

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
C07H 17/08 (2006.01)



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200510067413.2

[45] 授权公告日 2009年2月11日

[11] 授权公告号 CN 100460415C

[22] 申请日 1997.9.2

[21] 申请号 200510067413.2

分案原申请号 97199334.3

[30] 优先权

[32] 1996.9.4 [33] US [31] 08/707776

[32] 1997.7.3 [33] US [31] 08/888350

[73] 专利权人 艾博特公司

地址 美国伊利诺伊州

[72] 发明人 Y·S·奥尔 马振坤

R·F·克拉克 D·T·楚

J·J·普拉特纳

[56] 参考文献

US 5527780 A 1996.6.18

EP 0272110 A2 1988.6.22

US 5403923 A 1995.4.4

US 5561118 A 1996.10.1

EP 0638585 A1 1995.2.15

US 5444051 A 1995.8.22

CN 1065069 A 1992.10.7

审查员 赵鑫

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 段晓玲

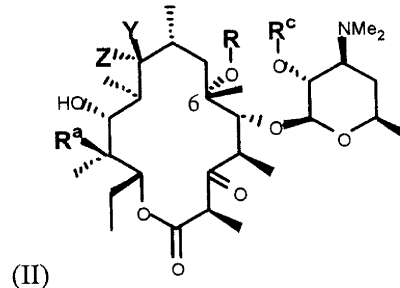
权利要求书 11 页 说明书 183 页

[54] 发明名称

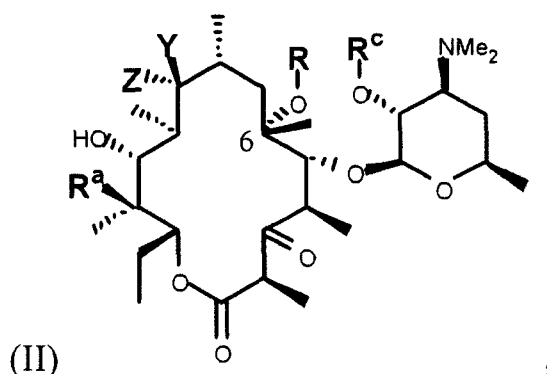
酮基内酯类化合物，其用途和制备方法以及药用组合物

[57] 摘要

酮基内酯类化合物，其用途和制备方法以及药用组合物具有式(II)的抗菌化合物以及它们的药学上可接受的盐、酯或前体药物；含有这些化合物的药用组合物；通过给予这些化合物治疗细菌感染的方法和制备这些化合物的方法。



1. 式(II)化合物或其药学上可接受的盐或酯:



其中

Y 和 Z 一起定义为基团 X,

其中

X 选自:

(1) =O;

(2) =N-OH;

(3) =N-O-R¹, 其中 R¹ 选自:

(a) 未取代的 C₁-C₁₂-烷基,

(b) 由芳基取代的 C₁-C₁₂-烷基,

(d) 由杂芳基取代的 C₁-C₁₂-烷基,

(f) C₃-C₁₂-环烷基, 和

(g) -Si-(R²)(R³)(R⁴), 其中 R², R³ 和 R⁴ 各自独立选自 C₁-C₁₂-烷基和芳基;

和

(4) =N-O-C(R⁵)(R⁶)-O-R¹, R⁵ 和 R⁶ 各自独立选自:

(a) 氢,

(b) 未取代的 C₁-C₁₂ 烷基,

(c) 由芳基取代的 C_1-C_{12} 烷基,

和(e) 由杂芳基取代的 C_1-C_{12} 烷基,

或

R^5 和 R^6 与它们所连接的原子一起形成 C_3-C_{12} -环烷基环;

或

Y 和 Z 之一为氢, 另一个选自

(1) 氢;

(2) 羟基;

(3) 保护的羟基;

和

(4) NR^7R^8 , 其中 R^7 和 R^8 独立选自氢和 C_1-C_6 -烷基, 或 R^7 和 R^8 与它们所连接的氮原子一起形成 3-7 元环, 当所述环为 5-7 元时, 可任选含有选自下列的基团: -O-、-NH-、-N(C_1-C_6 -烷基)-、-N(芳基)-、-N(芳基- C_1-C_6 -烷基)-、-N(杂芳基)-、-N(杂芳基- C_1-C_6 -烷基)-、-S-和-S(O)_n-, 其中 n 为 1 或 2;

R^a 为氢或羟基;

R^c 为氢或羟基保护基;

R 选自:

(1) 被选自下列的部分取代的甲基:

(a) $-C\equiv N$,

(b) -F,

(c) $-CO_2R^{10}$, 其中 R^{10} 为芳基取代的 C_1-C_3 -烷基, 或杂芳基取代的 C_1-C_3 -烷基,

(d) $S(O)_nR^{10}$, 其中 n 为 1 或 2,

(e) 芳基,

和

(g) 杂芳基,

(2) 由一个选自下列的取代基取代的 C_2-C_{10} -烷基:

- (a) 卤素,
- (b) 羟基,
- (c) C₁-C₃-烷氧基,
- (d) C₁-C₃-烷氧基-C₁-C₃-烷氧基,
- (e) -N₃,
- (f) -O-SO₂-(C₁-C₆-烷基),
- (g) -NR¹³R¹⁴, 其中 R¹³ 和 R¹⁴ 选自:
 - (i) 氢,
 - (ii) C₁-C₁₂-烷基,
 - (iv) C₃-C₁₂-链烯基,
 - (vi) C₃-C₁₂-链炔基,
 - (viii) 芳基,
 - (ix) C₃-C₈-环烷基,
 - (xii) 杂环烷基,
 - (xiv) 由芳基取代的 C₁-C₁₂-烷基,
 - (xvi) 由杂环烷基取代的 C₁-C₁₂-烷基,
 - (xviii) 由 C₃-C₈-环烷基取代的 C₁-C₁₂-烷基,
 - (xx) 杂芳基,
- 和
- (xxii) 由杂芳基取代的 C₁-C₁₂-烷基,
- 或

R¹³ 和 R¹⁴ 与它们所连接的原子一起形成 3-10 元杂环烷基环, 该环可任选被一个选自下列的取代基取代:

- (i) 卤素,
- (ii) 羟基,
- (iii) C₁-C₃-烷氧基,
- (iv) C₁-C₃-烷氧基-C₁-C₃-烷氧基,
- (v) 氧代,

(vi) C_1-C_3 -烷基,

(vii) 卤代- C_1-C_3 -烷基,

和

(vii) C_1-C_3 -烷氧基- C_1-C_3 -烷基,

(h) $-CO_2R^{10}$,

(i) $=N-O-R^{10}$,

(j) $-C\equiv N$,

(k) $-O-S(O)_nR^{10}$, 其中 n 为 1 或 2,

(l) 芳基,

(n) 杂芳基,

(p) C_3-C_8 -环烷基,

(q) 由杂芳基取代的 C_1-C_{12} -烷基, 和

(r) 杂环烷基,

(3)由选自下列的部分取代的 C_3 -链烯基:

(a) 卤素,

(b) $-CHO$,

(c) $-CO_2R^{10}$,

(d) $-C(O)R^9$, 其中 R^9 选自:

(i) C_1-C_6 -烷基, 任选被选自下列的取代基取代:

(aa) 芳基, 和

(cc) 杂芳基,

(ii) 芳基,

(iv) 杂芳基,

和

(vi) 杂环烷基,

(e) $-C(O)NR^{11}R^{12}$, 其中 R^{11} 和 R^{12} 独立选自氢, C_1-C_3 -烷基, 由芳基、杂芳基取代的 C_1-C_3 -烷基,

(f) $-C\equiv N$,

(g) 芳基,

(i) 杂芳基,

(k) C₃-C₇-环烷基,

和

(l) 由杂芳基取代的 C₁-C₁₂-烷基;

(4) C₄-C₁₀-链烯基;

(5) 由一个选自下列的取代基取代的 C₄-C₁₀-链烯基:

(a) 卤素,

(b) C₁-C₃-烷氧基,

(c) 氧代,

(d) -CHO,

(e) -CO₂R¹⁰,

(f) -C(O)NR¹¹R¹²,

(g) -NR¹³R¹⁴,

(h) =N-O-R¹⁰,

(i) -C≡N,

(j) -O-S(O)_nR¹⁰, 其中 n 为 1 或 2,

(k) 芳基,

(m) 杂芳基,

(o) C₃-C₇-环烷基,

(p) 由杂芳基取代的 C₁-C₁₂-烷基,

(q) -NHC(O)R¹⁰,

(r) NHC(O)NR¹¹R¹²,

(s) =N-NR¹³R¹⁴,

(t) =N-R⁹,

(u) =N-NHC(O)R¹⁰,

和

(v) =N-NHC(O)NR¹¹R¹²,

(6) C₃-C₁₀ 链炔基;

和

(7) 由一个或多个选自下列的取代基取代的 C₃-C₁₀ 链炔基:

(a) 三烷基硅烷基,

(b) 芳基,

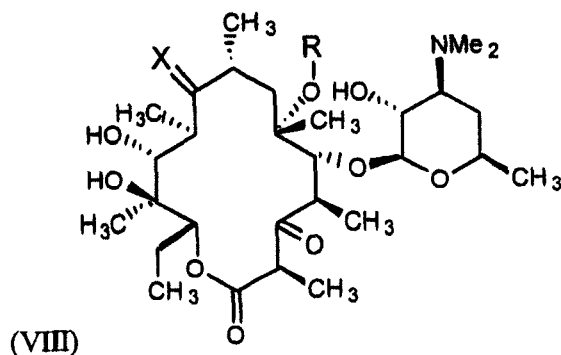
和

(d) 杂芳基。

2. 根据权利要求 1 的化合物, 其中 R^a 为 -OH, R^c 为苯甲酰基, 以及 R 为烯丙基。

3. 根据权利要求 1 的化合物, 其中 R^a 为羟基, R^c 为氢。

4. 根据权利要求 2 的化合物, 该化合物具有下式:



其中 X 为 O 或者 NOH。

5. 根据权利要求 4 的化合物, 选自下列化合物:

式(VIII)化合物: X 为 O, R 为烯丙基;

式(VIII)化合物: X 为 NOH, R 为烯丙基;

式(VIII)化合物: X 为 O, R 为 -CH₂C≡N;

式(VIII)化合物: X 为 O, R 为 -CH₂CH₂NH₂;

式(VIII)化合物: X 为 O, R 为 -CH₂CH₂NHCH₂-苯基;

式(VIII)化合物: X 为 O, R 为 -CH₂CH₂NHCH₂CH₂-苯基;

式(VIII)化合物: X 为 O, R 为 -CH₂CH₂NHCH₂-(4-吡啶基);

式(VIII)化合物: X 为 O, R 为 -CH₂CH₂NHCH₂-(4-喹啉基);

式(VIII)化合物: X 为 O, R 为 -CH₂CH=CH-苯基;

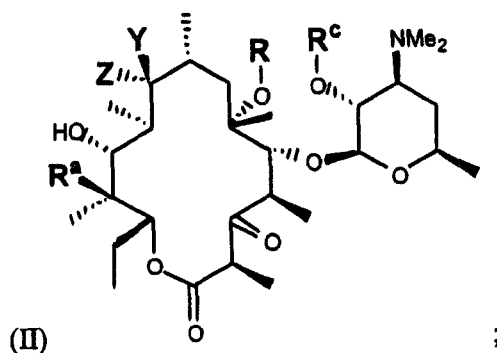
- 式(VIII)化合物: X 为 O, R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -苯基;
- 式(VIII)化合物: X 为 O, R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(4-甲氧基苯基);
- 式(VIII)化合物: X 为 O, R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(4-氯代苯基);
- 式(VIII)化合物: X 为 O, R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(3-喹啉基);
- 式(VIII)化合物: X 为 O, R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$;
- 式(VIII)化合物: X 为 O, R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$;
- 式(VIII)化合物: X 为 O, R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{OH}$;
- 式(VIII)化合物: X 为 O, R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$;
- 式(VIII)化合物: X 为 O, R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ (1-吗啉基);
- 式(VIII)化合物: X 为 O, R 为 $-\text{CH}_2\text{F}$;
- 式(VIII)化合物: X 为 O, R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$;
- 式(VIII)化合物: X 为 O, R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_3)_2$;
- 式(VIII)化合物: X 为 O, R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$;
- 式(VIII)化合物: X 为 O, R 为 $-\text{CH}_2\text{SCH}_3$;
- 式(VIII)化合物: X 为 O, R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$;
- 式(VIII)化合物: X 为 O, R 为 $-\text{CH}_2$ -(4-硝基苯基);
- 式(VIII)化合物: X 为 O, R 为 $-\text{CH}_2$ -(4-氯代苯基);
- 式(VIII)化合物: X 为 O, R 为 $-\text{CH}_2$ -(4-甲氧基苯基);
- 式(VIII)化合物: X 为 O, R 为 $-\text{CH}_2$ -(4-氟基苯基);
- 式(VIII)化合物: X 为 O, R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHC}(\text{O})\text{OCH}_3$;
- 式(VIII)化合物: X 为 O, R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHC}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$;
- 式(VIII)化合物: X 为 O, R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$;
- 式(VIII)化合物: X 为 O, R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_3$;
- 式(VIII)化合物: X 为 O, R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$;
- 式(VIII)化合物: X 为 O, R 为 $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$;
- 式(VIII)化合物: X 为 O, R 为 $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$;
- 式(VIII)化合物: X 为 O, R 为 $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_3$;

- 式(VIII)化合物: X 为 O, R 为 $-\text{CH}_2-(2\text{-吡啶基})$;
 式(VIII)化合物: X 为 O, R 为 $-\text{CH}_2-(3\text{-吡啶基})$;
 式(VIII)化合物: X 为 O, R 为 $-\text{CH}_2-(4\text{-吡啶基})$;
 式(VIII)化合物: X 为 O, R 为 $-\text{CH}_2-(4\text{-喹啉基})$;
 式(VIII)化合物: X 为 O, R 为 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$;
 式(VIII)化合物: X 为 O, R 为 $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{-苯基}$;
 式(VIII)化合物: X 为 O, R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(4\text{-喹啉基})$;
 式(VIII)化合物: X 为 O, R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(4\text{-喹啉基})$;
 式(VIII)化合物: X 为 O, R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(5\text{-喹啉基})$;
 式(VIII)化合物: X 为 O, R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(5\text{-喹啉基})$;
 式(VIII)化合物: X 为 O, R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(4\text{-苯并噁唑基})$;
 式(VIII)化合物: X 为 O, R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(7\text{-苯并咪唑基})$;
 式(VIII)化合物: X 为 O, R 为 $-\text{CH}_2-(3\text{-碘代苯基})$;
 式(VIII)化合物: X 为 O, R 为 $-\text{CH}_2-(2\text{-萘基})$; 和
 式(VIII)化合物: X 为 O, R 为 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-(4\text{-氟代苯基})$ 。

6. 含有治疗有效量的权利要求 1 的化合物和药学上可接受的载体的药用组合物。

7. 权利要求 1 的化合物在制备用于控制哺乳动物细菌感染的药物的用途。

8. 制备下式的大环内酯化合物的方法:

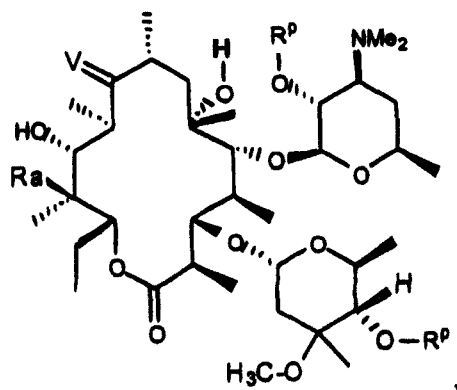


其中

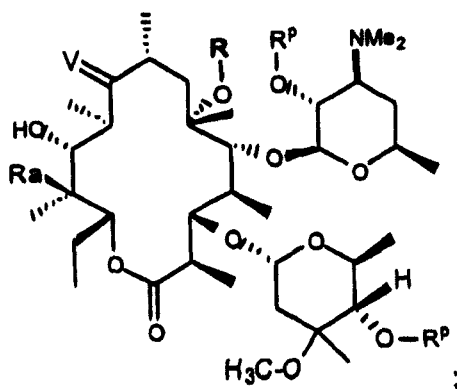
Y、Z、R、R^a、R^c的定义与权利要求1所定义的相同，

该方法包括：

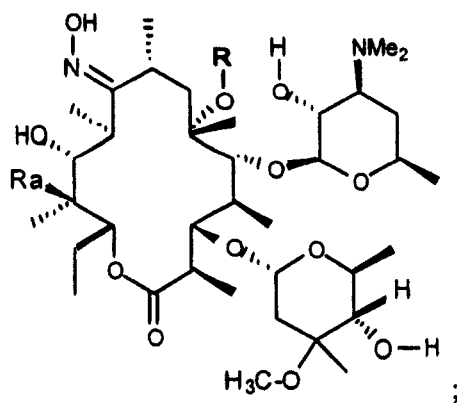
(a) 在非质子传递溶剂中用碱处理下式的化合物：



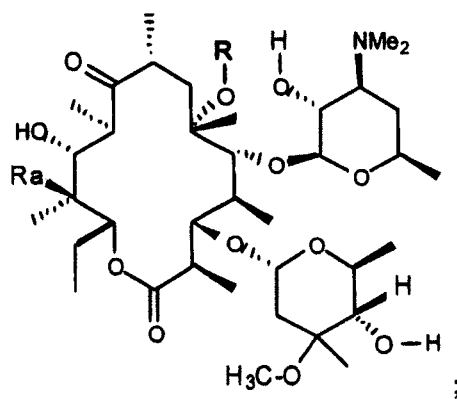
其中 R^p为羟基保护基，V为=N-O-R¹或=N-O-C(R⁵)(R⁶)-O-R¹，其中 R¹、R⁵、R⁶的定义与权利要求1所定义的相同，接着用烷基化剂处理得到下式的化合物：



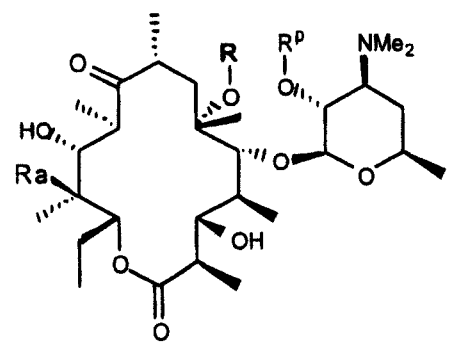
(b) 使其 2'-和 4''-羟基去保护得到下式的化合物：



(c) 在酸存在下，在适当的溶剂中进行去脲化得到具有下式的中间体：



(d) 通过用酸水解去除克拉定糖部分，并用羟基保护试剂处理保护 2'-羟基得到具有下式的化合物：



和

(e) 氧化 3-羟基，任选对 2'-羟基去保护并分离所需化合物。

9. 根据权利要求8的方法, 其中在步骤(a)中的碱选自: 氢氧化钾、氢氧化铯、四烷基氢氧化铵、氯化钠、氯化钾、异丙醇钾、叔丁醇钾和异丁醇钾, 所述烷基化剂选自烯丙基溴、炔丙基溴、苄基溴、2-氟代乙基溴、4-硝基苄基溴、4-氯代苄基溴、4-甲氧基苄基溴、 α -溴代-对甲基苯氧、肉桂酰溴、4-溴代丁烯酸甲酯、丁烯基溴、1-溴代-2-戊烯、3-溴代-1-丙烯基苯基砷、3-溴代-1-三甲基硅烷基-1-丙炔、3-溴代-2-辛炔、1-溴代-2-丁炔、2-吡啶甲基氯、3-吡啶甲基氯、4-吡啶甲基氯、4-溴代甲基喹啉、溴代乙腈、3-氯-1,2-环氧丙烷、溴氯代甲烷、溴代乙酸甲酯、甲氧基甲基氯、1-溴代-2-丁酮、溴氯代甲烷、1,3-二溴代-1-丙烯、O-甲苯磺酸烯丙酯和3-苄基丙基-O-三氟甲磺酸酯, 所述反应于约-15°C至约50°C温度下进行0.5小时至10天; 在步骤(b)中去保护在水和乙腈中用乙酸完成; 在步骤(c)中去脞化剂为选自下列的无机硫氧化物: 亚硫酸氢钠、焦硫酸钠、硫代硫酸钠、硫酸钠、亚硫酸钠、亚硫酸氢钠、焦亚硫酸钠、连二硫酸钠、硫代硫酸钾和焦亚硫酸钾, 或在酸存在下选自无机亚硝酸盐, 所述溶剂选自水、甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、三甲基硅烷醇或它们一种或多种的混合物; 在步骤(d)中羟基保护基选自三烷基硅烷基卤、酸酐和酰卤; 和在步骤(e)中, 氧化剂选自N-氯代琥珀酰亚胺-二甲硫和碳二亚胺-二甲基亚砷, 并且所述去保护在搅拌下于甲醇中进行。

10. 根据权利要求9的方法, 其中所述无机亚硝酸盐选自亚硝酸钠和亚硝酸钾。

酮基内酯类化合物，其用途和制备方法以及药用组合物

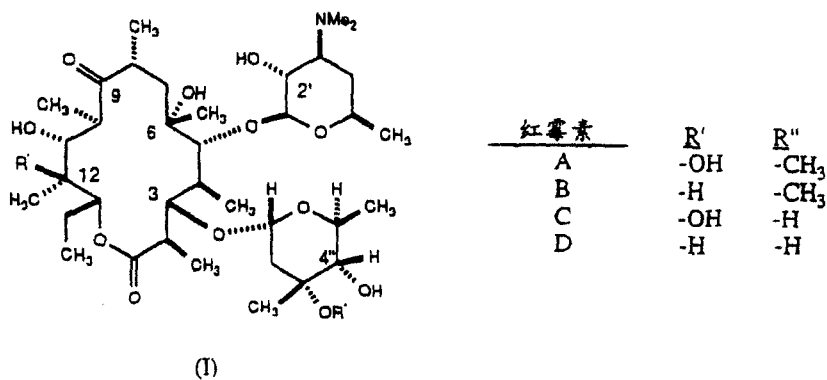
本申请是申请号为 97199334.3 母案的分案申请。该母案的申请日为 1997 年 9 月 2 日；发明名称为“具有抗菌活性的 6-O-取代的酮基内酯类化合物”。该申请为共同未决的 U.S. 申请系列号 08/707,776 (1996 年 9 月 4 日递交) 的部分连续申请。

技术领域

本发明涉及具有抗菌活性的新的半合成大环内酯类化合物、含有这些化合物的药用组合物以及治疗方法。更具体地讲，本发明涉及 6-O-取代的红霉素酮基内酯(ketolide)衍生物、含有这些化合物的组合物以及治疗细菌感染的方法。

背景技术

人们熟知由式(I)代表的红霉素 A-D:



，它们为有效的抗菌剂，广泛用于治疗和预防细菌感染。然而，同其它抗菌剂一样，人们已经鉴定了对红霉素具有抗性或敏感性不足的菌株。而且，红霉素 A 对革兰氏阴性菌仅具有微弱的活性。因此，

仍然需要发现具有增强的抗菌活性、更少产生抗性的可能性、具有所需的抗革兰氏阴性菌活性或对目的微生物具有出乎意料地选择性的新的红霉素衍生物。从而，许多研究人员制备了红霉素的化学衍生物，以期获得具有改进或提高的抗菌活性的类似物。

美国专利 5,444,051 公开 6-O-取代的-3-氧代红霉素 A 衍生物，其中所述取代基选自烷基、-CONH₂、-CONHC(O)烷基和-CONHSO₂烷基。PCT 申请 WO 97/10251 (1997 年 3 月 20 日公开)公开 6-O-甲基 3-脱克拉定糖红霉素衍生物。

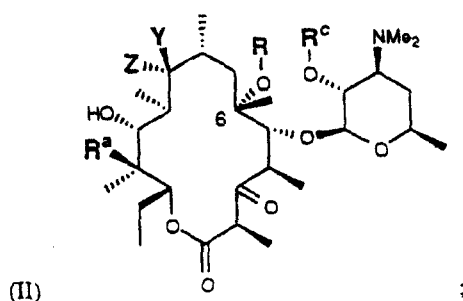
欧洲专利申请 596802 (1994 年 5 月 11 日公开)公开双环 6-O-甲基-3-氧代红霉素 A 衍生物。

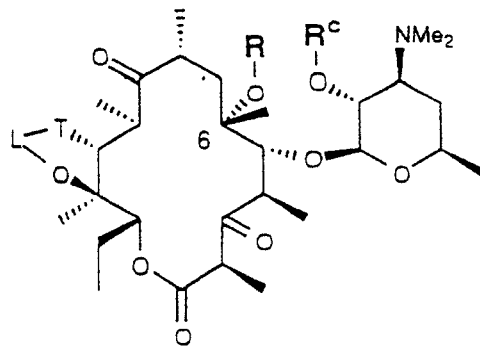
PCT 申请 WO 92/09614 (1992 年 6 月 11 日公开)公开三环 6-O-甲基红霉素 A 衍生物。

发明内容

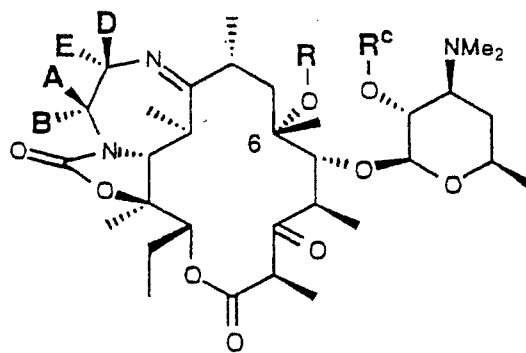
本发明提供相对于红霉素 A 和 6-O-甲基红霉素 A 具有增加的酸稳定性、对革兰氏阴性菌和大环内酯抗性的革兰氏阳性菌具有增强的活性的一类新的 6-O-取代的红霉素衍生物。

在一个实施方案中，本发明提供选自下列的化合物或其药学上可接受的盐、酯或其前体药物：

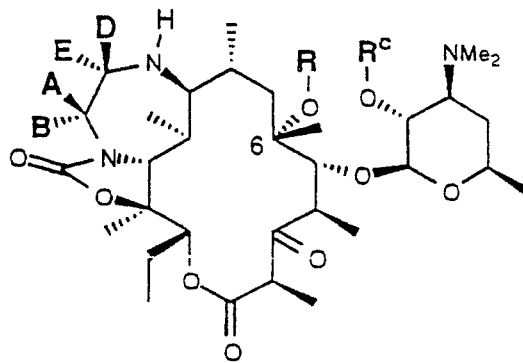




(III)

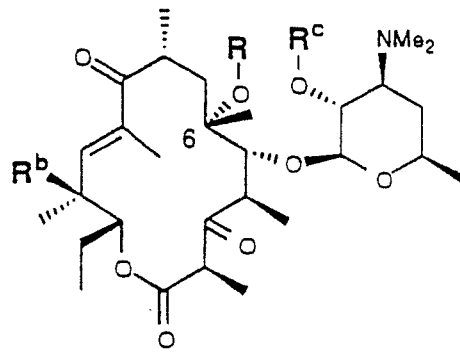


(IV)



(IV-A)

和



(V)

其中

Y 和 Z 一起定义为基团 X，

其中

X 选自：

(1) =O

(2) =N-OH,

(3) =N-O-R¹，其中 R¹ 选自：

(a) 未取代的 C₁-C₁₂-烷基，

(b) 由芳基取代的 C₁-C₁₂-烷基，

(c) 由取代的芳基取代的 C₁-C₁₂-烷基，

(d) 由杂芳基取代的 C₁-C₁₂-烷基，

(e) 由取代的杂芳基取代的 C₁-C₁₂-烷基，

(f) C₃-C₁₂-环烷基，和

(g) -Si-(R²)(R³)(R⁴)，其中 R²、R³和 R⁴各自独立选自 C₁-C₁₂-烷基和芳基；

和

(4) =N-O-C(R⁵)(R⁶)-O-R¹，其中 R¹与前述定义相同，R⁵和 R⁶各自独立选自：

(a) 氢，

(b) 未取代的 C₁-C₁₂烷基，

(c) 由芳基取代的 C₁-C₁₂烷基，

(d) 由取代的芳基取代的 C₁-C₁₂烷基，

(e) 由杂芳基取代的 C₁-C₁₂烷基，

和

(f) 由取代的杂芳基取代的 C₁-C₁₂烷基，

或

R⁵和 R⁶与它们所连接的原子一起形成 C₃-C₁₂-环烷基环；

或

Y 和 Z 之一为氢, 另一个选自:

- (1) 氢,
- (2) 羟基,
- (3) 保护的羟基,

和

(4) NR^7R^8 , 其中 R^7 和 R^8 独立选自氢和 C_1-C_6 -烷基, 或 R^7 和 R^8 与它们所连接的氮原子一起形成 3 - 7 元环, 当所述环为 5 - 7 元环时, 可任选含有选自下列的杂官能度: $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(C_1-C_6-烷基)-$ 、 $-N(芳基)-$ 、 $-N(芳基-C_1-C_6-烷基)-$ 、 $-N(取代的芳基-C_1-C_6-烷基)-$ 、 $-N(杂芳基)-$ 、 $-N(杂芳基-C_1-C_6-烷基)-$ 、 $-N(取代的杂芳基-C_1-C_6-烷基)-$ 和 $-S-$ 或 $-S(O)_n-$, 其中 n 为 1 或 2,

R^a 为氢或羟基;

R^b 选自羟基、 $-O-C(O)-NH_2$ 和 $-O-C(O)-$ 咪唑基;

R^c 为氢或羟基保护基;

L 为亚甲基或羰基, 前提为当 L 为亚甲基时, T 为 $-O-$,

T 选自 $-O-$ 、 $-NH-$ 和 $-N(W-R^d)-$, 其中

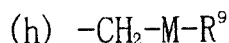
W 不存在或选自 $-O-$ 、 $-NH-CO-$ 、 $-N=CH-$ 和 $-NH-$;

和

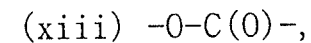
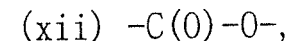
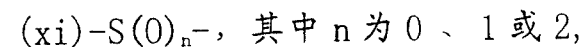
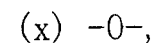
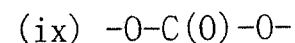
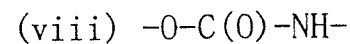
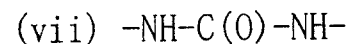
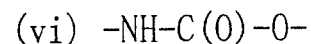
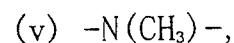
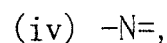
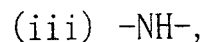
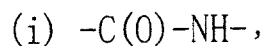
R^d 选自:

- (1) 氢,
- (2) 任选被一个或多个选自下列的取代基取代的 C_1-C_6 -烷基:
 - (a) 芳基,
 - (b) 取代的芳基,
 - (c) 杂芳基,
 - (d) 取代的杂芳基,
 - (e) 羟基,
 - (f) C_1-C_6 -烷氧基,
 - (g) NR^7R^8 , 其中 R^7 和 R^8 与前述定义相同,

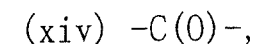
和



其中 M 选自：



和



和

R^9 选自：

(i) C_1-C_6 -烷基, 任选被选自下列的取代基取代：

(aa) 芳基,

(bb) 取代的芳基,

(cc) 杂芳基, 和

(dd) 取代的杂芳基,

(ii) 芳基,

(iii) 取代的芳基,

(iv) 杂芳基,

(v) 取代的杂芳基

和

(vi) 杂环烷基,

(3) C₃-C₇-环烷基,

(4) 芳基,

(5) 取代的芳基,

(6) 杂芳基,

和

(7) 取代的杂芳基;

R 选自:

(1) 被选自下列的部分取代的甲基:

(a) CN,

(b) F,

(c) -CO₂R¹⁰, 其中 R¹⁰ 为 C₁-C₃-烷基或芳基取代的 C₁-C₃-烷基, 或杂芳基取代的 C₁-C₃-烷基,

(d) S(O)_nR¹⁰, 其中 n 为 0、1 或 2, R¹⁰ 与前述定义相同,

(e) NHC(O)R¹⁰, 其中 R¹⁰ 与前述定义相同,

(f) NHC(O)NR¹¹R¹², 其中 R¹¹ 和 R¹² 独立选自氢, C₁-C₃-烷基, 由芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基取代的 C₁-C₃-烷基,

(g) 芳基,

(h) 取代的芳基,

(i) 杂芳基,

和

(j) 取代的杂芳基,

(2) C₂-C₁₀-烷基,

(3) 由一个或多个选自下列的取代基取代的 C₂-C₁₀-烷基:

(a) 卤素,

(b) 羟基,

- (c) C_1-C_3 -烷氧基,
- (d) C_1-C_3 -烷氧基- C_1-C_3 -烷氧基,
- (e) 氧代,
- (f) $-N_3$,
- (g) $-CHO$,
- (h) $O-SO_2$ - (取代的 C_1-C_6 -烷基),
- (i) $-NR^{13}R^{14}$, 其中 R^{13} 和 R^{14} 选自:
 - (i) 氢,
 - (ii) C_1-C_{12} -烷基,
 - (iii) 取代的 C_1-C_{12} -烷基,
 - (iv) C_1-C_{12} -链烯基,
 - (v) 取代的 C_1-C_{12} -链烯基,
 - (vi) C_1-C_{12} -链炔基,
 - (vii) 取代的 C_1-C_{12} -链炔基,
 - (viii) 芳基,
 - (ix) C_3-C_8 -环烷基,
 - (x) 取代的 C_3-C_8 -环烷基,
 - (xi) 取代的芳基,
 - (xii) 杂环烷基,
 - (xiii) 取代的杂环烷基,
 - (xiv) 由芳基取代的 C_1-C_{12} -烷基,
 - (xv) 由取代的芳基取代的 C_1-C_{12} -烷基,
 - (xvi) 由杂环烷基取代的 C_1-C_{12} -烷基,
 - (xvii) 由取代的杂环烷基取代的 C_1-C_{12} -烷基,
 - (xviii) 由 C_3-C_8 -环烷基取代的 C_1-C_{12} -烷基,
 - (xix) 由取代的 C_3-C_8 -环烷基取代的 C_1-C_{12} -烷基,
 - (xx) 杂芳基,
 - (xxi) 取代的杂芳基,

(xxii) 由杂芳基取代的 C_1-C_{12} -烷基,

和

(xxiii) 由取代的杂芳基取代的 C_1-C_{12} -烷基,

或

R^{13} 和 R^{14} 与它们所连接的原子一起形成 3 - 10 元杂环烷基环, 该环可被一个或多个独立选自下列的取代基取代:

(i) 卤素,

(ii) 羟基,

(iii) C_1-C_3 -烷氧基,

(iv) C_1-C_3 -烷氧基- C_1-C_3 -烷氧基,

(v) 氧代,

(vi) C_1-C_3 -烷基,

(vii) 卤代- C_1-C_3 -烷基,

和

(vii) C_1-C_3 -烷氧基- C_1-C_3 -烷基,

(j) $-CO_2R^{10}$, 其中 R^{10} 与前述定义相同,

(k) $-C(O)NR^{11}R^{12}$, 其中 R^{11} 和 R^{12} 与前述定义相同,

(l) $=N-O-R^{10}$, 其中 R^{10} 前述定义相同,

(m) $-C\equiv N$,

(n) $O-S(O)_nR^{10}$, 其中 n 为 0、1 或 2, R^{10} 前述定义相同,

(o) 芳基,

(p) 取代的芳基,

(q) 杂芳基,

(r) 取代的杂芳基,

(s) C_3-C_8 -环烷基,

(t) 取代的 C_3-C_8 -环烷基,

(u) 由杂芳基取代的 C_1-C_{12} -烷基,

(v) 杂环烷基,

- (w) 取代的杂环烷基,
- (x) NHC(O)R^{10} , 其中 R^{10} 与前述定义相同,
- (y) $\text{NHC(O)NR}^{11}\text{R}^{12}$, 其中 R^{11} 和 R^{12} 与前述定义相同,
- (z) $=\text{N-NR}^{13}\text{R}^{14}$, 其中 R^{13} 和 R^{14} 与前述定义相同,
- (aa) $=\text{N-R}^9$, 其中 R^9 与前述定义相同,
- (bb) $=\text{N-NHC(O)R}^{10}$, 其中 R^{10} 与前述定义相同,

和

- (cc) $=\text{N-NHC(O)NR}^{11}\text{R}^{12}$, 其中 R^{11} 和 R^{12} 与前述定义相同,

(4) 由选自下列的部分取代的 C_3 -链烯基:

- (a) 卤素,
- (b) $-\text{CHO}$,
- (c) $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$, 其中 R^{10} 与前述定义相同,
- (d) $-\text{C(O)R}^9$, 其中 R^9 与前述定义相同,
- (e) $-\text{C(O)NR}^{11}\text{R}^{12}$, 其中 R^{11} 和 R^{12} 与前述定义相同,
- (f) $-\text{C}\equiv\text{N}$,
- (g) 芳基,
- (h) 取代的芳基,
- (i) 杂芳基,
- (j) 取代的杂芳基,
- (k) C_3 - C_7 -环烷基,

和

- (l) 由杂芳基取代的 C_1 - C_{12} -烷基,
- (5) C_4 - C_{10} -链烯基,
- (6) 由一个或多个选自下列的取代基 C_4 - C_{10} -链烯基:

- (a) 卤素,
- (b) C_1 - C_3 -烷氧基,
- (c) 氧代,
- (d) $-\text{CHO}$,

- (e) $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$, 其中 R^{10} 与前述定义相同,
 - (f) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, 其中 R^{11} 和 R^{12} 与前述定义相同,
 - (g) $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, 其中 R^{13} 和 R^{14} 与前述定义相同,
 - (h) $=\text{N}-\text{O}-\text{R}^{10}$, 其中 R^{10} 与前述定义相同,
 - (i) $\text{C}\equiv\text{N}$,
 - (j) $\text{O}-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{10}$, 其中 n 为 0、1 或 2, R^{10} 与前述定义相同,
 - (k) 芳基,
 - (l) 取代的芳基,
 - (m) 杂芳基,
 - (n) 取代的杂芳基,
 - (o) C_3-C_7 -环烷基,
 - (p) 由杂芳基取代的 C_1-C_{12} -烷基,
 - (q) $\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{10}$, 其中 R^{10} 与前述定义相同,
 - (r) $\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, 其中 R^{11} 和 R^{12} 与前述定义相同,
 - (s) $=\text{N}-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, 其中 R^{13} 和 R^{14} 与前述定义相同,
 - (t) $=\text{N}-\text{R}^9$, 其中 R^9 与前述定义相同,
 - (u) $=\text{N}-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{10}$, 其中 R^{10} 与前述定义相同,
- 和
- (v) $=\text{N}-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, 其中 R^{11} 和 R^{12} 与前述定义相同,
- (7) C_3-C_{10} 链炔基;
- 和
- (8) 由一个或多个选自下列的取代基取代的 C_3-C_{10} 链炔基:
 - (a) 三烷基硅烷基,
 - (b) 芳基,
 - (c) 取代的芳基,
 - (d) 杂芳基,
- 和
- (e) 取代的杂芳基;

和

A、B、D和E独立选自下列基因,前提为A、B、D和E中至少两个为氢:

- (a) 氢;
- (b) C_1-C_6 -烷基, 任选被一个或多个选自下列的取代基取代:
 - (i) 芳基;
 - (ii) 取代的芳基;
 - (iii) 杂芳基;
 - (iv) 取代的杂芳基;
 - (v) 杂环烷基;
 - (vi) 羟基;
 - (vii) C_1-C_6 -烷氧基;
 - (viii) 包括Br、Cl、F或I的卤素; 和
 - (ix) NR^7R^8 , 其中 R^7 和 R^8 与前述定义相同;
- (c) C_3-C_7 -环烷基;
- (d) 芳基;
- (e) 取代的芳基;
- (f) 杂芳基;
- (g) 取代的杂芳基;
- (h) 杂环烷基; 和
- (i) 选自由 $-M-R^9$ 进一步取代的以上选择(b)的基团, 其中M和 R^9 与前述定义相同;

或

包括AB、AD、AE、BD、BE或DE的任何一对取代基与它们所连接的原子一起形成任选含有选自下列的一个杂官能度的3-7元环: -O-、-NH-、-N(C_1-C_6 -烷基)-、-N(芳基- C_1-C_6 -烷基)-、-N(取代的芳基- C_1-C_6 -烷基)-、-N(杂芳基- C_1-C_6 -烷基)-、-N(取代的杂芳基- C_1-C_6 -烷基)-、-S-或 $-S(O)_n-$ (其中n为1或2)、 $-C(O)-NH-$ 、 $-C(O)-NR^{12}$ (其中

R^{12} 与前述定义相同)、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{NR}^{12}-\text{C}(\text{O})-$ (其中 R^{12} 与前述定义相同)和 $-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}-$ 。

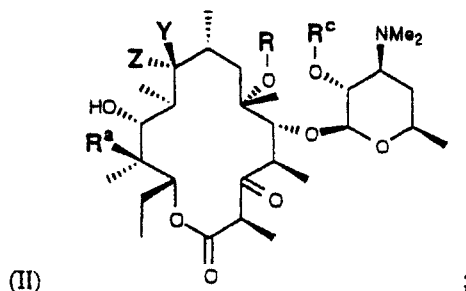
本发明也提供药用组合物，它包括治疗有效量的上述定义的化合物和药学上可接受的载体。

本发明还涉及治疗需要此治疗的宿主哺乳动物细菌感染的方法，该方法包括给予需要此治疗的哺乳动物治疗有效量的上述定义的化合物。

本发明的另一方面提供制备上述式(II)、(III)、(IV)、(IV-A)和(V)的 6-O-取代的大环内酯衍生物的方法。

具体实施方式

本发明的一个实施方案为具有式 II 的化合物：

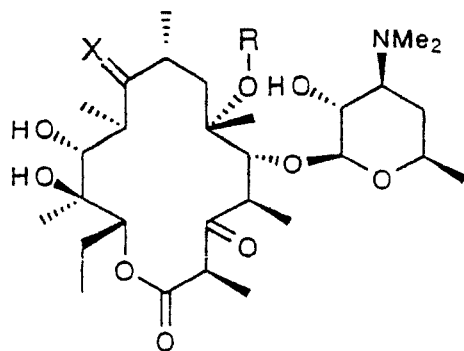


其中 X、Y、R、 R^a 和 R^c 与前述定义相同。

式(II)的代表性化合物为其中 R^a 为 OH， R^c 为苯甲酰基，R 为烯丙基的式(II)化合物。

本发明式 II 化合物优选的实施方案为其中 R^a 为羟基， R^c 为氢的化合物。

本发明式 II 化合物更优选的实施方案为具有式 VIII 的化合物：



VIII

其中 X 为 O 或 NOH，R 与前述定义相同。

该实施方案的代表性化合物包括(但不限于)下列化合物：

- 式(VIII)化合物：X 为 O，R 为烯丙基；
 式(VIII)化合物：X 为 NOH，R 为烯丙基；
 式(VIII)化合物：X 为 O，R 为丙基；
 式(VIII)化合物：X 为 O，R 为 $-\text{CH}_2\text{CHO}$ ；
 式(VIII)化合物：X 为 O，R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{NOH}$ ；
 式(VIII)化合物：X 为 NOH，R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{NOH}$ ；
 式(VIII)化合物：X 为 O，R 为 $-\text{CH}_2\text{CN}$ ；
 式(VIII)化合物：X 为 O，R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ ；
 式(VIII)化合物：X 为 O，R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2$ -苯基；
 式(VIII)化合物：X 为 O，R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2$ -苯基；
 式(VIII)化合物：X 为 O，R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}(\text{CO}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2$ -苯基；
 式(VIII)化合物：X 为 O，R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2$ -(4-吡啶基)；
 式(VIII)化合物：X 为 O，R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2$ -(4-喹啉基)；
 式(VIII)化合物：X 为 O，R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -苯基；
 式(VIII)化合物：X 为 O，R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -苯基；
 式(VIII)化合物：X 为 O，R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(4-甲氧基苯基)；
 式(VIII)化合物：X 为 O，R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(4-氯代苯基)；
 式(VIII)化合物：X 为 O，R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(3-喹啉基)；
 式(VIII)化合物：X 为 O，R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ；
 式(VIII)化合物：X 为 O，R 为 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ；
 式(VIII)化合物：X 为 O，R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ ；

- 式(VIII)化合物：X为O，R为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{OH}$ ；
- 式(VIII)化合物：X为O，R为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ；
- 式(VIII)化合物：X为O，R为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2(1\text{-吗啉基})$ ；
- 式(VIII)化合物：X为O，R为 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ；
- 式(VIII)化合物：X为O，R为 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ ；
- 式(VIII)化合物：X为O，R为 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ ；
- 式(VIII)化合物：X为O，R为 $-\text{CH}_2\text{F}$ ；
- 式(VIII)化合物：X为O，R为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ；
- 式(VIII)化合物：X为O，R为 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ；
- 式(VIII)化合物：X为O，R为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ；
- 式(VIII)化合物：X为O，R为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$ ；
- 式(VIII)化合物：X为O，R为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ；
- 式(VIII)化合物：X为O，R为 $-\text{CH}_2\text{SCH}_3$ ；
- 式(VIII)化合物：X为O，R为-环丙基；
- 式(VIII)化合物：X为O，R为 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ；
- 式(VIII)化合物：X为O，R为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ ；
- 式(VIII)化合物：X为O，R为 $-\text{CH}_2\text{-环丙基}$ ；
- 式(VIII)化合物：X为O，R为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHO}$ ；
- 式(VIII)化合物：X为O，R为 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ；
- 式(VIII)化合物：X为O，R为 $-\text{CH}_2\text{-(4-硝基苯基)}$ ；
- 式(VIII)化合物：X为O，R为 $-\text{CH}_2\text{-(4-氯代苯基)}$ ；
- 式(VIII)化合物：X为O，R为 $-\text{CH}_2\text{-(4-甲氧基苯基)}$ ；
- 式(VIII)化合物：X为O，R为 $-\text{CH}_2\text{-(4-氰基苯基)}$ ；
- 式(VIII)化合物：X为O，R为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHC}(\text{O})\text{OCH}_3$ ；
- 式(VIII)化合物：X为O，R为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHC}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ；
- 式(VIII)化合物：X为O，R为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$ ；
- 式(VIII)化合物：X为O，R为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_3$ ；
- 式(VIII)化合物：X为O，R为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ；

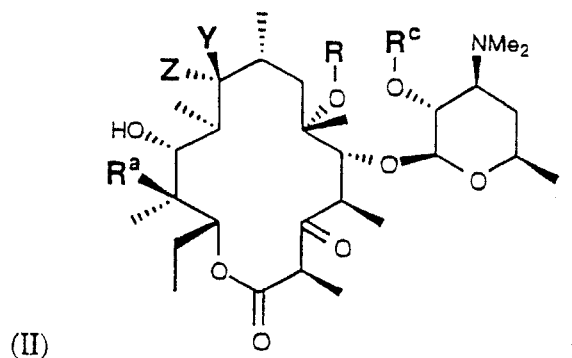
- 式(VIII)化合物: X为0, R为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHSO}_2$ -苯基;
- 式(VIII)化合物: X为0, R为 $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$;
- 式(VIII)化合物: X为0, R为 $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$;
- 式(VIII)化合物: X为0, R为 $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_3$;
- 式(VIII)化合物: X为0, R为 $-\text{CH}_2$ -(2-吡啶基);
- 式(VIII)化合物: X为0, R为 $-\text{CH}_2$ -(3-吡啶基);
- 式(VIII)化合物: X为0, R为 $-\text{CH}_2$ -(4-吡啶基);
- 式(VIII)化合物: X为0, R为 $-\text{CH}_2$ -(4-喹啉基);
- 式(VIII)化合物: X为0, R为 $-\text{CH}_2\text{-NO}_2$;
- 式(VIII)化合物: X为0, R为 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$;
- 式(VIII)化合物: X为0, R为 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ -苯基;
- 式(VIII)化合物: X为0, R为 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$;
- 式(VIII)化合物: X为0, R为 $-\text{CH}_2\text{Cl}$;
- 式(VIII)化合物: X为0, R为 $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2$ -苯基;
- 式(VIII)化合物: X为0, R为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHBr}$;
- 式(VIII)化合物: X为0, R为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(4-喹啉基);
- 式(VIII)化合物: X为0, R为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -(4-喹啉基);
- 式(VIII)化合物: X为0, R为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(5-喹啉基);
- 式(VIII)化合物: X为0, R为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -(5-喹啉基);
- 式(VIII)化合物: X为0, R为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(4-苯并噁唑基);
- 式(VIII)化合物: X为0, R为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(7-苯并咪唑基);
- 式(VIII)化合物: X为0, R为 $-\text{CH}_2$ -(3-碘代苯基);
- 式(VIII)化合物: X为0, R为 $-\text{CH}_2$ -(2-萘基);
- 式(VIII)化合物: X为0, R为 $-\text{CH}_2\text{-CH}=\text{CH}$ -(4-氟代苯基); 和
- 式(VIII)化合物: X为0, R为 $-\text{CH}_2\text{-CH}(\text{OH})\text{-CN}$ 。

优选的式VIII化合物选自:

- 式(VIII)化合物: X为0, R为烯丙基;
- 式(VIII)化合物: X为0, R为 $-\text{CH}_2\text{-CH}=\text{CH}$ -苯基; 和

式(VIII)化合物：X为O，R为 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ (3-喹啉基)。

本发明的一个实施方案为制备下式的6-O-取代的大环内酯化合物的方法：

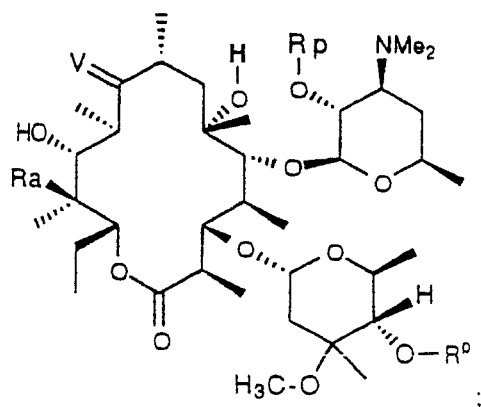


其中

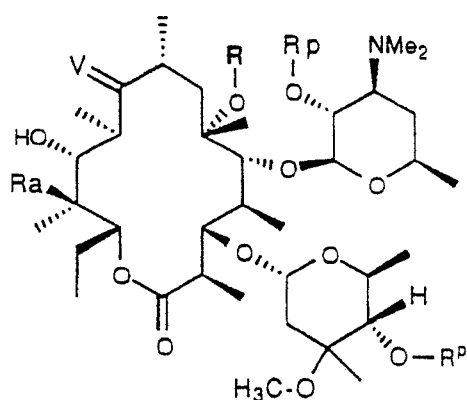
Y、Z、R^a、R^c和R与前述定义相同，

该方法包括：

(a) 在非质子传递溶剂中用碱处理下式的化合物：

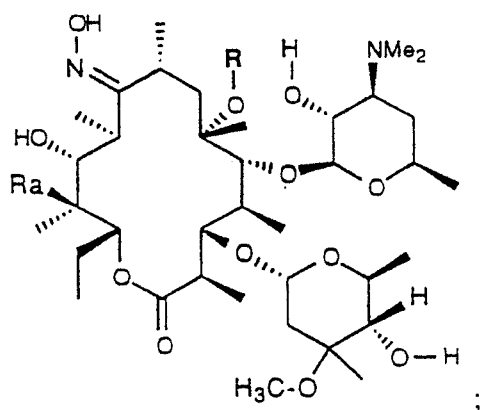


其中R^p为羟基保护基，V为 $=\text{N}-\text{O}-\text{R}^1$ 或 $=\text{N}-\text{O}-\text{C}(\text{R}^5)(\text{R}^6)-\text{O}-\text{R}^1$ ，其中R¹、R⁹和R¹⁰与前述定义相同，接着用烷基化剂处理得到下式的化合物：



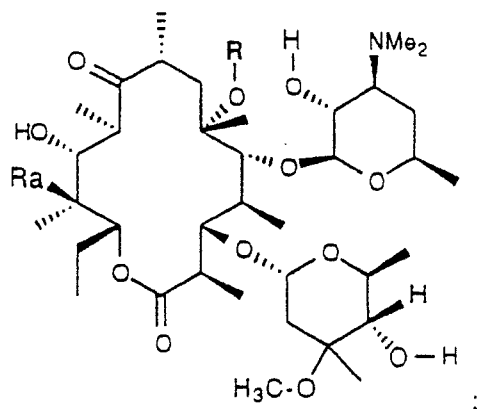
其中 R^a 和 R^p 与前述定义相同， V 为 $=N-O-R^1$ 或 $=N-O-C(R^5)(R^6)-O-R^1$ ，其中 R^1 、 R^5 和 R^6 与前述定义相同， R 为由相应的烷基化剂衍生的“烷基”；

(b) 使 2'-和 4''-羟基去保护得到下式的化合物：

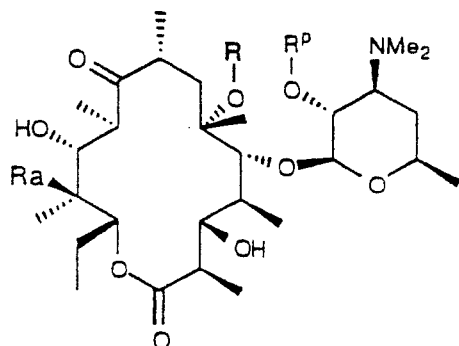


其中 R^a 与前述定义相同， R 为由相应的烷基化剂衍生的“烷基”；

(c) 在酸存在下，在适当的溶剂中进行去脞化得到具有下式的所需的中间体：



(d) 通过用酸水解去除克拉定糖部分，并用羟基保护试剂处理保护 2' 羟基得到具有下式的 3-羟基红霉素：



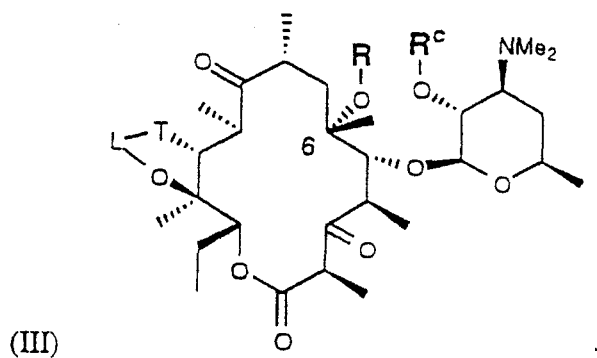
；和

(e) 氧化 3-羟基，任选对 2'-羟基去保护并分离所需化合物。

在上述方法的优选的实施方案中，在步骤(a)中所述碱选自：氢氧化钾、氢氧化铯、四烷基氢氧化铵、氢氧化钠、氯化钾、异丙醇钾、叔丁醇钾和异丁醇钾，所述烷基化剂选自烯丙基溴、炔丙基溴、苄基溴、2-氟代乙基溴、4-硝基苄基溴、4-氯代苄基溴、4-甲氧基苄基溴、 α -溴代-对苄基氟、肉桂酰溴、4-溴代丁烯酸甲酯、丁烯基溴、1-溴代-2-戊烯、3-溴代-1-丙烯基苯基砷、3-溴代-1-三甲基硅烷基-1-丙炔、3-溴代-2-辛炔、1-溴代-2-丁炔、2-吡啶甲基氯、3-吡啶甲基氯、4-吡啶甲基氯、4-溴代甲基喹啉、溴代乙腈、3-氯-1,2-环氧丙烷、溴代氟代甲烷、溴代硝基甲烷、溴代乙酸甲酯、甲氧基甲基氯、溴代乙酰胺、2-溴代苯乙酮、1-溴代-2-丁酮、溴代氯代甲烷、溴代甲基苯基砷、1,3-二溴代-1-丙烷、0-甲苯磺酸烯丙酯、3-苯基丙基-0-三氟甲磺酸酯和正丁基-0-甲磺酸酯，所述反应于约-15℃至约50℃温度下进行0.5小时至10天；在步骤(b)中去保护在水和乙腈中用乙酸完成；且在步骤(c)中去脞化剂为选自下列的无机硫氧化物：亚硫酸氢钠、焦硫酸钠、硫代硫酸钠、硫酸钠、亚硫酸钠、亚硫酸氢钠、焦亚硫酸钠、连二硫酸钠、硫代硫酸钾和焦亚硫酸钾，或在酸存在下选自亚硝酸钠和亚硝酸钾的无机亚硝酸盐，所述溶剂选自水、甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、三甲基硅烷醇或它们一种或多种的混合物；

在步骤(d)中羟基保护剂选自三烷基硅烷卤、酰基酸酐或酰卤；在步骤(e)中，氧化剂选自N-氯代琥珀酰亚胺-二甲硫和碳二亚胺-二甲基亚砷，并且任选的去保护在搅拌下于甲醇中进行。

本发明的另一个实施方案为具有式 III 的化合物：



其中 R、R^c、L 和 T 与前述相同。

优选的式 III 化合物为选自下列的化合物：

式(III)的化合物：R^c为乙酰基，L为CO，T为NH，R为-CH₂CH=CH₂；

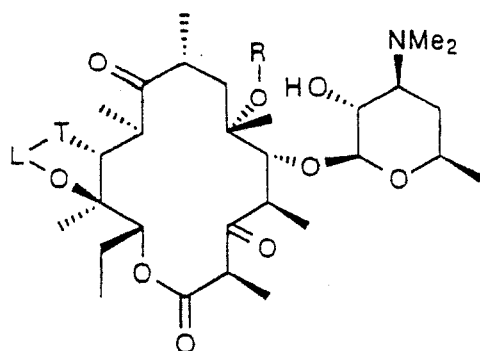
式(III)的化合物：R^c为乙酰基，L为CO，T为NH，R为-CH₂CH=CH-(3-喹啉基)；

式(III)的化合物：R^c为苯甲酰基，L为CO，T为NH，R为-CH₂CH=CH-(3-喹啉基)；

式(III)的化合物：R^c为丙酰基，L为CO，T为NH，R为-CH₂CH=CH-(3-喹啉基)；和

式(III)的化合物：R^c为乙基琥珀酰基，L为CO，T为NH，R为-CH₂CH=CH-(3-喹啉基)。

本发明式 III 化合物的更优选的实施方案为具有式 IX 的化合物：



(IX)

其中 L、T 和 R 与以上定义相同。

该实施方案的代表性化合物包括(但不限于):

式(IX)的化合物: L 为 CO, T 为 O, R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$;

式(IX)的化合物: L 为 CO, T 为 O, R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -苯基;

式(IX)的化合物: L 为 CO, T 为 O, R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -苯基;

式(IX)的化合物: L 为 CO, T 为 O, R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(4-氯代苯基);

式(IX)的化合物: L 为 CO, T 为 O, R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(3-喹啉基);

式(IX)的化合物: L 为 CO, T 为 O, R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$;

式(IX)的化合物: L 为 CO, T 为 O, R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$;

式(IX)的化合物: L 为 CO, T 为 O, R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{NOH}$;

式(IX)的化合物: L 为 CO, T 为 O, R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$;

式(IX)的化合物: L 为 CO, T 为 O, R 为 $-\text{CH}_2\text{F}$;

式(IX)的化合物: L 为 CO, T 为 O, R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ -苯基;

式(IX)的化合物: L 为 CO, T 为 O, R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ -(4-吡啶基);

式(IX)的化合物: L 为 CO, T 为 O, R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ -(4-喹啉基);

式(IX)的化合物: L 为 CO, T 为 O, R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CN}$;

式(IX)的化合物: L 为 CO, T 为 O, R 为 $-\text{CH}(\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3)\text{CH}_2$ -苯基;

式(IX)的化合物: L 为 CO, T 为 O, R 为 $-\text{CH}_2\text{CN}$;

式(IX)的化合物: L 为 CO, T 为 O, R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(4-甲氧

基苯基);

式(IX)的化合物: L为CO, T为O, R为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ (4-氟代苯基);

式(IX)的化合物: L为CO, T为O, R为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ (8-喹啉基);

式(IX)的化合物: L为CO, T为O, R为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2-$ 苯基;

式(IX)的化合物: L为CO, T为O, R为 $-\text{CH}_2-$ 苯基;

式(IX)的化合物: L为CO, T为O, R为 $-\text{CH}_2-$ (4-吡啶基);

式(IX)的化合物: L为CO, T为O, R为 $-\text{CH}_2-$ (4-喹啉基);

式(IX)的化合物: L为CO, T为O, R为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ (4-吡啶基);

式(IX)的化合物: L为CO, T为O, R为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ (4-吡啶基);

式(IX)的化合物: L为CO, T为O, R为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ (4-喹啉基);

式(IX)的化合物: L为CO, T为O, R为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ (4-喹啉基);

式(IX)的化合物: L为CO, T为O, R为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ (5-喹啉基);

式(IX)的化合物: L为CO, T为O, R为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ (5-喹啉基);

式(IX)的化合物: L为CO, T为O, R为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ (4-苯并噁唑基);

式(IX)的化合物: L为CO, T为O, R为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ (4-苯并咪唑基);

式(IX)的化合物: L为CO, T为NH, R为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$;

式(IX)的化合物: L为CO, T为NH, R为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ 苯基;

式(IX)的化合物: L为CO, T为NH, R为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ (3-喹啉

基);

式(IX)的化合物: L为CO, T为NH, R为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$;

式(IX)的化合物: L为CO, T为NH, R为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$;

式(IX)的化合物: L为CO, T为NH, R为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{NOH}$;

式(IX)的化合物: L为CO, T为NH, R为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$;

式(IX)的化合物: L为CO, T为NH, R为 $-\text{CH}_2\text{F}$;

式(IX)的化合物: L为CO, T为NH, R为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ -苯基;

式(IX)的化合物: L为CO, T为NH, R为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ -(4-吡啶基);

式(IX)的化合物: L为CO, T为NH, R为 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CN}$;

式(IX)的化合物: L为CO, T为NH, R为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ -(4-喹啉基);

式(IX)的化合物: L为CO, T为NH, R为 $-\text{CH}(\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3)\text{CH}_2$ -苯基;

式(IX)的化合物: L为CO, T为NH, R为 $-\text{CH}_2\text{CN}$;

式(IX)的化合物: L为CO, T为NH, R为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(4-氯代苯基);

式(IX)的化合物: L为CO, T为NH, R为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(4-氟代苯基);

式(IX)的化合物: L为CO, T为NH, R为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -(4-甲氧基苯基);

式(IX)的化合物: L为CO, T为NH, R为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(4-甲氧基苯基);

式(IX)的化合物: L为CO, T为NH, R为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(3-氯代-6-喹啉基);

式(IX)的化合物: L为CO, T为NH, R为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2$ -(2-氯代苯基);

式(IX)的化合物: L为CO, T为NH, R为 $-\text{CH}_2$ -苯基;

式(IX)的化合物: L为CO, T为NH, R为 $-\text{CH}_2$ -(4-吡啶基);

式(IX)的化合物: L为CO, T为NH, R为 $-\text{CH}_2$ -(4-喹啉基);

式(IX)的化合物: L为CO, T为NH, R为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ (4-吡啶基);

式(IX)的化合物: L为CO, T为NH, R为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ (4-吡啶基);

式(IX)的化合物: L为CO, T为NH, R为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ (3-氟代-6-喹啉基);

式(IX)的化合物: L为CO, T为NH, R为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ (4-喹啉基);

式(IX)的化合物: L为CO, T为NH, R为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ (3-氟基-6-喹啉基);

式(IX)的化合物: L为CO, T为NH, R为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ (5-喹啉基);

式(IX)化合物: L为CO, T为NH, R为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ (4-苯并噁唑基);

式(IX)化合物: L为CO, T为NH, R为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ (4-苯并咪唑基);

式(IX)的化合物: L为CO, T为NH, R为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ (3-甲氧基-6-喹啉基);

式(IX)的化合物: L为CO, T为NH, R为 $-\text{CH}_2-$ (2-萘基);

式(IX)的化合物: L为CO, T为N(CH₃), R为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$;

式(IX)的化合物: L为CO, T为N(CH₃), R为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ (3-喹啉基);

式(IX)的化合物: L为CO, T为N(CH₂CH₂N(CH₃)₂), R为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$;

式(IX)的化合物: L为CO, T为N(CH₂CH₂N(CH₃)₂), R为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ (3-喹啉基);

式(IX)的化合物: L为CO, T为N(CH₂CH=CH₂), R为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$;

式(IX)的化合物：L为CO，T为N(CH₂CH=C-(3-喹啉基)，R为-CH₂CH=CH-(3-喹啉基)；

式(IX)的化合物：L为CO，T为NH，R为-CH₂CH=CH-(3-吡啶基)；

式(IX)的化合物：L为CO，T为NH，R为-CH₂CH=CH-(2-萘基)；

式(IX)的化合物：L为CO，T为NH，R为-CH₂CH=CH-(4-异喹啉基)；

式(IX)的化合物：L为CO，T为NH，R为-CH₂CH=CH-(3,4-亚甲二氧基苯基)；

式(IX)的化合物：L为CO，T为NH，R为-CH₂CH=CH-(8-喹啉基)；

式(IX)的化合物：L为CO，T为NH，R为-CH₂CH=CH-(5-吲哚基)；

式(IX)的化合物：L为CO，T为NH，R为-CH₂CH=CH-(6-氯代-3-喹啉基)；

式(IX)的化合物：L为CO，T为NH，R为-CH₂CH=CH-(3,4-亚乙二氧基苯基)；

式(IX)的化合物：L为CO，T为NH，R为-CH₂CH=CH-(3-硝基苯基)；

式(IX)的化合物：L为CO，T为NH，R为-CH₂CH=CH-(6-喹啉基)；

式(IX)的化合物：L为CO，T为NH，R为-CH₂CH=CH-(6-硝基喹啉基)；

式(IX)的化合物：L为CO，T为NH，R为-CH₂CH=CH-(5-喹啉基)；

式(IX)的化合物：L为CO，T为NH，R为-CH₂CH=CH-(2-甲基-6-喹啉基)；

- 式(III)的化合物：L为CO，T为NH，R^c为乙酰基，R为-CH₂CH=CH-(3-喹啉基)；
- 式(IX)的化合物：L为CO，T为NH，R为-CH₂CH=CH-(5-异喹啉基)；
- 式(IX)的化合物：L为CO，T为NH，R为-CH₂CH=CH-(7-硝基-6-喹啉基)；
- 式(IX)的化合物：L为CO，T为NH，R为-CH₂CH=CH-(6-氨基-3-喹啉基)；
- 式(IX)的化合物：L为CO，T为NH，R为-CH₂CH=CH-(1,8-萘啶-3-基)；
- 式(IX)的化合物：L为CO，T为NH，R为-CH₂CH=CH-(6-(乙酰氨基)-3-喹啉基)；
- 式(IX)的化合物：L为CO，T为NH，R为-CH₂CH=CH-(3-咪唑基)；
- 式(IX)的化合物：L为CO，T为NH，R为-CH₂CH=CH-(5-苯并咪唑基)；
- 式(IX)的化合物：L为CO，T为NH，R为-CH₂CH=CH-(3-羟基-2-(N-(2-甲氧基苯基)酰氨基)-7-萘基)；
- 式(IX)的化合物：L为CO，T为NH，R为-CH₂CH=CH-(6-喹啉基)；
- 式(IX)的化合物：L为CO，T为NH，R为-CH₂CH=CH-(6-羟基-3-喹啉基)；
- 式(IX)的化合物：L为CO，T为NH，R为-CH₂CH=CH-(6-甲氧基-3-喹啉基)；
- 式(IX)的化合物：L为CO，T为NH，R为-CH₂CH=CH-(5-硝基-3-喹啉基)；
- 式(IX)的化合物：L为CO，T为NH，R为-CH₂CH=CH-(8-硝基-3-喹啉基)；

式(IX)的化合物：L为CO，T为NH，R为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ (2-喹啉基)；

式(IX)的化合物：L为CO，T为NH，R为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ (4-喹啉基)；

式(IX)的化合物：L为CO，T为NH，R为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ (4-羧基-3-喹啉基)；

式(IX)的化合物：L为CO，T为NH，R为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ (6-氟代-3-喹啉基)；

式(IX)的化合物：L为CO，T为NH，R为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ (6-甲氧基羰基-3-喹啉基)；

式(IX)的化合物：L为CO，T为NH，R为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ (6-氨基羰基-3-喹啉基)；

式(IX)的化合物：L为CO，T为NH，R为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ (6-氰基-3-喹啉基)；

式(IX)的化合物：L为CO，T为NH，R为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ (3-溴代-6-喹啉基)；

式(IX)的化合物：L为CO，T为NH，R为 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{H}$ ；

式(IX)的化合物：L为CO，T为NH，R为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2$ 苯基；

式(IX)的化合物：L为CO，T为NH，R为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2$ 苯基；

式(IX)的化合物：L为CO，T为NH，R为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ 苯基；

式(IX)的化合物：L为CO，T为NH，R为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ 苯基；

式(IX)的化合物：L为CO，T为NH，R为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ (3-喹啉基)；

式(IX)的化合物：L为CO，T为NH，R为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2-$ (3-喹啉基)；

式(IX)的化合物: L为CO, T为NH, R为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2-$ (6-喹啉基);

式(IX)的化合物: L为CO, T为NH, R为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{NO}$ (苯基);

式(IX)的化合物: L为CO, T为NH, R为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{NOCH}_2$ (苯基);

式(IX)的化合物: L为CO, T为NH, R为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{NOCH}_2$ (4- NO_2 -苯基);

式(IX)的化合物: L为CO, T为NH, R为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{NOCH}_2$ (4-喹啉基);

式(IX)的化合物: L为CO, T为NH, R为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{NOCH}_2$ (2-喹啉基);

式(IX)的化合物: L为CO, T为NH, R为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{NOCH}_2$ (3-喹啉基);

式(IX)的化合物: L为CO, T为NH, R为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{NOCH}_2$ (6-喹啉基);

式(IX)的化合物: L为CO, T为NH, R为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{NOCH}_2$ (1-萘基);

式(IX)的化合物: L为CO, T为NH, R为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{NOCH}_2$ (2-萘基);

式(IX)的化合物: L为CO, T为NH, R为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHOCH}_2$ (苯基);

式(IX)的化合物: L为CO, T为NH, R为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHOCH}_2$ (4- NO_2 -苯基);

式(IX)的化合物: L为CO, T为NH, R为 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$ 苯基;

式(IX)的化合物: L为CO, T为NH, R为 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$ (4-F-苯基);

式(IX)的化合物: L为CO, T为NH, R为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{NNHC}(\text{O})$ 苯基;

式(IX)的化合物：L为CO，T为NH，R为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ (3-喹啉基)；

式(IX)的化合物：L为CO，T为NH，R为 $-\text{CH}_2-$ (2-(3-喹啉基)环丙基)；

式(IX)的化合物：L为CO，T为NH，R为 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$ ；

式(IX)的化合物：L为CO，T为NH，R为 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$ (3-喹啉基)；

式(IX)的化合物：L为CO，T为NH，R为 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$ (6-硝基-3-喹啉基)；

式(IX)的化合物：L为CO，T为NH，R为 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$ 苯基；

式(IX)的化合物：L为CO，T为NH，R为 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$ 萘基；

式(IX)的化合物：L为CO，T为NH，R为 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$ (2-萘基)；

式(IX)的化合物：L为CO，T为NH，R为 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$ (6-甲氧基-2-萘基)；

式(IX)的化合物：L为CO，T为NH，R为 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$ (6-氯代-2-萘基)；

式(IX)的化合物：L为CO，T为NH，R为 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$ (6-喹啉基)；

式(IX)的化合物：L为CO，T为NH，R为 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$ (2-甲基-6-喹啉基)；

式(IX)的化合物：L为CO，T为NH，R为 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$ (5-(N-(2-吡啶基)氨基)羰基)呋喃基)；

式(IX)的化合物：L为CO，T为NH，R为 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$ (1-苯基乙烯基)；

式(IX)的化合物：L为CO，T为NH，R为 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Br}$ ；

式(IX)的化合物：L为CO，T为NH，R为 $-\text{CH}_2-$ (2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)；

式(IX)的化合物: L为CO, T为NH, R为 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})-\text{苯基}$;

式(IX)的化合物: L为CO, T为NH, R为 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$;

式(IX)的化合物: L为CO, T为 NHNH_2 , R为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$;

式(IX)的化合物: L为CO, T为 NHNH_2 , R为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(3-\text{喹啉基})$;

式(IX)的化合物: L为CO, T为 NHNH_2 , R为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(3-\text{喹啉基})$;

式(IX)的化合物: L为CO, T为 NH_2 , R为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-\text{萘基}$;

式(IX)的化合物: L为CO, T为 NH_2 , R为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(3-(2-\text{咪喃基})-6-\text{喹啉基})$;

式(IX)的化合物: L为CO, T为 NH_2 , R为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(8-\text{氯代}-3-\text{喹啉基})$;

式(IX)的化合物: L为CO, T为 NH_2 , R为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(4-\text{氯代}-2-\text{三氟甲基}-6-\text{喹啉基})$;

式(IX)的化合物: L为CO, T为 NH_2 , R为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(9-\text{茱酮}-2-\text{基})$;

式(IX)的化合物: L为CO, T为 NH_2 , R为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(6-\text{苯甲酰基}-2-\text{萘基})$;

式(IX)的化合物: L为CO, T为 NH_2 , R为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(7-\text{甲氧基}-2-\text{萘基})$;

式(IX)的化合物: L为CO, T为 NH_2 , R为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(3-\text{苯基}-6-\text{喹啉基})$;

式(IX)的化合物: L为CO, T为 NH_2 , R为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(3-(2-\text{吡啶基})-6-\text{喹啉基})$;

式(IX)的化合物: L为CO, T为 NH_2 , R为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(3-(2-\text{噻吩基}(\text{thiophenyl}))-6-\text{喹啉基})$;

式(IX)的化合物: L为CO, T为 NH_2 , R为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(4-\text{甲基萘基})$;

式(IX)的化合物：L为CO，T为NH₂，R为-CH₂CH=CH-(6-β-D-吡喃半乳糖基-2-萘基)；

式(IX)的化合物：L为CO，T为NH₂，R为-CH₂CH=CH-(7-喹啉基)；

式(IX)的化合物：L为CO，T为NH₂，R为-CH₂CH=CH-(4-氟代萘基)；

式(IX)的化合物：L为CO，T为NH₂，R为-CH₂CH=CH-(3-联苯基)；

式(IX)的化合物：L为CO，T为NH₂，R为-CH₂CH=CH-(5-硝基萘基)；

式(IX)的化合物：L为CO，T为NH₂，R为-CH₂CH=CH-(4-吡咯基苯基)；

式(IX)的化合物：L为CO，T为NH₂，R为-CH₂CH=CH-(6-甲氧基-2-萘基)；

式(IX)的化合物：L为CO，T为NH₂，R为-CH₂CH=CH-(3,5-二氯苯基)；

式(IX)的化合物：L为CO，T为NH₂，R为-CH₂- (3-碘代苯基)；

式(IX)的化合物：L为CO，T为NH₂，R为-CH₂- (3-(2-呋喃基)苯基)；

式(IX)的化合物：L为CO，T为NH₂，R为-CH₂CH=CH-(6-羟基-2-萘基)；

式(IX)的化合物：L为CO，T为NH₂，R为-CH₂CH=CH-(6-(2-溴代乙氧基)-2-萘基)；

式(IX)的化合物：L为CO，T为NH₂，R为-CH₂CH=CH-(6-(2-四唑基)乙氧基-2-萘基)；

式(IX)的化合物：L为CO，T为NH₂，R为-CH₂CH=CH-萘基；

式(IX)的化合物：L为CO，T为NH，R为-CH₂-C≡C-(2-苯基

乙烯基)；

式(IX)的化合物：L为CO，T为NH₂，R为-CH₂-CH=CH-(5-(3-异噁唑基)-2-噻吩基)；

式(IX)的化合物：L为CO，T为NH，R为-CH₂-CH=CH-(1,3-二甲基-2,4-二氧代-5-嘧啶基)；和

式(IX)的化合物：L为CO，T为NH，R为-CH₂-CH=CH-(5-(2-吡啶基)氨基羰基-2-咪喃基)。

式IX优选的化合物为选自下列的化合物：

式(IX)的化合物：L为CO，T为O，R为-CH₂CH=CH₂；

式(IX)的化合物：L为CO，T为O，R为-CH₂CH=CH-苯基；

式(IX)的化合物：L为CO，T为O，R为-CH₂CH=CH-(3-喹啉基)；

式(IX)化合物：L为CO，T为NH，R为-CH₂CH=CH₂；

式(IX)的化合物：L为CO，T为NH，R为-CH₂CH=CH-苯基；

式(IX)的化合物：L为CO，T为NH，R为-CH₂CH=CH-(3-喹啉基)；

式(IX)的化合物：L为CO，T为N(CH₃)，R为-CH₂CH=CH₂；

式(IX)的化合物：L为CO，T为N(CH₃)，R为-CH₂CH=CH-(3-喹啉基)；

式(IX)的化合物：L为CO，T为N(CH₂CH₂N(CH₃)₂)，R为-CH₂CH=CH₂；

式(IX)的化合物：L为CO，T为N(CH₂CH₂N(CH₃)₂)，R为-CH₂CH=CH-(3-喹啉基)；

式(IX)的化合物：L为CO，T为NH，R为-CH₂CH=CH-(3-吡啶基)；

式(IX)的化合物：L为CO，T为NH，R为-CH₂CH=CH-(2-萘基)；

式(IX)的化合物：L为CO，T为NH，R为-CH₂CH=CH-(4-异喹

啉基)；

式(IX)的化合物：L为CO，T为NH，R为-CH₂CH=CH-(3,4-亚甲二氧基苯基)；

式(IX)的化合物：L为CO，T为NH，R为-CH₂CH=CH-(8-喹啉基)；

式(IX)的化合物：L为CO，T为NH，R为-CH₂CH=CH-(6-喹啉基)；

式(IX)的化合物：L为CO，T为NH，R为-CH₂CH=CH-(6-硝基喹啉基)；

式(IX)的化合物：L为CO，T为NH，R为-CH₂CH=CH-(5-喹啉基)；

式(IX)的化合物：L为CO，T为NH，R为-CH₂CH=CH-(6-氨基-3-喹啉基)；

式(IX)的化合物：L为CO，T为NH，R为-CH₂CH=CH-(1,8-萘啶-3-基)；

式(IX)的化合物：L为CO，T为NH，R为-CH₂CH=CH-(6-(乙酰氨基)-3-喹啉基)；

式(IX)的化合物：L为CO，T为NH，R为-CH₂CH=CH-(6-喹喔啉基)；

式(IX)的化合物：L为CO，T为NH，R为-CH₂CH=CH-(6-羟基-3-喹啉基)；

式(IX)的化合物：L为CO，T为NH，R为-CH₂CH=CH-(6-甲氧基-3-喹啉基)；

式(IX)的化合物：L为CO，T为NH，R为-CH₂CH=CH-(5-硝基-3-喹啉基)；

式(IX)的化合物：L为CO，T为NH，R为-CH₂CH=CH-(8-硝基-3-喹啉基)；

式(IX)的化合物：L为CO，T为NH，R为-CH₂CH=CH-(2-喹啉

基)；

式(IX)的化合物：L为CO，T为NH，R为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ (4-喹啉基)；

式(IX)的化合物：L为CO，T为NH，R为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ (4-羧基-3-喹啉基)；

式(IX)的化合物：L为CO，T为NH，R为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ (6-氟代-3-喹啉基)；

式(IX)的化合物：L为CO，T为NH，R为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ (6-甲氧基羰基-3-喹啉基)；

式(IX)的化合物：L为CO，T为NH，R为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ (6-氨基羰基-3-喹啉基)；

式(IX)的化合物：L为CO，T为NH，R为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ (6-氟基-3-喹啉基)；

式(IX)的化合物：L为CO，T为NH，R为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ (3-溴代-6-喹啉基)；

式(IX)的化合物：L为CO，T为NH，R为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ (3-喹啉基)；

式(IX)的化合物：L为CO，T为NH，R为 $-\text{CH}_2-$ (2-(3-喹啉基)环丙基)；

式(IX)的化合物：L为CO，T为NH，R为 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$ ；

式(IX)的化合物：L为CO，T为NH，R为 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$ (3-喹啉基)；

式(IX)的化合物：L为CO，T为NH，R为 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$ (6-硝基-3-喹啉基)；

式(IX)的化合物：L为CO，T为NH，R为 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$ 苯基；

式(IX)的化合物：L为CO，T为NH，R为 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$ 萘基；

式(IX)的化合物：L为CO，T为NH，R为 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$ (2-萘基)；

式(IX)的化合物：L为CO，T为NH，R为 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$ (6-甲氧基-2-萘基)；

式(IX)的化合物：L为CO，T为NH，R为 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$ (6-氯代-2-萘基)；

式(IX)的化合物：L为CO，T为NH，R为 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$ (6-喹啉基)；

式(IX)的化合物：L为CO，T为 $\text{N}(\text{NH}_2)$ ，R为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ；

式(IX)的化合物：L为CO，T为 $\text{N}(\text{NH}_2)$ ，R为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ (3-喹啉基)；

式(IX)的化合物：L为CO，T为 $\text{N}(\text{NH}_2)$ ，R为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ (3-喹啉基)；

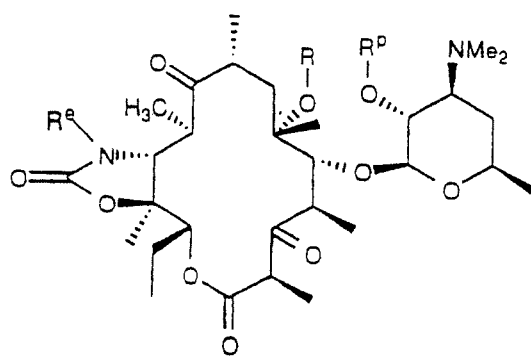
式(IX)的化合物：L为CO，T为 NH_2 ，R为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ 萘基；

式(IX)的化合物：L为CO，T为 NH_2 ，R为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ (3-(2-吡啶基)-6-喹啉基)；

式(IX)的化合物：L为CO，T为 NH_2 ，R为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ (7-喹啉基)；和

式(IX)的化合物：L为CO，T为NH，R为 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ (5-(3-异噁唑基)-2-噻吩基)。

本发明的另一个实施方案为制备下式的6-O-取代的大环内酯化合物的方法：



其中：

R 和 R^p

R 选自：

(1) 被选自下列的部分取代的甲基：

(a) CN,

(b) F,

(c) -CO₂R¹⁰, 其中 R¹⁰ 为 C₁-C₃-烷基或芳基取代的 C₁-C₃-烷基, 或杂芳基取代的 C₁-C₃-烷基,

(d) S(O)_nR¹⁰, 其中 n 为 0、1 或 2, R¹⁰ 与前述定义相同,

(e) NHC(O)R¹⁰, 其中 R¹⁰ 与前述定义相同,

(f) NHC(O)NR¹¹R¹², 其中 R¹¹ 和 R¹² 独立选自氢, C₁-C₃-烷基, 由芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基取代的 C₁-C₃-烷基,

(g) 芳基,

(h) 取代的芳基,

(i) 杂芳基,

和

(j) 取代的杂芳基,

(2) C₂-C₁₀-烷基,

(3) 由一个或多个选自下列的取代基取代的 C₂-C₁₀-烷基：

(a) 卤素,

(b) 羟基,

(c) C₁-C₃-烷氧基,

(d) C₁-C₃-烷氧基-C₁-C₃-烷氧基,

(e) 氧代,

(f) -N₃,

(g) -CHO,

(h) O-SO₂-(取代的 C₁-C₆-烷基),

(i) -NR¹³R¹⁴, 其中 R¹³ 和 R¹⁴ 选自：

(i) 氢,

- (ii) C_1-C_{12} -烷基,
- (iii) 取代的 C_1-C_{12} -烷基,
- (iv) C_1-C_{12} -链烯基,
- (v) 取代的 C_1-C_{12} -链烯基,
- (vi) C_1-C_{12} -炔基,
- (vii) 取代的 C_1-C_{12} -炔基,
- (viii) 芳基,
- (ix) C_3-C_8 -环烷基,
- (x) 取代的 C_3-C_8 -环烷基,
- (xi) 取代的芳基,
- (xii) 杂环烷基,
- (xiii) 取代的杂环烷基,
- (xiv) 由芳基取代的 C_1-C_{12} -烷基,
- (xv) 由取代的芳基取代的 C_1-C_{12} -烷基,
- (xvi) 由杂环烷基取代的 C_1-C_{12} -烷基,
- (xvii) 由取代的杂环烷基取代的 C_1-C_{12} -烷基,
- (xviii) 由 C_3-C_8 -环烷基取代的 C_1-C_{12} -烷基,
- (xix) 由取代的 C_3-C_8 -环烷基取代的 C_1-C_{12} -烷基,
- (xx) 杂芳基,
- (xxi) 取代的杂芳基,
- (xxii) 由杂芳基取代的 C_1-C_{12} -烷基,

和

- (xxiii) 由取代的杂芳基取代的 C_1-C_{12} -烷基,

或

R^{13} 和 R^{14} 与它们所连接的原子一起形成 3 - 10 元杂环烷基环, 该环可任选被一个或多个独立选自下列的取代基取代:

- (i) 卤素,
- (ii) 羟基,

- (iii) C₁-C₃-烷氧基,
 - (iv) C₁-C₃-烷氧基-C₁-C₃-烷氧基,
 - (v) 氧代,
 - (vi) C₁-C₃-烷基,
 - (vii) 卤素-C₁-C₃-烷基,
- 和
- (vii) C₁-C₃-烷氧基-C₁-C₃-烷基,
 - (j) -CO₂R¹⁰, 其中 R¹⁰ 与前述定义相同,
 - (k) -C(O)NR¹¹R¹², 其中 R¹¹ 和 R¹² 与前述定义相同,
 - (l) =N-O-R¹⁰, 其中 R¹⁰ 前述定义相同,
 - (m) -C≡N,
 - (n) O-S(O)_nR¹⁰, 其中 n 为 0、1 或 2, R¹⁰ 与前述定义相同,
 - (o) 芳基,
 - (p) 取代的芳基,
 - (q) 杂芳基,
 - (r) 取代的杂芳基,
 - (s) C₃-C₈-环烷基,
 - (t) 取代的 C₃-C₈-环烷基,
 - (u) 由杂芳基取代的 C₁-C₁₂-烷基,
 - (v) 杂环烷基,
 - (w) 取代的杂环烷基,
 - (x) NHC(O)R¹⁰, 其中 R¹⁰ 与前述定义相同,
 - (y) NHC(O)NR¹¹R¹², 其中 R¹¹ 和 R¹² 与前述定义相同,
 - (z) =N-NR¹³R¹⁴, 其中 R¹³ 和 R¹⁴ 与前述定义相同,
 - (aa) =N-R⁹, 其中 R⁹ 与前述定义相同,
 - (bb) =N-NHC(O)R¹⁰, 其中 R¹⁰ 与前述定义相同,
- 和
- (cc) =N-NHC(O)NR¹¹R¹², 其中 R¹¹ 和 R¹² 与前述定义相同,

(4) 由选自下列的部分取代的 C_3 -链烯基：

- (a) 卤素，
- (b) $-CHO$ ，
- (c) $-CO_2R^{10}$ ，其中 R^{10} 与前述定义相同，
- (d) $-C(O)R^9$ ，其中 R^9 与前述定义相同，
- (e) $-C(O)NR^{11}R^{12}$ ，其中 R^{11} 和 R^{12} 与前述定义相同，
- (f) $-C\equiv N$ ，
- (g) 芳基，
- (h) 取代的芳基，
- (i) 杂芳基，
- (j) 取代的杂芳基，
- (k) C_3 - C_7 -环烷基，

和

- (1) 由杂芳基取代的 C_1 - C_{12} -烷基，
- (5) C_4 - C_{10} -链烯基，
- (6) 由一个或多个选自下列的取代基取代的 C_4 - C_{10} -链烯基，
 - (a) 卤素，
 - (b) C_1 - C_3 -烷氧基，
 - (c) 氧代，
 - (d) $-CHO$ ，
 - (e) $-CO_2R^{10}$ ，其中 R^{10} 与前述定义相同，
 - (f) $-C(O)NR^{11}R^{12}$ ，其中 R^{11} 和 R^{12} 与前述定义相同，
 - (g) $-NR^{13}R^{14}$ ，其中 R^{13} 和 R^{14} 与前述定义相同，
 - (h) $=N-O-R^{10}$ ，其中 R^{10} 与前述定义相同，
 - (i) $C\equiv N$ ，
 - (j) $O-S(O)_nR^{10}$ ，其中 n 为 0、1 或 2， R^{10} 与前述定义相同，
 - (k) 芳基，
 - (l) 取代的芳基，

- (m) 杂芳基,
- (n) 取代的杂芳基,
- (o) C₃-C₇-环烷基,
- (p) 由杂芳基取代的 C₁-C₁₂-烷基,
- (q) NHC(O)R¹⁰, 其中 R¹⁰ 与前述定义相同,
- (r) NHC(O)NR¹¹R¹², 其中 R¹¹ 和 R¹² 与前述定义相同,
- (s) =N-NR¹³R¹⁴, 其中 R¹³ 和 R¹⁴ 与前述定义相同,
- (t) =N-R⁹, 其中 R⁹ 与前述定义相同,
- (u) =N-NHC(O)R¹⁰, 其中 R¹⁰ 与前述定义相同,

和

- (v) =N-NHC(O)NR¹¹R¹², 其中 R¹¹ 和 R¹² 与前述定义相同,
- (7) C₃-C₁₀炔基;

和

- (8) 由一个或多个选自下列的取代基取代的 C₃-C₁₀炔基:

- (a) 三烷基硅烷基,
- (b) 芳基,
- (c) 取代的芳基,
- (d) 杂芳基,

和

- (e) 取代的杂芳基;

R^e 为 H 或 W-R^d, 其中 W 不存在或选自 -O-、-NH-CO-、-N=CH- 和 -NH-;

且 R^d 选自:

- (1) 氢,
- (2) 任选被一个或多个选自下列的取代基取代的 C₁-C₆-烷基:
 - (a) 芳基,
 - (b) 取代的芳基,
 - (c) 杂芳基,
 - (d) 取代的杂芳基,

(e) 羟基,

(f) C_1-C_6 -烷基氧基,

(g) NR^7R^8 , 其中 R^7 和 R^8 独立选自氢和 C_1-C_6 -烷基, 或 R^7 和 R^8 与它们所连接的氮原子一起形成 3 - 7 元环, 当该环为 5 - 7 元环时, 它可任选含有选自下列的杂官能度: $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(C_1-C_6\text{-烷基})-$ 、 $-N(\text{芳基})-$ 、 $-N(\text{芳基}-C_1-C_6\text{-烷基})-$ 、 $-N(\text{取代的芳基}-C_1-C_6\text{-烷基})-$ 、 $-N(\text{杂芳基})-$ 、 $-N(\text{杂芳基}-C_1-C_6\text{-烷基})-$ 、 $-N(\text{取代的杂芳基}-C_1-C_6\text{-烷基})-$ 和 $-S-$ 或 $-S(O)_n-$, 其中 n 为 1 或 2,

和

(h) $-CH_2-M-R^9$

其中 M 选自:

(i) $-C(O)-NH-$,

(ii) $-NH-C(O)-$,

(iii) $-NH-$,

(iv) $-N=$,

(v) $-N(CH_3)-$,

(vi) $-NH-C(O)-O-$

(vii) $-NH-C(O)-NH-$

(viii) $-O-C(O)-NH-$

(ix) $-O-C(O)-O-$

(x) $-O-$,

(xi) $-S(O)_n-$, 其中 n 为 0、1 或 2,

(xii) $-C(O)-O-$,

(xiii) $-O-C(O)-$,

和

(xiv) $-C(O)-$,

和

R^9 选自:

(i) C_1-C_6 -烷基，任选被选自下列的取代基取代：

(aa) 芳基，

(bb) 取代的芳基，

(cc) 杂芳基，和

(dd) 取代的杂芳基，

(ii) 芳基，

(iii) 取代的芳基，

(iv) 杂芳基，

(v) 取代的杂芳基

和

(vi) 杂环烷基，

(3) C_3-C_7 -环烷基，

(4) 芳基，

(5) 取代的芳基，

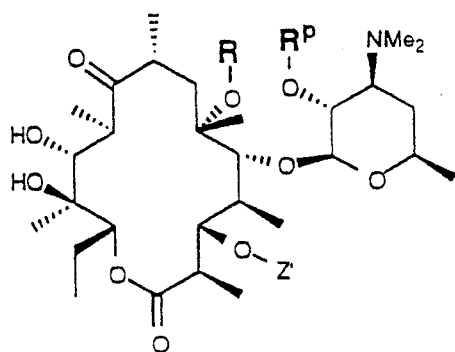
(6) 杂芳基，

和

(7) 取代的杂芳基；

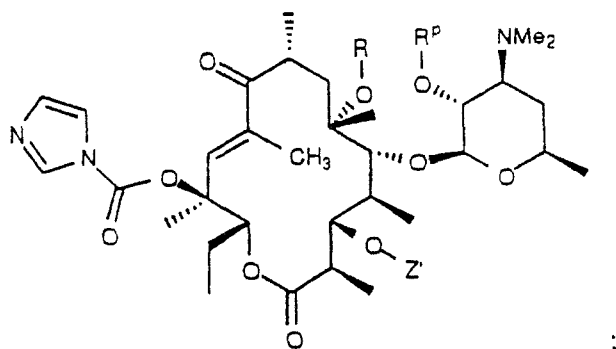
该方法包括：

(a) 用六甲基二硅叠氮化钠和羰基二咪唑处理下式的化合物：

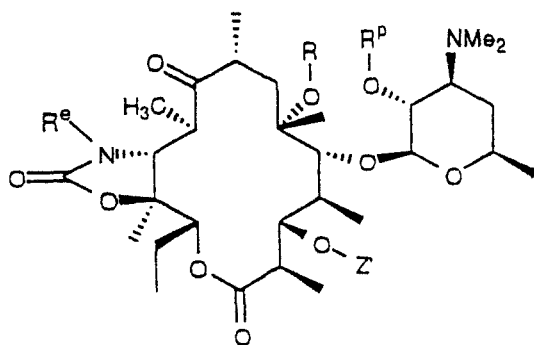


其中 R 与前述定义相同， R^p 为羟基保护基， Z' 为 4''-羟基-保护的克拉

定糖得到具有下式的化合物：



(b) 用选自下列的试剂处理步骤(a)的化合物：氨、 R^e-NH_2 、胍、取代的胍、羟胺和取代的羟胺，得到具有下式的化合物：



其中 R^e 为 H 或 $W-R^d$ ，其中 W 不存在或选自 $-O-$ 、 $-NH-CO-$ 、 $-N=CH-$ 和 $-NH-$ ， R^d 与前述定义相同，

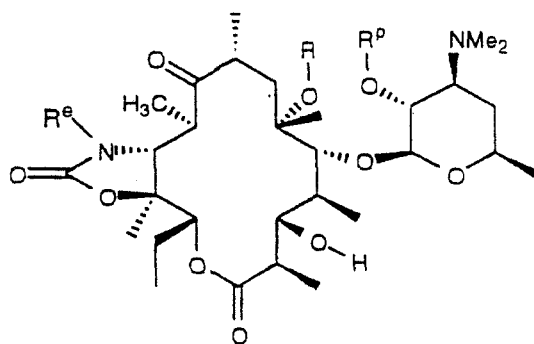
(c) 任选用其中 R^d 与前述定义相同的式 R^d -卤素的烷基化剂处理步骤 (b) 的化合物，其中 R^e 为 H，得到其中 R^e 为 $W-R^d$ ，W 不存在， R^d 与上述定义相同的步骤 (b) 中所示式的化合物；

(d) 任选用选自其中 R^d 与前述定义相同的 R^d -卤素烷基化剂处理步骤 (b) 的化合物，其中 R^e 为 $W-R^d$ ，W 为 $-NH-$ ， R^d 为 H，得到步骤 (b) 中所示式的化合物，其中 R^e 为 $W-R^d$ ，W 为 $-NH-$ ， R^d 与上述定义相同；

(e) 任选用选自 $R^d-C(CO)-$ 卤素或 $(R^d-C(CO)-O)_2$ 的酰化剂处理步骤 (b) 的化合物，其中 R^e 为 $W-R^d$ ，W 为 $-NH-$ ， R^d 为 H，得到其中 R^e 为 $W-R^d$ ，W 为 $-NH-CO-$ ， R^d 与上述定义相同的化合物；

(f) 任选用式 R^d -CHO 的醛 (其中 R^d 如上述定义) 处理步骤 (b) 的化合物, 其中 R^e 为 $W-R^d$, W 为 $-NH-$, R^d 为 H , 得到其中 R^e 为 $W-R^d$, W 为 $-N=CH-$, R^d 与上述定义相同的化合物;

(g) 用酸水解除去克拉定糖部分得到具有下式的化合物:



(h) 氧化其 3-羟基基团; 并

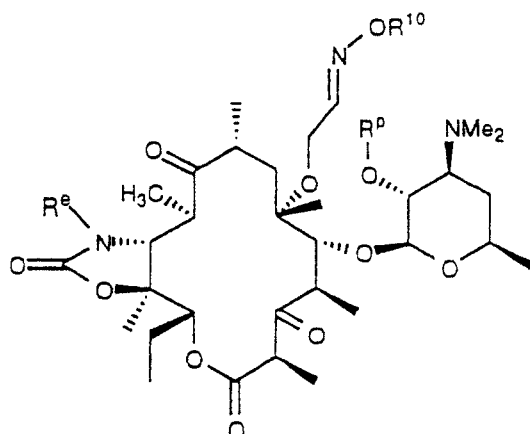
(i) 任选去保护并分离所需化合物。

上述方法的优选实施方案中, R 为烯丙基或炔丙基, 其中所述烯丙基或炔丙基可进一步被选自下列的部分取代: 1-苯基乙烯基、2-氯代苯基、2-苄基、2-甲基-6-喹啉基、2-萘基、2-苯基乙烯基、2-喹啉基、3-(2-呋喃基)-6-喹啉基、3-(2-吡啶基)-6-喹啉基、3-喹啉基、3-(2-噻吩基)-6-喹啉基、3-联苯基、3-溴代-6-喹啉基、3-咪唑基、3-氯代-6-喹啉基、3-氟基-6-喹啉基、3-氟代-6-喹啉基、3-羟基-2-(N-(2-甲氧基苯基)酰氨基)-7-萘基、3-碘代苯基、3-甲氧基-6-喹啉基、3-硝基苯基、3-苯基-6-喹啉基、3-喹啉基、4-苯并咪唑基、4-羧基-3-喹啉基、4-氯代-2-三氟甲基-6-喹啉基、4-氯代苯基、4-氟代萘基、4-氟代苯基、4-异喹啉基、4-甲氧基苯基、4-甲基萘基、4-吡啶基、4-吡咯基苯基、4-喹啉基、5-(2-吡啶基)氨基羰基-2-呋喃基、5-(3-异噁唑基)-2-噻吩基、5-苯并咪唑基、5-咪唑基、5-异喹啉基、5-硝基-3-喹啉基、5-硝基萘基、5-(N-(2-吡啶基)氨基)羰基-2-呋喃基、5-喹啉基、6-(乙酰氨基)-3-喹啉基、6-(2-(四唑基)乙氧基)-2-萘基、6-(2-溴代乙氧基)-2-萘基、6-氨基

-3-喹啉基、6-氨基羰基-3-喹啉基、6-β-D-吡喃半乳糖基-2-萘基、6-苯甲酰基-2-萘基、6-氟基-3-喹啉基、6-氟代-3-喹啉基、6-羟基-2-萘基、6-羟基-3-喹啉基、6-甲氧基-2-萘基、6-甲氧基-3-喹啉基、6-甲氧基羰基-3-喹啉基、6-硝基喹啉基、6-喹啉基、6-喹啉基、6-喹啉基、7-甲氧基-2-萘基、7-硝基-6-喹啉基、7-喹啉基、8-氟代-3-喹啉基、8-硝基-3-喹啉基、8-喹啉基、9-氧代芴-2-基、1,3-二甲基-2,4-二氧代-5-嘧啶基、1,8-萘啶-3-基、3,4-亚甲二氧基苯基、3,5-二氯苯基、萘基和苯基，在步骤(b)中所述试剂选自胺和 R^e-NH_2 ；省略任选的步骤(c)、(d)和(e)；在步骤(g)中所述氧化剂选自 N-氯代琥珀酰亚胺-二甲硫和碳二亚胺-二甲基亚砷；在步骤(h)中任选的去保护在搅拌下于甲醇中进行。

在上述方法的更优选的实施方案中，R为烯丙基或炔丙基，所述烯丙基或炔丙基可被选自下列的部分取代：2-甲基-6-喹啉基、2-喹啉基、3-(2-呋喃基)-6-喹啉基、3-(2-吡啶基)-6-喹啉基、3-喹啉基、3-(2-噻吩基)-6-喹啉基、3-溴代-6-喹啉基、3-氟代-6-喹啉基、3-氟基-6-喹啉基、3-氟代-6-喹啉基、3-甲氧基-6-喹啉基、3-苯基-6-喹啉基、3-喹啉基、4-羧基-3-喹啉基、4-氟代-2-三氟甲基-6-喹啉基、4-异喹啉基、4-喹啉基、5-异喹啉基、5-硝基-3-喹啉基、5-喹啉基、6-(乙酰氨基)-3-喹啉基、6-氨基-3-喹啉基、6-氨基羰基-3-喹啉基、6-氟基-3-喹啉基、6-氟代-3-喹啉基、6-羟基-3-喹啉基、6-甲氧基-3-喹啉基、6-甲氧基羰基-3-喹啉基、6-硝基喹啉基、6-喹啉基、7-喹啉基、8-氟代-3-喹啉基、8-硝基-3-喹啉基和8-喹啉基。

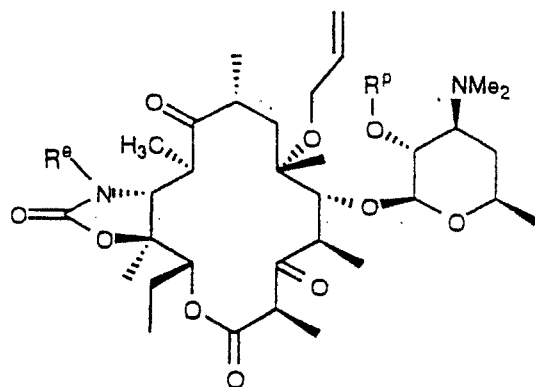
本发明的另一个实施方案为制备具有下式的化合物的方法：



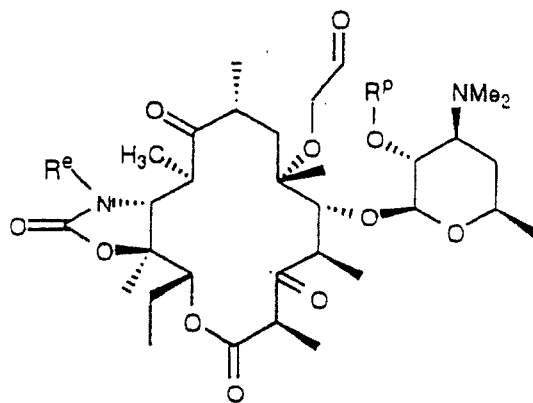
其中 R^e 为 H 或 W-R^d，其中 W 不存在或选自 -O-、-NH-CO-、-N=CH- 和 -NH-；且 R^d 与前述定义相同，R¹⁰ 为 H 或 C₁-C₃-烷基、芳基取代的 C₁-C₃-烷基或杂芳基取代的 C₁-C₃-烷基，

该方法包括：

(a) 用臭氧处理具有下式的化合物：



得到具有下式的化合物：



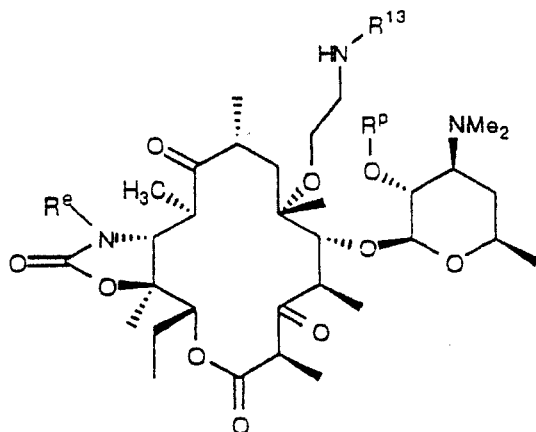
；

(b) 用具有式 $\text{NH}_2\text{-O-R}^{10}$ ，其中 R^{10} 与前述定义相同的羟胺化合物处理步骤 (a) 的化合物；和

(c) 任选去保护并分离所需化合物。

在上述方法的优选实施方案中， R^e 为 H。

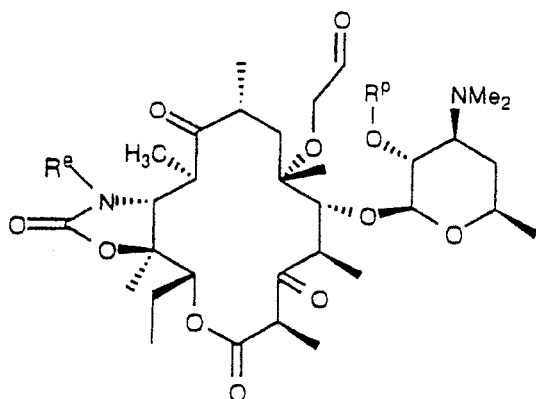
本发明的另一个实施方案为制备具有下式的化合物的方法：



其中 R^e 为 H 或 W-R^d ，其中 W 不存在或选自 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NH-CO}-$ 、 $-\text{N}=\text{CH}-$ 和 $-\text{NH}-$ ；且 R^d 与上述定义相同，

该方法包括：

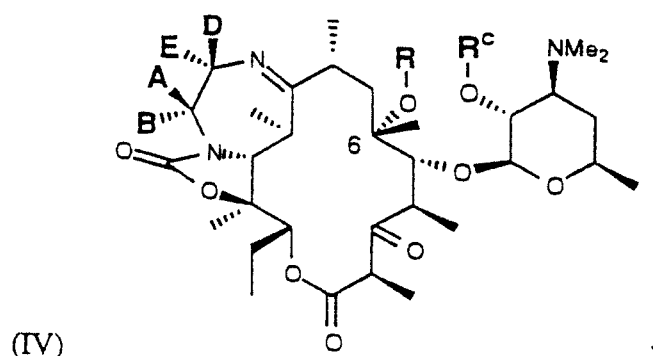
(a) 用具有式 $\text{NH}_2\text{-R}^{13}$ ，其中 R^{13} 与前述定义相同的胺化合物使具有下式的化合物还原氨化：



并且

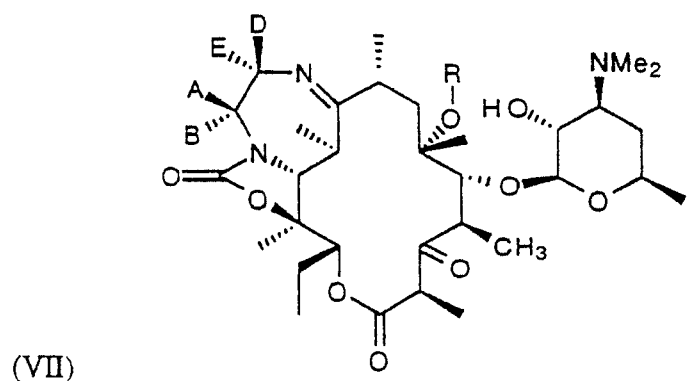
(b) 任选去保护并分离所需化合物。

本发明的另一个实施方案为具有式 IV 的化合物：



其中 R、R^c、A、B、D、E 和 R 与前述定义相同。

本发明的式 IV 化合物的更优选的实施方案为具有式 VII 的化合物：



其中 A、B、D、E 和 R 与前述定义相同。

式 VII 实施方案的代表性化合物包括(但不限于)下列化合物：

式(VII)化合物：A、B、D 和 E 为 H，R 为烯丙基；

式(VII)化合物：A、B、D 和 E 为 H，R 为 -CH₂CH₂CH₃；

式(VII)化合物：A、B、D 和 E 为 H，R 为 -CH₂CH₂NH₂；

式(VII)化合物：A、B、D 和 E 为 H，R 为 -CH₂CH=NOH；

式(VII)化合物：A、B、D 和 E 为 H，R 为 -CH₂CH₂CH₂OH；

式(VII)化合物：A、B、D 和 E 为 H，R 为 -CH₂F；

- 式(VII)化合物：A、B、D和E为H，R为 $-\text{CH}_2\text{CN}$ ；
- 式(VII)化合物：A、B、D和E为H，R为 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CN}$ ；
- 式(VII)化合物：A、B、D和E为H，R为 $-\text{CH}_2$ -苯基；
- 式(VII)化合物：A、B、D和E为H，R为 $-\text{CH}_2$ -(4-吡啶基)；
- 式(VII)化合物：A、B、D和E为H，R为 $-\text{CH}_2$ -(4-喹啉基)；
- 式(VII)化合物：A、B、D和E为H，R为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(4-吡啶基)；
- 式(VII)化合物：A、B、D和E为H，R为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(4-氯代苯基)；
- 式(VII)化合物：A、B、D和E为H，R为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(4-氟代苯基)；
- 式(VII)化合物：A、B、D和E为H，R为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(4-甲氧基苯基)；
- 式(VII)化合物：A、B、D和E为H，R为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -苯基；
- 式(VII)化合物：A、B、D和E为H，R为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(4-吡啶基)；
- 式(VII)化合物：A、B、D和E为H，R为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -(4-吡啶基)；
- 式(VII)化合物：A、B、D和E为H，R为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(4-喹啉基)；
- 式(VII)化合物：A、B、D和E为H，R为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -(4-喹啉基)；
- 式(VII)化合物：A、B、D和E为H，R为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(5-喹啉基)；
- 式(VII)化合物：A、B、D和E为H，R为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -(5-喹啉基)；
- 式(VII)化合物：A、B、D和E为H，R为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(4-苯并噁唑基)；

式(VII)化合物：A、B、D和E为H，R为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ (4-苯并咪唑基)；

式(VII)化合物：A、B、D和E为H，R为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ (8-喹啉基)；

式(VII)化合物：A、B、D和E为H，R为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2-$ 苯基；

式(VII)化合物：A、B、D和E为H，R为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2-$ (4-吡啶基)；

式(VII)化合物：A、B、D和E为H，R为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2-$ (4-喹啉基)；

式(VII)化合物：A、B、D和E为H，R为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}(\text{CH}_2-$ 苯基) $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ ；

式(VII)化合物：A、B、D和E为H，R为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2-$ (2-氯代苯基)；

式(VII)化合物：A、B和E为H，D为苄基，R为烯丙基；

式(VII)化合物：A为苄基，B、D和E为H，R为烯丙基；

式(VII)化合物：A和E为苯基，B和D为H，R为烯丙基；

式(VII)化合物：A为甲基，B、D和E为H，R为烯丙基；

式(VII)化合物：A和D为甲基，B和E为H，R为烯丙基；

式(VII)化合物：A和E一起为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ，B和D为H，R为烯丙基；

式(VII)化合物：A、B、D和E为H，R为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ (3-喹啉基)；和

式(VII)化合物：A、B、D和E为H，R为3-(3-喹啉基)丙基。

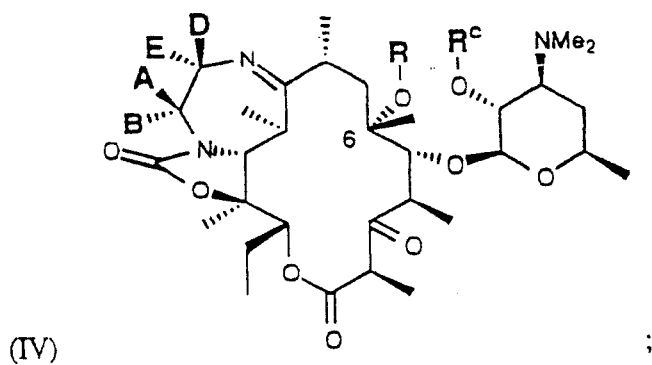
式VII的优选的化合物为下列化合物：

式(VII)化合物：A、B、D和E为H，R为烯丙基；

式(VII)化合物：A、B、D和E为H，R为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ (3-喹啉基)；

式(VII)化合物：A、B、D和E为H，R为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ (3-喹啉基)。

本发明的另一个实施方案为制备具有式IV的化合物的方法：

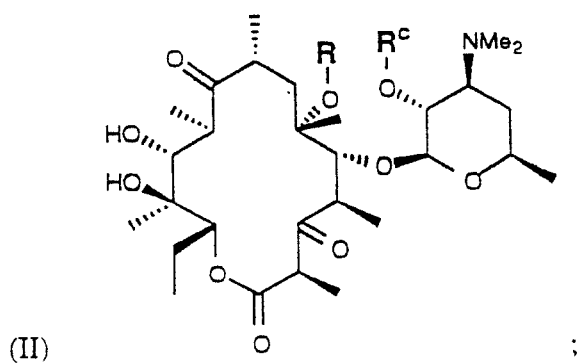


其中

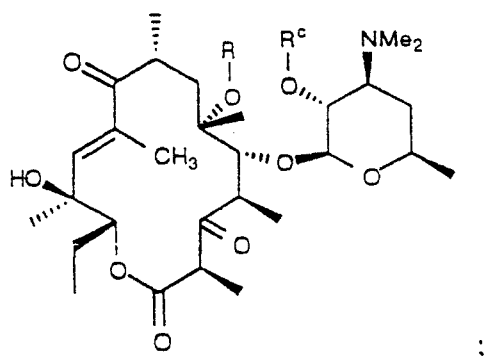
R^c 、 R 、 A 、 B 、 D 和 E 与前述定义相同，

该方法包括：

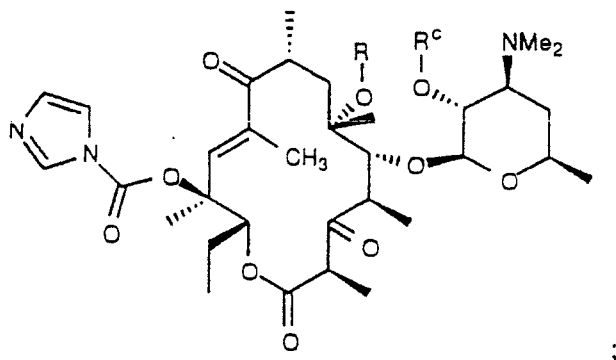
(a) 在吡啶中，用甲磺酰酐处理具有下式的化合物：



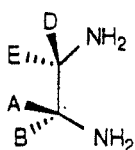
其中 R 与前述定义相同， R^c 为羟基保护基，接着用胺碱处理甲磺酰基衍生物得到具有下式的化合物：



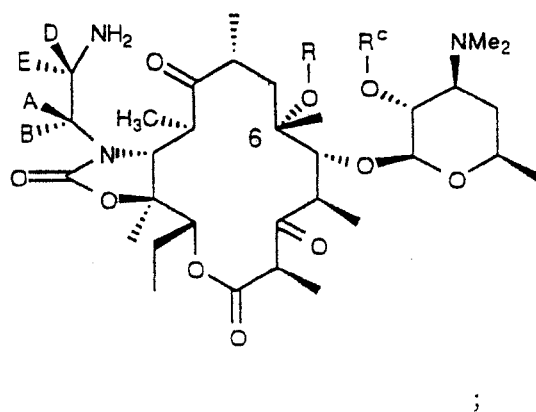
(b) 用碱金属氢化物碱和羰基咪唑处理步骤(a)的化合物得到具有下式的化合物：



(c) 用下式的二胺处理步骤(b)的化合物：



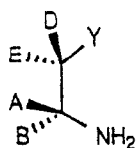
其中 A、B、D 和 E 与前述定义相同，得到具有下式的化合物：



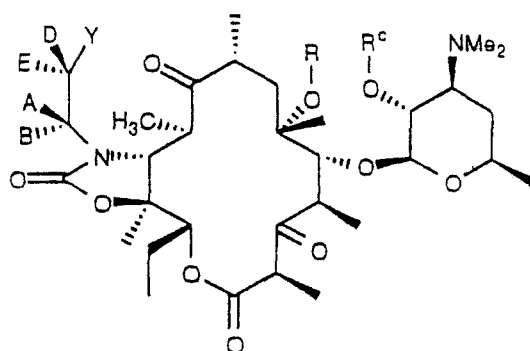
(d) 用稀无机或有机酸使步骤(c)的化合物环化，任选去保护并分离所需化合物。

上述方法的另外的途径为这样一个方法，其中步骤(c)和(d)被下列步骤(c)-(f)代替：

(c) 用具有下式的胺处理步骤(b)的化合物：

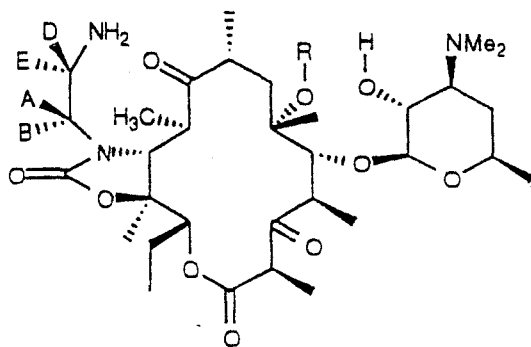


其中 A、B、D 和 E 与前述定义相同，Y 为羟基，得到具有下式的化合物：



(d) 在四氢呋喃中，用三苯膦和二苯基磷酰基叠氮化物和偶氮二甲酸二乙酯处理步骤(c)的化合物，得到其中 Y 为 N₃ 的类似化合物，并脱去保护基得到其中 Y 为 N₃，R' 为 H 的类似化合物；

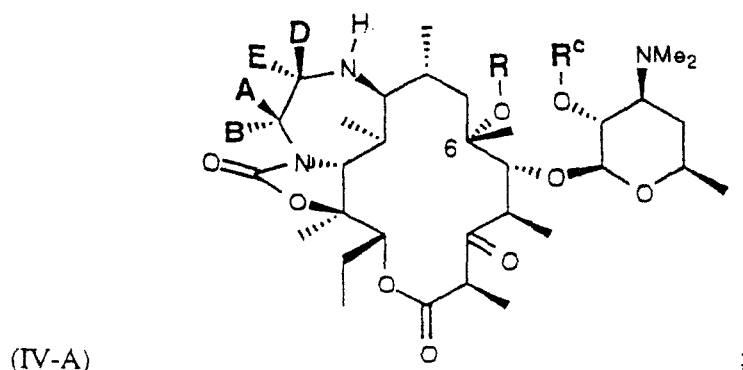
(e) 用选自三苯膦-水、氢-催化剂、硼氢化钠和二烷基铝的还原剂处理步骤(d)的化合物，得到具有下式的化合物：



；和

(f) 用稀无机或有机酸使步骤(e)的化合物环化，并分离所需化合物。

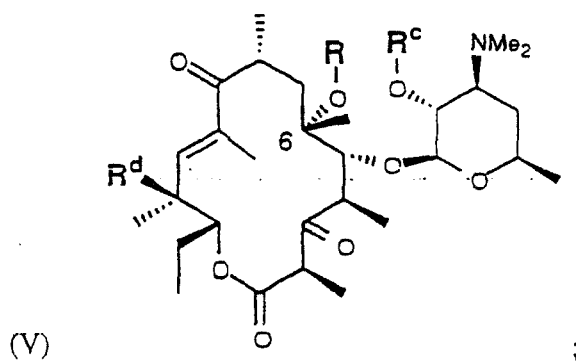
本发明的另外的实施方案为具有式 IV-A 的化合物：



其中 R、R^c、A、B、D 和 E 与前述定义相同。

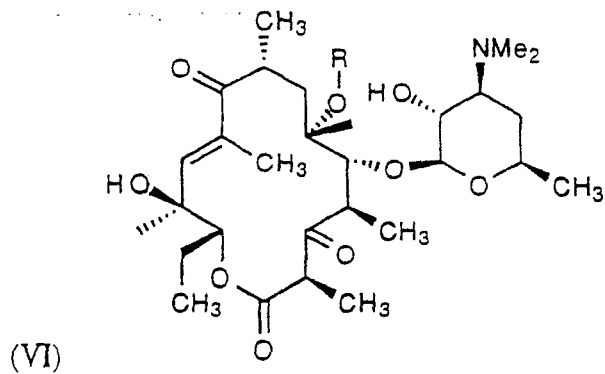
更优选的实施为具有式 IV-A 的化合物，其中 R^c 为 H，R、A、B、D 和 E 与前述定义相同。

本发明另外的实施方案为具有式 V 的化合物：



其中 R、R^c 和 R^d 与前述定义相同。

本发明式 V 化合物的优选的实施为具有式 VI 的化合物：

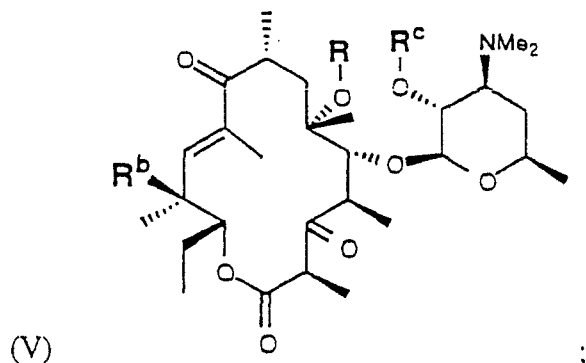


其中 R 与前述定义相同。

式 VI 化合物的代表性化合物包括(但不限于)下列化合物:

- 式 (VI) 化合物: R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$,
 式 (VI) 化合物: R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$,
 式 (VI) 化合物: R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -苯基,
 式 (VI) 化合物: R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -苯基,
 式 (VI) 化合物: R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{NOH}$,
 式 (VI) 化合物: R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$,
 式 (VI) 化合物: R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2$ -苯基,
 式 (VI) 化合物: R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2$ -(4-吡啶基),
 式 (VI) 化合物: R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2$ -(4-喹啉基),
 式 (VI) 化合物: R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CN}$,
 式 (VI) 化合物: R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}(\text{CO}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2$ -苯基,
 式 (VI) 化合物: R 为 $-\text{CH}_2\text{CN}$,
 式 (VI) 化合物: R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(4-甲氧基苯基),
 式 (VI) 化合物: R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(4-氯代苯基),
 式 (VI) 化合物: R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(4-氟代苯基),
 式 (VI) 化合物: R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(3-喹啉基),
 式 (VI) 化合物: R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(8-喹啉基), 和
 式 (VI) 化合物: R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2$ -(2-氟代苯基)。

本发明另一个实施方案为制备具有下式的化合物的方法:

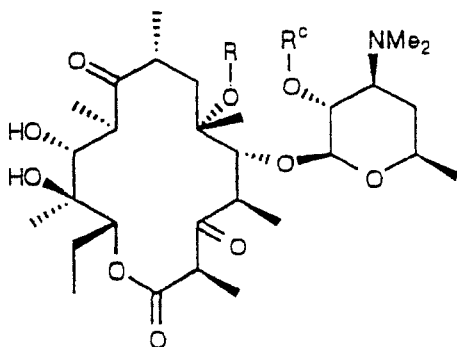


其中 R 和 R^c 与前述定义相同, R^b 选自羟基、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$ 和 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$

咪唑基；

该方法包括：

(a) 将具有下式的化合物：



其中 R^c 为羟基保护基， R 与前述定义相同，用选自下列的试剂组合处理：

(1) 在无水条件下，用碱金属氢化物和选自光气、双光气和三光气的光气试剂处理，接着用碱水溶液催化脱羧，和

(2) 在吡啶中与甲磺酸酐反应，接着用胺碱处理，得到其中 R^b 为羟基的式 V 化合物；

(b) 任选用碱金属氢化物碱和羰基二咪唑处理步骤(b)的式 V 化合物，其中 R^b 为羟基，得到其中 R^b 为 $-O-C(O)-$ 咪唑基的式 V 化合物；

(c) 任选用胺处理步骤(a)的式 V 化合物，其中 R^b 为 $-O-C(O)-$ 咪唑基，得到其中 R^b 为 $-O-C(O)-NH_2$ 的式 V 化合物；并

(d) 任选去保护并分离所需化合物。

定义

在本说明书和所附的权利要求书中使用的下列术语具有指定的意义。

在此所用术语“ C_1-C_3 -烷基”、“ C_1-C_6 -烷基”和“ C_1-C_{12} -烷基”指分别由含有 1-3 个、1-6 个和 1-12 个碳原子的烃部分去除一个氢原子衍生的饱和、直链或支链烃基。 C_1-C_3 -烷基的实例包括甲基、乙基、丙基和异丙基， C_1-C_6 -烷基的实例包括(但不限于)甲基、乙基、丙基、

异丙基、正丁基、叔丁基、新戊基和正己基。 C_1-C_{12} -烷基的实例包括(但不限于)所有前述的实例以及正庚基、正辛基、正壬基、正癸基、正十一基和正十二基。

在此所用术语“ C_1-C_6 -烷氧基”指通过氧原子与母体分子部分相连的前述定义的 C_1-C_6 -烷基。 C_1-C_6 -烷氧基的实例包括(但不限于)甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、叔丁氧基、新戊氧基和正己氧基。

术语“ C_1-C_{12} -链烯基”指由含有2-12个碳原子并具有至少一个碳碳双键的烃部分去除一个氢原子衍生的一价基团。链烯基包括如乙烯基、丙烯基、丁烯基、1-甲基-2-丁烯-1-基等。

在此所用术语“ C_1-C_{12} -链炔基”指由含有2-12个碳原子并具有至少一个碳碳三键的烃去除一个氢原子衍生的一价基团。代表性链炔基包括乙炔基、2-丙炔基(炔丙基)、1-丙炔基等。

术语“亚烷基”指由直链或支链饱和烃去除两个氢原子衍生的二价基团,如亚甲基、1,2-亚乙基、1,1-亚乙基、1,3-亚丙基、2,2-二甲基亚丙基等。

在此所用术语“ C_1-C_3 -烷基氨基”指通过氮原子与母体分子部分连接的前述定义的一个或两个 C_1-C_3 -烷基。 C_1-C_3 -烷基氨基的实例包括(但不限于)甲基氨基、二甲基氨基、乙基氨基、二乙基氨基和丙基氨基。

术语“氧代”指上述定义的烷基中的一个碳原子上的两个氢原子被一个氧原子代替的基团(即羰基)。

在此所用“非质子传递溶剂”指对质子活性相对惰性的溶剂,即不作为质子供体。其实例包括(但不限于)烃例如己烷和甲苯,如卤代烃像二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿等,杂芳基化合物例如四氢呋喃和N-甲基吡咯烷酮和醚,如乙醚、双-甲氧基甲基醚。本领域技术人员熟知此类化合物,对于本领域技术人员而言,很明显对于特定的化合物和反应条件,根据各种因素如试剂的溶解度、试剂的反应性和优选的温

度范围可以优选单独的溶剂或它们的混合物。对于非质子传递溶剂的进一步讨论可见有机化学教科书或专著，如：Organic Solvents Physical Properties and Methods of Purification, 第4版，由 John A. Riddick 等编辑(第 II 卷, in the Techniques of Chemistry Series, John Wiley & Sons, NY, 1986)。

在此所用术语“芳基”指具有一个或两个芳环的单环或双环碳环系，包括(但不限于)苯基、萘基、四氢萘基、2,3-二氢化茛基、茛基等。芳基(包括双环芳基)可以为未取代或被一个、两个或三个独立选自下列的取代基取代：低级烷基、取代的低级烷基、卤代烷基、烷氧基、硫代烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、酰氨基、氰基、羟基、卤代、巯基、硝基、甲醛基、羧基、烷氧基羰基、甲酰胺基。此外，取代的芳基包括四氟苯基和五氟苯基。

术语“ C_3-C_{12} -环烷基”指由单环或双环饱和碳环化合物去除一个氢原子衍生的一价基团。其实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、双环[2.2.1]庚基和双环[2.2.2]辛基。

在此所用术语“卤代”和“卤素”指选自氟、氯、溴和碘的原子。

术语“烷基氨基”指具有结构-NHR'的基团，其中R'为前述定义的烷基。烷基氨基的实例包括甲基氨基、乙基氨基、异丙基氨基等。

术语“二烷基氨基”指具有结构-NR'R"的基团，其中R'和R"独立选自前述定义的烷基。另外，R'和R"一起可任选为 $-(CH_2)_k-$ ，其中k为2-6的整数。二烷基氨基的实例包括二甲基氨基、二乙基氨基羰基、甲基乙基氨基、哌啶子基等。

术语“卤代烷基”指连接有一个、两个或三个卤原子的上述定义的烷基，其示例如氯代甲基、溴代乙基、三氟甲基等。

术语“烷氧基羰基”指酯基，即通过羰基连接于母体分子部分上的烷氧基，例如甲氧基羰基和乙氧基羰基等。

术语“硫代烷氧基”指通过硫原子连接于母体分子部分上的前述定义的烷基。

在此所用术语“醛基”指式-CHO基团。

在此所用术语“羧基”指式-CO₂H基团。

在此所用术语“甲酰胺基”指式-CONHR'R''基团，其中R'和R''独立选自氢或烷基，或R'和R''一起可任选为-(CH₂)_k-，其中k为2-6的整数。

在此所用术语“杂芳基”指环状芳基，该基团具有5-10个环原子，其中一个环原子选自S、O和N，0个、一个或两个环原子为独立选自S、O和N的另外的杂原子，其余的环原子为碳，该基团通过任何环原子与分子的其余部分连接，例如吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、噻二唑基、噁二唑基、噻吩基、呋喃基、喹啉基、异喹啉基等。

在此所用术语“杂环烷基”指非芳族部分不饱和或完全饱和的3-10元环系，该环系包括大小为3-8个原子的单环系和可以包括与非芳族环稠合的芳族6元芳基或杂芳基环的双环或三环环系。这些杂环烷基环包括那些具有一个至三个独立选自氧、硫和氮的杂原子的环，其中所述氮和硫杂原子可任选被氧化，所述氮杂原子可任选季铵化。

代表性杂环包括(但不限于)吡咯烷基、吡唑啉基、吡唑烷基、咪唑啉基、咪唑烷基、哌啶基、哌嗪基、噁唑烷基、异噁唑烷基、吗啉基、噻唑烷基、异噻唑烷基和四氢呋喃基。

可以用作制备本发明化合物的特定的杂环烷基环包括：3-甲基-4-(3-甲基苯基)哌嗪、3-甲基哌啶、4-(双-(4-氟代苯基)甲基)哌嗪、4-(二苯基甲基)哌嗪、4-(乙氧基羰基)哌嗪、4-(乙氧基羰基甲基)哌嗪、4-(苯甲基)哌嗪、4-(1-苯基乙基)哌嗪、4-(1,1-二甲基乙氧基羰基)哌嗪、4-(2-(双-(2-丙烯基)氨基)乙基)哌嗪、4-(2-(二乙基氨基)乙基)哌嗪、4-(2-氟代苯基)哌嗪、4-(2-氰基苯基)哌嗪、4-(2-乙氧基苯基)哌嗪、4-(2-乙基苯基)哌嗪、4-(2-氟代苯基)哌嗪、4-(2-羟基乙基)哌嗪、4-(2-甲氧基乙基)哌嗪、4-(2-甲氧基苯基)哌嗪、4-(2-甲基苯基)哌嗪、4-(2-甲硫基苯基)哌嗪、4-(2-

硝基苯基)哌嗪、4-(2-硝基苯基)哌嗪、4-(2-苯基乙基)哌嗪、4-(2-吡啶基)哌嗪、4-(2-噻啶基)哌嗪、4-(2,3-二甲基苯基)哌嗪、4-(2,4-二氟代苯基)哌嗪、4-(2,4-二甲氧基苯基)哌嗪、4-(2,4-二甲基苯基)哌嗪、4-(2,5-二甲基苯基)哌嗪、4-(2,6-二甲基苯基)哌嗪、4-(3-氟代苯基)哌嗪、4-(3-甲基苯基)哌嗪、4-(3-三氟甲基苯基)哌嗪、4-(3,4-二氟代苯基)哌嗪、4-(3,4-二甲氧基苯基)哌嗪、4-(3,4-二甲基苯基)哌嗪、4-(3,4-亚甲二氧基苯基)哌嗪、4-(3,4,5-三甲氧基苯基)哌嗪、4-(3,5-二氟代苯基)哌嗪、4-(3,5-二甲氧基苯基)哌嗪、4-(4-(苯基甲氧基)苯基)哌嗪、4-(4-(1,1-二甲基乙基)苯基甲基)哌嗪、4-(4-氟代-3-三氟甲基苯基)哌嗪、4-(4-氟代苯基)-3-甲基哌嗪、4-(4-氟代苯基)哌嗪、4-(4-氟代苯基)哌嗪、4-(4-氟代苯基甲基)哌嗪、4-(4-氟代苯基)哌嗪、4-(4-甲氧基苯基)哌嗪、4-(4-甲基苯基)哌嗪、4-(4-硝基苯基)哌嗪、4-(4-三氟甲基苯基)哌嗪、4-环己基哌嗪、4-乙基哌嗪、4-羟基-4-(4-氟代苯基)甲基哌啶、4-羟基-4-苯基哌啶、4-羟基吡咯烷、4-甲基哌嗪、4-苯基哌嗪、4-哌啶基哌嗪、4-((2-呋喃基)羰基)哌嗪、4-((1,3-二氧戊环-5-基)甲基)哌嗪、6-氟代-1,2,3,4-四氢-2-甲基喹啉、1,4-二氮杂环庚烷、2,3-二氢吲哚基、3,3-二甲基哌啶、4,4-亚乙二氧基哌啶、1,2,3,4-四氢异喹啉、1,2,3,4-四氢喹啉基、氮杂环辛烷、十氢喹啉、哌嗪、哌啶、吡咯烷、硫代吗啉和三唑。

在此所用术语“杂芳基烷基”指通过亚烷基与母体分子部分相连的上述定义的杂芳基，其中所述亚烷基具有1-4个碳原子。

在此所用术语“羟基保护基”指本领域已知的、保护羟基在合成步骤中不参与不需要的反应并可选择性去除的、容易去除的基团。在合成步骤中使用羟基保护基以保护基团不参与不需要的反应是本领域熟知的，并且已知多种此类保护基，参见如 T. H. Greene and P. G. M. Wuts 的 *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第2版 (John Wiley & Sons, New York (1991))。羟基保护基的实例包括(但不限于)

甲硫基甲基、叔-二甲基硅烷基、叔-丁基二苯基硅烷基，醚例如甲氧基甲基和酯包括乙酰基、苯甲酰基等。

在此所用术语“酮保护基”指本领域已知的、保护酮基在合成步骤中不参与不需要的反应并可选择性去除的、容易去除的基团。在合成步骤中，使用酮基保护基以保护基团不参与不需要的反应是本领域熟知的，并且已知多种此类保护基，参见如 T. H. Greene and P. G. M. Wuts 的 *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第2版 (John Wiley & Sons, New York (1991))。酮基保护基的实例包括(但不限于)缩酮、肟、O-取代的肟例如 O-苄基肟、O-苄硫基甲基肟、1-异丙氧基环己基肟等。

术语“保护的羟基”指被上述定义的羟基保护基，包括如苯甲酰基、乙酰基、三甲基硅烷基、三乙基硅烷基、甲氧基甲基保护的羟基。

在此所用术语“给质子有机溶剂”指易于提供质子的溶剂，例如醇像甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、丁醇、叔丁醇等。此类溶剂对于本领域技术人员而言是熟知的，并且对于本领域技术人员而言显而易见对于特定的化合物和反应条件，根据各种因素如试剂的溶解度、试剂的活性和优选的温度范围可以优选单独的溶剂或它们的混合物。对于给质子溶剂的进一步讨论可见有机化学教科书或专著，如：*Organic Solvents Physical Properties and Methods of Purification*, 第4版，由 John A. Riddick 等编辑 (第 II 卷, in the *Techniques of Chemistry Series*, John Wiley & Sons, NY, 1986)。

在此所用术语“取代的芳基”指其上的一个、两个或三个氢原子独立被下列取代基取代的在此定义的芳基：Cl、Br、F、I、OH、CN、C₁-C₃-烷基、C₁-C₃-烷氧基、芳基取代的 C₁-C₆-烷氧基、卤代烷基、硫代烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、巯基、硝基、甲醛基、羧基、烷氧基羰基和甲酰胺基。此外，任何一个取代基均可以为芳基、杂芳基或杂环烷基。而且，取代的芳基包括四氟苯基和五氟苯基。

在此所用术语“取代的杂芳基”指其上的一个、两个或三个氢原

子独立被下列取代基取代的在此定义的杂芳基：Cl、Br、F、I、OH、CN、C₁-C₃-烷基、C₁-C₃-烷氧基、芳基取代的C₁-C₆-烷氧基、卤代烷基、硫代烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、巯基、硝基、甲醛基、羧基、烷氧基羰基和甲酰胺基。此外，任何一个取代基均可以为芳基、杂芳基或杂环烷基。

在此所用术语“取代的杂环烷基”指其上的一个、两个或三个氢原子独立被下列取代基取代的如上所定义的杂环烷基：Cl、Br、F、I、OH、CN、C₁-C₃-烷基、C₁-C₆-烷氧基、芳基取代的C₁-C₆-烷氧基、卤代烷基、硫代烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、巯基、硝基、甲醛基、羧基、烷氧基羰基和甲酰胺基。此外，任何一个取代基均可以为芳基、杂芳基或杂环烷基。

本发明化合物中可以存在多个不对称中心。除另外指明外，本发明意欲包括各种立体异构体和它们的混合物。因此，当键用波浪线代表时，可以存在立体取向的混合物或指定或未指定取向的单独异构体。

在此所用术语“药学上可接受的盐”指根据全面医疗判断的那些适合与人和低级动物组织接触而无不适当的毒性、刺激性、过敏性反应等并具有合理的利/害之比的盐。本领域熟知药学上可接受的盐。例如 S. M. Berge 等在 *J. Pharmaceutical Sciences*, 66:1-19 (1977) 中详细描述的药理学上可接受的盐，在此引入作参考。在本发明化合物的最后分离和纯化中或单独通过使游离碱与适当的有机酸反应可以在位制备这些盐。药学上可接受的非毒性酸加成盐的实例为氨基与如下列的无机酸形成的盐：盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和高氯酸，或者与下列的有机酸形成的盐：如乙酸、草酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸或丙二酸，或者用本领域使用的其它方法例如离子交换形成。其它药学上可接受的盐包括己二酸盐、藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸

盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚酸盐、甘油磷酸盐、葡糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢碘酸盐、2-羟基-乙磺酸盐、乳糖酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、朴酸盐、果胶酯酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对-甲苯磺酸盐、十一酸盐、戊酸盐等。代表性碱金属或碱土金属盐包括钠盐、锂盐、钾盐、钙盐、镁盐等。另外的药学上可接受的盐包括(适当时)非毒性铵盐、季铵盐和用相反离子例如卤化物、氢氧化物、羧酸盐、硫酸盐、磷酸盐、硝酸盐、低级烷基磺酸盐和芳基磺酸盐形成的铵阳离子。

在此所用术语“药学上可接受的酯”指在体内可以水解的酯，并包括那些可以在人体内容易地分解为其母体化合物或盐的酯。适当的酯基包括例如那些由药学上可接受的脂肪羧酸，特别是链烷酸、链烯酸、环烷酸和链烷二酸衍生的酯基，其中每个烷基或链烯基部分最好不超过6个碳原子。特定酯的实例包括甲酸酯、乙酸酯、丙酸酯、丁酸酯、丙烯酸酯和乙基琥珀酸酯。

在此所用术语“药学上可接受的前体药物”指本发明化合物的前体药物，根据全面医疗判断，它们适合与人和低级动物的组织接触而无不适当的毒性、刺激性、过敏性反应等并具有合理的利/害之比，且对于其用途而言具有有效性和(可能时)为本发明化合物的两性离子形式。术语“前体药物”指体内可以速速转化产生上述式的母体化合物的化合物，如通过在血液中水解。详细讨论见 T. Higuchi 和 V. Stella 的 Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 of the A. C. S. Symposium Series 和 Edward B. Roche 编辑的 Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987 (在此引入两者作参考)。

抗菌活性

根据下述方法评价本发明代表性化合物的体外抗菌活性：制备 12 个含有受试化合物连续稀释水溶液并混有 10ml 灭菌 Brain Heart Infusion (BHI) 琼脂(Difco 0418-01-5)的培养皿。将每个培养皿用 1:100 (或对于缓慢生长的菌株例如微球菌属和链球菌属用 1:10)稀释的多至 32 种不同的微生物,采用 Steers 复制基因阻断剂(replicator block)接种。将接种的培养皿于 35-37℃ 孵育 20-24 小时。另外,在每个试验开始和结束时,用不含受试化合物的 BHI 琼脂制备对照培养皿并孵育。

也制备含有具有已知受试微生物敏感类型并属于与受试化合物相同抗生素类型的化合物的另外一个培养皿并孵育作为另外的对照,并得到试验与试验之间的可比性。将红霉素 A 用于此目的。

孵育后,对每个培养皿进行目测检测。将最小抑制浓度(MIC)定义为与生长的对照相比在接种点产生无生长可见菌落或稀少孤立菌落的药物的最小浓度。该测定结果(示于表 1 中)表明本发明化合物的抗菌活性。

表 1
选择的化合物的抗菌活性(MIC)

微生物	微生物代号	红霉素 A 标准
金黄色葡萄球菌 ATCC 6358P	AA	0.2
金黄色葡萄球菌 A5177	BB	3.1
金黄色葡萄球菌 A-5278	CC	>100
金黄色葡萄球菌 CMX 642A	DD	0.39
金黄色葡萄球菌 NCTC10649M	EE	0.39
金黄色葡萄球菌 CMX553	FF	0.39
金黄色葡萄球菌 1755	GG	>100
表皮葡萄球菌 3519	HH	0.39
屎肠球菌 ATCC 8043	II	0.05

牛链球菌 A-5169	JJ	0.02
无乳链球菌 CMX 508	KK	0.05
酿脓链球菌 EES61	LL	0.05
酿脓链球菌 930	MM	>100
酿脓链球菌 PIU 2548	NN	6.2
藤黄微球菌 ATCC 9341	OO	0.05
藤黄微球菌 ATCC 4698	PP	0.2
大肠杆菌 JUHL	QQ	>100
大肠杆菌 SS	RR	0.78
大肠杆菌 DC-2	SS	>100
白色念珠菌 CCH 442	TT	>100
包皮垢分枝杆菌 ATCC 114	UU	3.1
星形诺卡氏菌 ATCC9970	VV	0.1
流感嗜血杆菌 DILL AMP R	WW	4
肺炎链球菌 ATCC6303	XX	0.06
肺炎链球菌 GYR 1171	YY	0.06
肺炎链球菌 5979	ZZ	>128
肺炎链球菌 5649	ZZA	16

表 1, 续

微生物	实施例	实施例	实施例	实施例	实施例	实施例	实施例
代号	1	2	3	5	7	8	9
AA	12.5	3.1	25	6.2	3.1	25	3.1
BB	50	3.1	>100	6.2	3.1	25	1.56
CC	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
DD	50	3.1	100	12.5	3.1	6.2	6.2
EE	6.2	1.56	25	12.5	3.1	6.2	0.78
FF	25	3.1	25	12.5	3.1	50	3.1
GG	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
HH	50	6.2	50	6.2	3.1	100	3.1
II	12.5	6.2	25	6.2	1.56	6.2	0.78
JJ	25	3.1	25	1.56	0.78	3.1	0.05
KK	6.2	1.56	25	1.56	0.78	6.2	0.39
LL	*	3.1	100	3.1	1.56	6.2	0.39
MM	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
NN	12.5	3.1	100	6.2	3.1	12.5	0.78
OO	3.1	1.56	12.5	0.78	0.39	6.2	0.2
PP	6.2	3.1	100	6.2	1.56	12.5	0.78
QQ	>100	>100	>100	>100	>100	>100	25
RR	12.5	3.1	50	6.2	3.1	6.2	0.39
SS	>100	>100	>100	>100	100	>100	25
TT	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
UU	>100	25	100	>100	100	100	6.2
VV	6.2	0.2	12.5	6.2	0.78	12.5	0.2
WW	>128	-	-	>128	-	-	16
XX	4	-	-	8	-	-	0.25
YY	4	-	-	4	-	-	0.25
ZZ	>128	-	-	>128	-	-	>64
ZZA	8	-	-	16	-	-	4

* 未得到的数据用“-”表示

表 1, 续

微生物 代号	实施例 10	实施例 12	实施例 14	实施例 15	实施例 16	实施例 17	实施例 18
AA	6.2	6.2	1.56	6.2	1.56	1.56	0.2
BB	6.2	3.1	1.56	6.2	1.56	1.56	0.2
CC	>100	>100	>100	>100	>100	50	>100
DD	6.2	6.2	3.1	6.2	1.56	1.56	0.2
EE	6.2	6.2	3.1	6.2	1.56	1.56	0.2
FF	6.2	6.2	3.1	6.2	1.56	1.56	0.2
GG	>100	>100	>100	>100	>100	50	>100
HH	6.2	12.5	1.56	6.2	1.56	1.56	0.2
II	6.2	1.56	0.78	1.56	0.78	1.56	0.2
JJ	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.39	-
KK	1.56	0.78	0.2	0.2	0.39	0.78	0.2
LL	0.39	0.39	0.39	0.39	0.39	0.78	0.2
MM	>100	>100	50	100	>100	25	100
NN	1.56	1.56	0.78	3.1	0.78	0.78	0.1
OO	0.2	0.39	0.39	0.78	0.2	0.39	-
PP	1.56	0.78	0.78	3.1	0.78	0.78	0.2
QQ	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
RR	1.56	0.39	6.2	6.2	6.2	12.5	0.39
SS	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
TT	>100	>100	>100	>100	>100	50	>100
UU	12.5	-	3.1	6.2	3.2	3.1	-
VV	1.56	0.39	3.1	1.56	1.56	3.1	0.1
WW	64	32	128	>64	128	64	16
XX	2	0.25	1	1	1	1	0.03
YY	2	-	0.25	1	0.25	0.5	-
ZZ	>128	>128	128	32	128	32	128
ZZA	4	2	2	1	2	2	0.25

表 1, 续

微生物	实施例	实施例	实施例	实施例	实施例	实施例	实施例
代号	71	72	73	74	75	102	103
AA	0.78	0.1	0.39	0.2	0.1	0.78	0.1
BB	0.39	0.1	0.39	0.2	0.1	1.56	0.1
CC	>100	>100	100	>100	>100	>100	>100
DD	1.56	0.1	0.39	0.2	0.1	1.56	0.1
EE	0.78	0.1	0.39	0.2	0.1	0.78	0.1
FF	3.1	0.2	0.39	0.2	0.1	1.56	0.1
GG	>100	100	100	>100	>100	>100	>100
HH	3.1	0.1	0.39	0.2	0.1	1.56	0.1
II	1.56	0.05	0.1	0.1	0.1	0.78	0.05
JJ	0.2	0.01	0.05	0.05	<0.005	0.2	0.01
KK	0.2	0.01	0.05	0.05	0.01	0.2	0.02
LL	0.39	<0.005	0.05	0.05	0.02	0.2	0.02
MM	>100	50	12.5	50	3.1	>100	100
NN	0.39	0.2	0.2	0.39	0.1	0.2	0.1
OO	-	0.01	0.1	0.05	0.02	0.2	0.01
PP	0.78	0.1	0.2	0.2	0.2	0.78	0.1
QQ	>100	-	>100	>100	50	>100	100
RR	3.1	0.78	3.1	3.1	0.39	1.56	0.39
SS	>100	>100	>100	>100	>100	>100	100
TT	>100	>100	>100	>100	100	>100	>100
UU	25	0.78	0.78	0.39	0.39	25	0.2
VV	0.39	0.1	0.39	0.39	0.05	1.56	0.02
WW	64	8	16	4	2	64	4
XX	0.25	0.06	0.125	0.125	0.03	0.5	0.03
YY	0.25	0.06	0.125	0.125	0.03	0.25	0.03
ZZ	>128	64	64	32	64	>64	128
ZZA	1	0.5	1	0.5	0.5	0.25	0.25

表 1, 续

微生物	实施例	实施例	实施例	实施例	实施例	实施例	实施例
代号	104	171	172	173	174	175	176
AA	0.05	0.1	100	12.5	3.1	0.2	1.56
BB	0.05	0.05	100	50	3.1	0.39	0.78
CC	>100	>100	100	100	>100	25	>100
DD	0.05	0.05	100	12.5	3.1	0.78	1.56
EE	0.1	0.02	100	12.5	3.1	0.78	0.78
FF	0.1	0.05	>100	12.5	3.1	0.78	0.78
GG	>100	>100	100	100	>100	12.5	100
HH	0.05	0.2	100	12.5	3.1	0.78	0.78
II	0.05	0.05	100	1.56	3.1	0.02	0.2
JJ	0.01	≤0.005	25	0.78	0.2	0.02	0.05
KK	0.01	0.02	50	0.78	0.39	0.02	0.05
LL	≤0.005	≤0.005	50	0.78	0.39	0.01	0.05
MM	1.56	25	50	50	>100	3.1	50
NN	0.1	0.2	25	3.1	1.56	0.39	0.2
OO	≤0.005	0.01	50	0.78	0.39	0.05	0.05
PP	0.05	0.39	100	3.1	0.78	0.1	0.2
QQ	50	25	>100	>100	>100	>100	>100
RR	0.39	0.39	>100	50	12.5	0.78	3.1
SS	50	25	>100	>100	>100	>100	>100
TT	>100	>100	>100	100	>100	>100	>100
UU	0.39	0.78	50	3.1	3.1	0.78	0.78
VV	0.01	0.05	25	6.2	0.78	0.39	1.56
WW	2	2	>128	128	128	64	64
XX	0.03	0.03	16	2	1	0.03	0.25
YY	0.03	0.03	16	2	1	0.03	0.25
ZZ	16	>16	64	32	>128	8	64
ZZA	0.25	1	32	4	2	2	0.25

表 1, 续

微生物	实施例	实施例	实施例	实施例	实施例	实施例	实施例
代号	179	180	181	182	183	184	185
AA	6.2	0.1	6.2	0.39	25	3.1	0.1
BB	6.2	0.1	6.2	0.2	25	1.56	0.1
CC	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
DD	6.2	0.1	6.2	0.39	25	3.1	0.1
EE	6.2	0.1	6.2	0.39	25	3.1	0.1
FF	6.2	0.1	6.2	0.39	25	1.56	0.1
GG	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
HH	12.5	0.1	12.5	0.78	25	3.1	0.1
II	1.56	0.05	0.78	0.1	3.1	0.2	0.05
JJ	0.39	0.02	0.1	0.01	0.78	0.1	≤0.005
KK	0.39	0.05	0.2	0.05	1.56	0.1	0.01
LL	0.39	0.02	0.1	0.01	1.56	0.1	0.01
MM	>100	25	>100	100	>100	25	>100
NN	0.78	0.2	0.78	0.39	3.1	1.56	0.2
OO	1.56	0.02	0.78	0.02	6.2	0.39	0.01
PP	3.1	0.1	1.56	0.39	25	0.78	0.1
QQ	>100	>100	>100	>100	>100	>100	100
RR	6.2	0.2	1.56	0.39	25	12.5	0.39
SS	>100	>100	>100	>100	>100	>100	100
TT	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
UU	12.5	0.2	12.5	0.39	>100	6.2	3.1
VV	3.1	0.1	0.39	0.2	1.56	3.1	0.1
WW	>128	4	64	8	>128	>128	8
XX	0.5	0.03	1	0.125	2	1	0.03
YY	0.5	0.03	1	0.25	2	0.5	0.03
ZZ	>128	128	>128	>128	>128	32	>128
ZZA	0.5	0.25	2	2	2	2	0.5

表 1, 续

微生物	实施例	实施例	实施例	实施例	实施例	实施例	实施例
代号	186	187	188	189	190	191	192
AA	0.1	0.1	0.1	0.2	0.05	0.05	0.1
BB	0.01	0.1	0.1	0.1	0.05	0.05	0.1
CC	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
DD	0.1	0.1	0.1	0.2	0.05	0.05	0.1
EE	0.1	0.1	0.2	0.1	0.02	0.1	0.2
FF	0.01	0.1	0.1	0.1	0.02	0.05	0.1
GG	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
HH	0.1	0.1	0.2	0.2	0.05	0.05	0.1
II	0.05	0.02	0.05	0.05	0.02	0.05	0.02
JJ	≤ 0.005	≤ 0.005	≤ 0.005	≤ 0.005	≤ 0.005	-	0.01
KK	0.01	0.02	≤ 0.005	≤ 0.005	≤ 0.005	0.05	0.01
LL	0.01	0.01	0.01	≤ 0.005	≤ 0.005	0.02	0.01
MM	3.1	25	25	50	12.5	3.1	50
NN	0.1	0.1	0.1	0.2	0.1	0.1	0.1
OO	≤ 0.005	0.01	0.02	0.02	0.01	0.01	0.01
PP	0.1	0.02	0.2	0.1	0.1	0.1	0.2
QQ	>100	100	>100	100	100	50	>100
RR	0.39	0.39	0.78	0.39	0.2	0.2	0.2
SS	>100	>100	>100	50	100	100	100
TT	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
UU	0.2	0.78	0.78	0.78	0.78	0.39	3.1
VV	0.1	0.1	0.39	0.05	0.1	0.02	0.1
WW	16	2	8	8	4	2	4
XX	0.03	0.03	0.03	0.125	0.06	0.03	0.03
YY	0.015	0.03	0.03	0.06	0.03	0.03	0.03
ZZ	>128	>16	>64	>32	>128	2	>128
ZZA	1	0.25	1	0.5	0.5	0.25	0.25

表 1, 续

微生物	实施例	实施例	实施例	实施例	实施例	实施例	实施例
代号	193	194	195	196	197	198	199
AA	0.05	0.05	0.05	0.1	0.1	0.05	0.1
BB	0.1	0.05	-	-	0.1	0.05	0.1
CC	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
DD	0.1	0.05	0.05	0.1	0.1	0.05	0.1
EE	0.1	0.1	0.05	0.1	0.2	0.05	0.1
FF	0.1	0.05	0.05	0.1	0.2	0.02	0.1
GG	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
HH	0.1	0.05	0.05	0.2	0.1	0.1	0.1
II	0.02	0.02	0.05	0.05	0.05	0.02	≤0.05
JJ	0.01	≤0.005	0.01	≤0.005	≤0.005	≤0.005	≤0.05
KK	0.01	0.01	0.05	≤0.005	≤0.005	≤0.005	≤0.05
LL	≤0.005	0.01	0.02	≤0.005	≤0.005	≤0.005	-
MM	25	0.78	1.56	>100	100	0.39	50
NN	0.05	0.05	0.1	0.2	0.1	0.1	0.1
OO	0.01	0.01	0.01	0.01	0.02	≤0.005	0.05
PP	0.1	0.1	0.1	0.1	0.2	0.1	0.1
QQ	100	50	50	>100	100	50	100
RR	0.2	0.39	0.2	0.39	0.2	0.1	0.39
SS	>100	100	50	>100	100	50	>100
TT	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
UU	0.39	0.78	0.39	0.2	1.56	0.39	0.78
VV	0.05	≤0.005	0.05	0.1	0.1	0.02	0.1
WW	4		1	8	2	1	4
XX	0.03	≤0.004	0.03	0.03	0.03	≤0.004	0.008
YY	0.015	≤0.004	0.015	0.03	0.03	≤0.004	0.008
ZZ	>128	64	4	>128	64	4	>128
ZZA	0.25	0.25	0.25	0.25	0.5	0.125	0.25

表 1, 续

微生物 代号	实施例 200	实施例 201	实施例 202	实施例 203	实施例 204	实施例 205	实施例 206
AA	0.1	0.1	-	0.2	0.1	-	0.78
BB	0.1	0.1	-	0.39	0.1	-	0.39
CC	>100	>100	-	>100	>100	-	>100
DD	0.1	0.1	-	0.2	0.1	-	0.78
EE	0.1	0.1	-	0.2	0.1	-	0.78
FF	0.1	0.1	-	0.39	0.1	-	0.78
GG	>100	>100	-	>100	>100	-	>100
HH	0.1	0.1	-	0.2	0.1	-	0.78
II	0.02	0.05	-	0.2	0.05	-	0.39
JJ	0.01	0.01	-	≤0.005	0.01	-	0.1
KK	0.02	0.01	-	0.01	0.01	-	0.39
LL	-	0.01	-	0.01	0.01	-	0.39
MM	50	1.56	-	1.56	3.1	-	>100
NN	0.2	0.2	-	0.39	0.2	-	1.56
OO	0.01	0.05	-	0.02	0.02	-	0.2
PP	0.2	0.1	-	0.39	0.1	-	1.56
QQ	50	50	-	100	>100	-	>100
RR	0.39	0.2	-	0.39	0.78	-	25
SS	12.5	50	-	100	>100	-	>100
TT	>100	>100	-	>100	>100	-	>100
UU	0.78	6.2	-	6.2	0.78	-	3.1
VV	0.1	0.2	-	0.39	0.1	-	3.1
WW	2	2		4	4		>128
XX	≤0.004	0.03	0.03	0.03	0.06	0.03	0.5
YY	≤0.004	0.03	0.03	0.03	0.06	0.06	0.5
ZZ	>128	16	32	16	8	>64	>128
ZZA	0.25	1	2	2	0.5	4	4

表 1, 续

微生物	实施例	实施例	实施例	实施例	实施例	实施例	实施例
代号	207	208	209	210	211	212	213
AA	0.1	0.1	0.05	0.1	0.05	0.39	0.2
BB	0.1	0.39	-	-	0.05	0.39	0.2
CC	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
DD	0.1	0.2	0.1	0.1	0.1	0.39	0.2
EE	0.1	0.2	0.1	0.1	0.1	0.39	0.2
FF	0.1	0.2	0.1	0.1	0.1	0.39	0.2
GG	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
HH	0.1	0.2	0.1	0.1	0.05	0.39	0.2
II	0.02	0.1	0.02	0.02	0.01	0.1	0.1
JJ	≤ 0.005	0.01	0.01	≤ 0.005	0.01	≤ 0.005	0.05
KK	≤ 0.005	0.01	0.01	≤ 0.005	0.01	0.1	0.05
LL	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.05	0.02
MM	1.56	0.78	3.1	0.78	3.1	25	100
NN	0.2	0.39	0.1	0.2	0.1	0.39	0.39
OO	0.01	0.01	0.01	0.02	0.01	0.05	0.05
PP	0.1	0.1	0.2	0.2	0.1	0.39	0.2
QQ	25	25	100	50	25	>100	100
RR	0.2	0.39	0.2	0.2	0.2	0.39	0.39
SS	50	50	>100	>100	50	>100	>100
TT	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
UU	0.39	0.78	0.78	0.78	0.39	0.78	0.39
VV	0.02	0.2	0.02	0.02	0.05	0.2	0.39
WW	2	2	2	2	2	8	4
XX	0.015	0.03	0.03	0.015	≤ 0.004	0.125	0.03
YY	0.015	0.03	0.03	≤ 0.004	≤ 0.004	0.25	0.03
ZZ	64	4	4	4	16	128	>128
ZZA	0.5	1	0.5	0.25	0.25	1	1

表 1, 续

微生物	实施例	实施例	实施例	实施例	实施例	实施例	实施例
代号	214	215	216	217	218	219	221
AA	6.2	0.05	0.2	0.2	0.1	0.2	0.2
BB	25	0.1	0.2	0.39	0.1	0.2	0.39
CC	>100	>100	>100	>100	>100	100	>100
DD	12.5	0.1	0.2	0.39	0.1	0.2	0.39
EE	12.5	0.1	0.2		0.1	0.2	0.2
FF	12.5	0.1	0.2	0.2	0.1	0.2	0.2
GG	>100	>100	>100	>100	>100	100	>100
HH	25	0.1	0.2	0.39	0.1	0.2	0.2
II	25	0.05	0.05	0.2	0.05	0.05	0.05
JJ	6.2	0.01	0.01	0.02	0.01	≤0.005	≤0.005
KK	3.1	0.01	0.02	0.02	0.01	0.02	0.02
LL	1.56	0.01	0.02	0.02	0.01	0.02	0.01
MM	12.5	0.78	0.78	0.78	6.2	3.1	>100
NN	25	0.1	0.2	0.78	0.2	0.2	0.39
OO	12.5	0.01	0.05	0.1	0.05	0.05	0.02
PP	12.5	0.2	0.1	0.39	0.05	0.2	0.2
QQ	>100	25	100	50	50	100	12.5
RR	3.1	0.2	0.39	0.39	0.39	0.78	0.1
SS	>100	>100	>100	>100	>100	>100	12.5
TT	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
UU	100	0.78	0.78	12.5	0.78	0.39	3.1
VV	50	0.02	0.1	0.78	0.05	0.05	0.2
WW	64	2	2	2		2	2
XX	1	0.015	0.015	0.03	0.015	0.03	0.03
YY	1	≤0.004	0.015	0.03	0.015	0.03	0.06
ZZ	>128	16	0.5	2	4	2	>128
ZZA	32	0.25	0.25	2	0.25	0.25	2

表 1, 续

微生物	实施例	实施例	实施例	实施例	实施例	实施例	实施例
代号	222	223	224	225	226	227	228
AA	0.2	0.2	0.39	0.2	0.1	0.2	0.39
BB	0.1	0.2	0.2	0.39	0.1	0.2	0.78
CC	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
DD	0.39	0.2	0.2	0.39	0.1	0.2	0.78
EE	0.2	0.2	0.2	0.39	0.1	0.2	0.78
FF	0.2	0.2	0.2	0.2	0.1	0.2	0.78
GG	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
HH	0.2	0.39	0.39	0.2	0.1	0.2	0.78
II	0.02	0.05	0.01	0.05	0.05	0.05	0.1
JJ	≤ 0.005	≤ 0.005	0.01	0.01	0.01	≤ 0.005	0.02
KK	0.02	≤ 0.005	≤ 0.005	0.01	0.02	0.05	≤ 0.005
LL	≤ 0.005	≤ 0.005	0.01	0.01	0.01	0.02	0.01
MM	>100	>100	>100	>100	6.2	50	25
NN	0.39	0.1	0.2	0.39	0.39	0.39	0.78
OO	0.01	0.05	0.02	0.02	0.02	0.05	0.2
PP	0.2	0.2	0.2	0.2	0.1	0.39	0.39
QQ	25	50	25	12.5	6.2	6.2	>100
RR	0.1	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.78
SS	25	100	25	12.5	12.5	25	>100
TT	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
UU	0.78	3.1	3.1	3.1	0.78	1.56	3.1
VV	0.2	0.2	0.1	0.2	0.05	0.05	0.78
WW	4	4	4	4	2	2	8
XX	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.125
YY	0.06	0.03	0.03	0.06	0.03	0.03	0.125
ZZ	>128	>128	>128	>128	>128	>64	>128
ZZA	2	0.5	2	2	2	2	1

表1, 续

微生物	实施例	实施例	实施例	实施例	实施例	实施例	实施例
代号	229	230	231	232	233	234	235
AA	0.2	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.2
BB	0.2	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.2
CC	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
DD	0.2	0.1	0.1	0.2	0.2	0.2	0.2
EE	0.2	0.1	0.1	0.2	0.2	0.2	0.2
FF	0.2	0.2	0.05	0.1	0.1	0.1	0.2
GG	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
HH	0.2	0.1	0.2	0.2	0.2	0.1	0.2
II	0.05	0.05	0.02	0.02	0.05	0.05	0.05
JJ	≤ 0.005	≤ 0.005	0.02	0.02	0.02	≤ 0.005	0.01
KK	0.02	≤ 0.005	0.02	0.02	0.02	0.05	0.01
LL	0.01	≤ 0.005	0.02	0.02	0.02	0.01	0.01
MM	50	>100	100	>100	100	100	25
NN	0.2	0.05	0.1	0.2	0.1	0.2	0.2
OO	0.02	0.05	0.02	0.02	0.02	0.01	0.05
PP	0.05	0.2	0.1	0.2	0.2	0.1	0.39
QQ	>100	100	100	25	50	50	>100
RR	0.39	0.39	0.39	0.39	0.39	0.39	0.78
SS	>100	>100	100	>100	50	50	>100
TT	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
UU	1.56	0.78	0.78	0.39	0.78	0.78	0.78
VV	0.2	0.05	0.05	0.05	0.05	0.1	3.1
WW	2	2	2	2	2	2	4
XX	≤ 0.004	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03
YY	≤ 0.004	0.015	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03
ZZ	>128	128	>128	>128	64	>128	32
ZZA	0.125	0.25	0.5	0.5	0.25	0.25	0.5

表 1, 续

微生物 代号	实施例 236	实施例 237	实施例 238	实施例 239	实施例 240	实施例 241	实施例 242
AA	0.2	0.39	0.2	6.2	3.1	3.1	0.2
BB	0.2	0.39	0.2	6.2	3.1	-	-
CC	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
DD	0.2	0.39	0.39	6.2	6.2	6.2	0.2
EE	0.2	0.39	0.39	6.2	3.1	6.2	0.2
FF	0.2	0.39	0.39	6.2	3.1	6.2	0.2
GG	100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
HH	0.2	0.39	0.39	6.2	3.1	6.2	0.39
II	0.05	0.1	0.05	1.56	0.78	1.56	0.1
JJ	0.05	0.05	0.02	0.39	0.39	0.39	0.02
KK	0.05	0.05	0.02	0.39	0.39	1.56	0.05
LL	0.01	0.05	0.02	0.39	0.39	0.78	0.01
MM	25	>100	>100	>100	>100	>100	>100
NN	0.2	0.2	0.2	1.56	0.78	6.2	0.2
OO	0.05	0.05	0.05	0.39	0.39	0.78	0.05
PP	0.2	0.39	0.2	1.56	1.56	3.1	0.39
QQ	50	>100	100	>100	>100	>100	>100
RR	0.39	0.39	0.39	6.2	3.1	1.56	0.78
SS	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
TT	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
UU	0.39	0.78	0.2	50	6.2	100	0.78
VV	0.2	0.39	0.1	3.1	1.56	6.2	0.39
WW	4	16	8	64	32	16	8
XX	0.03	0.03	0.03	0.25	0.25	0.5	0.03
YY	0.03	0.03	0.03	0.25	0.25	0.25	0.03
ZZ	32	>128	>64	>128	>128	>128	>128
ZZA	0	0.5	0.25	1	1	4	0.25

表 1, 续

微生物 代号	实施例 243	实施例 244	实施例 245	实施例 246	实施例 247	实施例 248	实施例 249
AA	0.05	0.1	0.1	0.78	0.05	0.05	0.1
BB	0.05	0.2	0.2	0.78	0.05	0.05	0.1
CC	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
DD	0.05	0.2	0.2	0.78	0.05	0.05	0.2
EE	0.1	0.2	0.2	0.78	0.05	0.05	0.2
FF	0.05	0.1	0.2	0.78	0.05	0.02	0.1
GG	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
HH	0.1	0.2	0.1	0.78	0.05	0.05	0.1
II	0.02	0.05	0.05	0.2	0.02	0.02	0.05
JJ	0.02	0.01	0.05	0.1	≤0.005	0.02	0.01
KK	0.02	≤0.005	0.02	0.2	0.01	≤0.005	0.02
LL	0.02	0.02	0.02	0.2	0.01	≤0.005	0.02
MM	6.2	1.56	0.78	>100	0.39	0.39	100
NN	0.1	0.2	0.1	0.39	0.1	0.1	0.1
OO	0.02	0.02	0.05	0.2	0.01	0.02	0.01
PP	0.02	0.2	0.2	0.78	0.02	0.1	0.1
QQ	50	50	50	>100	25	50	100
RR	0.2	0.1	0.05	0.78	0.2	0.39	0.39
SS	50	25	25	>100	25	50	>100
TT	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
UU	0.39	0.78	0.78	50	0.39	0.39	0.39
VV	0.05	0.02	0.05	0.78	0.01	0.02	0.1
WW	4	2	2	16	1	1	4
XX	0.03	0.03	0.03	0.25	≤0.004	0.03	0.03
YY	0.03	0.03	0.03	0.125	≤0.004	0.03	0.03
ZZ	128	64	64	>128	4	4	>128
ZZA	0.25	0.5	0.5	0.5	0.25	0.25	0.25

表 1, 续

微生物 代号	实施例 250	实施例 251	实施例 252	实施例 253	实施例 254	实施例 255	实施例 256
AA	0.2	0.1	0.1	0.05	0.1	0.1	0.05
BB	0.2	0.1	0.1	0.05	0.1	0.2	0.05
CC	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
DD	0.2	0.1	0.1	0.05	0.1	0.2	0.05
EE	0.2	0.1	0.1	0.1	0.1	0.2	0.05
FF	0.2	0.1	0.1	0.05	0.1	0.2	0.02
GG	100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
HH	0.2	0.1	0.1	0.05	0.1	0.1	0.1
II	0.05	0.1	0.05	0.05	0.02	0.05	0.02
JJ	0.01	0.02	0.02	0.02	≤0.005	0.02	0.01
KK	0.01	0.05	0.02	0.02	0.01	0.02	0.02
LL	0.01	0.05	0.05	0.01	0.01	0.02	0.01
MM	6.2	6.2	3.1	0.78	0.78	50	25
NN	0.2	0.2	0.1	0.05	0.1	0.2	0.2
OO	0.1	0.02	0.02	0.01	0.02	0.05	0.01
PP	0.2	0.2	0.2	0.1	0.1	0.2	0.1
QQ	100	>100	>100	50	25	100	100
RR	0.39	1.56	0.78	0.2	0.2	0.2	0.2
SS	>100	>100	>100	50	100	>100	>100
TT	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
UU	0.78	0.2	0.2	0.2	0.78	3.1	1.56
VV	0.1	0.05	0.05	0.02	0.01	0.05	0.05
WW	4	16	2	2	2		2
XX	0.03	0.125	0.03	0.015	≤0.004	0.03	0.03
YY	0.03	0.25	0.03	0.03	≤0.004	0.03	0.03
ZZ	16	>128	4	1	2	16	16
ZZA	0.5	1	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25

表 1, 续

微生物	实施例	实施例	实施例	实施例	实施例	实施例	实施例
代号	257	258	259	260	261A	261B	262
AA	0.2	0.78	6.2	25	6.2	3.1	0.78
BB	0.2	0.39	6.2	25	6.2	3.1	0.78
CC	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
DD	0.2	0.78	12.5	25	12.5	6.2	0.78
EE	0.2	0.39	6.2	25	12.5	3.1	0.78
FF	0.2	0.78	6.2	25	12.5	3.1	0.78
GG	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
HH	0.2	0.78	6.2	25	6.2	6.2	0.78
II	0.1	0.39	0.78	3.1	1.56	0.78	0.39
JJ	0.01	0.05	0.39	0.78	0.39	0.39	<=0.005
KK	0.05	0.1	0.78	0.78	0.39	0.39	0.05
LL	0.01	0.05	0.39	0.78	0.39	0.39	0.1
MM	100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
NN	0.2	0.2	1.56	12.5	1.56	0.78	0.78
OO	0.05	0.1	0.78	1.56	0.78	0.39	0.1
PP	0.2	0.39	1.56	3.1	3.1	1.56	0.39
QQ	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
RR	0.78	0.78	1.56	6.2	6.2	6.2	1.56
SS	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
TT	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
UU	0.39	12.5	12.5	>100	25	25	6.2
VV	0.2	0.39	3.1	50	6.2	6.2	0.39
WW	8	32	128	64	64	32	16
XX	0.125	0.03	1	2	1	0.5	0.03
YY	0.125	0.03	1	1	1	0.5	0.03
ZZ	128	>128	>128	>64	>128	>128	>128
ZZA	0.5	0.125	4	16	2	1	0.5

表 1, 续

微生物	实施例	实施例	实施例	实施例	实施例	实施例	实施例
代号	263	264	265	266	267	268	269
AA	0.1	0.01	0.1	0.2	0.05	0.39	-
BB	0.1	0.01	0.1	0.2	0.05	0.39	-
CC	>100	>100	50	>100	>100	25	-
DD	0.1	0.01	0.1	0.2	0.05	0.39	-
EE	0.1	0.01	0.1	0.2	0.05	0.39	-
FF	0.05	0.01	0.1	0.2	0.05	0.39	-
GG	>100	>100	25	>100	>100	25	-
HH	0.1	0.05	0.1	0.2	0.05	0.39	-
II	0.02	0.01	0.05	0.1	0.05	0.2	-
JJ	0.01	≤0.005	≤0.005	0.01	≤0.005	0.1	-
KK	0.02	0.01	≤0.005	0.01	≤0.005	0.1	-
LL	0.02	0.01	0.01	0.01	≤0.005	0.1	-
MM	50	3.1	6.2	6.2	1.56	25	-
NN	0.2	0.2	0.1	0.2	0.1	0.39	-
OO	0.02	≤0.005	0.01	0.02	≤0.005	0.1	-
PP	0.2	0.1	0.05	0.2	0.05	0.39	-
QQ	>100	100	>100	>100	25	>100	-
RR	0.78	0.1	0.78	0.78	0.2	3.1	-
SS	>100	100	>100	>100	25	>100	-
TT	>100	>100	50	>100	>100	>100	-
UU	0.78	0.78	0.2	0.39	0.39	0.39	-
VV	0.2	0.01	0.2	0.1	0.02	0.39	-
WW	4	2	4	4	2	16	
XX	0.015	0.03	0.015	0.06	0.03	0.125	0.06
YY	0.015	0.015	0.015	0.03	0.03	0.125	0.06
ZZ	>128	>128	32	2	8	8	2
ZZA	0.25	0.5	0.25	0.25	0.25	1	0.5

表 1, 续

微生物	实施例	实施例	实施例	实施例	实施例	实施例	实施例
代号	270	271	272	273	274	275	276
AA	0.1	0.39	0.2	0.2	0.1	0.2	0.39
BB	0.1	0.78	0.1	0.2	0.1	0.2	0.78
CC	>100	>100	100	>100	>100	>100	50
DD	0.1	0.39	0.2	0.2	0.1	0.2	0.39
EE	0.2	0.78	0.2	0.2	0.1	0.2	0.78
FF	0.1	0.39	0.1	0.2	0.05	0.2	0.78
GG	>100	100	50	>100	>100	>100	25
HH	0.1	0.39	0.2	0.2	0.1	0.2	0.78
II	0.05	0.39	0.05	0.1	0.05	0.1	0.2
JJ	0.05	0.1	0.02	0.02	0.01	0.01	0.02
KK	0.05	0.2	0.02	0.02	0.01	0.05	0.1
LL	0.05	0.1	0.05	0.05	0.01	0.02	0.02
MM	3.1	6.2	3.1	12.5	6.2	12.5	25
NN	0.2	0.39	0.2	0.39	0.1	0.2	0.39
OO	0.02	0.2	0.05	0.05	0.01	0.02	0.1
PP	0.2	0.78	0.2	0.39	0.1	0.2	0.39
QQ	50	>100	>100	>100	>100	>100	>100
RR	0.39	3.1	0.78	0.78	0.2	0.78	6.2
SS	50	>100	>100	>100	>100	>100	>100
TT	>100	>100	>100	>100	>100	>100	100
UU	0.39	1.56	0.2	0.78	0.78	0.39	0.78
VV	0.1	0.78	0.2	0.39	0.05	0.2	1.56
WW	16	64	32	8	4	8	8
XX	0.03	0.25	0.03	0.03	≤0.004	0.03	0.125
YY	0.03	0.25	0.03	0.03	≤0.004	0.03	0.125
ZZ	2	8	16	16	8	4	16
ZZA	0.25	1	0.25	0.5	0.25	0.5	0.5

表 1, 续

微生物 代号	实施例 277	实施例 278	实施例 279	实施例 280	实施例 281	实施例 282	实施例 283
AA	1.56	0.05	0.39	0.39	0.78	0.2	0.1
BB	1.56	0.05	0.39	0.39	0.78	0.1	0.1
CC	>100	>100	50	50	>100	100	100
DD	1.56	0.05	0.78	0.39	0.78	0.2	0.1
EE	1.56	0.05	0.39	0.39	0.78	0.2	0.1
FF	1.56	0.05	0.39	0.39	0.78	0.1	0.1
GG	>100	>100	50	25	>100	100	50
HH	1.56	0.1	0.39	0.39	0.78	0.2	0.2
II	0.78	0.05	0.2	0.2	0.39	0.05	0.05
JJ	0.39	0.01	0.05	0.05	0.05	0.01	0.01
KK	0.2	0.01	0.02	0.05	0.1	≤0.005	0.02
LL	0.2	≤0.005	-	0.1	0.1	≤0.005	≤0.005
MM	50	1.56	25	12.5	50	25	3.1
NN	1.56	0.2	0.39	0.39	0.39	0.1	0.2
OO	0.39	0.01	0.05	0.1	0.2	0.05	0.01
PP	3.1	0.1	0.39	0.78	0.78	0.2	0.2
QQ	>100	25	>100	>100	>100	>100	>100
RR	6.2	0.39	1.56	1.56	3.1	0.78	0.78
SS	>100	12.5	>100	>100	>100	>100	>100
TT	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
UU	3.1	0.78	0.78	3.1	3.1	1.56	0.39
VV	3.1	0.02	0.78	6.2	3.1	0.2	0.2
WW	>128	4	8	8	32	8	2
XX	0.5	0.03	0.03	0.06	0.25	0.03	≤0.004
YY	0.5	0.03	0.03	0.06	0.25	0.03	≤0.004
ZZ	32	128	32	16	64	16	4
ZZA	4	0.5	0.5	1	1	0.25	0.125

表 1, 续

微生物	实施例	实施例	实施例	实施例	实施例	实施例
代号	284	285	286	287	288	289
AA	0.2	3.1	6.2	0.1	0.1	0.2
BB	0.2	3.1	6.2	0.1	0.2	0.2
CC	50	>100	>100	>100	>100	>100
DD	0.2	3.1	6.2	0.1	0.39	0.2
EE	0.2	3.1	6.2	0.1	0.39	0.2
FF	0.2	3.1	6.2	0.02	0.39	0.2
GG	50	>100	>100	>100	100	>100
HH	0.2	3.1	6.2	0.1	0.39	0.2
II	0.05	0.39	1.56	0.05	0.39	0.2
JJ	0.02	0.2	0.39	0.02	0.01	0.02
KK	0.02	0.2	0.2	0.02	0.02	0.1
LL	≤ 0.005	0.05	0.78	0.02	0.1	0.1
MM	25	100	100	3.1	12.5	>100
NN	0.2	0.78	1.56	0.1	0.39	0.39
OO	0.05	0.39	1.56	0.02	0.02	0.05
PP	0.2	0.39	3.1	0.2	0.39	0.39
QQ	>100	>100	>100	50	>100	>100
RR	1.56	12.5	12.5	0.39	3.1	3.1
SS	>100	>100	>100	>100	>100	>100
TT	50	>100	>100	>100	>100	>100
UU	0.2	6.2	25	0.39	0.39	1.56
VV	0.78	1.56	12.5	0.05	0.39	0.39
WW	4	>128	128	2	8	64
XX	0.03	0.25	1	0.03	0.125	0.25
YY	0.03	0.25	0.5	0.03	0.125	0.25
ZZ	32	64	64	4	16	>128
ZZA	0.25	1	2	0.5	1	1

表1, 续

微生物 code	实施例 290	实施例 291	实施例 292	实施例 293
AA	0.1	0.05	0.1	0.39
BB	0.1	0.05	0.1	0.39
CC	50	>100	>100	>100
DD	0.1	0.05	0.1	0.39
EE	0.1	0.05	0.1	0.39
FF	0.1	0.05	0.1	0.39
GG	25	>100	>100	>100
HH	0.1	0.05	0.05	0.39
II	0.05	0.02	0.02	0.1
JJ	≤ 0.005	≤ 0.005	≤ 0.005	0.02
KK	≤ 0.005	≤ 0.005	0.02	0.05
LL	0.01	≤ 0.005	0.01	0.02
MM	6.2	3.1	12.5	>100
NN	0.1	0.1	0.05	0.78
OO	0.01	≤ 0.005	0.02	0.05
PP	0.05	0.05	0.1	0.2
QQ	>100	25	50	>100
RR	0.78	0.1	0.2	0.78
SS	>100	50	100	>100
TT	50	>100	>100	>100
UU	0.2	0.39	0.78	12.5
VV	0.2	0.01	0.02	0.78
WW	4	2	2	16
XX	0.015	≤ 0.004	0.03	0.03
YY	0.015	≤ 0.004	0.03	0.03
ZZ	32	1	16	>128
ZZA	0.25	0.125	0.25	0.5

药用组合物

本发明的药用组合物包含与一种或多种药学上可接受的载体一起配制的治疗有效量的本发明的化合物。在此所用术语“药学上可接受的载体”指非毒性的惰性固体、半固体或液体填充剂、稀释剂、包囊化材料或任何类型的制剂辅料。可以用作药学上可接受的载体物质的部分实例为糖例如乳糖、葡萄糖和蔗糖；淀粉如玉米淀粉和马铃薯淀粉；纤维素及其衍生物例如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和乙酸纤维素；粉状黄耆胶；麦芽；明胶；滑石粉；赋形剂例如可可脂和栓剂用蜡；油例如花生油、棉籽油；红花油；芝麻油；橄榄油；玉米油和豆油；二元醇类例如丙二醇；酯例如油酸乙酯和月桂酸乙酯；琼脂；缓冲剂例如氢氧化镁和氢氧化铝；藻酸；无热原水；等渗盐水；Ringer氏液；乙醇和磷酸盐缓冲溶液，以及根据配制者的判断，其它非毒性可配伍的润滑剂，例如十二烷基硫酸钠和硬脂酸镁，及着色剂、释放剂、包衣剂、甜味剂、矫味剂和芳族剂、防腐剂和抗氧化剂也可以存在于本发明的组合物中。本发明的药用组合物可以通过下列途径给予人和其它动物：经口、直肠、胃肠外、脑池内、阴道内、腹膜内、局部（以粉末、软膏剂或滴剂形式）、向颊、或口或鼻内喷雾。

口服给药的液体剂型包括药学上可接受的乳液、微乳、溶液、悬浮液、糖浆和酏剂。除活性化合物外，该液体剂型可以含有通常用于本领域的惰性稀释剂，例如水或其它溶剂、增溶剂和乳化剂例如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苜醇、苯甲酸苜酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油（特别是棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油）、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇和脱水山梨糖醇的脂肪酸酯以及它们的混合物。除惰性稀释剂外，口服组合物也可以含有辅助剂例如润湿剂、乳化剂和悬浮剂、甜味剂、矫味剂和芳族剂。

根据已知的技术，用适当的分散剂或润湿剂和悬浮剂可以配制注射制剂例如无菌注射水溶液或含油的悬浮液。无菌注射制剂也可以为

在非毒性、胃肠外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌注射溶液、悬浮液或乳液,例如1,3-丁二醇溶液。可以使用的可接受的溶媒和溶剂为水、Ringer氏液、U.S.P.和等渗氯化钠溶液。此外,无菌固定油一般可以用作溶剂或悬浮介质。为此,可以使用温和的固定油,包括合成的单或二甘油酯。此外,脂肪酸例如油酸可以用于制备注射液。

可以对注射制剂进行灭菌,例如通过滤菌膜过滤或通过将灭菌剂加入无菌固体组合物形式中,在使用前将该组合物溶于或分散于无菌水或其它无菌注射介质中。

为延长药物的作用,常常需要减缓皮下或肌内注射的药物的吸收。这可以通过使用水溶性差的结晶或无定形物质液体悬浮液来完成。那么该药物的吸收速率将取决于其溶解的速率,而溶解的速率又取决于结晶大小和晶形。或者,可以通过将药物溶于或悬浮于油溶媒中完成胃肠外给药形式的延缓吸收。通过形成药物在生物可降解聚合物例如聚交酯-聚乙交酯中形成微囊基块制备注射植入剂。根据药物与聚合物之比和使用的具体聚合物的性质,可以控制药物的释放速率。其它生物可降解聚合物的实例包括聚(原酸酯)和聚(酸酐)。通过将药物包于与人体组织相容的脂质体或微乳中也可以制备包埋注射制剂。

供直肠或阴道给药的组合物优选为栓剂,将本发明的化合物与适当的非刺激性赋形剂或载体例如可可脂、聚乙二醇或栓剂用蜡混合可制备该栓剂,所述赋形剂或载体在室温为固体,但在体温下为液体,因此在直肠或阴道内可以融化并释放活性化合物。

口服给药的固体剂型包括胶囊剂、片剂、丸剂、粉剂和颗粒剂。在此类固体剂型中,将活性化合物与至少一种惰性、药学上可接受的赋形剂或载体例如柠檬酸内或磷酸二钙和/或 a) 填充剂或增量剂如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和硅胶, b) 粘合剂例如羧甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶, c) 湿润剂例如甘油, d) 崩解剂例如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、藻酸、部分硅酸盐和碳酸钠, e) 溶液延缓剂例如石蜡, f) 吸收加速剂例如季

铵化合物, g)润湿剂例如十六醇和甘油单硬脂酸酯, h)吸附剂例如高岭土和膨润土, i)润滑剂例如滑石粉、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、十二烷基硫酸钠和它们的混合物混合。若为胶囊剂、片剂和丸剂时, 这些剂型也可以包含缓冲剂。

相同类型的固体组合物也可以用作使用该赋形剂例如乳糖以及高分子量聚乙二醇等的软和硬填充明胶胶囊中的填充剂。

片剂、锭剂、胶囊剂、丸剂和颗粒剂等固体剂型可以制备成带有包衣和壳, 例如肠包衣和制剂领域熟知的其它包衣。它们任选含有遮光剂, 并且也可以为仅或优先在某部分肠道、任选以缓释方式释放活性组分的组合物。可以使用的包埋组合物的实例包括聚合物和蜡。

相同类型的固体组合物也可以用作使用该赋形剂例如乳糖以及高分子量聚乙二醇等的软和硬填充明胶胶囊中的填充剂。

该活性组合物也可以为用一种或多种上述赋形剂微包囊的形式。片剂、锭剂、胶囊剂、丸剂和颗粒剂等固体剂型可以制备成带有包衣和壳, 例如肠包衣、控释包衣和制剂领域熟知的其它包衣。在此类固体剂型中, 将活性化合物与至少一种惰性稀释剂例如蔗糖、乳糖或淀粉混合。此类剂型也可以含有(如在正常操作中)惰性稀释剂之外的其它物质, 例如片剂润滑剂和其它的片剂辅助剂例如硬脂酸镁和微晶纤维素。若为胶囊剂、片剂和丸剂时, 这些剂型也可以包含缓冲剂。它们可任选含有遮光剂, 并且也可以为仅或优先在某部分肠道、任选以缓释方式释放活性组分的组合物。可以使用的包埋组合物的实例包括聚合物和蜡。

本发明化合物的局部或透皮给药的剂型包括软膏剂、糊剂、霜剂、洗剂、胶凝剂、粉剂、溶液、喷雾剂、吸入剂或贴剂。在无菌条件下, 将活性组分与药学上可接受的载体和任何需要的防腐剂或缓冲剂(如需要)混合。眼科制剂、滴耳剂、滴眼剂(eyedrops)也可以包括在本发明范围内。

除本发明的活性化合物外, 软膏剂、糊剂、霜剂和胶凝剂可以含

有赋形剂例如动物和植物脂肪、油、蜡、石蜡、淀粉、黄耆胶、纤维素衍生物、聚乙二醇、硅酮、膨润土、硅酸、滑石粉和氧化锌或它们的混合物。

除本发明的活性化合物外，粉剂和喷雾剂可以含有赋形剂例如乳糖、滑石粉、硅酸、氢氧化铝、硅酸钙和聚酰胺粉或这些物质的混合物。喷雾剂可以另外含有常规的抛射剂例如氟氟烃。

透皮贴剂另外具有控制化合物向人体释放的优点。将化合物溶于或分散于适当的介质中可以制备此类剂型。也可以使用吸收增强剂增加化合物对皮肤的通透量。通过提供控制速率的膜或通过将该化合物分散于聚合物基质或凝胶中可以控制速率。

根据本发明的治疗方法，通过以获得所需效果必需的量和时间给予患者治疗有效量的本发明的化合物治疗或预防患者如人或低级哺乳动物细菌感染。所谓本发明化合物的“治疗有效量”指以适用于治疗的合理的利/害之比治疗细菌感染的足量的该化合物。然而，可以理解本发明化合物和组合物的总日用量由主治医生根据全面医疗判断决定。对于任何特定患者的特定的治疗有效剂量水平取决于多种因素，包括治疗的疾病和疾病的严重程度；使用的具体化合物的活性；使用的特定的组合物；患者的年龄、体重、健康状况、性别和饮食；给药时间、给药途径和使用特定化合物的排泄率；治疗的持续时间；与所用特定化合物联合或同时使用的药物以及医疗领域熟知的因素。

以单剂量或分剂量给予人或其它哺乳动物的本发明化合物的总日剂量为如 0.01-50mg/kg 体重或更通常为 0.1-25mg/kg 体重。单剂量组合物可以含有此量或多个亚剂量以组成日剂量。一般而言，根据本发明的治疗方案包括每天以单剂量或多剂量给予需要此治疗的患者约 10mg 至约 2000mg 的本发明的化合物。

缩写

在描述下列流程和实施例中使用的缩写为：AIBN 代表偶氮双异丁腈； Bu_3SnH 代表三丁基氢化锡；CDI 代表羰基二咪唑；DBU 代表

1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯; DEAD 代表偶氮二甲酸二乙酯; DMF 代表二甲基甲酰胺; DMSO 代表二甲基亚砷; DPPA 代表二苯基磷酰基叠氮化物; Et₃N 代表三乙胺; EtOAc 代表乙酸乙酯; Et₂O 代表乙醚; EtOH 代表乙醇; HOAc 代表乙酸; MeOH 代表甲醇; NaN(TMS)₂ 代表双(三甲基硅烷基)氯化钠; NMMO 代表 N-甲基吗啉 N-氧化物; TEA 代表三乙胺; THF 代表四氢呋喃; TPP 代表三苯膦。

合成方法

结合下列合成流程 I-VI(见流程描述后, 说明制备本发明化合物的方法)可以更好地理解本发明的化合物和方法。根据下述的代表性方法可以制备本发明的化合物。除下面特别指明外, 基团 A、B、D、E、W、X、Y、Z、R^a、R^b、R^c 和 R^d 与上述定义相同。

流程 Ia 和 Ib 所示由红霉素 A 制备本发明的式 VIII 化合物。保护的红霉素 A 的制备见述于美国专利: US 4,990,602、US 4,331,803 和 US 4,670,549(在此引入作参考)。也引入作参考的为欧洲专利申请 EP 260,938。一般而言, 将化合物 1 的 C-9-羰基保护为肟(V 为=N-O-R³ 或=N-O-C(R⁸)(R⁹)-O-R³, 其中 R³ 与上述定义相同, R⁸ 和 R⁹ 各独立选自: (a)氢, (b)未取代的 C₁-C₁₂-烷基, (c)由芳基取代的 C₁-C₁₂-烷基, 和(d)由取代的芳基取代的 C₁-C₁₂-烷基, 或 R⁹ 和 R¹⁰ 与它们所连接的碳原子一起形成 C₃-C₁₂-环烷基环)。特别优先的羰基保护基 V 为 O-(1-异丙氧基环己基)肟。

通过与适当的羟基保护基, 例如 T. W. Greene 和 P. G. M. Wuts 在 Protective Groups in Organic Synthesis (第 2 版, John Wiley & Son, Inc., 1991, 在此引入作参考)所述的那些保护基反应来保护化合物 2 的 2'-和 4''-羟基。羟基保护基包括例如在非质子传递溶剂中的乙酸酐、苯甲酸酐、氯代甲酸苄酯、六甲基硅氮烷或三烷基硅烷基氯。非质子传递溶剂的实例为二氯甲烷、氯仿、DMF、四氢呋喃(THF)、N-甲基吡咯烷酮、二甲基亚砷、二乙基亚砷、N,N-二甲基甲酰胺、

N,N-二甲基乙酰胺、六甲基磷酰胺、它们的混合物或这些溶剂之一与醚、四氢呋喃、1,2-二甲氧基乙烷、乙腈、乙酸乙酯和丙酮等的混合物。非质子传递溶剂对所述反应无不利影响,优选二氯甲烷、氯仿、DMF、四氢呋喃(THF)、N-甲基吡咯烷酮或它们的混合物。对化合物2的2'-和4''-羟基的保护可以顺序或同时完成,得到化合物3,其中R^p为羟基保护基。优选羟基保护基R^p为三甲基硅烷基。

然后,在碱存在下通过与烷基化剂反应使化合物3的6-羟基烷基化得到化合物4。烷基化剂包括烷基氯、烷基溴、烷基碘或磺酸烷基酯。烷基化剂的特定实例包括烯丙基溴、炔丙基溴、苄基溴、2-氟代乙基溴、4-硝基苄基溴、4-氯代苄基溴、4-甲氧基苄基溴、 α -溴代-对甲苯腈、肉桂酰溴、4-溴代丁烯酸甲酯、丁烯基溴、1-溴代-2-戊烯、3-溴代-1-丙烯基苯基砷、3-溴代-1-三甲基硅烷基-1-丙炔、3-溴代-2-辛炔、1-溴代-2-丁炔、2-吡啶甲基氯、3-吡啶甲基氯、4-吡啶甲基氯、4-溴代甲基喹啉、溴代乙腈、表氯醇、溴氟代甲烷、溴代硝基甲烷、溴代乙酸甲酯、甲氧基甲基氯、溴代乙酰胺、2-溴代苯乙酮、1-溴代-2-丁酮、溴氯代甲烷、溴代甲基苯基砷、1,3-二溴代-1-丙烯等。烷基磺酸酯的实例为:0-甲苯磺酸烯丙酯、3-苯基丙基-0-三氟甲磺酸酯和正丁基-0-甲磺酸酯等。使用的溶剂的实例为非质子传递溶剂例如二甲基亚砷、二乙基亚砷、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基-2-吡咯烷酮、六甲基磷酰胺和它们的混合物或这些溶剂之一与醚、四氢呋喃、1,2-二甲氧基乙烷、乙腈、乙酸乙酯和丙酮等的混合物。可以使用的碱的实例包括氢氧化钾、氢氧化铯、四烷基氢氧化铵、氯化钠、氯化钾、异丙醇钾、叔丁醇钾、异丁醇钾等。

然后,可以根据文献例如T. W. Greene和P. G. M. Wuts在Protective Groups in Organic Synthesis(第2版, John Wiley & Son, Inc., 1991, 在此引入作参考)中所述方法进行所述2'-和4''-羟基的去保护。2'-和4''-羟基去保护使用的条件通常导致X转化为=N-OH(例

如，在乙腈和水中用乙酸产生 2'-和 4'-羟基的去保护，并使 X 由=N-O-R³ 或=N-O-C(R⁸)(R⁹)-O-R³ (其中 R³、R⁸和 R⁹与上述定义相同)转化为=N-OH)。如果不是这种情况，则转化在单独的步骤进行。

去脞化反应可以根据文献例如 Greene (op. cit.)和其他人所述方法进行。去脞化剂的实例为无机硫氧化物，例如亚硫酸氢钠、焦硫酸钠、硫代硫酸钠、硫酸钠、亚硫酸钠、亚硫酸氢钠、焦亚硫酸钠、连二硫酸钠、硫代硫酸钾和焦亚硫酸钾等。使用的溶剂的实例为质子溶剂，例如水、甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、三甲基硅烷醇或它们的一种或多种的混合物。去脞化反应可以在有机酸例如甲酸、乙酸和三氟乙酸的存在下更方便地进行。使用的酸的量为使用的混合物 5 的量的约 1-约 10 当量。在优选的实施方案中，去脞化反应用有机酸例如甲酸在乙醇和水中进行，得到所需产物 6。

流程 1b 所述为将 6-取代的红霉素衍生物转化为 6-取代的酮基内酯。通过温和的酸水溶液水解或酶解去除大环内酯 6 的克拉定糖部分得到化合物 7。代表性酸包括稀盐酸、硫酸、高氯酸、氯代乙酸、二氯代乙酸或三氟乙酸。该反应的适当的溶剂包括甲醇、乙醇、异丙醇、丁醇等。反应时间一般为 0.5-24 小时。反应温度优选-10 °C 至 35 °C。用适当的羟基保护基例如乙酸酐、苯甲酸酐、氯代甲酸苄酯或三甲基硅烷基氯，在上述定义的非质子传递溶剂优选二氯甲烷、氯仿、DMF、四氢呋喃(THF)、N-甲基吡咯烷酮或它们的混合物中对化合物 7 的 2'-羟基进行保护。特别优选的保护基 R^p为苯甲酸酯。可以将去除克拉定糖和保护羟基步骤的顺序反过来而不影响反应的产率。

用改进的 Swern 氧化方法将化合物 8 的 3-羟基氧化为酮 9。适当的氧化剂为 N-氯代琥珀酰亚胺-二甲硫和碳二亚胺-二甲基亚砷。在一般的实例中，于-10 至 25 °C，将化合物 8 加至在氯代溶剂例如二氯甲烷中的预先形成的 N-氯代琥珀酰亚胺和二甲硫复合物中。搅拌 0.5-4 小时后，加入叔胺例如三乙胺或 Hunig 氏碱得到相应的酮。然后根据标准方法去除化合物 9 的 2'羟基保护基得到所需酮基内酯 VIII。当 R^p

为酯例如乙酸酯或苯甲酸酯时，可通过用甲醇或乙醇处理使该化合物去保护。当 R^p 为三烷基硅烷基时，在 THF 或乙腈中用氟化物处理使该化合物去保护。

然后，通过使其中 X 为 O 的化合物 VIII 与羟胺盐酸盐在碱存在下反应，或根据 US 专利 5,274,085 所述在酸存在下与羟胺反应形成其中 R^1 为 H 的化合物来制备胍衍生物。与取代的羟胺 R^1ONH_2 反应导致其中 R^1 不是 H 的化合物的形成。或者，根据上述通过最初形成未取代的胍，接着与 R^1X' (其中 X' 为适当的离去基团例如卤素) 反应可以制备其中 R^1 不是 H 的化合物。

流程 1c 和 4 所示为本发明式 (IX) 化合物的制备，其中 L 为 CO，T 为 $-NH-$ 或 $-N(W-R^d)-$ 。根据流程 1c，参照上述方法首先用适当的羟基保护基保护 6-O-取代的化合物 6 得到化合物 6A。然后用六甲基二硅叠氮化钠和羰基二咪唑处理化合物 6A 得到化合物 6B。具体地讲，用氨水溶液处理化合物 6B 导致形成环状氨基甲酸酯 6C，其中 R^e 为 H。同样，使化合物 6b 与式 H_2N-W-R^d 的氨基化合物反应导致形成环状氨基甲酸酯，其中 R^e 为 $-W-R^d$ 。

可以用另外的方法制备式 (IX) 化合物，其中 L 为 CO，T 为 $-N(W-R^d)-$ 。例如，用具有式 R^d- 卤素 (其中 R^d 与前述定义相同) 的烷基化剂处理化合物 6C，其中 R^e 为 H 得到化合物 6C，其中 R^e 为 $W-R^d$ ，W 不存在， R^d 与前述定义相同。

化合物 6B 与式 $H_2N-NH-R^d$ 的胍化合物反应导致形成环状氨基甲酸酯得到化合物 6C，其中 R^e 为 $W-R^d$ ，W 为 $-NH-$ ， R^d 与前述定义相同。当未取代的胍为所述试剂时，最后的产物为化合物 6C，其中 R^e 为 $-N(W-R^d)-$ ，其中 $(W-R^d)$ 为 (NH_2) 。

用具有式 R^d- 卤素 (其中 R^d 与前述定义相同) 的烷基化剂处理化合物 6C，其中 R^e 为 $-N(W-R^d)-$ ，其中 $(W-R^d)$ 为 (NH_2) 得到化合物 6C，其中 R^e 为 $W-R^d$ ，W 为 $-NH-$ ， R^d 与前述定义相同。

用选自 $R^d-C(CO)-$ 卤素或 $(R^d-C(CO)-O)_2$ 的酰化剂处理化合物 6C 得

到化合物 6C，其中 R^e 为 W 为 $-NH-CO$ ， R^d 与前述定义相同。

用醛 R^d-CHO (R^d 与前述定义相同) 处理化合物 6C，其中 R^e 为 $-N(W-R^d)-$ ，其中 $(W-R^d)$ 为 (NH_2) 得到化合物 6C，其中 W 为 $-N=CH-$ ， R^d 与前述定义相同。

用式 R^d -卤素 (R^d 与前述定义相同) 的烷基化剂处理式 (IX) 化合物，其中 L 为 CO，T 为 $-N(W-R^d)-$ ($(W-R^d)$ 为 (NH_2)) 得到式 (IX) 化合物，其中 L 为 CO，T 为 $-N(W-R^d)-$ ，W 不存在， R^d 与前述定义相同。

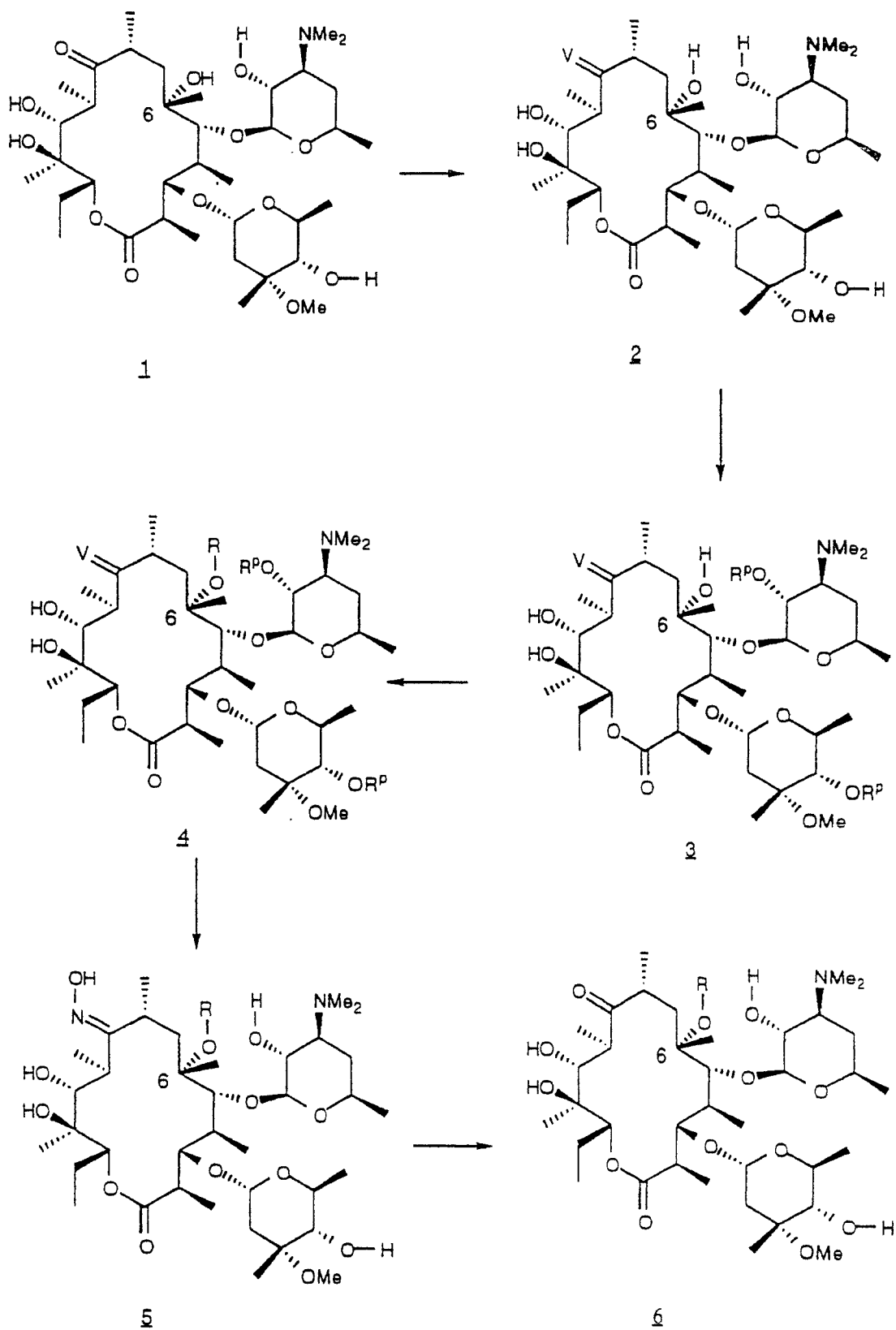
化合物 6B 与式 H_2N-O-R^d 的羟胺化合物反应导致环状氨基甲酸酯的形成，其中 R^e 为 $-O-R^d$ 。

根据前述方法进行酸水解去除克拉定糖部分得到化合物 6D，其中 Z' 为 H。然后根据流程 1b 所述的转化化合物 8 为酮 9 的改进的 Swern 氧化方法将化合物 6D 氧化为 6E。

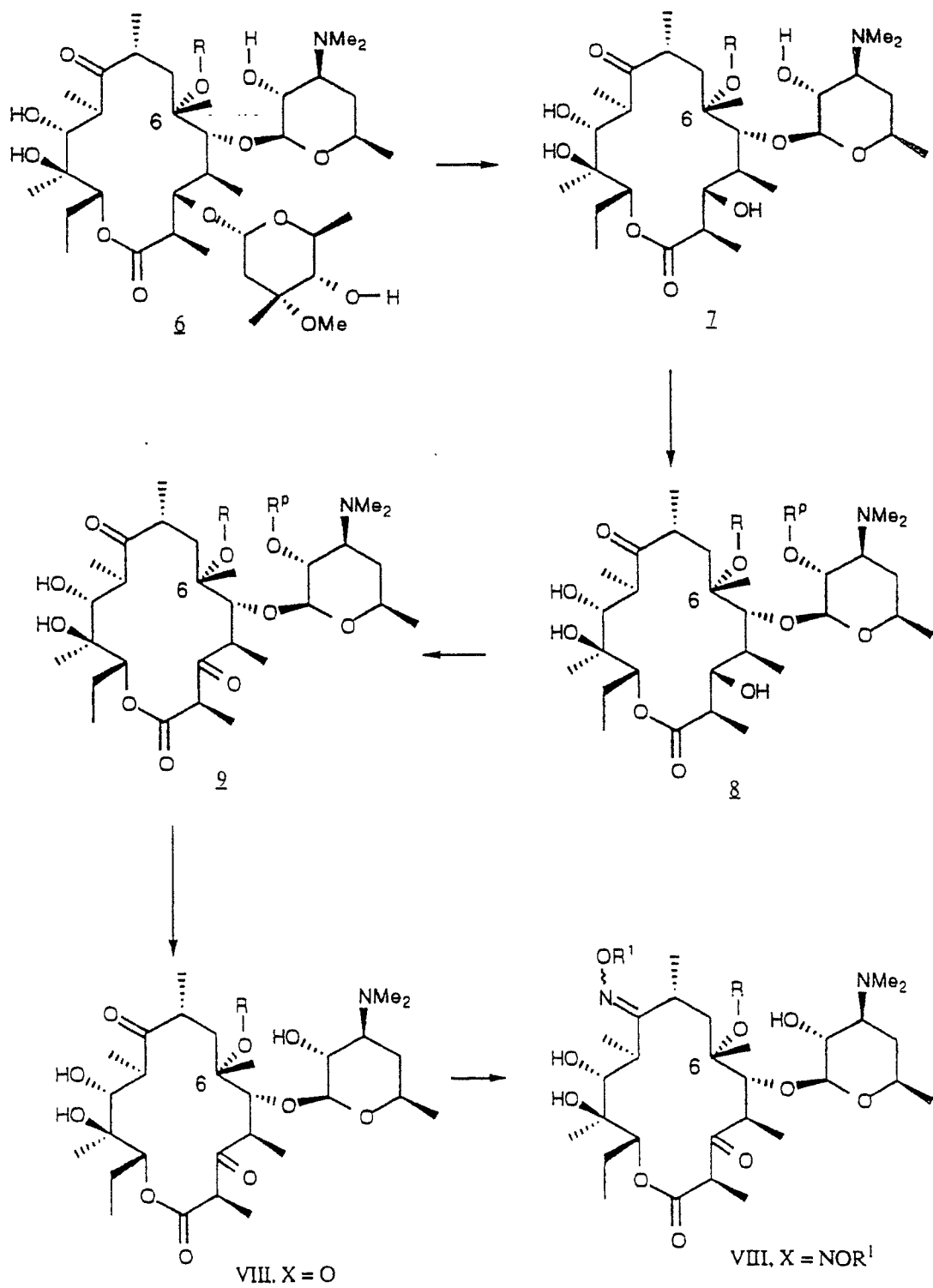
根据上述方法将其 2'-羟基去保护得到所需酮内酯 IX。

根据流程 1d 所示的另外的方法，将化合物 2A (为红霉素 A 的 9-肟化合物) 根据前述方法用稀无机或有机酸进行酸水解去除克拉定糖部分，得到化合物 7A。然后通过适当取代的肟保护试剂反应，将肟化合物 7A 转化为保护的肟化合物 7B，其中 V 为 $=N-O-R^1$ (示出) 或 $=N-O-C(R^5)(R^6)-O-R^1$ ，其中 R^1 、 R^5 和 R^6 与上述定义相同。接着根据前述方法，优选三甲基硅烷基保护基保护化合物 7B 的 3 和 2'-羟基，得到化合物 7C。然后根据流程 1a 所述进行化合物 7C 的烷基化得到化合物 7D，首先根据流程 1a 所述方法将化合物 7D 去肟化，然后根据流程 1c 中由化合物 6A 制备化合物 6C 所述方法，将去肟化的产物转化为化合物 7E。接着根据前述方法将化合物 7E 去保护并氧化为式 IX 的 3-酮内酯衍生物，其中 X 为 O，L 为 CO，T 为 $-NH-$ 或 $-N(W-R^d)-$ 。

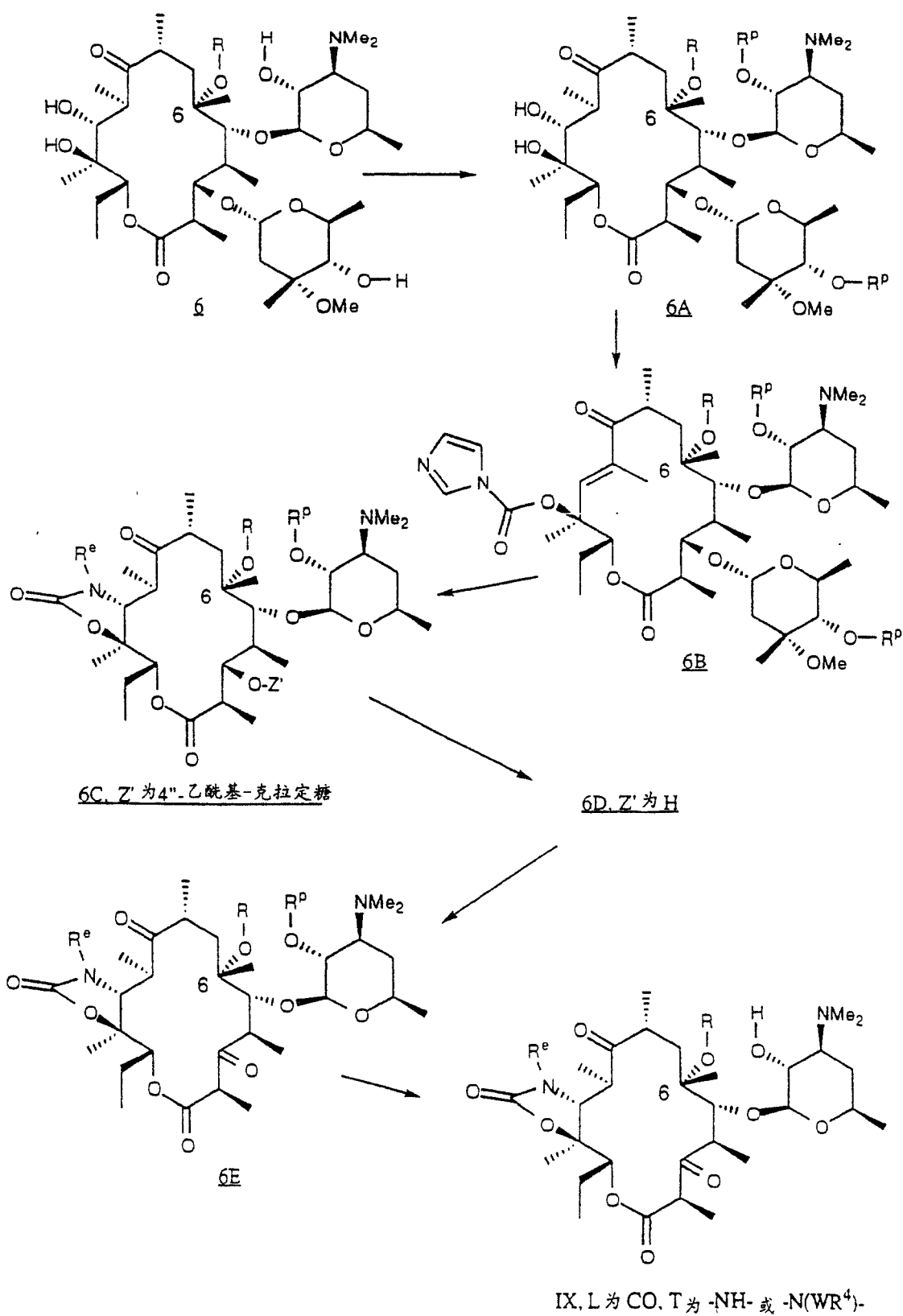
流程 1a



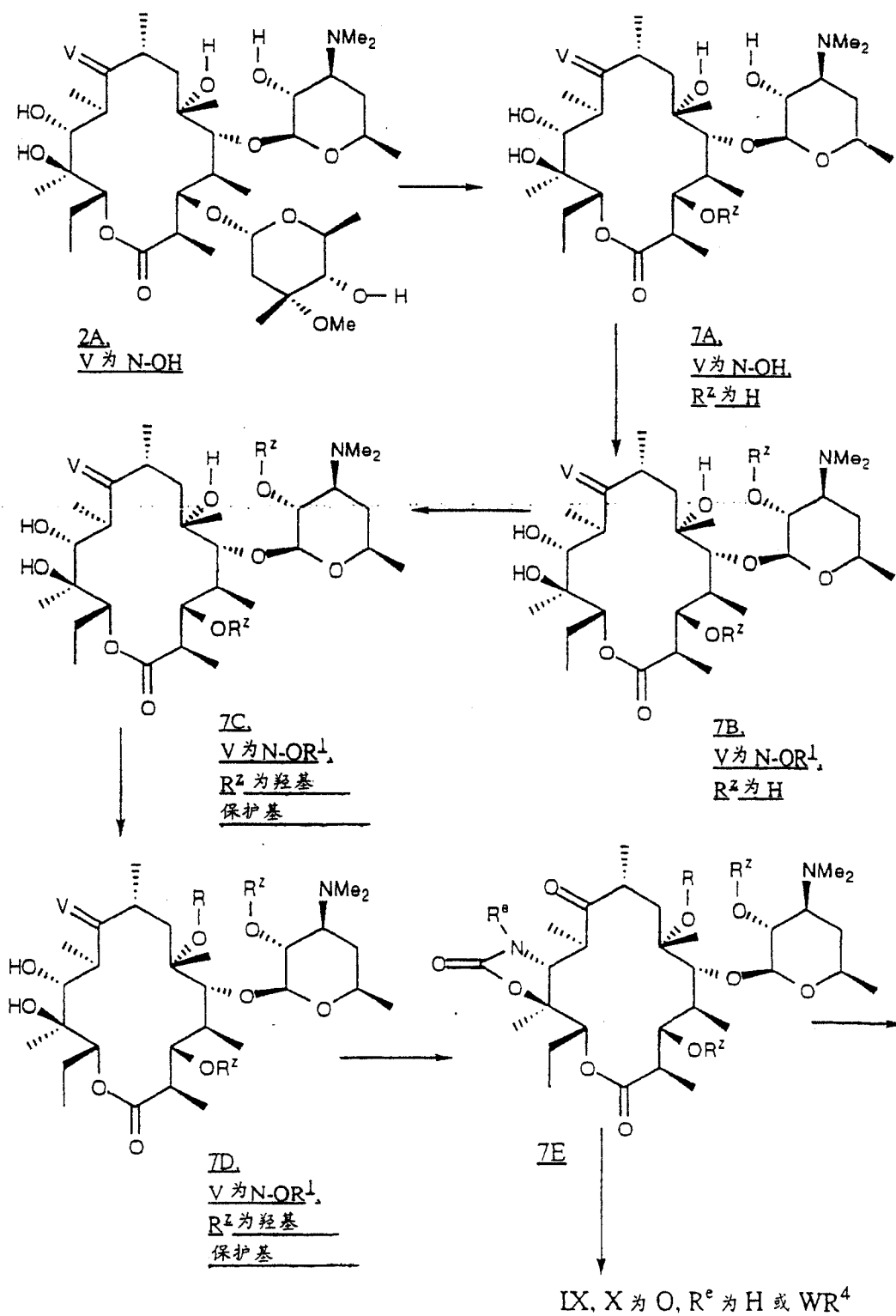
流程 1b



流程 1c



流程 1d



流程 2 所示本发明的式 (IX) 化合物 (其中 L 为 CO, T 为 O) 和式 VI 化合物的制备方法。在流程 2 中, 制备方法根据 Baker 等在 J. Org. Chem., 1988, 53, 2340 (在此引入作参考) 中所述方法。具体地讲, 通过与羰基二咪唑和六甲基二硅叠氮化钠反应, 将 2' 保护的酮内酯衍生物 9 (根据上述流程 1 制备) 转化为环状碳酸酯 10。根据上述方法去保护得到化合物 IX, 其中 L 为 CO, T 为 O。

通过与氢化钠或氢化锂和光气、二光气或三光气在无水条件下反应, 接着经水溶液处理 (碱水溶液催化的脱羧反应), 由化合物 9 制备式 VI 化合物。或者, 通过在吡啶中与甲磺酸酐反应将化合物 9 转化为其相应的甲磺酸酯。然后通过用胺碱例如 DBU 或二甲基氨基吡啶在丙酮或乙腈中处理, 将该甲磺酸酯转化为化合物 11。根据上述方法去除 2' 保护基得到化合物 VI。

通过在溶剂例如苯或乙腈中, 用胺碱例如 1, 8-二氮杂双环 [5.5.0] 十一碳-7-烯 (DBU) 或 4-二甲基氨基吡啶 (DMAP) 处理, 或者通过在四氢呋喃或 N, N-二甲基甲酰胺 (DMF) 中与氢化钠或氢化锂反应得到化合物 11, 然后根据上述方法去保护得到所需化合物也可以由化合物 10 制备式 VI 化合物。

如流程 3a 和 3b 所示可以制备式 VII 化合物。根据流程 3a, 通过在适当的非质子传递溶剂中, 于约 0 °C 至室温下与羰基二咪唑和碱金属氢化物碱例如氢化钠、氢化锂或氢化钾反应, 可以将酮内酯 11 (根据流程 2 制备) 转化为化合物 12。在类似的条件下, 通过使二醇 9 或环状碳酸酯 10 (根据上述流程 2 制备) 与羰基二咪唑和氢化钠或氢化锂反应也可以制备化合物 12。然后使化合物 12 与具有上述定义的取代基 A、B、C、D 和 E 的二胺 13 在适当的溶剂例如乙腈水溶液、DMF 或 DMF 水溶液中反应得到双环化合物 14。随后在适当的有机溶剂例如乙醇或丙醇中, 通过用稀酸例如乙酸或 HCl 处理使化合物 14 环化, 并根据上述方法去保护得到三环酮内酯 VII。或者, 在环化前, 用流程 1 所述方法可去除双环酮内酯 14 的 2'-保护基。接着通过用选自在钌催

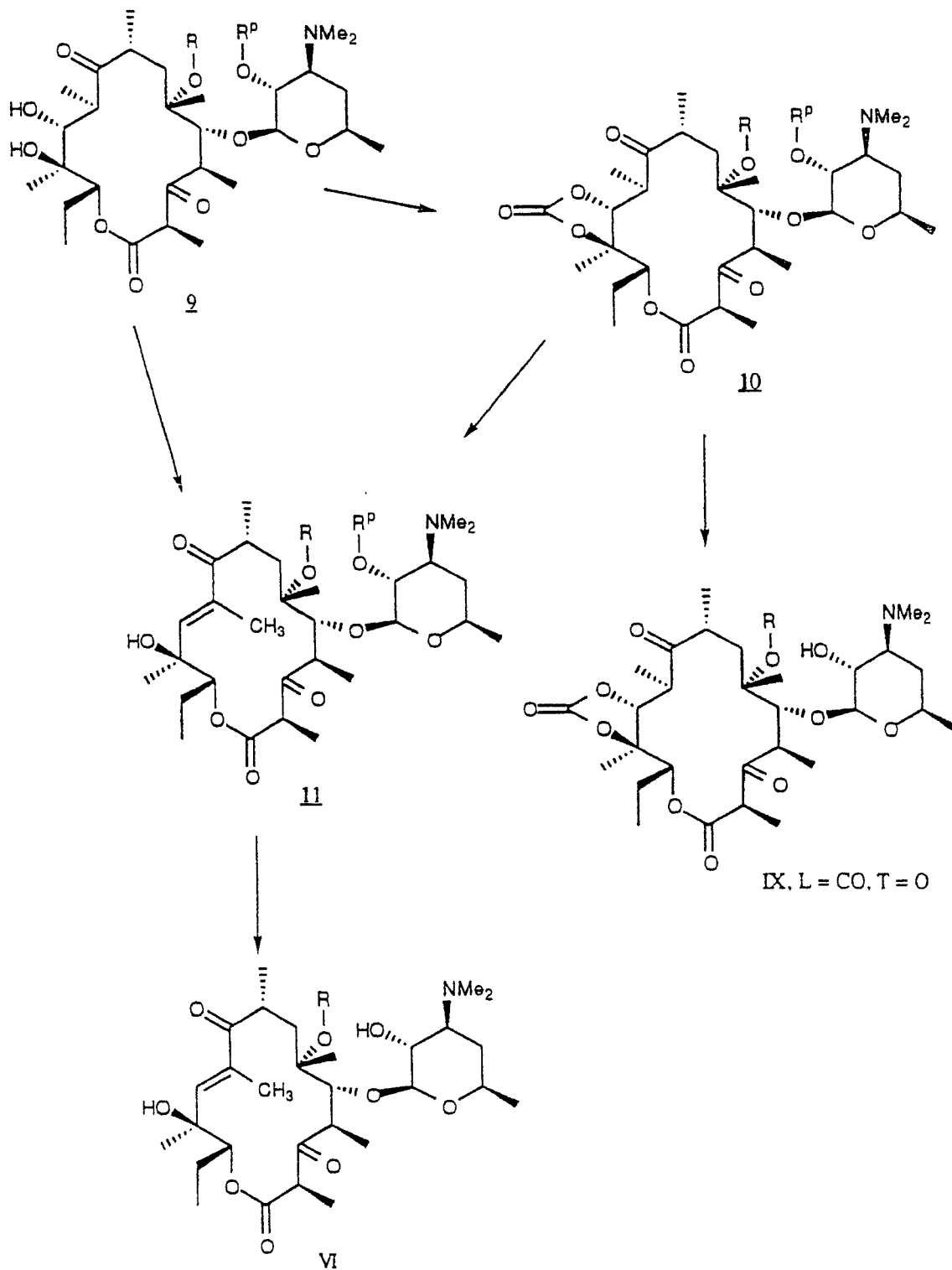
化剂存在下的氢、在适当有机溶剂中的烷基硼氢化物和氢化铝锂的还原剂处理, 可将式 IV 或 VII 化合物还原为式 IV-A 化合物。

流程 3b 说明式 VII 化合物的另外的制备方法。在适当的溶剂体系如乙腈水溶液、DMF 或 DMF 水溶液中, 在 0 - 70 °C 下, 使原料 12 与 β -氨基醇 15 (Y = OH) 反应得到化合物 16, 根据 Mitsunobu 反应, 在四氢呋喃中用三苯膦和二苯基磷酰基叠氮化物和 DEAD 将化合物 16 转化为叠氮化物。或者, 通过非质子传递溶剂中, 用磺酰氯、烷基或芳基磺酸酐或三氟甲磺酸酐处理使化合物 16 的羟基活化。接着在非质子传递溶剂中, 通过与叠氮化锂或叠氮化钠反应将活化的羟基转化为相应的叠氮化物。然后根据上述方法将其 2'-保护基去除, 从而将所述叠氮化物还原为胺 17。适当的还原剂为这些反应的适当溶剂(如本领域熟知)中的三苯膦-水、氢-催化剂、硼氢化钠或二烷基氢化铝。然后根据上述流程 3a 所示使化合物 17 环化。

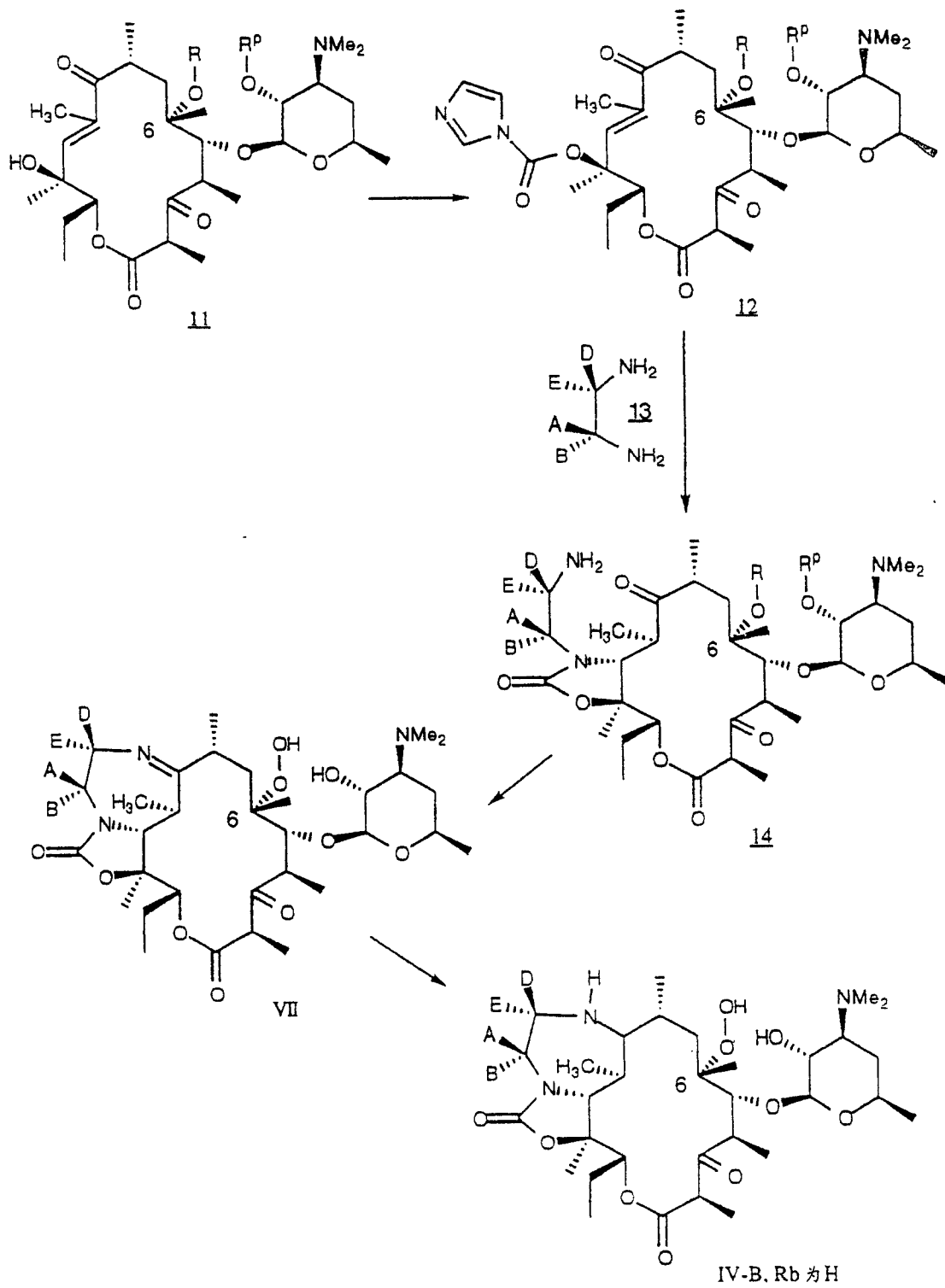
根据流程 4 所示制备式 IX 化合物, 其中 L 为 CO, T 为 NH 或 N-W-R^d。该制备方法根据 Baker 等在 J. Org. Chem., 1988, 53, 2340(在此引入作参考)中所述方法。具体地讲, 用氨水溶液处理化合物 12(根据上述流程 3 制备)得到环状氨基甲酸酯 18, 其中 R^e 为 H。同样, 使化合物 12 与式 H₂N-W-R^d 的氨基化合物反应得到环状氨基甲酸酯, 其中 R^e 为 -W-R^d。

根据上述方法使 2'-羟基去保护得到所需的酮内酯 IX。具体地讲, 用氨水溶液处理化合物 6B 得到环状氨基甲酸酯 6C, 其中 R^e 为 H。同样, 使化合物 6B 与式 H₂N-W-R^d 的氨基化合物反应形成环状氨基甲酸酯, 其中 R^e 为 -W-R^d。

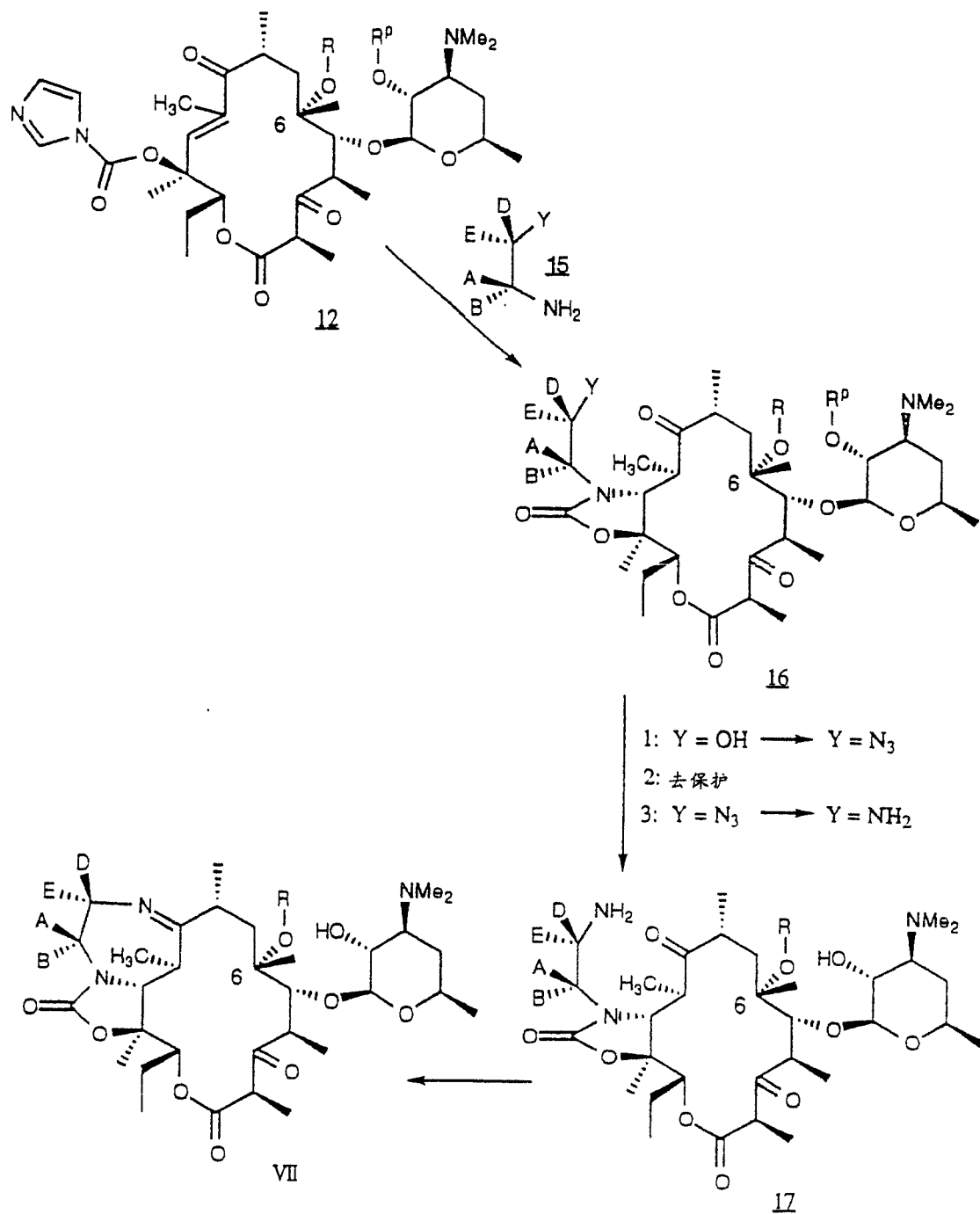
流程 2



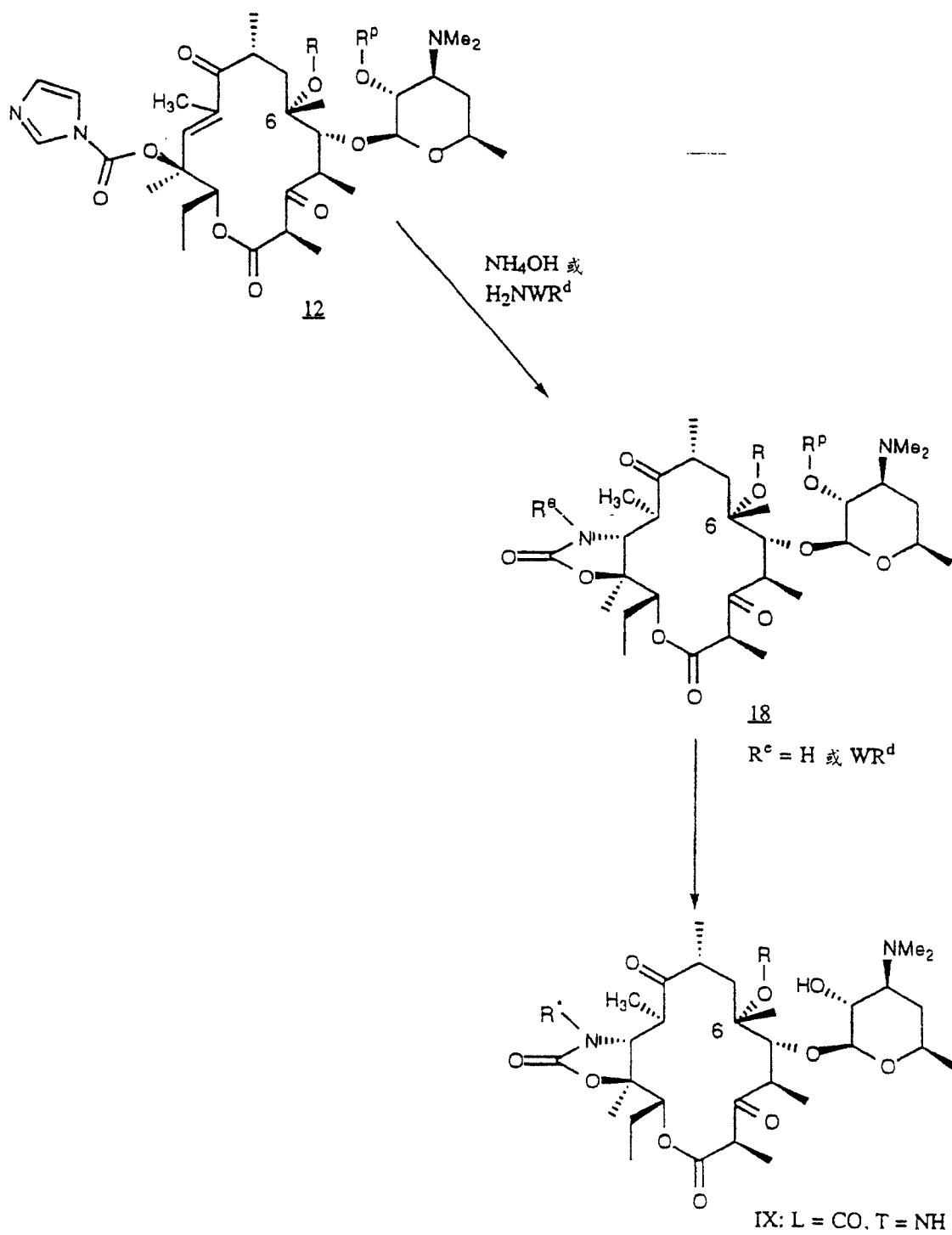
流程 3a



流程 3b



流程 4

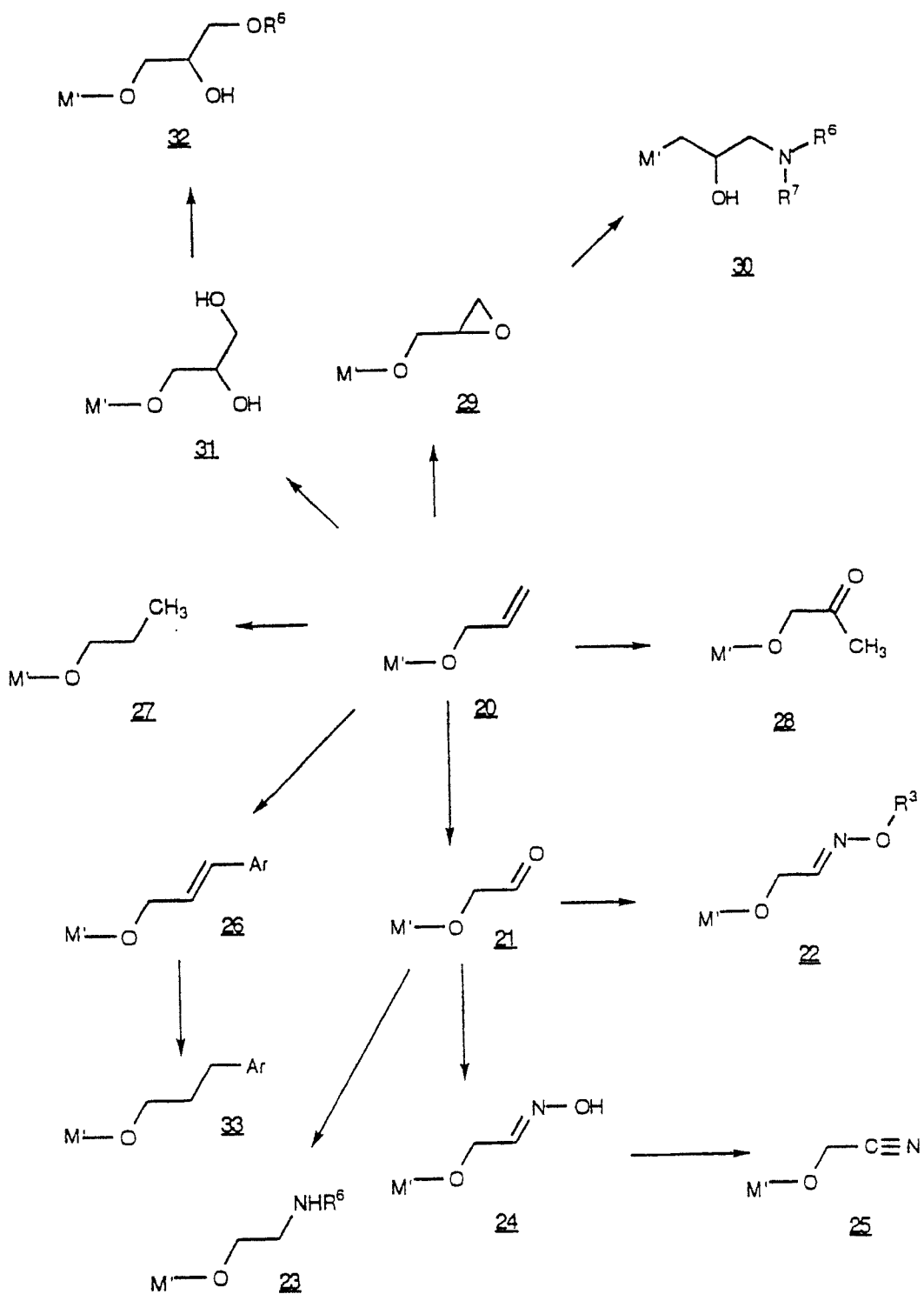


所需的 6-O-取代的化合物可以根据上述方法直接制备，或者通过对最初制备的 6-O-取代的化合物进行化学修饰获得。对 6-位进行进一步修饰的代表性实例如流程 5 所示。例如，可以进一步衍生化合物 20，其中 R 为 6-O-CH₂-CH=CH₂，M' 代表大环内酯环系。将烯丙基化合物的双键 (a) 催化还原得到 6-O-丙基化合物 27；(b) 用四氧化锇处理得到 2,3-二羟基丙基化合物 31，将其官能化例如在每个氧原子上用酰化剂像酰卤或酸酐酯化得到化合物 32；(c) 在非质子传递溶剂中，用间-氯过氧苯甲酸氧化得到环氧甲基化合物 29，然后用亲核化合物例如胺或含氮杂芳基化合物使其开环得到具有含氮侧链的化合物 30；(d) 在 Henry 于 "Palladium Catalyzed Oxidation of Hydrocarbons" (Reidel Publishing Co., Dordrecht, Holland (1980)) 中所述的 Wacker 条件下进行氧化得到 6-O-CH₂-C(O)-CH₃ 化合物 28；并 (e) 臭氧化得到醛 21，然后将其 (1) 通过分别与 H₂NOR³ 或 H₂NOH 反应转化为肟 22 和 24，或 (2) 还原氨化，例如在硼氢化物还原剂存在下用适当的胺，或者形成亚胺、接着催化还原得到胺 23。在非质子传递溶剂中、在 CuCl 存在下，使肟 24 与二异丙基碳二亚胺反应得到腈 25。在 Heck 条件 (Pd(II) 或 Pd(0)、膦和胺或无机碱，见 Organic Reactions, 1982, 27, 345-390) 下，使化合物 20 与芳基卤反应得到化合物 26。还原化合物 26 的双键，例如用氢气和钨炭得到化合物 33。

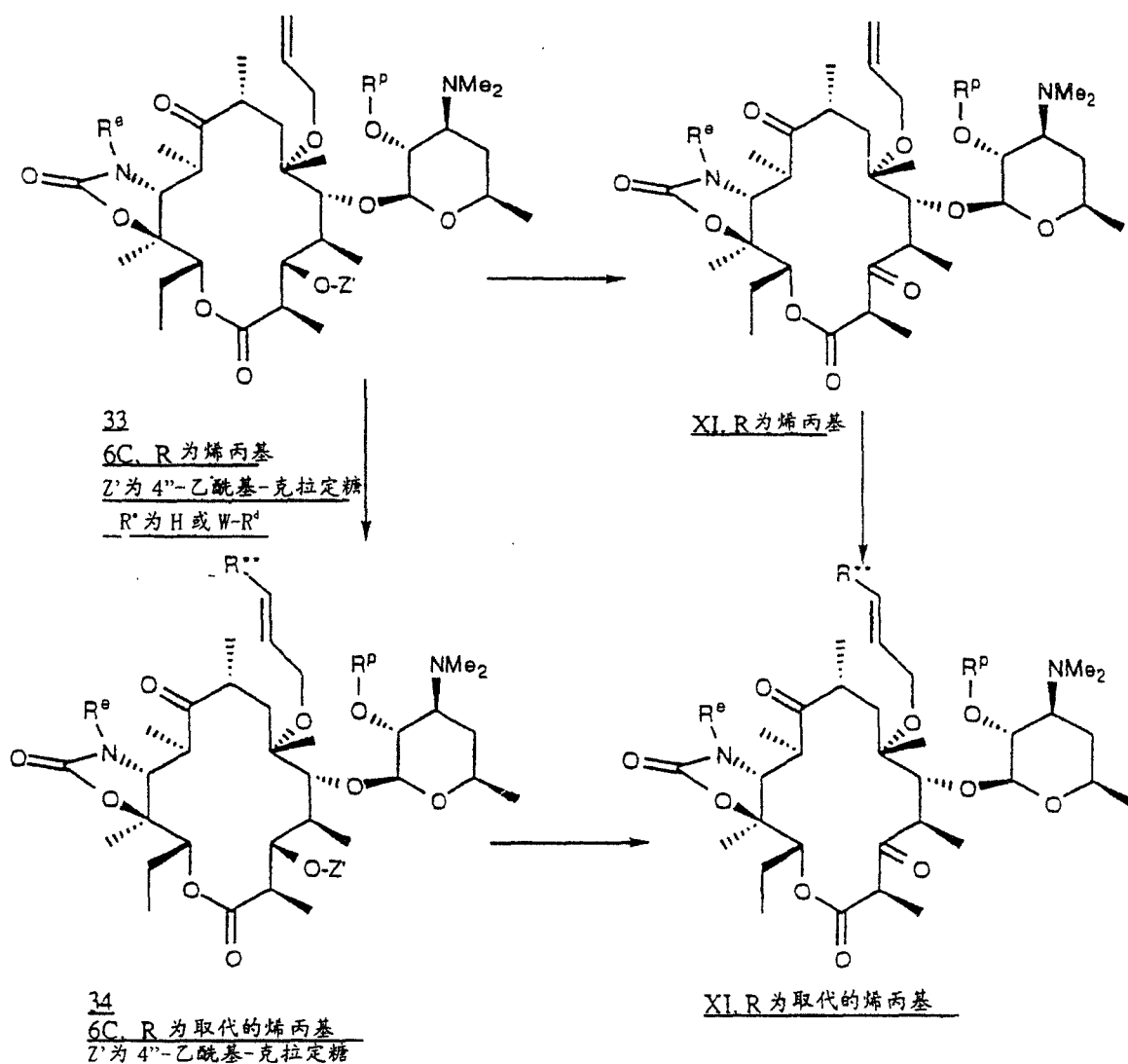
流程 6 所示为制备式 XI 化合物 (其中 L 为 CO，T 为 -NH- 或 -N(W-R^d) 及 R 为取代的链烯基) 的另外的方法。通过去除克拉定糖并根据前述流程所述方法氧化 3-羟基，将 6-O-烯丙基红霉素化合物 33 转化为式 XI 化合物，其中 L 为 CO，T 为 -NH- 或 -N(W-R^d)，R 为烯丙基。接着在 Heck 条件 (Pd(II) 或 Pd(0)、膦和胺或无机碱，见 Organic Reactions, 1982, 27, 345-390) 下，使式 XI 化合物 (其中 L 为 CO，T 为 -NH- 或 -N(W-R^d)，R 为烯丙基) 与具有式 R^{**}-卤素 (其中 R^{**} 为芳基、取代的芳基、杂芳基或取代的杂芳基) 的化合物反应，得到式 XI 所需产物，其中 L 为 CO，T 为 N(R^d)，R 为取代的链烯基。

或者，在 Heck 条件 (Pd(II) 或 Pd(0)、磷和胺或无机碱，如上所述) 下，通过与芳基卤、取代的芳基卤、杂芳基卤或取代的杂芳基卤反应，将化合物 33 转化为式 34 的 6-O-(取代的链烯基) 化合物。然后根据前述流程所述方法，去除克拉定糖并氧化 3-羟基，从而将化合物 34 转化为式 XI 的所需产物，其中 L 为 CO，T 为 -NH- 或 -N(W-R^d)，R 为取代的链烯基。

流程 5



流程 6



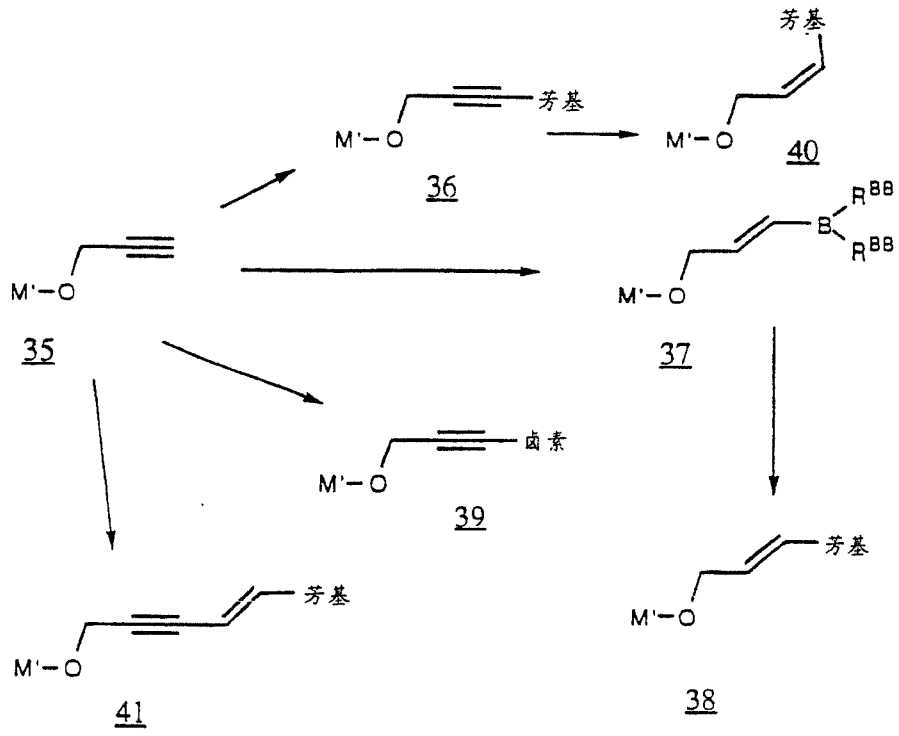
流程 7 所示为对 6-位进一步修饰的另外的代表性实例。通过对最初制备的 6-O-炔丙基化合物的化学修饰可制备所需的 6-O-取代的化合物。例如，将其中 R 为 6-O-CH₂C≡CH，M' 代表大环内酯环系的化合物 35 进一步衍生化。在 Pd(三苯膦)₂Cl₂ 和 CuI 以及有机胺例如三乙胺存在下，可以用芳基卤、取代的芳基卤、杂芳基卤或取代的杂芳基卤处理炔化合物 35 的三键得到化合物 36。也可以于非质子传递溶剂中，于 0 °C 至室温下，用硼酸衍生物 HB(OR²²) (其中 R²² 为 H 或 C₁-C₁₀-烷基) 处理化合物 35 得到化合物 37，然后在 Suzuki 反应条件下将其用 Pd(三

苯膦)₄、芳基卤、取代的芳基卤、杂芳基卤或取代的杂芳基卤处理得到化合物 38。也可以用 N-卤代琥珀酰亚胺在乙酸中处理化合物 35 得到化合物 39。还可以用取代的链烯基卤例如 Ar-CH=CH-卤素(其中 Ar 为芳基、取代的芳基、杂芳基或取代的杂芳基)在 Pd(三苯膦)₂Cl₂和 CuI 以及有机胺例如三乙胺存在下处理化合物 35 得到适当取代的化合物 41。而且,在 5% Pd/BaSO₄和喹啉存在下,在乙醇中、于常压下,催化氢化可以选择性地将化合物 36 还原为相应的顺式-烯炔化合物 40(Rao 等, J. Org. Chem., (1986), 51:4158-4159)。

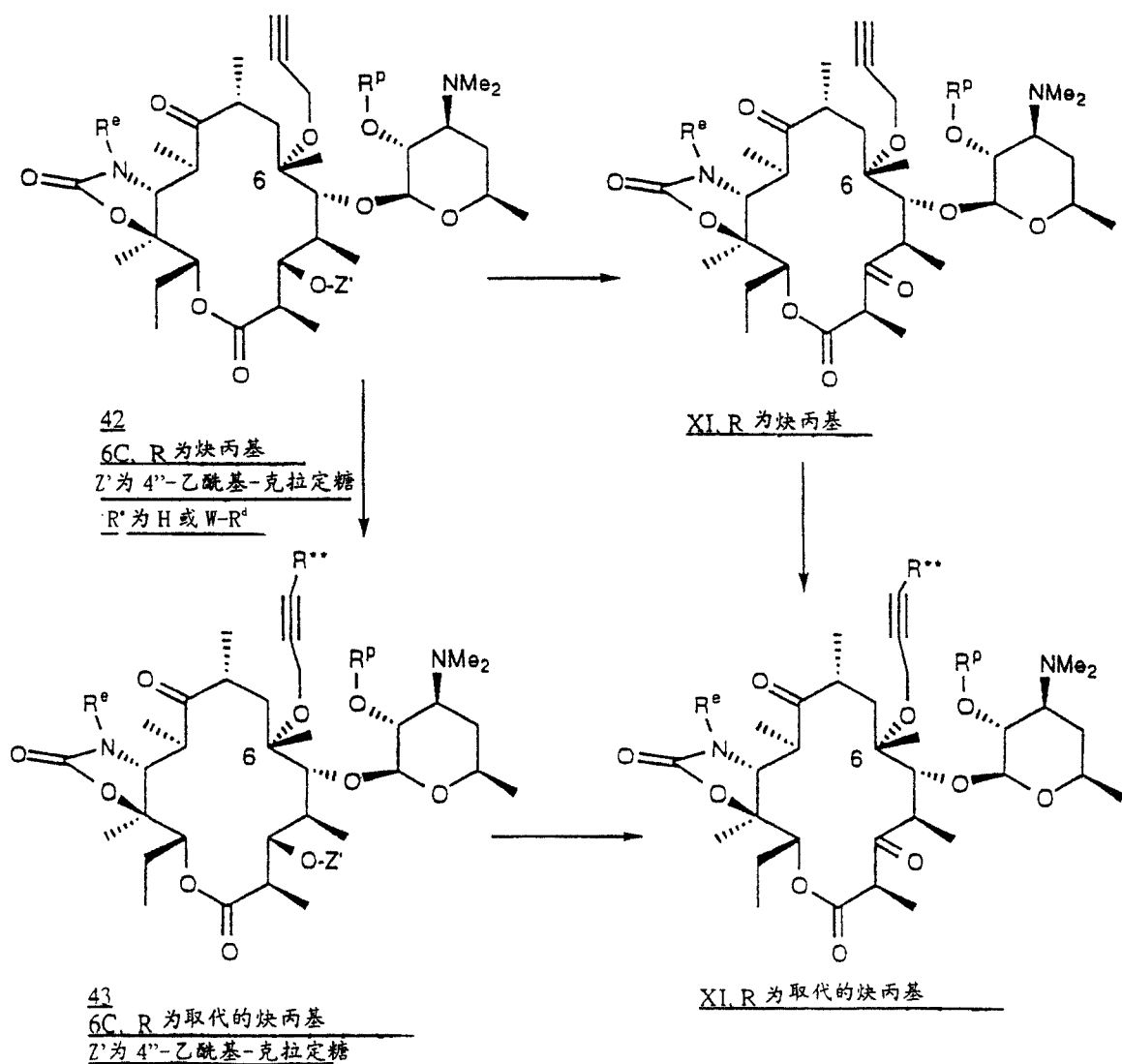
流程 8 描述制备式 XI 化合物(其中 L 为 CO, T 为 -NH-或 -N(W-R^d), R 为取代的链炔基)的另外的方法。根据前述流程所示方法,通过去除克拉定糖并氧化 3-羟基可以将 6-O-炔丙基红霉素化合物 42 转化为式 XI 化合物,其中 L 为 CO, T 为 -N(R^d), R 为炔丙基。接着在 Pd(三苯膦)₂Cl₂和 CuI 以及有机胺例如三乙胺存在下,使式 XI 化合物(其中 L 为 CO, T 为 N(R^d), R 为炔丙基)与具有式 R^{**}-卤素(其中 R^{**}为芳基、取代的芳基、杂芳基或取代的杂芳基)的化合物反应,得到式 XI 的所需产物,其中 L 为 CO, T 为 -NH-或 -N(W-R^d), R 为取代的链炔基。

通过在上述 Pd(三苯膦)₂Cl₂和 CuI 以及有机胺例如三乙胺存在下,与具有式 R^{**}-卤素(其中 R^{**}为芳基、取代的芳基、杂芳基或取代的杂芳基)的化合物反应,将化合物 42 转化为式 43 的 6-O-(取代的链炔基)化合物。然后根据前述流程所示方法去除克拉定糖并氧化 3-羟基,将化合物 43 转化为式 XI 的所需产物,其中 L 为 CO, T 为 -NH-或 N(W-R^d)-, R 为取代的炔基。

流程 7



流程 8



参照下列给出的用于说明而非用于限制本发明范围的实施例可以更好地理解前面所述的内容。

实施例 1

式(VIII)化合物：X为O，R为烯丙基

步骤 1a：流程 1a 的化合物 4；V为N-O-(1-异丙氧基环己基)，R为烯丙基，R^p为三甲基硅烷基

向 0 °C 的 2',4''-双-O-三甲基硅烷基红霉素 A 9-[O-(1-异丙氧基环己基)肟(1.032g, 1.0mmol) (根据美国专利 4,990,602 方法制备) 的 5ml DMSO 和 5ml THF 溶液中加入新蒸馏的烯丙基溴(0.73ml, 2.00mmol)。约 5 分钟后，用 4 小时滴加叔丁醇钾(1M 2.0ml, 2.0ml) 的 5ml DMSO 和 5ml THF 中的溶液。将该反应混合物溶于乙酸乙酯中，用水和盐水洗涤。真空浓缩有机相，得到为白色泡沫状物的所需化合物(1.062g)。

步骤 1b：流程 1a 的化合物 5；V为NOH，R为烯丙基

于室温下，向步骤 1a 产生的化合物(1.7g)的 17ml 乙腈和 8.5ml 水溶液中加入 9ml 乙酸。于室温下数小时后，用 200ml 甲苯稀释该反应混合物，真空浓缩。发现获得的残留物含有未反应的原料，因此再加入乙腈(5ml)、水(70ml)和 HOAc (2ml)。2 小时后，再加入 1ml 份 HOAc。约 3 小时后，将该反应混合物置于冰箱过夜。使该反应混合物温热至室温，用 200ml 甲苯稀释并真空浓缩。将残留物用甲苯洗涤两次并干燥至恒重(1.524g)。

步骤 1c：流程 1a 的化合物 6；R为烯丙基

将步骤 1b 产生的化合物(1.225g)在 16ml 1:1 的乙醇-水中用亚硫酸氢钠(700mg)和甲酸(141 μ l)处理，并于 86 °C 加热 2.5 小时。将该反应混合物冷却至室温，用 5-6ml 水稀释，用 1N 氢氧化钠碱化至 pH 9-10，用乙酸乙酯萃取。用盐水(2x)洗涤合并的有机萃取物，经硫酸镁干燥，过滤并真空浓缩。粗品产物经柱层析纯化，用含有 1% 氢氧化铵的 1% 甲醇的二氯甲烷溶液洗脱，得到 686mg (57%) 目标化合物。¹³C

NMR (CDCl_3) δ 219.3 (C-9), 174.8 (C-1), 135.5 (C-17), 116.3 (C-18), 101.9 (C-1'), 95.9 (C-1''), 79.7 (C-5), 78.8 (C-6), 78.5 (C-3), 74.1 (C-12), 72.4 (C-3''), 70.6 (C-11), 68.1 (C-5'), 65.5 (C-16), 65.1 (C2'), 49.0 (C-3'' O-CH₃), 45.0 (C-2), 44.1 (C-8), 39.7 (NMe₂), 37.9 (C-4), 37.1 (C-10), 34.6 (C-2''), 28.4 (C-4'), 21.0, 20.6 (C-3'' CH₃, C-6' CH₃), 20.8 (C-14), 18.3 (C-6''), 18.1 (C-8 CH₃), 15.7, 15.6 (C-2 CH₃, C-6 CH₃), 11.9 (C-10 CH₃), 10.1 (C-15), 8.9 (C-4 CH₃)。MS (FAB)+ m/e 774 (M+H)⁺, 812 (M+K)⁺。

步骤 1d: 流程 1b 的化合物 7; R 为烯丙基

用 10 分钟, 向步骤 1c 制备的化合物(7.73g, 10.0mmol)的乙醇(25ml)和水(75ml)悬浮液中加入 1M HCl 水溶液(18ml)。于室温下, 将该反应混合物搅拌 9 小时, 然后于冰箱中放置过夜。加入 2M 氢氧化钠水溶液(9ml, 18mmol)产生白色沉淀。用水稀释该混合物并过滤。用水洗涤该固体并真空干燥, 得到脱克拉定糖基的化合物 7 (3.11g)。

步骤 1e: 流程 1b 的化合物 8; R 为烯丙基, R^p 为苯甲酰基

向步骤 1d 产物(2.49g, 4.05mmol)的二氯甲烷(20ml)溶液中加入苯甲酸酐(98%, 1.46g, 6.48mmol)和三乙胺(0.90ml, 6.48mmol), 于室温下将白色悬浮液搅拌 26 小时。加入 5%碳酸钠水溶液, 将该混合物搅拌 20 分钟。用二氯甲烷萃取该混合物。用 5%碳酸氢钠和盐水洗涤有机相, 经硫酸钠干燥, 真空浓缩得到白色泡沫状物。经硅胶层析(30%丙酮-己烷)得到目标化合物(2.46g), 为白色固体。

步骤 1f: 流程 1b 的化合物 9; R 为烯丙基, R^p 为苯甲酰基; 与其中 R^a 为 OH, R^c 为苯甲酰基的式(II)化合物相同

于氮气下, 用 5 分钟向 -10 °C 的 N-氯代琥珀酰亚胺(0.68g, 5.07mmol)的二氯甲烷(20ml)溶液中加入二甲硫(0.43ml, 5.92mmol)。于 -10 °C, 将产生的白色淤浆搅拌 20 分钟, 然后加入步骤 1e 产生的化合物(2.43g, 3.38mmol)的二氯甲烷(20ml)溶液, 将该反应混合物于 -10 °C 至 -5 °C 搅拌 30 分钟。用 5 分钟滴加三乙胺

(0.47ml, 3.38mmol), 于 0 °C 将该反应混合物搅拌 30 分钟。用二氯甲烷萃取该反应混合物。用 5%碳酸氢钠水溶液将有机相洗涤两次, 用盐水洗涤一次, 经硫酸钠干燥, 真空浓缩得到白色泡沫状物。经硅胶层析(30%丙酮-己烷)得到目标化合物(2.27g), 为白色泡沫状物。

步骤 1g: 式(VIII)化合物: X 为 O, R 为烯丙基

于回流下, 将步骤 1f 产生的化合物(719mg, 1.0mmol)的甲醇(20ml)溶液搅拌 6 小时。真空浓缩该反应混合物, 残留物经硅胶层析(95:5:0.5 二氯甲烷-甲醇-氨)纯化, 得到所需化合物(577mg), 为白色泡沫状物。¹³C NMR (CDCl₃) δ 219.2 (C-9), 206.0 (C-3), 169.8 (C-1), 135.3, 117.5, 102.8, 78.4, 78.0, 75.9, 74.4, 70.3, 69.5, 69.0, 65.9, 64.6, 50.6, 45.4, 45.1, 40.2, 38.6, 37.8, 31.6, 28.4, 21.8, 21.3, 20.3, 18.1, 16.5, 14.7, 12.8, 12.3, 10.6。MS (FAB)+ m/e 614 (M+H)⁺。

实施例 2

式(VIII)化合物: X 为 NOH, R 为烯丙基

向实施例 1 产生的化合物(122mg, 0.2mmol)的乙醇溶液中加入羟胺盐酸盐(76mg, 1.1mmol)和三乙胺(56μl, 0.4mmol), 于 80 °C 将该反应混合物搅拌过夜。浓缩该反应混合物, 将残留物溶于乙酸乙酯中。用 5%碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤有机相, 经硫酸钠干燥, 真空浓缩。经硅胶层析(95:5:0.5 二氯甲烷-甲醇-氨), 得到 E 肟(42mg)和 Z 肟(38mg), 为白色泡沫状物。¹³C NMR (CDCl₃) δ 206.3 (C-3), 170.1 (C-9), 169.8 (C-1), 136.1, 116.5, 102.7, 78.6, 78.2, 75.5, 74.1, 70.3, 70.2, 69.4, 65.9, 64.7, 50.6, 45.2, 40.2, 37.3, 33.1, 28.4, 25.4, 21.9, 21.3, 20.3, 18.6, 16.5, 14.9, 14.7, 12.8, 10.7。MS (FAB)+ m/e 629 (M+H)⁺。

实施例 3

式(VIII)化合物: X 为 O, R 为丙基

向实施例 1 产生的化合物(122mg, 0.2mmol)的乙醇溶液中通入氮

气并加入 10% 钯炭 (20mg)。然后向该混合物中通入氢气，并于正的氢气压力下将该反应混合物搅拌过夜。过滤该反应混合物并真空浓缩得到玻璃状物。经硅胶层析 (95:5:0.5 二氯甲烷 - 甲醇 - 氨)，得到目标化合物，为白色固体。 ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 220.2 (C-9), 206.5 (C-3), 169.9 (C-1), 102.7, 78.1, 77.7, 75.7, 74.1, 70.3, 69.4, 65.9, 64.5, 50.6, 45.4, 44.7, 40.2, 38.8, 37.5, 28.4, 22.3, 21.9, 21.3, 20.3, 18.3, 16.5, 14.9, 14.7, 12.4, 10.6, 10.2。MS (FAB)+ m/e 616 (M+H) $^+$ 。

实施例 4

式(VIII)化合物：X 为 O，R 为 $-\text{CH}_2\text{CHO}$

步骤 4a：式(VIII)化合物：X 为 O，R 为 $-\text{CH}_2\text{CHO}$ N-氧化物

向实施例 1 产生的化合物 (2.45g, 4.0mmol) 的 -78°C 二氯甲烷 (100ml) 溶液中通入臭氧 45 分钟。然后向该反应混合物中通入氮气 10 分钟。于 -78°C 加入二甲硫 (1.46ml, 20mmol)，于 0°C 将该反应混合物搅拌 30 分钟。真空浓缩该反应混合物得到白色泡沫状物 (2.78g)，将其不经进一步纯化使用。

步骤 4b：式(VIII)化合物：X 为 O，R 为 $-\text{CH}_2\text{CHO}$

通过于 55°C 加热步骤 4a 产生的化合物 (2.78g, 4.0mmol) 和三苯膦 (2.62g, 10.0mmol) 的 THF (40ml) 溶液 2.5 小时制备所需化合物。真空浓缩该反应混合物得到白色泡沫状物。经硅胶层析 (1:1 丙酮 - 己烷，然后为 75:25:0.5 丙酮 - 己烷 - 三乙胺) 得到所需化合物 (1.29g)，为白色固体。MS (FAB)+ m/e 616 (M+H) $^+$ 。

实施例 5

式(VIII)化合物：X 为 O，R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{NOH}$

向实施例 4 制备的化合物 (46mg, 0.08mmol) 的甲醇 (5ml) 溶液中加入三乙胺 (31 μl , 0.225mmol) 和羟胺盐酸盐 (7.7mg, 0.112mmol)，于室温下将该反应混合物搅拌 6 小时。将该反应混合物溶于乙酸乙酯中，用 5% 碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤，经硫酸钠干燥，真空浓缩得到澄清

玻璃状物。经硅胶层析(95:5:0.5 二氯甲烷-甲醇-氨), 得到目标化合物(29mg), 为白色固体。MS (FAB)+ m/e 631 (M+H)⁺。

实施例 6

式(VIII)化合物: X为NOH, R为-CH₂CH=NOH

根据实施例5所述经层析得到目标化合物(7.0mg)。MS (FAB)+ m/e 631 (M+H)⁺。MS (FAB)+ m/e 645 (M+H)⁺。

实施例 7

式(VIII)化合物: X为O, R为-CH₂CN

于氮气下, 向实施例5制备的化合物(168mg, 0.267mmol)的THF(5ml)溶液中加入二异丙基碳二亚胺(83μl, 0.534mmol)和CuCl(2.7mg, 0.027mmol), 于室温下将该反应混合物搅拌过夜。将该反应混合物溶于乙酸乙酯中, 用5%碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 真空浓缩得到澄清玻璃状物。经硅胶层析(95:5:0.5 二氯甲烷-甲醇-氨), 得到目标化合物(63mg), 为白色固体。¹³C NMR (CDCl₃) δ 219.5 (C-9), 205.6 (C-3), 169.9 (C-1), 103.4, 81.3, 78.2, 77.4, 77.1, 74.0, 70.2, 69.7, 69.1, 65.9, 51.1, 48.6, 46.7, 44.3, 40.2, 38.0, 37.6, 28.2, 23.5, 21.2, 19.7, 17.8, 16.1, 14.4, 11.9, 10.5, 10.5。MS (FAB)+ m/e 613 (M+H)⁺。

实施例 8

式(VIII)化合物: X为O, R为-CH₂CH₂NH₂

向实施例4制备的化合物(170mg, 0.276mmol)的甲醇(10ml)溶液中加入乙酸铵(212mg, 2.76mmol), 将该混合物冷却至0℃。加入氰基硼氢化钠(34mg, 0.553mmol), 于0℃, 将该反应混合物搅拌30分钟。将该反应混合物溶于乙酸乙酯中, 用5%碳酸氢钠水溶液、2%三(羟甲基)氨基甲烷水溶液和盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩。经硅胶层析(90:10:0.5 二氯甲烷-甲醇-氨), 得到目标化合物(90mg), 白色固体。¹³C NMR (CDCl₃) δ 217.0 (C-9), 206.3 (C-3), 170.6 (C-1), 102.7, 78.9, 78.5, 75.1, 74.9, 70.3, 69.4, 67.8, 65.9, 63.1, 50.8,

45.8, 44.9, 41.7, 40.3, 38.8, 38.2, 28.4, 22.2, 21.3, 20.7, 19.2, 16.6, 14.9, 12.8, 12.4, 10.9。MS (FAB)+ m/e 617 (M+H)⁺。

实施例 9

式(VIII)化合物：X为O，R为-CH₂CH₂NHCH₂-苯基

向0℃的实施例4制备的化合物(121.3mg, 0.200mmol)的甲醇(10ml)溶液中加入乙酸(114μl, 2.00mmol)和苄胺(218μl, 2.00mmol)，将该混合物搅拌10分钟。加入氰基硼氢化钠(24.8mg, 0.400mmol)，将该反应混合物搅拌16小时。然后再加入氰基硼氢化钠(24.8mg, 0.400mmol)，继续搅拌5小时。将该反应混合物溶于乙酸乙酯中，用5%碳酸氢钠水溶液、2%三(羟甲基)氨基甲烷水溶液和盐水洗涤，经硫酸钠干燥，过滤并真空浓缩。经硅胶层析(95:5:0.5二氯甲烷-甲醇-氨)，然后经二次层析(50:50:0.5丙酮-己烷-三乙胺)，得到目标化合物(82mg)，为白色泡沫状物。¹³C NMR (CDCl₃) δ 216.6 (C-9), 206.3 (C-3), 170.5 (C-1), 139.0, 128.6, 128.3, 126.9, 102.4, 78.9, 78.4, 75.1, 74.8, 70.2, 69.4, 67.8, 65.9, 61.7, 53.2, 50.7, 48.2, 45.6, 44.8, 40.2, 38.8, 38.0, 28.3, 21.9, 21.3, 20.6, 18.8, 16.6, 14.6, 12.6, 12.3, 10.7。MS (FAB)+ m/e 707 (M+H)⁺。

实施例 10

式(VIII)化合物：X为O，R为-CH₂CH₂NHCH₂CH₂-苯基

向0℃的实施例4制备的化合物(121.3mg, 0.200mmol)的甲醇(10ml)溶液中加入乙酸(114μl, 2.00mmol)和苯乙胺(218μl, 2.00mmol)，将该混合物搅拌10分钟。加入氰基硼氢化钠(24.8mg, 0.400mmol)，将该反应混合物搅拌16小时。将该反应混合物溶于乙酸乙酯中，用5%碳酸氢钠水溶液、2%三(羟甲基)氨基甲烷水溶液和盐水洗涤，经硫酸钠干燥，过滤并真空浓缩。经硅胶层析(90:10:0.5二氯甲烷-甲醇-氨)，得到目标化合物(60.1mg)，为白色泡沫状物。MS (FAB)+ m/e 721 (M+H)⁺。

实施例 11

式(VIII)化合物：X为O，R为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}(\text{CO}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2$ - 苯基
向0℃的实施例4制备的化合物(121.3mg, 0.200mmol)的甲醇(10ml)溶液中加入L-苯丙氨酸甲酯盐酸盐(129mg, 0.600mmol)，将该混合物搅拌10分钟。加入氰基硼氢化钠(24.8mg, 0.400mmol)，将该反应混合物搅拌22小时。将该反应混合物溶于乙酸乙酯中，用5%碳酸钠水溶液、2%三(羟甲基)氨基甲烷水溶液和盐水洗涤，经硫酸钠干燥，过滤并真空浓缩。经硅胶层析(95:5:0.5 二氯甲烷-甲醇-氨)，得到目标化合物(60.1mg)，为白色泡沫状物。 ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 217.8 (C-9), 206.4 (C-3), 170.5 (C-1), 170.4, 137.5, 129.4, 128.2, 126.4, 102.4, 78.8, 78.4, 75.2, 74.9, 70.2, 69.4, 68.5, 65.9, 63.1, 61.6, 51.4, 50.7, 47.1, 45.5, 44.7, 40.2, 39.2, 38.4, 28.4, 21.8, 21.2, 20.6, 18.7, 16.6, 14.7, 12.6, 12.2, 10.7。MS (FAB)+ m/e 779 (M+H)⁺。

实施例 12

式(VIII)化合物：X为O，R为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2$ - (4-吡啶基)

根据实施例10的方法但是用4-氨基甲基吡啶代替苯乙胺，制备所需化合物。 ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 217.8 (C-9), 206.2 (C-3), 170.6 (C-1), 149.7, 148.2, 123.3, 102.5, 78.9, 78.4, 75.0, 74.9, 70.2, 69.5, 68.4, 65.9, 61.7, 52.4, 50.7, 48.7, 45.7, 44.8, 40.2, 39.2, 38.5, 38.2, 28.4, 21.8, 21.3, 20.6, 18.7, 16.6, 14.6, 12.6, 12.2, 10.7。MS (FAB)+ m/e 708 (M+H)⁺。

实施例 13

式(VIII)化合物：X为O，R为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2$ - (4-喹啉基)

向实施例8制备的化合物(90mg, 0.15mmol)的甲醇(2ml)溶液中加入4-喹啉甲醛(23mg, 0.15mmol)、乙酸(8.6 μl , 0.15mmol)和氰基硼氢化钠(9.4mg, 0.15mmol)，将该反应混合物搅拌15小时。将该反应混合物溶于乙酸乙酯中，用5%碳酸钠水溶液、2%三(羟甲基)氨基甲烷水溶液和盐水洗涤，经硫酸钠干燥，过滤并真空浓缩。经硅胶层析

(90:10:0.5 二氯甲烷-甲醇-氨), 得到目标化合物(32mg), 为灰白色固体。MS (FAB)+ m/e 758 (M+H)⁺。

实施例 14

式(VIII)化合物: X为O, R为-CH₂CH=CH-苯基

步骤 14a: 流程 2 的化合物 9; X为O, R为-CH₂CH=CH-苯基, R^p为苯甲酰基

于氮气下, 向实施例 1 步骤 6 制备的化合物(717mg, 1.00mmol)、乙酸钨(II) (22mg, 0.100mmol)和三苯膦(52mg, 0.200mmol)的乙腈(5ml)溶液中加入碘代苯(220μl, 2.00mmol)和三乙胺(280μl, 2.00mmol), 将该混合物冷却至-78℃、脱气并密封。然后将该反应混合物加热至60℃ 0.5小时, 于80℃搅拌12小时。将该反应混合物溶于乙酸乙酯中, 用5%碳酸氢钠水溶液洗涤两次, 用2%三(羟甲基)氨基甲烷水溶液洗涤一次, 用盐水洗涤一次, 经硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩。经硅胶层析(95:5:0.5 二氯甲烷-甲醇-氨), 得到目标化合物(721mg), 为灰白色泡沫状物。

步骤 14b: 式(VIII)化合物; X为O, R为-CH₂CH=CH-苯基

根据实施例 1 步骤 g 的方法, 在甲醇中加热完成步骤 14a 中制备的化合物的去保护。¹³C NMR (CDCl₃) δ 219.4 (C-9), 206.0 (C-3), 169.8 (C-1), 137.0, 132.6, 128.3, 127.3, 126.7, 126.6, 102.7, 78.4, 78.2, 75.9, 74.3, 70.3, 69.5, 69.1, 65.9, 64.2, 50.6, 45.4, 45.3, 40.2, 38.7, 37.7, 28.3, 21.9, 21.2, 20.3, 18.1, 16.5, 14.6, 13.0, 12.3, 10.8。MS (FAB)+ m/e 690 (M+H)⁺。

实施例 15

式(VIII)化合物: X为O, R为-CH₂CH₂CH₂-苯基

向实施例 14 制备的化合物(170mg, 0.247mmol)的甲醇(10ml)溶液中通入氮气。加入10%钯炭(50mg), 向该混合物中通入氢气, 于正的氢气压力下搅拌18小时。通过硅藻土过滤该反应混合物, 用二氯甲烷洗涤滤饼。真空浓缩滤液得到无色玻璃状物。将该玻璃状物溶于乙醚

中，加入己烷，真空蒸发溶剂得到目标化合物(67mg)，为白色固体。
 ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 220.2 (C-9), 206.5 (C-3), 170.0 (C-1), 142.3, 128.4, 128.1, 125.4, 102.6, 78.2, 78.0, 75.6, 74.2, 70.3, 69.5, 69.4, 65.9, 62.1, 50.6, 45.4, 44.6, 40.2, 38.8, 37.5, 32.1, 30.3, 28.4, 21.9, 21.3, 20.2, 18.4, 16.5, 14.9, 12.4, 10.6。MS (FAB)+ m/e 692 (M+H) $^+$ 。

实施例 16

式(VIII)化合物：X为O，R为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ (4-甲氧基苯基)

根据实施例 14 的方法，但是用 4-碘代苯甲醚代替碘代苯制备所需化合物。MS (FAB)+ m/e 720 (M+H) $^+$ 。

实施例 17

式(VIII)化合物：X为O，R为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ (4-氯代苯基)

根据实施例 14 的方法，但是用 1-氯代-4-碘代苯代替碘代苯制备所需化合物。 ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 219.6 (C-9), 206.0 (C-3), 169.8 (C-1), 139.6, 135.5, 131.3, 128.5, 127.9, 127.3, 102.7, 78.4, 78.2, 75.9, 74.2, 70.3, 69.5, 69.2, 65.9, 64.1, 50.6, 45.4, 45.3, 40.2, 38.6, 37.6, 28.4, 21.8, 21.2, 20.3, 18.0, 16.5, 14.6, 13.0, 12.2, 10.8。MS (FAB)+ m/e 724 (M+H) $^+$ 。

实施例 18

式(VIII)化合物：X为O，R为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ (3-喹啉基)

步骤 18a：流程 2 的化合物 9；X为O，R为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ (3-喹啉基)，R p 为苯甲酰基

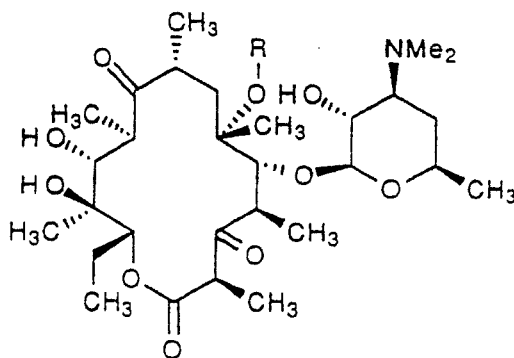
将实施例 1 步骤 f 制备的化合物(1.80g, 0.25mmol)、乙酸钼(II)(11mg, 0.05mmol)和三-邻-甲苯基膦(30mg, 0.10mmol)以及 3-溴代喹啉(68 μl , 0.5mmol)的乙腈(2ml)混合液冷却至 -78°C 、脱气并密封。然后将该反应混合物加热至 50°C 2 小时，于 80°C 搅拌 16 小时。然后将该反应混合物溶于乙酸乙酯中，用 5%碳酸钠水溶液、2%三(羟甲基)氨基甲烷水溶液和盐水洗涤，经硫酸钠干燥，过滤并真空浓缩。经硅

胶层析(98:2 二氯甲烷-甲醇), 得到目标化合物(186mg), 为灰白色泡沫状物。MS (FAB)+ m/e 845 (M+H)⁺。

步骤 18b : 式(VIII)化合物: X为O, R为-CH₂CH=CH-(3-喹啉基)

根据实施例1步骤g的方法, 在甲醇中加热完成步骤18a中制备的化合物的去保护。¹³C NMR (CDCl₃) δ 219.7 (C-9), 205.9 (C-3), 169.8 (C-1), 152.1, 150.0, 147.5, 140.2, 132.6, 130.0, 129.2, 129.1, 128.8, 128.1, 127.9, 126.5, 102.8, 78.5, 78.2, 75.9, 74.2, 70.2, 69.4, 69.2, 65.9, 64.1, 50.6, 45.4, 45.3, 40.2, 38.7, 37.6, 28.4, 21.8, 21.2, 20.3, 18.0, 16.5, 14.6, 13.0, 12.2, 10.8。MS (FAB)+ m/e 741 (M+H)⁺。

根据前述实施例和流程所述方法以及合成有机化学领域已知的方法, 可以制备下列式VIII化合物(其中X为O)。具有下表所示的R取代基的这些化合物为下式的化合物



实施例号	取代基
19	R 为 -CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
20	R 为 -CH ₂ C(O)OH
21	R 为 -CH ₂ CH ₂ NHCH ₃
22	R 为 -CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ OH
23	R 为 -CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂

- 24 R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ (1-吗啉基)
- 25 R 为 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$
- 26 R 为 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$
- 27 R 为 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$
- 28 R 为 $-\text{CH}_2\text{F}$
- 29 R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$
- 30 R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$
- 31 R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_3)_2$
- 32 R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$
- 33 R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$
- 34 R 为 $-\text{CH}_2\text{SCH}_3$
- 35 R 为 -环丙基
- 36 R 为 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$
- 37 R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$
- 38 R 为 $-\text{CH}_2$ -环丙基
- 39 R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHO}$
- 40 R 为 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
- 41 R 为 $-\text{CH}_2$ - (4-硝基苯基)
- 42 R 为 $-\text{CH}_2$ - (4-氯代苯基)
- 43 R 为 $-\text{CH}_2$ - (4-甲氧基苯基)
- 44 R 为 $-\text{CH}_2$ - (4-氰基苯基)
- 45 R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHC}(\text{O})\text{OCH}_3$
- 46 R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHC}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$
- 47 R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$
- 48 R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_3$
- 49 R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
- 50 R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHSO}_2$ -苯基
- 51 R 为 $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$

- 52 R 为 $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
- 53 R 为 $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_3$
- 54 R 为 $-\text{CH}_2-(2\text{-吡啶基})$
- 55 R 为 $-\text{CH}_2-(3\text{-吡啶基})$
- 56 R 为 $-\text{CH}_2-(4\text{-吡啶基})$
- 57 R 为 $-\text{CH}_2-(4\text{-喹啉基})$
- 58 R 为 $-\text{CH}_2-\text{NO}_2$
- 59 R 为 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$
- 60 R 为 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-\text{苯基}$
- 61 R 为 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$
- 62 R 为 $-\text{CH}_2\text{Cl}$
- 63 R 为 $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2-\text{苯基}$
- 64 R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHBr}$
- 65 R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(4\text{-喹啉基})$
- 66 R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(4\text{-喹啉基})$
- 67 R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(5\text{-喹啉基})$
- 68 R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(5\text{-喹啉基})$
- 69 R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(4\text{-苯并咪唑基})$
- 70 R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(7\text{-苯并咪唑基})$

实施例 71

式(IX)化合物: L 为 CO, T 为 O, R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$

步骤 71a: 流程 2 的化合物 10; R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, R^p 为苯甲酰基于氮气下, 向 $-35\text{ }^\circ\text{C}$ 的实施例步骤 f 制备的化合物(3.58g, 5.00mmol)的 THF (60ml) 溶液中加入六甲基二硅叠氮化钠(1.0M 的 THF 溶液, 5.5ml, 5.5mmol), 将产生的白色悬浮液搅拌 30 分钟。于 $-35\text{ }^\circ\text{C}$, 用 20 分钟滴加羰基二咪唑(4.05g, 25mmol)的 THF (40ml) 溶液, 然后去除冷却浴, 将该反应混合物搅拌 30 分钟。用乙酸乙酯吸收该反应混合物, 用 5% 碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并

真空浓缩。经硅胶层析(30%丙酮-己烷)得到目标化合物(2.6g),为白色泡沫状物。MS (FAB)+ m/e 744 (M+H)⁺。

步骤 71b : 式(IX)化合物: L 为 CO, T 为 O, R 为 -CH₂CH=CH₂

根据实施例 1 步骤 g 的方法,通过在甲醇中加热,完成步骤 71a 制备的化合物的去保护。¹³C NMR (CDCl₃) δ 212.1 (C-9), 205.0 (C-3), 168.9 (C-1), 153.8, 134.4, 118.4, 103.1, 84.7, 80.5, 78.7, 77.1, 76.9, 70.3, 69.5, 65.9, 64.8, 50.8, 46.5, 44.1, 40.2, 38.8, 38.1, 28.4, 22.7, 21.2, 20.5, 18.3, 14.5, 13.6, 12.6, 10.6。MS (FAB)+ m/e 640 (M+H)⁺。

实施例 72

式(IX)的化合物: L 为 CO, T 为 O, R 为 -CH₂CH=CH-苯基

步骤 72a : 流程 2 的化合物 10 ; R 为 -CH₂CH=CH-苯基, R^p 为苯甲酰基

将实施例 14 步骤 a 制备的化合物(150mg, 0.20mmol)的 THF (5ml) 溶液冷却至 -35 °C, 并通入氮气。于 -35 °C, 用 2 分钟加入六甲基二硅叠氮化锂(1.0M 的 THF 溶液, 0.22ml, 0.22mmol)。于 -35 °C 将该反应混合物搅拌 10 分钟, 然后用 2 分钟滴加羰基二咪唑(162mg, 1.0mmol)的 THF (3ml) 溶液, 然后去除冷却浴, 将该反应混合物搅拌 30 分钟。将该反应混合物冷却至 0 °C, 加入 0.5M 磷酸二氢钾水溶液。用乙酸乙酯萃取该混合物, 用盐水洗涤有机相, 经硫酸钠干燥, 真空浓缩。经硅胶层析(30%丙酮-己烷)得到目标化合物(87mg), 为白色固体。MS (FAB)+ m/e 820 (M+H)⁺。

步骤 72b : 式(IX)化合物: L 为 CO, T 为 O, R 为 -CH₂CH=CH-苯基

根据实施例 1 步骤 g 的方法,通过在甲醇中加热,完成步骤 72a 制备的化合物的去保护。¹³C NMR (CDCl₃) δ 212.4 (C-9), 205.2 (C-3), 168.3 (C-1), 153.3, 136.4, 134.9, 128.3, 127.6, 127.0, 124.7, 103.2, 84.5, 80.8, 78.7, 78.0, 70.3, 69.6, 65.9, 64.5, 50.9, 46.9,

44.4, 40.2, 39.1, 37.8, 28.3, 23.0, 21.2, 20.4, 18.1, 14.8, 14.4, 13.7, 12.6, 10.8。MS (FAB)+ m/e 716 (M+H)⁺。

实施例 73

式(IX)的化合物：L为CO，T为O，R为-CH₂CH₂CH₂-苯基

步骤 73a：流程 1b 的化合物 8；R 为-CH₂CH₂CH₂-苯基，R^p 为苯甲酰基

根据实施例 1 步骤 e 的方法，使实施例 15 的化合物与苯甲酸酐反应制备所需化合物。

步骤 73b：流程 1b 的化合物 10；R 为-CH₂CH₂CH₂-苯基，R^p 为苯甲酰基

将步骤 73a 制备的化合物(104mg, 0.13mmol)的 THF (5ml) 溶液冷却至 -35℃，并通入氮气。于 -35℃，用 1 分钟加入六甲基二硅叠氮化钠(1.0M 的 THF 溶液, 0.16ml, 0.16mmol)。于 -35℃ 将该反应混合物搅拌 10 分钟，然后用 1 分钟滴加羰基二咪唑(105mg, 0.65mmol) 的 THF (3ml) 溶液。然后去除冷却浴，将该反应混合物搅拌 30 分钟。用乙酸乙酯萃取该混合物，用 5% 碳酸氢钠和盐水洗涤有机相，经硫酸钠干燥，真空浓缩得到无色玻璃状物。经硅胶层析(30% 丙酮-己烷) 得到目标化合物(63mg)，为白色固体。MS (FAB)+ m/e 822 (M+H)⁺。

步骤 73c：式(IX)的化合物：L 为 CO，T 为 O，R 为-CH₂CH₂CH₂-苯基

根据实施例 1 步骤 g 的方法，通过在甲醇中加热，完成步骤 73b 制备的化合物的去保护。¹³C NMR (CDCl₃) δ 211.8 (C-9), 205.1 (C-3), 169.6 (C-1), 153.6, 141.9, 128.5, 128.1, 125.5, 102.7, 84.6, 80.5, 78.3, 76.0, 70.2, 69.5, 65.9, 62.4, 50.7, 45.5, 44.5, 40.2, 38.6, 37.9, 31.9, 30.4, 28.4, 22.6, 21.2, 20.3, 18.5, 14.6, 13.4, 13.3, 12.6, 10.4。MS (FAB)+ m/e 718 (M+H)⁺。

实施例 74

式(IX)的化合物：L 为 CO，T 为 O，R 为-CH₂CH=CH-(4-氯代苯

基)

步骤 74a :流程 1b 的化合物 10 ; R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ (4-氯代苯基), R^p 为苯甲酰基

将式 10 化合物(R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ (4-氯代苯基), R^p 为苯甲酰基, 根据实施例 17 制备) (165mg, 0.20mmol) 的 THF (5ml) 溶液冷却至 $-35\text{ }^\circ\text{C}$, 并通入氮气。于 $-35\text{ }^\circ\text{C}$, 用 2 分钟加入六甲基二硅叠氮化锂 (1.0M 的 THF 溶液, 0.22ml, 0.22mmol)。于 $-35\text{ }^\circ\text{C}$ 将该反应混合物搅拌 10 分钟, 然后用 2 分钟滴加羰基二咪唑(105mg, 0.65mmol) 的 THF (3ml) 溶液。然后去除冷却浴, 将该反应混合物搅拌 30 分钟。用乙酸乙酯萃取该混合物, 用 5%碳酸氢钠和盐水洗涤有机相, 经硫酸钠干燥, 真空浓缩得到无色玻璃状物 (219mg), 将其不经进一步纯化使用。MS (FAB)+ m/e 854 (M+H)⁺。

步骤 74b :式 (IX) 的化合物: L 为 CO, T 为 O, R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ (4-氯代苯基)

根据实施例 1 步骤 g 的方法, 通过在甲醇中加热, 完成步骤 74a 制备的化合物的去保护。¹³C NMR (CDCl₃) δ 212.4 (C-9), 205.1 (C-3), 168.6 (C-1), 153.3, 135.0, 133.5, 133.2, 128.5, 128.3, 125.5, 103.2, 84.5, 80.7, 78.8, 78.0, 70.3, 69.6, 66.0, 64.3, 50.9, 46.9, 44.4, 40.2, 39.1, 37.8, 28.4, 23.0, 21.2, 20.4, 18.1, 14.8, 14.4, 13.6, 12.6, 10.7。MS (FAB)+ m/e 750 (M+H)⁺。

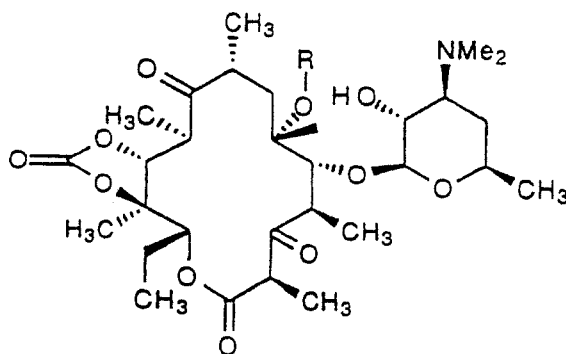
实施例 75

式 (IX) 的化合物: L 为 CO, T 为 O, R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ (3-喹啉基)

用实施例 71 步骤 a 和 b 的方法, 将式 10 化合物(R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ (3-喹啉基), R^p 为苯甲酰基) 转化为目标化合物。¹³C NMR (CDCl₃) δ 212.4 (C-9), 205.2 (C-3), 168.7 (C-1), 153.4, 150.3, 147.6, 132.7, 131.1, 129.6, 129.0, 128.9, 128.4, 128.1, 127.7, 126.6, 103.2, 84.5, 80.6, 78.9, 77.5, 77.0, 70.3, 69.6, 65.9, 64.3, 50.9, 46.9, 44.5, 40.3, 39.0, 37.8, 28.4, 22.8, 21.2, 20.4, 18.1, 14.7, 14.4,

13.5, 12.6, 10.6。MS (FAB)+ m/e 767 (M+H)⁺。

根据前述实施例和流程中所述方法以及合成有机化学领域已知的方法，可以制备下列式 IX 化合物(其中 L 为 CO，T 为 O)。具有下表所示的 R 取代基的这些化合物为下式的化合物



实施例号	取代基
76	R 为 -CH ₂ CH ₂ CH ₃
77	R 为 -CH ₂ CH ₂ NH ₂
78	R 为 -CH ₂ CH=NOH
79	R 为 -CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
80	R 为 -CH ₂ F
81	R 为 -CH ₂ CH ₂ -苯基
82	R 为 -CH ₂ CH ₂ -(4-吡啶基)
83	R 为 -CH ₂ CH ₂ -(4-喹啉基)
84	R 为 -CH ₂ CH(OH)CN
85	R 为 -CH(C(O)OCH ₃)CH ₂ -苯基
86	R 为 -CH ₂ CN
87	R 为 -CH ₂ CH=CH-(4-甲氧基苯基)
88	R 为 -CH ₂ CH=CH-(4-氟代苯基)
89	R 为 -CH ₂ CH=CH-(8-喹啉基)
90	R 为 -CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ -苯基

- 91 R 为 $-\text{CH}_2-$ 苯基
92 R 为 $-\text{CH}_2-$ (4-吡啶基)
93 R 为 $-\text{CH}_2-$ (4-喹啉基)
94 R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ (4-吡啶基)
95 R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ (4-吡啶基)
96 R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ (4-喹啉基)
97 R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ (4-喹啉基)
98 R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ (5-喹啉基)
99 R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ (5-喹啉基)
100 R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ (4-苯并噁唑基)
101 R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ (4-苯并咪唑基)

实施例 102

式 (IX) 化合物: L 为 CO, T 为 NH, R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$

步骤 102a: 流程 2 的化合物 11; R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, R^p 为苯甲酰基

向化合物 10 (R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, R^p 为苯甲酰基) (根据实施例 71 步骤 a 制备) (2.59g, 3.48mmol) 的甲苯 (100ml) 溶液中加入 1,8-二氮杂双环 [5.4.0] 十一碳-7-烯 (DBU, 5.0ml, 34mmol)。向该反应混合物中通入氮气, 加热至 80 °C 并搅拌 3.5 小时。将该反应混合物冷却至 0 °C, 加入 0.5M 磷酸二氢钠水溶液 (100ml)。用乙酸乙酯将该混合物萃取两次, 用盐水洗涤合并的有机层, 经硫酸钠干燥, 真空浓缩得到白色泡沫状物。经硅胶层析 (30% 丙酮 - 己烷) 得到目标化合物 (1.74g), 为白色固体。MS (FAB)⁺ m/e 700 (M+H)⁺。

步骤 102b: 流程 3a 的化合物 12; R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, R^p 为苯甲酰基

将步骤 102a 制备的化合物 (1.74g, 2.49mmol) 的 THF (30ml) 溶液冷却至 -10 °C, 通入氮气。加入氢氧化钠 (80% 矿物油液, 150mg, 5.00mmol), 将该反应混合物搅拌 10 分钟。于 -10 °C, 用 10 分钟加

入羰基二咪唑(1.22g, 7.50mmol)的 THF (20ml)溶液。去除冷却浴, 将该反应混合物搅拌 1 小时。用乙酸乙酯萃取该反应混合物, 用 5%碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤有机相, 经硫酸钠干燥, 真空浓缩得到白色泡沫状物。经硅胶层析(30%丙酮-己烷)得到目标化合物(1.58g), 为白色固体。MS (FAB)+ m/e 794 (M+H)⁺。

步骤 102c : 流程 4 的化合物 18 ; R 为 -CH₂CH=CH₂, R^p 为苯甲酰基

将步骤 102b 制备的化合物(1.19g, 1.5mmol)溶于 THF (2ml)和乙腈(20ml)中, 向该溶液中通入氮气。加入氢氧化铵水溶液(28%, 21ml), 于氮气下将该反应混合物搅拌 24 小时。用乙酸乙酯萃取该反应混合物, 用 5%碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤有机相, 经硫酸钠干燥, 真空浓缩得到白色泡沫状物。经硅胶层析(30%丙酮-己烷)得到目标化合物(0.56g), 为白色固体。MS (FAB)+ m/e 743 (M+H)⁺。

步骤 102d : 式(IX)化合物: L 为 CO, T 为 NH, R 为 -CH₂CH=CH₂

根据实施例 1 步骤 g 的方法, 在甲醇中加热, 进行步骤 102c 制备的化合物的去保护, 制备目标化合物。¹³C NMR (CDCl₃) δ 216.9 (C-9), 205.3 (C-3), 169.5 (C-1), 158.0, 134.4, 118.2, 102.8, 83.7, 78.4, 77.1, 76.1, 70.2, 69.5, 65.9, 64.7, 57.8, 50.8, 45.9, 45.1, 40.2, 38.9, 37.3, 28.3, 22.6, 21.2, 20.2, 18.1, 14.5, 13.8, 13.7, 10.6。MS (FAB)+ m/e 639 (M+H)⁺。

实施例 103

式(IX)的化合物: L 为 CO, T 为 NH, R 为 -CH₂CH=CH-苯基

根据实施例 18 的方法, 但是用实施例 102 步骤 c 制备的化合物(为流程 4 的化合物 18, 其中 R 为烯丙基, R^p 为苯甲酰基)代替使用的实施例 1 步骤 f 的化合物, 用碘代苯代替 3-溴代喹啉制备所需化合物。¹³C NMR (CDCl₃) δ 217.1 (C-9), 205.3 (C-3), 169.5 (C-1), 157.4, 136.5, 133.7, 128.6, 127.8, 126.5, 125.4, 102.9, 83.4, 78.4, 77.7, 76.4, 70.3, 69.5, 65.9, 64.3, 58.2, 50.9, 46.3, 45.1, 40.2,

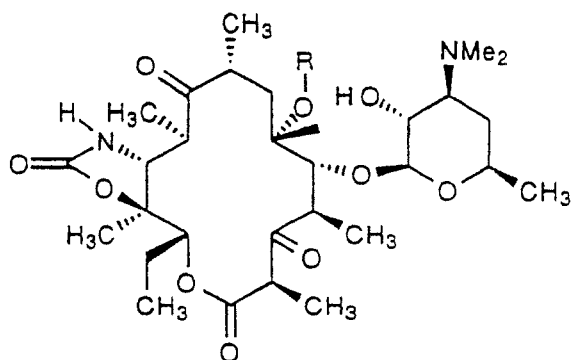
39.1, 37.3, 31.5, 28.3, 22.8, 21.2, 20.3, 18.1, 14.4, 14.2, 13.7, 10.8。MS (FAB)+ m/e 715 (M+H)⁺。

实施例 104

式(IX)的化合物：L为CO，T为NH，R为-CH₂CH=CH-(3-喹啉基)

根据实施例 18 的方法,但是用实施例 102 步骤 c 制备的化合物(为流程 4 的化合物 18, 其中 R 为烯丙基, R^p为苯甲酰基)代替使用的实施例 1 步骤 f 的化合物制备所需化合物。¹³C NMR (CDCl₃) δ 217.4 (C-9), 205.3 (C-3), 169.6 (C-1), 157.7, 149.7, 147.6, 132.5, 129.9, 129.6, 129.2, 129.1, 128.6, 128.1, 126.7, 102.9, 83.5, 78.8, 77.5, 76.5, 70.2, 69.5, 65.9, 64.3, 58.2, 50.9, 46.3, 45.1, 40.2, 39.1, 37.4, 28.2, 22.6, 21.2, 20.2, 18.1, 14.4, 14.2, 13.7, 10.7。MS (FAB)+ m/e 766 (M+H)⁺。

根据前述实施例和流程所述方法以及合成有机化学领域已知的方法,可以制备下列式 IX 化合物(其中 L 为 CO, T 为 NH)。具有下表所示的 R 取代基的这些化合物为下式的化合物



实施例号	取代基
105	R 为 -CH ₂ CH ₂ CH ₃
106	R 为 -CH ₂ CH ₂ NH ₂
107	R 为 -CH ₂ CH=NOH
108	R 为 -CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH

- 109 R 为 $-\text{CH}_2\text{F}$
- 110 R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2-$ 苯基
- 111 R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2-$ (4-吡啶基)
- 112 R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2\text{CH}_2-$ (4-喹啉基)
- 113 R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CN}$
- 114 R 为 $-\text{CH}(\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3)\text{CH}_2-$ 苯基
- 115 R 为 $-\text{CH}_2\text{CN}$
- 116 R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ (4-氯代苯基)
- 117 R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ (4-氟代苯基)
- 118 R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ (4-甲氧基苯基)
- 119 R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ (4-乙氧基苯基)
- 120 R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ (3-喹啉基)
- 121 R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2-$ (2-氯代苯基)
- 122 R 为 $-\text{CH}_2-$ 苯基
- 123 R 为 $-\text{CH}_2-$ (4-吡啶基)
- 124 R 为 $-\text{CH}_2-$ (4-喹啉基)
- 125 R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ (4-吡啶基)
- 126 R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ (4-吡啶基)
- 127 R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ (4-喹啉基)
- 128 R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ (4-喹啉基)
- 129 R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ (5-喹啉基)
- 130 R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ (5-喹啉基)
- 131 R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ (4-苯并噁唑基)
- 132 R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ (4-苯并咪唑基)
- 133 R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ (8-喹啉基)

实施例 134

式(VII)化合物: A、B、D和E为H, R为烯丙基

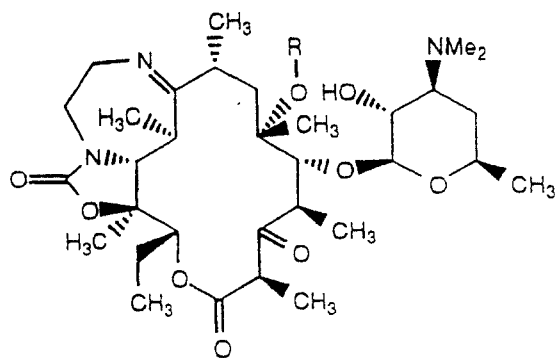
步骤 134a: 式 14 的化合物(流程 3a): A、B、D和E为H, R

为烯丙基，R^p为苯甲酰基

于氮气下，向式 12 化合物(R 为烯丙基，R^p为苯甲酰基，385mg, 0.485mmol) (根据实施例 102 步骤 b 制备) 的乙腈溶液中加入乙二胺 (291mg, 4.85mmol)，将该反应混合物搅拌 67 小时。用乙酸乙酯萃取该反应混合物，用 5%碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤有机相，经硫酸钠干燥，真空浓缩得到目标化合物(401mg)，为无色油状物，将其不经进一步纯化使用。

步骤 134b：式(VII)化合物：A、B、D 和 E 为 H，R 为烯丙基
将步骤 134a 制备的粗品油状物溶于甲醇(5ml)中，加入乙酸 (60μl)，于室温下将该反应混合物搅拌 15 小时。用乙酸乙酯萃取该反应混合物，用 5%碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤有机相，经硫酸钠干燥，真空浓缩得到淡黄色玻璃状物(347mg)。经硅胶层析(95:5:0.5 二氯甲烷-甲醇-氨)得到目标化合物(126mg)，为白色泡沫状物。MS m/e 664 (M+H)⁺。

根据前述实施例和流程所述方法以及合成有机化学领域已知的方法，可以制备下列式 VII 化合物(其中 A、B、D 和 E 为 H)。具有下表所示的 R 取代基的这些化合物为下式的化合物



实施例号	取代基
135	R 为 -CH ₂ CH ₂ CH ₃
136	R 为 -CH ₂ CH ₂ NH ₂

- 137 R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{NOH}$
- 138 R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
- 139 R 为 $-\text{CH}_2\text{F}$
- 140 R 为 $-\text{CH}_2\text{CN}$
- 141 R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CN}$
- 142 R 为 $-\text{CH}_2$ -苯基
- 143 R 为 $-\text{CH}_2$ -(4-吡啶基)
- 144 R 为 $-\text{CH}_2$ -(4-喹啉基)
- 145 R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(4-吡啶基)
- 146 R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(4-氯代苯基)
- 147 R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(4-氟代苯基)
- 148 R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(4-甲氧基苯基)
- 149 R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -苯基
- 150 R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(4-吡啶基)
- 151 R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -(4-吡啶基)
- 152 R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(4-喹啉基)
- 153 R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -(4-喹啉基)
- 154 R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(5-喹啉基)
- 155 R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -(5-喹啉基)
- 156 R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(4-苯并噁唑基)
- 157 R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(4-苯并咪唑基)
- 158 R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(8-喹啉基)
- 159 R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2$ -苯基
- 160 R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2$ -(4-吡啶基)
- 161 R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2$ -(4-喹啉基)
- 162 R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{-苯基})\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$
- 163 R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2$ -(2-氯代苯基)

实施例 164

式(VII)化合物：A、B和E为H，D为苄基，R为烯丙基

步骤 164a：2-(R)-(BOC-氨基)-3-苄基-丙醇

保持于 0 °C，向在 20ml 二氯甲烷中的 5.2g (23.8mmol) 二碳酸二叔丁酯样品中加入(R)-2-氨基-3-苄基-1-丙醇(3.0g, 19.8mmol, Aldrich)，于室温下将该反应混合物搅拌 1.5 小时。去除溶剂，于高度真空下干燥残留物并直接用于下一步反应。

步骤 164b：2-(R)-(BOC-氨基)-1-O-甲磺酰氧基-3-苄基丙烷

将步骤 164a 的物质溶于 20ml 二氯甲烷和 5ml THF 中，将该溶液冷却至 0 °C。加入三乙胺(4.1ml, 29.4mmol)，然后缓慢加入甲磺酰氯(1.9ml, 24.5mmol)。于室温下将该混合物搅拌 45 分钟，然后真空去除溶剂。将残留物溶于乙酸乙酯中，用水和盐水洗涤该溶液，干燥(硫酸钠)并过滤。真空去除溶剂得到 6.38g 目标化合物。MS m/z (M+H)⁺: 330, MS m/z (M+NH₄)⁺: 347。

步骤 164c：1-叠氮基-2-(R)-(BOC-氨基)-3-苄基丙烷

将得自上述步骤 164b 的化合物(6.36g, 193mmol)溶于 25ml DMF 中，加入 2.5g (38mmol) NaN₃。于 62 °C 将该反应混合物搅拌 24 小时。将该溶液冷却至室温，然后用乙酸乙酯萃取。用水和盐水洗涤有机萃取物，干燥(硫酸钠)并过滤。真空去除溶剂得到 4.34g 目标化合物。MS m/z (M+H)⁺: 277, MS m/z (M+NH₄)⁺: 294。

步骤 164d：1-叠氮基-2-(R)-氨基-3-苄基丙烷

将得自步骤 164c 的化合物(4.3g, 15.6mmol)溶于 30ml 4N HCl 的乙醇溶液中，于室温下将该反应混合物搅拌 1.5 小时。蒸发溶剂并用乙醚洗涤。将残留物溶于水中，加入氯化钠，用乙醚萃取该混合物，弃去。用碳酸钾将水层调至 pH 12，用氯化钠饱和，然后用氯仿萃取。用盐水洗涤有机萃取物，干燥(硫酸钠)并过滤。真空去除溶剂得到 2.17g 目标化合物。MS m/z (M+H)⁺: 177, MS m/z (M+NH₄)⁺: 194。

步骤 164e：1,2-(R)-二氨基-3-苄基丙烷

于室温下，将得自步骤 164d 的化合物样品(1.2g, 6.8mmol)在乙

醇中用 1.2g 10% Pd/C 氢化(4atm)21.5 小时。过滤该混合物去除催化剂，去除溶剂得到目标化合物(1.055g)。MS m/z (M+H)⁺: 151, MS m/z (M+NH₄)⁺: 168。

步骤 164f: 流程 3a 的化合物 14; A、B 和 E 为 H, D 为苄基, R 为烯丙基, R^p 为苯甲酰基

搅拌实例 102 步骤 b 制备的化合物(为流程 3a 的化合物 12, 其中 R 为烯丙基, R^p 为苯甲酰基)和 1,2-(R)-二氨基-3-苯基丙烷(上述步骤 164e 制备)的乙腈水溶液至足够时间, 以使所有的原料基本消耗, 来制备所需化合物。

步骤 164g: 流程 3a 的化合物 14; A、B 和 E 为 H, D 为苄基, R 为烯丙基, R^p 为 H

根据实施例 1 步骤 g 的方法, 在甲醇中加热, 使步骤 164f 制备的化合物去保护制备目标化合物。

步骤 164h: 式(VII)化合物: A、B 和 E 为 H, D 为苄基, R 为烯丙基

加热步骤 164g 制备的化合物的乙醇-乙酸溶液制备所需化合物。

实施例 165

式(VII)化合物: A 为苄基, B、D 和 E 为 H, R 为烯丙基

步骤 165a: 流程 3b 的化合物 16; A 为苄基, B、D 和 E 为 H, Y 为 OH, R 为烯丙基, R^p 为苯甲酰基

根据实施例 164 步骤 f 的方法, 用(S)-2-氨基-3-苯基-1-丙醇(Aldrich Chemical Co)代替 1,2-(R)-二氨基-3-苯基丙烷制备所需化合物。

步骤 165b: 流程 3b 的化合物 16; A 为苄基, B、D 和 E 为 H, Y 为 N₃, R 为烯丙基, R^p 为苯甲酰基

用三苯膦、偶氮二甲酸二乙酯以及二苯基磷酰基叠氮化物处理步骤 165a 的化合物的 THF 溶液制备所需化合物。

步骤 165c : 流程 3b 的化合物 16 ; A 为苄基, B、D 和 E 为 H, Y 为 N₃, R 为烯丙基, R^p 为 H

根据实施例 1 步骤 g 的方法, 在甲醇中加热使步骤 165b 制备的化合物去保护制备所需化合物。

步骤 165d : 流程 3b 的化合物 17 ; R 为烯丙基

通过回流步骤 165d 的产物和三苯膦的 THF 溶液制备所需化合物。

步骤 165e : 式(VII)化合物: A 为苄基, B、D 和 E 为 H, R 为烯丙基

加热步骤 165d 制备的化合物的乙醇 - 乙酸溶液制备所需化合物。

实施例 166

式(VII)化合物: A 和 E 为苯基, B 和 D 为 H, R 为烯丙基

根据实施例 164 步骤 f-h 的方法, 但是用 1,2-二苯基-1,2-乙二胺(Aldrich Chemical Co.)代替 1,2-(R)-二氨基-3-苯基丙烷制备所需化合物。

实施例 167

式(VII)化合物: A 为甲基, B、D 和 E 为 H, R 为烯丙基

根据实施例 165 的方法, 但是用(S)-2-氨基-1-丙醇(Aldrich Chemical Co.)代替(S)-2-氨基-3-苯基-1-丙醇制备所需化合物。

实施例 168

式(VII)化合物: A 和 D 为甲基, B 和 E 为 H, R 为烯丙基

步骤 168a : 内消旋-2,3-双(甲磺酰氧基)丁烷

将内消旋-2,3-丁二醇样品(10g, 111mmol, Aldrich)和三乙胺(92.8ml, 666mmol)溶于二氯甲烷中。将该溶液冷却至 -78 °C, 滴加甲磺酰氯(25.8ml, 333mmol)。形成沉淀。再用二氯甲烷稀释该混合物, 将该混合物于 -78 °C 搅拌 20 分钟, 于 0 °C 搅拌 2 小时。将该反应混合物温热至室温, 再用溶剂稀释, 用水、碳酸氢钠水溶液和氯化钠水溶液洗涤。用硫酸镁干燥该有机溶液, 去除溶剂得到目标化合物

(25.01g)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 4.91 (q, 2H), 3.10 (s, 6H), 1.45 (d, 6H)。

步骤 168b: 内消旋-2,3-二叠氮基丁烷

将得自步骤 168a 的化合物样品 (25g) 溶于 250ml DMF 中, 加入 NaN₃ (40g)。于 85 °C 下, 将该混合物剧烈搅拌 24 小时, 然后冷却至室温。用 800ml 乙醚稀释该混合物, 用水、碳酸氢钠水溶液和氯化钠水溶液洗涤, 然后经硫酸镁干燥。过滤该溶液, 浓缩得到目标化合物 (13.00g)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 3.50 (m, 2H), 1.30 (d, 6H)。

步骤 168c: 内消旋-2,3-丁二胺

将得自步骤 168b 的化合物样品 (13.0g, 125mmol) 溶于乙醇中, 于室温下将其经 10% Pd/C 氢化 (4atm) 20 小时。过滤去除催化剂, 真空蒸发溶剂得到目标化合物。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 2.70 (m, 2H), 1.45 (br, 4H), 1.05 (d, 6H)。

MS (m/z): 89 (M+H)⁺。

步骤 168d: 式(VII)化合物: A 和 D 为甲基, B 和 E 为 H, R 为烯丙基

根据实施例 164 步骤 c-h 的方法, 但是用内消旋-2,3-丁二胺(步骤 168c 制备)代替 1,2-(R)-二氨基-3-苯基丙烷制备所需化合物。

实施例 169

式(VII)化合物: A 和 E 一起为 -CH₂CH₂CH₂-, B 和 D 为 H, R 为烯丙基

根据实施例 168 的方法, 但是用 1,2-环戊烷二醇(Aldrich Chemical Co.)代替内消旋 2,3-丁二醇制备所需化合物。

实施例 170

式(VII)化合物: A、B、D 和 E 为 H, R 为 -CH₂CH=CH-(3-喹啉基)

根据实施例 18 的方法, 使 3-溴代喹啉与实施例 134 的产物偶合制备所需化合物。MS (FAB) + m/e 791 (M+H)⁺。

实施例 171

式(VII)化合物：A、B、D和E为H，R为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(3\text{-喹啉基})$

向在通入氮气的甲醇(10ml)中的实施例 170 化合物样品(110mg)中加入 10% Pd/C (50mg)，于室温、1atm 氢气下将该混合物搅拌 16 小时。过滤该混合物并浓缩，残留物经硅胶层析纯化，用 95:5:0.5 至 90:10:0.5 的二氯甲烷/甲醇/二甲胺洗脱，得到目标化合物(106mg)。高分辨 MS m/e $(M+H)^+$ $\text{C}_{44}\text{H}_{64}\text{N}_4\text{O}_9$ 计算值：793.4752；实测值：793.4766。

实施例 172

式(VIII)化合物：X为O，R为 $-\text{CH}_2-(3\text{-碘代苯基})$

根据实施例 1 的方法，但是用 3-碘代苯基溴代替步骤 1f 的烯丙基溴，制备目标化合物。MS (FAB) + m/e 949 $(M+H)^+$ 。

实施例 173

式(VIII)化合物：X为O，R为 $-\text{CH}_2-(2\text{-萘基})$

根据实施例 1 的方法，但是用(2-萘基)甲基溴代替步骤 1a 的烯丙基溴，在步骤 1e 中用乙酸酐代替苯甲酸酐，制备目标化合物。MS (FAB) + m/e 714 $(M+H)^+$ ； $\text{C}_{40}\text{H}_{59}\text{NO}_{10}$ 计算值：C, 67.30；H, 8.33；N, 1.96；实测值：C, 66.91；H, 8.29；N, 1.64。

实施例 174

式(VIII)化合物：X为O，R为 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-(4\text{-氟代苯基})$

根据实施例 172 的方法，但是用 4-氟代-1-碘代苯代替步骤 14a 的碘代苯，制备目标化合物。

实施例 175

式(VIII)化合物：X为O，R为 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CN}$

从实施例 8 粗品产物的反应混合物中层析分离获得该目标化合物。MS (FAB) + m/e 643 $(M+H)^+$ 。

实施例 176

式(IX)化合物：L为CO，T为NH，R为-CH₂-(2-萘基)

步骤 176a：流程 1a 的化合物 6；R为-CH₂-(2-萘基)

根据实施例 1 步骤 a-c 的方法，但是用(2-萘基)甲基溴代替步骤 1a 的烯丙基溴，制备目标化合物。MS (FAB) + m/e 874 (M+H)⁺。

步骤 176b：流程 1c 的化合物 6A；R为-CH₂-(2-萘基)，R^p为乙酰基

根据实施例 1 步骤 e 的方法，但是用乙酸酐代替该实施例的苯甲酸酐处理得自步骤 176a 的化合物(2.0g)。MS (FAB) + m/e 958 (M+H)⁺。

步骤 176c：流程 1c 的化合物 6B；R为-CH₂-(2-萘基)，R^p为乙酰基

根据实施例 102 步骤 b 的方法，用NaH和羰基二咪唑处理步骤 176b 的化合物(500mg)，得到目标化合物(58mg)。MS (FAB) + m/e 1034 (M+H)⁺。

步骤 176d：流程 1c 的化合物 6C；R为-CH₂-(2-萘基)，R^p为乙酰基，R^d为H

根据实施例 102 步骤 c 的方法，在乙腈中用氨处理步骤 176c 的化合物(58mg)，得到目标化合物。MS (FAB) + m/e 983 (M+H)⁺。

步骤 176e：式(IX)化合物；L为CO，T为NH，R为-CH₂-(2-萘基)

根据实施例 1 步骤 1d、1f 和 1g 的方法处理步骤 176d 的化合物，得到目标化合物。MS (FAB) + m/e 739 (M+H)⁺。

实施例 177

式(III)化合物；R^c为乙酰基，L为CO，T为NH，R为-CH₂CH=CH₂

步骤 177a：流程 1c 的化合物 6A；R为-CH₂CH=CH₂，R^p为乙酰基

向得自实施例 1 步骤 c 的化合物样品(405.2g, 528mmol)的二氯甲烷(20ml)溶液中加入二甲基氨基吡啶(0.488g, 4mmol)和乙酸酐(3.39ml, 36mmol)，于室温下将该混合物搅拌 3 小时。用二氯甲烷稀

释该混合物，然后用5%碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤，用硫酸钠干燥。干燥残留物并使其从乙腈中重结晶，得到目标化合物(491g)。MS m/e 857 (M+H)⁺。

步骤 177b : 流程 1c 的化合物 6B ; R 为 -CH₂CH=CH₂ , R^p 为乙酰基
用 20 分钟, 向得自步骤 177a 化合物样品 (85.8g, 100mmol) 的无水 THF (500ml) 冷却至 -40 °C 并通入氮气的溶液中加入双(三甲基硅烷基)氯化钠 (125ml, 125mmol), 于 -40 °C 将该混合物搅拌 40 分钟。于 -40 °C、氮气环境下, 用 30 分钟向该混合物中加入羰基二咪唑 (3.65g, 22.56mmol) 的 5:3 THF/DMF (800ml) 溶液, 于 -20 °C 将该混合物搅拌 30 分钟。于室温下, 将该混合物搅拌 27 小时, 然后用乙酸乙酯稀释。用 5%碳酸氢钠和盐水洗涤该混合物, 经硫酸钠干燥并浓缩, 得到目标化合物 (124g), 将其直接用于下一步反应。

步骤 177c : 流程 1c 的化合物 6C ; R 为 -CH₂CH=CH₂ , R^p 为乙酰基, R^d 为 H

将得自步骤 177b 的化合物 (124g) 溶于 9:1 乙腈/THF (1100ml) 中, 加入氢氧化铵 (28%, 200ml), 于室温、氮气环境下将该混合物搅拌 8 天。去除溶剂, 将残留物溶于乙酸乙酯中。用 5%碳酸氢钠和盐水洗涤该溶液, 经硫酸钠干燥并浓缩, 得到目标化合物。MS (FAB) + m/e 882 (M+H)⁺。

步骤 177d : 流程 1c 的化合物 6D ; R 为 -CH₂CH=CH₂ , R^p 为乙酰基, R^d 为 H

用 20 分钟, 向悬浮在乙醇 (200ml) 中并用水 (400ml) 稀释的得自步骤 177c 的化合物样品 (69.0g, 78.2mmol) 中滴加盐酸 (0.972M, 400ml)。将该混合物搅拌 4 小时, 用 20 分钟加入另外的盐酸 (4N, 100ml)。将该混合物搅拌 18 小时, 冷却至 0 °C, 然后用 30 分钟加入氢氧化钠 (4N, 200ml) 至 pH 约为 9。过滤分离目标化合物 (35.56g)。

步骤 177e : 流程 1c 的化合物 6E ; R 为 -CH₂CH=CH₂ , R^p 为乙酰基,

R^d 为 H(式(III)化合物); R^e 为乙酰基, L 为 CO, T 为 NH, R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$)

于氮气下, 用 5 分钟向 $-10\text{ }^\circ\text{C}$ 的 N-氯代琥珀酰亚胺(2.37g, 17.8mmol)的二氯甲烷(80ml)溶液中加入二甲硫(1.52ml, 20.8mmol)。于 $-10\text{ }^\circ\text{C}$ 将产生的白色淤浆搅拌 10 分钟, 加入得自步骤 177d 化合物(8.10g, 11.9mmol)的二氯甲烷(60ml)溶液, 于 -10 至 $-5\text{ }^\circ\text{C}$ 将该反应混合物搅拌 30 分钟。用 10 分钟滴加三乙胺(1.99ml, 14.3mmol), 于 $0\text{ }^\circ\text{C}$ 将该反应混合物搅拌 1 小时。用二氯甲烷萃取该反应混合物。用 5%碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤有机相, 经硫酸钠干燥, 真空浓缩得到白色泡沫状物。经硅胶层析(用 50:50:0.5 丙酮/己烷/氢氧化铵洗脱)得到目标化合物(8.27g), 为白色泡沫状物。 $\text{C}_{35}\text{H}_{56}\text{N}_2\text{O}_{11}$ 计算值: C, 61.75; H, 8.29; N, 4.11。实测值: C, 62.25; H, 8.50; N, 4.28。

实施例 178

式(IX)化合物的另外的制备方法; L 为 CO, T 为 NH, R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(3\text{-喹啉基})$

步骤 178a: 式(III)化合物; R^e 为乙酰基, L 为 CO, T 为 NH, R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(3\text{-喹啉基})$

向实施例 177 的化合物(46.36g, 68.2mmol)、乙酸钼(II)(3.055g, 13.6mmol)和三-邻-甲苯膦(8.268g, 27.2mmol)的乙腈(400ml)混合液中通入氮气。通过注射器向该溶液中加入 3-溴代喹啉(18.45ml, 136mmol)和三乙胺(18.92ml, 13.6mmol)。于 $50\text{ }^\circ\text{C}$ 将该反应混合物加热 1 小时, 于 $90\text{ }^\circ\text{C}$ 搅拌 4 天。用乙酸乙酯吸收该反应混合物, 用 5%碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩。经硅胶层析(用 50:50:0.5 丙酮/己烷/氢氧化铵洗脱)得到目标化合物(46.56g), 为白色泡沫状物。MS m/e 808 (M+H)⁺。

步骤 178b: 式(IX)化合物; L 为 CO, T 为 NH, R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(3\text{-喹啉基})$

根据实施例 1 步骤 g 的方法, 在甲醇中搅拌过夜完成步骤 178a 制备的化合物样品 (42.43g) 的去保护, 得到目标产物 (32.95g)。MS m/e 766 (M+H)⁺。

实施例 179

式 (IX) 化合物; L 为 CO, T 为 N(CH₃), R 为 -CH₂CH=CH₂

步骤 179a: 流程 4 的化合物 18; R* 为甲基, R 为 -CH₂CH=CH₂, R^p 为苯甲酰基

将得自实施例 102 步骤 102b 的化合物样品 (流程 3a 的化合物 (12); R 为 -CH₂CH=CH₂, R^p 为苯甲酰基; 320mg, 0.400mmol) 溶于乙腈 (10ml) 中, 向该溶液中通入氮气。加入甲胺水溶液 (40%, 0.344ml), 于氮气下将该反应混合物搅拌 4 天。用乙酸乙酯萃取该反应混合物, 用 5% 碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤有机相, 经硫酸钠干燥, 真空浓缩得到白色泡沫状物。经硅胶层析 (30% 丙酮 - 己烷) 得到目标化合物 (277mg), 为白色固体。MS m/e 757 (M+H)⁺。

步骤 179b: 式 (IX) 化合物; L 为 CO, T 为 N(CH₃), R 为 -CH₂CH=CH₂

根据实施例 1 步骤 g 的方法, 在甲醇中搅拌过夜完成步骤 179a 制备的化合物样品 (110mg) 的去保护, 得到目标产物 (48mg)。C₃₄H₅₆N₂O₁₀ 计算值: C, 62.56; H, 8.65; N, 4.29。实测值: C, 62.23; H, 8.72; N, 4.13。

实施例 180

式 (IX) 化合物; L 为 CO, T 为 N(CH₃), R 为 -CH₂CH=CH-(3-喹啉基)

根据实施例 178 的方法, 但是用实施例 179 步骤 a 的化合物代替原来的原料化合物 (得自实施例 177), 制备目标化合物。

实施例 181

式 (IX) 化合物; L 为 CO, T 为 N(CH₂CH₂N(CH₃)₂), R 为 -CH₂CH=CH₂

步骤 181a: 流程 4 的化合物 18; R* 为 2-(二甲基氨基)乙基, R 为 -CH₂CH=CH₂, R^p 为苯甲酰基

根据实施例 179 的方法,但是用 N,N-二甲基乙二胺代替甲胺,制备目标化合物(285mg)。MS m/e 814 (M+H)⁺。

步骤 181a: 式(IX)化合物; L 为 CO, T 为 N(CH₂CH₂N(CH₃)₂), R 为 -CH₂CH=CH₂

根据实施例 1 步骤 g 的方法,在甲醇中搅拌过夜完成步骤 181a 制备的化合物样品(110mg)的去保护,得到目标产物(28mg)。

实施例 182

式(IX)化合物; L 为 CO, T 为 N(CH₂CH₂N(CH₃)₂), R 为 -CH₂CH=CH-(3-喹啉基)

根据实施例 178 的方法,但是用实施例 181 步骤 a 的化合物(162mg)代替原料化合物(得自实施例 177),制备目标化合物(33.4mg)。

实施例 183

式(IX)化合物; L 为 CO, T 为 N(CH₂CH=CH₂), R 为 -CH₂CH=CH₂

步骤 183a: 流程 4 的化合物 18; R^{*}为 -CH₂CH=CH₂, R 为 -CH₂CH=CH₂, R^o为苯甲酰基

根据实施例 179 的方法,但是用烯丙基胺代替甲胺,制备目标化合物。

步骤 183b: 式(IX)化合物; L 为 CO, T 为 N(CH₂CH=CH₂), R 为 -CH₂CH=CH₂

根据实施例 1 步骤 g 的方法,在甲醇中搅拌过夜完成步骤 183a 制备的化合物样品(78mg)的去保护,得到目标产物(33mg)。

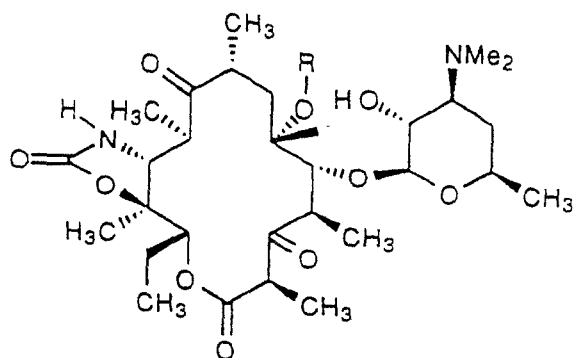
实施例 184

式(IX)化合物; L 为 CO, T 为 N(CH₂CH=CH-(3-喹啉基)), R 为 -CH₂CH=CH-(3-喹啉基)

根据实施例 178 的方法,但是用实施例 183 步骤 a 的化合物代替原料化合物(得自实施例 177),制备目标化合物。高分辨 M. S. C₅₄H₆₉N₄O₁₀ 计算值: 933.5014; 实测值: 933.5052。

实施例 185 - 219

根据实施例 178 的方法,但是用下列试剂代替实施例 178 的 3-溴代喹啉,制备下表所示的化合物 185 - 219。具有下表所示的 R 基团的式 IX 化合物(其中 L 为 CO, T 为 O)为具有下式的化合物:



实施例 185 - 219

实施例号	试剂	取代基	数据
185	3-溴代吡啶	R 为 -CH ₂ CH=CH-(3-吡啶基)	MS 716 (M+H) ⁺
186	2-溴代萘	R 为 -CH ₂ CH=CH-(2-萘基)	MS 765 (M+H) ⁺
187	4-溴代异喹啉	R 为 -CH ₂ CH=CH-(4-异喹啉基)	H. Res. M. S. C ₄₂ H ₆₀ N ₃ O ₁₀ 计算值: 766.4279; 实测值: 776.4271。
188	4-溴代-1,2-二甲氧基苯	R 为 -CH ₂ CH=CH-(3,4-二甲氧基苯基)	H. Res. M. S. C ₄₀ H ₅₈ N ₂ O ₁₂ 计算值: 759.4068; 实测值: 759.4083。
189	8-溴代喹啉	R 为 -CH ₂ CH=CH-(8-喹啉基)	MS 766 (M+H) ⁺
190	5-溴代吲哚	R 为 -CH ₂ CH=CH-(5-吲哚基)	H. Res. M. S. C ₄₁ H ₅₉ N ₃ O ₁₀ 计算值:

			754.4279 ; 实测值 : 754.4294 。
191	3-溴代-6-氯代喹啉	R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ (6-氯代-3-喹啉基)	H. Res. M. S. $\text{C}_{42}\text{H}_{58}\text{N}_3\text{O}_{10}$ 计算值 : 800.3889 ; 实测值 : 800.3880 。
192	3,4-亚乙二氧基苯	R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ (3,4-亚乙二氧基苯基)	H. Res. M. S. $\text{C}_{41}\text{H}_{60}\text{N}_3\text{O}_{12}$ 计算值 : 773.4225 ; 实测值 : 773.4204 。
193	1-碘代-3-硝基苯	R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ (3-硝基苯基)	H. Res. M. S. $\text{C}_{39}\text{H}_{58}\text{N}_3\text{O}_{12}$ 计算值 : 760.4020 ; 实测值 : 760.4004 。
194	6-溴代喹啉	R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ (6-喹啉基)	MS 766 (M+H) ⁺
195	3-溴代-6-硝基喹啉	R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ (6-硝基喹啉基)	H. Res. M. S. $\text{C}_{42}\text{H}_{59}\text{N}_4\text{O}_{12}$ 计算值 : 811.4129 ; 实测值 : 811.4122 。
196	5-溴代喹啉	R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ (5-喹啉基)	H. Res. M. S. $\text{C}_{42}\text{H}_{60}\text{N}_3\text{O}_{10}$ 计算值 : 766.4279 ; 实测值 : 766.4281 。
197	2-甲基-6-溴代喹啉	R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ (2-甲基-6-喹啉基)	$\text{C}_{43}\text{H}_{61}\text{N}_3\text{O}_{10}$ 计算值 : C, 66.22 ; H, 7.88 ; N, 5.39 ; 实测值 :

			C, 66.43; H, 8.12; N, 5.18。
198*	3-溴代喹啉	式(III)化合物: L为 CO, T为NH, R ^c 为乙酰 基, R为-CH ₂ CH=CH- (3-喹啉基)	H. Res. M. S. C ₄₄ H ₆₁ N ₃ O ₁₀ 计算值: 808.4379; 实测 值: 808.4381。
199	5-溴代异喹啉	R为-CH ₂ CH=CH-(5-异 喹啉基)	H. Res. M. S. C ₄₂ H ₅₉ N ₃ O ₁₀ 计算值: 766.4279; 实测 值: 766.4301。
200	6-溴代-7-硝基- 喹啉	R为-CH ₂ CH=CH-(7-硝 基-6-喹啉基)	H. Res. M. S. C ₄₄ H ₅₇ N ₅ O ₁₂ 计算值: 812.4082; 实测 值: 812.4064。
201	6-氨基-3-溴代 喹啉	R为-CH ₂ CH=CH-(6-氨 基-3-喹啉基)	H. Res. M. S. C ₄₂ H ₆₀ N ₄ O ₁₀ 计算值: 781.4388; 实测 值: 781.4386。
202	3-溴代-1,8-萘 啉	R为-CH ₂ CH=CH-(1,8- 萘啉-3-基)	H. Res. M. S. C ₄₁ H ₅₆ N ₄ O ₁₀ 计算值: 781.4388; 实测 值: 781.4386。
203	(6-(乙酰氨基)- 3-溴代喹啉	R为-CH ₂ CH=CH-(6-(乙 酰氨基)-3-喹啉基)	H. Res. M. S. C ₄₄ H ₆₂ N ₄ O ₁₁ 计算值: 823.4493; 实测 值: 823.4479。
204	3-溴代咔唑	R为-CH ₂ CH=CH-(3-咔	H. Res. M. S.

		唑基)	$C_{45}H_{61}N_3O_{10}$ 计算值: 804.4435; 实测 值: 803.4437。
205	5-溴代苯并咪唑	R 为 $-CH_2CH=CH-$ (5-苯 并咪唑基)	H. Res. M. S. $C_{40}H_{58}N_4O_{10}$ 计算值: 755.4231; 实测 值: 755.4224。
206	7-溴代-3-羟基- N-(2-甲氧基苯 基)-2-萘基酰胺	R 为 $-CH_2CH=CH-$ (3-羟 基-2-(N-(2-甲氧基 苯基)酰氨基)-7-萘 基)	H. Res. M. S. $C_{51}H_{67}N_3O_{13}$ 计算值: 930.4752; 实测 值: 930.4754。
207	6-溴代喹啉	R 为 $-CH_2CH=CH-$ (6-喹 啉基)	H. Res. M. S. $C_{41}H_{59}N_4O_{13}$ 计算值: 767.4231; 实测 值: 767.4236。
208	3-溴代-6-羟基 喹啉	R 为 $-CH_2CH=CH-$ (6-羟 基-3-喹啉基)	H. Res. M. S. $C_{42}H_{60}N_3O_{11}$ 计算值: 782.4228; 实测 值: 782.4207。
209	3-溴代-6-甲氧 基喹啉	R 为 $-CH_2CH=CH-$ (6-甲 氧基-3-喹啉基)	H. Res. M. S. $C_{43}H_{62}N_3O_{11}$ 计算值: 796.4384; 实测 值: 796.4379。
210	3-溴代-5-硝基- 喹啉	R 为 $-CH_2CH=CH-$ (5-硝 基-3-喹啉基)	H. Res. M. S. $C_{42}H_{59}N_4O_{12}$ 计算值: 811.4129; 实测 值: 811.4146。

211	3-溴代-8-硝基- 喹啉	R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ (8-硝基-3-喹啉基)	$\text{C}_{42}\text{H}_{58}\text{N}_4\text{O}_{12}$ 计算值: C, 62.21; H, 7.21; N, 6.91; 实测值: C, 62.56; H, 7.48; N, 6.61。
212	2-氯代喹啉	R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ (2-喹啉基)	MS (M+H) ⁺ 766
213	4-氯代喹啉	R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ (4-喹啉基)	MS 766 (M+H) ⁺
214	3-溴代喹啉-6- 羧酸	R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ (4-羧基-3-喹啉基)	MS (M+H) ⁺ 810
215	3-溴代-6-氟代 喹啉	R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ (6-氟代-3-喹啉基)	$\text{C}_{42}\text{H}_{58}\text{FN}_3\text{O}_{10}$ 计算值: C, 64.35; H, 7.46; N, 5.36; 实测值: C, 64.53; H, 7.69; N, 5.18。
216	3-溴代喹啉-6- 羧酸	R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ (6-甲氧基羰基-3-喹啉基)	MS (M+H) ⁺ 824
217	3-溴代喹啉-6- 甲酰胺	R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ (6-氨基羰基-3-喹啉基)	MS (M+H) ⁺ 809
218	3-溴代-6-氟基 喹啉	R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ (6-氟基-3-喹啉基)	MS (M+H) ⁺ 791
219	3-溴代喹啉-6- 碘代喹啉	R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ (3-溴代-6-喹啉基)	MS (M+H) ⁺ 844

*无去保护步骤

实施例 220

式 (IX) 的化合物: L 为 CO, T 为 NH, R 为 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{H}$

将得自实施例 102 的化合物 (14.0g) 溶于二氯甲烷 (200ml) 中, 于氮气环境下将该溶液冷却至 -78°C 。然后向该溶液中通入臭氧至蓝色不再褪去。然后向该反应物中通入氮气至无色, 加入二甲硫 (14ml), 将该反应混合物温热至 0°C 。搅拌 90 分钟后, 减压浓缩该反应混合物, 得到淡黄色泡沫状物。将该物质溶于 THF (300ml) 中, 于回流下用三苯膦 (8g) 处理 6 小时, 然后减压浓缩该反应混合物。层析 (1:1 丙酮/己烷至 3:1 丙酮/己烷含有 0.5% TEA) 得到为灰白色泡沫状物的产物 (6.6g)。MS (CI) m/e 641(M+H)⁺。

实施例 221

式 (IX) 的化合物: L 为 CO, T 为 NH, R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2$ 苯基

将得自实施例 220 的化合物 (120mg, 0.187mmol) 和苄胺 (40 μl , 0.366mmol, 2 equiv) 溶于 3ml 无水二氯甲烷中。加入分子筛 (4 Å), 将该反应物搅拌过夜。然后过滤该反应物并减压浓缩。将产生的亚胺溶于甲醇 (5ml) 中, 加入催化量的 10% 钨炭, 于 1atm 氢气压力下将该反应物快速搅拌 20 小时。然后通过硅藻土垫过滤该混合物, 减压浓缩该溶液。层析 (二氧化硅, 含有 0.2% 氢氧化铵的 5% 甲醇/二氯甲烷洗脱), 得到为白色固体的所需物质 (84mg)。¹³C NMR (CDCl₃) δ 218.3, 205.6, 170.3, 157.9, 140.2, 128.2, 126.8, 102.4, 83.5, 78.2, 76.9, 75.1, 70.1, 69.5, 65.9, 62.0, 58.4, 53.8, 50.6, 48.2, 45.3, 44.8, 40.1, 39.0, 37.4, 28.2, 22.4, 21.2, 20.6, 18.3, 14.6, 13.6, 13.5, 12.7, 10.3。MS (CI) m/e 732(M+H)⁺。

实施例 222

式 (IX) 的化合物: L 为 CO, T 为 NH, R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2$ 苯基

根据实施例 221 的方法, 用实施例 220 的化合物 (108mg, 0.169mmol) 和苯乙胺 (42 μl , 0.334mmol, 2 equiv) 制备目标化合物。经层析 (二氧化硅, 含有 0.2% 氢氧化铵的 5% 甲醇/二氯甲烷洗脱), 得到为白色固体的所需物质 (82mg)。¹³C NMR (CDCl₃) δ 218.1, 205.5, 170.3, 158.0, 140.2, 128.8, 128.2, 125.8, 102.4, 83.6, 78.3,

76.9, 75.1, 70.1, 69.5, 65.9, 61.9, 58.3, 51.5, 50.6, 48.8, 45.2, 44.9, 40.1, 38.9, 37.4, 36.5, 28.2, 22.4, 21.2, 20.6, 18.3, 14.6, 13.6, 13.4, 12.8, 10.3。MS (CI) m/e 746(M+H)⁺。分析计算为 C₄₀H₆₃N₃O₁₀。实测值：C, 64.26; H, 8.47; N, 5.43。

实施例 223

式(IX)的化合物：L为CO，T为NH，R为-CH₂CH₂NHCH₂CH₂CH₂苯基

根据实施例 221 所述方法，用实施例 220 的化合物(100mg, 0.156mmol)和 3-苯基-1-丙胺(40μl, 0.282mmol, 1.8 equiv)制备目标化合物。经层析(二氧化硅，含有 0.5%氢氧化铵的 5%甲醇/二氯甲烷洗脱)，得到为白色固体的所需物质(45mg)。¹³C NMR (CDCl₃) δ 218.6, 205.7, 170.4, 158.1, 142.3, 128.4, 128.2, 125.6, 102.4, 83.7, 78.3, 77.0, 75.2, 70.2, 69.5, 65.9, 62.0, 58.4, 50.6, 49.2, 49.0, 45.3, 44.9, 40.2, 39.0, 37.5, 33.7, 31.7, 28.2, 22.4, 21.2, 20.7, 18.3, 14.6, 13.6, 13.5, 12.8, 10.3。MS (CI) m/e 760(M+H)⁺。分析计算为 C₄₁H₆₅N₃O₁₀。

实施例 224

式(IX)的化合物：L为CO，T为NH，R为-CH₂CH₂NHCH₂CH₂CH₂CH₂苯基

根据实施例 221 所述方法，用实施例 220 的化合物(170mg, 0.266mmol)和 4-苯基-1-丁胺(68μl, 0.431mmol, 1.6 equiv)制备目标化合物。经层析(二氧化硅，含有 0.2%氢氧化铵的 5%甲醇/二氯甲烷洗脱)，得到为白色固体的所需物质(87mg)。¹³C NMR (CDCl₃) δ 218.6, 205.6, 170.4, 158.1, 142.6, 128.4, 128.1, 125.5, 102.4, 83.7, 78.3, 77.0, 75.2, 70.2, 69.5, 65.9, 61.9, 58.4, 50.6, 50.0, 49.0, 45.3, 44.9, 40.2, 39.0, 37.5, 35.8, 29.7, 29.1, 28.2, 22.4, 21.2, 20.7, 18.3, 14.6, 13.6, 13.5, 12.7, 10.3。MS (CI) m/e 774 (M+H)⁺。分析计算为 C₄₂H₆₇N₃O₁₀。实测值：C, 64.80; H, 8.63; N, 5.35。

实施例 225

式(IX)的化合物：L为CO，T为NH，R为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ (3-喹啉基)

将得自实施例 220 的化合物(135mg, 0.211mmol)和 3-(3-喹啉基)-1-丙胺(70mg, 0.376mmol, 1.8 equiv)溶于 4ml 无水二氯甲烷中。加入分子筛(4 Å)，将该反应物搅拌过夜。然后过滤该反应物并减压浓缩。将产生的亚胺溶于甲醇(5ml)中，用 NaCNBH_3 (约 100mg)和足够的 AcOH 处理至溴甲酚绿指示剂由蓝色变为黄色为止。搅拌 4 小时后，将该反应混合物倾至饱和的碳酸氢钠溶液中，用二氯甲烷萃取。用饱和的碳酸氢钠、水和盐水洗涤有机部分，干燥(硫酸钠)，减压浓缩。层析(二氧化硅，含有 0.5% 氢氧化铵的 5% 甲醇/二氯甲烷至含有 1% 氢氧化铵的 10% 甲醇/二氯甲烷洗脱)，得到为白色固体的所需物质(71mg)。 ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 218.8, 205.7, 170.5, 158.2, 152.2, 146.8, 135.0, 134.2, 129.1, 128.4, 128.2, 127.4, 126.4, 102.5, 83.8, 78.4, 77.2, 75.2, 70.2, 69.6, 65.9, 62.0, 58.4, 50.7, 49.5, 49.1, 45.4, 44.9, 40.2, 39.1, 37.6, 31.4, 30.9, 28.3, 22.6, 21.3, 20.7, 18.3, 14.7, 13.6, 13.5, 12.8, 10.3。MS (CI) m/e 811($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。分析计算为 $\text{C}_{44}\text{H}_{66}\text{N}_4\text{O}_{10}$ 。实测值：C, 65.50; H, 8.51; N, 6.66。

实施例 226

式(IX)的化合物：L为CO，T为NH，R为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2-$ (3-喹啉基)

根据实施例 225 所述方法，由实施例 220 的化合物(150mg, 0.234mmol)和 3-(氨基甲基)喹啉(100mg, 0.633mmol, 2.7 equiv)制备目标化合物。经层析(二氧化硅，含有 0.5% 氢氧化铵的 5% 甲醇/二氯甲烷洗脱)，得到为白色固体的所需物质(82mg)。 ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 218.8, 205.5, 170.4, 158.1, 151.6, 147.3, 134.5, 133.0, 129.0, 128.7, 128.0, 127.6, 126.3, 102.4, 83.7, 78.3, 76.9, 75.1, 70.1, 69.4, 65.8, 61.8, 58.4, 51.3, 50.5, 48.5, 45.3, 44.8, 40.1, 39.0,

37.4, 28.2, 22.3, 21.2, 20.6, 18.2, 14.6, 13.6, 13.4, 12.7, 10.2。MS (CI) m/e 783 (M+H)⁺。分析计算为 C₄₂H₆₂N₄O₁₀。实测值：C, 64.32; H, 8.01; N, 7.11。

根据下述制备 3-(氨基甲基)喹啉试剂：

步骤 226a：3-(羟甲基)喹啉

将喹啉 3-甲醛(1.0g, 6.37mmol)溶于 20ml 乙醇中，用硼氢化钠(70mg)处理。搅拌 1 小时后，用 2ml 1N 盐酸处理该溶液，搅拌 10 分钟后，用足量的 1N 氢氧化钠使该溶液呈碱性。用乙醚萃取该反应混合物，用水和盐水洗涤有机部分。经硫酸钠干燥有机部分并减压浓缩，得到目标化合物。MS (CI) m/e 160 (M+H)⁺。

步骤 226b：3-(叠氮基甲基)喹啉

将 3-(羟甲基)喹啉(0.36g, 2.26mmol)和三苯膦(621mg, 2.37mmol, 1.05 equiv)溶于 10ml 无水 THF 中，然后冷却至 0 °C。用二苯基磷酰基叠氮化物(570μl, 2.63mmol, 1.16 equiv)处理该反应混合物，接着滴加偶氮二甲酸二乙酯(405μl, 2.57mmol, 1.14 equiv)。将该反应混合物温热至室温过夜。然后减压浓缩该反应混合物。层析(二氧化硅, 2:1 己烷/乙酸乙酯)得到所需物质(350mg)，为无色油状物。MS (CI) m/e 185 (M+H)⁺。

步骤 226c：3-(氨基甲基)喹啉

将 3-(叠氮基甲基)喹啉(250mg, 1.36mmol)和三苯膦(880mg, 3.36mmol, 2.5 equiv)溶于 10ml THF 中。用 0.5ml 水处理该反应混合物，回流 6 小时。冷却该反应混合物，并使其分配于乙醚和 1N 盐酸之间。然后用 1N 氢氧化钠处理水溶液部分至呈碱性，用乙酸乙酯萃取。用硫酸钠干燥有机部分，减压浓缩得到目标化合物(104mg)，为棕色油状物。MS (CI) m/e 159 (M+H)⁺。

实施例 227

式(IX)的化合物：L 为 CO，T 为 NH，R 为 -CH₂CH₂NHCH₂-(6-喹啉基)

根据实施例 221 所述方法, 用实施例 220 的化合物(116mg, 0.181mmol)和 3-(氨基甲基)喹啉(40mg, 0.25mmol, 1.4 equiv)制备目标化合物。经层析(二氧化硅, 含有 0.5%氢氧化铵的 5%甲醇/二氯甲烷洗脱), 得到为白色固体的所需物质(62mg)。¹³C NMR (CDCl₃) δ 218.7, 205.6, 170.4, 158.1, 149.8, 147.8, 138.9, 136.0, 130.3, 129.4, 128.3, 126.2, 121.0, 102.5, 83.7, 78.4, 77.0, 75.2, 70.2, 69.5, 65.9, 62.1, 58.5, 53.7, 50.6, 48.6, 45.4, 44.9, 40.2, 39.1, 37.5, 28.3, 22.4, 21.3, 20.7, 18.3, 14.7, 13.7, 13.5, 12.8, 10.3。MS (CI) m/e 783(M+H)⁺。分析计算为 C₄₂H₆₂N₄O₁₀。

根据下述制备 6-(氨基甲基)喹啉试剂:

步骤 227a: 6-(羟甲基)喹啉

于氮气、0℃下, 将喹啉 6-羧酸(1.73g, 10.0mmol)悬浮于 40ml THF 中, 用 N-乙基吗啉(1.3ml, 10.2mmol, 1.02 equiv)处理, 接着滴加氯代甲酸乙酯(1.1ml, 11.5mmol, 1.15 equiv)。搅拌 15 分钟后, 过滤该溶液, 用另外的 THF 洗涤产生的盐。然后将滤液加至快速搅拌的硼氢化钠(760mg, 20mmol)的水(50ml)溶液中。搅拌 20 分钟后, 用饱和的氯化铵溶液骤冷该反应混合物, 用乙酸乙酯(2 x 50ml)萃取。用盐水洗涤有机部分, 经硫酸钠干燥, 减压浓缩。层析(二氧化硅, 1:3 己烷/乙酸乙酯)得到所需物质(1.03g), 为无色油状物。MS (CI) m/e 160(M+H)⁺。

步骤 227b: 6-(叠氨基甲基)喹啉

将 6-(羟甲基)喹啉(0.51g, 3.21mmol)和三苯膦(880mg, 3.36mmol, 1.05 equiv)溶于 15ml 无水 THF 中, 然后冷却至 0℃。用二苯基磷酰基叠氮化物(0.81ml, 3.74mmol, 1.16 equiv), 接着滴加偶氮二甲酸二乙酯(0.57ml, 3.62mmol, 1.13 equiv)。将该反应混合物温热至室温过夜, 然后减压浓缩该反应混合物。层析(二氧化硅, 30% 乙酸乙酯/己烷)得到所需物质(320mg), 为无色油状物。MS (CI) m/e 185 (M+H)⁺。

步骤 227c : 6-(氨基甲基)喹啉

将 3-(叠氨基甲基)喹啉(320mg)和三苯膦(880mg)溶于 7ml THF 中。用 0.5ml 水处理该反应混合物,回流 7 小时。冷却该反应混合物,并使其分配于乙醚和 1N 盐酸之间。然后用 1N 氢氧化钠处理水溶液部分至呈碱性,用乙酸乙酯萃取。用硫酸钠干燥有机部分,减压浓缩得到目标化合物(70mg),为棕色油状物。MS (CI) m/e 159 (M+H)⁺。

实施例 228

式(IX)的化合物: L 为 CO, T 为 NH, R 为 -CH₂CH=NO(苯基)

将得自实施例 220 的化合物(200mg, 0.313mmol)和 O-苯基羟胺盐酸盐(138mg, 0.948mmol, 3.0 equiv)溶于 4ml 甲醇中。加入三乙胺(118 μ l, 0.847mmol, 2.7 equiv),于回流下将该反应物搅拌 3 小时。冷却该反应物,用饱和的碳酸氢钠溶液骤冷。用二氯甲烷(2 x 25ml)萃取该反应混合物,用水和盐水洗涤合并的有机部分。经硫酸钠干燥有机部分,减压浓缩。层析(二氧化硅,含有 0.2%氢氧化铵的 5%甲醇/二氯甲烷洗脱)得到所需物质(150mg, 3:2 脞异构体混合物),为紫色固体。¹³C NMR (CDCl₃) δ 218.1, 217.4, 205.0, 169.9, 169.8, 159.1, 159.1, 157.9, 157.6, 152.9, 150.8, 129.1, 129.0, 122.2, 122.1, 114.8, 114.6, 103.2, 103.1, 83.5, 83.4, 79.8, 79.6, 77.1, 77.0, 76.9, 70.2, 69.6, 65.8, 60.3, 58.1, 58.0, 58.0, 50.9, 50.9, 46.6, 46.6, 44.8, 44.7, 40.1, 38.7, 38.5, 37.4, 37.4, 28.2, 22.2, 22.1, 21.1, 21.1, 20.5, 20.1, 18.0, 17.9, 14.6, 14.5, 14.5, 14.4, 13.5, 13.5, 10.4, 10.2。MS (CI) m/e 732(M+H)⁺。分析计算为 C₃₈H₅₇N₃O₁₁。实测值: C, 62.30; H, 7.76; N, 5.74。

实施例 229

式(IX)的化合物: L 为 CO, T 为 NH, R 为 -CH₂CH=NOCH₂(苯基)

根据实施例 228 所述方法,由实施例 220 的化合物(201mg, 0.314mmol)和 O-苯基羟胺盐酸盐(150mg, 0.940mmol, 3.0 equiv)制备目标化合物。层析(二氧化硅,含有 0.2%氢氧化铵的 5%甲醇/二氯甲

烷洗脱)得到所需物质(170mg, 2:1 脞异构体混合物), 为白色固体。

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 218.1, 217.2, 205.1, 170.0, 169.8, 158.0, 157.9, 150.5, 147.8, 138.1, 137.8, 128.4, 128.0, 127.8, 103.3, 103.3, 83.7, 83.7, 79.6, 79.5, 77.5, 77.3, 77.0, 76.9, 76.1, 76.0, 70.4, 69.7, 66.0, 60.5, 58.2, 58.1, 58.0, 51.0, 51.0, 46.8, 46.5, 45.0, 44.9, 40.3, 38.9, 38.7, 37.6, 28.4, 22.5, 22.4, 21.3, 20.6, 20.2, 18.2, 18.1, 14.8, 14.7, 14.6, 14.4, 13.7, 13.7, 10.6, 10.5。
MS (CI) m/e 746(M+H) $^+$ 。分析计算为 $\text{C}_{39}\text{H}_{59}\text{N}_3\text{O}_{11}$ 。实测值: C, 62.89; H, 8.04; N, 5.42。

实施例 230

式(IX)的化合物: L 为 CO, T 为 NH, R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{NOCH}_2$ (4- NO_2 -苯基)

根据实施例 228 所述方法, 由实施例 220 的化合物(200mg, 0.313mmol)和 0-(4-硝基苄基)羟胺盐酸盐(192mg, 0.938mmol, 3.0 equiv)制备目标化合物。层析(二氧化硅, 含有 0.2%氢氧化铵的 5%甲醇/二氯甲烷洗脱)得到所需物质(184mg, 2:1 脞异构体混合物), 为白色固体。 ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 218.2, 217.3, 205.0, 169.9, 169.7, 157.8, 151.2, 148.7, 147.4, 145.7, 145.5, 128.4, 128.1, 123.6, 123.5, 103.2, 83.6, 83.5, 79.6, 79.4, 77.1, 76.9, 76.8, 74.5, 74.3, 70.2, 69.6, 65.8, 60.2, 58.0, 57.9, 57.8, 51.0, 50.9, 46.8, 46.6, 44.9, 44.7, 40.2, 38.7, 38.5, 37.5, 37.4, 28.2, 22.4, 22.2, 21.2, 21.2, 20.5, 20.1, 18.1, 17.9, 14.8, 14.5, 14.4, 13.5, 10.5, 10.3。
MS (CI) m/e 791(M+H) $^+$ 。

实施例 231

式(IX)的化合物: L 为 CO, T 为 NH, R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{NOCH}_2$ (4-喹啉基)

将实施例 220 化合物(200mg, 0.313mmol)和 0-(4-喹啉基)甲基羟胺(200mg, 0.86mmol, 2.7 equiv)溶于 4ml 甲醇中。加入催化量的

pTSA. H₂O, 于回流下将该反应物搅拌 2 小时。冷却该反应物, 用饱和的碳酸氢钠溶液骤冷。用二氯甲烷(2 x 25ml)萃取该反应混合物, 用水和盐水洗涤合并的有机部分。用硫酸钠干燥有机部分并减压浓缩。层析(二氧化硅, 用含有 0.2% 氢氧化铵的 5% 甲醇/二氯甲烷洗脱)得到所需物质(226mg, 2:1 肟异构体), 为白色固体。¹³C NMR (CDCl₃) δ 218.1, 217.3, 205.0, 205.0, 170.0, 169.8, 158.0, 157.9, 151.3, 150.3, 148.7, 148.0, 143.2, 143.2, 130.1, 130.0, 129.1, 129.1, 126.7, 126.2, 126.2, 123.4, 123.3, 119.9, 119.6, 103.2, 83.7, 83.6, 79.7, 79.5, 77.4, 77.2, 77.1, 77.0, 76.9, 72.6, 72.3, 70.3, 69.6, 65.8, 60.3, 58.1, 58.0, 57.9, 51.0, 50.9, 46.8, 46.6, 44.9, 44.8, 40.2, 38.8, 38.5, 37.5, 37.5, 28.2, 22.4, 22.2, 21.2, 21.2, 20.5, 20.2, 18.1, 18.0, 14.9, 14.6, 14.5, 13.6, 13.6, 10.6, 10.3。MS (CI) m/e 797 (M+H)⁺。分析计算为 C₄₂H₆₀N₄O₁₁。实测值: C, 63.46; H, 7.80; N, 6.87。

所述 O-(4-喹啉基) 甲基羟胺试剂根据如下制备:

步骤 231a: N-(4-喹啉基) 甲氧基邻苯二甲酰亚胺

将 4-(羟甲基) 喹啉(1.20g, 7.55mmol)、三苯膦(2.27g, 8.66mmol, 1.15 equiv) 和 N-羟基邻苯二甲酰亚胺(1.42g, 8.71mmol, 1.15 equiv) 溶于 40ml 无水 THF 中。然后滴加偶氮二甲酸二乙酯(1.44ml, 9.15mmol, 1.21 equiv), 将该反应物搅拌过夜。用 50ml 乙醚稀释该反应混合物并过滤。将产生的固体溶于二氯甲烷中, 用 1N 氢氧化钠、水和盐水洗涤。经硫酸钠干燥有机部分, 减压浓缩得到目标化合物(2.03g), 为绒毛状白色固体。MS (CI) m/e 305 (M+H)⁺。

步骤 231b: O-(4-喹啉基) 甲基羟胺

将 N-(4-喹啉基) 甲氧基邻苯二甲酰亚胺(2.00g) 悬浮于 95% 乙醇中, 加入肼(0.30ml)。将该反应混合物搅拌 3 小时, 然后过滤。减压浓缩滤液, 然后用少量的二氯甲烷吸收。接着过滤去除少量残留的邻苯二甲酰肼。减压浓缩滤液, 得到目标化合物(1.44g), 为黄色油状物。

MS (CI) m/e 175 (M+H)⁺。

实施例 232

式(IX)的化合物：L为CO，T为NH，R为-CH₂CH=NOCH₂(2-喹啉基)

根据实施例 231 所述方法，由实施例 220 的化合物(206mg, 0.322mmol)和 O-(2-喹啉基)甲基羟胺盐酸盐(120mg, 0.681mmol, 2.1 equiv)制备目标化合物。经层析(二氧化硅，含有 0.2%氢氧化铵的 5% 甲醇/二氯甲烷洗脱)得到所需物质(185mg, 3:1 肟异构体混合物)，为白色固体。¹³C NMR (CDCl₃) δ 217.9, 217.2, 204.9, 204.9, 169.9, 169.8, 159.0, 158.9, 157.8, 151.0, 148.7, 147.6, 136.5, 129.3, 129.2, 129.0, 127.5, 126.1, 126.0, 119.8, 119.6, 103.1, 83.5, 79.6, 79.4, 77.3, 77.0, 76.9, 76.9, 76.8, 76.7, 70.2, 69.5, 65.8, 60.4, 58.0, 58.0, 50.9, 46.5, 46.4, 44.8, 44.7, 40.1, 38.7, 38.5, 37.4, 37.4, 28.2, 22.3, 22.2, 21.2, 21.1, 20.5, 20.1, 18.1, 18.0, 14.5, 14.4, 14.3, 13.5, 10.4, 10.3。MS (CI) m/e 797(M+H)⁺。

O-(2-喹啉基)甲基羟胺试剂的制备如下：

步骤 232a：N-(2-喹啉基)甲氧基邻苯二甲酰亚胺

将 2-(羟甲基)喹啉(1.20g, 7.55mmol)、三苯膦(1.00g, 6.29mmol, 1.05 equiv)和 N-羟基邻苯二甲酰亚胺(1.08g, 6.63mmol, 1.05 equiv)溶于 25ml 无水 THF 中。然后滴加偶氮二甲酸二乙酯(1.09ml, 6.93mmol, 1.10 equiv)，将该反应物搅拌过夜。过滤该反应混合物得到白色固体。浓缩滤液，用乙醚研磨又得到所需物质。将该物质与原固体合并，从乙醇中重结晶，得到所需产物(1.53g)，为绒毛状白色固体。MS (CI) m/e 305 (M+H)⁺。

步骤 232b：O-(2-喹啉基)甲基羟胺

将 N-(2-喹啉基)甲氧基邻苯二甲酰亚胺(1.53g)悬浮于 95%乙醇中，加入肼(0.30ml)。将该反应混合物搅拌 5 小时，然后过滤。减压浓缩滤液，然后用少量的二氯甲烷吸收。接着过滤去除少量残留的邻

苯二甲酰肼。减压浓缩滤液,得到目标化合物(0.91g),为黄色油状物。

MS (CI) m/e 175 (M+H)⁺。

实施例 233

式(IX)的化合物: L为CO, T为NH, R为-CH₂CH=NOCH₂(3-喹啉基)

根据实施例 231 所述方法,由实施例 220 的化合物(250mg, 0.391mmol)和 O-(3-喹啉基)甲基羟胺(160mg, 0.909mmol, 2.3 equiv)制备目标化合物。经层析(二氧化硅,含有 0.2%氢氧化铵的 5%甲醇/二氯甲烷洗脱)得到所需物质(202mg, 2:1 肼异构体混合物),为白色固体。¹³C NMR (CDCl₃) δ 217.9, 217.1, 205.0, 169.9, 169.7, 157.9, 157.8, 151.0, 150.9, 150.8, 148.4, 147.8, 135.4, 135.2, 130.6, 130.5, 129.3, 129.2, 128.0, 127.9, 127.9, 126.6, 126.5, 103.2, 83.6, 83.5, 79.5, 79.4, 77.2, 76.9, 76.7, 73.7, 73.4, 70.3, 69.6, 65.9, 60.3, 58.1, 57.9, 51.0, 50.9, 46.7, 46.4, 44.9, 44.7, 40.2, 38.8, 38.6, 37.5, 28.2, 22.4, 22.2, 21.2, 20.4, 20.1, 18.1, 18.0, 14.7, 14.6, 14.4, 14.3, 13.6, 13.5, 10.5, 10.3。MS (CI) m/e 797(M+H)⁺。分析计算为 C₄₂H₆₀N₄O₁₁。实测值: C, 63.00; H, 7.56; N, 6.79。

O-(3-喹啉基)甲基羟胺试剂的制备如下:

步骤 233a: N-(3-喹啉基)甲氧基邻苯二甲酰亚胺

将 3-(羟甲基)喹啉(400mg, 2.52mmol)、三苯膦(692mg, 2.64mmol, 1.05 equiv)和 N-羟基邻苯二甲酰亚胺(430mg, 2.64mmol, 1.05 equiv)溶于 10ml 无水 THF 中。然后滴加偶氮二甲酸二乙酯(0.44ml, 2.80mmol, 1.11 equiv),将该反应物搅拌过夜。将该反应混合物置于冰箱内 2 小时,然后过滤得到所需产物(0.69g),为绒毛状白色固体。MS (CI) m/e 305 (M+H)⁺。

步骤 233b: O-(3-喹啉基)甲基羟胺

将 N-(3-喹啉基)甲氧基邻苯二甲酰亚胺(0.69g)悬浮于 95%乙醇

中，加入胂(0.10ml)。将该反应混合物搅拌过夜，然后过滤。减压浓缩滤液，然后用少量的二氯甲烷吸收。接着过滤去除少量残留的邻苯二甲酰胂。减压浓缩滤液，得到目标化合物(0.42g)，为黄色油状物。MS (CI) m/e 175 (M+H)⁺。

实施例 234

式(IX)的化合物：L为CO，T为NH，R为-CH₂CH=NOCH₂(6-喹啉基)

根据实施例 231 所述方法，由实施例 220 的化合物(120mg, 0.186mmol)和 O-(6-喹啉基)甲基羟胺(92mg, 0.529mmol, 2.8 equiv) 制备目标化合物。经层析(二氧化硅，含有 0.2% 氢氧化铵的 5% 甲醇/二氯甲烷洗脱)得到所需物质(89mg, 3:1 肟异构体混合物)，为白色固体。¹³C NMR (CDCl₃) δ 217.9, 217.1, 204.9, 169.8, 169.6, 157.8, 157.7, 150.6, 150.1, 148.0, 147.8, 136.1, 136.1, 129.6, 129.4, 129.3, 128.0, 126.6, 126.3, 121.0, 103.0, 83.5, 83.4, 79.4, 79.3, 77.4, 77.0, 76.8, 76.7, 76.6, 75.5, 75.3, 70.1, 69.5, 65.7, 60.2, 58.0, 57.9, 57.8, 50.8, 46.6, 46.3, 44.8, 44.6, 40.1, 38.6, 38.4, 37.3, 28.1, 22.3, 22.1, 21.1, 20.4, 20.0, 18.0, 17.8, 14.7, 14.5, 14.3, 13.4, 10.4, 10.2。MS (CI) m/e 797 (M+H)⁺。分析计算为 C₄₂H₆₀N₄O₁₁。实测值：C, 63.03; H, 7.60; N, 6.69。

O-(6-喹啉基)甲基羟胺试剂的制备如下：

步骤 234a：N-(6-喹啉基)甲氧基邻苯二甲酰亚胺

将 6-(羟甲基)喹啉(520mg, 3.27mmol)、三苯膦(900mg, 3.44mmol, 1.05 equiv)和 N-羟基邻苯二甲酰亚胺(560mg, 3.43mmol, 1.05 equiv)溶于 25ml 无水 THF 中。然后滴加偶氮二甲酸二乙酯(574μl, 3.63mmol, 1.11 equiv)，将该反应物搅拌过夜。过滤该反应混合物得到白色固体。浓缩滤液，用乙醚研磨又得到所需物质。将其与原固体合并，从乙醇中重结晶得到所需产物(782mg)，为绒毛状白色固体。MS (CI) m/e 305 (M+H)⁺。

步骤 234b : O-(2-喹啉基)甲基羟胺

将 N-(2-喹啉基)甲氧基邻苯二甲酰亚胺(782mg)悬浮于 95%乙醇中, 加入胍(0.15ml)。将该反应混合物搅拌过夜, 然后过滤。减压浓缩滤液, 然后用少量的二氯甲烷吸收。接着过滤去除少量残留的邻苯二甲酰胍。减压浓缩滤液, 得到目标化合物(480mg), 为黄色油状物。MS (CI) m/e 175 (M+H)⁺。

实施例 235

式(IX)的化合物: L 为 CO, T 为 NH, R 为 -CH₂CH=NOCH₂(1-萘基)

根据实施例 231 所述方法, 由实施例 220 的化合物(117mg, 0.183mmol)和 O-(1-萘基)甲基羟胺(80mg, 0.462mmol, 2.5 equiv)制备目标化合物。经层析(二氧化硅, 含有 0.1%氢氧化铵的 5%甲醇/二氯甲烷洗脱)得到所需物质(112mg, 2:1 脞异构体混合物), 为白色固体。¹³C NMR (CDCl₃) δ 217.8, 217.0, 205.0, 169.9, 169.7, 157.9, 157.8, 150.3, 147.7, 133.7, 133.1, 131.8, 128.7, 128.6, 128.4, 127.1, 126.8, 126.2, 125.6, 125.3, 124.1, 103.1, 103.1, 83.6, 79.5, 79.3, 77.2, 77.0, 76.9, 74.7, 74.3, 70.3, 69.6, 65.9, 60.5, 58.1, 58.0, 51.0, 50.9, 46.6, 46.3, 44.9, 44.8, 40.2, 38.8, 38.6, 37.5, 28.3, 22.4, 22.3, 21.2, 20.5, 20.0, 14.6, 14.5, 14.1, 13.6, 10.5, 10.3。MS (CI) m/e 796(M+H)⁺。分析计算为 C₄₃H₆₁N₃O₁₁。实测值: C, 64.91; H, 7.80; N, 5.06。

O-(1-萘基)甲基羟胺试剂的制备如下:

步骤 235a : N-(1-萘基)甲氧基邻苯二甲酰亚胺

将 1-(羟甲基)萘(1.00g, 6.33mmol)、三苯膦(1.73g, 6.60mmol, 1.04 equiv)和 N-羟基邻苯二甲酰亚胺(1.08g, 6.63mmol, 1.05 equiv)溶于 25ml 无水 THF 中。然后滴加偶氮二甲酸二乙酯(1.09ml, 6.93mmol, 1.09 equiv), 搅拌该反应物过夜。用 25ml 乙醚稀释该反应混合物, 置于冰箱内 2 小时。过滤该反应混合物得到白色固体。从乙醇中重结晶得到所需产物(1.21g), 为白色固体。MS (CI) m/e 321 (M+NH₄)⁺。

步骤 235b : O-(1-萘基)甲基羟胺

将 N-(1-萘基)甲氧基邻苯二甲酰亚胺(1.21g)悬浮于 95%乙醇中, 加入胂(0.20ml)。将该反应混合物搅拌过夜, 然后过滤。减压浓缩滤液, 然后用少量的二氯甲烷吸收。接着过滤去除少量残留的邻苯二甲酰胂。减压浓缩滤液, 得到目标化合物(480mg), 为无色油状物。MS (CI) m/e 174 (M+H)⁺。

实施例 236

式(IX)的化合物: L 为 CO, T 为 NH, R 为 -CH₂CH=NOCH₂(2-萘基)

根据实施例 231 所述方法, 由实施例 220 的化合物(122mg, 0.191mmol)和 O-(2-萘基)甲基羟胺(62mg, 0.358mmol, 1.9 equiv)制备目标化合物。经层析(二氧化硅, 含有 0.1%氢氧化铵的 5%甲醇/二氯甲烷洗脱)得到所需物质(100mg, 3:1 胂异构体混合物), 为白色固体。¹³C NMR (CDCl₃) δ 217.8, 217.0, 204.9, 169.8, 169.6, 157.8, 157.7, 150.3, 147.8, 135.4, 135.1, 133.2, 132.9, 128.0, 127.9, 127.9, 127.5, 127.0, 126.7, 126.1, 125.8, 125.7, 125.7, 125.6, 103.1, 83.5, 83.5, 79.4, 79.3, 77.1, 76.9, 76.8, 76.1, 75.9, 70.2, 69.5, 65.8, 60.3, 58.0, 57.9, 57.9, 50.9, 46.6, 46.3, 44.8, 44.7, 40.1, 38.7, 38.5, 37.4, 28.1, 22.3, 22.1, 21.1, 20.4, 20.0, 18.0, 17.9, 14.6, 14.5, 14.4, 14.2, 13.5, 10.4, 10.2。MS (CI) m/e 796(M+H)⁺。分析计算为 C₄₃H₆₁N₃O₁₁。实测值: C, 64.59; H, 7.72; N, 5.14。

O-(2-萘基)甲基羟胺试剂的制备如下:

步骤 236a : N-(2-萘基)甲氧基邻苯二甲酰亚胺

将 2-(羟甲基)萘(1.00g, 6.33mmol)、三苯膦(1.73g, 6.60mmol, 1.04 equiv)和 N-羟基邻苯二甲酰亚胺(1.08g, 6.63mmol, 1.05 equiv)溶于 25ml 无水 THF 中。然后滴加偶氮二甲酸二乙酯(1.09ml, 6.93mmol, 1.09 equiv), 将该反应物搅拌过夜。将反应混合物置于冰箱内 2 小时, 然后过滤, 用乙醚洗涤得到产物(1.38g), 为白色固体。MS (CI) m/e

321 (M+NH₄)⁺。

步骤 236b : 0-(2-萘基)甲基羟胺

将 N-(2-萘基)甲氧基邻苯二甲酰亚胺(1.38g)悬浮于 95%乙醇中, 加入胍(0.25ml)。将该反应混合物搅拌过夜, 然后过滤。减压浓缩滤液, 然后用少量的二氯甲烷吸收。接着过滤去除少量残留的邻苯二甲酰胍。减压浓缩滤液, 得到目标化合物(821mg), 为无色油状物。MS (CI) m/e 174 (M+H)⁺。

实施例 237

式(IX)的化合物: L 为 CO, T 为 NH, R 为 -CH₂CH₂NHOCH₂(苯基)

将得自实施例 229 的化合物(120mg, 0.161mmol)溶于甲醇(5ml)中, 用氰基硼氢化钠(约 120mg)和足量的 AcOH 处理至溴甲酚绿指示剂由蓝色变为黄色。搅拌约 20 小时后, 将该反应混合物倾至饱和的碳酸氢钠溶液中, 用二氯甲烷萃取。用饱和的碳酸氢钠、水和盐水洗涤有机部分, 干燥(硫酸钠)并减压浓缩。经层析(二氧化硅, 含有 0.2%氢氧化铵的 5%甲醇/二氯甲烷洗脱)得到所需物质(51mg), 为白色固体。¹³C NMR (CDCl₃) δ 219.0, 205.7, 170.5, 157.8, 138.3, 128.1, 127.5, 102.5, 83.6, 78.6, 77.0, 75.6, 75.2, 70.2, 69.5, 66.0, 58.8, 58.3, 51.4, 50.7, 45.3, 45.0, 40.2, 39.1, 37.7, 28.3, 22.4, 21.3, 20.7, 18.2, 14.7, 13.7, 13.5, 12.8, 10.3。MS (CI) m/e 748 (M+H)⁺。

实施例 238

式(IX)的化合物: L 为 CO, T 为 NH, R 为 -CH₂CH₂NHOCH₂(4-NO₂-苯基)

将得自实施例 230 的化合物(64mg)溶于甲醇(3ml)中, 用氰基硼氢化钠(约 100mg)和足量的 HCl 处理至甲基橙指示剂变为红色。搅拌 20 小时后, 将该反应混合物倾至饱和的碳酸氢钠溶液中, 用二氯甲烷萃取。用水和盐水洗涤有机部分, 干燥(硫酸钠)并减压浓缩。经层析(二氧化硅, 含有 0.2%氢氧化铵的 5%甲醇/二氯甲烷洗脱)得到所需物质(35mg), 为白色固体。¹³C NMR (CDCl₃) δ 219.5, 205.5, 170.5, 157.8,

147.2, 146.8, 128.3, 123.4, 102.4, 83.6, 78.6, 76.8, 75.0, 74.3, 70.1, 69.5, 65.8, 58.4, 58.1, 51.3, 50.6, 45.3, 45.0, 40.1, 38.9, 37.7, 28.2, 22.2, 21.2, 20.7, 18.1, 14.6, 13.5, 13.3, 12.8, 10.2。MS (CI) m/e 793 (M+H)⁺。

实施例 239

式(IX)的化合物：L为CO，T为NH，R为-CH₂C(O)-苯基

步骤 239a：式(IX)的化合物：L为CO，T为NH，R为-CH₂C(OH)-苯基

于氮气下，将实施例 220 化合物(550mg, 0.87mmol)溶于 16ml 无水 THF 中，冷却至 0 °C。然后通过注射器滴加苯基溴化镁(3.0M 的乙醚溶液, 3.0ml, 6.0mmol, 6.9 equiv)。将该反应物搅拌 50 分钟，然后加入饱和的氯化铵溶液骤冷。用乙酸乙酯萃取该反应混合物，用水和盐水洗涤有机部分，干燥(硫酸钠)并减压浓缩。层析(二氧化硅，含有 0.2% 氢氧化铵的 5% 甲醇/二氯甲烷洗脱)得到所需物质(295mg)，为白色固体。MS (CI) m/e 719 (M+H)⁺。

步骤 239b：式 18(流程 4)的化合物：R^{*}为 H，R^p为 Ac，R 为-CH₂C(OH)-苯基

将得自上述步骤的化合物(180mg, 0.250mmol)溶于 5ml 无水二氯甲烷中，用乙酸酐(25μl, 0.269mmol, 1.08 equiv)处理。搅拌过夜后，加入饱和的碳酸氢钠溶液骤冷该反应物。用二氯甲烷萃取该反应混合物，用盐水洗涤有机部分，干燥(硫酸钠)并减压浓缩，得到所需物质(160mg)，为白色固体。MS (CI) m/e 761 (M+H)⁺。

步骤 239c：式 18(流程 4)的化合物：R^{*}为 H，R^p为 Ac，R 为-CH₂C(O)-苯基

于氮气环境下，将 DMSO (145μl, 2.04mmol, 14 equiv)加至冷却的(-78 °C)草酰氯(145ml, 1.32mmol, 9 equiv)的 4ml 二氯甲烷溶液中。将得自上述步骤的化合物(113mg, 0.149mmol)溶于 2ml 二氯甲烷中，并用 15 分钟通过导管加至该反应物中。搅拌 1 小时后，向该反应

混合物中加入三乙胺(0.37ml, 2.65mmol, 18 equiv), 将温度缓慢升至 -20°C 。加入5%磷酸二氢钾溶液骤冷, 用二氯甲烷萃取。用5%磷酸二氢钾、水和盐水洗涤有机部分, 干燥(硫酸钠), 减压浓缩。层析(二氧化硅, 1:1 丙酮/己烷洗脱)得到所需物质(42mg), 为白色粉末。MS (CI) m/e 759 (M+H)⁺。

步骤 239d :式(IX)的化合物: L为CO, T为NH, R为 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$ 苯基

将得自前一步骤的化合物溶于5ml 甲醇中, 搅拌过夜。减压浓缩该反应混合物得到目标化合物(38mg), 为白色固体。¹³C NMR (CDCl₃) δ 215.4, 206.1, 194.4, 169.6, 157.7, 135.5, 133.0, 128.5, 127.6, 103.0, 83.8, 79.6, 77.1, 77.1, 70.2, 69.5, 65.9, 65.4, 57.6, 50.9, 46.0, 44.6, 40.2, 38.9, 37.9, 28.4, 22.4, 21.3, 20.2, 18.9, 14.9, 13.9, 13.7, 13.6, 10.5。MS (CI) m/e 717(M+H)⁺。

实施例 240

式(IX)的化合物: L为CO, T为NH, R为 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$ (4-F-苯基)

用实施例 239 的反应顺序, 由实施例 220 的化合物和 4-氟代苯基溴化镁制备目标化合物。¹³C NMR (CDCl₃) δ 215.3, 206.0, 192.8, 169.6, 165.7, 157.7, 131.5, 130.2, 115.6, 103.1, 83.8, 79.7, 77.3, 76.8, 70.3, 69.6, 65.8, 65.1, 57.6, 50.9, 46.0, 44.6, 40.2, 38.8, 37.8, 28.3, 22.4, 21.3, 20.2, 18.8, 14.8, 13.9, 13.7, 13.5, 10.4。MS (CI) m/e 735 (M+H)⁺。

实施例 241

式(IX)的化合物: L为CO, T为NH, R为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{NNHC}(\text{O})$ 苯基

将得自实施例 220 的化合物(100mg, 0.156mmol)和苯甲酰肼(50mg, 0.370mmol, 2.4 equiv)溶于3ml 无水二氯甲烷中。加入分子筛(4 Å), 将该反应物搅拌过夜。然后过滤该混合物并减压浓缩滤液。层析(二氧化硅, 含有0.2%氢氧化铵的5%甲醇/二氯甲烷洗脱), 得到为白色固体的所需物质(29mg)。¹³C NMR (CDCl₃) δ 216.9, 204.2, 169.6, 164.3,

159.0, 148.8, 133.4, 131.2, 128.0, 127.7, 103.2, 83.9, 79.6, 77.6, 76.5, 70.1, 69.5, 65.7, 62.7, 57.8, 50.8, 46.9, 44.4, 40.0, 38.4, 37.3, 28.1, 21.9, 21.1, 20.7, 17.8, 15.0, 14.2, 13.3, 13.1, 10.0。MS (CI) m/e 759(M+H)⁺。

实施例 242

式(IX)的化合物：L为CO，T为NH，R为-CH₂CH₂CH₂-(3-喹啉基)

将氮气通入得自实施例 104 的化合物(230mg)和 10% Pd/C (50mg) 的 30ml 甲醇和 15ml 乙酸乙酯混合液中，于室温、1atm 氢气压力下搅拌 22 小时。过滤该混合物，减压浓缩滤液。硅胶层析(含有 0.5% 氢氧化铵的 5% 甲醇/二氯甲烷洗脱)，得到为白色固体的所需物质(175mg)。C₄₂H₆₅N₃O₁₀ 分析计算值：C, 65.35; H, 8.49; N, 5.44; 实测值：C, 65.73; H, 8.77; N, 5.17。

实施例 243

式(IX)的化合物：L为CO，T为NH，R为-CH₂-(2-(3-喹啉基)环丙基)

于 0℃、氮气环境下，向重氮甲烷(0.64M, 3.12ml, 2.00mmol) 的乙醚溶液中加入实施例 104 化合物(153mg, 0.200mmol)的二氯甲烷(5.0ml)溶液。加入少量乙酸钨(2mg)，将该混合物搅拌 20 分钟。再加入部分重氮甲烷(3ml)，将该混合物再搅拌 1 小时。去除溶剂，残留物经硅胶层析(含有 0.5% 氢氧化铵的 5% 甲醇/二氯甲烷洗脱)，得到为白色固体的目标化合物(100mg)。C₄₃H₆₁N₃O₁₀ 分析计算值：C, 66.22; H, 7.88; N, 5.39; 实测值：C, 66.05; H, 8.08; N, 5.02。

实施例 244

式(III)的化合物：R^c为丙酰基，L为CO，T为NH，R为-CH₂-CH=CH(3-喹啉基)

向实施例 104 化合物(152mg)的二氯甲烷溶液中加入丙酸酐(52μl)和三乙胺(56μl)，于室温下将该混合物搅拌 24 小时。用乙酸乙酯稀释该混合物，用 5% 碳酸氢钠溶液和盐水洗涤，干燥(硫酸钠)，减压浓缩。

残留物经硅胶层析(1:1 丙酮/己烷)得到目标化合物(119mg), 为白色泡沫状物。C₄₅H₆₃N₃O₁₁分析计算值: C, 65.75; H, 7.72; N, 5.11; 实测值: C, 65.67; H, 7.92; N, 4.77。

实施例 245

式(III)的化合物: R^e为乙基琥珀酰基, L为CO, T为NH, R为-CH₂-CH=CH(3-喹啉基)

于0℃, 向实施例104化合物(153mg, 0.200mmol)的二氯甲烷(10ml)溶液中加入乙基琥珀酰氯(29μl)和三乙胺(56μl), 于室温下将该混合物搅拌24小时。用乙酸乙酯稀释该混合物, 用5%碳酸氢钠溶液和盐水洗涤, 干燥(硫酸钠), 减压浓缩。残留物经硅胶层析(1:1 丙酮/己烷)得到目标化合物(110mg), 为白色泡沫状物。C₄₈H₆₇N₃O₁₃·H₂O分析计算值: C, 63.21; H, 7.63; N, 4.61; 实测值: C, 63.08; H, 7.50; N, 4.20。

实施例 246

式(IX)的化合物: L为CO, T为NH, R为-CH₂-C≡C-H

步骤246a:流程1a的化合物4: V为N-O-(1-异丙氧基环己基), R为-CH₂-C≡C-H, R^p为三甲基硅烷基

于氮气下, 向2',4''-双-O-三甲基硅烷基红霉素A 9-[O-(1-异丙氧基环己基)肟(100g, 96.9mmol, 根据美国专利4,990,602方法制备)的THF(200ml)溶液中加入无水DMSO(200ml), 将该混合物冷却至0℃。于氮气环境下, 向该搅拌溶液中加入炔丙基溴(27ml, 240mmol, 80%甲苯溶液(重量)), 接着用25分钟加入干燥氢氧化钾(13.6g, 240mmol)的无水DMSO(300ml)溶液, 于0℃将该混合物剧烈搅拌1小时。再加入氢氧化钾(10.9g, 190mmol)和炔丙基溴(21ml, 190mmol), 于0℃、氮气下, 将该混合物搅拌1.5小时。将氢氧化钾和炔丙基溴的加入过程重复3次以上, 每次间隔1.5小时。然后用乙酸乙酯萃取该混合物, 用水和盐水洗涤有机相, 干燥(硫酸镁)。真空去除溶剂, 得到粗品产物(108g), 将其直接用于下一步反应。

步骤 246b : 流程 1a 的化合物 5 : R 为 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$

向在乙腈(300ml)中的步骤 246a 的化合物(108g)中加入水(150ml)和乙酸(冰, 200ml), 于室温下将该混合物搅拌约 20 小时。然后于 40 °C、真空下去除溶剂, 将残留物溶于乙酸乙酯中, 顺序用 5% 碳酸钠和盐水洗涤。然后用硫酸镁干燥有机相, 过滤并浓缩, 得到目标化合物(74g), 为棕色泡沫状物, 将其直接用于下一步反应。

步骤 246c : 流程 1a 的化合物 6 : R 为 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$

将步骤 246b 的化合物(74g)溶于乙醇(550ml)中, 用水(550ml)稀释。向该溶液中加入亚硝酸钠(33g, 0.48mol), 于室温下将该反应混合物搅拌 15 分钟。接着于室温下, 用 15 分钟加入 4M HCl(125ml, 0.48mol), 将该混合物加热至 70 °C 2 小时, 然后冷却至室温。用乙酸乙酯萃取该混合物, 用 5%碳酸钠和盐水洗涤有机相, 经硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。粗品产物经硅胶层析纯化, 用含有 0.5%氢氧化铵的 1% 甲醇/二氯甲烷洗脱。使化合物从乙腈中结晶得到目标化合物(27g)。

步骤 246d : 流程 1c 的化合物 6A : R^p 为乙酰基, R 为 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$

向 19g (246mmol) 得自步骤 246c 的化合物的无水二氯甲烷(100ml)溶液中加入 4-二甲基氨基吡啶(105mg)和三乙胺(7.16ml, 52mmol)。于冷水浴上将该混合物冷却至约 15 °C, 用 5 分钟加入乙酸酐(5.5ml, 59mmol)。于 15 °C 搅拌 5 分钟后, 去除冷水浴, 于室温下将该反应物搅拌 4 小时。用乙酸乙酯稀释该混合物, 顺序用 5%碳酸钠水溶液(两次)、水(两次)和盐水洗涤。经硫酸镁干燥有机萃取物, 过滤并真空浓缩。在高度真空下干燥至恒重, 得到目标化合物(21g)。

步骤 246e : 流程 1c 的化合物 6B : R^p 为乙酰基, R 为 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$

向 0 °C 的步骤 246d 的化合物(21g, 24.5mmol)的 THF (128ml)和二甲基亚砜(48ml)的溶液中加入 1,1'-羰基二咪唑(14.3g, 88.3mmol)。搅拌 5 分钟后, 于氮气环境下、用 1 小时逐份加入氢化钠

(60%矿物油分散液, 1.3g, 32.5mmol)。完全加入后, 去除冷却浴, 于室温下将该混合物搅拌 3.5 小时。将该反应物再冷却至 0 °C, 用乙酸乙酯(约 400ml)稀释, 用 5%碳酸氢钠水溶液(50ml)骤冷。顺序用水和盐水洗涤有机相, 然后经硫酸镁干燥。过滤该溶液, 真空浓缩滤液, 干燥至恒重, 得到目标化合物(23g), 将其直接用于下一步反应。

步骤 246f : 流程 1c 的化合物 6C : R^p 为乙酰基, R 为 -CH₂-C≡C-H

将含有步骤 246e 化合物(23g, 24mmol)的乙腈(250ml)溶液的压力容器冷却至 - 78 °C。将相等体积的液氨(250ml)冷凝至该反应容器中, 将该容器密封并在搅拌下加热至室温。20 小时后, 将反应物再次冷却至 - 78 °C, 打开压力容器, 在搅拌下使反应物温热至室温。当所有的液氨蒸发后, 真空去除乙腈, 将残留物干燥至恒重得到目标化合物(21g)。

步骤 246g : 流程 1c 的化合物 6D : R^p 为乙酰基, R 为 -CH₂-C≡C-H

用 10 分钟, 向 0 °C 的步骤 246f 化合物(21g)的 1:1 乙醇/水(200ml)悬浮液中加入 4M 盐酸(125ml)。去除冷却浴后, 于室温下将该反应溶液搅拌 26 小时。用水稀释该混合物, 冷却至 0 °C, 用 2N 氢氧化钠将 pH 调至 10。然后用乙酸乙酯(400ml)萃取该混合物, 用盐水洗涤有机层。用硫酸镁干燥有机萃取物, 过滤并真空浓缩。干燥至恒重得到 18g 粗品产物, 使其从乙酸乙酯/己烷中结晶得到纯的目标化合物(8.5g)。

步骤 246h : 流程 1c 的化合物 6E : R^p 为乙酰基, R 为 -CH₂-C≡C-H

用 5 分钟, 向 -10 °C 的 N-氯代琥珀酰亚胺(2.3g, 0.017mol)的二氯甲烷(100ml)溶液中加入二甲硫(1.47ml, 0.021mol)。于 - 10 °C 将该反应物搅拌 10 分钟。然后用 30 分钟加入步骤 246g 的化合物(8.3g, 0.012m)的二氯甲烷(100ml)溶液, 于 - 10 °C 将该混合物搅拌 25 分钟。用 5 分钟加入三乙胺(1.6ml, 0.021mol), 于 - 10 °C 将该反应物搅拌

50 分钟。然后用 5%碳酸氢钠水溶液(50ml)骤冷该反应物，用二氯甲烷(300ml)萃取。顺序用 5%碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤有机层，经硫酸镁干燥，过滤并真空浓缩。粗品产物经硅胶层析纯化，顺序用 30%丙酮/己烷和 50%丙酮/己烷洗脱，得到目标化合物(7.35g)。

步骤 246i：式(IX)化合物：L 为 CO，T 为 NH，R 为 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$
将得自步骤 246h 的化合物样品(72mg)溶于甲醇(8ml)中，于室温下搅拌 18 小时。真空浓缩并于高真空下干燥至恒重后，得到 65 mg 纯品目标化合物。高分辨率 FAB MS 计算值： $m/e (M+H)^+ \text{C}_{33}\text{H}_{53}\text{N}_2\text{O}_{10} = 637.3700$ ；实测值 $m/e = 637.3718$ 。

实施例 247

式(IX)的化合物：L 为 CO，T 为 NH，R 为 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-(3\text{-喹啉基})$

步骤 247a：流程 1c 的化合物 6E：R 为 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-(3\text{-喹啉基})$

向配有搅拌子的压力试管中加入二氯双(三苯膦)钼(II)(6.2mg)、脱气的三乙胺(2.5ml)、脱气的 N,N-二甲基甲酰胺(0.5ml)、3-溴代喹啉(93 μ l)和步骤 246h 的化合物样品(300mg)，最后加入碘化铜(II)(0.84mg)。于氮气环境下密封反应物，加热至 60 $^{\circ}\text{C}$ 2 小时。冷却至室温后，用 1:1 乙醚/乙酸乙酯稀释该反应物，用水和盐水洗涤三次。经硫酸镁干燥有机萃取物，过滤并真空浓缩。高真空下干燥得到 374mg 粗品产物。粗品产物经硅胶层析纯化，用 30%丙酮/己烷洗脱，得到目标化合物(280mg, 78%)。MS (APCI)⁺ $m/e 806 (M+H)^+$ 。

步骤 247b：式(IX)的化合物：L 为 CO，T 为 NH，R 为 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-(3\text{-喹啉基})$

将步骤 247a 的化合物(270mg)溶于甲醇中，于室温下搅拌 18 小时。真空浓缩并于高真空下干燥至恒重后，得到 260mg 粗品产物。经硅胶层析纯化，用 98:1:1 二氯甲烷/甲醇/氢氧化铵洗脱，得到 221mg 目标化合物。高分辨率 FAB MS 计算值： $m/e (M+H)^+ \text{C}_{42}\text{H}_{58}\text{N}_3\text{O}_{10} = 764.4122$ ；实测值 $m/e = 764.4121$ 。

实施例 248

式(IX)的化合物: L为CO, T为NH, R为 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-(6\text{-硝基-3-喹啉基})$

根据实施例 247 的方法, 但是用 6-硝基-3-溴代喹啉代替 3-溴代喹啉, 制备目标化合物。高分辨率 FAB MS 计算值: $m/e (M+H)^+ \text{C}_{42}\text{H}_{57}\text{N}_4\text{O}_{12} = 809.3973$; 实测值 $m/e = 809.3966$ 。

实施例 249

式(IX)的化合物: L为CO, T为NH, R为 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{苯基}$

根据实施例 247 的方法, 但是用碘代苯代替 3-溴代喹啉。高分辨率 FAB MS 计算值: $m/e (M+H)^+ \text{C}_{39}\text{H}_{57}\text{N}_2\text{O}_{10} = 713.4013$; 实测值 $m/e = 713.3998$ 。

实施例 250

式(IX)的化合物: L为CO, T为NH, R为 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{萘基}$

根据实施例 247 的方法, 但是用 1-碘代萘代替 3-溴代喹啉。高分辨率 FAB MS 计算值: $m/e (M+H)^+ \text{C}_{43}\text{H}_{59}\text{N}_2\text{O}_{10} = 763.4170$; 实测值 $m/e = 763.4161$ 。

实施例 251

式(IX)的化合物: L为CO, T为NH, R为 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-(2\text{-萘基})$

根据实施例 247 的方法, 但是用 2-溴代萘代替 3-溴代喹啉。高分辨率 FAB MS 计算值: $m/e (M+H)^+ \text{C}_{43}\text{H}_{59}\text{N}_2\text{O}_{10} = 763.4170$; 实测值 $m/e = 763.4150$ 。

实施例 252

式(IX)的化合物: L为CO, T为NH, R为 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-(6\text{-甲氧基-2-萘基})$

根据实施例 247 的方法, 但是用 6-甲氧基-2-溴代萘代替 3-溴代喹啉。高分辨率 FAB MS 计算值: $m/e (M+H)^+ \text{C}_{44}\text{H}_{61}\text{N}_2\text{O}_{11} = 793.4275$; 实测值 $m/e = 793.4256$ 。

实施例 253

式(IX)的化合物: L为CO, T为NH, R为 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-(6\text{-氯代-2-}$

萘基)

根据实施例 247 的方法, 但是用 6-氯代-3-溴代喹啉代替 3-溴代喹啉。高分辨率 FAB MS 计算值: $m/e (M+H)^+ C_{42}H_{57}N_3O_{10}Cl = 798.3732$; 实测值 $m/e = 798.3743$ 。

实施例 254

式(IX)的化合物: L 为 CO, T 为 NH, R 为 $-CH_2-C\equiv C-(6-喹啉基)$

根据实施例 247 的方法, 但是用 6-溴代喹啉代替 3-溴代喹啉。高分辨率 FAB MS 计算值: $m/e (M+H)^+ C_{42}H_{58}N_3O_{10} = 764.4122$; 实测值 $m/e = 764.4116$ 。

实施例 255

式(IX)的化合物: L 为 CO, T 为 NH, R 为 $-CH_2-C\equiv C-(2-甲基-6-喹啉基)$

根据实施例 247 的方法, 但是用 6-溴代-2-甲基喹啉代替 3-溴代喹啉。高分辨率 FAB MS 计算值: $m/e (M+H)^+ C_{43}H_{60}N_3O_{10} = 778.4279$; 实测值 $m/e = 778.4282$ 。

实施例 256

式(IX)的化合物: L 为 CO, T 为 NH, R 为 $-CH_2-C\equiv C-(5-(N-(2-吡啶基)氨基)羰基)呋喃基)$

根据实施例 247 的方法, 但是用 5-溴代-呋喃-2-羧酸吡啶-2-基酰胺代替 3-溴代喹啉。MS (FAB+): $(M+H)^+$ 在 $m/e 283$ 。

实施例 257

式(IX)的化合物: L 为 CO, T 为 NH, R 为 $-CH_2-C\equiv C-(1-苯基乙烯基)$

根据实施例 247 的方法, 但是用 α -溴代苯乙烯代替 3-溴代喹啉。MS (ESI) $m/e 739 (M+H)^+$ 。

实施例 258

式(IX)的化合物: L 为 CO, T 为 NH, R 为 $-CH_2-C\equiv C-Br$

步骤 258a: 流程 1c 的化合物 6E; R 为 $-CH_2-C\equiv C-Br$

于氮气、室温下,向实施例 246 步骤 h 的化合物(100mg)的丙酮(1ml)溶液中加入乙酸(8.4 μ l)。制备在 1ml 丙酮中含有 N-溴代琥珀酰亚胺(39mg)和硝酸银(2.5mg)的第二种溶液,然后于室温、氮气下搅拌 10 分钟,冷却至 0 $^{\circ}$ C。然后将第一种溶液一次性加至第二种溶液中,去除冷却浴,于室温、氮气下将产生的反应混合物搅拌 2 小时。接着用乙酸乙酯稀释该反应物,加入饱和的碳酸氢钠水溶液,于室温下将该混合物搅拌过夜。分离有机相,用盐水洗涤,干燥(硫酸镁)。去除溶剂,残留物经硅胶层析纯化,用 40%丙酮/己烷洗脱,得到目标化合物(50mg, 46%)。

步骤 258b :式(IX)的化合物: L 为 CO, T 为 NH, R 为 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Br}$
将得自步骤 258a 的化合物样品(35mg)溶于甲醇(2ml)中,于室温下搅拌 16 小时。去除溶剂,残留物经硅胶层析纯化,用 5:94:1 甲醇/二氯甲烷/1%氢氧化铵洗脱,得到目标化合物(32mg, 26%)。MS (ESI) m/e 715 (M+H) $^{+}$ 。

实施例 259

式(IX)的化合物: L 为 CO, T 为 NH, R 为 $-\text{CH}_2-(2,2\text{-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基})$

步骤 259a : 流程 1c 的化合物 6D : R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$, R^p 为乙酰基

于室温下,向在 THF (25ml) 中的实施例 176 步骤 d 的化合物样品(5.0g, 7.32mmol, 流程 1c 的化合物 6D, R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, R^p 为乙酰基)和 N-甲基吗啉 N 氧化物(1.7g, 14.5mmol)中加入四氧化锇(4%的水溶液, 0.090ml, 0.0147mmol), 将该混合物搅拌 24 小时。用亚硫酸氢钠(1.5g)和水(10ml)骤冷该反应物, 真空去除溶剂。将残留物溶于乙酸乙酯中, 用饱和的碳酸氢钠水溶液、水和盐水洗涤, 干燥(硫酸钠)。去除溶剂得到目标化合物(3.17g)。

步骤 259b : 流程 1c 的化合物 6D : R 为 $-\text{CH}_2-(2,2\text{-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基})$, R^p 为乙酰基, R^d 为 H

向在甲苯(7ml)中的步骤 259a 化合物样品(500mg, 0.70mmol)和 2,2-二甲氧基丙烷(0.26ml, 2.1mmol)中加入对-甲苯磺酸(160mg, 0.84mmol), 于 55 °C 将该混合物搅拌 3 天。用乙酸乙酯稀释该混合物, 用 10%碳酸钠溶液、水和盐水洗涤该溶液。干燥(硫酸钠)有机相, 去除溶剂得到粗品产物, 将其经硅胶层析纯化, 用 2:97:1 甲醇/氯仿/氢氧化铵洗脱, 得到目标化合物(363mg)。

步骤 259c: 流程 1c 的化合物 6E: R 为 $-\text{CH}_2-(2,2\text{-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基})$, R^p 为乙酰基, R^d 为 H

根据实施例 1 步骤 f 的方法, 用 N-氯代琥珀酰亚胺和二甲基氧化步骤 259b 化合物样品(356mg, 0.47mmol), 得到目标化合物(371mg)。

步骤 259d: 式 (IX) 的化合物: L 为 CO, T 为 NH, R 为 $-\text{CH}_2-(2,2\text{-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基})$

于室温下, 将步骤 259c 化合物样品(100mg, 0.13mmol)在甲醇(4ml)中搅拌过夜。去除溶剂, 残留物经硅胶层析纯化, 用 0.9:98:1 甲醇/氯仿/氢氧化铵洗脱, 得到目标化合物(87mg)。MS m/e 713 (M+H)⁺。

实施例 260

式 (IX) 的化合物: L 为 CO, T 为 NH, R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$

于回流下, 将实施例 259 化合物样品(100mg, 0.13mmol)与对-甲苯磺酸(35mg, 0.18mmol)一起在 4:1 THF/水(2.5ml)中搅拌 3 小时。用乙酸乙酯稀释该混合物, 用 10%碳酸钠溶液、水和盐水洗涤该溶液。干燥(硫酸钠)有机相, 去除溶剂, 得到粗品产物, 将其经硅胶层析纯化, 用 2:97:1 甲醇/氯仿/氢氧化铵洗脱, 得到目标化合物(61mg)。MS m/e 689 (M+H)⁺。

实施例 261

式 (IX) 的化合物: L 为 CO, T 为 NH, R 为 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{-苯基}$

于 0 °C、氮气下, 向实施例 220 化合物样品(550mg, 0.87mmol)的无水 THF (16ml) 溶液中滴加苯基溴化镁的乙醚溶液(3.0M, 2.0ml,

6.0mmol)。将该混合物搅拌约1小时，用饱和的氯化铵溶液骤冷该反应物。用乙酸乙酯萃取该混合物，用水和盐水洗涤该溶液，干燥(硫酸钠)。去除溶剂，残留物经硅胶层析纯化，用10:90:0.5 甲醇/二氯甲烷/氢氧化铵洗脱，得到为两种异构体的目标化合物(235mg)。异构体A：MS m/e 719 (M+H)⁺。异构体B：MS m/e 719 (M+H)⁺。

实施例 262

式(IX)的化合物：L为CO，T为N(NH₂)，R为-CH₂CH=CH₂

向实施例102步骤b化合物样品(793mg, 1.0mmol)的9:1 乙腈/水(10ml)中加入胍(85%水溶液, 0.50ml, 10.0mmol)，于室温、氮气下将该混合物搅拌4天。用乙酸乙酯稀释该混合物，用水和盐水洗涤有机相，干燥(硫酸钠)。去除溶剂，残留物经硅胶层析纯化，用5:95:0.5 甲醇/二氯甲烷/氢氧化铵洗脱，得到目标化合物(91mg)。MS m/e 654 (M+H)⁺。

实施例 263

式(IX)的化合物：L为CO，T为N(NH₂)，R为-CH₂CH=CH-(3-喹啉基)

根据实施例178的方法，但是用实施例262的化合物代替实施例177的化合物，制备目标化合物。MS m/e 781 (M+H)⁺。高分辨率FAB MS m/e (M+H)⁺ C₄₂H₅₉N₃O₁₀ 计算值：781.4176；实测值：781.4188。

实施例 264

式(IX)的化合物：L为CO，T为N(NH₂)，R为-CH₂CH₂CH₂-(3-喹啉基)

根据实施例3的方法，但是用实施例262的化合物代替实施例3的化合物，制备目标化合物。MS m/e 768 (M+H)⁺。高分辨率FAB MS m/e (M+H)⁺ C₄₂H₆₁N₃O₁₀ 计算值：768.4435；实测值：768.4437。

实施例 265

式(IX)的化合物：L为CO，T为NH₂，R为-CH₂CH=CH-萘基

根据实施例178的方法，但是用1-溴代萘代替实施例178的3-

溴代喹啉，制备目标化合物。MS m/e 764 $(M+H)^+$ 。

实施例 266

式(IX)的化合物：L为CO，T为NH₂，R为-CH₂CH=CH-(3-(2-咪喃基)-6-喹啉基)

于60℃-90℃，在密封试管中将实施例219化合物的2'-乙酰化衍生物样品(根据实施例177步骤a的方法乙酰化)(177mg, 0.200mmol)、2-(三丁基甲锡烷基)咪喃(78μl, 0.200mmol)和(三苯膦)₄钼(23mg, 0.020mmol)在无水的甲苯中的混合物加热20小时。然后用乙酸乙酯稀释该混合物，用5%碳酸氢钠和盐水洗涤，干燥(硫酸钠)。去除溶剂，残留物经硅胶层析纯化，用1:1丙酮/己烷洗脱，得到乙酰化的目标化合物。将该物质与甲醇一起搅拌48小时，去除溶剂。残留物经硅胶层析纯化，用95:5:0.5二氯甲烷/甲醇/二甲胺洗脱，得到目标化合物(102mg)。MS m/e 832 $(M+H)^+$ 。高分辨率FAB MS m/e $(M+H)^+$ C₄₆H₆₁N₃O₁₁ 计算值：832.4384；实测值：832.4384。

实施例 267

式(IX)的化合物：L为CO，T为NH₂，R为-CH₂CH=CH-(8-氯代-3-喹啉基)

根据实施例178的方法，但是用8-氯代-3-溴代喹啉代替实施例178的3-溴代喹啉，制备目标化合物。MS m/e 800 $(M+H)^+$ 。高分辨率FAB MS m/e $(M+H)^+$ C₄₂H₅₈ClN₃O₁₀ 计算值：800.3889；实测值：800.3890。

实施例 268

式(IX)的化合物：L为CO，T为NH₂，R为-CH₂CH=CH-(4-氯代-2-三氟甲基-6-喹啉基)

根据实施例178的方法，但是用6-溴代-4-氯代-2-三氟甲基喹啉代替实施例178的3-溴代喹啉，制备目标化合物。MS m/e 868 $(M+H)^+$ 。

实施例 269

式(IX)的化合物：L为CO，T为NH₂，R为-CH₂CH=CH-(2-苄基)

根据实施例 178 的方法，但是用 2-溴代苄代替实施例 178 的 3-溴代喹啉，制备目标化合物。MS m/e 803(M+H)⁺。

实施例 270

式(IX)的化合物：L 为 CO，T 为 NH₂，R 为 -CH₂CH=CH-(9-苄酮-2-基)

根据实施例 178 的方法，但是用 2-碘代-9-苄酮代替实施例 178 的 3-溴代喹啉，制备目标化合物。MS m/e 817(M+H)⁺。C₄₆H₆₀N₂O₁₁ 分析计算值：C, 67.63; H, 7.40; N, 3.43。实测值：C, 68.11; H, 8.08; N, 3.21。

实施例 271

式(IX)的化合物：L 为 CO，T 为 NH₂，R 为 -CH₂CH=CH-(6-苯甲酰基-2-萘基)

根据实施例 178 的方法，但是用 6-苯甲酰基-2-(三氟甲磺酰氧基)萘(通过使 6-苯甲酰基-2-萘酚与三氟甲磺酸酐反应制备)代替实施例 178 的 3-溴代喹啉，制备目标化合物。MS m/e 869(M+H)⁺。

实施例 272

式(IX)的化合物：L 为 CO，T 为 NH₂，R 为 -CH₂CH=CH-(7-甲氧基-2-萘基)

根据实施例 178 的方法，但是用 7-甲氧基-2-(三氟甲磺酰氧基)萘(通过使 7-甲氧基-2-萘酚与三氟甲磺酸酐反应制备)代替实施例 178 的 3-溴代喹啉，制备目标化合物。MS m/e 795(M+H)⁺。

C₄₄H₆₂N₂O₁₁·0.5 H₂O 分析计算值：C, 65.73; H, 7.90; N, 3.48。实测值：C, 65.62; H, 8.06; N, 3.49。

实施例 273

式(IX)的化合物：L 为 CO，T 为 NH₂，R 为 -CH₂CH=CH-(3-苯基-6-喹啉基)

于 100 °C，在密封试管中将实施例 219 化合物的 2'-乙酰化衍生物样品(根据实施例 177 步骤 a 的方法乙酰化) (177mg, 0.200mmol)、

(三苯膦)₄钯(11.5mg, 0.010mmol)、CuBr (1.43mg)和(三丁基甲锡烷基)苯(78.3 μ l)在二氧六环(2ml)中的混合物加热 15 小时。然后用乙酸乙酯稀释该混合物,用 5%碳酸钠和盐水洗涤,干燥(硫酸钠)。去除溶剂,残留物经硅胶层析纯化,得到乙酰化的目标化合物(77mg)。将该物质与甲醇一起搅拌 48 小时,去除溶剂。残留物经硅胶层析纯化,得到目标化合物(54.2mg)。MS m/e 842(M+H)⁺。

实施例 274

式(IX)的化合物: L 为 CO, T 为 NH₂, R 为 -CH₂CH=CH-(3-(2-吡啶基)-6-喹啉基)

根据实施例 273 的方法,但是用 2-(三丁基甲锡烷基)吡啶代替实施例 273 的 2-(三丁基甲锡烷基)咪喃,制备目标化合物。MS m/e 841 (M+H)⁺。

实施例 275

式(IX)的化合物: L 为 CO, T 为 NH₂, R 为 -CH₂CH=CH-(3-(2-噻吩基)-6-喹啉基)

根据实施例 273 的方法,但是用 2-(三丁基甲锡烷基)噻吩代替实施例 273 的 2-(三丁基甲锡烷基)咪喃,制备目标化合物。MS m/e 848 (M+H)⁺。

实施例 276

式(IX)的化合物: L 为 CO, T 为 NH₂, R 为 -CH₂CH=CH-(4-甲基萘基)

根据实施例 178 的方法,但是用实施例 102 步骤 c 的 2'-苯甲酰化的化合物代替实施例 177 的 2'-乙酰化的化合物,用 1-溴代-4-甲基萘代替实施例 178 的 3-溴代喹啉,制备目标化合物。MS m/e 779 (M+H)⁺。高分辨率 FAB MS m/e (M+H)⁺ C₄₄H₆₂N₂O₁₀ 计算值: 779.4483; 实测值: 779.4495。

实施例 277

式(IX)的化合物: L 为 CO, T 为 NH₂, R 为 -CH₂CH=CH-(6- β -D-

吡喃半乳糖基-2-萘基)

根据实施例 178 的方法, 但是用实施例 102 步骤 c 的 2'-苯甲酰化的化合物代替实施例 177 的 2'-乙酰化的化合物, 用 6-溴代-2-萘基- β -D-吡喃半乳糖苷(由 Sigma Aldrich 获得)代替实施例 178 的 3-溴代喹啉, 制备目标化合物。MS m/e 943 (M+H)⁺。

实施例 278

式(IX)的化合物: L 为 CO, T 为 NH₂, R 为 -CH₂CH=CH-(7-喹啉基)

根据实施例 178 的方法, 但是用实施例 102 步骤 c 的 2'-苯甲酰化的化合物代替实施例 177 的 2'-乙酰化的化合物, 用 7-(三氟甲磺酰基)喹啉代替实施例 178 的 3-溴代喹啉, 制备目标化合物。MS m/e 766 (M+H)⁺。

实施例 279

式(IX)的化合物: L 为 CO, T 为 NH₂, R 为 -CH₂CH=CH-(4-氟代萘基)

根据实施例 178 的方法, 但是用实施例 102 步骤 c 的 2'-苯甲酰化的化合物代替实施例 177 的 2'-乙酰化的化合物, 用 1-溴代-4-氟代萘代替实施例 178 的 3-溴代喹啉, 制备目标化合物。MS m/e 783 (M+H)⁺。高分辨率 FAB MS m/e (M+H)⁺ C₄₃H₅₉FN₂O₁₀ 计算值: 783.4277; 实测值: 783.4223。

实施例 280

式(IX)的化合物: L 为 CO, T 为 NH₂, R 为 -CH₂CH=CH-(3-联苯基)

根据实施例 178 的方法, 但是用实施例 102 步骤 c 的 2'-苯甲酰化的化合物代替实施例 177 的 2'-乙酰化的化合物, 用 3-溴代-联苯基代替实施例 178 的 3-溴代喹啉, 制备目标化合物。MS m/e 791 (M+H)⁺。高分辨率 FAB MS m/e (M+H)⁺ C₄₅H₆₃N₂O₁₀ 计算值: 791.4483; 实测值: 791.4492。

实施例 281

式(IX)的化合物: L 为 CO, T 为 NH₂, R 为 -CH₂CH=CH-(5-硝基萘

基)

根据实施例 178 的方法, 但是用实施例 102 步骤 c 的 2'-苯甲酰化的化合物代替实施例 177 的 2'-乙酰化的化合物, 用 1-溴代-5-硝基萘代替实施例 178 的 3-溴代喹啉, 制备目标化合物。

实施例 282

式(IX)的化合物: L 为 CO, T 为 NH₂, R 为 -CH₂CH=CH-(4-吡咯基苯基)

根据实施例 178 的方法, 但是用实施例 102 步骤 c 的 2'-苯甲酰化的化合物代替实施例 177 的 2'-乙酰化的化合物, 用 1-(4-碘代苯基)吡咯代替实施例 178 的 3-溴代喹啉, 制备目标化合物。MS m/e 780 (M+H)⁺。高分辨率 FAB MS m/e (M+H)⁺ C₄₃H₆₁N₃O₁₀ 计算值: 780.4430; 实测值: 780.4424。

实施例 283

式(IX)的化合物: L 为 CO, T 为 NH₂, R 为 -CH₂CH=CH-(6-甲氧基-2-萘基)

根据实施例 178 的方法, 但是用实施例 102 步骤 c 的 2'-苯甲酰化的化合物代替实施例 177 的 2'-乙酰化的化合物, 用 2-溴代-6-甲氧基萘代替实施例 178 的 3-溴代喹啉, 制备目标化合物。MS m/e 795 (M+H)⁺。高分辨率 FAB MS m/e (M+H)⁺ C₄₄H₆₂N₂O₁₁ 计算值: 795.4426; 实测值: 795.4426。

实施例 284

式(IX)的化合物: L 为 CO, T 为 NH₂, R 为 -CH₂CH=CH-(3,5-二氯苯基)

根据实施例 178 的方法, 但是用实施例 102 步骤 c 的 2'-苯甲酰化的化合物代替实施例 177 的 2'-乙酰化的化合物, 用 1,3-二氯代-5-碘代苯代替实施例 178 的 3-溴代喹啉, 制备目标化合物。MS m/e 783 (M+H)⁺。高分辨率 FAB MS m/e (M+H)⁺ C₃₉H₅₇Cl₂N₂O₁₀ 计算值: 783.3390; 实测值: 783.3392。

实施例 285

式(IX)的化合物：L为CO，T为NH₂，R为-CH₂-(3-碘代苯基)

根据实施例1步骤a-f的方法，但是用3-碘代苯基溴代替实施例1步骤a的烯丙基溴，制备流程1b的化合物9，其中R为3-碘代苯基甲基，R^p为苯甲酰基，然后根据实施例102的方法处理该化合物，制备目标化合物。MS m/e 815 (M+H)⁺。

实施例 286

式(IX)的化合物：L为CO，T为NH₂，R为-CH₂-(3-(2-咪喃基)苯基)

根据实施例266的方法，但是用实施例285的化合物代替实施例265的化合物，制备目标化合物。MS m/e 689 (M+H)⁺。

实施例 287

式(IX)的化合物：L为CO，T为NH₂，R为-CH₂CH=CH-(6-羟基-2-萘基)

根据实施例178的方法，但是用实施例102步骤c的2'-苯甲酰化的化合物代替实施例177的2'-乙酰化的化合物，用6-溴代-2-萘酚代替实施例178的3-溴代喹啉，制备目标化合物。MS m/e 781 (M+H)⁺。

实施例 288

式(IX)的化合物：L为CO，T为NH₂，R为-CH₂CH=CH-(6-(2-溴代乙氧基)-2-萘基)

根据实施例178的方法，但是用6-溴代-2-(2-溴代乙氧基)萘代替实施例178的3-溴代喹啉，制备目标化合物。MS m/e 887 (M+H)⁺。

实施例 289

式(IX)的化合物：L为CO，T为NH₂，R为-CH₂CH=CH-(6-(2-四唑基)乙氧基)-2-萘基)

向实施例288化合物的样品(371mg, 0.4mmol)的乙腈(4ml)溶液中加热四唑(138mg, 2mmol)和三乙胺(0.556ml, 4mmol)，于60℃、氮气下将该混合物加热过夜。真空去除挥发物，将残留物溶于乙酸乙酯中。

用 5%碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤该溶液，干燥(硫酸钠)并浓缩。残留物经硅胶层析纯化，用 97:3:0.5 二氯甲烷/甲醇/氢氧化铵洗脱。于室温下，将该产物在甲醇中搅拌 2 天，然后经硅胶层析纯化，用 99:1:0.5 二氯甲烷/甲醇/氢氧化铵洗脱。MS m/e 877 (M+H)⁺。

实施例 290

式(IX)的化合物：L 为 CO，T 为 NH₂，R 为 -CH₂CH=CH-萘基

根据实施例 178 的方法，但是用 1-溴代-萘代替实施例 178 的 3-溴代喹啉，制备目标化合物。MS (ESI)m/e xxx (M+H)⁺。

实施例 291

式(IX)的化合物：L 为 CO，T 为 NH，R 为 -CH₂-C≡C-(2-苯基乙烯基)

根据实施例 247 的方法，但是用β-溴代苯乙烯代替 3-溴代喹啉。MS(ESI) m/e 739 (M+H)⁺。

实施例 292

式(IX)的化合物：L 为 CO，T 为 NH，R 为 -CH₂-C=C-(5-(3-异噁唑基)-2-噻吩基)

步骤 292a：流程 7 的化合物 37，其中 R^{BB} 为 OH

于 -10 °C，向 11.8ml (11.8mmol) 甲硼烷-THF 复合物(1M 的四氢呋喃溶液)中加入 2-甲基-2-丁烯(2.7ml, 24mmol)。于 0 °C，将该反应物搅拌 2 小时，将单独制备的含有实施例 246 步骤 h 化合物(流程 1c 的化合物 6E：R^p 为乙酰基，R 为 -CH₂-C≡C-H, 2g, 2.95mmol)在 10ml 四氢呋喃中的溶液一次性加入。于 0 °C，将该反应物搅拌 1 小时，温热至室温。3 小时后，再次冷却反应物至 0 °C，加入 5%碳酸钠水溶液。用乙酸乙酯萃取该混合物，用盐水溴代有机相，经硫酸镁干燥。浓缩并真空干燥，得到 3.6g 粗品产物，将其经硅胶层析纯化，用丙酮/己烷(1:1)洗脱，得到目标化合物(0.85g, 40%)。

步骤 292b：式(IX)的化合物：L 为 CO，T 为 NH，R^c 为乙酰基，R 为 -CH₂-CH=CH-(5-(3-异噁唑基)-2-噻吩基)

向配有搅拌子的压力试管中加入 100mg (0.138mmol) 步骤 292a 产生的化合物、碳酸钾(42mg, 0.3mmol)、2-溴代-5-(异噁唑-3-基)噻吩(48mg, 0.21mmol)、乙酸钨(II) (0.15mg, 0.7mmol)、0.75ml 丙酮和 0.75ml 水。进行两个冷冻-抽真空-融化循环以使反应物脱气。然后于氮气下密封该反应试管, 于 65 °C 加热 2 小时。用乙酸乙酯稀释该混合物, 顺序用水和盐水洗涤。经硫酸镁干燥有机萃取物, 真空浓缩, 在高真空下干燥至恒重, 得到 140mg 粗品产物。

步骤 292c: 式(IX)的化合物: L 为 CO, T 为 NH, R 为 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-(5-(3\text{-异噁唑基})-2\text{-噻吩基})$

将步骤 292b 产生的化合物(140mg)溶于 5ml 甲醇中, 于室温下将该溶液搅拌 20 小时。真空浓缩该溶液并干燥至恒重。粗品产物经硅胶层析纯化, 用 98:1:1 二氯甲烷/甲醇/氢氧化铵洗脱, 得到 34mg 目标化合物。高分辨率 FAB MS m/e $(M+H)^+$ $\text{C}_{40}\text{H}_{56}\text{N}_3\text{O}_{11}\text{S}$ 计算值: 788.3792; 实测值: 788.3809。

实施例 293

式(IX)的化合物: L 为 CO, T 为 NH, R 为 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-(1,3\text{-二甲基-}2,4\text{-二氧代-}5\text{-嘧啶基})$

根据实施例 292 的方法, 但是用 5-溴代-1,3-二甲基尿嘧啶代替 2-溴代-5-(异噁唑-3-基)噻吩, 制备目标化合物。高分辨率 FAB MS m/e $(M+H)^+$ $\text{C}_{39}\text{H}_{61}\text{N}_4\text{O}_{12}$ 计算值: 777.4286; 实测值: 777.4291。

实施例 294

式(IX)的化合物: L 为 CO, T 为 NH, R 为 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-(5-(2\text{-吡啶基})\text{氨基羰基-}2\text{-呋喃基})$

根据实施例 292 的方法, 但是用 5-溴代-呋喃-2-甲酸吡啶-2-基-酰胺代替 2-溴代-5-(异噁唑-3-基)噻吩, 制备目标化合物。MS (ESI) $^+$: $(M+H)^+$ 在 m/e 825。