基烷基可描绘成 - 亚烷基  $-O-$  环烷基。举例而言,  $(C_3-C_6)$  环烷氧基  $(C_1-C_4)$  烷基可描绘成  $-(C_1-C_4)$  亚烷基  $-O-(C_3-C_6)$  烷基。

[0127] 如本文中所使用, 芳基烷基可描绘成 - 亚烷基 - 芳基。举例而言, 芳基  $(C_1-C_4)$  烷基可描绘成  $-(C_1-C_4)$  亚烷基 - 芳基。

[0128] 如本文中所使用, 芳氧基烷基可描绘成 - 亚烷基  $-O-$  芳基。举例而言, 芳氧基  $(C_1-C_4)$  烷基可描绘成  $-(C_1-C_4)$  亚烷基  $-O-$  芳基。

[0129] 如本文中所使用, 芳硫基烷基可描绘成 - 亚烷基  $-S-$  芳基。举例而言, 芳硫基  $(C_1-C_4)$  烷基可描绘成  $-(C_1-C_4)$  亚烷基  $-S-$  芳基。

[0130] 如本文中所使用, 芳基亚磺酰基烷基可描绘成 - 亚烷基  $-S(O)-$  芳基。举例而言, 芳基亚磺酰基  $(C_1-C_4)$  烷基可描绘成  $-(C_1-C_4)$  亚烷基  $-S(O)-$  芳基。

[0131] 如本文中所使用，芳基磺酰基烷基可描绘成 - 亚烷基 -S(0)<sub>2</sub>- 芳基。举例而言，芳基磺酰基 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基可描绘成 -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 亚烷基 -S(0)<sub>2</sub>- 芳基。

[0132] 本发明的另一具体实例为一种医药组合物，其包含一种或多种医药学上可接受的载剂及 / 或稀释剂及本文中所揭示的化合物或其医药学上可接受的盐。

[0133] 「医药学上可接受的载剂 (Pharmaceutically acceptable carrier)」及「医药学上可接受的稀释剂 (pharmaceutically acceptable diluent)」是指纯度及质量足以用于本发明的组合物的调配中的非治疗性组分，其在适当地向动物或人类投予时，典型地不会产生不良反应，且用作药物（亦即，本发明化合物）的媒剂。

[0134] 亦包括本发明的化合物的医药学上可接受的盐。举例而言，含有胺或其它碱基的本发明化合物的酸盐可藉由使化合物与合适有机酸或无机酸反应，从而产生医药学上可接受的阴离子盐形式来获得。阴离子盐的实例包括乙酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、碳酸氢盐、酒石酸氢盐、溴化物、乙二胺四乙酸钙、樟脑磺酸盐、碳酸盐、氯化物、柠檬酸盐、二盐酸盐、乙二胺四乙酸盐、乙二磺酸盐、依托酸盐 (estolate)、乙磺酸盐、反丁烯二酸盐、甘油酸盐、葡萄糖酸盐、麸氨酸盐、乙内酰胺苯胂酸盐、己基间苯二酚盐 (hexylresorcinate)、氢溴酸盐、盐酸盐、羟基萘甲酸盐、碘化物、羟乙磺酸盐、乳酸盐、乳糖酸盐、苹果酸盐、顺丁烯二酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、甲基硫酸盐、黏液酸盐、萘磺酸盐、硝酸盐、双羟萘酸盐、泛酸盐、磷酸盐 / 二磷酸盐、聚半乳糖醛酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、次乙酸盐 (subacetate)、丁二酸盐、硫酸盐、单宁酸盐、酒石酸盐、茶氯酸盐 (teoclinate)、甲苯磺酸盐及三乙碘化物盐。

[0135] 含有羧酸或其它酸性官能基的本发明化合物的盐可藉由与合适碱反应制备。该医药学上可接受的盐可由提供医药学上可接受的阳离子的碱制备，包括碱金属盐（尤其钠及钾）、碱土金属盐（尤其钙及镁）、铝盐及铵盐以及由生理学上可接受的有机碱制得的盐，这些有机碱诸如三甲胺、三乙胺、吗啉、吡啶、哌啶、甲基吡啶、二环己基胺、N,N'-二苯甲基乙二胺、2-羟基乙基胺、双-(2-羟基乙基)胺、三-(2-羟基乙基)胺、普鲁卡因 (procaine)、二苯甲基哌啶、脱氢枞胺 (dehydroabietylamine)、N,N'-双脱氢枞胺、还原葡萄糖胺 (glucamine)、N-甲基还原葡萄糖胺、三甲基吡啶、奎宁、喹啉及碱性氨基酸（诸如离胺酸及精胺酸）。

[0136] 本发明亦包括多种异构物及其混合物。某些本发明化合物可以多种立体异构形式存在。立体异构物为仅在空间排列上不同的化合物。对映异构物为镜像不可重迭的立体异构物对，最常因为其含有充当手性中心的不对称取代碳原子。「对映异构物 (enantiomer)」是指一对彼此成镜像且不可重迭的分子中的一个。非对映异构物为不成镜像的立体异构物，最常因为其含有两个或两个以上不对称取代碳原子。「R」及「S」表示一个或多个手性碳原子周围的取代基的构型。当手性中心不定义为 R 或 S 时，存在任一种纯对映异构物或两种构型的混合物。

[0137] 「外消旋物 (racemate)」或「外消旋混合物 (racemic mixture)」是指等摩尔量的两种对映异构物的化合物，其中这些混合物不展现旋光性；亦即其不旋转偏振光的平面。

[0138] 本发明的化合物可由异构物特异性合成以个别异构物形式制备或自异构物混合物拆分。习知拆分技术包括使用光学活性酸形成异构物对中的各异构物的自由碱盐（接着分步结晶及使自由碱再生）、使用光学活性胺形成异构物对中的各异构物的酸形式盐（接着分步结晶及使自由酸再生）、使用光学纯酸、胺或醇形成异构物对中的各异构物的酯或酰

胺（接着层析分离及移除手性助剂）或使用多种熟知层析法拆分起始物质或最终产物的异构物混合物。

[0139] 当所揭示的化合物的立体化学以结构命名或描绘时，所命名或描绘的立体异构物相对于其它立体异构物以重量计为至少 60%、70%、80%、90%、99% 或 99.9% 纯。当单一对映异构物以结构命名或描绘时，所描绘或命名的对映异构物以重量计为至少 60%、70%、80%、90%、99% 或 99.9% 光学纯。以重量计的光学纯度百分比为所存在的对映异构物的重量除以所存在的对映异构物及其光学异构物的重量的总重量的比率。

[0140] 本发明亦提供一种治疗或预防患有四环素反应性疾病或病症的个体的方法，该方法包含向个体投予有效量的本发明化合物或其医药学上可接受的盐。

[0141] 「四环素反应性疾病或病症 (Tetracycline-responsive disease or disorder)」为指可藉由投予本发明的四环素化合物来治疗、预防或改善的疾病或病症。四环素反应性疾病或病症包括感染、癌症、发炎性病症、自体免疫疾病、动脉硬化、角膜溃疡、气肿、关节炎、骨质疏松症、骨关节炎、多发性硬化、骨肉瘤、骨髓炎、支气管扩张、慢性阻塞性肺病、皮肤病及眼疾病、牙周炎、骨质疏松症、类风湿性关节炎、溃疡性结肠炎、前列腺炎、肿瘤生长及侵袭、转移、糖尿病、糖尿病性蛋白尿、泛细支气管炎 (panbronchiolitis)；主动脉或血管动脉瘤、皮肤组织创伤、干眼、骨、软骨退化 (cartilage degradation)、疟疾、衰老、糖尿病、血管中风、神经退化性病症、心脏病、青少年糖尿病、急性及慢性支气管炎、窦炎及呼吸道感染（包括普通感冒）；韦格纳肉芽肿病 (Wegener's granulomatosis)；嗜中性皮肤病及其它发炎性疾病，诸如疱疹样皮炎、溶白血球血管炎、大疱性红斑狼疮、脓疱性牛皮癣、持久隆起性红斑；白斑病；盘状红斑狼疮；坏疽性脓皮病；脓疱性牛皮癣；睑炎或睑腺炎；阿兹海默氏病 (Alzheimer's disease)；退化黄斑病；急性及慢性胃肠炎及结肠炎；急性及慢性膀胱炎及尿道炎；急性及慢性皮炎；急性及慢性结膜炎；急性及慢性浆膜炎；尿毒性心包炎；急性及慢性胆囊炎；囊性纤维化、急性及慢性阴道炎；急性及慢性葡萄膜炎；药物反应；昆虫咬伤；灼伤及晒伤、骨质病症 (bone mass disorder)、急性肺损伤、慢性肺病症、局部缺血、中风或缺血性中风、皮肤创伤、主动脉或血管动脉瘤、糖尿病性视网膜病、出血性中风、血管生成及已发现四环素化合物有效的其它病况（参见例如美国专利第 5,789,395 号、第 5,834,450 号、第 6,277,061 号及第 5,532,227 号，各明确地以引用的方式并入本文中）。

[0142] 另外，涵盖一种治疗任何可得益于调节氧化氮、金属蛋白酶、促发炎调节剂及细胞激素、活性氧物质、免疫反应组分（包括趋化性、淋巴细胞转型、延迟型过敏反应、抗体产生、吞噬作用及噬菌细胞的氧化代谢）的表现及 / 或功能的疾病或病况的方法。涵盖一种治疗任何可得益于调节 C- 活性蛋白的表现及 / 或功能、信号转导路径（例如，FAK 信号转导路径）及 / 或增加 COX-2 及 PGE<sub>2</sub> 产生的表现的疾病的病况的方法。涵盖一种治疗任何可得益于抑制新血管生成的疾病或病况的方法。

[0143] 本发明的化合物可用于预防或治疗重大的哺乳动物及家畜疾病，诸如腹泻、尿路感染、皮肤及皮肤结构感染、耳鼻喉感染、创伤感染、乳房炎及其类似疾病。另外，亦包括使用本发明的四环素化合物治疗赘瘤的方法 (van der Bozert 等人, Cancer Res., 48:6686-6690 (1988))。

[0144] 可使用本发明的化合物或其医药学上可接受的盐治疗的感染包括（但不限于）皮肤感染、胃肠感染、尿路感染、生殖泌尿感染、呼吸道感染、窦感染、中耳感染、

全身感染、霍乱、流感、支气管炎、痤疮、疟疾、性传播疾病（包括梅毒及淋病）、军团病（Legionnaires' disease）、莱姆病（Lyme disease）、落矶山斑疹热（Rocky Mountain spotted fever）、Q热（Q fever）、斑疹伤寒、腺鼠疫、气性坏疽、医院获得性感染、钩端螺旋体病（leptospirosis）、百日咳、炭疽热及由造成性病淋巴肉芽肿、包涵体结膜炎或鹦鹉热的因素引起的感染。感染可为细菌感染、真菌感染、寄生虫感染及病毒感染（包括抗其它四环素化合物的感染）。

[0145] 在一具体实例中，感染可由细菌引起。在另一具体实例中，感染为由革兰氏阳性细菌（Gram-positive bacteria）所引起。在该具体实例的一特定态样中，感染为由选自以下的革兰氏阳性细菌所引起：葡萄球菌属（*Staphylococcus* spp.）、链球菌属（*Streptococcus* spp.）、丙酸杆菌属（*Propionibacterium* spp.）、肠球菌属（*Enterococcus* spp.）、芽胞杆菌属（*Bacillus* spp.）、棒状杆菌属（*Corynebacterium* spp.）、土壤丝菌属（*Nocardia* spp.）、芽胞梭菌属（*Clostridium* spp.）、放线菌属（*Actinobacteria* spp.）及李氏菌属（*Listeria* spp.）。

[0146] 在另一具体实例中，感染为由革兰氏阴性细菌（Gram-negative bacterium）所引起。在该具体实例的一态样中，感染为由以下所引起：变形杆菌纲（proteobacteria）（ $\beta$  变形杆菌纲（*Betaproteobacteria*）及  $\gamma$  变形杆菌纲（*Gammaproteobacteria*）），包括大肠杆菌（*Escherichia coli*）、沙氏杆菌属（*Salmonella*）、志贺氏菌属（*Shigella*）、其它肠杆菌科（Enterobacteriaceae）、假单胞杆菌属（*Pseudomonas*）、莫拉氏菌属（*Moraxella*）、螺旋杆菌属（*Helicobacter*）、寡养单胞菌属（*Stenotrophomonas*）、蛭弧菌属（*Bdellovibrio*）、乙酸菌（acetic acid bacteria）、军团菌属（*Legionella*）；或  $\alpha$ -变形杆菌纲，诸如沃尔巴克氏体（*Wolbachia*）。在另一态样中，感染为由选自蓝细菌、螺旋菌、绿硫细菌或绿非硫细菌的革兰氏阴性细菌所引起。在该具体实例的一特定态样中，感染为由选自以下的革兰氏阴性细菌所引起：肠杆菌科（Enterobactericeae）（例如大肠杆菌（*E. coli*）、克留氏肺炎杆菌（*Klebsiella pneumonia*），包括含有超广谱  $\beta$ -内酰胺酶及 / 或碳青霉烯酶的大肠杆菌及肺炎克雷白氏菌）、拟杆菌科（Bacteroidaceae）（例如脆弱拟杆菌（*Bacteroides fragilis*））、弧菌科（Vibrionaceae）（霍乱弧菌（*Vibrio cholerae*））、巴斯德氏菌科（Pasteurellae）（例如流感嗜血杆菌（*Haemophilus influenzae*））、假单胞菌科（Pseudomonadaceae）（例如绿脓杆菌（*Pseudomonas aeruginosa*））、奈瑟氏球菌科（Neisseriaceae）（例如脑膜炎球菌（*Neisseria meningitidis*））、立克次体（Rickettsiae）、莫拉菌科（Moraxellaceae）（例如卡他莫拉菌（*Moraxella catarrhalis*））、变形杆菌科（Proteaceae）的任何物种、不动杆菌属（*Acinetobacter* spp.）、螺旋杆菌属（*Helicobacter* spp.）及曲杆菌属（*Campylobacter* spp.）。

[0147] 在一特定具体实例中，感染为由选自由肠杆菌科（例如大肠杆菌、克留氏肺炎杆菌）、假单胞杆菌属及不动杆菌属组成的群的革兰氏阴性细菌所引起。

[0148] 在另一具体实例中，感染为由选自由以下组成的群的生物体所引起：克留氏肺炎杆菌（*K. pneumoniae*）、沙氏杆菌属（*Salmonella*）、希拉肠球菌（*E. hirae*）、鲍曼不动杆菌（*A. baumannii*）、卡他莫拉菌（*M. catarrhalis*）、流感嗜血杆菌（*H. influenzae*）、绿脓杆菌（*P. aeruginosa*）、屎肠球菌（*E. faecium*）、大肠杆菌、金黄色葡萄球菌（*S. aureus*）及粪肠球菌（*E. faecalis*）。

[0149] 在另一具体实例中，感染为由选自由立克次体、壁衣体 (chlamydiae)、军团菌属及霉浆菌属 (Mycoplasma spp.) 组成的群的生物体所引起。

[0150] 在另一具体实例中，感染为由抗四环素或第一代及第二代四环素抗生素的任何成员（例如，多西环素 (doxycycline) 或二甲胺四环素 (minocycline)）的生物体所引起。

[0151] 在另一具体实例中，感染为由抗二甲氧苯青霉素 (methicillin) 的生物体所引起。

[0152] 在另一具体实例中，感染为由抗万古霉素 (vancomycin) 的生物体所引起。

[0153] 在另一具体实例中，感染为由抗喹诺酮 (quinolone) 或氟喹诺酮的生物体所引起。

[0154] 在另一具体实例中，感染为由抗替加环素 (tigecycline) 的生物体所引起。

[0155] 在另一具体实例中，感染为由多药物抗性病原体（对任何两种或两种以上抗生素具有中等抗性或全抗性）所引起。在另一具体实例中，感染为炭疽杆菌 (Bacillus anthracis) 感染。「炭疽杆菌感染 (Bacillus anthracis infection)」包括因暴露或所谓的暴露于炭疽杆菌或细菌的仙人掌杆菌 (Bacillus cereus) 群的另一成员所引起或产生的任何病况、疾病或病症。在另一具体实例中，感染为由炭疽杆菌（炭疽热）、耶氏杆菌 (Yersinia pestis)（瘟疫）或土拉文氏杆菌 (Francisella tularensis)（兔热病）所引起。

[0156] 在又一具体实例中，感染可由一种以上上述生物体所引起。这些感染的实例包括（但不限于）腹内感染（通常如大肠杆菌的革兰氏阴性物种及如脆弱拟杆菌的厌氧菌的混合物）、糖尿病足（链球菌属 (Streptococcus spp.)、沙雷氏菌属 (Serratia spp.)、葡萄球菌属 (Staphylococcus spp.) 及肠球菌属 (Enterococcus spp.)、厌氧菌的不同组合 (S. E. Dowd 等人, PLoS one 2008 ;3:e3326)）及呼吸道疾病（尤其在具有如囊性纤维化的慢性感染的患者中，例如金黄色葡萄球菌加绿脓杆菌或流感嗜血杆菌，非典型病原体）、创伤及脓肿（多种革兰氏阴性细菌及革兰氏阳性细菌，尤其 MSSA/MRSA、凝固酶阴性葡萄球菌属、肠球菌属、不动杆菌属、绿脓杆菌、大肠杆菌、脆弱拟杆菌）及血流感染（13% 为多微生物感染 (H. Wisplinghoff 等人, Clin. Infect. Dis. 2004 ;39:311–317)）。

[0157] 在另一具体实例中，四环素反应性疾病或病症不为细菌感染。在另一具体实例中，本发明的四环素化合物基本上不抗细菌。举例而言，本发明的不抗细菌化合物可具有大于约 4 微克 / 毫升的 MIC 值（由此项技术已知的检定及 / 或实施例 14 中所给的检定来量测）。在另一具体实例中，本发明的四环素化合物具有抗细菌效应与不抗细菌效应。

[0158] 四环素反应性疾病或病症亦包括与发炎过程相关病况 (IPAS) 相关的疾病或病症。术语「发炎过程相关病况 (inflammatory process associated state)」包括发炎或发炎因子（例如基质金属蛋白酶 (MMP)、氧化氮 (NO)、TNF、介白素、血浆蛋白、细胞防御系统、细胞激素、脂质代谢物、蛋白酶、毒性基团、黏附分子等）以异常量、例如可有利于改变（例如有益于）个体的量涉及或存在于某一区域中的病况。发炎过程为活组织对损伤的反应。发炎的原因可归因于物理损伤、化学物质、微生物、组织坏死、癌症或其它因素。急性发炎持续时间短，仅持续几天。然而，若持续较长时间，则其可称为慢性发炎。

[0159] IPAS 包括发炎病症。发炎病症的特征一般在于发热、发红、肿胀、疼痛及功能丧失。发炎病症的病因的实例包括（但不限于）微生物感染（例如细菌及真菌感染）、物理因素

(例如,灼伤、辐射及外伤)、化学因素(例如,毒素及腐蚀性物质)、组织坏死及各种类型的免疫反应。

[0160] 可使用本发明的化合物或其医药学上可接受的盐治疗的发炎病症的实例包括(但不限于)骨关节炎、类风湿性关节炎、急性及慢性感染(细菌及真菌,包括白喉及百日咳);急性及慢性支气管炎、窦炎及上呼吸道感染(包括普通感冒);急性及慢性胃肠炎及结肠炎;发炎性肠病症;急性及慢性膀胱炎及尿道炎;血管炎;败血症;肾炎;胰腺炎;肝炎;狼疮;发炎性皮肤病症,包括(例如)湿疹、皮炎、牛皮癣、坏疽性脓皮病、红斑痤疮及急性及慢性皮炎;急性及慢性结膜炎;急性及慢性浆膜炎(心包炎、腹膜炎、滑膜炎、胸膜炎及肌腱炎);尿毒性心包炎;急性及慢性胆囊炎;急性及慢性阴道炎;急性及慢性葡萄膜炎;药物反应;昆虫咬伤;灼伤(热、化学及电灼伤);及晒伤。

[0161] IPAS 亦包括基质金属蛋白酶相关病况(MMPAS)。MMPAS 包括特征在于异常量的 MMP 或 MMP 活性的病况。可使用本发明的化合物或其医药学上可接受的盐治疗的基质金属蛋白酶相关病况(「MMPAS」)的实例包括(但不限于)动脉硬化、角膜溃疡、气肿、骨关节炎、多发性硬化(Liedtke 等人, Ann. Neurol. 1998, 44:35-46; Chandler 等人, J. Neuroimmunol. 1997, 72:155-71)、骨肉瘤、骨髓炎、支气管扩张、慢性阻塞性肺病、皮肤病及眼疾病、牙周炎、骨质疏松症、类风湿性关节炎、溃疡性结肠炎、发炎病症、肿瘤生长及侵袭(Stetler-Stevenson 等人, Annu. Rev. Cell Biol. 1993, 9:541-73; Tryggvason 等人, Biochim. Biophys. Acta 1987, 907:191-217; Li 等人, Mol. Carcinol. 1998, 22:84-89)、转移、急性肺损伤、中风、局部缺血、糖尿病、主动脉或血管动脉瘤、皮肤组织创伤、干眼、骨及软骨退化(Greenwald 等人, Bone 1998, 22:33-38; Ryan 等人, Curr. Op. Rheumatol. 1996, 8:238-247)。其它 MMPAS 包括美国专利第 5,459,135 号、第 5,321,017 号、第 5,308,839 号、第 5,258,371 号、第 4,935,412 号、第 4,704,383 号、第 4,666,897 号及第 RE 34,656 号中描述的 MMPAS,这些专利以全文引用的方式并入本文中。

[0162] 在另一具体实例中,IPAS 包括美国专利第 5,929,055 号及第 5,532,227 号中描述的病症,这些专利以全文引用的方式并入本文中。

[0163] 四环素反应性疾病或病症亦包括与 NO 相关病况相关的疾病或病症。术语「NO 相关病况(NO associated state)」包括涉及氧化氮(NO)或诱导性氧化氮合成酶(iNOS)或与之相关的病况。NO 相关病况包括特征在于异常量的 NO 及 / 或 iNOS 的病况。NO 相关病况优选可藉由授予本发明的四环素化合物来治疗。亦包括美国专利第 6,231,894 号、第 6,015,804 号、第 5,919,774 号及第 5,789,395 号中描述的病症、疾病及病况作为 NO 相关病况。这些专利的每个的全部内容以引用的方式并入本文中。

[0164] 可使用本发明化合物或其医药学上可接受的盐治疗的与 NO 相关病况相关的疾病或病症的实例包括(但不限于)疟疾、衰老、糖尿病、血管中风、神经退化性病症(阿兹海默氏病及亨廷顿舞蹈病(Huntington's disease))、心脏病(梗塞后再灌注相关损伤)、青少年糖尿病、发炎病症、骨关节炎、类风湿性关节炎、急性感染、复发性感染及慢性感染(细菌、病毒及真菌感染);急性及慢性支气管炎、窦炎及呼吸道感染(包括普通感冒);急性及慢性胃肠炎及结肠炎;急性及慢性膀胱炎及尿道炎;急性及慢性皮炎;急性及慢性结膜炎;急性及慢性浆膜炎(心包炎、腹膜炎、滑膜炎、胸膜炎及肌腱炎);尿毒性心包炎;急性及慢性胆囊炎;囊性纤维化、急性及慢性阴道炎;急性及慢性葡萄膜炎;药物反应;昆虫咬伤;灼

伤（热、化学及电灼伤）；及晒伤。

[0165] 在另一具体实例中，四环素反应性疾病或病症为癌症。可使用本发明的化合物或其医药学上可接受的盐治疗的癌症的实例包括所有实体肿瘤，亦即癌瘤，例如腺癌及肉瘤。腺癌为起源于腺组织或肿瘤细胞形成可识别的腺结构的癌瘤。肉瘤广泛包括细胞包埋于如胚性结缔组织的纤维状或均质物质中的肿瘤。可使用本发明的方法治疗的癌瘤的实例包括（但不限于）前列腺癌、乳癌、卵巢癌、睾丸癌、肺癌、结肠癌及乳癌。本发明的方法不限于治疗这些肿瘤类型，而且扩展至起源于任何器官系统的任何实体肿瘤。可治疗的癌症的实例包括（但不限于）结肠癌、膀胱癌、乳癌、黑素瘤、卵巢癌、前列腺癌、肺癌以及多种其它癌症。本发明的方法亦可抑制腺癌（诸如前列腺癌、乳癌、肾癌、卵巢癌、睾丸癌及结肠癌）中的癌症生长。在一具体实例中，本发明的方法所治疗的癌症包括美国专利第 6,100,248 号、第 5,843,925 号、第 5,837,696 号或第 5,668,122 号中描述的癌症，这些专利以全文引用的方式并入本文中。

[0166] 或者，四环素化合物可适用于预防癌症复发或降低癌症复发的可能性，例如治疗手术切除术或放射疗法后残余的癌症。根据本发明适用的四环素化合物尤其有利，因为这些化合物与其它癌症治疗相比实质上无毒。

[0167] 在另一具体实例中，本发明的化合物与诸如（但不限于）化学疗法的标准癌症疗法组合投予。

[0168] 可使用本发明的化合物或其医药学上可接受的盐治疗的四环素反应性病况的实例亦包括神经病症，包括神经精神病症与神经退化性病症，但不限于诸如阿兹海默氏病、与阿兹海默氏病相关的痴呆（诸如皮克氏病 (Pick's disease)）、帕金森氏病及其它弥漫性路易体病 (Lewy diffuse body disease)、老年痴呆症、亨廷顿舞蹈病、妥瑞症候群 (Gilles de la Tourette's syndrome)、多发性硬化、肌萎缩侧索硬化 (ALS)、进行性核上眼神经麻痹症、癫痫症及库贾氏病 (Creutzfeldt-Jakob disease)；自主功能病症，诸如高血压症及睡眠障碍；及神经精神病症，诸如抑郁症、精神分裂症、分裂情感性精神障碍、科尔萨科夫精神病 (Korsakoff's psychosis)、躁狂症、焦虑症或恐惧症；认知或记忆障碍，例如健忘症或年龄相关记忆损失、注意力缺乏症、精神抑郁症、重度抑郁症、躁狂症、强迫症、精神活性物质使用障碍、焦虑症、恐惧症、恐慌症以及双极性情感障碍，例如重度双极性情感 (affective or mood) 病症 (BP-1)；双极性情感神经病症，例如偏头痛及肥胖症。

[0169] 其它神经病症例如包括美国精神病协会的精神病症诊断与统计手册 (DSM) 中所列的神经病症，其最新版本以全文引用的方式并入本文中。

[0170] 在另一具体实例中，四环素反应性疾病或病症为糖尿病。可使用本发明的化合物或其医药学上可接受的盐治疗的糖尿病包括（但不限于）青少年糖尿病、糖尿病、第 I 型糖尿病或第 II 型糖尿病。在另一具体实例中，蛋白质糖化作用不受投予本发明的四环素化合物影响。在另一具体实例中，本发明的四环素化合物与诸如（但不限于）胰岛素疗法的标准糖尿病疗法组合投予。

[0171] 在另一具体实例中，四环素反应性疾病或病症为骨质病症。可使用本发明的化合物或其医药学上可接受的盐治疗的骨质病症包括骨形成、修复或重建有利的病症。举例而言，骨质病症包括骨质疏松症（例如，骨强度及密度降低）、骨折、与外科方法相关的骨形成（例如面部重建）、成骨不全（脆骨疾病）、低磷酸酶症、佩吉特氏病 (Paget's disease)、纤

维性发育不良、骨硬化、骨髓瘤骨疾病及骨钙耗尽（诸如与原发性甲状旁腺功能亢进相关的骨钙耗尽）。骨质病症包括骨形成、修复或重建对个体有利的所有病况以及所有其它可用本发明的四环素化合物治疗的与个体的骨或骨骼系统相关的病症。在另一具体实例中，骨质病症包括美国专利第 5,459,135 号、第 5,231,017 号、第 5,998,390 号、第 5,770,588 号、第 RE 34,656 号、第 5,308,839 号、第 4,925,833 号、第 3,304,227 号及第 4,666,897 号中描述的骨质病症，各专利以全文引用的方式并入本文中。

[0172] 在另一具体实例中，四环素反应性疾病或病症为急性肺损伤。可使用本发明的化合物或其医药学上可接受的盐治疗的急性肺损伤包括成人呼吸窘迫症候群 (ARDS)、泵后症候群 (PPS) 及外伤。外伤包括由外在因素或事件引起的对活组织的任何损伤。外伤的实例包括（但不限于）压轧伤 (crush injury)、与硬表面接触或割伤或对肺的其它损害。

[0173] 本发明的四环素反应性疾病或病症亦包括慢性肺病症。可使用本发明的化合物或其医药学上可接受的盐治疗的慢性肺病症的实例包括（但不限于）哮喘、囊性纤维化、慢性阻塞性肺病 (COPD) 及气肿。在另一具体实例中，可使用本发明的化合物或其医药学上可接受的盐治疗的急性及 / 或慢性肺病症包括美国专利第 5,977,091 号、第 6,043,231 号、第 5,523,297 号及第 5,773,430 号中描述的急性及 / 或慢性肺病症，因此各专利以全文引用的方式并入本文中。

[0174] 在又一具体实例中，四环素反应性疾病或病症为局部缺血、中风或缺血性中风。

[0175] 在另一具体实例中，本发明的四环素化合物或其医药学上可接受的盐可用于治疗上文或美国专利第 6,231,894 号、第 5,773,430 号、第 5,919,775 号及第 5,789,395 号中描述的病症，这些专利以引用的方式并入本文中。

[0176] 在另一具体实例中，四环素反应性疾病或病症为皮肤创伤。本发明亦提供一种改善上皮化组织（例如，皮肤、黏膜）对急性跌打损伤（例如，割伤、灼伤、刮伤等）的愈合反应的方法。该方法包括使用本发明的四环素化合物或其医药学上可接受的盐改善上皮化组织使急性创伤愈合的能力。方法可增加愈合组织的胶原蛋白累积的速率。方法亦可藉由降低 MMP 的溶胶原及 / 或溶明胶活性降低上皮化组织的蛋白分解活性。在另一具体实例中，向皮肤表面（例如局部）投予本发明的四环素化合物或其医药学上可接受的盐。在另一具体实例中，本发明的四环素化合物或其医药学上可接受的盐用于治疗皮肤创伤及其它例如美国专利第 5,827,840 号、第 4,704,383 号、第 4,935,412 号、第 5,258,371 号、第 5,308,839 号、第 5,459,135 号、第 5,532,227 号及第 6,015,804 号中描述的病症；各专利以全文引用的方式并入本文中。

[0177] 在又一具体实例中，四环素反应性疾病或病症为个体（例如，患主动脉或血管动脉瘤等或处于患主动脉或血管动脉瘤等的风险中的个体）的血管组织中的主动脉或血管动脉瘤。四环素化合物或其医药学上可接受的盐可有效减小血管动脉瘤的大小，或可在血管动脉瘤发作之前向个体投予四环素化合物或其医药学上可接受的盐以预防动脉瘤。在一具体实例中，血管组织为动脉，例如主动脉，例如腹主动脉。在另一具体实例中，本发明的四环素化合物用于治疗美国专利第 6,043,225 号及第 5,834,449 号中描述的病症，这些专利以全文引用的方式并入本文中。

[0178] 在本文中所揭示的本发明的方法中，本发明的化合物或其医药学上可接受的盐可单独使用或与一种或多种治疗剂组合使用。

[0179] 「与另一治疗剂或治疗组合」一词包括以单一组合剂型或以多个独立的剂型共投予四环素化合物与其它治疗剂或治疗；首先投予四环素化合物，接着投予另一治疗剂或治疗及首先投予另一治疗剂或治疗，接着投予四环素化合物。

[0180] 其它治疗剂可为此项技术已知治疗、预防四环素反应性疾病或病症或减少四环素反应性疾病或病症的症状的任何药剂。其它治疗剂的选择为基于所治疗的特定四环素反应性疾病或病症。该选择为在治疗医师的知识范围内。此外，其它治疗剂可为当与四环素化合物的投药组合投予时对患者有益的任何药剂。

[0181] 如本文中所使用，术语「个体 (subject)」是指需要治疗或预防的哺乳动物，例如伴侣动物（例如狗、猫及其类似动物）、农畜（例如乳牛、猪、马、绵羊、山羊及其类似动物）及实验室动物（例如大鼠、小鼠、天竺鼠及其类似动物）。个体典型地为需要指定治疗的人类。

[0182] 如本文中所使用，术语「治疗 (treating 或 treatment)」为指获得期望的药理及 / 或生理效应。效应可包括部分或实质上实现一个或多个以下结果：部分或完全减小疾病、病症或症候群的程度；改善或改良与病症相关的临床症状或适应症；延迟、抑制或减缓疾病、病症或症候群进展的可能性。

[0183] 如本文中所使用，「预防 (preventing 或 prevention)」为指减小疾病、病症或症候群发作或发展的可能性。

[0184] 「有效量 (Effective amount)」是指在个体中引起期望生物反应的活性化合物药剂的量。在一具体实例中，本发明的化合物的有效量为约 0.01 毫克 / 公斤 / 天至约 1000 毫克 / 公斤 / 天、约 0.1 毫克 / 公斤 / 天至约 100 毫克 / 公斤 / 天或约 0.5 毫克 / 公斤 / 天至约 50 毫克 / 公斤 / 天。

[0185] 本发明进一步包括制备组合物的方法，该方法包含混合一种或多种本发明化合物及视情况任选的医药学上可接受的载剂；且包括由该方法产生的组合物，该方法包括习知医药技术。

[0186] 本发明的组合物包括眼用、经口、鼻用、经皮、局部（阻塞或不阻塞）、静脉内（推注与输注）、可吸入及注射（腹膜内、皮下、肌肉内、瘤内或非经肠）调配物。组合物可呈诸如以下的剂量单位：锭剂、丸剂、胶囊、散剂、颗粒剂、脂质体、离子交换树脂、无菌眼用溶液或眼传递装置（诸如有利于立即释放、定时释放或持续释放的隐形眼镜及其类似物）、非经肠溶液或悬浮液、计量气雾剂或液体喷雾剂、滴剂、安瓿、自动注射器装置或栓剂；用于经眼、经口、鼻内、舌下、非经肠或直肠或藉由吸入或吹入投药。

[0187] 适合经口投药的本发明的组合物包括固体形式，诸如丸剂、锭剂、囊片 (caplet)、胶囊（各包括立即释放、定时释放及持续释放调配物）、颗粒剂及散剂；及液体形式，诸如溶液、糖浆、酏剂、乳液及悬浮液。适用于经眼投药的形式包括无菌溶液或眼传递装置。适用于非经肠投药的形式包括无菌溶液、乳液及悬浮液。

[0188] 本发明的组合物可以适合每周投予一次或每月投予一次的形式投予。举例而言，活性化合物的不溶性盐可适合于提供储槽式制剂 (depot preparation) 用于肌肉内注射（例如，癸酸盐）或提供溶液用于眼用投药。

[0189] 含有本发明的组合物的剂型含有有效量的提供治疗性效应所必需的活性成分。组合物可含有约 5,000mg 至约 0.5mg（优选约 1,000mg 至约 0.5mg）的本发明的化合物或其盐

形式且可构造成适于所选择的投药模式的任何形式。组合物可每天投予约 1 次至约 5 次。可使用每天投药或后定期给药 (post-periodic dosing)。

[0190] 对于经口投药,组合物优选呈含有例如 500 毫克至 0.5 毫克活性化合物的锭剂或胶囊形式。剂量应视与所治疗的特定患者相关的因素 (例如年龄、体重、膳食及投药时间)、所治疗的病状的严重性、所使用的化合物、投药模式及制剂浓度而变化。

[0191] 口服组合物优选调配成均质组合物,其中活性成分均匀分散于整个混合物中,该混合物可容易地再分成含有等量本发明的化合物的剂量单位。优选藉由混合本发明的化合物 (或其医药学上可接受的盐) 与一种或多种视情况存在的医药载剂 (诸如淀粉、糖、稀释剂、成粒剂、润滑剂、助流剂、黏合剂及崩解剂)、一种或多种视情况存在的惰性医药赋形剂 (诸如水、二醇、油、醇、调味剂、防腐剂、着色剂及糖浆)、一种或多种视情况存在的习知压锭成分 (诸如玉米淀粉、乳糖、蔗糖、山梨糖醇、滑石、硬脂酸、硬脂酸镁、磷酸二钙及多种胶中的任一种) 及视情况任选的稀释剂 (诸如水) 制备组合物。

[0192] 黏合剂包括淀粉、明胶、天然糖 (例如葡萄糖及  $\beta$ -乳糖)、玉米甜味剂及天然及合成胶 (例如阿拉伯胶 (acacia) 及黄芪胶)。崩解剂包括淀粉、甲基纤维素、琼脂及膨土。

[0193] 锭剂及胶囊代表有利的口服单位剂型。锭剂可使用标准技术裹以糖衣或裹以薄膜。锭剂亦可包衣或混配以提供延长的控制释放治疗性效应。剂型可包含内剂量及外剂量组分,其中外组分呈内组分上的包膜形式。两种组分可由抵抗于胃中崩解 (诸如肠溶层) 且使得内组分完整进入十二指肠的层或延迟释放或持续释放的层进一步隔开。可使用多种肠溶层及非肠溶层或包覆材料 (诸如聚合酸、虫胶、乙醇 (acetyl alcohol) 及乙酸纤维素或其组合)。

[0194] 本发明的化合物亦可经由缓慢释放组合物投予;其中组合物包括本发明的化合物及生物可降解的缓慢释放载体 (例如,聚合载体) 或医药学上可接受的非生物可降解的缓慢释放载体 (例如,离子交换载体)。

[0195] 生物可降解及非生物可降解的缓慢释放载体在此项技术中为熟知的。生物可降解的载体用于形成使活性剂滞留且缓慢降解 / 溶解于合适环境 (例如,水溶液、酸性环境、碱性环境及其类似环境) 中以释放药剂的粒子或基质。这些粒子降解 / 溶解于体液中以释放其中的活性化合物。粒子优选为纳米粒子或纳米乳液 (例如在直径为约 1nm 至 500nm、优选直径为约 50–200nm 且最优选直径为约 100nm 范围内)。在制备缓慢释放组合物的方法中,首先将缓慢释放载体及本发明的化合物溶解或分散于有机溶剂中。将所得混合物添加至含有视情况任选的表面活性剂的水溶液中以产生乳液。随后自乳液中蒸发有机溶剂以提供含有缓慢释放载体及本发明化合物的粒子的胶状悬浮液。

[0196] 可将本文中所揭示的化合物合并到诸如水溶液、合适调味的糖浆、水性或油性悬浮液、经可食用油 (诸如棉花生油、芝麻油、椰子油或花生油及其类似物) 调味的乳液的液体形式或酏剂或类似医药媒剂中从而经口或注射投药。水性悬浮液的合适分散剂或悬浮剂包括合成及天然胶,诸如黄芪胶、阿拉伯胶、海藻酸盐、聚葡萄糖、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮及明胶。合适调味的悬浮剂或分散剂中的液体形式亦可包括合成及天然胶。对于非经肠投药,期望无菌悬浮液及溶液。当期望静脉内投药时,使用一般含有合适防腐剂的等张制剂。

[0197] 化合物可经由注射非经肠投予。非经肠调配物可由溶解于适当惰性液体载剂中或

与之混合的活性成分组成。可接受的液体载剂通常包含水性溶剂及对溶解性或保存有利的其它视情况任选成分。这些水性溶剂包括无菌水、林格氏溶液 (Ringer's solution) 或等张生理食盐水溶液。其它视情况任选的成分包括植物油 (诸如花生油、棉花子油及芝麻油) 及有机溶剂 (诸如丙酮缩甘油 (solketal)、甘油及甲酸 (formyl))。可使用无菌不挥发性油作为溶剂或悬浮剂。藉由将活性成分溶解或悬浮于液体载剂中制备非经肠调配物，藉此最终剂量单位含有以重量计 0.005% 至 10% 的活性成分。其它添加剂包括防腐剂、等张剂 (isotonizer)、增溶剂、稳定剂及镇痛剂 (pain-soothing agent)。亦可制备可注射悬浮液，在此状况下，可使用适当液体载剂、悬浮剂及其类似物。

[0198] 本发明的化合物可藉由使用合适的鼻内媒剂鼻内投予。

[0199] 在另一具体实例中，本发明的化合物可藉由吸入直接向肺投予。

[0200] 本发明的化合物亦可藉由使用合适的局部经皮媒剂或经皮贴片局部投予或加强。

[0201] 对于经眼投药，组合物优选呈眼用组合物形式。眼用组合物优选调配成滴眼调配物且装填于有利于向眼投药的适当容器中，例如配备有合适滴管 (pipette) 的滴瓶 (dropper)。组合物优选使用纯化水而无菌且呈水性。除本发明的化合物外，眼用组合物可含有一种或多种：a) 界面活性剂，诸如聚氧乙烯脂肪酸酯；b) 增稠剂，诸如纤维素、纤维素衍生物、羧乙烯聚合物、聚乙烯聚合物及聚乙烯吡咯啶酮，典型地浓度 n 在约 0.05% 至约 5.0% (wt/vol) 范围内；c) (作为将组合物储存于含有氮气且视情况包括诸如 Fe 的游离氧吸收剂的容器中的举措的另一选择或除该举措外) 抗氧化剂，诸如丁基羟基甲氧苯、抗坏血酸、硫代硫酸钠或二丁基羟基甲苯，浓度为约 0.00005% 至约 0.1% (wt/vol)；d) 乙醇，浓度为约 0.01% 至 0.5% (wt/vol)；及 e) 其它赋形剂，诸如等张剂、缓冲剂、防腐剂及 / 或 pH 值控制剂。眼用组合物的 pH 值理想地在 4 至 8 范围内。

[0202] 在某些具体实例中，本发明的组合物包括一种或多种其它药剂。其它治疗剂可为能够治疗、预防四环素反应性疾病或病症或减少四环素反应性疾病或病症的症状的任何药剂。或者，其它治疗剂可为当与本发明的四环素化合物组合投予时对患者有益的任何药剂。

[0203] 虽然已参考本发明的例示性具体实例特别显示及描述本发明，但熟习此项技术者应了解，在不脱离附加申请专利范围所涵盖的本发明的范畴的情况下，可对本发明进行形式及细节的各种变化。

[0204] 例证

[0205] 以下缩写及术语具有所指示的含义：

[0206]

缩写/术语	含义
Ac	乙酰基
AIBN	2,2'-偶氮双(2-甲基丙腈)
aq	水溶液
Bn	苯甲基
盐水	饱和氯化钠水溶液
Boc	叔丁氧基羰基 ( <i>tert</i> -butoxy carbonyl 或 <i>t</i> -butoxy carbonyl)
(Boc) <sub>2</sub> O	二碳酸二叔丁基酯
BBr <sub>3</sub>	三溴化硼
Bu	丁基
Cbz	苯甲基氨基羰基
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	二氯甲烷
CH <sub>3</sub> CN 或 MeCN	乙腈
Cy	三环己基膦
dba	二亚苯甲基丙酮
DIBAL-H	氢化二异丁基铝
DIEA	<i>N,N</i> -二异丙基乙基胺
DMAP	4-(二甲基胺基)吡啶
DME	1,2-二甲氧基乙烷
DMF	<i>N,N</i> -二甲基甲酰胺
DMPU	1,3-二甲基-3,4-5,6-四氢-2(1H)-嘧啶酮
DMSO	二甲亚砜
EDC	<i>N</i> -(3-二甲基胺基丙基)- <i>N'</i> -乙基碳化二亚胺
ESI	电喷雾电离
equiv.	当量
Et	乙基
Et <sub>2</sub> O	乙醚

[0207]

EtOAc	乙酸乙酯
h/hr	小时
HCl	盐酸
KHPO <sub>4</sub>	磷酸氢钾
HPLC	高效液相层析
HOBr	1-羟基苯并三唑
i	异
IBX	2-二氧化碘基苯甲酸
LDA	二异丙胺基锂
LHMDS	双(三甲基硅烷基)胺基锂
LTMP	2,2,6,6-四甲基哌啶锂
Me	甲基
MeOH	甲醇
MeI	碘甲烷
min	分钟
Ms	甲磺酰基
MS	质谱
MTBE	甲基叔丁基醚
MW	分子量
NaHCO <sub>3</sub>	碳酸氢钠
NaOH	氢氧化钠
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	硫酸钠
NBS	N-溴丁二酰亚胺
NCS	N-氯丁二酰亚胺
NMR	核磁共振光谱
Ph	苯基
Pr	丙基
s	仲

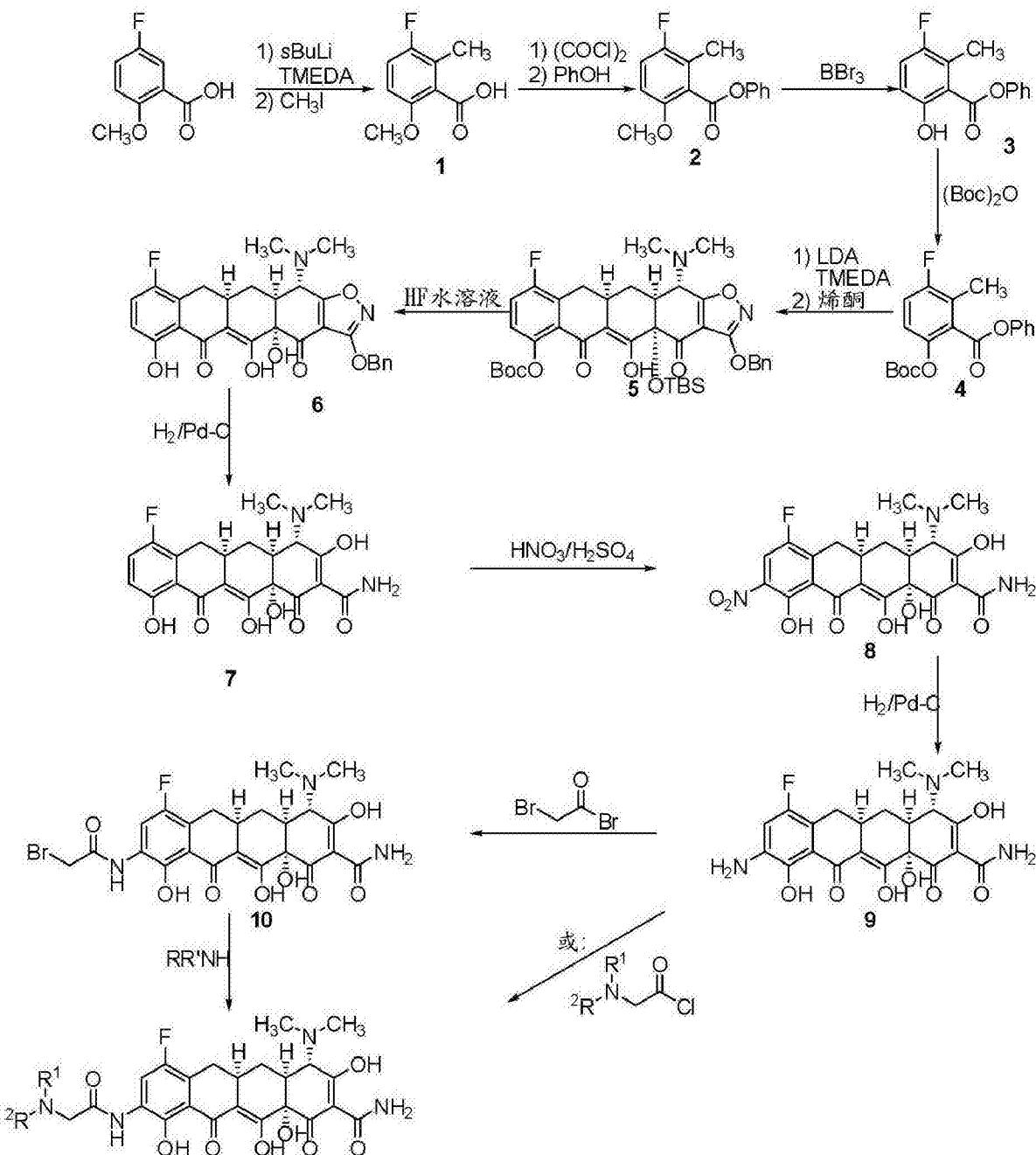
[0208]

<i>t</i>	叔
RP	逆相
TMEDA	四甲基乙二胺
TBS	叔丁基二甲基硅烷基
TEA	三乙胺
Tf	三氟甲磺酰基
TFA	三氟乙酸
TFAA	三氟乙酸酐
THF	四氢呋喃
TLC	薄层层析
Ts	对甲苯磺酰基
TsOH	对甲苯磺酸
Xantphos	4,5-双(二苯膦基)-9,9-二甲基二苯并噁唑

[0209] 实施例 1. 合成结构式 (I) 化合物

[0210] 可根据流程 1 中所示的合成流程制备本发明的化合物。

[0211]

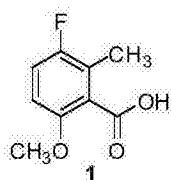


[0212] 流程 1

[0213] 流程 1 中描绘的反应的特定条件提供于以下实施例中。

[0214] 化合物 1

[0215]

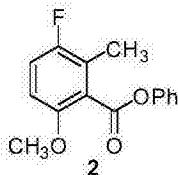


[0216] 向在  $-78^\circ\text{C}$  下冷却的 5-氟-2-甲氧基苯甲酸 (500mg, 2.94mmol, Aldrich523097) 的 THF 溶液中添加  $s\text{-BuLi}$  (4.60mL, 1.40M, 6.44mmol, 2.2equiv) 及 TMEDA (0.97mL, 6.47mmol, 2.2equiv) 的 THF 溶液。在  $-78^\circ\text{C}$  下搅拌反应 2 小时。向反应混合物中逐滴添加

MeI (1. 10mL, 17. 64mmol, 6. 0equiv)。经 1 小时使反应升温至 25℃且在 25℃下搅拌 1 小时。添加 NaOH (6N, 20mL)。用叔丁基甲基醚 (20mL×2) 萃取所得混合物。用 HCl (6N) 酸化水层至 pH 1 且用 EtOAc (20mL×4) 萃取。使合并的 EtOAc 萃取物脱水 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 且浓缩得到 510mg 粗产物 1 :<sup>1</sup>H NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7. 06 (dd,  $J = 9. 8, 8. 5\text{Hz}$ , 1H), 6. 75 (dd,  $J = 9. 8, 3. 7\text{Hz}$ , 1H), 3. 86 (s, 3H), 2. 34 (d,  $J = 2. 4\text{Hz}$ , 3H) ; MS (ESI) m/z 185. 12 (M+H)。

[0217] 化合物 2

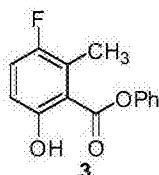
[0218]



[0219] 向 1 (510mg, 2. 00mmol) 的  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶液 (15mL, 无水) 中添加乙二酰氯 (0. 95mL, 11. 10mmol, 5. 5equiv)。向所得混合物中添加 DMF (0. 1mL)。在 25℃下搅拌反应 1 小时且浓缩。将所得固体再溶解于 15mL 无水  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中。向反应混合物中添加苯酚 (520mg, 5. 50mmol, 2. 8equiv)、DMAP (670mg, 5. 6mmol, 2. 8equiv) 及三乙胺 (1. 90mL, 13. 90mmol, 7. 0equiv)。在 25℃下搅拌反应 12 小时且浓缩。向残余物中添加 EtOAc 及  $\text{H}_2\text{O}$ 。用 NaOH (1N)、 $\text{H}_2\text{O}$  及盐水洗涤有机层, 脱水 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 且浓缩。硅胶急骤层析 (40:1 己烷 /EtOAc) 得到 400mg 化合物 2 (两步骤为 52%) :<sup>1</sup>H NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7. 47–7. 41 (m, 2H), 7. 31–7. 24 (m, 3H), 7. 08 (dd,  $J = 9. 2, 9. 2\text{Hz}$ , 1H), 6. 77 (dd,  $J = 9. 2, 3. 7\text{Hz}$ , 1H), 3. 88 (s, 3H), 2. 36 (d,  $J = 2. 3\text{Hz}$ , 3H) ; MS (ESI) m/z 261. 12 (M+H)。

[0220] 化合物 3

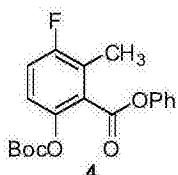
[0221]



[0222] 在 -78℃ 下向 2 (400mg, 1. 54mmol) 的  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶液 (8mL) 中添加  $\text{BBr}_3$  (1. 85mL, 1M, 1. 85mmol, 1. 2equiv)。将反应自 -78℃ 搅拌至 25℃ 历时 1. 5 小时, 用饱和  $\text{NaHCO}_3$  中止反应且浓缩。向反应混合物中添加 EtOAc 及  $\text{H}_2\text{O}$ 。用 EtOAc 萃取水层。使合并的 EtOAc 萃取物脱水 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 且浓缩得到 360mg 粗产物 3 :<sup>1</sup>H NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10. 66 (s, 1H), 7. 50–7. 44 (m, 2H), 7. 36–7. 31 (m, 1H), 7. 26–7. 18 (m, 3H), 6. 86 (dd,  $J = 9. 3, 4. 9\text{Hz}$ , 1H), 2. 60 (d,  $J = 2. 4\text{Hz}$ , 3H) ; MS (ESI) m/z 245. 11 (M-H)。

[0223] 化合物 4

[0224]

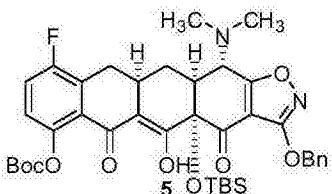


[0225] 向粗产物 3 (360mg) 的  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶液中添加  $\text{Boc}_2\text{O}$  (350mg, 1. 60mmol, 1. 1equiv)

及 DMAP (20mg, 0.16mmol, 0.1equiv)。在 25 °C 下搅拌反应 1.5 小时且浓缩。硅胶急骤层析 (35:1 己烷 /EtOAc) 得到 400mg 化合物 4 (两步骤为 94 %) :<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.46–7.41 (m, 2H), 7.31–7.23 (m, 3H) 7.18 (dd, J = 8.8, 8.7Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.8, 4.4Hz, 1H), 2.41 (d, J = 2.3Hz, 3H), 1.44 (s, 9H); MS (ESI) m/z 345.18 (M+H)。

### [0226] 化合物 5

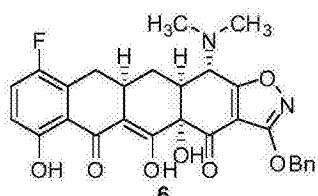
[0227]



[0228] 在 -78 °C 下向 LDA (6.30mL, 10 % wt, 4.20mmol, 6.0equiv) 及 TMEDA (1.70mL, 11.20mmol, 16.0equiv) 的 THF 溶液 (5mL) 中添加 4 (487mg, 1.40mmol, 2.0equiv) 的 THF 溶液 (6mL)。在 -78°C 下搅拌反应 5 分钟。向反应混合物中逐滴添加烯酮 (339mg, 0.70mmol, 1.0equiv) 的 THF 溶液。将反应自 -78°C 搅拌至 25 °C 历时 1 小时, 用饱和 NH<sub>4</sub>Cl 中止反应且用 EtOAc 萃取。使合并的 EtOAc 萃取物脱水 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 且浓缩得到粗产物。在 Waters Autopurification 系统上, 使用 Sunfire Prep C18OBD 管柱进行制备型逆相 HPLC 纯化 [5 μm, 19×50mm; 流速: 20mL/min; 溶剂 A: 具有 0.1 % HCO<sub>2</sub>H 的 H<sub>2</sub>O; 溶剂 B: 具有 0.1 % HCO<sub>2</sub>H 的 CH<sub>3</sub>CN; 注射体积: 4.0mL (CH<sub>3</sub>CN); 梯度: 80 → 100% B, 15min; 质量定向洗提分收集 (mass-directed fraction collection)]。收集在 6.3–8.0min 时洗提出的具有期望 MW 的洗提分且在 RotaVap 上在室温下浓缩以移除大部分乙腈。用 EtOAc 萃取所得大部分水溶液。使合并的 EtOAc 萃取物脱水 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 且浓缩得到 185mg 纯产物 5 (35 %) :<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 15.67 (s, 1H), 7.51–7.46 (m, 2H), 7.39–7.29 (m, 3H), 7.21 (dd, J = 8.9, 8.9Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.9, 4.0Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 3.93 (d, J = 10.4Hz, 1H), 3.30–3.21 (m, 1H), 3.10–3.00 (m, 1H), 2.57–2.41 (m, 3H), 2.48 (s, 6H), 2.17–2.12 (m, 1H), 1.53 (s, 9H), 0.82 (s, 9H), 0.26 (s, 3H), 0.12 (s, 3H); MS (ESI) m/z 735.45 (M+H)。

### [0229] 化合物 6

[0230]

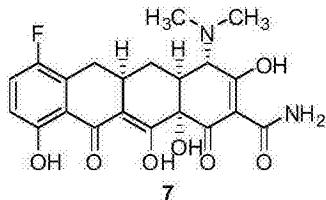


[0231] 在 25 °C 下向聚丙烯管中的 5 (210mg, 0.29mmol) 的 CH<sub>3</sub>CN 溶液 (7mL) 中添加 HF 水溶液 (3mL, 48%) 及 TFA 水溶液 (4 μL)。在 25 °C 下搅拌反应 18 小时。将所得混合物倾入 K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (21g, 溶解于 150mL 水中) 水溶液中。用 EtOAc 萃取混合物。使合并的 EtOAc 萃取物脱水 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 且浓缩得到 180mg 粗产物 6 :<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 14.64 (s, 1H), 11.47 (s, 1H), 7.49–7.45 (m, 2H), 7.39–7.32 (m, 3H), 7.14 (dd, J = 9.2, 8.8Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 9.2, 4.3Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 3.68 (d, J = 3.7Hz, 1H), 3.09 (dd, J = 15.6, 4.6Hz, 1H), 3.02–2.92 (m, 1H), 2.84–2.79 (m, 1H), 2.49 (s, 6H), 2.34–2.22 (m, 1H), 2.09–2.02 (m, 1H), 1.55–1.

44 (m, 1H) ; MS (ESI) m/z 521.30 (M+H)。

[0232] 化合物 7

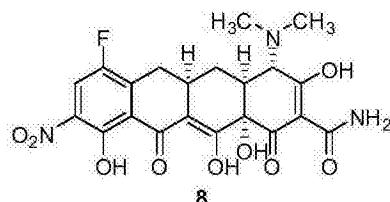
[0233]



[0234] 向粗产物 6 (180mg) 的 MeOH / 二噁烷溶液 (4mL/4mL) 中添加钯 / 碳 (35mg, 10wt%)。用氢气冲洗反应且在 25°C 下在 H<sub>2</sub> (气球) 下搅拌 1 小时。经小硅藻土塞过滤反应混合物。浓缩滤液得到粗产物。在 Waters Autopurification 系统上, 使用 Phenomenex Polymerx 10 μm RP-1 100A 管柱进行制备型逆相 HPLC 纯化 [10 μm, 150 × 21.20mm; 流速 : 20mL/min; 溶剂 A : 0.05N HCl / 水; 溶剂 B : CH<sub>3</sub>CN; 注射体积 : 4.0mL (0.05N HCl / 水); 梯度 : 0 → 100% B, 15min; 质量定向洗提分收集]。收集 6.4–8.2min 时洗提出的具有期望 MW 的洗提分且冷冻干燥得到 51mg 化合物 7 (两步骤为 41%) : <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.26 (dd, J = 9.2, 9.2Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 9.2, 4.3Hz, 1H), 4.09 (br s, 1H), 3.14 (dd, J = 15.0, 4.6Hz, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 3.09–2.91 (m, 2H), 2.31–2.18 (m, 2H), 1.68–1.56 (m, 1H); MS (ESI) m/z 433.28 (M+H)。

[0235] 化合物 8

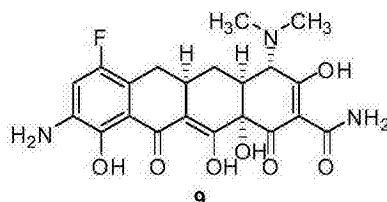
[0236]



[0237] 在 0 °C 下向 7 (51mg, 0.12mmol) 的 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 溶液 (1mL) 中添加 HNO<sub>3</sub> (8.5 μL, 69%) 及 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (0.5mL) 的混合物。在 0 °C 下搅拌反应 30 分钟。将所得混合物逐滴添加至剧烈搅拌的乙醚 (60mL) 中。经小硅藻土垫过滤悬浮液且再用乙醚洗涤数次。随后用 MeOH 洗提硅藻土垫直至洗提剂变成无色。收集黄色 MeOH 洗提剂且在减压下浓缩得到粗产物 8 : <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.03 (d, J = 8.5Hz, 1H), 4.09 (br s, 1H), 3.50–2.97 (m, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.46–2.36 (m, 1H), 2.29–2.20 (m, 1H), 1.71–1.59 (m, 1H); MS (ESI) m/z 478.20 (M+H)。

[0238] 化合物 9

[0239]

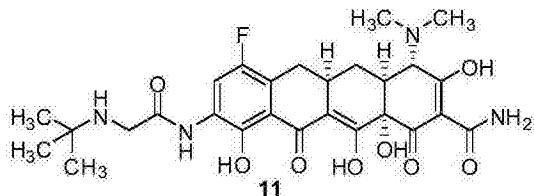


[0240] 向粗产物 8 的 MeOH 溶液 (4mL) 中添加钯 / 碳 (12mg, 10wt%)。用氢气冲洗反应且在 25°C 下在 H<sub>2</sub> (气球) 下搅拌 2 小时。经小硅藻土垫滤出催化剂。浓缩滤液得到粗产物

9。在 Waters Autopurification 系统上, 使用 Phenomenex Polymerx 10  $\mu$  RP-1 100A 管柱进行制备型逆相 HPLC 纯化 [10  $\mu$ m, 150×21.20mm; 流速: 20mL/min; 溶剂 A: 0.05N HCl; 溶剂 B: CH<sub>3</sub>CN; 注射体积: 4.0mL (0.05N HCl/水); 梯度: 0 → 100% B, 15min; 质量定向洗提分收集]。收集 5.0–6.6min 时洗提出的具有期望 MW 的洗提分且冷冻干燥得到 43mg 纯产物 9 (两步骤为 81%): <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7.43 (d, J = 8.5Hz, 1H), 4.11 (br s, 1H), 3.22–3.16 (m, 1H), 3.15–3.08 (m, 1H), 3.06–2.95 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.40–2.31 (m, 1H), 2.28–2.21 (m, 1H), 1.71–1.59 (m, 1H); MS (ESI) m/z 448.24 (M+H)。

[0241] 化合物 11

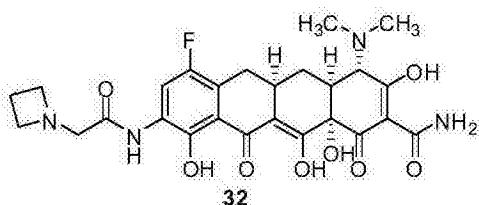
[0242]



[0243] 在 25°C 下向 9 (5mg, 0.011mmol) 的 DMF 溶液 (0.1mL) 中添加 2-叔丁基氨基乙酰氯盐酸盐 (4.2mg, 0.022mmol, 2.0equiv)。在 25°C 下搅拌反应 30 分钟。用 0.05N HCl (2mL) 稀释反应混合物且注射至装备有 Phenomenex Polymerx 10  $\mu$  RP-1 100A 管柱的 Waters Autopurification 系统中 [10  $\mu$ m, 150×21.20mm; 流速: 20mL/min; 溶剂 A: 0.05N HCl; 溶剂 B: CH<sub>3</sub>CN; 梯度: 0 → 100% B, 20min; 质量定向洗提分收集]。收集 6.4–7.0min 时洗提出的具有期望 MW 的洗提分且冷冻干燥得到 3.9mg 纯产物 11 (62%): <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8.25 (d, J = 11.0Hz, 1H), 4.11 (br s, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.22–2.86 (m, 3H), 3.05 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.33–2.20 (m, 2H), 1.69–1.57 (m, 1H), 1.42 (s, 9H); MS (ESI) m/z 561.39 (M+H)。

[0244] 化合物 32

[0245]



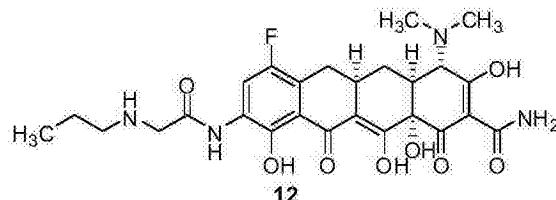
[0246] 向 9 (12mg, 0.027mmol) 的 DMPU/乙腈 (150mL/50mL) 无水溶液中添加无水 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (16mg, 0.15mmol, 5.5equiv)。向混合物中添加溴乙酰溴 (2.8mL, 0.032mmol, 1.2equiv)。在 25°C 下搅拌反应 10 分钟。LC/MS 分析指示完全形成中间物 10。向反应混合物中添加吖丁啶 (36mL, 0.54mmol, 20equiv)。在 25°C 下搅拌反应 2 小时。浓缩反应混合物且用 HCl (0.5N 于 MeOH 中, 0.7mL) 酸化。将所得混合物逐滴添加至剧烈搅拌的乙醚 (10mL) 中。经小硅藻土垫过滤悬浮液且再用乙醚洗涤数次。随后用 MeOH 洗提硅藻土垫直至洗提剂变成无色。收集黄色 MeOH 洗提剂且在减压下浓缩得到粗产物 32。在 Waters Autopurification 系统上, 使用 Phenomenex Polymerx 10  $\mu$  RP-1 100A 管柱进行制备型逆相 HPLC 纯化 [10  $\mu$ m, 150×21.20mm; 流速: 20mL/min; 溶剂 A: 0.05N HCl; 溶剂 B: CH<sub>3</sub>CN; 注射体积: 2.0mL (0.05N HCl/水); 梯度: 10 → 20% B, 30min; 质量定向洗提分收集]。收集 10.8–12.5min 时洗提出的具有期望 MW 的洗提分且冷冻干燥得到 2.0mg 纯产物 32: <sup>1</sup>H

NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.18 (d, J = 11.0Hz, 1H), 4.41–4.31 (m, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.24–4.13 (m, 2), 4.08 (br s, 1H), 3.18–2.86 (m, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 2.71–2.57 (m, 1H), 2.54–2.42 (m, 1H), 2.33–2.16 (m, 2H), 1.69–1.57 (m, 1H); MS (ESI) m/z 545.20 (M+H)。

[0247] 类似于化合物11或32制备化合物12–31及化合物33–46,其中用适当酰基卤化物替换化合物11合成中的2-叔丁基氨基乙酰氯或用环状胺替换化合物32合成中的吖丁啶。

[0248] 化合物12

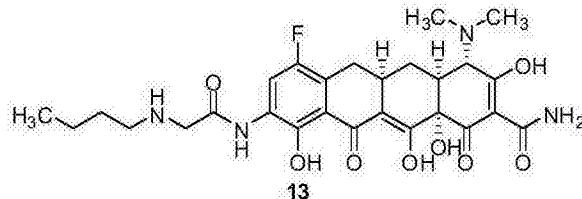
[0249]



[0250] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.23 (d, J = 11.2Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.17–2.97 (m, 11H), 2.31 (dd, J = 14.8, 14.8Hz, 1H), 2.24 (ddd, J = 14.0, 5.2, 2.8Hz, 1H), 1.79–1.72 (m, 2H), 1.66 (ddd, J = 13.6, 13.6, 13.6Hz, 1H), 1.05 (t, J = 7.2Hz, 3H); MS (ESI) m/z 547.2 (M+H)。

[0251] 化合物13

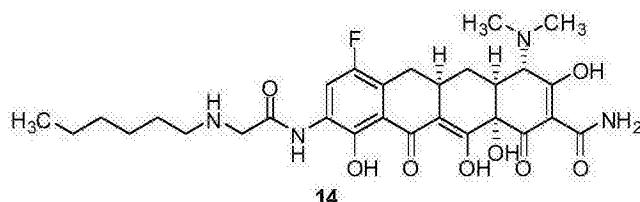
[0252]



[0253] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.23 (d, J = 11.2Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.16–2.97 (m, 11H), 2.30 (dd, J = 14.8, 14.8Hz, 1H), 2.24 (ddd, J = 14.4, 5.2, 2.8Hz, 1H), 1.75–1.69 (m, 2H), 1.66 (ddd, J = 13.6, 13.6, 13.6Hz, 1H), 1.49–1.41 (m, 2H), 1.01 (t, J = 7.2Hz, 3H); MS (ESI) m/z 561.2 (M+H)。

[0254] 化合物14

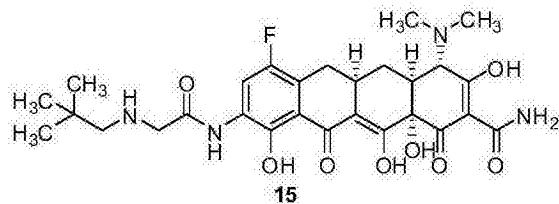
[0255]



[0256] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.21 (d, J = 11.2Hz, 1H), 4.08 (s, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.16–2.96 (m, 11H), 2.28 (dd, J = 14.8, 14.8Hz, 1H), 2.22 (ddd, J = 14.4, 5.2, 2.8Hz, 1H), 1.77–1.71 (m, 2H), 1.66 (ddd, J = 14.0, 14.0, 14.0Hz, 1H), 1.43–1.35 (m, 6H), 0.93 (t, J = 7.2Hz, 3H); MS (ESI) m/z 589.2 (M+H)。

[0257] 化合物15

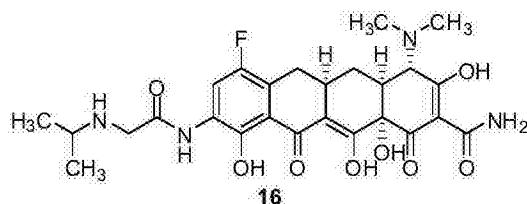
[0258]



[0259]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8.23 (d,  $J = 10.8\text{Hz}$ , 1H), 4.09 (s, 2H), 4.0 (s, 1H), 3.15–2.95 (m, 11H), 2.29 (dd,  $J = 14.4, 14.4\text{Hz}$ , 1H), 2.25 (ddd,  $J = 14.4, 5.2, 2.8\text{Hz}$ , 1H), 1.66 (ddd,  $J = 13.2, 13.2, 13.2\text{Hz}$ , 1H), 1.10 (s, 9H); MS (ESI) m/z 575.2 (M+H)。

[0260] 化合物 16

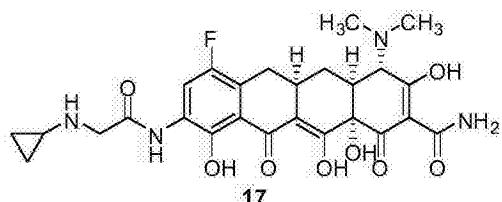
[0261]



[0262]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8.24 (d,  $J = 11.0\text{Hz}$ , 1H), 4.08 (s, 2H), 4.01–3.89 (m, 1H), 3.50–3.42 (m, 1H), 3.20–2.84 (m, 9H), 2.30 (at,  $J = 14.7\text{Hz}$ , 1H), 2.23–2.15 (m, 1H), 1.70–1.58 (m, 1H), 1.37 (d,  $J = 6.7\text{Hz}$ , 6H); MS (ESI) m/z 547.25 (M+H)。

[0263] 化合物 17

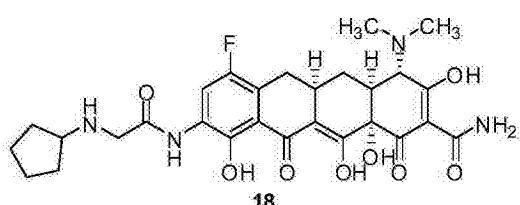
[0264]



[0265]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8.24 (d,  $J = 11.0\text{Hz}$ , 1H), 4.20 (s, 2H), 4.09 (br s, 1H), 3.19–3.13 (m, 1H), 3.12–2.89 (m, 2H), 2.89–2.38 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.35–2.19 (m, 2H), 1.71–1.59 (m, 1H), 0.95 (br s, 2), 0.94 (br s, 2); MS (ESI) m/z 545.37 (M+H)。

[0266] 化合物 18

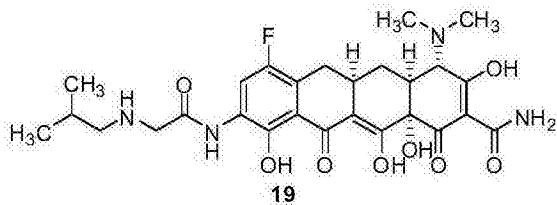
[0267]



[0268]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8.23 (d,  $J = 10.8\text{Hz}$ , 1H), 4.09 (s, 3H), 3.68–3.61 (m, 1H), 3.16–2.97 (m, 9H), 2.29 (dd,  $J = 14.4, 14.4\text{Hz}$ , 1H), 2.25 (ddd,  $J = 14.4, 5.2, 2.8\text{Hz}$ , 1H), 2.20–2.12 (m, 2H), 1.98–1.91 (m, 2H), 1.75–1.68 (m, 4H), 1.66 (ddd,  $J = 13.6, 13.6, 13.6\text{Hz}$ , 1H); MS (ESI) m/z 573.1 (M+H)。

[0269] 化合物 19

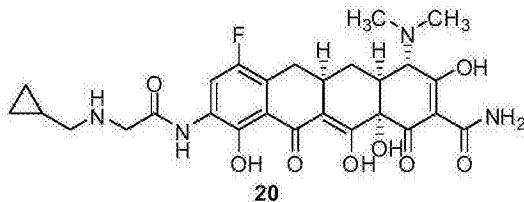
[0270]



[0271]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8.26 (d,  $J = 11.0\text{Hz}$ , 1H), 4.09 (br s, 3H), 3.19–2.93 (m, 5H), 3.04 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.35–2.26 (m, 1H), 2.25–2.18 (m, 1H), 2.14–2.02 (m, 1H), 1.71–1.59 (m, 1H), 1.07 (d,  $J = 6.7, 6\text{Hz}$ ) ;MS (ESI) m/z 561.24 (M+H)。

[0272] 化合物 20

[0273]



[0274]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8.24 (d,  $J = 11.0\text{Hz}$ , 1H), 4.11 (s, 2H), 4.08 (br s, 1H), 3.22–2.92 (m, 5H), 3.03 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 2.33–2.24 (m, 1H), 2.24–2.17 (m, 1H), 1.69–1.58 (m, 1H), 1.17–1.07 (m, 1H), 0.77–0.71 (m, 2H), 0.46–0.40 (m, 2H) ;MS (ESI) m/z 559.23 (M+H)。

[0275] 化合物 21

[0276]



[0277]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8.25 (d,  $J = 11.0\text{Hz}$ , 1H), 4.12 (s, 2H), 4.09 (s, 1H), 3.72–3.67 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.19–2.92 (m, 11H), 2.35–2.18 (m, 2H), 1.71–1.58 (m, 1H) ;MS (ESI) m/z 563.23 (M+H)。

[0278] 化合物 22

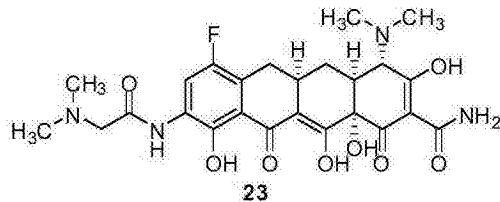
[0279]



[0280]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8.25 (d,  $J = 11.0\text{Hz}$ , 1H), 4.22 (s, 2H), 4.14–4.05 (m, 3H), 3.18–2.84 (m, 9H), 2.34–2.17 (m, 2H), 1.70–1.57 (m, 1H) ;MS (ESI) m/z 587.28 (M+H)。

[0281] 化合物 23

[0282]



[0283]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8.24 (d,  $J = 11.0\text{Hz}$ , 1H), 4.24 (s, 2H), 4.09 (s, 1H), 3.14–2.93 (m, 15H), 2.24–2.18 (m, 2H), 1.65 (dt,  $J = 13.4, 11.6\text{Hz}$ , 1H); MS (ESI) m/z 533.17 ( $M+H$ )。

[0284] 化合物 24

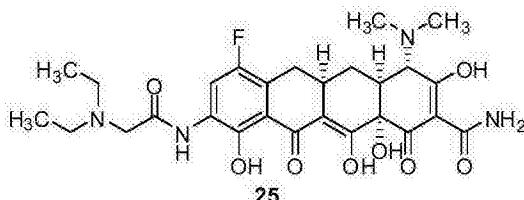
[0285]



[0286]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8.23 (d,  $J = 10.4\text{Hz}$ , 1H), 4.29 (d,  $J = 16.5\text{Hz}$ , 1H), 4.18 (d,  $J = 15.9\text{Hz}$ , 1H), 4.09 (s, 1H), 3.19–2.89 (m, 14H), 2.36–2.17 (m, 2H), 1.70–1.58 (m, 1H), 1.38 (t,  $J = 7.32\text{Hz}$ , 3H); MS (ESI) m/z 547.25 ( $M+H$ )。

[0287] 化合物 25

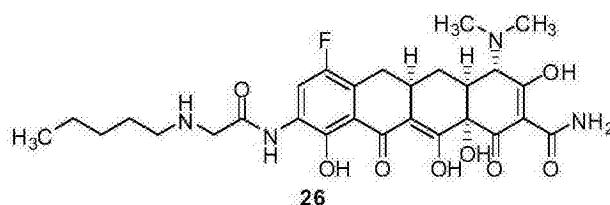
[0288]



[0289]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8.21 (d,  $J = 10.8\text{Hz}$ , 1H), 4.25 (s, 2H), 4.10 (s, 1H), 3.35 (t,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 3H), 3.34 (t,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 3H), 3.13–2.99 (m, 9H), 2.31 (dd,  $J = 14.8, 14.8\text{Hz}$ , 1H), 2.27 (ddd,  $J = 14.8, 5.2, 2.8\text{Hz}$ , 1H), 1.78–1.74 (m, 2H), 1.68 (ddd,  $J = 13.6, 13.6, 13.6\text{Hz}$ , 1H), 1.38 (t,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 6H); MS (ESI) m/z 561.2 ( $M+H$ )。

[0290] 化合物 26

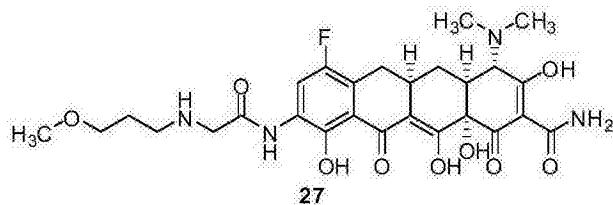
[0291]



[0292]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8.23 (d,  $J = 11.2\text{Hz}$ , 1H), 4.10 (s, 3H), 3.16–2.96 (m, 11H), 2.31 (dd,  $J = 14.4, 14.4\text{Hz}$ , 1H), 2.24 (ddd,  $J = 14.4, 5.2, 2.8\text{Hz}$ , 1H), 1.78–1.71 (m, 2H), 1.66 (ddd,  $J = 14.0, 14.0, 14.0\text{Hz}$ , 1H), 1.45–1.38 (m, 4H), 0.98 (t,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 3H); MS (ESI) m/z 575.2 ( $M+H$ )。

[0293] 化合物 27

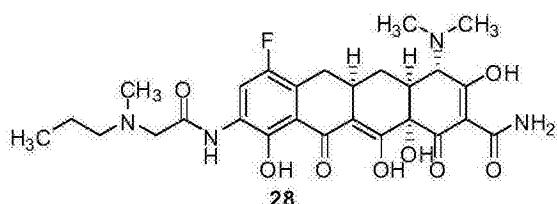
[0294]



[0295]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8.24 (d,  $J = 10.8\text{Hz}$ , 1H), 4.09 (s, 3H), 3.59 (t,  $J = 5.6\text{Hz}$ , 2H), 3.40 (s, 3H), 3.23 (t,  $J = 5.6\text{Hz}$ , 2H), 3.15–2.94 (m, 9H), 2.32 (dd,  $J = 15.2, 15.2\text{Hz}$ , 1H), 2.24 (ddd,  $J = 14.0, 5.2, 2.8\text{Hz}$ , 1H), 2.08–2.02 (m, 2H), 1.66 (ddd,  $J = 15.2, 15.2, 15.2\text{Hz}$ , 1H); MS (ESI) m/z 577.2 (M+H)。

[0296] 化合物 28

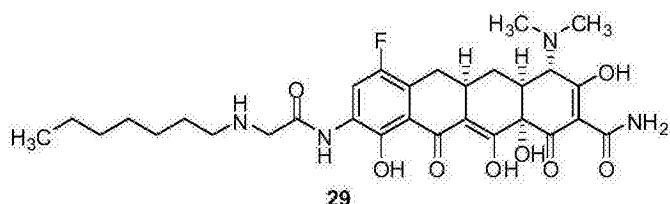
[0297]



[0298]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8.24 (d,  $J = 10.8\text{Hz}$ , 1H), 4.32 (d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 4.21 (d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 4.10 (s, 1H), 3.18–2.99 (m, 9H), 3.01 (s, 3H), 2.33 (dd,  $J = 14.8, 14.8\text{Hz}$ , 1H), 2.29 (ddd,  $J = 15.2, 5.2, 2.8\text{Hz}$ , 1H), 1.78–1.74 (m, 2H), 1.88–1.81 (m, 2H), 1.68 (ddd,  $J = 15.6, 15.6, 15.6\text{Hz}$ , 1H), 1.08 (t,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 3H); MS (ESI) m/z 561.2 (M+H)。

[0299] 化合物 29

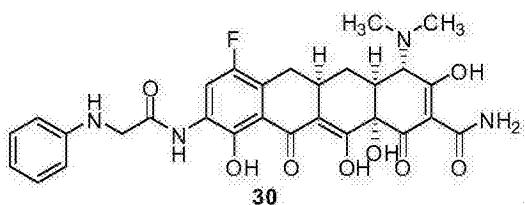
[0300]



[0301]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8.25 (d,  $J = 10.8\text{Hz}$ , 1H), 4.10 (s, 3H), 3.18–2.98 (m, 11H), 2.31 (dd,  $J = 14.8, 14.8\text{Hz}$ , 1H), 2.26 (ddd,  $J = 14.4, 5.2, 2.8\text{Hz}$ , 1H), 1.78–1.74 (m, 2H), 1.66 (ddd,  $J = 13.6, 13.6, 13.6\text{Hz}$ , 1H), 1.42–1.30 (m, 8H), 0.94 (t,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 3H); MS (ESI) m/z 603.2 (M+H)。

[0302] 化合物 30

[0303]

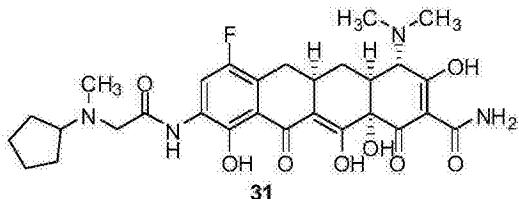


[0304]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8.32 (d,  $J = 10.4\text{Hz}$ , 1H), 7.38–7.34 (m, 2

H) , 7. 10–7. 06 (m, 3H) , 4. 17 (s, 2H) , 4. 10 (s, 1H) , 3. 18–2. 99 (m, 11H) , 2. 29 (dd, J = 15. 6, 15. 6Hz, 1H) , 2. 25 (ddd, J = 14. 8, 5. 2, 2. 8Hz, 1H) , 1. 66 (ddd, J = 14. 8, 14. 8, 14. 8Hz, 1H) ;MS (ESI) m/z 581. 1 (M+H) 。

[0305] 化合物 31

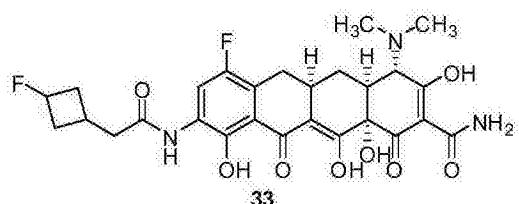
[0306]



[0307]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8. 25 (d, J = 10. 8Hz, 1H) , 4. 36 (d, J = 8. 0Hz, 1H) , 4. 21 (d, J = 8. 0Hz, 1H) , 4. 10 (s, 1H) , 3. 68–3. 61 (m, 1H) , 3. 18–2. 98 (m, 9H) , 3. 00 (s, 3H) , 2. 29 (dd, J = 14. 4, 14. 4Hz, 1H) , 2. 20–2. 10 (m, 3H) , 1. 96–1. 89 (m, 2H) , 1. 78–1. 68 (m, 4H) , 1. 66 (ddd, J = 14. 4, 14. 4, 14. 4Hz, 1H) ;MS (ESI) m/z 587. 2 (M+H) 。

[0308] 化合物 33

[0309]



[0310]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8. 20 (d, J = 11. 0Hz, 1H) , 5. 54–5. 33 (m, 2H) , 4. 71–4. 37 (m, 4H) , 4. 40 (s, 2H) , 4. 06 (br s, 1H) , 3. 17–2. 92 (m, 3H) , 2. 99 (s, 6H) , 2. 33–2. 24 (m, 1H) , 2. 3–2. 16 (m, 1H) , 1. 70–1. 58 (m, 1H) ;MS (ESI) m/z 563. 20 (M+H) 。

[0311] 化合物 34

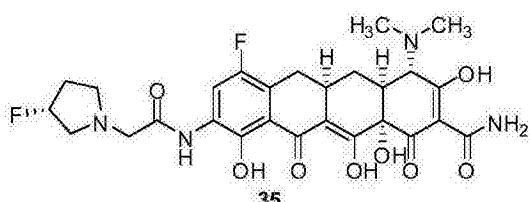
[0312]



[0313]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8. 22 (d, J = 11. 0Hz, 1H) , 4. 33 (s, 2H) , 4. 10 (s, 1H) , 3. 83–3. 72 (m, 2H) , 3. 25–2. 89 (m, 12H) , 2. 32–2. 00 (m, 6H) , 1. 69–1. 56 (m, 1H) ;MS (ESI) m/z 559. 39 (M+H) 。

[0314] 化合物 35

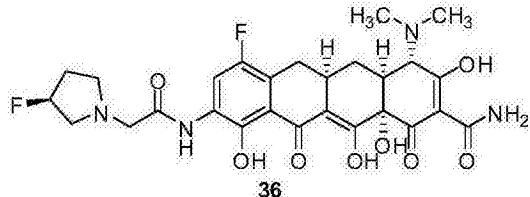
[0315]



[0316]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8.25 (d,  $J = 11.0\text{Hz}$ , 1H), 5.54–5.31 (m, 1H), 4.39–4.20 (m, 2H), 4.09–4.01 (m, 1H), 3.40–3.30 (m, 2H), 3.09–2.89 (m, 12H), 2.50–2.34 (m, 2H), 2.34–2.25 (m, 1H), 2.24–2.16 (m, 1H), 1.71–1.58 (m, 1H); MS (ESI) m/z 577.32 (M+H)。

[0317] 化合物 36

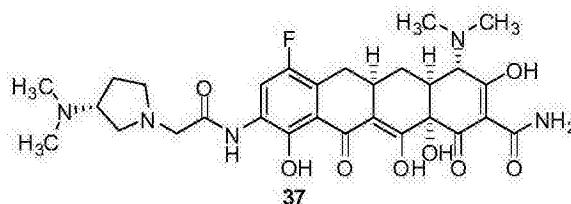
[0318]



[0319]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8.23 (d,  $J = 10.4\text{Hz}$ , 1H), 5.57–5.37 (m, 1H), 4.47–4.33 (m, 2H), 4.15–3.87 (m, 2H), 3.72–3.40 (m, 1H), 3.17–2.83 (m, 12H), 2.55–2.34 (m, 2H), 2.33–2.18 (m, 2H), 1.69–1.57 (m, 1H); MS (ESI) m/z 577.37 (M+H)。

[0320] 化合物 37

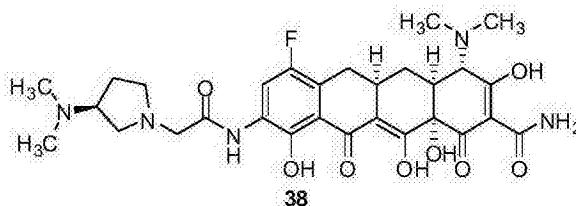
[0321]



[0322]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8.28 (d,  $J = 10.7\text{Hz}$ , 1H), 4.08 (s, 1H), 4.00–3.91 (m, 2H), 3.09–2.57 (m, 18H), 3.26–3.18 (m, 3H), 2.49–2.34 (m, 2H), 2.35–2.06 (m, 2H), 1.72–1.59 (m, 1H); MS (ESI) m/z 602.37 (M+H)。

[0323] 化合物 38

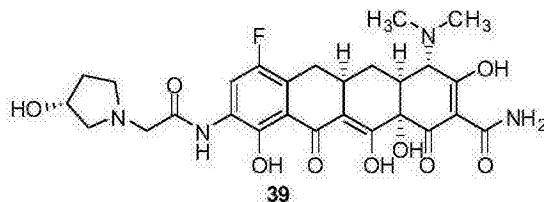
[0324]



[0325]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8.24 (d,  $J = 11.0\text{Hz}$ , 1H), 4.46–4.32 (m, 2H), 4.26–4.16 (m, 1H), 4.08 (s, 2H), 4.00–3.72 (m, 2H), 3.18–2.91 (m, 16H), 2.68–2.56 (m, 1H), 2.51–2.39 (m, 1H), 2.34–2.24 (m, 1H), 2.23–2.17 (m, 1H), 1.70–1.57 (m, 1H); MS (ESI) m/z 602.37 (M+H)。

[0326] 化合物 39

[0327]

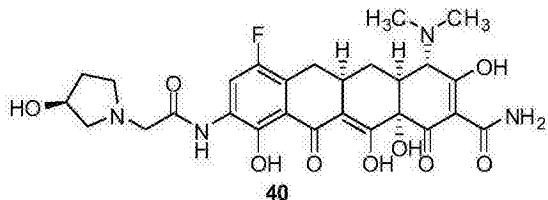


[0328]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8.23 (d,  $J = 11.0\text{Hz}$ , 1H), 4.62–4.54 (m, 1H), 4.48–4.24 (m, 2H), 4.09–3.87 (m, 2H), 3.72–3.40 (m, 1H), 3.17–2.83 (m, 12H), 2.55–2.34 (m, 2H), 2.33–2.18 (m, 2H), 1.69–1.57 (m, 1H); MS (ESI) m/z 577.32 (M+H)。

m, 2H), 4.08 (s, 1H), 3.99–3.69 (m, 3H), 3.50–3.40 (m, 1H), 3.17–2.90 (m, 9H), 2.44–2.11 (m, 4H), 2.10–2.00 (m, 1H), 1.69–1.56 (m, 1H); MS (ESI) m/z 575.27 (M+H)。

[0329] 化合物 40

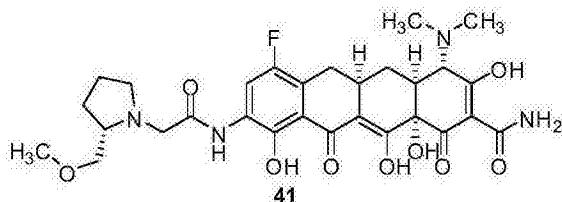
[0330]



[0331]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8.23 (d, J = 11.0Hz, 1H), 4.62–4.54 (m, 1H), 4.50–4.38 (m, 1H), 4.37–4.27 (m, 1H), 4.10 (s, 1H), 3.99–3.70 (m, 3H), 3.50–3.40 (m, 1H), 3.24–2.84 (m, 9H), 2.40–2.11 (m, 4H), 2.10–2.01 (m, 1H), 1.70–1.57 (m, 1H); MS (ESI) m/z 575.33 (M+H)。

[0332] 化合物 41

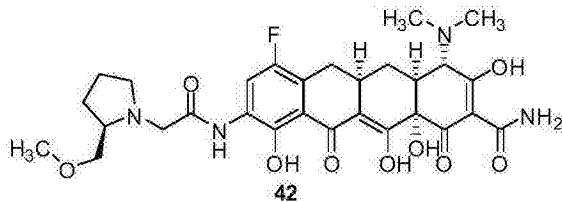
[0333]



[0334]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8.25 (d, J = 11.0Hz, 1H), 4.54 (d, J = 16.5Hz, 1H), 4.26 (d, J = 15.9Hz, 1H), 4.09 (s, 1H), 3.95–3.81 (m, 2H), 3.81–3.75 (m, 1H), 3.69–3.62 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.23–2.92 (m, 9H), 2.35–2.04 (m, 6H), 1.91–1.80 (m, 1H), 1.71–1.59 (m, 1H); MS (ESI) m/z 603.35 (M+H)。

[0335] 化合物 42

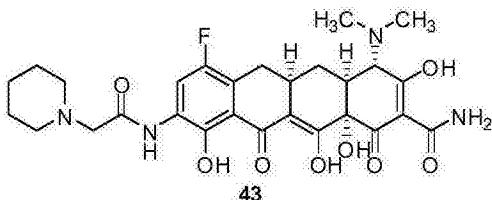
[0336]



[0337]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8.24 (d, J = 11.0Hz, 1H), 4.55 (d, J = 16.5Hz, 1H), 4.27 (d, J = 16.5Hz, 1H), 4.10 (s, 1H), 3.95–3.82 (m, 2H), 3.81–3.75 (m, 1H), 3.70–3.63 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.20–2.92 (m, 9H), 2.35–2.02 (m, 6H), 1.92–1.80 (m, 1H), 1.70–1.58 (m, 1H); MS (ESI) m/z 603.41 (M+H)。

[0338] 化合物 43

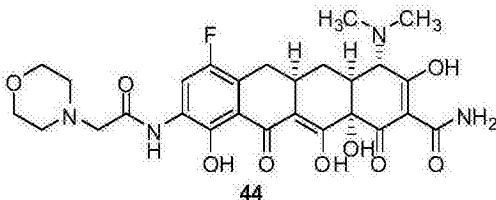
[0339]



[0340]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8.22 (d,  $J = 11.0\text{Hz}$ , 1H), 4.19 (s, 2H), 4.09 (s, 1H), 3.65–3.58 (m, 2H), 3.19–2.92 (m, 10H), 2.34–2.18 (m, 2H), 2.02–1.79 (m, 6H), 1.69–1.50 (m, 2H) ; MS (ESI) m/z 573.35 (M+H)。

[0341] 化合物 44

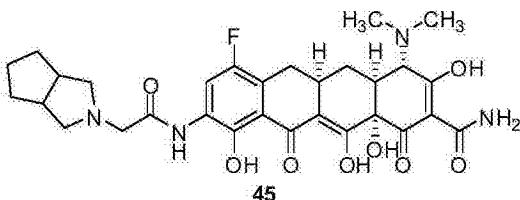
[0342]



[0343]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8.24 (d,  $J = 11.0\text{Hz}$ , 1H), 4.28 (s, 2H), 4.03–4.00 (m, 2H), 3.94–3.81 (m, 2H), 3.68–3.55 (m, 2H), 3.20–2.88 (m, 12H), 2.36–2.18 (m, 2H), 1.71–1.57 (m, 1H) ; MS (ESI) m/z 575.37 (M+H)。

[0344] 化合物 45

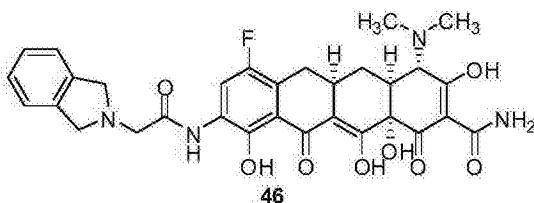
[0345]



[0346]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD, 2:1 mixture of diastereomers)  $\delta$  8.25 (d+d,  $J = 11.0\text{Hz}$ , 1H), 4.29, 4.24 (s+s, 2H), 4.08 (s+s, 1H), 4.01–3.92 (m+m, 3H), 3.20–2.62 (m+m, 13H), 2.35–2.16 (m+m, 3H), 1.83–1.46 (m+m, 5H) ; MS (ESI) m/z 599.36 (M+H)。

[0347] 化合物 46

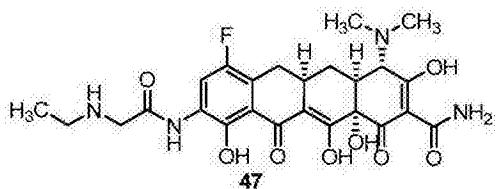
[0348]



[0349]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8.29 (d,  $J = 11.0\text{Hz}$ , 1H), 7.41 (s, 5H), 4.50–4.37 (m, 2H), 4.05 (s, 1H), 3.95–3.81 (m, 2H), 3.40–3.37 (m, 1H), 3.24–3.15 (m, 3H), 3.10–2.70 (m, 9H), 2.36–2.25 (m, 1H), 2.25–2.16 (m, 1H), 1.72–1.59 (m, 1H) ; MS (ESI) m/z 607.34 (M+H)。

[0350] 化合物 47

[0351]

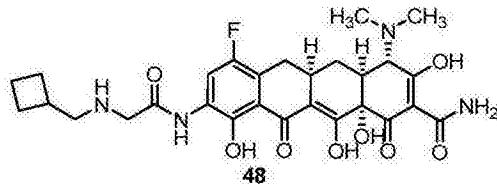


[0352]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8.15 (d,  $J = 10.8\text{Hz}$ , 1H), 4.00 (s, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.10–2.87 (m, 11H), 2.32–2.12 (m, 2H), 1.59–1.51 (m, 1H), 1.26 (t,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 3H) ; MS (ESI) m/z 51

533. 1 ( $M+H$ )。

[0353] 化合物 48

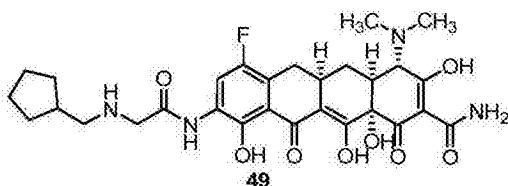
[0354]



[0355]  $^1H$  NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8.15 (d, J = 11.2Hz, 1H), 4.00 (s, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.08–2.87 (m, 11H), 2.70–2.61 (m, 1H), 2.23–2.09 (m, 4H), 1.97–1.75 (m, 4H), 1.59–1.51 (m, 1H) ; MS (ESI) m/z 572.2 ( $M+H$ )。

[0356] 化合物 49

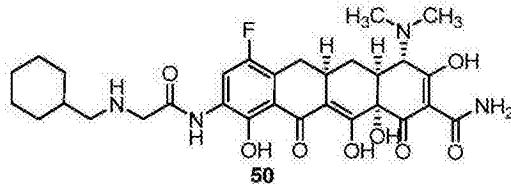
[0357]



[0358]  $^1H$  NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8.26 (d, J = 10.8Hz, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.21–2.97 (m, 11H), 2.35–2.20 (m, 2H), 2.15–2.05 (m, 1H), 1.98–1.82 (m, 2H), 1.77–1.61 (m, 5H), 1.35–1.26 (m, 2H) ; MS (ESI) m/z 587.1 ( $M+H$ )。

[0359] 化合物 50

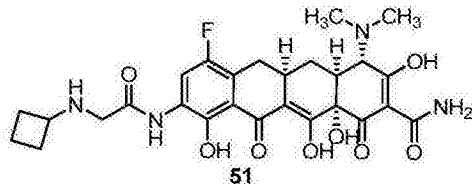
[0360]



[0361]  $^1H$  NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8.26 (d, J = 10.8Hz, 1H), 4.16 (s, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.20–2.95 (m, 11H), 2.32–2.20 (m, 2H), 1.88–1.59 (m, 6H), 1.39–1.21 (m, 4H), 1.12–1.02 (m, 2H) ; MS (ESI) m/z 601.1 ( $M+H$ )。

[0362] 化合物 51

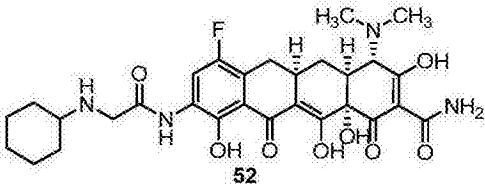
[0363]



[0364]  $^1H$  NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8.14 (d, J = 10.8Hz, 1H), 4.00 (s, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.7–3.73 (m, 1H), 3.09–2.87 (m, 9H), 2.29–2.10 (m, 6H), 1.88–1.81 (m, 2H), 1.59–1.50 (m, 1H) ; MS (ESI) m/z 559.1 ( $M+H$ )。

[0365] 化合物 52

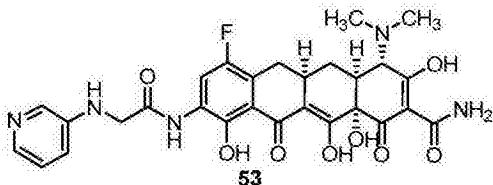
[0366]



[0367]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8.24 (d,  $J = 10.8\text{Hz}$ , 1H), 4.10 (s, 3H), 3.17–2.97 (m, 9H), 2.32–2.09 (m, 4H), 1.92–1.85 (m, 2H), 1.75–1.63 (m, 2H), 1.43–1.26 (m, 6H); MS (ESI) m/z 587.2 (M+H)。

[0368] 化合物 53

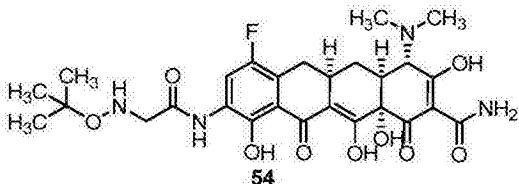
[0369]



[0370]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8.20 (d,  $J = 11.2\text{Hz}$ , 1H), 8.16 (d,  $J = 2.4\text{Hz}$ , 1H), 8.06 (d,  $J = 5.2\text{Hz}$ , 1H), 7.85–7.78 (m, 2H), 4.27 (s, 2H), 4.11 (s, 1H), 3.18–2.98 (m, 9H), 2.32–2.21 (m, 2H), 1.70–1.60 (m, 1H); MS (ESI) m/z 582.2 (M+H)

[0371] 化合物 54

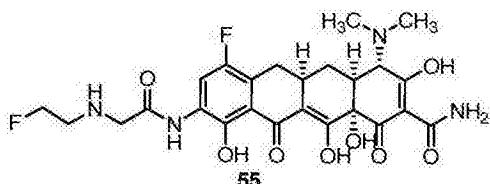
[0372]



[0373]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8.24 (d,  $J = 11.0\text{Hz}$ , 1H), 4.31 (s, 2H), 4.11 (s, 1H), 3.22–2.88 (m, 9H), 2.36–2.16 (m, 2H), 1.70–1.56 (m, 1H), 1.44 (s, 9H); MS (ESI) m/z 577.41 (M+H)。

[0374] 化合物 55

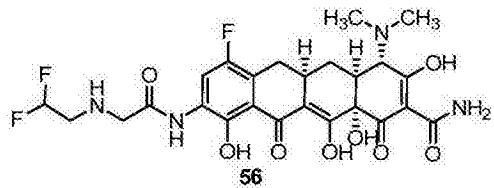
[0375]



[0376]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8.15 (d,  $J = 10.8\text{Hz}$ , 1H), 4.65 (t,  $J = 4.8\text{Hz}$ , 2H), 4.08 (s, 2H), 4.00 (s, 1H), 3.45 (t,  $J = 4.4\text{Hz}$ , 1H), 3.38 (t,  $J = 5.6\text{Hz}$ , 1H), 3.20–2.87 (m, 9H), 2.25–2.09 (m, 2H), 1.59–1.50 (m, 1H); MS (ESI) m/z 551.0 (M+H)。

[0377] 化合物 56

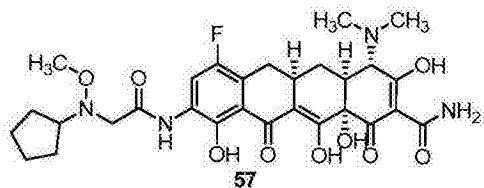
[0378]



[0379]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8.25 (d, J = 11.2Hz, 1H), 6.39 (tt, J = 53.6, 3.2Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 4.13 (s, 1H), 3.71 (td, J = 15.2, 2.8Hz, 2H), 3.19–2.91 (m, 9H), 2.33–2.24 (m, 2H), 1.70–1.60 (m, 1H); MS (ESI) m/z 569.0 (M+H)。

[0380] 化合物 57

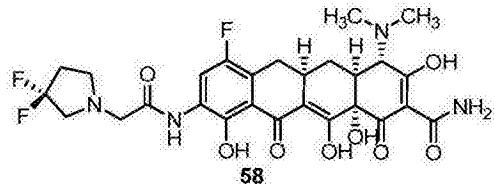
[0381]



[0382]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8.21 (d, J = 10.8Hz, 1H), 4.01 (s, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.59–3.51 (m, 1H), 3.12–2.87 (m, 9H), 2.23–2.12 (m, 2H), 1.88–1.50 (m, 9H); MS (ESI) m/z 559.1 (M+H)。

[0383] 化合物 58

[0384]

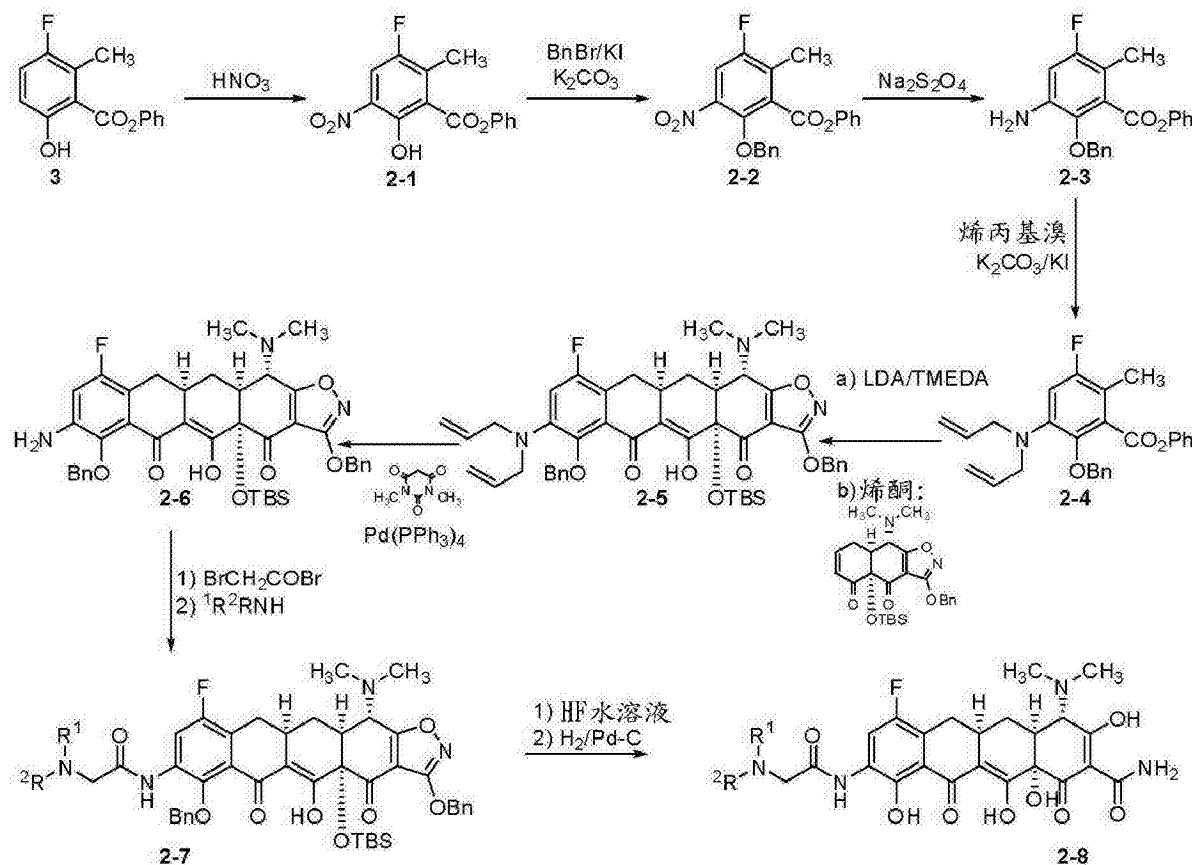


[0385]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8.24 (d, J = 10.8Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.12 (s, 1H), 4.10–4.07 (m, 2H), 3.93–3.86 (m, 2H), 3.19–2.90 (m, 9H), 2.79–2.67 (m, 2H), 2.37–2.21 (m, 2H), 1.59–1.51 (m, 1H); MS (ESI) m/z 595.0 (M+H)。

[0386] 实施例 2. 结构式 (I) 化合物的合成, 其中 R<sup>1</sup>及 R<sup>2</sup>连同其所连接的氮一起形成单环或双环杂芳基。

[0387] 流程 2

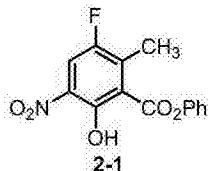
[0388]



[0389] 根据流程 2 制备以下化合物。

[0390] 化合物 2-1

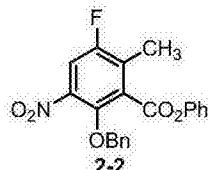
[0391]



[0392] 向 250mL 圆底烧瓶中添加化合物 3(14.47g, 56.30mmol, 1.0equiv, 粗产物)、溴化四丁基铵 (0.90g, 2.80mmol, 0.05equiv)、1,2-二氯乙烷 (60mL) 及水 (60mL)。在 20℃水浴中冷却澄清双层。添加硝酸 (7.2mL, 70wt%, 112.60mmol, 2.0equiv)。添加后, 使反应温度缓慢上升至 26℃。在室温下搅拌反应隔夜 (19 小时)。TLC(庚烷 /EtOAc = 9.5/0.5) 显示反应完成。分离有机层, 用水 (60mL×2) 及盐水洗涤且经无水硫酸钠脱水。移除溶剂得到呈棕色油状物的化合物 2-1, 使之静置固化 (17.71g, 定量)。粗产物直接用于下一步骤中。

[0393] 化合物 2-2

[0394]

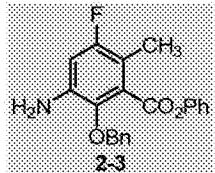


[0395] 向 250mL 圆底烧瓶中添加化合物 2-1(17.7g, 56.30mmol, 1.0equiv)、丙酮 (177mL)、无水碳酸钾 (15.6g, 113.00mmol, 2.0equiv) 及碘化钾 (0.47g, 2.80mmol,

0.05equiv)。在室温下向搅拌悬浮液中添加苯甲基溴 (7.03mL, 59.10mmol, 1.05equiv)。随后加热悬浮液至 56°C 历时 4 小时。TLC(庚烷 /EtOAc = 9/1) 显示反应完成。过滤移除固体且用丙酮 (30mL) 洗涤。浓缩滤液得到糊状物。在甲基叔丁基醚 (MTBE, 120mL) 与水 (80mL) 的间分溶糊状物。用水 (80mL) 及盐水洗涤有机层, 经无水硫酸钠脱水且浓缩得到呈棕色油状物的化合物 2-2 (21.09g, 98%)。粗产物直接用于下一步骤中。

[0396] 化合物 2-3

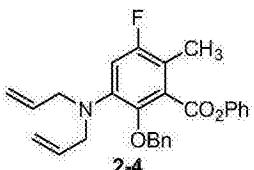
[0397]



[0398] 向 1L 圆底烧瓶中添加化合物 2-2 (21.08g, 55.40mmol, 1.0equiv) 及 THF (230mL)。在冷水浴中冷却溶液至 10°C。在搅拌下缓慢向另一 500mL 含水 (230mL) 圆底烧瓶中添加亚硫酸氢钠 ( $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ , 56.7g, 276.80mmol, 5.0equiv)。向化合物 2-2 的 THF 溶液中添加亚硫酸氢钠水溶液。添加后, 温度自 10°C 快速上升至 20.4°C。当使冷水浴缓慢升温至室温时搅拌黄色悬浮液隔夜得到橙色混浊溶液。该段时间期间, 反应温度介于 15°C 与 19°C 之间。TLC(庚烷 /EtOAc = 9/1) 显示反应完成。用 EtOAc (460mL) 稀释橙色混浊溶液。用水 (150mL × 2) 及盐水洗涤有机层, 经无水硫酸钠脱水且在减压下浓缩得到呈棕色油状物的粗产物。经急骤硅胶管柱用庚烷 /EtOAc 9/1 洗提来纯化粗产物以得到期望产物 2-3 (15.83g, 80%, 3 步)。

[0399] 化合物 2-4

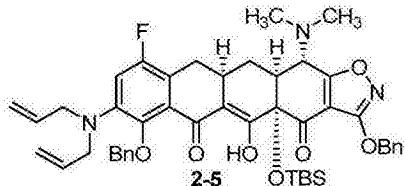
[0400]



[0401] 向 芳胺 2-3 (10.02g, 28.5mmol, 1equiv) 的 NMP 溶液 (50mL) 中添加烯丙基溴 (7.65mL, 85.5mmol, 3equiv) 及碳酸钾 (11.79g, 85.5mmol, 3equiv)。添加碘化钾 (994.8mg, 6mmol, 0.2equiv) 且将反应混合物置放于氮气下且加热至 100°C。16 小时后, 冷却反应, 用水 (60mL) 稀释且用 EtOAc (75mL, 随后 2×50mL) 萃取。用水 (2×35mL) 洗涤合并的有机萃取物, 脱水 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 过滤且浓缩得到粗产物。经由硅胶急骤管柱层析 (RediSep, 125g, 梯度 :1-6% 于己烷中的 EtOAc) 纯化得到 10.97g 纯产物 2-4 (89%) :<sup>1</sup>H NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.42–7.30 (m, 7H), 7.42–7.20 (m, 1H), 7.00 (d,  $J$  = 8.5Hz, 2H), 6.72 (d,  $J$  = 11.0Hz, 1H), 5.77–5.70 (m, 2H), 5.20–5.12 (m, 6H), 3.81 (d,  $J$  = 6.1Hz, 4H), 2.26 (s, 3H); MS (ESI) m/z 432.34 (M+H)。

[0402] 化合物 2-5

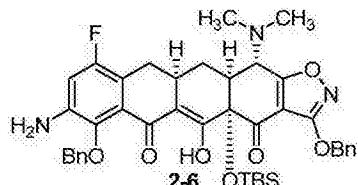
[0403]



[0404] 在-78℃下将2-4(875mg, 2.03mmol, 1.25equiv)的THF溶液(6.5mL)添加至LDA于THF(0.051M, 2.03mmol, 40mL, 1.25equiv)及TMEDA(304μL, 2.03mmol, 1.25equiv)中的新制溶液中。在-78℃下搅拌反应15分钟。向反应混合物中逐滴添加烯酮(784mg, 1.62mmol, 1.0equiv)的THF溶液(6.5mL),接着添加LHMDS溶液(1.0M于THF中, 2.03mL, 2.03mmol, 1.25equiv)。将反应自-78℃搅拌至-10℃历时1小时,用饱和NH<sub>4</sub>Cl(6mL)中止反应且升温至25℃。将溶液倾入饱和NH<sub>4</sub>Cl(20mL)中且用EtOAc(2×75mL)萃取。使合并的EtOAc萃取物脱水(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>),过滤且浓缩得到粗产物。在Waters Autopurification系统上,使用Sunfire Prep C180BD管柱进行制备型逆相HPLC纯化[5μm, 19×50mm; 流速: 20mL/min; 溶剂A: 具有0.1% HCO<sub>2</sub>H的H<sub>2</sub>O; 溶剂B: 具有0.1% HCO<sub>2</sub>H的CH<sub>3</sub>CN; 注射体积: 4×3.6-4.2mL(CH<sub>3</sub>CN); 梯度: 88→100% B, 12min; 质量定向洗提分收集]。收集6.6-10.6min时洗提出的具有期望MW的洗提分且冻干得到552mg纯产物2-5(41%): <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 16.22(s, 1H), 7.49-7.47(m, 4H), 7.37-7.31(m, 6H), 6.80(d, J = 11.0Hz, 1H), 5.76-5.64(m, 2H), 5.35(s, 2H), 5.17-5.11(m, 4H), 4.98(d, J = 9.2, 1H), 4.87(d, J = 9.8Hz, 1H), 3.96(m, J = 10.4Hz, 1H), 3.83-3.71(m, 4H), 3.14(dd, J = 14.7, 4.3Hz, 1H), 3.0-2.87(m, 1H), 2.55-2.35(m, 9H), 2.11(d, J = 14.7Hz, 1H), 0.82(s, 9H), 0.26(s, 3H), 0.13(s, 3H); MS(ESI)m/z 820.55(M+H)。

#### [0405] 化合物2-6

#### [0406]



[0407] 在氮气下经由注射器向含有N,N-二甲基巴比妥酸(324mg, 2.07mmol, 3.0equiv)及四(三苯基膦)钯(0)(56.9mg, 0.0492mmol, 0.07equiv)的火焰干燥烧瓶中添加2-5(550mg, 0.671mmol, 1.0equiv)于脱气CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2.5mL, 1mL清洗及1.5mL清洗)中的溶液。加热所得溶液至35℃历时4小时,随后浓缩以移除溶剂。在Waters Autopurification系统上,使用Sunfire Prep C180BD管柱经由制备型逆相HPLC纯化所得粗混合物[5μm, 19×50mm; 流速: 20mL/min; 溶剂A: 具有0.1% HCO<sub>2</sub>H的H<sub>2</sub>O; 溶剂B: 具有0.1% HCO<sub>2</sub>H的CH<sub>3</sub>CN; 注射体积: 3×3.1mL(CH<sub>3</sub>CN); 梯度: 80→100% B, 17min; 质量定向洗提分收集]。收集6.1-10.1min时洗提出的具有期望MW的洗提分且冷冻干燥得到352mg纯产物2-6(71%): <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 16.10(s, 1H), 7.51-7.43(m, 4H), 7.9-7.29(m, 6H), 6.61(d, J = 9.8Hz, 1H), 5.35(s, 2H), 4.87(dd, J = 22.6, 10.4Hz, 2H), 3.96(d, J = 10.4Hz, 1H), 3.91(s, 2H), 3.12(dd, J = 15.3, 10.1Hz, 1H), 3.04-2.92(m, 1H), 2.55-2.31(m, 9H), 2.11(d, J = 14.7Hz, 1H), 0.82(s, 9H), 0.27(s, 3H), 0.12(s, 3H); MS(ESI)m/z 740.44(M+H)。

[0408] 化合物 59

[0409]



[0410] 向苯胺 2-6 (30mg, 0.041mmol, 1equiv) 的 THF (600 μL) 溶液中添加溴乙酰溴 (3.7 μL, 0.043mmol, 1.05equiv)。15 分钟后, 添加吲唑 (53mg, 0.45mmol, 10equiv)。15 小时后, 加热反应至 80℃。再过 26 小时后, 再添加 20mg 吲唑 (0.17mmol, 4equiv) 且在 80℃ 下加热反应。20 小时后, 在真空中移除溶剂且在真空下使所得粗混合物脱水。

[0411] 将上述粗中间物转移至塑料小瓶中的二噁烷 (1.2mL) 中, 且添加氟化氢水溶液 (50%, 300 μL)。5 小时后, 用 K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (3.6g, 30mL) 水溶液稀释反应溶液且用 EtOAc (2×30mL) 萃取。使合并的有机层脱水 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) , 过滤且浓缩得到粗产物。

[0412] 向上述粗中间物于二噁烷 : 甲醇 (1:1, 1mL) 中的溶液中添加钯 / 碳 (10%, 10mg)。使烧瓶装有隔膜且抽空且用氢气回填三次。将氢气鼓泡穿过反应溶液 2 分钟, 随后在氢气氛围 (气球) 下搅拌反应 1.5 小时。经硅藻土过滤反应混合物以移除钯催化剂且在减压下浓缩。在 Waters Autopurification 系统上, 使用 Polymerx 10 μ RP-γ 100R 管柱对所得油状物进行制备型逆相 HPLC 纯化 [30×21.20mm, 10 微米, 溶剂 A : 0.05N HCl 水溶液 ; 溶剂 B : CH<sub>3</sub>CN ; 注射体积 : 4.8mL (0.05N HCl 水溶液) ; 用 10 → 60% B 梯度洗提 15 分钟, 随后保持在 100% 下 5 分钟 ; 质量定向洗提分收集]。收集 14–14.65min 时洗提出的具有期望 MW 的洗提分且冷冻干燥得到 3.6mg 化合物 59 (15%) : <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.71 (s, 1H), 8.19 (d, J = 11.0Hz, 1H), 7.92–7.90 (m, 1H), 7.72–7.57 (m, 2H), 7.35–7.29 (m, 1H), 5.65 (s, 2H), 4.08 (s, 1H), 3.16–2.92 (m, 9H), 2.31–2.18 (m, 2H), 1.67–1.60 (m, 1H) ; MS (ESI) m/z 606.41 (M+H)。

[0413] 化合物 60

[0414]



[0415] 向苯胺 2-6 (22mg, 0.030mmol, 1equiv) 于 THF (500 μL) 中的溶液中添加溴乙酰溴 (2.7 μL, 0.031mmol, 1.05equiv)。30 分钟后, 添加吡唑 (36mg, 0.53mmol, 18equiv)。20 分钟后, 加热反应至 80℃ 历时 1.5 小时, 冷却至室温历时 15 小时, 随后在 80℃ 下加热 4.5 小时。在真空中移除溶剂且在真空下使所得粗混合物脱水。

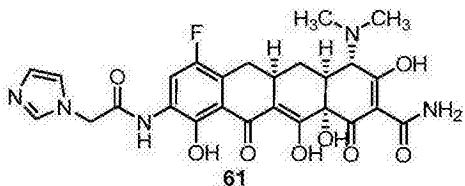
[0416] 将上述粗中间物转移至塑料小瓶中的乙腈 (1.0mL) 中, 且添加氟化氢水溶液 (50 %, 200 μL)。20 小时后, 用 K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (2.4g, 20mL) 水溶液稀释反应溶液且用 EtOAc (2×25mL) 萃取。使合并的有机层脱水 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) , 过滤且浓缩得到粗产物。

[0417] 向上述粗中间物于二噁烷 : 甲醇 (1:1, 1mL) 中的溶液中添加钯 / 碳 (10%, 10mg)。使烧瓶配备有隔膜且抽空且用氢气回填三次。将氢气鼓泡穿过反应溶液 2 分钟, 且在氢气氛围 (气球) 下搅拌反应 1.5 小时。经硅藻土过滤反应混合物以移除钯催化剂且在减压下

浓缩。在 Waters Autopurification 系统上, 使用 Polymerx 10  $\mu$  RP- $\gamma$  100R 管柱对所得油状物进行制备型逆相 HPLC 纯化 [30×21.20mm, 10 微米, 溶剂 A : 0.05N HCl 水溶液, 溶剂 B : CH<sub>3</sub>CN ; 注射体积 : 3.0mL (10% 于 0.05N HCl 水溶液中的 CH<sub>3</sub>CN) ; 用 10 → 60% B 梯度洗提 10 分钟, 随后保持在 100% 下 5 分钟 ; 质量定向洗提分收集]。收集 8.8–10.2min 时洗提出的具有期望 MW 的洗提分且冷冻干燥。再次经由制备型逆相 HPLC 纯化使用上述程序以 20 分钟的梯度纯化所得黄色固体, 收集 10.7–12.4min 时洗提出的具有期望 MW 的洗提分且冷冻干燥得到 8.2mg 纯产物 60 (50%) : <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8.19 (d, J = 11.0Hz, 1H), 8.05–7.92 (m, 2H), 6.62–6.57 (m, 1H), 5.33 (d, J = 4.9Hz, 2H), 4.08 (s, 1H), 3.16–2.90 (m, 9H), 2.31–2.17 (m, 2H), 1.69–1.55 (m, 1H) ; MS (ESI) m/z 556.42 (M+H)。

[0418] 化合物 61

[0419]



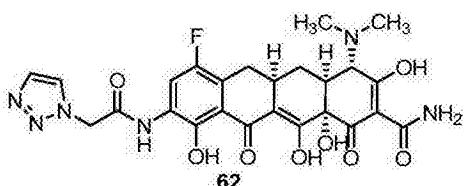
[0420] 向苯胺 2-6 (23mg, 0.032mmol, 1equiv) 的 THF (500  $\mu$  L) 溶液中添加溴乙酰溴 (2.9  $\mu$  L, 0.034mmol, 1.05equiv)。30 分钟后, 添加咪唑 (32mg, 0.47mmol, 15equiv) 且加热溶液至 80°C。2 小时后, 冷却溶液且在真空中移除溶剂。

[0421] 将上述粗中间物转移至塑料小瓶中的二噁烷 (1.2mL) 中, 且添加氟化氢水溶液 (50 %, 200  $\mu$  L)。1.5 小时后, 用 K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (2.4g, 30mL) 水溶液稀释反应溶液且用 EtOAc (2×25mL) 萃取。使合并的有机层脱水 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 过滤且浓缩得到粗产物。

[0422] 向上述粗中间物于二噁烷 : 甲醇 (1:1, 1mL) 中的溶液中添加钯 / 碳 (10 %, 8mg)。使烧瓶配备有隔膜且抽空且用氢气回填三次。将氢气鼓泡穿过反应溶液, 且在氢气氛围 (气球) 下搅拌反应 1.5 小时。再添加钯催化剂且在 1.5 小时及 5 小时时再抽空且用氢气回填两次。经硅藻土过滤反应混合物以移除钯催化剂且在减压下浓缩。在 Waters Autopurification 系统上, 使用 Polymerx 10  $\mu$  RP- $\gamma$  100R 管柱对所得油状物进行制备型逆相 HPLC 纯化 [30×21.20mm, 10 微米, 溶剂 A : 0.05N HCl 水溶液, 溶剂 B : CH<sub>3</sub>CN ; 注射体积 : 2.8mL (0.05N HCl 水溶液) ; 用 10 → 60% B 梯度洗提 15 分钟, 随后保持在 100% 下 5 分钟 ; 质量定向洗提分收集]。收集 7.0–7.8min 时洗提出的具有期望 MW 的洗提分且冷冻干燥得到 4.1mg 纯产物 61 (23%) : <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  9.02 (s, 1H), 8.17 (d, J = 11.0Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.09 (s, 1H), 3.18–2.90 (m, 9H), 2.34–21.7 (m, 2H), 1.71–1.56 (m, 1H) ; MS (ESI) m/z 556.45 (M+H)。

[0423] 化合物 62

[0424]



[0425] 向苯胺 2-6 (20.2mg, 0.027mmol, 1equiv) 的 THF (500  $\mu$  L) 溶液中添加溴乙酰溴

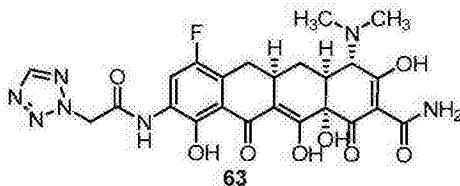
(2.5 μL, 0.029mmol, 1.05equiv)。30分钟 后, 添加 1H-1, 2, 3- 三唑 (31 μL, 0.54mmol, 20equiv), 且加热溶液至 80°C。17 小时后, 再添加 31 μL(20equiv) 1H-1, 2, 3- 三唑, 且加热溶液 22 小时。冷却溶液且在真空中移除溶剂。

[0426] 将上述粗中间物转移至塑料小瓶中的二噁烷 (1.0mL) 中, 且添加氟化氢水溶液 (50 %, 200 μL)。17 小时后, 用 K<sub>2</sub>HPo<sub>4</sub> (2.4g, 20mL) 水溶液稀释反应溶液且用 EtOAc (2×25mL) 萃取。使合并的有机层脱水 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 过滤且浓缩得到粗产物。

[0427] 向上述粗中间物于二噁烷 : 甲醇 (1:1, 1mL) 中的溶液中添加钯 / 碳 (10%, 7mg)。使烧瓶配备有隔膜且抽空且用氢气回填三次。将氢气鼓泡穿过反应溶液, 且在氢气氛围 (气球) 下搅拌反应 1.5 小时。经硅藻土过滤反应混合物以移除钯催化剂且在减压下浓缩。在 Waters Autopurification 系统上, 使用 Polymerx 10 μ RP-γ 100R 管柱对所得油状物进行制备型逆相 HPLC 纯化 [30×21.20mm, 10 微米, 溶剂 A : 0.05N HCl 水溶液, 溶剂 B : CH<sub>3</sub>CN ; 注射体积 : 2.5mL (0.05N HCl 水溶液) ; 用 10 → 60% B 梯度洗提 15 分钟, 随后保持在 100% 下 5min ; 质量定向洗提分收集]。收集 9.25–10.5min 时洗提出的具有期望 MW 的洗提分且冷冻干燥。再次如上进行纯化且收集 9.75–10.25min 时洗提出的具有期望 MW 的洗提分且冷冻干燥得到 1.5mg 纯产物 62 (10%) : <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.24 (s, 1H), 8.17 (d, J = 11.0Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 5.57 (s, 2H), 4.09 (s, 1H), 3.16–2.92 (m, 9H), 2.34–2.16 (m, 2H), 1.71–1.67 (m, 1H) ; MS (ESI) m/z 557.44 (M+H)。

[0428] 化合物 63

[0429]



[0430] 向苯胺 2-6 (16.7mg, 0.023mmol, 1equiv) 的 THF (500 μL) 溶液中添加溴乙酰溴 (2.0 μL, 0.024mmol, 1.05equiv)。20 分钟后, 添加四唑溶液 (0.45M 于 CH<sub>3</sub>CN 中, 500 μL, 0.23mmol, 10equiv), 且加热溶液至 80°C。4 小时后, 添加碳酸钾 (35mg, 0.25mmol, 11equiv) 且加热反应 35 分钟。冷却溶液且经硅藻土过滤, 且在真空中移除溶剂。

[0431] 将上述粗中间物转移至塑料小瓶中的二噁烷 (1.0mL) 中, 且添加氟化氢水溶液 (50 %, 200 μL)。18 小时后, 用 K<sub>2</sub>HPo<sub>4</sub> (2.4g, 20mL) 水溶液稀释反应溶液且用 EtOAc (2×25mL) 萃取。使合并的有机层脱水 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 过滤且浓缩得到粗产物。

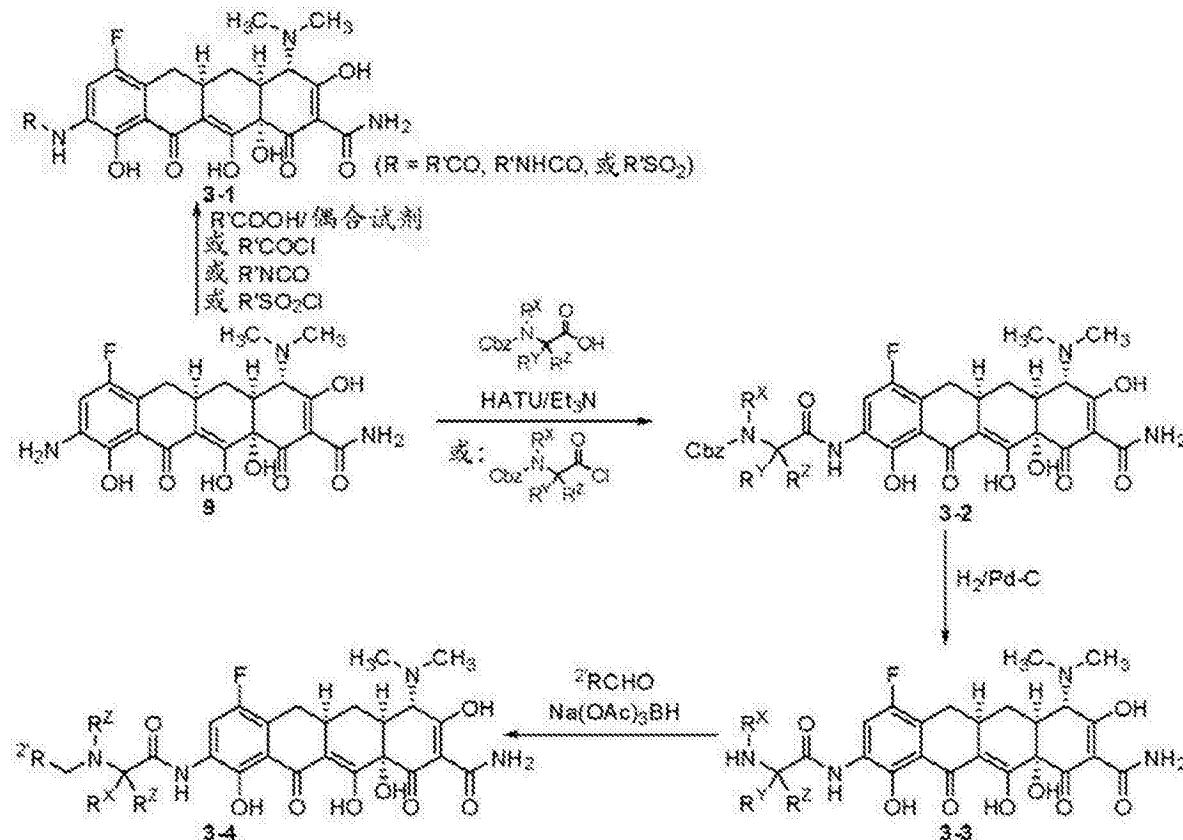
[0432] 向上述粗中间物于二噁烷 : 甲醇 (1:1, 1mL) 中的溶液中添加钯 / 碳 (10%, 7mg)。使烧瓶配备有隔膜且抽空且用氢气回填三次。将氢气鼓泡穿过反应溶液, 且在氢气氛围 (气球) 下搅拌反应 1 小时。经硅藻土过滤反应混合物以移除钯催化剂且在减压下浓缩。在 Waters Autopurification 系统上, 使用 Polymerx 10 μ RP-γ 100R 管柱对所得油状物进行制备型逆相 HPLC 纯化 [30×21.20mm, 10 微米, 溶剂 A : 0.05N HCl 水溶液, 溶剂 B : CH<sub>3</sub>CN ; 注射体积 : 2.5mL (10% 于 0.05N HCl 水溶液中的 CH<sub>3</sub>CN) ; 用 10 → 60% B 梯度洗提 15 分钟, 随后保持在 100% 下 5min ; 质量定向洗提分收集]。收集 11.2–12.1min 时洗提出的具有期望 MW 的洗提分且冷冻干燥。再次以延续 20 分钟的梯度如上进行纯化。收集 13.7–14.5min 时洗提出的具有期望 MW 的洗提分且冷冻干燥得到 1.6mg 纯产物 63 (13%) : <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD)

8.8.78 (s, 1H), 8.14 (d,  $J = 11.0\text{Hz}$ , 1H), 5.78 (s, 2H), 4.07 (s, 1H), 3.17–2.81 (m, 9H), 2.36–2.16 (m, 2H), 1.70–1.52 (m, 1H); MS (ESI)  $m/z$  558.43 ( $M+H$ )。

[0433] 实施例 3. 合成结构式 (A) 化合物, 其中 X 为氢且 Y 为  $-\text{NH}-\text{C}(0)-$  杂环基、 $-\text{NH}-\text{C}(0)-$  杂芳基、 $-\text{NH}-\text{C}(0)-[\text{C}(\text{R}^{\text{D}})(\text{R}^{\text{E}})]_{0-1}\text{N}(\text{R}^{\text{A}})(\text{R}^{\text{B}})$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(0)-$  碳环基、 $-\text{NH}-\text{C}(0)-$  芳基、 $-\text{NH}-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基、 $-\text{NH}-\text{SO}_2-$  碳环基、 $-\text{NH}-\text{SO}_2-$  芳基、 $-\text{NH}-\text{SO}_2-$  杂环基或  $-\text{NH}-\text{SO}_2-$  杂芳基。

[0434] 流程 3

[0435]

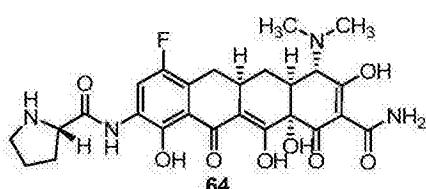


[0436] 在流程 3 中, R' 表示杂环基、杂芳基、碳环基、芳基、( $\text{C}_1-\text{C}_6$ ) 烷基或  $-[(\text{C}(\text{R}^{\text{D}})(\text{R}^{\text{E}})]_{0-1}\text{N}(\text{R}^{\text{A}})(\text{R}^{\text{B}})$ ; 且  $\text{R}^2$  表示氢、( $\text{C}_1-\text{C}_6$ ) 烷基、 $-(\text{C}_0-\text{C}_5)$  亚烷基 - 碳环基、 $-(\text{C}_0-\text{C}_5)$  亚烷基 - 芳基、 $-(\text{C}_0-\text{C}_5)$  亚烷基 - 杂芳基或  $-(\text{C}_0-\text{C}_5)$  亚烷基 - 杂环基。对于某些由流程 3 及下文描述制备的化合物,  $\text{R}^2$  为氢且  $\text{R}^X$  及  $\text{R}^Y$  连同其所连接的碳原子及氮原子一起形成视情况经取代的 4–7 元饱和杂环基。然而, 对熟习此项技术者而言将显而易见, 该流程 3 亦将适用于合成化合物, 其中  $\text{R}^X$ 、 $\text{R}^Y$  及  $\text{R}^Z$  分别为如结构式 (A) 中所定义的  $\text{R}^{\text{B}}$ 、 $\text{R}^{\text{D}}$  及  $\text{R}^{\text{E}}$ 。

[0437] 根据流程 3 制备以下化合物。

[0438] 化合物 64

[0439]

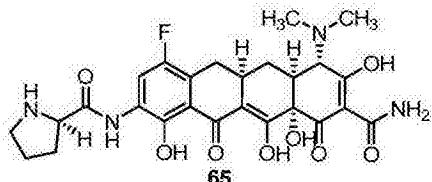


[0440] 向苯胺 9(17.0mg, 0.038mmol, 1equiv) 的 DMF(200 μL) 溶液中添加 N- 苯甲基氨基 碳基 -L- 脯胺酰氯 (1.0M 于甲苯中, 57 μL, 1.5equiv)。50 分钟后, 用 0.05N HCl 水溶液稀释反应混合物至 3mL 且过滤以移除任何固体。在 Waters Autopurification 系统上, 使用 Polymerx 10 μ RP- $\gamma$ 100 R 管柱对所得溶液进行制备型逆相 HPLC 纯化 [30×21.20mm, 10 微米, 溶剂 A : 0.05N HCl 水溶液, 溶剂 B : CH<sub>3</sub>CN; 注射体积 : 3.5mL (0.05N HCl 水溶液); 用 10 → 20% B 梯度洗提 25 分钟, 随后保持在 100% 下 5 分钟; 质量定向洗提分收集]。收集 27.1–28.4min 时洗提出的具有期望 MW 的洗提分且冷冻干燥。

[0441] 向上述中间物于二噁烷 : MeOH(1:3, 2.3mL) 中的溶液中添加钯 / 碳 (10%, 10mg)。使烧瓶配备有隔膜且抽空且用氢气回填三次。在氢气氛围 (气球) 下搅拌反应溶液 1.7 小时, 随后经硅藻土过滤以移除钯催化剂且在减压下浓缩。在 Waters Autopurification 系统上, 使用 Polymerx 10 μ RP- $\gamma$ 100 R 管柱经由制备型逆相 HPLC 纯化来纯化一半所得残余物 [30×21.20mm, 10 微米, 溶剂 A : 0.05N HCl 水溶液, 溶剂 B : CH<sub>3</sub>CN; 注射体积 : 1.8mL (0.05N HCl 水溶液); 用 0 → 35% B 梯度洗提 10 分钟, 随后保持在 100% 下 5 分钟; 质量定向洗提分收集]。收集 7.8–8.5min 时洗提出的具有期望 MW 的洗提分且冷冻干燥得到 1.9mg 化合物 64(30%) : <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.16(d, J = 11.0Hz, 1H), 4.59–4.56(m, 1H), 4.10(s, 1H), 3.48–3.33(m, 2H), 3.18–2.95(m, 9H), 2.59–2.50(m, 1H), 2.34–2.05(m, 5H), 1.70–1.60(m, 1H); MS(ESI) m/z 545.38(M+H)。

#### [0442] 化合物 65

#### [0443]



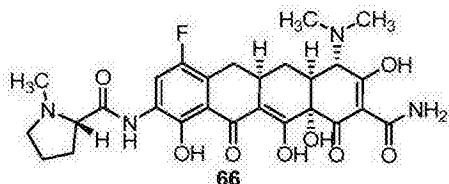
[0444] 向苯胺 9(15.7mg, 0.035mmol, 1equiv) 于 THF(200 μL) 中的溶液中添加 N- 苯甲基氨基 碳基 -D- 脯胺酰氯 (1.0M 于甲苯中, 53 μL, 1.5equiv)。50 分钟后, 反应完成。用 0.05N HCl 水溶液稀释反应混合物至 3mL 且过滤以移除任何固体。在 Waters Autopurification 系统上, 使用 Polymerx 10 μ RP- $\gamma$ 100 R 管柱对所得溶液进行制备型逆相 HPLC 纯化 [30×21.20mm, 10 微米, 溶剂 A : 0.05N HCl 水溶液, 溶剂 B : CH<sub>3</sub>CN; 注射体积 : 3.5mL (0.05N HCl 水溶液); 用 15 → 80% B 梯度洗提 10 分钟, 随后保持在 100% 下 5 分钟; 质量定向洗提分收集]。收集 6.95–8.10min 时洗提出的具有期望 MW 的洗提分且冷冻干燥。

[0445] 向上述中间物于二噁烷 : MeOH(1:3, 2.3mL) 中的溶液中添加钯 / 碳 (10%, 15mg)。使烧瓶配备有隔膜且抽空且用氢气回填三次, 且在氢气氛围 (气球) 下搅拌反应 1.5 小时。经硅藻土过滤反应混合物以移除钯催化剂且在减压下浓缩。在 Waters Autopurification 系统上, 使用 Polymerx 10 μ RP- $\gamma$ 100 R 管柱经由制备型逆相 HPLC 纯化来纯化一半所得残余物 [30×21.20mm, 10 微米, 溶剂 A : 0.05N HCl 水溶液, 溶剂 B : CH<sub>3</sub>CN; 注射体积 : 1.8mL (0.05N HCl 水溶液); 用 0 → 35% B 梯度洗提 10 分钟, 随后保持在 100% 下 5 分钟; 质量定向洗提分收集]。收集 8.35–8.85min 时洗提出的具有期望 MW 的洗提分且冷冻干燥得到 0.93mg 化合物 65(24%) : <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.17(d, J = 11.0Hz, 1H), 4.59–4.

53 (m, 1H), 4.09 (s, 1H), 3.48–3.37 (m, 2H), 3.18–2.90 (m, 9H), 2.59–2.50 (m, 1H), 2.34–2.05 (m, 5H), 1.70–1.59 (m, 1H); MS (ESI) m/z 545.37 (M+H)。

[0446] 化合物 66

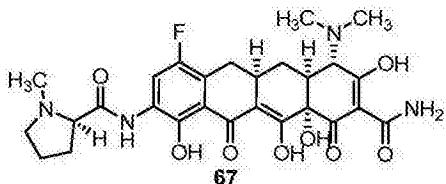
[0447]



[0448] 将另一半粗产物 64 (0.012mmol, 1.0equiv) 溶解于 DMF (500 μL) 中, 且依次添加甲醛 (37% 水溶液, 5.3 μL, 0.072mmol, 6equiv)、三乙胺 (5.0 μL, 0.036mmol, 3equiv) 及三乙酰氧基硼氢化钠 (8.4mg, 0.039mmol, 3.2equiv)。2 小时后, 用 0.05N 的 HCl 水溶液稀释反应混合物至 1.8mL 且在 Waters Autopurification 系统上, 使用 Polymerx 10 μ RP- $\gamma$  100R 管柱经由制备型逆相 HPLC 加以纯化 [30×21.20mm, 10 微米, 溶剂 A :0.05N HCl 水溶液, 溶剂 B :CH<sub>3</sub>CN; 注射体积 :1.8mL (0.05N HCl 水溶液); 梯度 :0 → 30% B, 10min; 质量定向洗提分收集]。收集 8.6–9.35min 时洗提出的具有期望 MW 的洗提分且冷冻干燥提供期望化合物及过甲酰化产物的混合物。将所得化合物混合物溶解于 4N HCl 水溶液 (1.5mL) 中且搅拌 50 小时, 随后冷冻干燥提供 1.0mg 期望化合物 66 (15%); <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.17 (d, J = 10.4Hz, 1H), 4.36 (t, J = 8.6Hz, 1H), 4.08 (s, 1H), 3.82–3.73 (m, 1H), 3.20–2.90 (m, 12H), 2.73–2.68 (m, 1H), 2.35–2.10 (m, 5H), 1.70–1.60 (m, 1H); MS (ESI) m/z 559.38 (M+H)。

[0449] 化合物 67

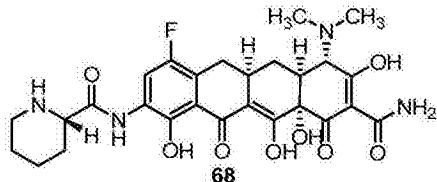
[0450]



[0451] 将另一半粗产物 65 (0.007mmol, 1.0equiv) 溶解于 DMF (500 μL) 中, 且依次添加甲醛 (37% 水溶液, 3.1 μL, 0.042mmol, 6equiv) 及 TEA (3.0 μL, 0.021mmol, 3equiv) 及三乙酰氧基硼氢化钠 (4mg, 0.026mmol, 2.6equiv)。2.2 小时后, 用 0.05N 的 HCl 水溶液稀释反应混合物至 1.8mL 且在 Waters Autopurification 系统上, 使用 Polymerx 10 μ RP- $\gamma$  100 R 管柱经由制备型逆相 HPLC 加以纯化 [30×21.20mm, 10 微米, 溶剂 A :0.05N HCl 水溶液, 溶剂 B :CH<sub>3</sub>CN; 注射体积 :2.0mL (0.05N HCl 水溶液); 梯度 :0 → 30% B, 10min; 质量定向洗提分收集]。收集 8.9–9.6min 时洗提出的具有期望 MW 的洗提分且冷冻干燥提供期望化合物及过甲酰化产物的混合物。将所得化合物混合物溶解于 6N HCl 水溶液中且搅拌 50 小时, 随后冷冻干燥提供 1.5mg 期望化合物 67 (38%); <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.17 (d, J = 10.4Hz, 1H), 4.45–4.34 (m, 1H), 4.08 (s, 1H), 3.84–3.74 (m, 1H), 3.20–2.90 (m, 12H), 2.79–2.65 (m, 1H), 2.33–2.05 (m, 5H), 1.70–1.58 (m, 1H); MS (ESI) m/z 559.40 (M+H)。

[0452] 化合物 68

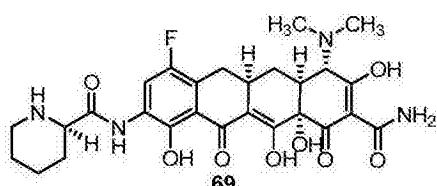
[0453]



[0454] 向 (S)-(-)-1-Cbz-哌啶甲酸 (34.2mg, 0.13mmol, 3equiv) 及六氟磷酸 (2-(7-氮杂-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基金尿) (50.0mg, 0.13mol, 3equiv) 于 DMF (200 μL) 中的溶液中添加三乙胺 (18 μL, 0.13mmol, 3equiv)。30 分钟后, 添加苯胺 9 (17.5mg, 0.039mmol, 1equiv)。16 小时后, 用 0.05N 的 HCl 水溶液稀释反应混合物至 3mL 且在 Waters Autopurification 系统上, 使用 Polymerx 10 μ RP- $\gamma$ 100 R 管柱经由制备型逆相 HPLC 加以纯化 [30×21.20mm, 10 微米, 溶剂 A : 0.05N HCl 水溶液, 溶剂 B : CH<sub>3</sub>CN; 注射体积 : 3.5mL (0.05N HCl 水溶液); 用 15 → 70% B 梯度洗提 10 分钟, 随后保持在 100% 下 5 分钟; 质量定向洗提分收集]。收集 9.07–10.0min 时洗提出的具有期望 MW 的洗提分且冷冻干燥。向该发泡体于二噁烷 : MeOH (1:3, 1.2mL) 中的溶液中添加钯 / 碳 (10%, 4mg)。使烧瓶配备有隔膜且抽空且用氢气回填三次。在氢气氛围 (气球) 下搅拌反应混合物 1.5 小时, 随后经硅藻土过滤以移除钯催化剂且在减压下浓缩。在 Waters Autopurification 系统上, 使用 Polymerx 10 μ RP- $\gamma$ 100 R 管柱对所得油状物进行制备型逆相 HPLC 纯化 [30×21.20mm, 10 微米, 溶剂 A : 0.05N HCl 水溶液, 溶剂 B : CH<sub>3</sub>CN; 注射体积 : 2.0mL (0.05N HCl 水溶液); 用 0 → 35% B 梯度洗提 10 分钟, 随后保持在 100% 下 5 分钟; 质量定向洗提分收集]。收集 8.15–8.58min 时洗提出的具有期望 MW 的洗提分且冷冻干燥得到 0.75mg 化合物 68 (4%) : <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.15 (d, J = 11.0Hz, 1H), 4.12–4.06 (m, 2H), 3.48–3.40 (m, 2H), 3.20–2.90 (m, 9H), 2.36–2.18 (m, 3H), 2.02–1.90 (m, 2H), 1.82–1.60 (m, 4H); MS (ESI) m/z 559.37 (M+H)。

[0455] 化合物 69

[0456]

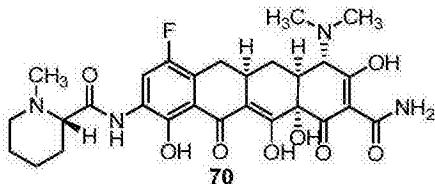


[0457] 向 (R)-(+)-1-Cbz-哌啶甲酸 (35.0mg, 0.13mmol, 3equiv) 及六氟磷酸 (2-(7-氮杂-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基金尿) (50.0mg, 0.13mol, 3equiv) 的 DMF (200 μL) 溶液中添加 TEA (18 μL, 0.13mmol, 3equiv)。30 分钟后, 添加苯胺 9 (16.6mg, 0.037mmol, 1equiv)。16 小时后, 用 0.05N 的 HCl 水溶液稀释反应混合物至 3mL 且在 Waters Autopurification 系统上, 使用 Polymerx 10 μ RP- $\gamma$ 100 R 管柱经由制备型逆相 HPLC 加以纯化 [30×21.20mm, 10 微米, 溶剂 A : 0.05N HCl 水溶液, 溶剂 B : CH<sub>3</sub>CN; 注射体积 : 3.5mL (0.05N HCl 水溶液); 用 10 → 50% B 梯度洗提 10 分钟, 随后保持在 100% 下 5 分钟; 质量定向洗提分收集]。收集 12.1–12.9min 时洗提出的具有期望 MW 的洗提分且冷冻干燥。向该发泡体于二噁烷 : MeOH (1:3, 800 μL) 中的溶液中添加钯 / 碳 (10%, 5mg)。使烧瓶配备

有隔膜且抽空且用氢气回填三次。在氢气氛围（气球）下搅拌反应混合物 1.75 小时，随后经硅藻土过滤以移除钯催化剂且在减压下浓缩。在 Waters Autopurification 系统上，使用 Polymerx 10  $\mu$  RP- $\gamma$  100R 管柱对所得油状物进行制备型逆相 HPLC 纯化 [30  $\times$  21.20mm, 10 微米，溶剂 A : 0.05N HCl 水溶液，溶剂 B : CH<sub>3</sub>CN；注射体积 : 2.0mL (0.05N HCl 水溶液)；用 0  $\rightarrow$  35% B 梯度洗提 10 分钟，随后保持在 100% 下 5 分钟；质量定向洗提分收集]。收集 8.75–9.16min 时洗提出的具有期望 MW 的洗提分且冷冻干燥得到 0.55mg 化合物 69(3%)：<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8.16 (d, J = 11.0Hz, 1H), 4.13–4.06 (m, 2H), 3.50–3.43 (m, 2H), 3.20–2.90 (m, 9H), 2.38–2.18 (m, 3H), 2.04–1.88 (m, 2H), 1.83–1.60 (m, 4H)；MS (ESI) m/z 559.38 (M+H)。

[0458] 化合物 70

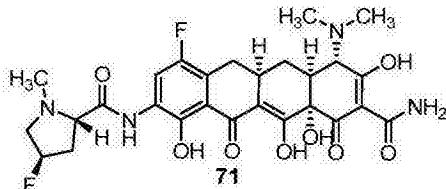
[0459]



[0460] 向化合物 68 (0.0138mmol, 1equiv) 的 DMF (750  $\mu$ L) 溶液中依次添加甲醛 (37 % 水溶液, 6.2  $\mu$ L, 0.083mmol, 6equiv)、TEA (5.8  $\mu$ L, 0.041mmol, 3equiv) 及三乙酰氧基硼氢化钠 (11mg, 0.051mmol, 3.7equiv)。17 小时后，浓缩反应混合物以移除胺，且添加 6N HCl 水溶液 (500  $\mu$ L)。19 天后，在 Waters Autopurification 系统上，使用 Polymerx 10  $\mu$  RP- $\gamma$  100 R 管柱经由制备型逆相 HPLC 纯化来纯化反应溶液 [30  $\times$  21.20mm, 10 微米，溶剂 A : 0.05N HCl 水溶液，溶剂 B : CH<sub>3</sub>CN；注射体积 : 2.5mL (0.05N HCl 水溶液)；梯度 15  $\rightarrow$  50% B, 15min；质量定向洗提分收集]。收集 5.75–6.2min 时洗提出的具有期望 MW 的洗提分且冷冻干燥提供 2.4mg 期望化合物 70 (31%)：<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8.16 (d, J = 11.0Hz, 1H), 4.08–4.04 (m, 1H), 3.59–3.53 (m, 1H), 3.20–3.10 (m, 5H), 3.06–2.96 (m, 5H), 2.90 (s, 3H), 2.36–2.25 (m, 2H), 2.11–2.05 (m, 1H), 2.02–1.94 (m, 2H), 1.90–1.74 (m, 2H), 1.71–1.58 (m, 2H)；MS (ESI) m/z 573.33 (M+H)。

[0461] 化合物 71

[0462]



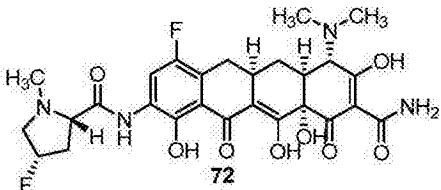
[0463] 向存于 THF 中的化合物 9 (20mg, 0.045mmol, 1.0equiv) 中添加 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (9.5mg, 0.089mmol, 2.0equiv)、(4R)-4-氟-1-甲基-L-脯氨酸 (9.8mg, 0.067mmol, 1.5equiv) 及 HATU (34.6mg, 0.047mmol, 2.0equiv)。在室温下搅拌反应混合物 20 小时。LC-MS 分析指示起始物质完全消耗。在 0°C 下向混合物中添加 HCl/MeOH (1mL, 4N) 且搅拌 2 分钟。在真空下浓缩混合物，逆相 HPLC 纯化残余物得到产物 71 (6.1mg)：<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8.18 (d, J = 10.8Hz, 1H), 5.51 (d, J = 51.6Hz, 1H), 4.76–4.72 (m, 1H), 4.22–4.16 (m, 1H), 4.10 (s, 1H)

), 3.74–3.63 (m, 1H), 3.21–2.97 (m, 14H), 2.35–2.21 (m, 2H), 1.69–1.60 (m, 1H); MS (ESI) m/z 577.1 (M+H)。

[0464] 使用相应氨基酸类似于化合物 71 制备化合物 72 及 73。

[0465] 化合物 72

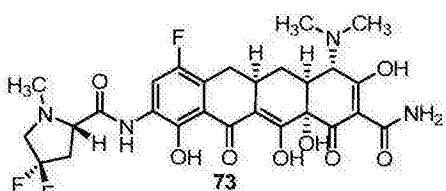
[0466]



[0467] 类似于化合物 71 制备 :<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.16 (d, J = 10.8Hz, 1H), 5.48 (d, J = 51.2Hz, 1H), 4.60–4.56 (m, 1H), 4.11 (s, 1H), 4.05–3.98 (m, 1H), 3.67–3.54 (m, 1H), 3.24–2.96 (m, 13H), 2.55–2.44 (m, 1H), 2.34–2.22 (m, 2H), 1.70–1.66 (m, 1H); MS (ESI) m/z 577.1 (M+H)。

[0468] 化合物 73

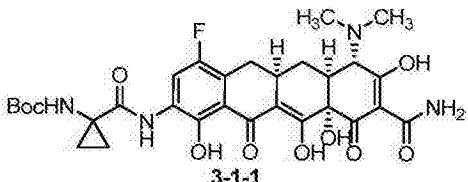
[0469]



[0470] 类似于化合物 71 制备 :<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.18 (d, J = 10.8Hz, 1H), 4.76–4.71 (m, 1H), 4.17–4.12 (m, 1H), 4.09 (s, 1H), 3.96–3.86 (m, 1H), 3.67–3.53 (m, 1H), 3.55–3.53 (m, 1H), 3.25–2.73 (m, 12H), 2.33–2.19 (m, 2H), 1.68–1.59 (m, 1H); MS (ESI) m/z 595.3 (M+H)。

[0471] 化合物 3-1-1

[0472]

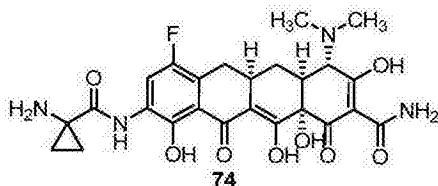


[0473] 将 1-(叔丁基羰基氨基)环丙烷甲酸 (67.4mg, 0.335mmol)、六氟磷酸 O-(7- 氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基金尿 (127mg, 0.335mmol) 及三乙胺 (0.078mL, 0.56mmol) 在 DMF (1mL) 中搅拌 30 分钟。添加化合物 9 (50mg, 0.112mmol)。搅拌隔夜后, 在 Waters Autopurification 系统上, 使用 Polymerx 10 μ RP-γ 100R 管柱经制备型逆相 HPLC 纯化来直接纯化反应混合物 [30×21.20mm, 10 微米, 溶剂 A : 0.05N HC1, 溶剂 B : CH<sub>3</sub>CN, 用 0 → 50% B 梯度洗提 10 分钟; 质量定向洗提分收集]。收集具有期望 MW 的洗提分且冷冻干燥。在 Waters Autopurification 系统上, 使用 Polymerx 10 μ RP-γ 100R 管柱经制备型逆相 HPLC 纯化再纯化物质 [30×21.20mm, 10 微米, 溶剂 A : 0.05N HC1, 溶剂 B : CH<sub>3</sub>CN, 用 0 → 100% B 梯度洗提 15 分钟; 质量定向洗提分收集]。收集具有期望 MW 的洗提分且冷冻

干燥。此得到 42mg 化合物 3-1-1(59%, 约 80% 纯), 其不经进一步纯化即使用 :MS (ESI) m/z 631.41 (M+H)。

[0474] 化合物 74

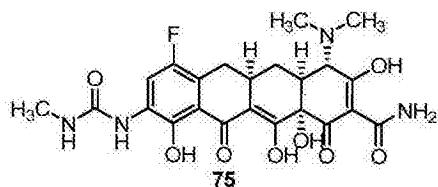
[0475]



[0476] 将化合物 3-1-1(42mg, 0.067mmol, 约 80% 纯) 于 4M 的 HCl 的 1, 4- 二噁烷 (5mL) 溶液中搅拌隔夜。在减压下浓缩反应混合物且在 Waters Autopurification 系统上, 使用 Polymerx 10  $\mu$  RP- $\gamma$  100R 管柱经制备型逆相 HPLC 纯化加以纯化 [30 $\times$ 21. 20mm, 10 微米, 溶剂 A :0. 05N HCl, 溶剂 B :CH<sub>3</sub>CN, 用 0 → 50% B 梯度洗提 10 分钟 ; 质量定向洗提分收集]。收集具有期望 MW 的洗提分且冷冻干燥。将物质溶解于 MeOH(1mL) 中, 且将溶液逐滴添加至剧烈搅拌的乙醚 (200mL) 中。经硅藻土垫过滤收集所得固体。用乙醚洗涤 3 次, 且将固体溶解于 MeOH 中且在减压下浓缩。冷冻干燥物质得到 25.8mg 化合物 74 :<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 具有 1 滴 DCl 的 CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8.00 (d, J = 7.0Hz, 1H), 4.05 (s, 1H), 3.20-2.85 (m, 9H), 2.36-2.06 (m, 2H), 1.70-1.52 (m, 3H), 1.35-1.22 (m, 2H) ; MS (ESI) m/z 531.33 (M+H)。

[0477] 化合物 75

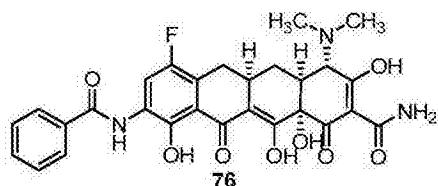
[0478]



[0479] 在室温下向化合物 9(0.260g, 0.50mmol, 1.0equiv) 的二氯甲烷 (5mL) 悬浮液中添加三乙胺 (0.139mL, 1.00mmol, 2.0equiv)。在室温下搅拌反应直至形成澄清溶液。向反应混合物中逐滴添加异氰酸甲酯 (89.4mL, 1.50mmol, 3.0equiv)。使反应在 25℃ 下搅拌 1 小时。再添加异氰酸甲酯 (45mL, 0.75mmol, 1.5equiv) 且搅拌隔夜。LCMS 指示仍存在起始物质。在真空下移除溶剂以得到粗产物 75。在 Polymerx 10  $\mu$  RP- $\gamma$  100R 管柱上经 HPLC 纯化粗产物 [30 $\times$ 21. 20mm, 10 微米, 溶剂 A :0.05N HCl, 溶剂 B :CH<sub>3</sub>CN, 样品于 2.0mL (0.05N HCl) 中, 用 15 → 65% B 梯度洗提 15 分钟, 质量定向洗提分收集], 得到呈黄色固体的期望产物 75 (80mg, 31.7 %) :<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8.12 (d, J = 11.4Hz, 1H), 4.07 (s, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 3.13-2.93 (m, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.27-2.15 (m, 2H), 1.69-1.57 (m, 1H) ; MS (ESI) m/z 505.41 (M+H)。

[0480] 化合物 76

[0481]

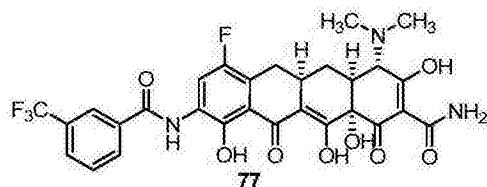


[0482] 向存于 THF 中的化合物 9 (20mg, 0.045mmol, 1.0equiv) 中添加  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (9.5mg, 0.089mmol, 2.0equiv) 及 0.1mL 苯甲酰氯溶液 (54  $\mu\text{L}$  于 1mL THF 中, 0.047mmol, 1.05equiv)。在室温下搅拌反应混合物 1 小时。LC-MS 分析指示起始物质完全消耗。在 0°C 下向混合物中添加  $\text{HCl}/\text{MeOH}$  (1mL, 4N) 且搅拌 2 分钟。在真空下浓缩混合物, 经逆相 HPLC 纯化残余物得到产物 76 (5.5mg) :  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.23 (d,  $J = 10.8\text{Hz}$ , 1H), 7.97 (d,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 2H), 7.66–7.54 (m, 3H), 4.11 (s, 1H), 3.21–2.90 (m, 9H), 2.37–2.24 (m, 2H), 1.72–1.66 (m, 1H); MS (ESI) m/z 552.1 ( $\text{M}+\text{H}$ )。

[0483] 类似于化合物 76 使用相应酰氯制备化合物 77–83。

[0484] 化合物 77

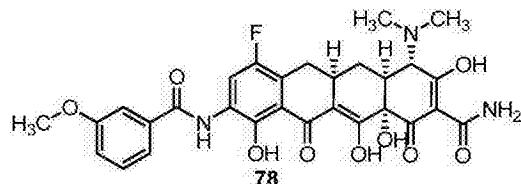
[0485]



[0486]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.25 (s, 1H), 8.21 (d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.14 (d,  $J = 10.4\text{Hz}$ , 1H), 7.92 (d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.76 (t,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 4.08 (s, 1H), 3.21–2.89 (m, 9H), 2.35–2.22 (m, 2H), 1.71–1.61 (m, 1H); MS (ESI) m/z 620.1 ( $\text{M}+\text{H}$ )。

[0487] 化合物 78

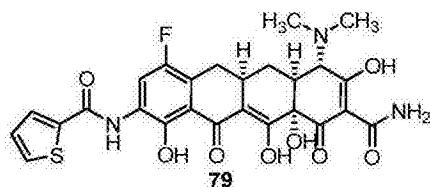
[0488]



[0489]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.10 (d,  $J = 10.8\text{Hz}$ , 1H), 7.41–7.33 (m, 3H), 7.09–7.07 (m, 1H), 4.00 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.12–2.86 (m, 9H), 2.23–2.13 (m, 2H), 1.60–1.50 (m, 1H); MS (ESI) m/z 582.1 ( $\text{M}+\text{H}$ )。

[0490] 化合物 79

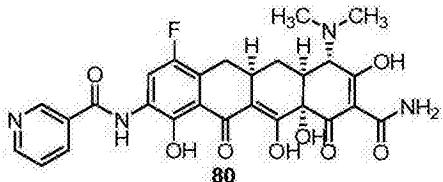
[0491]



[0492]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.12 (d,  $J = 10.8\text{Hz}$ , 1H), 7.89 (d,  $J = 3.2\text{Hz}$ , 1H), 7.78 (d,  $J = 4.8\text{Hz}$ , 1H), 7.22 (t,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 1H), 4.10 (s, 1H), 3.20–2.98 (m, 9H), 2.36–2.20 (m, 2H), 1.68–1.61 (m, 1H); MS (ESI) m/z 558.1 ( $\text{M}+\text{H}$ )。

[0493] 化合物 80

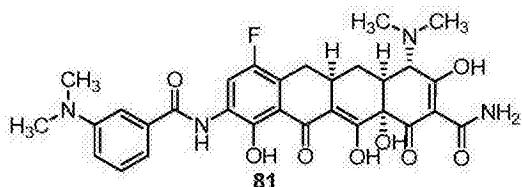
[0494]



[0495]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  9.34 (s, 1H), 9.04–9.00 (m, 2H), 8.20–8.15 (m, 2H), 4.07 (s, 1H), 3.27–2.94 (m, 9H), 2.34–2.18 (m, 2H), 1.68–1.59 (m, 1H); MS (ESI) m/z 553.1 (M+H)。

[0496] 化合物 81

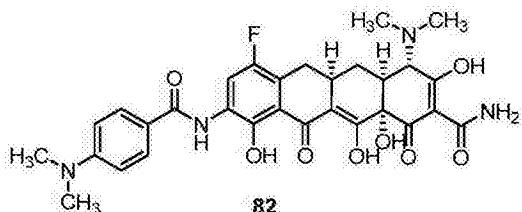
[0497]



[0498]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8.13–8.06 (m, 2H), 7.98 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.77 (d, J = 7.2Hz, 1H), 7.67 (t, J = 8.0Hz, 1H), 4.01 (s, 1H), 3.26 (s, 6H), 3.14–2.83 (m, 9H), 2.27–2.13 (m, 2H), 1.64–1.52 (m, 1H); MS (ESI) m/z 595.1 (M+H)。

[0499] 化合物 82

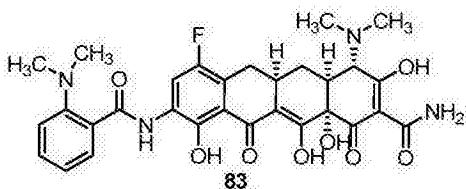
[0500]



[0501]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8.08 (d, J = 10.8Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.4Hz, 2H), 4.02 (s, 1H), 3.19 (s, 6H), 3.12–2.88 (m, 9H), 2.24–2.13 (m, 2H), 1.60–1.51 (m, 1H); MS (ESI) m/z 595.1 (M+H)。

[0502] 化合物 83

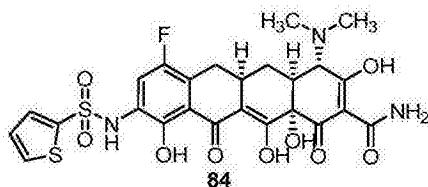
[0503]



[0504]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8.19–8.14 (m, 2H), 8.05 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.91–7.89 (m, 1H), 7.76–7.74 (m, 1H), 4.12 (s, 1H), 3.32 (s, 6H), 3.21–2.96 (m, 9H), 2.41–1.98 (m, 2H), 1.72–1.59 (m, 1H); MS (ESI) m/z 595.0 (M+H)。

[0505] 化合物 84

[0506]

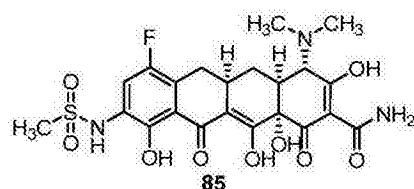


[0507] 向存于 THF 中的化合物 9(20mg, 0.045mmol, 1.0equiv) 中添加 DIEA(11.5mg, 0.089mmol, 2.0equiv) 及 2-噻吩磺酰氯(12.2mg, 0.067mmol, 1.5equiv)。在室温下搅拌反应混合物 20 小时。LC-MS 分析指示起始物质完全消耗。在 0℃ 下向混合物中添加 HCl/MeOH(1mL, 4N) 且搅拌 2 分钟。在真空下浓缩混合物, 逆相 HPLC 纯化残余物得到化合物 84(2.0mg) :<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.75 (dd, J = 5.2, 1.2Hz, 1H), 7.59 (d, J = 2.8Hz, 1H), 7.52 (d, J = 10.4Hz, 1H), 7.09 (t, J = 4.4Hz, 1H), 4.07 (s, 1H), 3.11–2.92 (m, 9H), 2.30–2.18 (m, 2H), 1.68–1.58 (m, 1H); MS (ESI) m/z 593.9 (M+H)。

[0508] 类似于化合物 84 使用相应磺酰氯制备 85–87。

[0509] 化合物 85

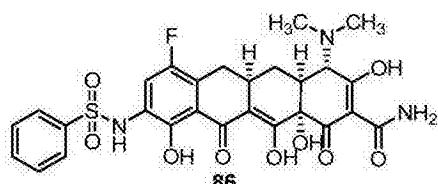
[0510]



[0511] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.44 (d, J = 10.0Hz, 1H), 4.10 (s, 1H), 3.21–2.90 (m, 12H), 2.34–2.22 (m, 2H), 1.67–1.61 (m, 1H); MS (ESI) m/z 526.1 (M+H)。

[0512] 化合物 86

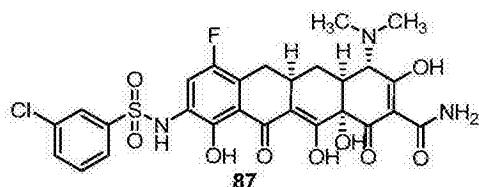
[0513]



[0514] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.82 (d, J = 7.6Hz, 2H), 7.58–7.46 (m, 4H), 4.07 (s, 1H), 3.10–2.92 (m, 9H), 2.35–2.25 (m, 2H), 1.65–1.55 (m, 1H); MS (ESI) m/z 552.1 (M+H)。

[0515] 化合物 87

[0516]



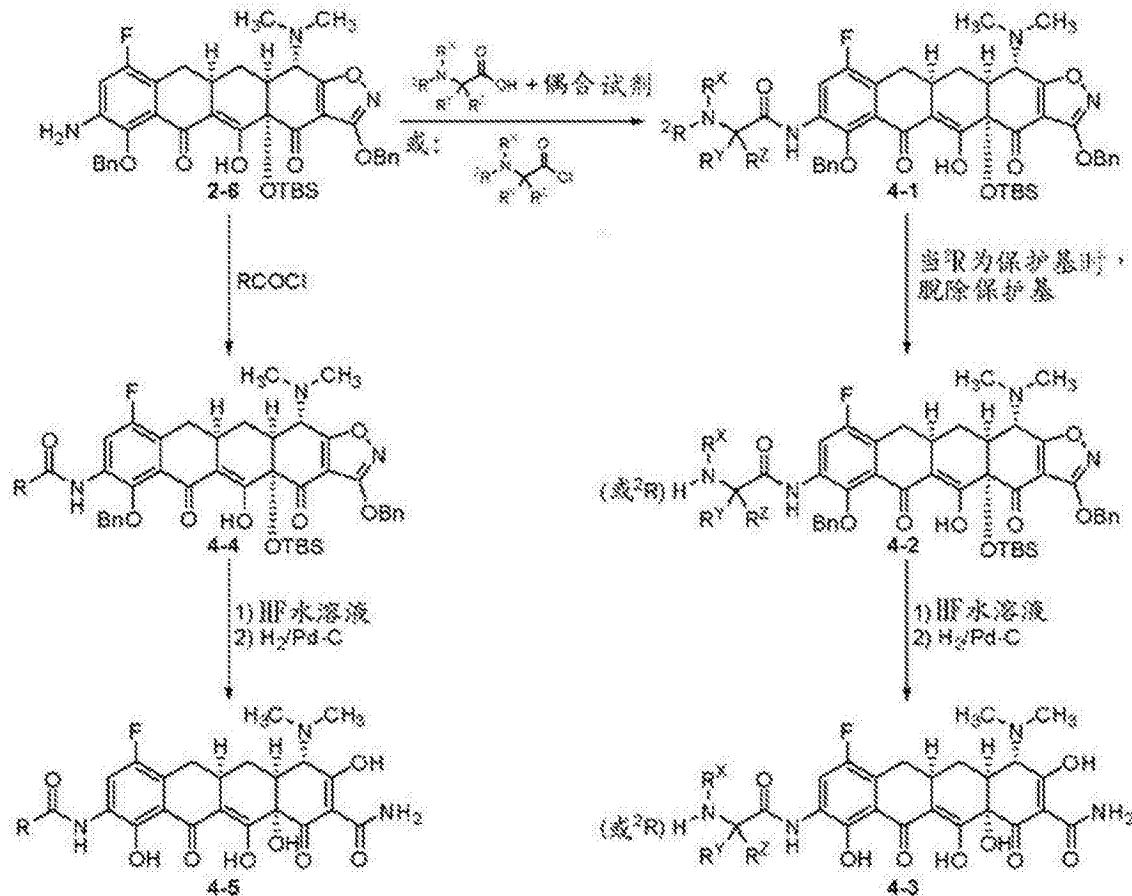
[0517] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.72 (t, J = 5.6Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.41–7.38 (m, 2H), 3.97 (s, 1H), 3.03–2.82 (m, 9H), 2.19–2.06 (m, 2H), 1.53–1.50 (m, 1H); MS (ESI) m/z 622.1 (M+H)。

[0518] 实施例 4. 合成结构式(I) 化合物, 其中 X 为氢且 Y 为 -NH-C(O)- 杂环基

或 -NH-C(0)- 杂芳基

[0519] 流程 4

[0520]

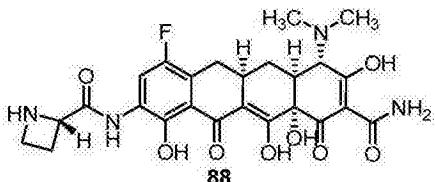


[0521] 在流程 4 中, R 表示杂芳基且 R<sup>2</sup>为如结构式 (A) 中所定义的 R<sup>A</sup>。对于某些由流程 4 及下文描述制备的化合物, R<sup>2</sup>为氢且 R<sup>x</sup>及 R<sup>y</sup>连同其分别连接的碳原子及氮原子一起形成视情况经取代的 4-7 元饱和杂环基。然而,对熟习此项技术者而言将显而易见,该流程 4 亦将适用于合成 R<sup>x</sup>、R<sup>y</sup>及 R<sup>z</sup>分别为如结构式 (A) 中所定义的 R<sup>B</sup>、R<sup>D</sup>及 R<sup>E</sup>的化合物。

[0522] 根据流程 4 制备以下化合物。

[0523] 化合物 88

[0524]



[0525] 向 1-Fmoc-L-吖丁啶-2-甲酸 (135mg, 0.42mmol, 2.9equiv) 及六氟磷酸 (2-(7-氮杂-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲) (164mg, 0.43mol, 3equiv) 于 THF (1.5mL) 中的悬浮液中添加三乙胺 (60 μL, 0.43mmol, 3equiv)。30 分钟后, 添加苯胺 2-6 (106mg, 0.14mmol, 1equiv)。18 小时后, 在减压下浓缩反应混合物。在 Waters Autopurification 系统上, 使用 Sunfire Prep C180BD 管柱, 对所得油状物进行制备型逆相 HPLC [5 μm, 19×50mm; 流速: 20mL/min; 溶剂 A: 具有 0.1% HCO<sub>2</sub>H 的 H<sub>2</sub>O; 溶剂 B: 具有 0.1% HCO<sub>2</sub>H 的

$\text{CH}_3\text{CN}$ ;注射体积:3×2.0mL( $\text{CH}_3\text{CN}$ ) ;梯度:80→100% B,15min;质量定向洗提分收集]。收集10.35–12.0min时洗提出的具有期望MW的洗提分且冷冻干燥提供131mg黄色粉状物。

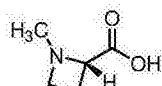
[0526] 向上述中间物于 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (2mL)中的溶液中添加哌啶(500 $\mu\text{L}$ )。30分钟后,将反应溶液倾入pH 7磷酸盐缓冲水溶液中且用EtOAc(3×20mL)萃取。使合并的有机层脱水( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ),过滤且在减压下浓缩。经由急骤硅胶管柱层析(Silicycle,5g,0%至5%至10%至50% EtOAc的己烷溶液梯度)纯化所得粗油状物提供47.6mg中间物。

[0527] 将一半上述中间物(24mg)溶解于乙腈(1mL)中,且添加HF水溶液(50%,200 $\mu\text{L}$ )。18.5小时后,将反应溶液倾入 $\text{K}_2\text{HPo}_4$ 水溶液(2.4g,20mL)中且用EtOAc(2×25mL)萃取。使合并的有机层脱水( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ),过滤且在减压下浓缩。

[0528] 向上述中间物于二噁烷:MeOH(1:1,1mL)中的溶液中添加钯/碳(10%,12.5mg)。使烧瓶配备有隔膜且抽空且用氢气回填三次。将氢气鼓泡穿过反应溶液3分钟,且在氢气氛围(气球)下搅拌反应混合物4.5小时。经硅藻土过滤反应混合物以移除钯催化剂且在减压下浓缩。在Waters Autopurification系统上,使用Polymerx 10 $\mu\text{m}$  RP- $\gamma$  100R管柱,对所得油状物进行制备型逆相HPLC纯化[30×21.20mm,10微米,溶剂A:0.05N HCl水溶液,溶剂B: $\text{CH}_3\text{CN}$ ;注射体积:3.0mL(0.05N HCl水溶液);用0→30% B梯度洗提10分钟,随后保持在100%下5分钟;质量定向洗提分收集]。收集9.8–11.25min时洗提出的具有期望MW的洗提分且冷冻干燥。经由如上制备型逆相HPLC用15→50% B梯度洗提12分钟,随后保持在100%下3分钟;质量定向洗提分收集来纯化所得不纯粉状物。收集6.5–8.0min时洗提出的具有期望MW的洗提分且冷冻干燥得到2.0mg化合物88(5%):<sup>1</sup>H NMR(400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.25(d,  $J$ =11.0Hz, 1H), 5.29–5.24(m, 1H), 4.20–4.11(m, 1H), 4.09(s, 1H), 3.19–2.89(m, 10H), 2.69–2.56(m, 1H), 2.33–2.19(m, 2H), 1.68–1.56(m, 1H); MS(ESI)m/z 531.30(M+H)。

[0529] N-甲基-L-吖丁啶-2-甲酸

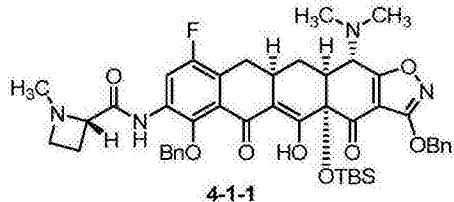
[0530]



[0531] 向L-吖丁啶-2-甲酸(290mg,2.87mmol,1equiv)于MeOH(3.6mL)中的悬浮液中添加甲醛水溶液(37%,235 $\mu\text{L}$ ,3.15mmol,1.1equiv)及钯/碳(10%,76mg)。使烧瓶配备有隔膜且抽空且用氢气回填三次。在氢气氛围(气球)下搅拌反应19小时,经硅藻土过滤以移除钯催化剂。在减压下浓缩所得溶液,自甲苯浓缩三次且在真空下脱水得到N-甲基-L-吖丁啶-2-甲酸:<sup>1</sup>H NMR(400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  4.50(t,  $J$ =9.5Hz, 1H), 3.96(dt,  $J$ =4.3, 9.8Hz, 1H), 3.81(q,  $J$ =9.8Hz, 1H), 2.86(s, 3H), 2.71–2.60(m, 1H), 2.50–2.38(m, 1H)。

[0532] 化合物4-1-1

[0533]



[0534] 向 芳 胺 2-6 (302mg, 0. 408mmol, 1equiv) 及 N- 甲 基 -L- 吡 丁 味 -2- 甲 酸 (148mg, 1. 28mmol, 3. 1equiv) 于  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6mL) 中的 悬 浮 液 中 添加 四 氟 硼 酸 0-( 苯 并 三 哒 -1- 基 )-N, N, N', N' - 四 甲 基 铵 尿 (395mg, 1. 23mmol, 3equiv) 及 DIEA ( $285 \mu \text{L}$ , 1. 64mmol, 4equiv)。16. 5 小时后, 在 减 压 下 浓 缩 所 得 橙 色 溶 液 且 在 Waters Autopurification 系统 上, 使用 Sunfire Prep C18OBD 管柱 经 由 制 备 型 逆 相 HPLC 加 以 纯 化 [ $5 \mu \text{m}$ ,  $19 \times 50 \text{mm}$ ; 流 速 :  $20 \text{mL/min}$ ; 溶 剂 A : 具 有  $0.1\%$   $\text{HCO}_2\text{H}$  的  $\text{H}_2\text{O}$ ; 溶 剂 B : 具 有  $0.1\%$   $\text{HCO}_2\text{H}$  的  $\text{CH}_3\text{CN}$ ; 注 射 体 积 :  $4 \times 2.5\text{--}3.0 \text{mL}$  ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ) ; 梯 度 :  $50 \rightarrow 90\%$  B, 15min; 质 量 定 向 洗 提 分 收 集 ]。分 别 收 集  $4.6\text{--}6.5 \text{min}$  及  $6.5\text{--}9.4 \text{min}$  时 洗 提 出 的 具 有 期 望 MW 的 两 组 洗 提 分 且 冷 冻 干 燥 得 到 147mg 4-1-1 (43%) :  $^1\text{H}$  NMR ( $400\text{MHz}$ ,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  16.04 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), 8.48 (d,  $J = 11.0 \text{Hz}$ , 1H), 7.54–7.48 (m, 4H), 7.40–7.32 (m, 5H), 5.36 (s, 2H), 4.99 (d,  $J = 9.8 \text{Hz}$ , 1H), 4.90 (d,  $J = 9.8 \text{Hz}$ , 1H), 3.96 (d,  $J = 10.4 \text{Hz}$ , 1H), 3.54 (t,  $J = 7.9 \text{Hz}$ , 1H), 3.39–3.34 (m, 1H), 3.25–3.19 (m, 1H), 3.05–2.92 (m, 2H), 2.58–2.36 (m, 10H), 2.23–2.06 (m, 4H), 0.81 (s, 9H), 0.28 (s, 3H), 0.11 (s, 3H); MS (ESI) m/z 837.37 ( $\text{M}+\text{H}$ )。

[0535] 化合物 89

[0536]



[0537] 向 4-1-1 (147mg, 0. 175mmol, 1equiv) 于 二 噻 烷 (3.5mL) 中 的 溶 液 中 添加 HF 水 溶 液 (50%,  $750 \mu \text{L}$ )。4 小时后, 将 反 应 溶 液 倾 入  $\text{K}_2\text{HPO}_4$  水 溶 液 (9g, 90mL) 中 且 用  $\text{EtOAc}$  ( $2 \times 50 \text{mL}$ ) 萃 取。使 合 并 的 有 机 层 脱 水 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 过 滤 且 在 减 压 下 浓 缩 以 提 供 128.4mg 粗 黄 色 发 泡 体。

[0538] 将 脱 除 HF 保 护 基 的 产 物 (144mg, 0. 199mmol, 1equiv) 溶 解 于 二 噻 烷 :  $\text{MeOH}$  (1:1, 4mL) 中, 且 添加 钡 / 碳 (10%, 43.5mg)。使 烧 瓶 配 备 有 隔 膜 且 抽 空 且 用 氢 气 回 填 三 次。将 氢 气 鼓 泡 穿 过 反 应 溶 液 3 分 钟, 且 在 氢 气 氛 围 (气球) 下 搅 拌 反 应 混 合 物 3.25 小 时。经 硅 藻 土 过 滤 反 应 混 合 物 以 移 除 钡 催 化 剂 且 在 减 压 下 浓 缩。在 Waters Autopurification 系统 上, 使用 Polymerx  $10 \mu \text{RP}-\gamma 100 \text{ R}$  管 柱 对 该 油 状 物 进 行 制 备 型 逆 相 HPLC [ $30 \times 21.20 \text{mm}$ , 10 微 米, 溶 剂 A : 0.05N  $\text{HCl}$  水 溶 液, 溶 剂 B :  $\text{CH}_3\text{CN}$ ; 注 射 体 积 :  $2 \times 3.2 \text{mL}$  (0.05N  $\text{HCl}$  水 溶 液) ; 梯 度 :  $10 \rightarrow 35\%$  B, 20min; 质 量 定 向 洗 提 分 收 集 ]。合 并 每 次 操 作 分 别 在  $6.10\text{--}8.40 \text{min}$  及  $6.9\text{--}9.4 \text{min}$  时 洗 提 出 的 具 有 期 望 MW 的 洗 提 分。在  $0^\circ\text{C}$  下 经 由 逐 滴 添加 0.5M  $\text{NaOH}$  水 溶 液 (约 7.8mL) 调 节 溶 液 的 pH 值 (pH 1.8 至 pH 7.4) 且 用 电 子 pH 计 仔 细 监 测。用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3 \times 60 \text{mL}$ ) 萃 取 水 溶 液, 且 使 合 并 的 有 机 层 脱 水 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 过 滤 且 在 减 压 下 浓 缩 提 供 79.7mg 呈 自 由 碱 形 式 的 化 合 物 89 (0.146mmol, 73%)。将 该 黄 色 固 体

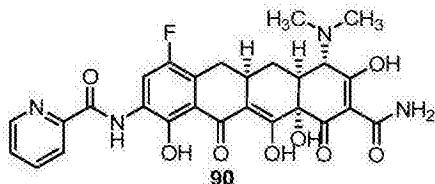
溶解于 MeOH(3mL) 中, 且添加  $\text{MeSO}_3\text{H}$ (19  $\mu\text{L}$ , 0.292mmol, 2equiv)。在减压下浓缩溶液, 在真空下脱水且自水中冷冻干燥提供 105mg 呈二甲磺酸盐形式的 89。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.22(d,  $J = 11.0\text{Hz}$ , 1H), 5.16(t,  $J = 8.6\text{Hz}$ , 1H), 4.21–4.12(m, 1H), 4.09–4.02(m, 2H), 3.17–2.85(m, 10H), 2.68(s, 6H, 甲磺酸盐 H), 2.64–2.59(m, 1H), 2.34–2.15(m, 2H), 1.70–1.58(m, 1H); MS(ESI) m/z 545.18(M+H)。

[0539] 制备化合物 90–94 的一般程序

[0540] 向苯胺 2–6(1equiv) 的 THF(0.05–0.09M) 溶液中添加酰氯(3equiv)。经硅藻土过滤反应溶液且在减压下浓缩。将所得油状物溶解于二噁烷(1mL) 中, 且添加 HF 水溶液(50%, 200  $\mu\text{L}$ )。完成后, 将反应倾入  $\text{K}_2\text{HPo}_4$  水溶液(2.6g, 30mL) 中且用 EtOAc(2×25mL) 萃取。使合并的有机层脱水( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 过滤且在减压下浓缩。向该粗油状物于二噁烷:MeOH(1:1, 1mL) 中的溶液中添加钯 / 碳(10%)。使烧瓶配备有隔膜且抽空且用氢气回填三次, 且随后藉由鼓泡氢气使溶液脱气 2 分钟。在氢气氛围(气球)下搅拌反应 2 小时。经硅藻土过滤反应混合物以移除钯催化剂且在减压下浓缩。经制备型逆相 HPLC 纯化粗产物。

[0541] 化合物 90

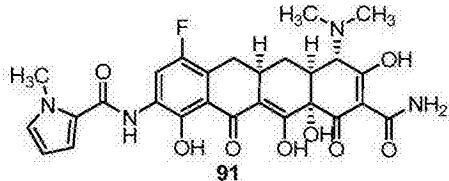
[0542]



[0543] 由以上一般程序用以下试剂制备: 苯胺 2–6(21.1mg, 0.028mmol, 1equiv)、甲基吡啶酰氯盐酸盐(15.8mg, 0.088, 3equiv) 及三乙胺(11.7  $\mu\text{L}$ , 0.084mmol, 3equiv) 及 10% Pd-C(10mg), 提供粗油状物。在 Waters Autopurification 系统上使用 Polymerx 10  $\mu\text{m}$  RP- $\gamma$ 100 R 管柱对粗产物进行制备型逆相 HPLC[30×21.20mm, 10 微米, 溶剂 A: 0.05N HCl 水溶液, 溶剂 B:  $\text{CH}_3\text{CN}$ ; 注射体积: 2.5mL(0.05N HCl 水溶液); 梯度: 10 → 60% B, 20min; 质量定向洗提分收集]。收集 14.8–16.4min 时洗提出的具有期望 MW 的洗提分且冷冻干燥提供 5.8mg 期望化合物 90(37%):  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.73–8.69(m, 1H), 8.58–8.52(m, 1H), 8.27–8.21(m, 1H), 8.08–8.00(m, 1H), 7.66–7.60(m, 1H), 4.09(s, 1H), 3.29–2.92(m, 9H), 2.38–2.18(m, 2H), 1.72–1.60(m, 1H); MS(ESI) m/z 553.27(M+H)。

[0544] 化合物 91

[0545]

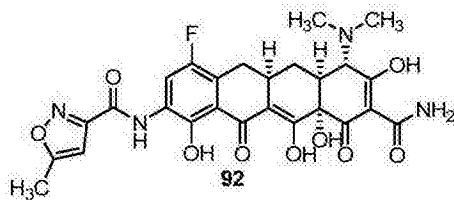


[0546] 由以上一般程序用以下试剂制备: 苯胺 2–6(31.0mg, 0.042mmol, 1equiv)、1–甲基吡咯–2–甲酰氯(22mg, 0.15mmol, 3equiv) 及 10% Pd-C(10mg)。在 Waters Autopurification 系统上使用 Polymerx 10  $\mu\text{m}$  RP- $\gamma$ 100 R 管柱对粗产物进行制备型

逆相 HPLC[30×21.20mm, 10 微米, 溶剂 A : 0.05N HCl 水溶液, 溶剂 B : CH<sub>3</sub>CN; 注射体积 : 2.0mL(0.05N HCl 水溶液); 梯度 : 20 → 70% B, 20min; 质量定向洗提分收集]。收集具有期望 MW 的洗提分且冷冻干燥且经由相同系统用 10 → 60% B, 20min 的梯度再纯化。收集 15.5–16.5min 时洗提出的具有期望 MW 的洗提分且冷冻干燥提供 2.5mg 期望化合物 91(11%) : <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.20(d, J = 11.6Hz, 1H), 6.98–6.86(m, 2H), 6.17–6.10(m, 1H), 4.08(s, 1H), 3.94(s, 3H), 3.19–2.90(m, 9H), 2.33–2.18(m, 2H), 1.80–1.56(m, 1H); MS(ESI)m/z 555.32(M+H)。

[0547] 化合物 92

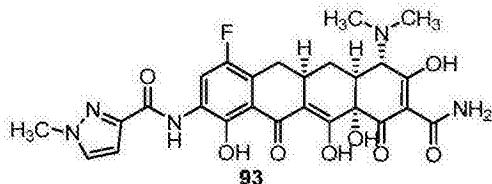
[0548]



[0549] 由以上一般程序用以下试剂制备 : 苯胺 2-6(31.0mg, 0.042mmol, 1equiv)、5-甲基异噁唑-3-甲酰氯(19.0mg, 0.13mmol, 3equiv) 及 10% Pd-C(10mg)。在 Waters Autopurification 系统上使用 Polymerx 10 μ RP-γ100 R 管柱对粗产物进行制备型逆相 HPLC[30×21.20mm, 10 微米, 溶剂 A : 0.05N HCl 水溶液, 溶剂 B : CH<sub>3</sub>CN; 注射体积 : 2.8mL(0.05N HCl 水溶液); 梯度 : 10 → 60% B, 20min; 质量定向洗提分收集]。收集 14.5–15.5min 时洗提出的具有期望 MW 的洗提分且冷冻干燥提供 4.0mg 期望化合物 92(17%) : <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.32(d, J = 11.0Hz, 1H), 6.59(s, 1H), 4.09(s, 1H), 3.19–2.90(m, 9H), 2.52(s, 3H), 2.34–2.18(m, 2H), 1.71–1.58(m, 1H); MS(ESI)m/z 557.26(M+H)。

[0550] 化合物 93

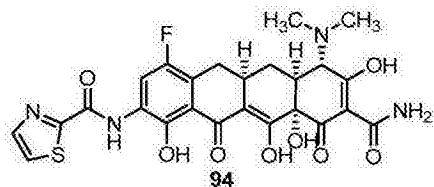
[0551]



[0552] 由以上一般程序用以下试剂制备 : 苯胺 2-6(30.0mg, 0.041mmol, 1equiv)、1-甲基-1H-吡唑-3-甲酰氯(16.8mg, 0.12mmol, 3equiv) 及 10% Pd-C(20mg)。在 Waters Autopurification 系统上使用 Polymerx 10 μ RP-γ100 R 管柱对粗产物进行制备型逆相 HPLC[30×21.20mm, 10 微米, 溶剂 A : 0.05N HCl 水溶液, 溶剂 B : CH<sub>3</sub>CN; 注射体积 : 3.2mL(0.05N HCl 水溶液); 梯度 : 10 → 60% B, 20min; 质量定向洗提分收集]。收集 12.5–14.5min 时洗提出的具有期望 MW 的洗提分且冷冻干燥提供 11.2mg 期望化合物 93(49%) : <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.38(d, J = 11.0Hz, 1H), 7.68(s, 1H), 6.82–6.76(m, 1H), 4.09(s, 1H), 3.99(s, 3H), 3.16–2.90(m, 9H), 2.31–2.16(m, 2H), 1.70–1.56(m, 1H); MS(ESI)m/z 556.31(M+H)。

[0553] 化合物 94

[0554]

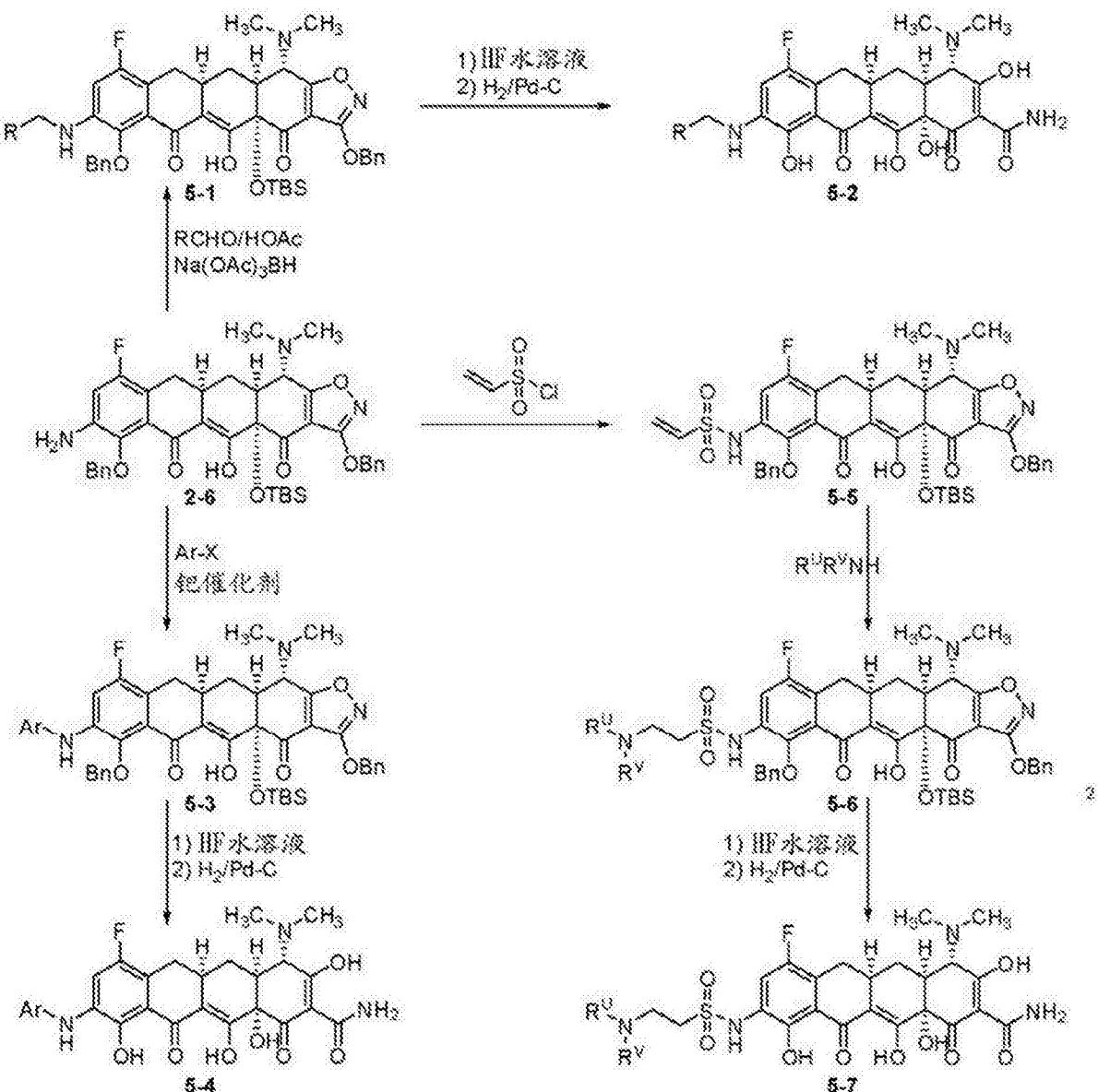


[0555] 由以上一般程序用以下试剂制备：苯胺 2-6 (30.0mg, 0.041mmol, 1equiv)、1, 3-噻唑-2-甲酰氯 (17.8mg, 0.12mmol, 3equiv) 及 10 % Pd-C (15mg)。在 Waters Autopurification 系统上使用 Polymerx 10  $\mu$  RP- $\gamma$ 100 R 管柱对粗产物执行制备型逆相 HPLC [30  $\times$  21.20mm, 10 微米, 溶剂 A : 0.05N HCl 水溶液, 溶剂 B : CH<sub>3</sub>CN; 注射体积 : 3.2mL (0.05N HCl 水溶液); 梯度 : 10  $\rightarrow$  60 % B, 20min; 质量定向洗提分收集]。收集 14.6–17.0min 时洗提出的具有期望 MW 的洗提分且冷冻干燥提供 5.4mg 期望化合物 94 (23 %) : <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8.38 (d, J = 11.0Hz, 1H), 8.02 (d, J = 3.0Hz, 1H), 7.95 (d, J = 2.4Hz, 1H), 4.09 (s, 1H), 3.20–2.90 (m, 9H), 2.34–2.17 (m, 2H), 1.70–1.56 (m, 1H); MS (ESI) m/z 559.23 (M+H)。

[0556] 实施例 5. 合成结构式 (A) 化合物, 其中 Y 为 -N(R<sup>A</sup>) (R<sup>B</sup>) 或 -NH-SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N(R<sup>A</sup>) (R<sup>B</sup>)。

[0557] 流程 5

[0558]

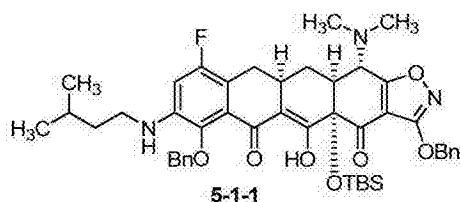


[0559] 在流程 5 中, R 表示  $-(C_1-C_6)$  烷基、 $-(C_0-C_5)$  亚烷基 - 碳环基、 $-(C_0-C_5)$  亚烷基 - 芳基、 $-(C_0-C_5)$  亚烷基 - 杂环基、 $-(C_0-C_5)$  亚烷基 - 杂芳基、 $-(C_1-C_3)$  亚烷基 -  $N(R^A)(R^B)$ ; Ar 表示芳基或杂芳基; 且  $R^U$  及  $R^V$  分别为如结构式 (B) 中所定义的  $R^A$  及  $R^B$ 。

[0560] 根据流程 5 制备以下化合物。

[0561] 化合物 5-1-1

[0562]



[0563] 将化合物 2-6 (150mg, 0.203mmol, 1.0equiv) 溶解于 1,2-二氯乙烷 (3mL) 中。添加 HOAc (58.1 μL, 1.01mmol, 5equiv.) 及异戊醛 (32.9 μL, 0.304mmol, 1.5equiv)。搅拌混合物 1 小时。添加  $Na(OAc)_3BH$  (129mg, 0.609mmol, 3.0equiv) 且再搅拌所得混合物 1 小时。用  $H_2O$  (10mL) 洗涤混合物且浓缩得到粗产物 5-1-1 (250mg), 其不经进一步纯化即用于下一

步骤中 :MS (ESI) m/z 810. 59 (M+H)。

[0564] 化合物 95

[0565]



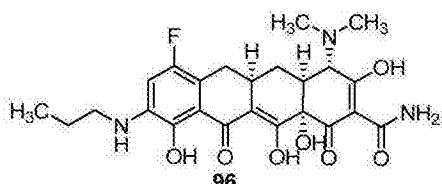
[0566] 在 25℃下将 HF 水溶液 (0.3mL, 48-50%) 添加至塑料小瓶中的 5-1-1 (250mg, 粗产物) 的 CH<sub>3</sub>CN 溶液 (1.5mL) 中。在 25℃下搅拌反应 18 小时。将所得混合物倾入 K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (2g) 水溶液 (10mL) 中。用 EtOAc (3×15mL) 萃取溶液。经硫酸钠使合并的 EtOAc 萃取物脱水且浓缩得到粗中间物 (155mg)。

[0567] 向上述粗中间物的二噁烷 /MeOH 溶液 (4mL, 1:1) 中添加 10% Pd-C (20mg)。亦添加 HCl/MeOH (0.5mL, 0.5N)。在 25℃下在 H<sub>2</sub> (气球) 下搅拌反应混合物 2 小时且经硅藻土垫过滤。浓缩滤液得到 144mg 粗产物。在 Polymerx 10 μ RP-γ 100R 管柱上经 HPLC 纯化粗产物 [30×21.20mm, 10 微米, 溶剂 A : 0.05N HCl, 溶剂 B : CH<sub>3</sub>CN, 样品于 2.0mL (0.05N HCl) 中; 用 10→100% B 梯度洗提 15 分钟, 质量定向洗提分收集], 得到呈黄色固体的期望产物 95 (82mg, 78%, 两步) :<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.44 (d, J = 9.2Hz, 1H), 4.12 (s, 1H), 3.42-3.37 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 3.21-2.97 (m, 3H), 2.39-2.30 (m, 1H), 2.29-2.22 (m, 1H), 1.79-1.59 (m, 4H), 0.98 (d, J = 6.4Hz, 6H); MS (ESI) m/z 518.43 (M+H)。

[0568] 类似于化合物 95, 在还原性烷基化步骤中使用相应醛制备化合物 96-101。

[0569] 化合物 96

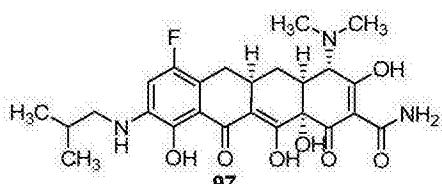
[0570]



[0571] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.39 (d, J = 9.2Hz, 1H), 4.10 (s, 1H), 3.34 (t, J = 7.8Hz, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 3.21-2.95 (m, 3H), 2.35 (t, J = 13.7Hz, 1H), 2.27-2.20 (m, 1H), 1.82-1.72 (m, 2H), 1.71-1.60 (m, 1H), 1.05 (t, J = 7.4Hz, 3H); MS (ESI) m/z 490.32 (M+H)。

[0572] 化合物 97

[0573]



[0574] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.34 (d, J = 9.2Hz, 1H), 4.10 (s, 1H), 3.34 (t, J = 7.8Hz, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 3.24-2.95 (m, 11H), 2.33 (t, J = 13.7Hz, 1H), 2.27-2.20 (m, 1H), 2.11-1.98 (m, 1H), 1.71-1.60 (m, 1H), 1.08 (d, J = 6.9Hz, 6H); MS (ESI) m/z

504.46 ( $M+H$ )。

[0575] 化合物 98

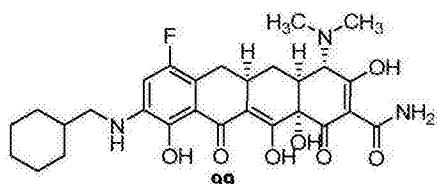
[0576]



[0577]  $^1H$  NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7.43 (d,  $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.10 (s, 1H), 3.34 (t,  $J = 7.8$ Hz, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 3.28–2.95 (m, 11H), 2.41–2.31 (m, 1H), 2.27–2.20 (m, 1H), 2.11–1.98 (m, 1H), 1.72–1.60 (m, 1H), 1.20–1.11 (m, 1H), 0.74–0.68 (m, 2H), 0.43–0.38 (m, 2H); MS (ESI) m/z 502.40 ( $M+H$ )。

[0578] 化合物 99

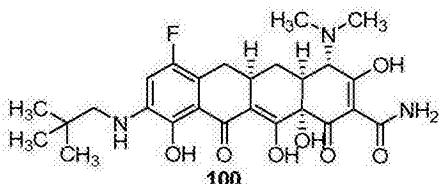
[0579]



[0580]  $^1H$  NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  6.97–6.89 (m, 1H), 4.07 (s, 1H), 3.34 (t,  $J = 7.8$ Hz, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.14–2.92 (m, 11H), 2.30–2.15 (m, 2H), 1.89–1.59 (m, 7H), 1.38–1.20 (m, 3H), 1.11–1.00 (m, 2H); MS (ESI) m/z 544.50 ( $M+H$ )。

[0581] 化合物 100

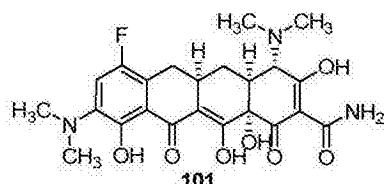
[0582]



[0583]  $^1H$  NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  6.83 (d,  $J = 10.5$ Hz, 1H), 4.06 (s, 1H), 3.34 (t,  $J = 7.8$ Hz, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.11–2.93 (m, 5H), 2.27–2.14 (m, 2H), 1.67–1.57 (m, 1H), 1.04 (s, 9H); MS (ESI) m/z 518.48 ( $M+H$ )。

[0584] 化合物 101

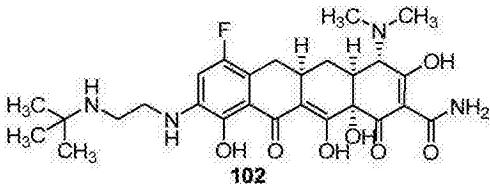
[0585]



[0586]  $^1H$  NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7.46–7.42 (m, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.33 (s, 6H), 3.04 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 3.17–2.95 (m, 3H), 2.44–2.34 (m, 1H), 2.29–2.22 (m, 1H), 1.71–1.60 (m, 1H); MS (ESI) m/z 476.29 ( $M+H$ )。

[0587] 化合物 102

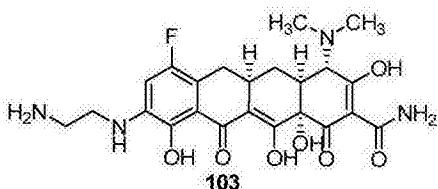
[0588]



[0589] 类似于 95 使用 tBuN(Cbz)CH<sub>2</sub>CHO 制备 :<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 6.72 (d, J = 11.0Hz, 1H), 4.07 (s, 1H), 3.54–3.46 (m, 2H), 3.26–3.19 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.14–2.92 (m, 3H), 2.23–2.14 (m, 2H), 1.67–1.55 (m, 1H), 1.38 (s, 9H); MS (ESI) m/z 547.51 (M+H)。

[0590] 化合物 103

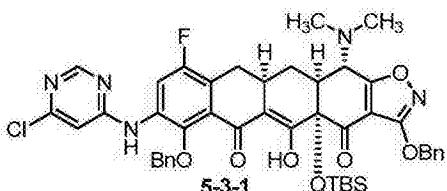
[0591]



[0592] 亦自 102 的制备中分离化合物 103 :<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 6.71 (d, J = 11.0Hz, 1H), 4.07 (s, 1H), 3.47 (t, J = 6.0Hz, 2H), 3.17 (t, J = 6.0Hz, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.13–2.92 (m, 3H), 2.23–2.12 (m, 2H), 1.66–1.54 (m, 1H); MS (ESI) m/z 491.42 (M+H)。

[0593] 化合物 5-3-1

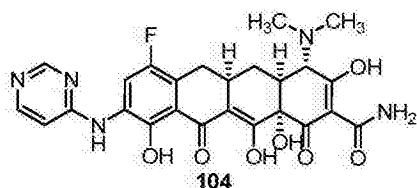
[0594]



[0595] 将含有苯胺 2-6 (18.2mg, 0.024mmol, 1equiv)、Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (3.0mg, 0.0033mmol, 0.13equiv)、Xantphos (3.4mg, 0.0059mmol, 0.25equiv)、K<sub>3</sub>Po<sub>4</sub> (40mg, 0.188mmol, 7.8equiv) 及 4,6-二氯嘧啶 (6.5mg, 0.044mmol, 1.8equiv) 的容器抽空且用氮气回填三次。添加二噁烷 (500 μL), 且剧烈搅拌反应混合物且在 80℃ 下加热 4.5 小时。经硅藻土过滤反应混合物且在减压下浓缩。在 Waters Autopurification 系统上, 使用 Sunfire Prep C180BD 管柱对所得黄色油状物进行制备型逆相 HPLC [5 μm, 19×50mm; 流速 : 20mL/min; 溶剂 A : 具有 0.1% HCO<sub>2</sub>H 的 H<sub>2</sub>O; 溶剂 B : 具有 0.1% HCO<sub>2</sub>H 的 CH<sub>3</sub>CN; 注射体积 : 1.8mL (CH<sub>3</sub>CN); 梯度 : 80 → 100% B, 15min; 质量定向洗提分收集]。收集 9.2–9.8min 时洗提出的具有期望 MW 的洗提分且冷冻干燥提供 7.5mg 化合物 5-3-1 (37%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 15.97 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.33 (d, J = 5.5Hz, 1H), 7.52–7.46 (m, 2H), 7.40–7.28 (m, 8H), 7.07 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.97 (d, J = 11.6Hz, 1H), 4.88 (d, J = 11.0Hz, 1H), 3.95 (d, J = 10.4Hz, 1H), 3.28–3.19 (m, 1H), 3.09–2.98 (m, 1H), 2.61–2.54 (m, 1H), 2.54–2.39 (m, 8H), 2.16 (d, J = 14.6Hz, 1H), 0.83 (s, 9H), 0.28 (s, 3H), 0.14 (s, 3H); MS (ESI) m/z 852.57 (M+H)。

[0596] 化合物 104

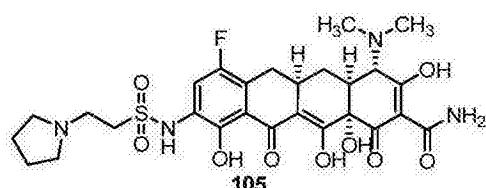
[0597]



[0598] 向 5-3-1 (7.5mg, 0.0088mmol, 1equiv) 的二噁烷 (1.4mL) 溶液中添加 HF 水溶液 (50 %, 200 μ L)。15.5 小时后, 将反应溶液倾入 K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>水溶液 (2.4g, 20mL) 中且用 EtOAc (2×20mL) 萃取。使合并的有机层脱水 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) , 过滤且在减压下浓缩。向该油状物于二噁烷 : MeOH (1:1, 1mL) 中的溶液中添加钯 / 碳 (10%, 10mg)。使烧瓶配备有隔膜且抽空且用氢气回填三次。将氢气鼓泡穿过反应溶液 3 分钟, 且在氢气氛围 (气球) 下搅拌反应混合物 2.5 小时。经硅藻土过滤反应混合物以移除钯催化剂且在减压下浓缩。在 Waters Autopurification 系统上, 使用 Polymerx 10 μ RP-γ100 R 管柱对所得油状物进行制备型逆相 HPLC 纯化 [30×21.20mm, 10 微米, 溶剂 A : 0.05N HCl 水溶液, 溶剂 B : CH<sub>3</sub>CN ; 注射体积 : 2.0mL (0.05N HCl 水溶液); 用 10 → 50% B 梯度洗提 10 分钟, 随后保持在 100% 下 5 分钟; 质量定向洗提分收集]。收集 6.90–7.80min 时洗提出的具有期望 MW 的洗提分且冷冻干燥提供 2.2mg 104 (48%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.83 (s, 1H), 8.37–8.25 (m, 1H), 8.18–8.05 (m, 1H), 7.30–7.20 (m, 1H), 4.10 (s, 1H), 3.20–2.90 (m, 9H), 2.40–2.29 (m, 1H), 2.27–2.19 (m, 1H), 1.72–1.58 (m, 1H); MS (ESI) m/z 526.31 (M+H)。

[0599] 化合物 105

[0600]

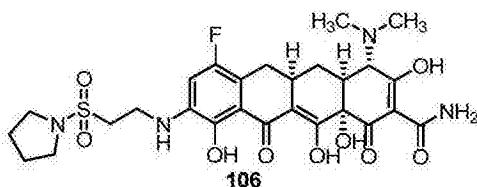


[0601] 向苯胺 2-6 (30.0mg, 0.041mmol, 1equiv) 的 1, 2- 二氯乙烷 (500 μ L) 溶液中添加吡啶 (16.3 μ L, 0.20mmol, 5equiv) 及 2- 氯乙烷磺酰氯 (21 μ L, 0.20mmol, 5equiv)。密封反应容器且加热至 45℃。1 小时后, 反应为固体黄色凝胶, 且再添加 500 μ L 1, 2- 二氯乙烷以形成悬浮液, 且密封反应并加热至 45℃。18.5 小时后, 添加吡咯啶 (68 μ L, 0.82mmol, 20equiv), 且加热反应至 45℃ 历时 2.5 小时。将溶液倾入 pH 7 磷酸盐缓冲水溶液 (8mL) 中且用 EtOAc (2×25mL) 萃取。使合并的有机层脱水 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) , 过滤且在减压下浓缩。向该粗油状物的 CH<sub>3</sub>CN (1.8mL) 溶液中添加 HF 水溶液 (50%, 300 μ L)。15 小时后, 将反应溶液倾入 K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>水溶液 (3.6g, 30mL) 中且用 EtOAc (3×15mL) 萃取。使合并的有机层脱水 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) , 过滤且在减压下浓缩。向该油状物于二噁烷 : MeOH (1:1, 1.2mL) 中的溶液中添加钯 / 碳 (10%, 8.4mg)。使烧瓶配备有隔膜且抽空且用氢气回填三次, 且在氢气氛围 (气球) 下搅拌反应混合物 1.5 小时。再添加 10mg 钯催化剂, 且如前所述将反应抽空且用氢气回填。6 小时后, 经硅藻土过滤反应混合物以移除钯催化剂且在减压下浓缩。在 Waters Autopurification 系统上, 使用 Polymerx 10 μ RP-γ100 R 管柱对所得油状物进行制备

型逆相 HPLC 纯化 [30×21.20mm, 10 微米, 溶剂 A : 0.05N HCl 水溶液, 溶剂 B : CH<sub>3</sub>CN ; 注射体积 : 3.5mL (0.05N HCl 水溶液) ; 用 0 → 100% B 梯度洗提 10 分钟, 随后保持在 100% 下 5 分钟 ; 质量定向洗提分收集]。分别收集 6.3–7.1min 及 8.7–9.3min 时洗提出的具有期望 MW 的两组洗提分且冷冻干燥得到 9.7mg 粗化合物 105。经由制备型逆相 HPLC 用 20 → 70% B 梯度洗提 20 分钟, 质量定向洗提分收集纯化得到 3.3mg 纯 105 (13%) : <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.44 (d, J = 9.8Hz, 1H), 4.09 (s, 1H), 3.79–3.65 (m, 4H), 3.63–3.56 (m, 2H), 3.18–2.90 (m, 11H), 2.35–2.26 (m, 1H), 2.26–2.10 (m, 3H), 2.10–1.96 (m, 2H), 1.69–1.59 (m, 1H) ; MS (ESI) m/z 609.36 (M+H)。

[0602] 化合物 106

[0603]

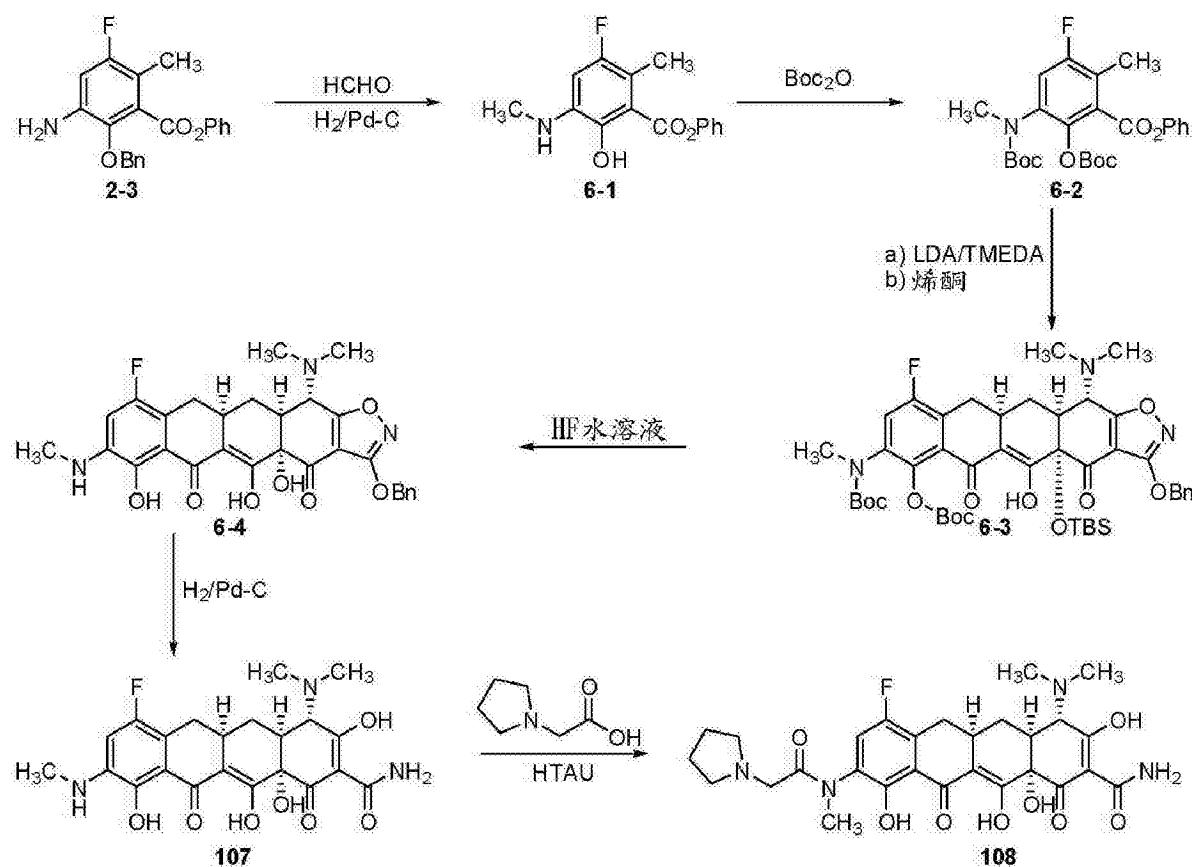


[0604] 亦自化合物 105 的制备中分离化合物 106 (1.7mg, 7%) : <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 6.71 (d, J = 11.0Hz, 1H), 4.06 (s, 1H), 3.67–3.60 (m, 2H), 3.38–3.33 (m, 4H), 3.09–2.90 (m, 9H), 2.24–2.13 (m, 2H), 1.95–1.91 (m, 5H), 1.90–1.85 (m, 1H), 1.68–1.55 (m, 1H) ; MS (ESI) m/z 609.36 (M+H)。

[0605] 实施例 6. 合成化合物 107 及 108

[0606] 流程 6

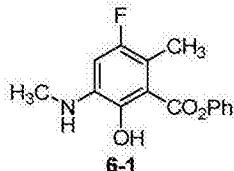
[0607]



[0608] 根据流程 6 制备以下化合物。

[0609] 化合物 6-1

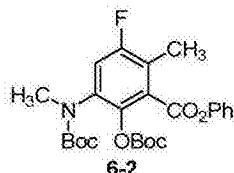
[0610]



[0611] 向化合物 2-3 (5.0g, 14.25mmol, 1.0equiv) 的 MeOH (20mL) 溶液中添加 HCHO 水溶液 (2.3g, 37%, 28.50mmol, 2.0equiv) 及钯 / 碳 (0.5g, 10wt%)。用氢气冲洗反应且在室温下在 H<sub>2</sub> (气球) 下搅拌 2 小时。经硅藻土过滤反应混合物且浓缩得到 1.3g 呈黄色固体的粗化合物 6-1。

[0612] 化合物 6-2

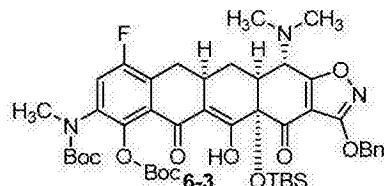
[0613]



[0614] 向化合物 6-1 (0.9g, 3.27mmol, 1.0equiv) 的 DCM 溶液中逐滴添加 Boc<sub>2</sub>O (2.14g, 9.81mmol, 3.0equiv)。向混合物中添加 DMAP (135mg, 15wt%)，且在室温下搅拌反应 1 小时。随后加热反应混合物至回流历时 1 小时。浓缩反应混合物。经硅胶管柱层析用 (PE:EA = 200:1 → 100:1) 洗提纯化粗化合物得到呈淡黄色固体的化合物 6-2 (1.16g, 73.4%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ 7.60 (d, J = 10.0Hz, 1H), 7.53–7.44 (m, 2H), 7.36–7.31 (m, 1H), 7.28–7.22 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.33 (d, J = 2.0Hz, 3H), 1.38 (s, 9H), 1.34 (s, 9H); MS (ESI) m/z 476.2 (M+H)。

[0615] 化合物 6-3

[0616]

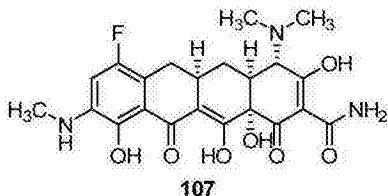


[0617] 在 -78℃ 下向 -78℃ 的二异丙基胺 (0.28mL, 3.2mmol, 10.0equiv) 的 THF 溶液中逐滴添加 nBuLi (0.8mL, 2.50M/己烷, 3.2mmol, 10.0equiv) 及 TMEDA (0.40mL, 5.0mmol, 10.0equiv)。在 -78℃ 下搅拌反应 40 分钟。在 -78℃ 下向反应混合物中逐滴添加化合物 6-2 (480mg, 1.0mmol, 3.0equiv) 的 THF 溶液。在 -78℃ 下搅拌所得深红色溶液 60 分钟，在 -78℃ 下向混合物中逐滴添加烯酮 (160mg 0.33mmol, 1.0equiv) 的 THF 溶液。在搅拌下，使深红色溶液经 1 小时自 -78℃ 逐步升温至 -20℃。使所得橙色溶液升温至 0℃，且用饱和氯化铵水溶液 (100mL) 中止反应。用 EtOAc 萃取黄绿色混合物两次。使合并的 EtOAc 萃取物脱水 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 且浓缩得到粗产物。硅胶急骤管柱层析 (依次使用 0%、5%、10% EtOAc/己烷) 得到呈淡黄色固体的期望产物 6-3 (42mg, 14.8%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 15.70 (s

, 1H), 7.52–7.50 (m, 2H), 7.42–7.33 (m, 3H), 7.16 (d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 1H), 5.37 (s, 2H), 3.95 (d,  $J = 10.8\text{Hz}$ , 1H), 3.28–3.23 (m, 1H), 3.14 (s, 3H), 3.10–3.05 (m, 1H), 2.58–2.47 (m, 9H), 2.16 (d,  $J = 14.0\text{Hz}$ , 1H), 1.53 (s, 9H), 1.42 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.29 (s, 3H), 0.15 (s, 3H) ; MS (ESI) m/z 864.43 ( $M+H$ )。

[0618] 化合物 107

[0619]

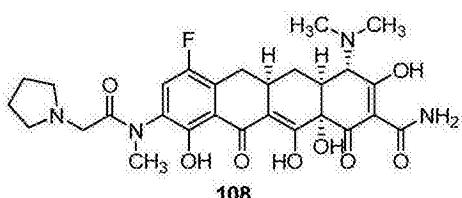


[0620] 将化合物 6-3 (120mg, 0.14mmol) 溶解于 THF (5mL) 中, 且逐滴添加 HF 水溶液 (40%, 2mL)。在室温下搅拌黄色溶液隔夜。在搅拌下, 将所得深红色溶液缓慢添加至  $K_2HPO_4$  水溶液中。由  $K_2HPO_4$  水溶液将混合物的 pH 值调节至约 8。用 EtOAc 萃取黄色混合物两次。使合并的 EtOAc 萃取物脱水 ( $Na_2SO_4$ ) 且浓缩得到粗产物。

[0621] 将上述粗化合物 (120mg, 粗产物, 约 0.14mmol, 1.0equiv) 溶解于 HPLC 级 MeOH (10mL) 中, 且添加 10% Pd-C (25mg, 0.03mmol, 0.2equiv)。藉由在轻微搅拌下鼓泡氢气穿过 5 分钟, 用氢气冲洗混合物。随后在氢气球下在室温下剧烈搅拌反应 2 小时。LC-MS 分析指示反应完全。滤出催化剂且浓缩混合物, 经逆相 HPLC 纯化残余物得到呈黄色固体的期望化合物 107 (50mg, 78%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7.462 (d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 1H), 4.14 (s, 1H), 3.21–2.93 (m, 9H), 3.10 (s, 3H), 2.38–2.25 (m, 2H), 1.68–1.62 (m, 1H) ; MS (ESI) m/z 462.2 ( $M+H$ )。

[0622] 化合物 108

[0623]

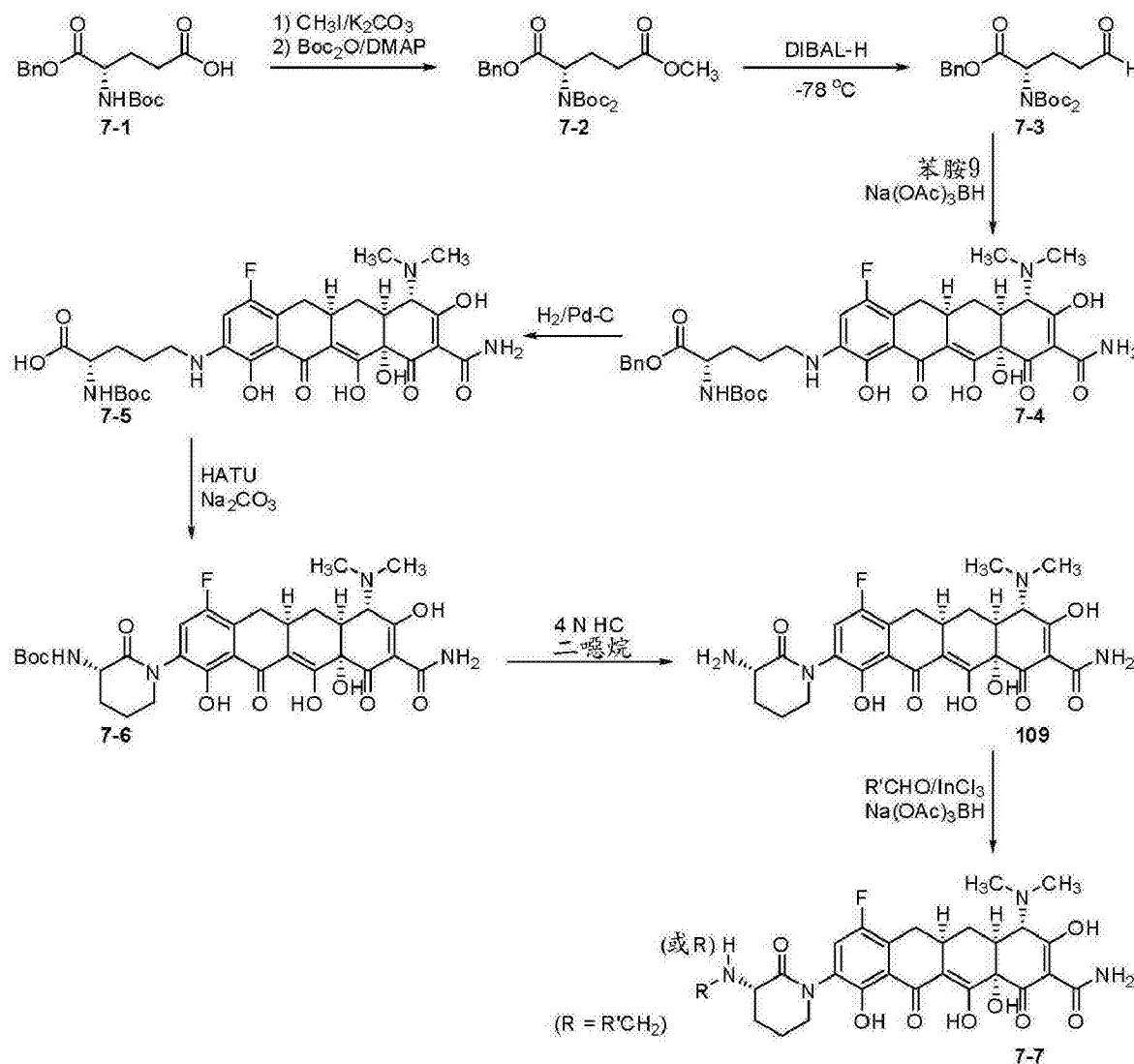


[0624] 向化合物 107 (15mg, 0.033mmol, 1.0equiv) 的 THF (2mL) 溶液中添加吡咯烷-1-基-乙酸 (10.2mg, 0.066mmol, 2.0equiv)、 $Na_2CO_3$  (10.2mg, 0.066mmol, 2.0equiv) 及 HATU (25.5mg, 0.066mmol, 2.0equiv)。在室温下搅拌反应混合物 48 小时。LC-MS 分析指示反应完全。在真空下浓缩反应混合物, 经逆相 HPLC 纯化粗产物得到呈黄色固体的期望化合物 108 (2.1mg)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7.44–7.40 (m, 1H), 4.02–3.97 (m, 2H), 3.83–3.76 (m, 1H), 3.60–3.58 (m, 2H), 3.15 (d,  $J = 6.4\text{Hz}$ , 3H), 3.03–2.83 (m, 11H), 2.31–2.13 (m, 2H), 2.03–1.85 (m, 4H), 1.61–1.52 (m, 1H) ; MS (ESI) m/z 572.9 ( $M+H$ )。

[0625] 实施例 7. 合成化合物 109–112

[0626] 流程 7

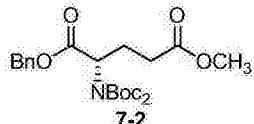
[0627]



[0628] 根据流程 7 制备以下化合物。

[0629] 化合物 7-2

[0630]



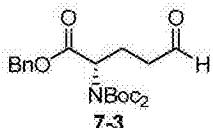
[0631] 在室温下向 Boc-L- 鞣氨酸-1- 苯甲基酯 (7-1) (3.00g, 8.89mmol, 1.0eq) 的 DMF (20mL) 溶液中添加碳酸钾 (1.84g, 13.33mmol, 1.5eq) 及碘甲烷 (0.67mL, 10.74mmol, 1.2eq)。用 EtOAc (200mL) 稀释混合物, 用水 (200mL)、饱和碳酸氢钠水溶液 (100mL×2) 及盐水 (100mL×1) 洗涤。经硫酸钠使 EtOAc 溶液脱水且在真空下浓缩 :R<sub>f</sub> 为 0.33 (20% EtOAc/己烷)。

[0632] 向上述中间物的乙腈 (20mL) 溶液中添加 Boc<sub>2</sub>O (2.91g, 13.33mmol, 1.5eq)、DMAP (54mg, 0.44mmol, 0.05eq) 及 DIEA (3.10mL, 17.80mmol, 2eq)。在室温下搅拌溶液 60 小时, 添加饱和碳酸氢钠水溶液 (100mL), 且用 EtOAc (100mL×1, 50mL×2) 萃取。合并 EtOAc 萃取物, 经硫酸钠脱水且在真空下浓缩得到呈浅色液体的期望产物 7-2 (定量) :R<sub>f</sub> 为 0.45 (20% EtOAc/己烷) ;<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.25–7.35 (m, 5H), 5.14 (s, 2H), 4.95 (dd

,  $J = 4.9, 9.8\text{Hz}$ , 1H), 3.65 (s, 3H), 2.43–2.52 (m, 1H), 2.37–2.42 (m, 2H), 2.15–2.25 (m, 1H), 1.42 (s, 18H); MS (ESI)  $m/z$  452.3 ( $M+H$ )。

[0633] 化合物 7-3

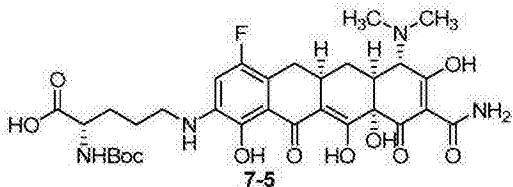
[0634]



[0635] 在  $-78^\circ\text{C}$  下向化合物 7-2 (8.89mmol, 1eq) 的无水乙醚 (40mL) 溶液中逐滴添加 DIBAL-H (12.33mL, 1M/己烷, 12.33mmol, 1.25eq)。在  $-78^\circ\text{C}$  下搅拌反应 2 小时。再添加 DIBAL-H (1.20mL, 1M/己烷, 1.20mmol)。在  $-78^\circ\text{C}$  下再搅拌反应 1 小时, 且在  $-78^\circ\text{C}$  下用 HOAc (2.80mL) 中止反应。将反应升温至室温且添加 10% 碳酸钠水溶液 (75mL)。搅拌混合物 15 分钟, 且用二氯甲烷 (200mL  $\times$  1, 50mL  $\times$  2) 萃取。合并二氯甲烷萃取物, 经硫酸钠脱水且在真空下浓缩得到期望产物 7-3 (定量):  $R_f$  为 0.40 (20% EtOAc/己烷);  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.75 (s, 1H), 7.25–7.35 (m, 5H), 5.14 (s, 2H), 4.87–4.92 (m, 1H), 2.45–2.65 (m, 3H), 2.12–2.22 (m, 1H), 1.42 (s, 18H); MS (ESI)  $m/z$  422.3 ( $M+H$ )。

[0636] 化合物 7-5

[0637]

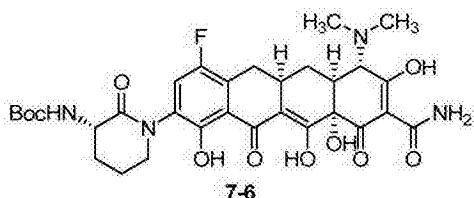


[0638] 向苯胺 9 (90mg, 0.20mmol, 双盐酸盐, 1eq) 的无水 DMF (2mL) 溶液中添加醛 7-3 (101mg, 0.24mmol, 1.2eq)、三乙胺 (0.028mL, 0.20mmol, 1eq) 及  $\text{Na(OAc)}_3\text{BH}$  (64mg, 0.30mmol, 1.5eq)。在室温下搅拌溶液 1 小时, 且在快速搅拌下缓慢添加至乙醚 (50mL) 中。收集黄色固体, 再用乙醚 (5mL  $\times$  3) 洗涤, 且在真空下脱水得到中间物 7-4。

[0639] 将中间物 7-4 溶解于二噁烷 / 甲醇 (5mL, 1:4v/v, 含有 0.1N HCl) 中。添加 10% Pd-C (85mg, 0.04mmol, 0.2eq)。用氢气冲洗混合物且在 1atm 氢气下在室温下搅拌 1 小时。经小硅藻土垫过滤催化剂且用甲醇 (2mL  $\times$  3) 洗涤。在真空中浓缩滤液。经逆相制备型 HPLC 使用甲醇及 0.05N HCl / 水作为移动相纯化粗产物。自由干燥 (free-drying) 主要得到呈棕色固体的脱除 Boc 保护基的产物 (25mg, 22%, 两步), 藉由在室温下用  $\text{Boc}_2\text{O}$  (11mg, 0.050mmol, 1.1eq) 及 DIEA (0.039mL, 0.22mmol, 5eq) 的 THF / 水 (5mL, 1:1v/v) 溶液处理 1 小时再次进行保护。浓缩得到呈黄色固体的期望产物 7-5: MS (ESI)  $m/z$  663.2 ( $M+H$ ), 其不经进一步纯化即直接用于后续步骤中。

[0640] 化合物 7-6

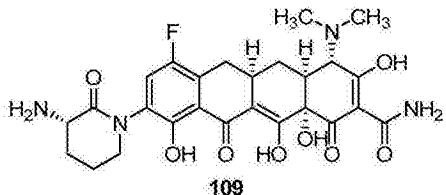
[0641]



[0642] 在室温下向化合物 7-5(0.044mmol, 1eq) 及碳酸钠(7mg, 0.066mmol, 1.5eq) 的 THF 悬浮液中添加 HATU(20mg, 0.053mmol, 1.2eq)。在室温下快速搅拌混合物 2 小时。添加甲醇(5mL)。滤出固体。在减压下浓缩滤液得到呈黄色固体的粗产物 7-6 :MS (ESI) m/z 645. 1 (M+H)。

[0643] 化合物 109

[0644]

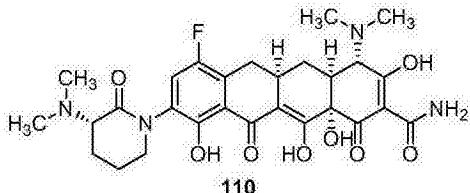


[0645] 在室温下用 4N HCl / 二噁烷(5mL) 处理化合物 7-6(0.044mmol) 隔夜且在真空下浓缩。将残余物再溶解于甲醇(1mL) 中, 且在快速搅拌下, 逐滴添加至乙醚(50mL) 中。收集黄色沉淀, 再用乙醚(5mL×3) 洗涤, 且在真空下脱水得到呈棕色固体的粗产物 109。

[0646] 经逆相 HPLC 纯化 1/5 上述粗产物得到呈黄色固体的纯 109(1.5mg, 31%) :<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.36 (d, J = 9.2Hz, 1H), 4.09–4.15 (m, 1H), 4.08 (s, 1H), 3.70–3.80 (m, 1H), 3.58–3.68 (m, 1H), 2.90–3.50 (m, 12H), 2.30–2.45 (m, 2H), 2.10–2.25 (m, 3H), 1.95–2.10 (m, 1H), 1.58–1.70 (m, 1H); MS (ESI) m/z 545.1 (M+H)。

[0647] 化合物 110

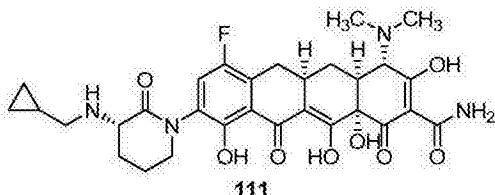
[0648]



[0649] 向 2/5 粗产物 109(0.018mmol, 1eq) 的 DMF(1mL) 溶液中添加甲醛水溶液(0.007mL, 36.5% / 水, 0.094mmol, 5eq)、InCl<sub>3</sub>(0.4mg, 0.002mmol, 0.1eq) 及 Na(OAc)<sub>3</sub>BH(15mg, 0.071mmol, 4eq)。在室温下搅拌反应 2 小时, 且用 0.5N HCl / 甲醇(1mL) 中止反应。在快速搅拌下, 将溶液逐滴添加至乙醚(100mL) 中。收集沉淀, 再用乙醚(2mL×4) 洗涤, 且经逆相 HPLC 纯化以得到呈黄色固体的期望化合物 110(1.8mg, 18%):<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.74 (d, J = 9.1Hz, 1H), 4.37 (dd, J = 6.1, 11.6Hz, 1H), 4.09 (s, 1H), 3.60–3.75 (m, 2H), 2.92–3.50 (m, 15H), 2.86 (s, 3H), 2.10–2.50 (m, 6H), 1.60–1.72 (m, 1H); MS (ESI) m/z 573.3 (M+H)。

[0650] 化合物 111

[0651]

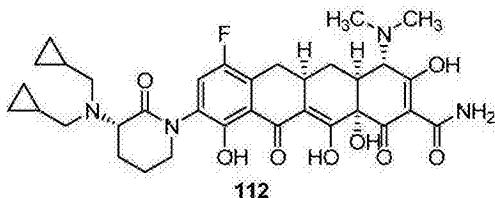


[0652] 向 2/5 粗产物 109(0.018mmol, 1eq) 的 DMF(1mL) 溶液中添加环丙烷甲醛(1.4 μL,

0.018mmol, 1eq)、 $\text{InCl}_3$ (0.4mg, 0.002mmol, 0.1eq) 及  $\text{Na(OAc)}_3\text{BH}$ (6mg, 0.028mmol, 1.5eq)。在室温下搅拌反应隔夜, 且用 0.5N HCl/ 甲醇(1mL) 中止反应。在快速搅拌下, 将溶液逐滴添加至乙醚(100mL) 中。收集沉淀, 再用乙醚(2mL×4) 洗涤, 且经逆相 HPLC 纯化得到呈黄色固体的期望化合物 111(1.3mg, 12%) :  $^1\text{H NMR}$ (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.38(d,  $J = 9.2\text{Hz}$ , 1H), 4.22(dd,  $J = 6.1, 11.6\text{Hz}$ , 1H), 4.09(d, 1H), 3.60–3.78(m, 2H), 2.85–3.50(m, 12H), 2.00–2.50(m, 6H), 1.60–1.72(m, 1H), 1.10–1.20(m, 1H), 0.70–0.75(m, 2H), 0.40–0.50(m, 2H);  $\text{MS}(\text{ESI}) m/z 599.4 (\text{M}+\text{H})$ 。

[0653] 化合物 112

[0654]

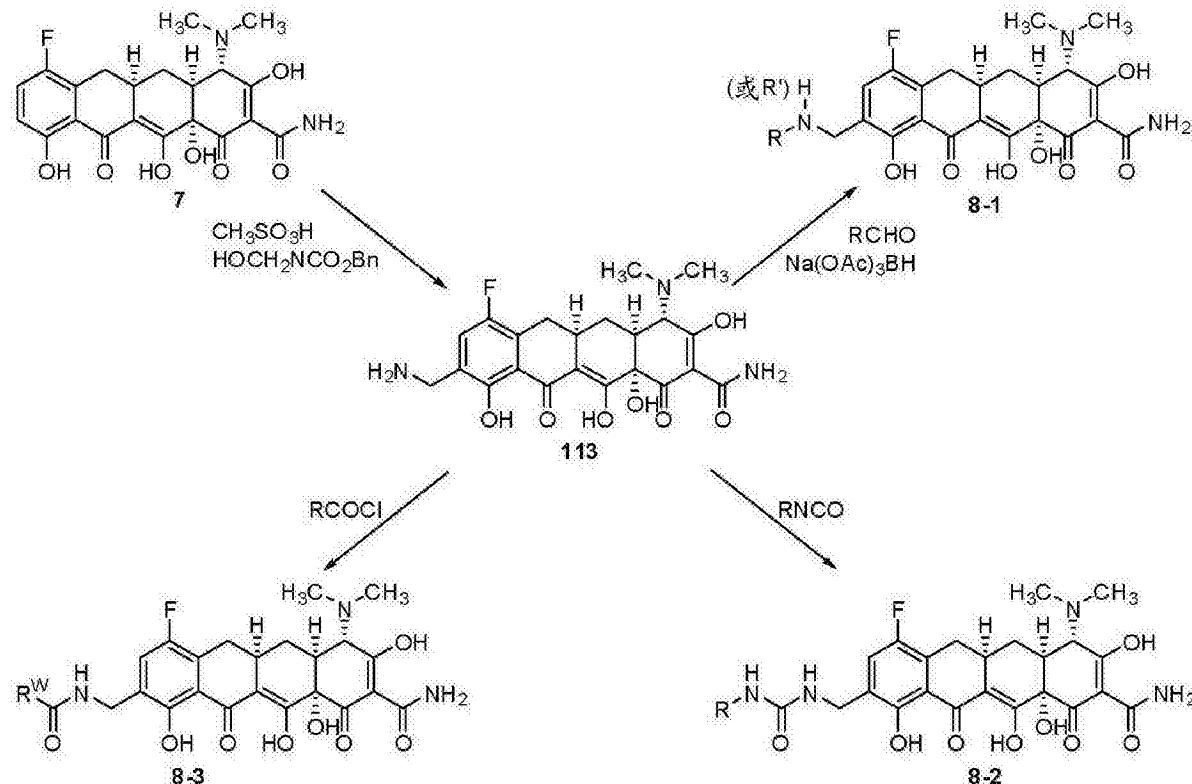


[0655] 亦自化合物 111 的制备中分离二烷基化产物 112(1.0mg, 黄色固体, 9%) :  $^1\text{H NMR}$ (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.42(d,  $J = 9.2\text{Hz}$ , 1H), 4.70–4.80(m, 1H), 4.09(s, 1H), 3.55–3.80(m, 3H), 2.95–3.50(m, 13H), 2.10–2.50(m, 6H), 1.55–1.75(m, 1H), 1.20–1.30(m, 2H), 0.68–0.90(m, 4H), 0.38–0.58(m, 4H);  $\text{MS}(\text{ESI}) m/z 653.3 (\text{M}+\text{H})$ 。

[0656] 实施例 8. 合成结构式(A) 化合物, 其中 Y 为  $-(\text{C}_1\text{--}\text{C}_4)$  亚烷基  $-\text{N}(\text{R}^{\text{A}})(\text{R}^{\text{B}})$  或  $-(\text{C}_1\text{--}\text{C}_4)$  亚烷基  $-\text{N}(\text{R}^{\text{E}})-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{R}^{\text{D}})(\text{R}^{\text{E}})]_{0-4}-\text{N}(\text{R}^{\text{A}})(\text{R}^{\text{B}})$

[0657] 流程 8

[0658]



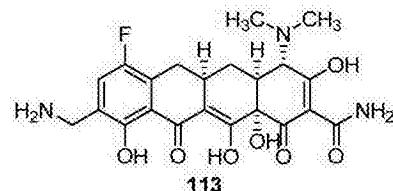
[0659] 在流程 8 中, R 及 R' 分别为如结构式(A) 中所定义的  $\text{R}^{\text{B}}$  及  $\text{R}^{\text{A}}$ , 且  $\text{R}^{\text{W}}$  表示  $-[\text{C}(\text{R}^{\text{D}})]_{0-4}-\text{N}(\text{R}^{\text{A}})(\text{R}^{\text{B}})$

(R<sup>E</sup>)<sub>1-4</sub>-N(R<sup>A</sup>)(R<sup>B</sup>)。

[0660] 根据流程 8 制备以下化合物。

[0661] 化合物 113

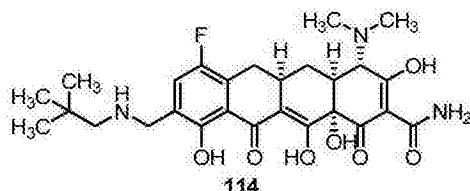
[0662]



[0663] 在 25 °C 下向化合物 7(110mg, 0.25mmol) 的 TFA/CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H(1mL/1mL) 溶液中添加 N-(羟基甲基) 胍基甲酸苯甲酯(92mg, 0.51mmol, 2.0 equiv)。在 25 °C 下搅拌反应 30 分钟。在 Waters Autopurification 系统上, 使用 Phenomenex Polymerx 10 μ RP-1 100A 管柱进行制备型逆相 HPLC 纯化 [10 μ m, 150 × 21.20mm; 流速: 20mL/min; 溶剂 A: 0.05N HCl; 溶剂 B: CH<sub>3</sub>CN; 注射体积: 4.0mL (0.05N HCl/水); 梯度: 0 → 30% B, 20min; 质量定向洗提分收集]。收集具有期望 MW 的洗提分且冷冻干燥得到 23mg 纯 113: <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.47 (d, J = 9.2Hz, 1H), 4.16 (s, 2H), 4.13 (s, 1H), 3.21–2.94 (m, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.97 (s, 3), 2.37–2.22 (m, 2H), 1.70–1.58 (m, 1H); MS (ESI) m/z 462.26 (M+H)。

[0664] 化合物 114

[0665]

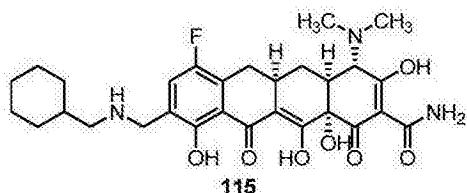


[0666] 在 25 °C 下向 113(3mg, 0.0065mmol) 及特戊醛(0.8mL, 0.00715mmol, 1.1 equiv)于 DMF(0.1mL) 中的混合物中添加 Et<sub>3</sub>N(2mL, 0.0136mmol, 2.0 equiv)。在 25 °C 下搅拌反应 15 分钟。向所得混合物中添加 NaBH(OAc)<sub>3</sub>(3mg, 0.013mmol) 及 HOAc(2mL)。在 25 °C 下搅拌反应 1 小时。在 Waters Autopurification 系统上, 使用 Phenomenex Polymerx 10 μ RP-1 100A 管柱进行制备型逆相 HPLC 纯化 [10 μ m, 150 × 21.20mm; 流速: 20mL/min; 溶剂 A: 0.05N HCl; 溶剂 B: CH<sub>3</sub>CN; 注射体积: 4.0mL (0.05N HCl/水); 梯度: 0 → 100% B, 15min; 质量定向洗提分收集]。收集具有期望 MW 的洗提分且冷冻干燥得到 1 毫克 114: <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.52 (d, J = 9.1Hz, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.09 (s, 1H), 3.23–2.93 (m, 5H), 3.04 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 2.40–2.19 (m, 2H), 1.71–1.60 (m, 1H), 1.05 (s, 9H); MS (ESI) m/z 532.27 (M+H)。

[0667] 类似于化合物 114 使用相应醛制备化合物 115–118。

[0668] 化合物 115

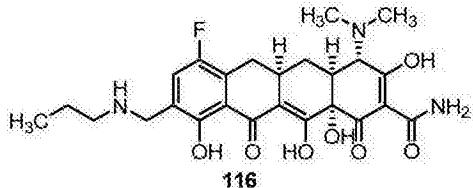
[0669]



[0670]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7.51 (d, J = 8.8Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 4.10 (s, 1H), 3.25–2.90 (m, 5H), 3.05 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.40–2.21 (m, 2H), 1.90–1.60 (m, 7H), 1.42–0.95 (m, 5H); MS (ESI) m/z 558.31 (M+H)。

[0671] 化合物 116

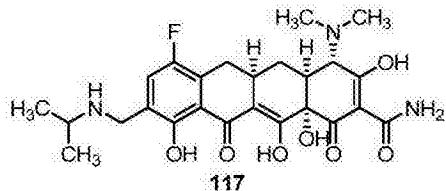
[0672]



[0673]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7.50 (d, J = 9.0Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 4.09 (s, 1H), 3.25–2.90 (m, 5H), 3.07 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.40–2.21 (m, 2H), 1.82–1.58 (m, 3H), 1.01 (t, J = 6.7Hz, 3H); MS (ESI) m/z 504.22 (M+H)。

[0674] 化合物 117

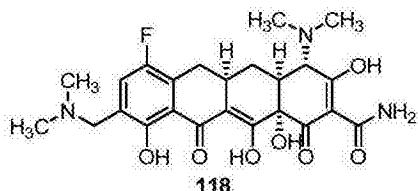
[0675]



[0676]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7.51 (d, J = 8.9Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 4.09 (s, 1H), 3.25–2.92 (m, 4), 3.02 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 2.40–2.19 (m, 2H), 1.71–1.60 (m, 1H), 1.40 (d, J = 7.0Hz, 6H); MS (ESI) m/z 504.23 (M+H)。

[0677] 化合物 118

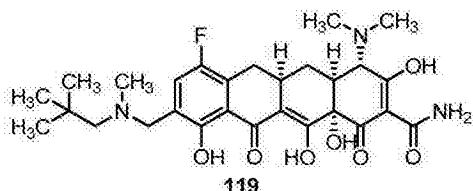
[0678]



[0679]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7.54 (d, J = 9.1Hz, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.10 (s, 1H), 3.20–2.85 (m, 3H), 3.05 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 2.42–2.20 (m, 2H), 1.72–1.60 (m, 1H); MS (ESI) m/z 490.19 (M+H)。

[0680] 化合物 119

[0681]

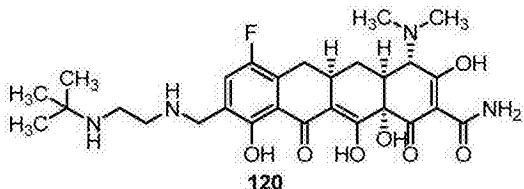


[0682] 在类似条件下使用甲醛由还原烷基化反应自化合物 114 制备： $^1\text{H}$  NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7.57 (d, J = 9.1Hz, 1H), 4.61 (d, J = 12.8Hz, 1H), 4.27 (dd, J =

12.8, 6.4Hz, 1H), 4.10 (s, 1H), 3.25–2.90 (m, 5), 3.03 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 2.42–2.33 (m, 1H), 2.29–2.20 (m, 1H), 1.72–1.61 (m, 1H), 1.10 (d,  $J = 6\text{Hz}$ , 9H); MS (ESI)  $m/z$  546.30 ( $M+H$ )。

[0683] 化合物 120

[0684]



[0685] 类似于 114, 用  $t\text{-Bu-N(Cbz)-CH}_2\text{CHO}$  还原烷基化 113, 接着进行氢化加以制备:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.59 (d,  $J = 8.6\text{Hz}$ , 1H), 4.38 (s, 2H), 4.09 (s, 1H), 3.60–2.95 (m, 7H), 3.03 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.41–2.30 (m, 1H), 2.28–2.20 (m, 1H), 1.72–1.60 (m, 1H), 1.44 (s, 9H); MS (ESI)  $m/z$  561.31 ( $M+H$ )。

[0686] 化合物 121

[0687]



[0688] 在 25°C 下向 113 (12mg, 0.026mmol) 的 DMF 溶液 (0.2mL) 中添加 2-叔丁基胺基乙酰氯盐酸盐 (5.8mg, 0.031mmol, 1.2equiv)。在 25°C 下搅拌反应 30 分钟。用 0.05N HCl (2mL) 稀释反应混合物且注射至装备有 Phenomenex Polymerx 10  $\mu\text{m}$  RP-1 100A 管柱的 Waters Autopurification 系统 [10  $\mu\text{m}$ , 150 × 21.20mm; 流速: 20mL/min; 溶剂 A: 0.05N HCl; 溶剂 B:  $\text{CH}_3\text{CN}$ ; 梯度: 0 → 100% B, 15min; 质量定向洗提分收集] 中。收集具有期望 MW 的洗提分且冷冻干燥得到 3.0mg 纯 121:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.34 (d,  $J = 9.6\text{Hz}$ , 1H), 4.46 (s, 2H), 4.08 (s, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.18–2.92 (m, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.32–2.18 (m, 2H), 1.69–1.60 (m, 1H), 1.38 (s, 9H); MS (ESI)  $m/z$  575.30 ( $M+H$ )。

[0689] 化合物 122

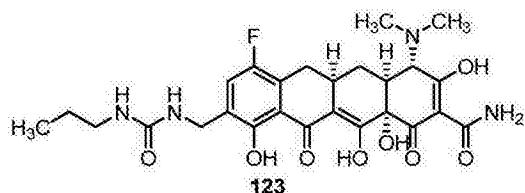
[0690]



[0691] 类似于化合物 121 制备:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.33 (d,  $J = 9.9\text{Hz}$ , 1H), 4.46 (s, 2H), 4.08 (s, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.23–2.91 (m, 3), 3.04 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.95 (s, 6H), 2.32–2.18 (m, 2H), 1.70–1.58 (m, 1H); MS (ESI)  $m/z$  547.23 ( $M+H$ )。

[0692] 化合物 123

[0693]

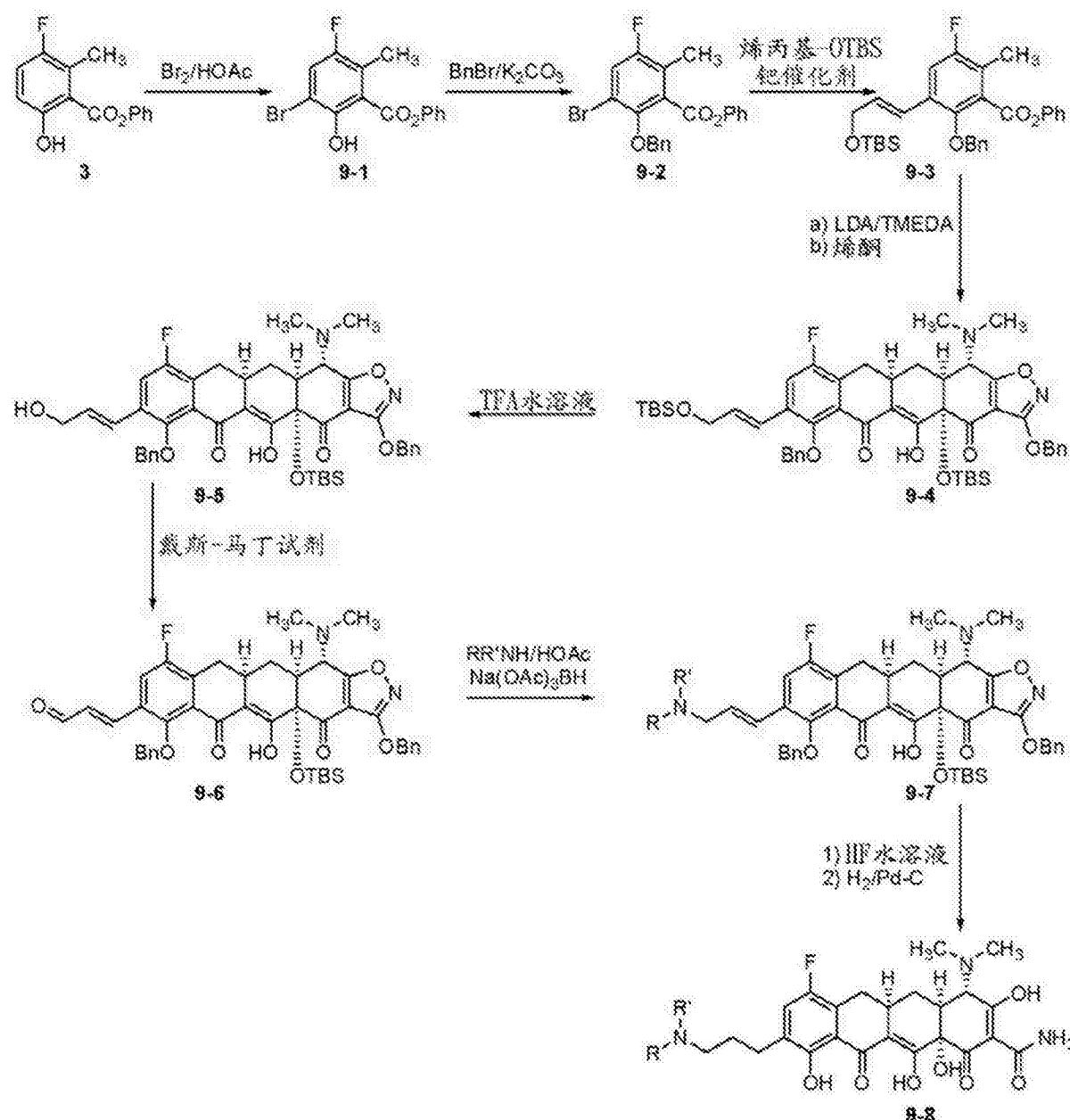


[0694] 类似于 121 使用异氰酸正丙酯制备:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7.24 (d,  $J = 9.8\text{Hz}$ , 1H), 4.31 (s, 2H), 4.08 (s, 1H), 3.18–2.93 (m, 3H), 3.10 (t,  $J = 6.7\text{Hz}$ , 2H), 3.03 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.32–2.18 (m, 2H), 1.69–1.58 (m, 1H), 1.55–1.46 (m, 2H), 0.92 (t,  $J = 6.7\text{Hz}$ , 3H); MS (ESI) m/z 584.01 (M+H)。

[0695] 实施例 9. 合成结构式 (A) 化合物, 其中 Y 为  $-(\text{CH}_2)_3-\text{N}(\text{R}^{\text{A}})(\text{R}^{\text{B}})$ 。

[0696] 流程 9

[0697]

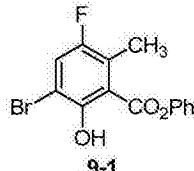


[0698] 在流程 9 中, R 及 R' 分别为如结构式 (A) 中所定义的 R<sup>A</sup>及 R<sup>B</sup>。

[0699] 根据流程 9 制备以下化合物。

[0700] 化合物 9-1

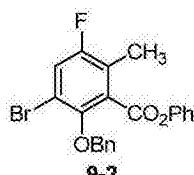
[0701]



[0702] 在 25 °C 下向 3(10.6g, 43.3mmol) 于乙酸 (100mL) 中的溶液中添加 Br<sub>2</sub> (2.7mL, 52.0mmol, 1.2equiv)。在 25 °C 下搅拌反应 12 小时。将所得混合物逐滴添加至冰水 (400mL) 中。经 1 小时使混合物升温至 25 °C。经硅藻土垫过滤所得悬浮液。用 EtOAc 洗除固体。使合并的有机层脱水 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 且浓缩得到 14g 粗产物 9-1。

[0703] 化合物 9-2

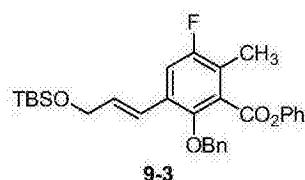
[0704]



[0705] 在 25 °C 下向粗产物 9-1 (14g, 43mmol) 的丙酮溶液 (100mL) 中添加碳酸钾 (8.9g, 64.5mmol, 1.5equiv) 及苯甲基溴 (11.5mL, 96.8mmol, 2.25equiv)。在 25 °C 下搅拌反应 12 小时且浓缩。在 H<sub>2</sub>O 与 EtOAc 的间分溶所得混合物。用 EtOAc 萃取水层。使合并的 EtOAc 萃取物脱水 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 且浓缩得到粗产物 9-2。硅胶急骤层析 (100:1 至 30:1 己烷 /EtOAc) 得到 15.4g 化合物 9-2 (两步骤为 87%)。

[0706] 化合物 9-3

[0707]



[0708] 向 9-2 (2.1g, 5.06mmol) 的 DMF 溶液 (10mL) 中添加 Pd(OAc)<sub>2</sub> (227mg, 1.0mmol, 0.2equiv) 及 P(O-Tol)<sub>3</sub> (462mg, 1.5mmol, 0.3equiv)。用 N<sub>2</sub> 冲洗反应 5 分钟。向反应中添加 Et<sub>3</sub>N (3.5mL, 25.3mmol, 5equiv) 及烯丙氧基 - 叔丁基二甲基硅烷 (2.2mL, 10.1mmol, 2equiv)。加热反应至 88 °C 且在 88 °C 下搅拌 5 小时。使反应冷却至 25 °C 且用 H<sub>2</sub>O 中止反应。用 EtOAc 萃取所得混合物。使合并的 EtOAc 萃取物脱水 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 且浓缩得到粗产物 9-3。硅胶急骤层析 (100:0 至 100:1 己烷 /EtOAc) 得到 1.2g 化合物 9-3 (47%)。

[0709] 化合物 9-4

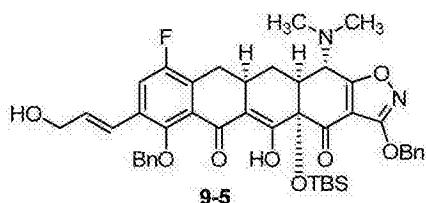
[0710]



[0711] 在 0℃ 下向二异丙基胺 (0.3mL, 2.07mmol, 5.5equiv) 的 THF 溶液 (5mL) 中添加 n-BuLi (1.3mL, 2.07mmol, 5.5equiv)。在 0℃ 下搅拌反应 30 分钟, 且冷却至 -78℃。向混合物中添加 TMEDA (0.8mL, 5.64mmol, 15equiv)。向所得溶液中添加 9-3 (475mg, 0.94mmol, 2.5equiv) 的 THF 溶液 (5mL)。在 -78℃ 下搅拌反应 10 分钟。在 -78℃ 下向反应中添加烯酮 (181mg, 0.376mmol) 的 THF 溶液 (5mL)。在 -78℃ 下搅拌反应 30 分钟, 且经 1 小时使之升温至 25℃, 用饱和 NH<sub>4</sub>Cl 中止反应, 且用 EtOAc 萃取。使合并的 EtOAc 萃取物脱水 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 且浓缩得到粗产物。在 Waters Autopurification 系统上, 使用 Sunfire Prep C180BD 管柱进行制备型逆相 HPLC 纯化 [5 μm, 19×50mm; 流速: 20mL/min; 溶剂 A: 具有 0.1% HCO<sub>2</sub>H 的 H<sub>2</sub>O; 溶剂 B: 具有 0.1% HCO<sub>2</sub>H 的 CH<sub>3</sub>CN; 注射体积: 4.0mL (CH<sub>3</sub>CN); 梯度: 100 → 100% B, 15min; 质量定向洗提分收集]。收集具有期望 MW 的洗提分且在 RotaVap 上在 25℃ 下浓缩以移除大部分乙腈。用 EtOAc 萃取所得大部分水溶液。使合并的 EtOAc 萃取物脱水 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 且浓缩得到 200 毫克 9-4 (59%)。

[0712] 化合物 9-5

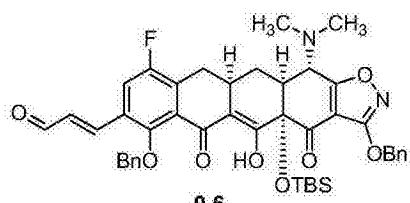
[0713]



[0714] 在 25℃ 下向 9-4 的 THF/H<sub>2</sub>O (2mL/0.5mL) 溶液中添加 TFA (0.5mL)。在 25℃ 下搅拌反应 1 小时。用饱和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液中止反应。用 EtOAc 萃取反应。使合并的 EtOAc 萃取物脱水 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 且浓缩得到粗产物 9-5。在 Waters Autopurification 系统上, 使用 Sunfire Prep C180BD 管柱进行制备型逆相 HPLC 纯化 [5 μm, 19×50mm; 流速: 20mL/min; 溶剂 A: 具有 0.1% HCO<sub>2</sub>H 的 H<sub>2</sub>O; 溶剂 B: 具有 0.1% HCO<sub>2</sub>H 的 CH<sub>3</sub>CN; 注射体积: 4.0mL (CH<sub>3</sub>CN); 梯度: 80 → 100% B, 15min; 质量定向洗提分收集]。收集具有期望 MW 的洗提分且在 RotaVap 上在 25℃ 下浓缩以移除大部分乙腈。用 EtOAc 萃取所得大部分水溶液。使合并的 EtOAc 萃取物脱水 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 且浓缩得到 80 毫克 9-5 (46%)。

[0715] 化合物 9-6

[0716]

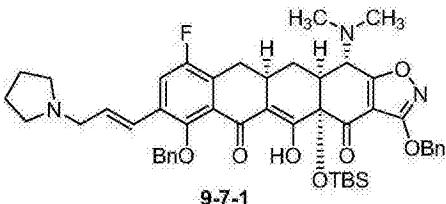


[0717] 在 25℃ 下向 9-5 (28mg, 0.036mmol) 的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 溶液 (1mL) 中添加戴斯 - 马丁高碘

烷 (Dess-Martin periodinane) (18mg, 0.043mmol, 1.2equiv)。在 25℃下搅拌反应 30 分钟且用 H<sub>2</sub>O 稀释。用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 萃取所得混合物。使合并的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 萃取物脱水 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 且浓缩得到粗产物 9-6。

[0718] 化合物 9-7-1

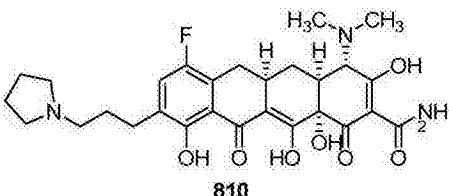
[0719]



[0720] 在 25℃下向粗产物 9-6 (0.036mmol) 的二氯乙烷溶液 (1mL) 中添加吡咯啶 (15mL, 0.18mmol, 5equiv)。在 25℃下搅拌反应 10 分钟。向反应中添加 HOAc (15 μL) 及 NaBH(OAc)<sub>3</sub> (15mg, 0.072mmol, 2equiv)。在 25℃下搅拌反应混合物 1 小时, 且用 H<sub>2</sub>O 中止反应。用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 萃取所得混合物。使合并的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 萃取物脱水 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 且浓缩得到粗产物 9-7-1。在 Waters Autopurification 系统上, 使用 Sunfire Prep C180BD 管柱进行制备型逆相 HPLC 纯化 [5 μm, 19×50mm; 流速: 20mL/min; 溶剂 A: 具有 0.1% HCO<sub>2</sub>H 的 H<sub>2</sub>O; 溶剂 B: 具有 0.1% HCO<sub>2</sub>H 的 CH<sub>3</sub>CN; 注射体积: 4.0mL (CH<sub>3</sub>CN); 梯度: 0 → 100% B, 15min; 质量定向洗提分收集]。收集具有期望 MW 的洗提分且在 RotaVap 上在 25℃下浓缩以移除大部分乙腈。用 EtOAc 萃取所得大部分水溶液。使合并的 EtOAc 萃取物脱水 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 且浓缩得到 6 毫克 9-7-1 (两步骤为 20%)。

[0721] 化合物 124

[0722]



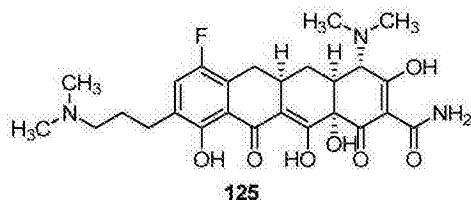
[0723] 在 25℃下将 HF 水溶液 (0.3mL, 48%) 添加至聚丙烯管中的 9-7-1 (6mg, 0.007mmol) 的 CH<sub>3</sub>CN 溶液 (2mL) 中。在 25℃下搅拌反应 18 小时。将所得混合物倾入 K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 水溶液 (2g, 溶解于 15mL 水中) 中。用 EtOAc 萃取混合物。使合并的 EtOAc 萃取物脱水 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 且浓缩得到去硅基粗产物。

[0724] 向去硅基粗产物的 HCl/MeOH 溶液 (0.5N, 2mL) 中添加钯 / 碳 (2mg, 10wt%)。用氢气冲洗反应且在 25℃下在 H<sub>2</sub> (气球) 下搅拌 4 小时。经小硅藻土塞过滤反应混合物。浓缩滤液得到粗产物。在 Waters Autopurification 系统上, 使用 Phenomenex Polymerx 10 μm RP-100A 管柱进行制备型逆相 HPLC 纯化 [10 μm, 150×21.20mm; 流速: 20mL/min; 溶剂 A: 0.05N HCl / 水; 溶剂 B: CH<sub>3</sub>CN; 注射体积: 4.0mL (0.05N HCl / 水); 梯度: 0 → 50% B, 7min; 50 → 100%, 3min; 及 100%, 5min; 质量定向洗提分收集]。收集 6.4–8.2min 时洗提出的具有期望 MW 的洗提分且冷冻干燥得到 1.5mg 化合物 124: <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.28 (d, J = 9.7Hz, 1H), 4.08 (s, 1H), 3.71–3.63 (m, 2H), 3.32–2.95 (m, 7H), 3.04 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.81–2.73 (m, 2H), 2.32–1.98 (m, 8H), 1.70–1.59 (m, 1H); MS (ESI) m/z 544.18 (M+H)。

[0725] 类似于化合物 124, 在还原胺基化步骤中使用相应胺制备化合物 125–127。

[0726] 化合物 125

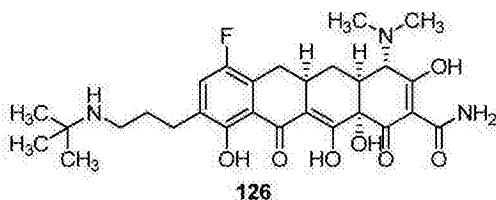
[0727]



[0728]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7.28 (d,  $J = 9.7\text{Hz}$ , 1H), 4.08 (s, 1H), 3.25–2.94 (m, 5H), 3.04 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.89 (s, 6H), 2.80–2.70 (m, 2H), 2.32–2.18 (m, 2H), 2.10–2.00 (m, 2H), 1.70–1.58 (m, 1H); MS (ESI) m/z 518.26 (M+H)。

[0729] 化合物 126

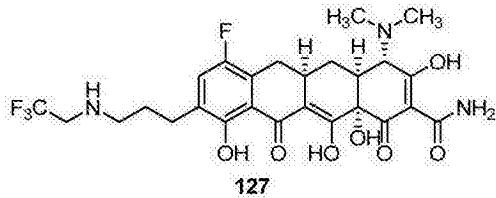
[0730]



[0731]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7.27 (d,  $J = 9.6\text{Hz}$ , 1H), 4.08 (s, 1H), 3.20–2.93 (m, 5H), 3.04 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.82–2.72 (m, 2H), 2.33–2.19 (m, 2H), 2.04–1.94 (m, 2H), 1.70–1.58 (m, 2H), 1.37 (s, 9H); MS (ESI) m/z 546.20 (M+H)。

[0732] 化合物 127

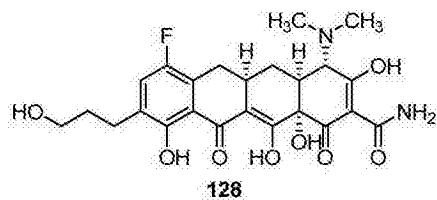
[0733]



[0734]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7.28 (d,  $J = 9.7\text{Hz}$ , 1H), 4.09 (s, 1H), 4.04 (q,  $J = 9.0\text{Hz}$ , 2H), 3.25–2.95 (m, 5H), 3.04 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.84–2.75 (m, 2H), 2.32–2.20 (m, 2H), 2.13–2.03 (m, 2H), 1.70–1.58 (m, 1H); MS (ESI) m/z 572.22 (M+H)。

[0735] 化合物 128

[0736]

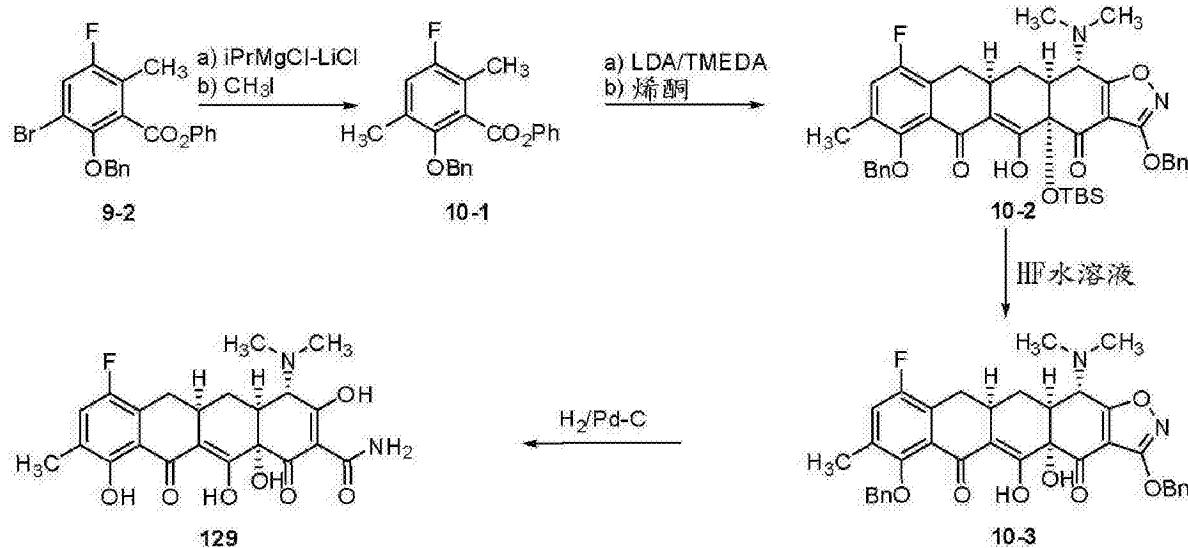


[0737] 藉由 HF 处理, 接着在类似条件下进行氢化自化合物 9–5 制备化合物 128 :  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7.21 (d,  $J = 9.87\text{Hz}$ , 1H), 4.07 (s, 1H), 3.63–3.57 (m, 2H), 3.20–2.90 (m, 5H), 3.04 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.75–2.68 (m, 2H), 2.32–2.17 (m, 2H), 1.89–1.79 (m, 2H), 1.70–1.57 (m, 1H), 1.25 (d,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 1H); MS (ESI) m/z 491.18 (M+H)。

[0738] 实施例 10. 合成化合物 129

[0739] 流程 10

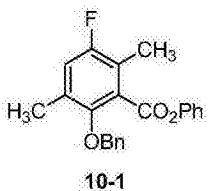
[0740]



[0741] 根据流程 10 制备以下化合物。

[0742] 化合物 10-1

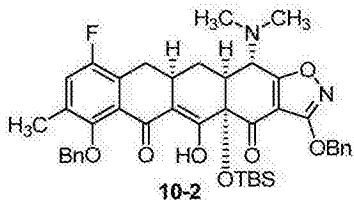
[0743]



[0744] 在 0 ℃ 下 向 9-2(170mg, 0.41mmol) 的 THF 溶液 (5mL) 中 添加 iPrMgCl • LiCl (0.68mL, 1.2M, 0.82mmol, 2equiv)。在 0℃下搅拌反应 30 分钟。向反应混合物中添加 MeI (0.2mL, 1.64mmol, 4equiv)。在 0℃下搅拌反应 30 分钟且经 1 小时使之升温至 25℃。用 NH<sub>4</sub>Cl 溶液中止反应, 且用 EtOAc 萃取。使合并的 EtOAc 萃取物脱水 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 且浓缩得到粗产物 10-1。硅胶急骤层析 (30:1 己烷 /EtOAc) 得到 31mg 化合物 10-1 (22%)。

[0745] 化合物 10-2

[0746]

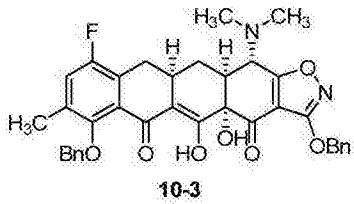


[0747] 将 10-1(31mg, 0.088mmol, 1.7equiv) 的 THF 溶液 (1mL) 添加至 LDA (0.13mL, 1.3M, 0.176mmol, 3.3equiv) 及 TMEDA (39mL, 0.26mmol, 4.9equiv) 的 THF 溶液 (1mL) 中。在 -78℃ 下搅拌反应 10 分钟。在 -78℃ 下向反应中添加烯酮 (26mg, 0.053mmol) 的 THF 溶液 (1mL)。在 -78℃ 下搅拌反应 30 分钟且经 1 小时使之升温至 25℃, 用饱和 NH<sub>4</sub>Cl 溶液中止反应, 且用 EtOAc 萃取。使合并的 EtOAc 萃取物脱水 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 且浓缩得到粗产物 10-2。在 Waters Autopurification 系统上, 使用 Sunfire Prep C180BD 管柱进行制备型逆相 HPLC 纯化

[ $5 \mu m, 19 \times 50\text{mm}$ ; 流速:  $20\text{mL/min}$ ; 溶剂A: 具有0.1%  $\text{HCO}_2\text{H}$ 的 $\text{H}_2\text{O}$ ; 溶剂B: 具有0.1%  $\text{HCO}_2\text{H}$ 的 $\text{CH}_3\text{CN}$ ; 注射体积:  $4.0\text{mL}(\text{CH}_3\text{CN})$ ; 梯度:  $80 \rightarrow 100\%$  B,  $15\text{min}$ ; 质量定向洗提分收集]。收集具有期望 MW 的洗提分且在 RotaVap 上在  $25^\circ\text{C}$  下浓缩以移除大部分乙腈。用 EtOAc 萃取所得大部分水溶液。使合并的 EtOAc 萃取物脱水 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 且浓缩得到 10 毫克 10-2 (26%)。

[0748] 化合物 10-3

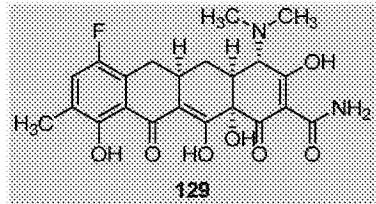
[0749]



[0750] 在  $25^\circ\text{C}$  下将 HF 水溶液 ( $0.3\text{mL}$ , 48%) 添加至聚丙烯管中的 10-2 ( $6\text{mg}$ ,  $0.008\text{mmol}$ ) 的  $\text{CH}_3\text{CN}$  溶液 ( $2\text{mL}$ ) 中。在  $25^\circ\text{C}$  下搅拌反应  $18$  小时。将所得混合物倾入  $\text{K}_2\text{HPO}_4$  水溶液 ( $2\text{g}$ , 溶解于  $15\text{mL}$  水中) 中。用 EtOAc 萃取混合物。使合并的 EtOAc 萃取物脱水 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 且浓缩得到粗产物 10-3。

[0751] 化合物 129

[0752]

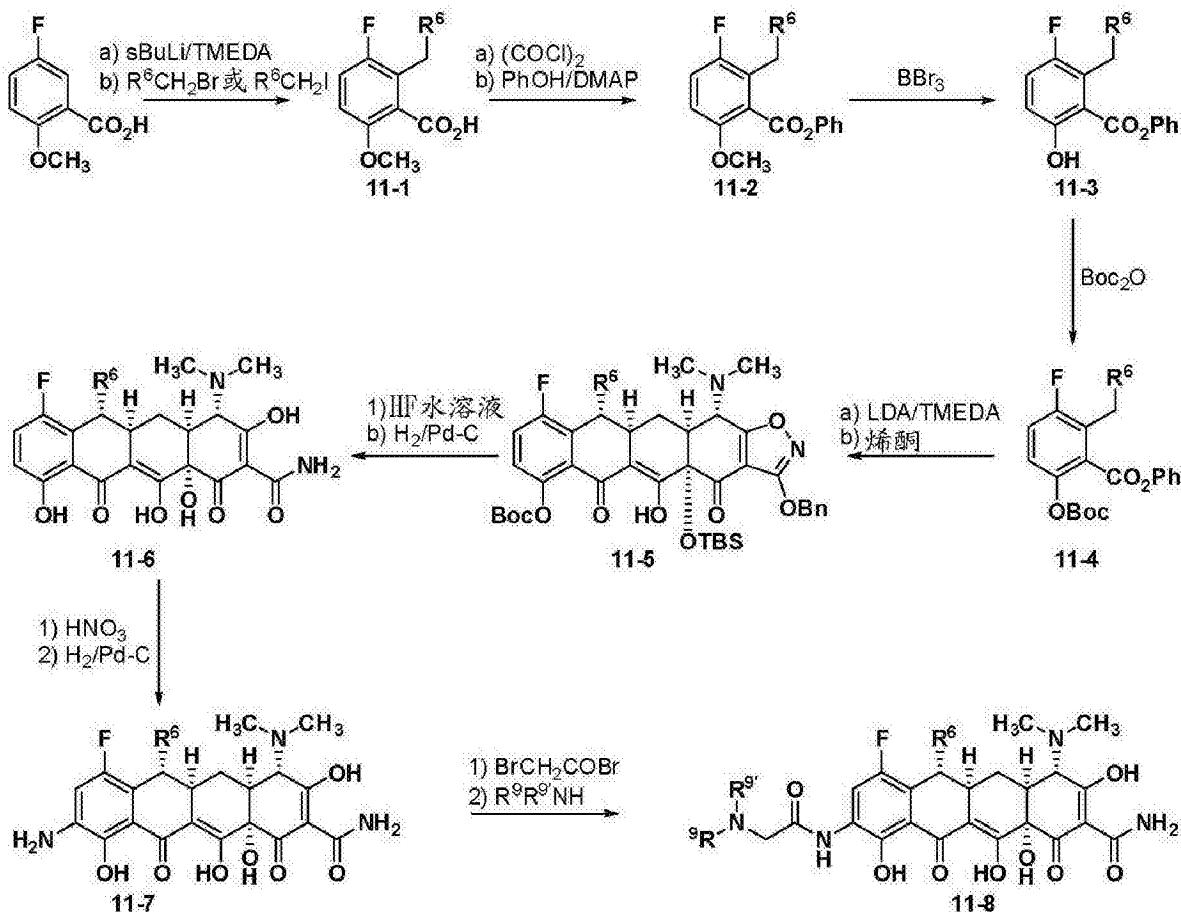


[0753] 向粗产物 10-3 的  $\text{HCl}/\text{MeOH}$  溶液 ( $0.5\text{N}$ ,  $2\text{mL}$ ) 中添加钯 / 碳 ( $2\text{mg}$ ,  $10\text{wt\%}$ )。用氢气冲洗反应且在  $25^\circ\text{C}$  下在  $\text{H}_2$  (气球) 下搅拌  $4$  小时。经小硅藻土塞过滤反应混合物。浓缩滤液得到粗产物。在 Waters Autopurification 系统上, 使用 Phenomenex Polymerx  $10 \mu \text{m}$  RP-1 100A 管柱进行制备型逆相 HPLC 纯化 [ $10 \mu \text{m}, 150 \times 21.20\text{mm}$ ; 流速:  $20\text{mL/min}$ ; 溶剂 A:  $0.05\text{N HCl}$  / 水; 溶剂 B:  $\text{CH}_3\text{CN}$ ; 注射体积:  $4.0\text{mL}(0.05\text{N HCl}$  / 水); 梯度:  $0 \rightarrow 70\%$  B,  $7\text{min}$ ;  $70 \rightarrow 100\%$ ,  $3\text{min}$ ; 及  $100\%$ ,  $5\text{min}$ ; 质量定向洗提分收集]。收集具有期望 MW 的洗提分且冷冻干燥得到  $1.5\text{mg}$  化合物 129:  $^1\text{H NMR}$  ( $400\text{MHz}$ ,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$   $7.19$  (d,  $J = 9.7\text{Hz}$ ,  $1\text{H}$ ),  $4.0$  (s,  $1\text{H}$ ),  $3.20$ – $2.93$  (m,  $3\text{H}$ ),  $3.03$  (s,  $3\text{H}$ ),  $2.96$  (s,  $3\text{H}$ ),  $2.31$ – $2.17$  (m,  $2\text{H}$ ),  $2.22$  (s,  $3\text{H}$ ),  $1.69$ – $1.58$  (m,  $1\text{H}$ );  $\text{MS}(\text{ESI}) m/z$   $447.23$  ( $\text{M}+\text{H}$ )。

[0754] 实施例 11. 合成化合物 130–132

[0755] 流程 11

[0756]

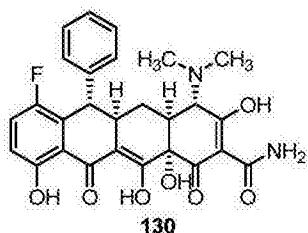


[0757] 在流程 11 中,  $\text{R}^6$ 、 $\text{R}^9$  及  $\text{R}^{9'}$  分别为如结构式 (A) 中所定义的  $\text{X}$ 、 $\text{R}^{\text{B}}$  及  $\text{R}^{\text{A}}$ 。

[0758] 根据流程 11 制备化合物 130–132。

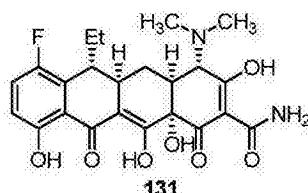
[0759] 化合物 130

[0760]



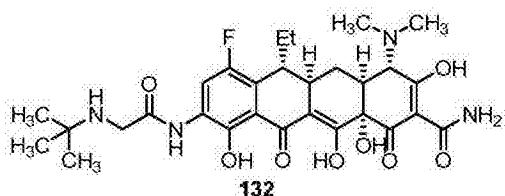
[0761] 化合物 131

[0762]



[0763] 化合物 132

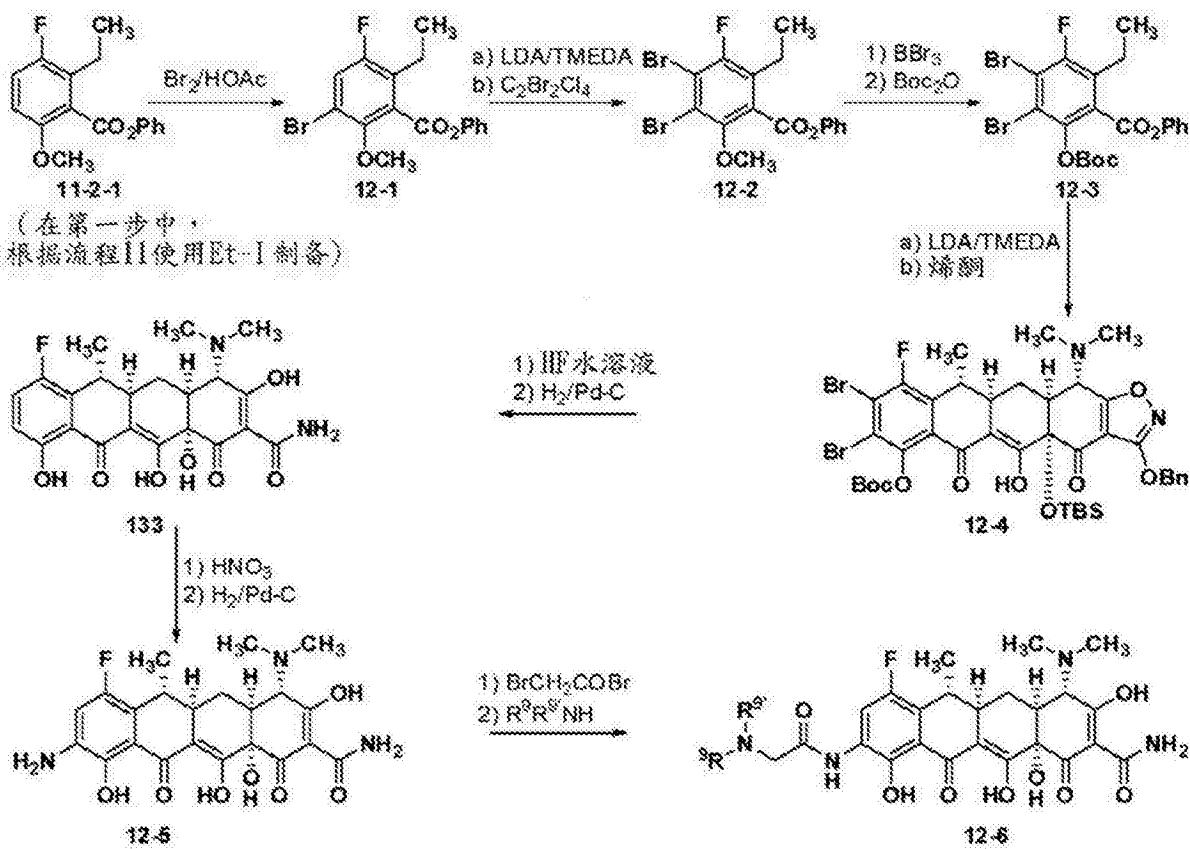
[0764]



[0765] 实施例 12. 合成化合物 133–135

[0766] 流程 12

[0767]

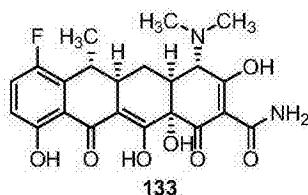


[0768] 在流程 12 中,  $R^9$  及  $R^{9'}$  分别为如结构式 (A) 中所定义的  $R^B$  及  $R^A$ 。

[0769] 根据流程 12 制备化合物 133–135。

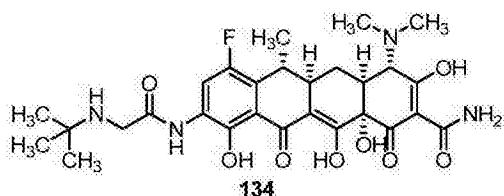
[0770] 化合物 133

[0771]



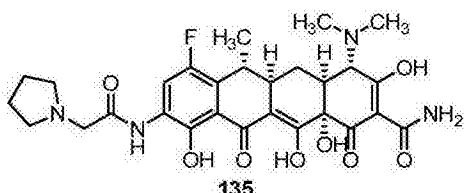
[0772] 化合物 134

[0773]



[0774] 化合物 135

[0775]



[0776] 实施例 13

[0777] 根据以下方案研究本发明的化合物的抗细菌活性。

[0778] 最小抑制浓度检定

[0779] 使冷冻菌株解冻且于莫勒兴顿培养基 (Mueller Hinton Broth, MHB) 或其它适当培养基 (链球菌属需要血液且嗜血杆菌属需要氯化血红素及 NAD) 上继代培养。培育隔夜后, 于莫勒兴顿琼脂 (Mueller Hinton Agar) 上继代培养菌株且再培育隔夜。观察菌落的适当菌落形态及无污染。选择经分离菌落以制备与 0.5McFarland 标准物等效的起始接种物。使用 MHB 以 1:125 稀释起始接种物以进一步使用。藉由于无菌水中稀释至最终浓度为 5.128mg/mL 制备测试化合物。进一步稀释抗生素 (冷冻储存、解冻且在解冻 3 小时内使用) 及化合物至期望的工作浓度。

[0780] 如下进行检定。向 96 孔板的孔 2-12 中添加 50 μL MHB。向孔 1 中添加 100 μL 适当稀释的抗生素。自孔 1 中移出 50 μL 抗生素且添加至孔 2 中, 且藉由上下吸移 5 次混合孔 2 中的内含物。移出孔 2 中的 50 μL 混合物且添加至孔 3 中并如上混合。继续以相同方式连续稀释直至孔 12。自孔 12 移出 50 μL 以致所有孔均含有 50 μL。随后向所有测试孔中添加 50 μL 工作接种物。藉由向空孔中添加 50 μL 工作接种物及 50 μL MHB 制备生长对照孔。随后在 37°C 下培育板隔夜, 自恒温箱中移出且在板读数镜上读取各孔。记录抑制细菌生长的测试化合物的最低浓度 (MIC)。

[0781] 实施例 :

[0782]

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
[Abt]	32	16	8	4	2	1	0.5	0.25	0.125	0.06	0.03	0.015
生长	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+

[0783] [abt] = 孔中的抗生素浓度 生长 = 细菌生长 (浊度)

[0784] 诠释 : MIC = 2 μg/mL

[0785] 测定接种物浓度的方案 (活菌计数)

[0786] 向 96 孔微量滴定板的孔 2-6 中吸移 90 μL 无菌 0.9% NaCl。向孔 1 中吸移 50 μL 接种物。自孔 1 中移出 10 μL 且添加至孔 2 中, 接着混合。自孔 2 中移出 10 μL 且与孔 3

中的内含物混合,且如此继续以产生连续稀释液,直至孔6。自各孔中移出10 μL且点样于适当琼脂板上。将板置放于CO<sub>2</sub>恒温箱中隔夜。计数含有不同菌落的点样中的菌落。藉由将菌落数目乘以稀释倍数计算活菌计数。

[0787]

孔的点样	1	2	3	4	5	6
稀释倍数	10 <sup>2</sup>	10 <sup>3</sup>	10 <sup>4</sup>	10 <sup>5</sup>	10 <sup>6</sup>	10 <sup>7</sup>

[0788] 菌株

[0789] 在最小抑制浓度(MIC)检定中检查以下所列的15种菌株。

[0790]

ID	生物体	来源	抗性	注释	革兰氏法 (Gram Rx)
SA100	金黄色葡萄球菌	ATCC 13709	MSSA	史密斯菌株 (Smith strain) (动物模型)	阳性
SA101	金黄色葡萄球菌	ATCC 29213	MSSA	对照组	阳性
SA158	金黄色葡萄球菌	MR, SK75	抗四环素:tetK (流出)		阳性
SA161	金黄色葡萄球菌	Micromyx, LLC	抗四环素:tet(M) (核糖体保护)		阳性
EF103	粪肠球菌	ATCC 29212	中/抗四环素 (机制未说明)	对照组	阳性
EF159	粪肠球菌	MR, DS160	抗四环素:tetM (核糖体保护)	cip-R, ery-I	阳性
SP106	肺炎链球菌	ATCC 49619	wt	对照组	阳性
SP160	肺炎链球菌	MR, 54	抗四环素:tet M (核糖体保护)	pen-R, ery-R	阳性
EC107	大肠杆菌	ATCC 25922	wt	对照组	阴性

[0791]

EC155	大肠杆菌	MR, 10	抗四环素:tetA (流出)		阴性
KP109	克留氏肺炎杆菌	ATCC 13883	wt		阴性
KP153	克留氏肺炎杆菌	MR, 1	抗四环素:tetA (流出)	cip-R, gen-R	阴性
EC108	阴沟肠杆菌	ATCC 13047	wt		阴性
AB110	鲍曼不动杆菌	ATCC 19606	wt		阴性
PA111	绿脓杆菌	ATCC 27853	wt	对照组	阴性

[0792] MSSA = 二甲氧苯青霉素敏感性金黄色葡萄球菌

[0793] wt = 野生型

[0794] ATCC = 美国菌种保存中心

[0795] MR = Marilyn Roberts, 华盛顿大学 (University of Washington)

[0796] tet = 四环素

[0797] cip = 环丙沙星 (ciprofloxacin)

[0798] R = 抗性

[0799] gen = 庆大霉素 (gentamicin)

[0800] ery = 红霉素 (erythromycin)

[0801] pen = 青霉素

[0802] 结果

[0803] 本发明的化合物的最小抑制浓度 (MIC) 值提供于表 1a、1b、2a、2b 及 3 中。

[0804]

化合物 ID	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )							
	SA101	SA100	SA161	SA158	EF103	EF159	SP106	SP160
11	0.125	0.25	0.25	0.0625	0.0625	0.125	$\leq 0.0156$	$\leq 0.0156$
12	$\leq 0.0156$	$\leq 0.0156$	0.125	0.5	$\leq 0.0156$	0.0625	$\leq 0.0156$	$\leq 0.0156$
13	$\leq 0.0156$	$\leq 0.0156$	0.0625	0.25	$\leq 0.0156$	0.0625	$\leq 0.0156$	$\leq 0.0156$
14	0.5	0.25	0.5	0.25	0.125	0.25	0.03	0.125
15	0.5	0.5	0.5	0.25	0.5	0.5	0.016	0.016
16	0.125	0.25	0.25	0.5	0.0625	0.0625	$\leq 0.0156$	$\leq 0.0156$
17	0.25	0.5	1	2	0.25	1	0.0625	0.0625
18	0.0625	$\leq 0.0156$	0.0625	0.125	$\leq 0.0156$	0.0313	$\leq 0.0156$	$\leq 0.0156$
19	0.125	0.25	0.25	0.25	$\leq 0.0156$	0.125	$\leq 0.0156$	$\leq 0.0156$
20	$\leq 0.0156$	0.25	0.25	0.5	$\leq 0.0156$	0.0625	$\leq 0.0156$	$\leq 0.0156$
21	0.25	0.25	0.5	4	0.125	1	$\leq 0.0156$	0.0625
22	1	1	2	4	2	4	0.5	1
23	$\leq 0.0156$	0.5	0.125	0.25	$\leq 0.0156$	0.0313	$\leq 0.0156$	$\leq 0.0156$
24	0.25	0.25	0.125	0.125	$\leq 0.0156$	$\leq 0.0156$	$\leq 0.0156$	$\leq 0.0156$
25	0.125	0.125	0.125	0.0313	$\leq 0.0156$	0.0625	$\leq 0.0156$	$\leq 0.0156$
26	1	1	1	1	0.25	0.5	$\leq 0.0156$	$\leq 0.0156$
27	2	2	4	16	2	4	0.125	0.5
28	1	2	2	1	1	1	0.125	0.0625
29	4	4	4	2	2	2	1	1
30	2	1	4	2	2	2	2	4
31	1	2	2	1	0.5	1	0.25	0.25

[0805] 表 1a

[0806]

化合物 ID	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )						
	EC107	EC155	AB110	PA111	EC108	KP109	KP153
11	0.25	2	0.5	16	1	1	2
12	0.25	8	1	16	1	1	4
13	0.125	4	0.25	16	1	0.5	2
14	0.5	4	0.25	16	2	1	2
15	1	4	0.125	16	4	2	4
16	0.5	8	1	16	1	1	4
17	2	32	0.5	32	8	4	32
18	0.125	4	0.25	16	0.5	0.5	4
19	0.25	4	0.25	16	2	1	4
20	0.25	8	1	8	1	1	4
21	1	16	2	16	4	2	8
22	16	>32	2	>32	>32	32	>32
23	0.125	8	0.125	8	1	0.5	8
24	0.5	8	0.0313	16	2	1	8
25	0.5	8	0.125	32	2	2	8
26	0.5	4	0.25	16	2	2	4
27	4	32	16	>32	16	8	32
28	2	16	0.5	>32	8	4	16
29	8	8	8	>32	8	8	8
30	>32	>32	8	>32	>32	>32	>32
31	2	8	0.5	>32	8	4	8

[0807] 表 1b

[0808]

化合物 ID	MIC (μg/mL)							
	SA101	SA100	SA161	SA158	EF103	EF159	SP106	SP160
32	0.125	0.5	0.25	0.5	0.0625	0.125	≤0.0156	≤0.0156
33	0.25	0.5	1	2	0.25	1	≤0.0156	0.125
34	≤0.0156	0.0625	0.0625	0.125	≤0.0156	≤0.0156	≤0.0156	≤0.0156
35	0.25	0.25	0.5	0.5	0.125	0.25	0.016	0.016
36	0.25	0.5	0.5	1	0.25	0.25	≤0.0156	≤0.0156
37	8	8	>32	>32	16	16	2	4
38	8	8	16	32	8	16	2	8
39	2	2	2	16	2	2	0.25	0.5
40	1	1	1	16	1	1	0.0625	0.5
41	1	1	2	1	1	2	0.125	0.125
42	0.5	1	2	1	0.5	1	0.125	0.0625
43	0.5	0.5	1	0.5	0.25	0.5	≤0.0156	≤0.0156
44	4	4	8	8	8	8	0.5	1
45	0.5	0.5	1	0.5	0.25	0.5	0.125	0.06
46	0.25	0.25	0.5	0.25	0.25	0.5	0.125	0.125

[0809] 表 2a

[0810]

化合物 ID	MIC (μg/mL)						
	EC107	EC155	AB110	PA111	EC108	KP109	KP153
32	0.25	8	2	8	1	1	4
33	2	>32	4	>32	16	4	>32
34	0.25	2	0.125	16	1	0.5	2
35	1	16	0.25	>32	8	4	8
36	2	32	0.125	>32	4	4	32
37	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
38	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
39	4	>32	32	>32	16	16	>32
40	4	>32	8	32	4	8	32
41	4	16	0.5	>32	16	8	16
42	4	16	0.5	>32	16	8	16
43	1	4	0.125	32	4	2	4
44	32	>32	8	>32	>32	>32	>32
45	1	2	0.06	>32	4	2	4
46	2	4	0.125	>32	32	4	32

[0811] 表 2b

[0812] 表 3 :本发明的化合物与山环素 (Sancycline)、二甲胺四环素及替加环素相比的

MIC 值。A = 小于或等于三种对照化合物中的最低 MIC ;B = 大于三种对照化合物中的最低 MIC, 但小于三种对照化合物中的最高 MIC ;C = 大于所有三种对照化合物的 MIC。检定的浓度最下限为 0.016。因此, 检定中所报导的值 0.016 表示 MIC 为 0.016 或 0.016 以下。

[0813]

化合物	SA101 29213	SA100 13709	SA161 MRSA, texM	SA158 texK	EF103 29212	EF159 texM	SP106 49619	EC107 texM	EC155 texA	AB110 19606	PA111 25922	EC108 13047	KP109 13883	KP153 texA
11	B	B	B	B	B	A	A	B	C	B	B	B	B	B
12	A	A	A	B	A	B	A	B	C	B	B	B	B	B
13	A	A	A	B	A	B	A	B	B	B	B	B	B	B
14	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B
15	B	B	B	B	B	B	A	B	B	B	B	B	B	B
16	B	B	B	B	B	B	A	A	B	B	B	B	B	B
17	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	B	B	B
18	B	A	A	B	A	A	A	B	B	B	B	B	B	B
19	B	B	B	B	A	B	A	B	B	B	B	B	B	B
20	A	B	B	B	A	B	A	B	B	B	B	B	B	B
21	B	B	B	B	B	B	A	B	B	B	B	B	B	B
22	C	B	B	B	B	B	C	B	C	C	C	C	C	C
23	A	B	A	B	A	A	A	B	B	B	A	B	B	B
24	B	B	A	B	A	A	A	B	C	C	B	B	B	B
25	B	B	A	B	A	B	A	B	B	B	B	B	B	B
26	C	B	B	B	B	B	A	B	B	B	B	B	B	B
27	C	C	B	C	B	B	B	B	B	C	C	C	C	C
28	C	C	B	B	B	B	B	B	C	C	B	B	B	B
29	C	C	B	B	B	B	C	B	C	C	B	B	B	B
30	C	B	B	B	B	B	C	B	C	C	C	C	C	C
31	C	C	B	B	B	B	B	B	C	C	B	B	B	B
32	B	B	B	B	B	B	A	A	B	C	A	B	B	B
33	B	B	B	B	B	B	A	B	C	C	C	B	C	C
34	A	B	A	B	A	A	A	B	B	B	B	B	B	B
35	B	B	B	B	B	B	A	A	B	B	C	B	B	B
36	B	B	B	B	B	A	A	B	B	B	C	B	B	B
37	C	C	C	C	C	B	C	B	C	C	C	C	C	C
38	C	C	C	C	C	B	B	C	C	C	C	C	C	C
39	C	C	B	C	C	B	B	B	C	C	C	C	C	C
40	C	B	B	C	B	B	B	B	C	C	C	B	B	B
41	C	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	C	C	C

[0814]

化合物	SΛ101 292/13	SΛ100 137/09	SΛ161 MRSΑ, tetM	SΛ158 tetK	EF103 292/12	EF159 tetM	SP106 496/19	SP160 tetM	EC107 259/22	EC155 tetA	AB110 196/06	PA111 278/53	EC108 130/47	KP109 138/33	KP153 tetA
42	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	C	B	B
43	B	B	B	B	B	A	A	B	B	C	C	B	B	B	B
44	C	C	B	C	B	C	B	C	C	C	C	C	C	C	C
45	B	B	B	B	B	B	B	B	B	A	C	B	B	B	B
46	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	B	B	B
47	B	B	B	B	B	A	A	B	B	C	A	B	B	B	B
48	B	B	B	A	B	A	A	A	B	A	A	A	A	A	A
49	B	B	B	B	B	A	B	B	B	C	B	B	C	B	A
50	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	B	B	B	B	B
51	A	A	B	B	A	A	A	B	B	B	B	B	B	B	B
52	B	B	B	B	B	B	A	A	B	B	B	B	B	B	A
53	C	C	C	C	B	C	B	B	C	C	C	C	C	C	C
54	B	B	B	B	B	B	C	B	C	C	C	C	C	C	C
55	B	B	B	B	B	B	A	B	B	C	C	B	B	B	C
56	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	C	B	C
57	B	B	B	B	B	B	C	B	C	C	C	C	C	C	C
58	C	B	B	B	B	B	C	B	C	C	C	C	C	C	C
59	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	C	C	C
60	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	B	B	B
61	C	C	C	C	B	B	B	B	C	C	C	C	C	C	C
62	C	B	B	C	B	B	B	B	C	C	C	C	C	C	C
63	B	B	B	C	B	B	A	B	C	C	C	C	B	B	C
64	B	B	B	B	B	A	A	B	B	C	B	B	B	B	B
65	C	C	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	B	B	B
66	B	B	B	B	B	B	B	A	B	B	C	C	B	B	B
67	C	C	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	B	B	B
68	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	B	B	B	B	B
69	C	C	B	B	B	C	B	B	C	C	B	C	B	C	B
70	C	C	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	B	B	C
71	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	B	C	C
72	B	B	B	B	B	B	A	A	B	C	C	C	C	C	C
73	C	B	B	B	B	C	B	C	B	C	C	C	C	C	C
74	C	C	C	C	C	C	C	B	C	C	C	C	C	C	C

[0815]

化合物	SΛ101 292/13	SΛ100 137/09	SA161 MRS <sub>A</sub> , tetM	SΛ158 tetK	EF103 292/12	EF159 tetM	SP106 496/19	SP160 tetM	EC107 259/22	EC155 tetA	AB110 196/06	PA111 278/53	EC108 130/47	KP109 138/33	KP153 tetA
75	B	B	C	B	B	B	B	B	C	C	C	B	B	C	C
76	B	B	B	B	B	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
77	B	B	B	B	B	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
78	B	B	B	B	B	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
79	B	B	C	B	B	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
80	C	B	C	B	B	C	B	B	C	C	C	C	C	C	C
81	B	B	A	B	B	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
82	B	B	A	B	B	C	B	C	C	C	C	C	C	C	C
83	B	B	A	B	B	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
84	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	C	C	C	C
85	B	B	B	B	B	B	A	B	C	C	C	C	B	B	C
86	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	C	C	C	C
87	C	B	B	B	B	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
88	B	B	A	B	B	A	B	B	C	C	C	C	C	C	C
89	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
90	B	B	A	B	B	C	B	C	C	C	C	C	C	C	C
91	B	B	B	B	B	B	C	B	C	C	C	C	C	C	C
92	B	B	B	B	B	B	C	B	C	C	C	C	C	C	C
93	B	B	B	B	B	B	C	B	C	C	C	C	C	C	C
94	B	B	A	B	B	C	B	C	C	C	C	C	C	C	C
95	B	B	B	B	B	C	B	C	C	C	C	C	C	C	C
96	B	B	B	B	B	C	B	C	C	C	C	C	C	C	C
97	B	B	B	B	B	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
98	B	B	B	B	B	C	B	C	C	C	C	C	C	C	C
99	C	B	B	B	B	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
100	B	B	B	B	B	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
101	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	B	B	C	C
102	C	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	B	B	B	B
103	C	C	C	B	C	C	B	C	C	C	C	B	C	C	C
104	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	B	B	C	C
105	C	B	B	C	B	B	B	B	C	C	C	C	C	C	C
106	C	B	B	B	B	C	B	C	C	C	C	C	C	C	C
107	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT

[0816]

化合物	SA101 29213	SA100 13709	SA161 MRSA, tetM	SA158 tetK	EF103 29212	EF159 tetM	SP106 49619	SP160 tetM	EC107 25922	EC155 tetA	AB110 19606	PA111 27833	EC108 13047	KP109 13883	KP153 tetA
108	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
109	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
110	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
111	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
112	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
113	C	C	C	C	B	C	B	B	B	C	C	C	B	B	C
114	C	C	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	B	B	B
115	C	C	B	B	B	B	C	B	B	C	C	C	B	B	B
116	C	C	C	B	B	B	B	B	C	C	C	B	B	B	B
117	C	C	C	B	B	B	B	B	C	C	C	B	B	B	C
118	C	C	B	B	B	B	B	B	C	C	C	B	B	B	B
119	C	C	B	B	B	B	C	B	C	C	C	C	C	C	B
120	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
121	C	C	C	B	C	C	B	C	C	C	C	C	C	C	C
122	C	C	C	C	C	C	C	B	C	C	C	C	C	C	C
123	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
124	C	C	C	C	B	C	C	B	C	C	C	C	C	C	C
125	C	C	C	B	B	C	B	C	C	C	C	C	C	C	C
126	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
127	C	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	C	C	C
128	C	C	B	C	B	C	B	C	C	C	C	C	C	C	C
129	C	B	B	B	B	C	B	C	C	C	C	C	C	C	B
130	C	C	B	B	B	C	B	C	C	C	C	C	C	C	C
131	C	C	B	B	C	B	C	C	B	C	C	C	C	C	B
132	C	C	C	B	B	B	C	B	C	C	C	C	C	C	B
133	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	B
134	B	B	B	B	B	A	A	B	B	C	C	B	B	B	B
135	B	B	B	B	B	B	A	A	B	B	C	B	B	B	B
二甲胺四环素	0.06	0.06	8	0.03	1	16	0.016	2	0.5	8	0.06	16	2	1	8
山环素	0.5	1	4	8	8	0.25	8	8	32	0.25	>32	8	8	32	1
替加环素	0.06	0.06	0.125	0.06	0.03	0.06	0.016	0.03	0.5	0.25	8	0.25	0.125	1	

[0817] ED<sub>50</sub> IV 研究

[0818] 在小鼠全身感染模型中评估本发明化合物针对敏感性金黄色葡萄球菌分离株

(isolate) (ATCC 13709) 的功效。经由腹膜内注射使小鼠感染,细菌量 (bacterial load) 将在感染后 48 小时内导致 0% 存活。小鼠在感染后 60 分钟经由静脉注射接受测试化合物。感染对照组不接受处理。经 48 小时,评定存活。计算存活百分比且使用 Probit 分析确定 PD<sub>50</sub> 值。

[0819] Tet-R 败血症研究

[0820] 抗四环素败血症研究的方案类似于上述关于 EV<sub>50</sub>IV 研究的方案,其中例外为感染模型使用金黄色葡萄球菌 SA161,一种抗四环素菌株。

[0821] GN 败血症

[0822] GN 败血症研究的方案类似于上述关于 EV<sub>50</sub>IV 研究的方案,其中例外为感染模型使用大肠杆菌 ATCC 25922。

[0823] 代谢稳定性

[0824] 藉由将化合物溶解于 DMSO 中制备测试化合物的储备溶液,最终浓度为 1.0mg/mL。

[0825] 稀释分析物及内标物且注入 LC/MS 系统中以确定最佳电离、极性及 MS/MS 碎片以选择特定多反应监测 (MRM) 转变。一般层析条件在小于 5 分钟的循环时间内逐渐形成。

[0826] 用 NADPH 产生辅因子系统 (1.3mM NADP+、3.3mM 葡萄糖 -6- 磷酸盐、0.4U/mL 葡萄糖 -6- 磷酸盐去氢酶及 3.3mM 氯化镁) 在 0.2mg/mL 蛋白质下进行混合人类微粒体检定。

[0827] 自 DMSO 储备溶液稀释测试化合物至反应浓度为 1 μM。移除 0 分钟及 60 分钟的时间点样品。用乙腈破碎蛋白质后,由 LC/MS/MS 分析样品。相对于时间 0 的样品比较峰面积,且计算剩余分析物百分比。使用不含辅因子的反应控制归因于非特异性结合、热降解及溶解产生的分析物损失。

[0828] SA MIC90

[0829] 使用 20 种随机选择的金黄色葡萄球菌临床分离株确定测试化合物对 90% 分离株的最小抑制浓度 (MIC) (MIC<sub>90</sub>)。如上所述,根据临床实验室标准协会 (CLSI) 指南于 96 孔格式中由微量滴定培养基稀释执行 MIC。

[0830] 由 10 倍连接稀释确定活菌计数。于无菌 0.9% NaCl 中制备稀释液。将 10 微升接种物及 5 种稀释液各 10 微升涂铺于血液或莫勒兴顿琼脂板上,在 37°C、5% CO<sub>2</sub> 下培育隔夜并计数。

[0831] TetR MIC90

[0832] 使用 10 种根据对四环素的抗性加以选择的分离株如上所述确定 MIC<sub>90</sub>。

[0833] EC MIC90

[0834] 使用 20 种随机选择的大肠杆菌临床分离株如上所述确定 MIC<sub>90</sub>。

[0835] 蛋白质结合

[0836] 于 DMSO 中制备测试化合物为 1.0mg/mL 储备溶液。稀释分析物及内标物且注入 LC/MS 系统中以确定最佳电离、极性及 MS/MS 碎片以选择特定多反应监测 (MRM) 转变。一般层析条件在小于 5 分钟的循环时间内逐渐形成。

[0837] 于人类血浆中稀释 DMSO 储备溶液至 1 μg/mL 及 10 μg/mL 且于 RED 装置中在 37°C 下培育 4 小时。移除培养期结束时的时间点样品。用乙腈破碎蛋白质后,由 LC/MS/MS 分析样品。比较缓冲液 (接受体) 及样品 (供体) 腔室的峰面积且计算蛋白质结合分数。一式两份进行分析。

[0838] 大腿负荷

[0839] 用环磷酰胺预处理雌性 CD-1 小鼠以使小鼠中性白细胞减少。经由向每只小鼠的右大腿肌肉注射 0.1ml 金黄色葡萄球菌 ATCC 13709 使小鼠感染。感染后 1.5 小时, 用剂量在 0.3mg/kg 至 30mg/kg 或 0.3mg/kg 至 20mg/kg 范围内的测试化合物静脉内处理感染小鼠。每一种药物浓度处理四只小鼠。处理后 24 小时, 通过 CO<sub>2</sub> 吸入使小鼠安乐死。无菌地移出小鼠的右大腿, 称重, 均质化, 连续稀释且涂铺于 TSA 培养基上。在 37℃ 下于 5% CO<sub>2</sub> 中将板培育隔夜。藉由清点涂铺的菌落, 随后调节连续稀释倍数及大腿的重量来计算每公克大腿的菌落形成单位。

[0840] 上述生物活性研究的结果列于表 4 中。

[0841] 表 4

[0842]

	ED <sub>50</sub> IV	代 谢 稳 定 性%	SA MIC90	TetR MIC90	EC MIC90	蛋 白 质 结 合%	TetR 败 血 症	GN 败 血 症	大 腿 负 荷
	0.3	104%	0.03	2	0.5	90	0.4	6.2	4.41 log10 减小
	0.55	72%	0.03	4	1	95.6	3.5	14.3	5.01 log10 减小
	0.07	85%	0.03	4	0.5	87.1			
	0.3	86%	0.03	2	0.5	79.4	1	4.36	5.24 log10 减小
	0.55	65%	0.03	8	2	87.9			
	0.3	96%	0.06	2	1	96.9			
	0.073	109%	0.06	4	4	93.6	0.62	4.3	4.12 log10 减小
	0.97	55%	0.06	1	0.5	69.1	0.55	2.1	4.89 log10 减小

[0843] ED<sub>50</sub>: 金黄色葡萄球菌史密斯菌株的败血症模型中保护 50% 的小鼠所需的毫克 / 公斤值。

- [0844] 代谢稳定性% :在 37℃下与人类肝微粒体一起培育 60 分钟后剩余化合物的百分比。
- [0845] SA MIC90 :抑制 90% 金黄色葡萄球菌临床分离株 ( $n = 20$ ) 所需的浓度 ( $\mu\text{g/ml}$ )。
- [0846] TetR MIC90 :抑制 90% 抗四环素金黄色葡萄球菌 ( $n = 10$ ) 所需的浓度 ( $\mu\text{g/mL}$ )。
- [0847] EC MIC90 :抑制 90% 大肠杆菌临床分离株 ( $n = 20$ ) 所需的浓度 ( $\mu\text{g/ml}$ )。
- [0848] 蛋白质结合% :人类血浆中 10  $\mu\text{M}$  化合物的蛋白质结合百分比。
- [0849] TetR 败血症 :抗四环素金黄色葡萄球菌菌株的败血症模型中保护 50% 的小鼠所需的毫克 / 公斤值。
- [0850] GN 败血症 :大肠杆菌菌株的败血症模型中保护 50% 的小鼠所需的毫克 / 公斤值。
- [0851] 大腿负荷 :与未处理对照组相比,细菌的最大  $\log_{10}$  减小。
- [0852] 最大  $\log_{10}$  减少 :测试剂量下所实现的最大的细菌计数 ( $\log_{10}$ ) 减小。
- [0853] 虽然已参考本发明的例示性具体实例特别显示及描述本发明,但本领域技术人员应了解,在不脱离附加权利要求所涵盖的本发明的范畴的情况下,可对本发明进行形式及细节的各种变化。