



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 117865987 A

(43) 申请公布日 2024. 04. 12

(21) 申请号 202410023357.5

(22) 申请日 2018.04.27

(30) 优先权数据

17382228.9 2017.04.27 EP

17382497.0 2017.07.26 EP

(62) 分案原申请数据

201880027781.X 2018.04.27

(71) 申请人 法马马有限公司

地址 西班牙马德里

(72) 发明人 马利亚·德尔·卡门·库瓦斯马昌
特

A·弗兰切斯凯·索洛索

瓦伦丁·马丁内斯巴拉萨

(74) 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任
公司 11021

专利代理师 柳春琦

(51) Int.Cl.

C07D 515/22 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

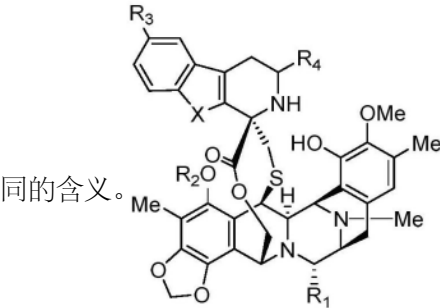
权利要求书2页 说明书176页 附图34页

(54) 发明名称

抗肿瘤化合物

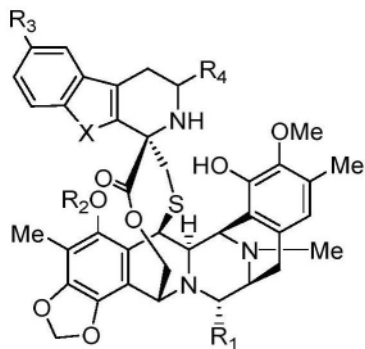
(57) 摘要

本发明涉及抗肿瘤化合物,其是一种通式I
的化合物,用于癌症的治疗,其中X、R₁-R₄采用不



I

1. 一种式I化合物或其药学上可接受的盐或酯:



I

其中:

X是-NH-或-O-;

R₁是-OH或-CN;

R₂是-C(=O)R^a基团;

R₃是氢或-OR^b基团;

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

R^a选自氢、经取代或未经取代的C₁-C₁₂烷基、经取代或未经取代的C₂-C₁₂烯基以及经取代或未经取代的C₂-C₁₂炔基;

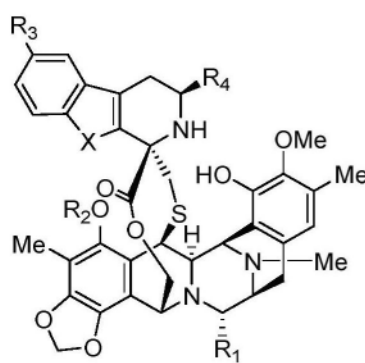
R^b选自经取代或未经取代的C₁-C₁₂烷基、经取代或未经取代的C₂-C₁₂烯基以及经取代或未经取代的C₂-C₁₂炔基;

R^c选自经取代或未经取代的C₁-C₁₂烷基、经取代或未经取代的C₂-C₁₂烯基以及经取代或未经取代的C₂-C₁₂炔基;及

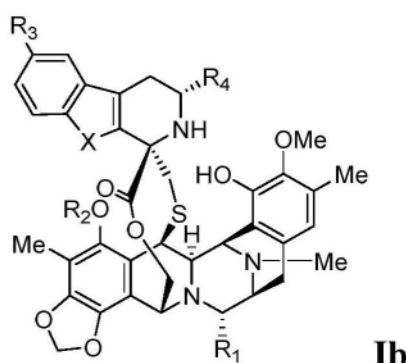
Prot^{NH}是胺基保护基;

条件是当R₄是氢时,则X是-O-。

2. 根据权利要求1所述的化合物,选自式Ia或Ib,或其药学上可接受的盐或酯:



Ia



Ib

其中:

X是-NH-或-O-;

R₁是-OH或-CN;

R₂是-C(=O)R^a基团;

R₃是氢或-OR^b基团;

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

R^a 选自氢、经取代或未经取代的 C_1 - C_{12} 烷基、经取代或未经取代的 C_2 - C_{12} 烯基以及经取代或未经取代的 C_2 - C_{12} 炔基；

R^b 选自经取代或未经取代的 C_1 - C_{12} 烷基、经取代或未经取代的 C_2 - C_{12} 烯基以及经取代或未经取代的 C_2 - C_{12} 炔基；

R^c 选自经取代或未经取代的 C_1 - C_{12} 烷基、经取代或未经取代的 C_2 - C_{12} 烯基以及经取代或未经取代的 C_2 - C_{12} 炔基；及

$Prot^{NH}$ 是胺基保护基。

3. 根据权利要求1至2中任一项所述的化合物,其中X是-NH-。

4. 根据权利要求1至2中任一项所述的化合物,其中X是-O-。

5. 根据权利要求1至4中任一项所述的化合物,其中 R_4 选自 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OC(=O)R^c$ 、 $-CH_2NH_2$ 和 $-CH_2NHProt^{NH}$,其中 R^c 是经取代或未经取代的 C_1 - C_6 烷基。

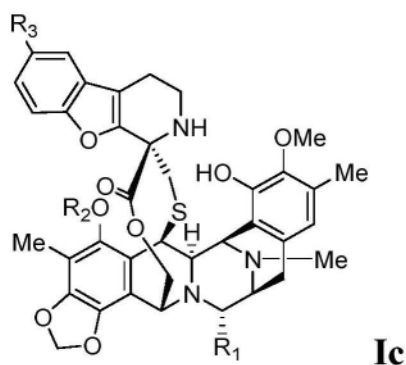
6. 根据权利要求5所述的化合物,其中 R^c 选自经取代或未经取代的甲基、经取代或未经取代的乙基、经取代或未经取代的正丙基、经取代或未经取代的异丙基、经取代或未经取代的正丁基、经取代或未经取代的异丁基、经取代或未经取代的仲丁基以及经取代或未经取代的叔丁基;较佳地 R^c 是甲基。

7. 根据权利要求1、或引用权利要求1的权利要求3、或引用权利要求1的权利要求4中任一项所述的化合物,其中 R_4 是H、 $-CH_2OH$ 或 $-CH_2NH_2$ 。

8. 根据权利要求5所述的化合物,其中 R_4 是 $-CH_2OH$ 。

9. 根据权利要求5所述的化合物,其中 R_4 是 $-CH_2NH_2$ 。

10. 根据权利要求1所述的化合物,具有式Ic或其药学上可接受的盐或酯:



其中:

R_1 是-OH-或-CN;

R_2 是 $-C(=O)R^a$ 基团;

R_3 是氢或 $-OR^b$ 基团;

R^a 选自氢、经取代或未经取代的 C_1 - C_{12} 烷基、经取代或未经取代的 C_2 - C_{12} 烯基以及经取代或未经取代的 C_2 - C_{12} 炔基;且

R^b 选自经取代或未经取代的 C_1 - C_{12} 烷基、经取代或未经取代的 C_2 - C_{12} 烯基以及经取代或未经取代的 C_2 - C_{12} 炔基。

抗肿瘤化合物

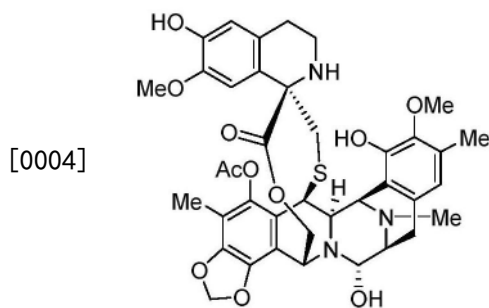
[0001] 本申请是PCT国际申请日为2018年4月27日, PCT国际申请号为PCT/EP2018/060868、中国国家申请号为201880027781.X、发明名称为《抗肿瘤化合物》的申请的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明涉及海鞘素, 特别是海鞘素736 (ET-736) 的合成类似物, 含有它们的药物组合物, 它们的制备方法和它们作为抗肿瘤剂的用途。

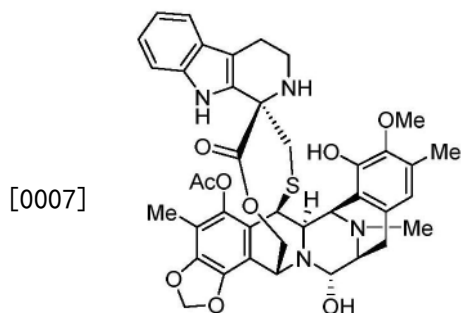
背景技术

[0003] 海鞘素是从海洋被囊动物-红树海鞘 (*Ecteinascidia turbinata*) 中分离出来的非常有效的抗肿瘤剂。其中一种化合物ET-743具有下式:



[0005] 根据国际非专属药名 (INN), 该化合物被用作抗癌药物曲贝替定 (trabectedin), 用于在用蒽环类药物和异环磷酰胺 (ifosfamide) 治疗失败或不适合接受这些药物后来治疗罹患晚期和转移性软组织肉瘤 (STS) 的患者, 以及用于与聚乙二醇化脂质体多柔比星 (doxorubicin) 一起来治疗复发性铂敏感卵巢癌。

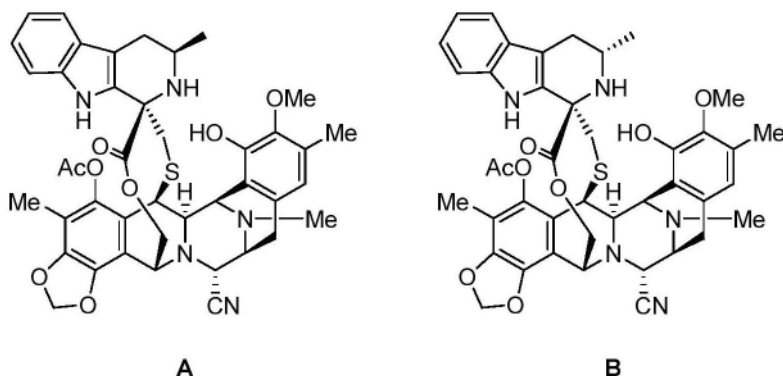
[0006] 海鞘素736 (ET-736) 最早是由Rinehart发现的, 其特征是四氢-β-咔啉单元取代了更常见于从天然来源分离出的海鞘素化合物中的四氢异喹啉单元; 参见例如Sakai等人的Proc.Natl.Acad.Sci.USA, 1992, vol.89, 11456-11460。



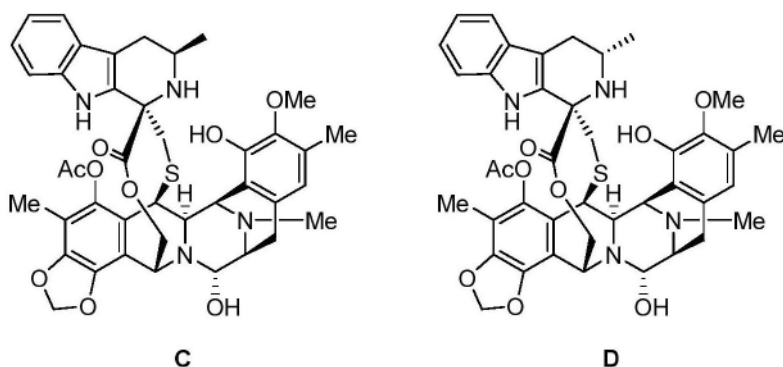
ET-736

[0008] 美国专利第5,149,804号描述了从加勒比海被囊动物红树海鞘 (*Ecteinascidia turbinata*) 中分离出来的海鞘素736 (ET-736) 及其结构。ET-736以极低的浓度在体内保护小鼠免受P388淋巴瘤、B16黑素瘤和Lewis肺癌的侵害。

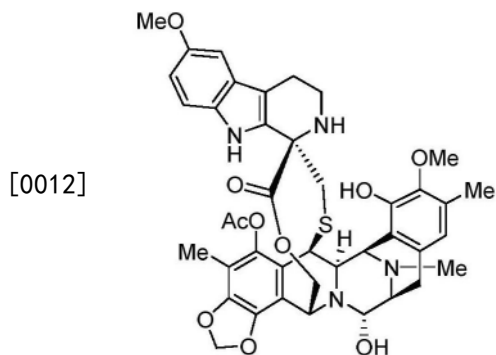
[0009] W003014127描述了ET-736的几种合成类似物及其对肿瘤细胞的细胞毒性活性。具体而言, W003014127描述了化合物A至D连同其对一组癌细胞系的细胞毒性活性。



[0010]



[0011] 该专利申请中描述的另一种化合物PM01183目前正处于治疗癌症的临床试验中。PM01183具有以下化学结构:



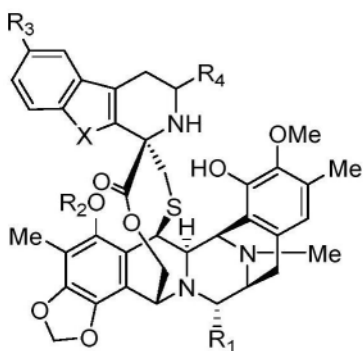
[0013] PM01183已经证实对固体和非固体肿瘤细胞系具有高度有效的体外活性,并且对小鼠体内的几种异种移植人类肿瘤细胞系(如乳腺癌,肾癌和卵巢癌)具有显著的体内活性。PM01183通过DNA小沟中的鸟嘌呤的共价修饰发挥其抗癌作用,最终在癌细胞中产生DNA双链断裂,S期阻滞和凋亡。

[0014] 尽管在化疗临床应用中取得了积极成果,但在海鞘素化合物领域中对确定具有最佳活性特征、对肿瘤的选择性、降低的全身毒性和/或改善的药代动力学性质的新化合物的研究仍是开放的。

发明内容

[0015] 在本发明的第一方面中,提供了式I化合物或其药学上可接受的盐或酯:

[0016]

**I**

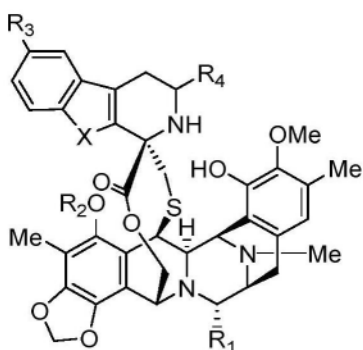
[0017] 其中:

[0018] X是-NH-或-O-;

[0019] R₁是-OH或-CN;[0020] R₂是-C(=O)R^a基团;[0021] R₃是氢或-OR^b基团;[0022] R₄选自氢、-CH₂OH、-CH₂OC(=O)R^c、-CH₂NH₂和-CH₂NHProt^{NH};[0023] R^a选自氢、经取代或未经取代的C₁-C₁₂烷基、经取代或未经取代的C₂-C₁₂烯基以及经取代或未经取代的C₂-C₁₂炔基;[0024] R^b选自经取代或未经取代的C₁-C₁₂烷基、经取代或未经取代的C₂-C₁₂烯基以及经取代或未经取代的C₂-C₁₂炔基;[0025] R^c选自经取代或未经取代的C₁-C₁₂烷基、经取代或未经取代的C₂-C₁₂烯基以及经取代或未经取代的C₂-C₁₂炔基;和[0026] Prot^{NH}是胺基保护基,[0027] 条件是当R₄是氢时,则X是-O-。

[0028] 还提供了式IC化合物或其药学上可接受的盐或酯:

[0029]

**IC**

[0030] 其中:

[0031] X是-NH-;

[0032] R₁是-OH或-CN;[0033] R₂是-C(=O)R^a基团;[0034] R₃是氢或-OR^b基团;[0035] R₄选自-CH₂OH、-CH₂O-C(=O)R^c、-CH₂NH₂和-CH₂NHProt^{NH};

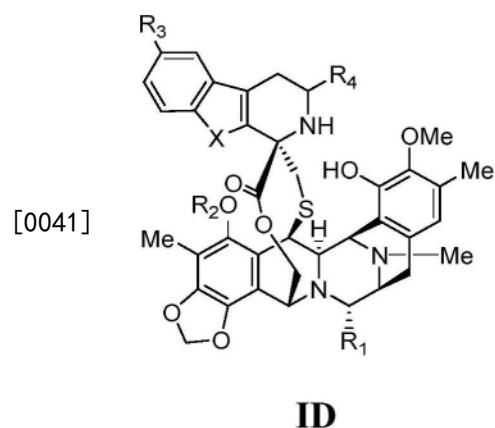
[0036] R^a 选自氢、经取代或未经取代的 C_1 - C_{12} 烷基、经取代或未经取代的 C_2 - C_{12} 烯基以及经取代或未经取代的 C_2 - C_{12} 炔基；

[0037] R^b 选自经取代或未经取代的 C_1 - C_{12} 烷基、经取代或未经取代的 C_2 - C_{12} 烯基以及经取代或未经取代的 C_2 - C_{12} 炔基；

[0038] R^c 选自经取代或未经取代的 C_1 - C_{12} 烷基、经取代或未经取代的 C_2 - C_{12} 烯基以及经取代或未经取代的 C_2 - C_{12} 炔基；和

[0039] Prot^{NH} 是胺基保护基。

[0040] 还提供了式ID的化合物或其药学上可接受的盐或酯：



[0042] 其中：

[0043] X是-O-；

[0044] R_1 是-OH或-CN；

[0045] R_2 是-C(=O) R^a 基团；

[0046] R_3 是氢或-OR^b基团；

[0047] R_4 选自氢、-CH₂OH、-CH₂O-、-C(=O) R^c 、-CH₂NH₂和-CH₂NHProt^{NH}；

[0048] R^a 选自氢、经取代或未经取代的 C_1 - C_{12} 烷基、经取代或未经取代的 C_2 - C_{12} 烯基以及经取代或未经取代的 C_2 - C_{12} 炔基；

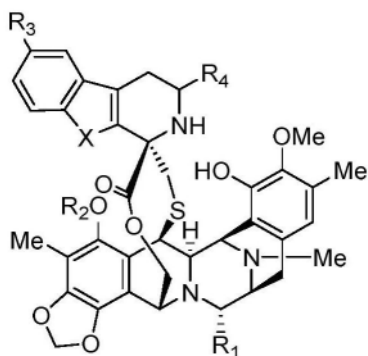
[0049] R^b 选自经取代或未经取代的 C_1 - C_{12} 烷基、经取代或未经取代的 C_2 - C_{12} 烯基以及经取代或未经取代的 C_2 - C_{12} 炔基；

[0050] R^c 选自经取代或未经取代的 C_1 - C_{12} 烷基、经取代或未经取代的 C_2 - C_{12} 烯基以及经取代或未经取代的 C_2 - C_{12} 炔基；和

[0051] Prot^{NH} 是胺基保护基。

[0052] 还提供了式IE化合物或其药学上可接受的盐或酯：

[0053]

**IE**

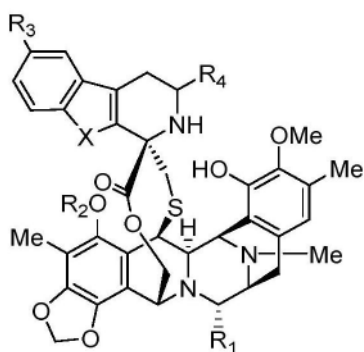
[0054] 其中:

[0055] X是-NH-或-O-;

[0056] R₁是-OH或-CN;[0057] R₂是-C(=O)R^a基团;[0058] R₃是氢或-OR^b基团;[0059] R₄选自-CH₂NH₂和-CH₂NHProt^{NH};[0060] R^a选自氢、经取代或未经取代的C₁-C₁₂烷基、经取代或未经取代的C₂-C₁₂烯基以及经取代或未经取代的C₂-C₁₂炔基;[0061] R^b选自经取代或未经取代的C₁-C₁₂烷基、经取代或未经取代的C₂-C₁₂烯基以及经取代或未经取代的C₂-C₁₂炔基;和[0062] Prot^{NH}是胺基保护基。

[0063] 还提供了式IA化合物或其药学上可接受的盐或酯:

[0064]

**IA**

[0065] 其中:

[0066] X是-NH-或-O-;

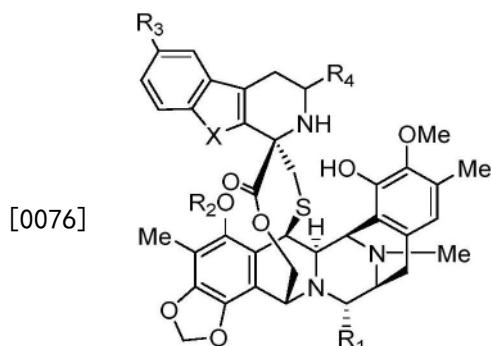
[0067] R₁是-OH或-CN;[0068] R₂是-C(=O)R^a基团;[0069] R₃是氢;[0070] R₄选自氢、-CH₂OH、CH₂O-C(=O)R^c、-CH₂NH₂和CH₂NHProt^{NH};[0071] R^a选自氢、经取代或未经取代的C₁-C₁₂烷基、经取代或未经取代的C₂-C₁₂烯基以及经取代或未经取代的C₂-C₁₂炔基;

[0072] R^c 选自经取代或未经取代的 C_1 - C_{12} 烷基、经取代或未经取代的 C_2 - C_{12} 烯基以及经取代或未经取代的 C_2 - C_{12} 炔基；和

[0073] $Prot^{NH}$ 是胺基保护基；

[0074] 条件是当 R_4 是氢时，则X是-O-。

[0075] 还提供了式IB化合物或其药学上可接受的盐或酯：



IB

[0077] 其中：

[0078] X是-NH-或-O-；

[0079] R_1 是-OH或-CN；

[0080] R_2 是-C(=O) R^a 基团；

[0081] R_3 是-OR^b基团；

[0082] R_4 选自氢、-CH₂OH、-CH₂O-C(=O) R^c 、-CH₂NH₂和-CH₂NHProt^{NH}；

[0083] R^a 选自氢、经取代或未经取代的 C_1 - C_{12} 烷基、经取代或未经取代的 C_2 - C_{12} 烯基以及经取代或未经取代的 C_2 - C_{12} 炔基；

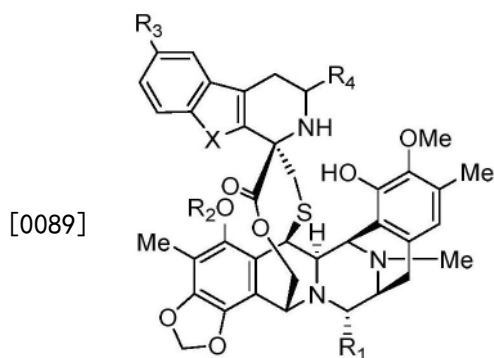
[0084] R^b 选自经取代或未经取代的 C_1 - C_{12} 烷基、经取代或未经取代的 C_2 - C_{12} 烯基以及经取代或未经取代的 C_2 - C_{12} 炔基；

[0085] R^c 选自经取代或未经取代的 C_1 - C_{12} 烷基、经取代或未经取代的 C_2 - C_{12} 烯基以及经取代或未经取代的 C_2 - C_{12} 炔基；和

[0086] $Prot^{NH}$ 是胺基保护基；

[0087] 条件是当 R_4 是氢时，则X是-O-。

[0088] 还提供了式IF化合物或其药学上可接受的盐或酯：



IF

[0090] 其中:

[0091] X是-NH-或-O-;

[0092] R_1 是-OH;

[0093] R_2 是-C(=O) R^a 基团;

[0094] R_3 是氢或-OR^b基团;

[0095] R_4 选自氢、-CH₂OH、-CH₂O-C(=O) R^c 、-CH₂NH₂和-CH₂NHProt^{NH};

[0096] R^a 选自氢、经取代或未经取代的C₁-C₁₂烷基、经取代或未经取代的C₂-C₁₂烯基以及经取代或未经取代的C₂-C₁₂炔基;

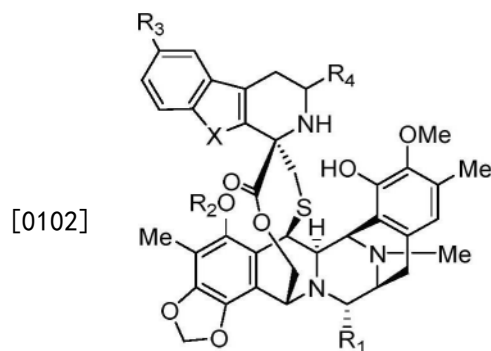
[0097] R^b 选自经取代或未经取代的C₁-C₁₂烷基、经取代或未经取代的C₂-C₁₂烯基以及经取代或未经取代的C₂-C₁₂炔基;

[0098] R^c 选自经取代或未经取代的C₁-C₁₂烷基、经取代或未经取代的C₂-C₁₂烯基以及经取代或未经取代的C₂-C₁₂炔基;和

[0099] Prot^{NH}是胺基保护基,

[0100] 条件是当 R_4 是氢时,则X是-O-。

[0101] 还提供了式IG化合物或其药学上可接受的盐或酯:



IG

[0103] 其中:

[0104] X是-NH-或-O-;

[0105] R_1 是-OH或-CN;

[0106] R_2 是乙酰基;

[0107] R_3 是氢或-OR^b基团;

[0108] R_4 选自氢、-CH₂OH、CH₂OC(=O) R^c 、-CH₂NH₂和-CH₂NHProt^{NH};

[0109] R^b 选自经取代或未经取代的C₁-C₁₂烷基、经取代或未经取代的C₂-C₁₂烯基以及经取代或未经取代的C₂-C₁₂炔基;

[0110] R^c 选自经取代或未经取代的C₁-C₁₂烷基、经取代或未经取代的C₂-C₁₂烯基以及经取代或未经取代的C₂-C₁₂炔基;

[0111] Prot^{NH}是胺基保护基,

[0112] 条件是当 R_4 是氢时,则X是-O-。

[0113] 在本发明的另一方面,提供了一种药物组合物,其包含根据本发明的化合物和药学上可接受的载剂。

[0114] 在本发明的又一方面,提供了包含根据本发明的药物组合物的剂型。

[0115] 在本发明的又一方面,提供了用作药物的根据本发明的化合物、药物组合物或剂型。

[0116] 在本发明的又一方面,提供了用于治疗癌症的根据本发明的化合物、药物组合物或剂型。

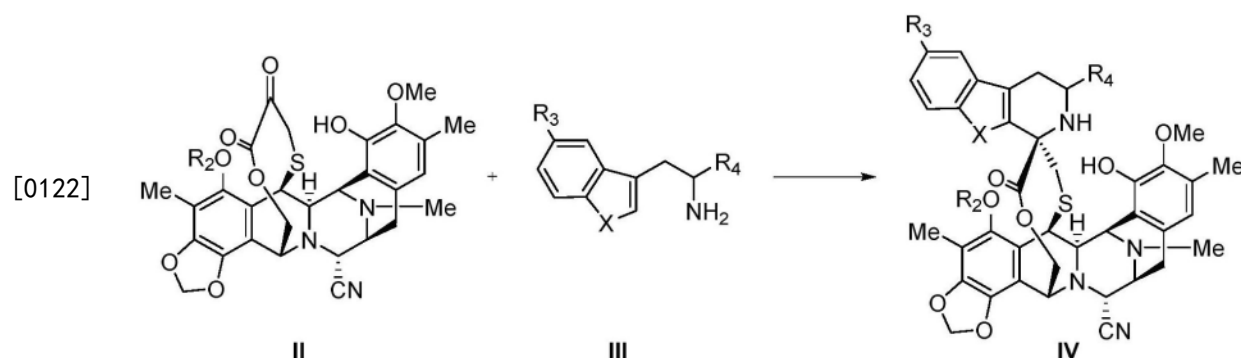
[0117] 在本发明的又一方面,提供了根据本发明的化合物、药物组合物或剂型在制备用于治疗癌症的药物中的用途。

[0118] 在本发明的又一方面,提供了用于预防或治疗癌症的方法,其包括将有效量的根据本发明的化合物施用至、将有效量的根据本发明的药物组合物施用至或将有效量的根据本发明的剂型施用至需要其的患者,特别是人类。

[0119] 在本发明的又一方面,提供了根据本发明的化合物用于治疗癌症或用于制备较佳用于治疗癌症的药物的用途。

[0120] 在本发明的又一方面,提供了一种套组(kit),其包含治疗有效量的根据本发明的化合物和药学上可接受的载剂。该套组用于治疗癌症。

[0121] 在本发明的又一方面,提供了用于获得式I化合物或其药学上可接受的盐或酯、式IA化合物或其药学上可接受的盐或酯、式IB化合物或其药学上可接受的盐或酯、式IC化合物或其药学上可接受的盐或酯、式ID化合物或其药学上可接受的盐或酯、式IE化合物或其药学上可接受的盐或酯、式IF化合物或其药学上可接受的盐或酯、式IG的化合物或其药学上可接受的盐或酯;包括使式II化合物与式III化合物反应得到式IV化合物的步骤:



[0123] 其中(只要可能的取代基允许):

[0124] X是-NH-或-O-;

[0125] R_2 是-C(=O) R^a 基团;

[0126] R_3 是氢或-OR^b基团;

[0127] R_4 选自氢、-CH₂OH、-CH₂OC(=O) R^c 、-CH₂NH₂和-CH₂NHProt^{NH};

[0128] R^a 选自氢、经取代或未经取代的C₁-C₁₂烷基、经取代或未经取代的C₂-C₁₂烯基以及经取代或未经取代的C₂-C₁₂炔基;

[0129] R^b 选自经取代或未经取代的C₁-C₁₂烷基、经取代或未经取代的C₂-C₁₂烯基以及经取代或未经取代的C₂-C₁₂炔基;

[0130] R^c 选自经取代或未经取代的C₁-C₁₂烷基、经取代或未经取代的C₂-C₁₂烯基以及经取代或未经取代的C₂-C₁₂炔基;和

[0131] Prot^{NH}是胺基保护基;

[0132] 条件是当 R_4 是氢时,则X是-O-。

[0133] 该方法可包括用羟基取代式IV化合物中的氰基的进一步的步骤,得到式I、IA、IB、IC、ID、IE、IF或IG的化合物,其中R₁为OH。

[0134] 【图式简单说明】

[0135] 图1.用安慰剂、化合物C、4-S和12-S处理的小鼠中HT1080肿瘤的肿瘤总直径的评估。

[0136] 图2.用安慰剂、化合物C、4-S和12-S处理的小鼠中MDA-MB-231肿瘤的肿瘤体积的评估。

[0137] 图3.用安慰剂,化合物C、4-S和12-S处理的小鼠中H460肿瘤的肿瘤体积的评估。

[0138] 图4.用安慰剂,化合物C、4-S和12-S处理的小鼠中H526肿瘤的肿瘤体积的评估。

[0139] 图5.用安慰剂,化合物C、4-S和12-S处理的小鼠中H82肿瘤的肿瘤体积评估。

[0140] 图6.用安慰剂,化合物C、4-S和12-S处理的小鼠中A2780肿瘤的肿瘤体积的评估。

[0141] 图7.用安慰剂,化合物C、4-S和12-S处理的小鼠中HGC-27肿瘤的肿瘤体积的评估。

[0142] 图8.用安慰剂、PM01183和4-R处理的小鼠中HT1080肿瘤的肿瘤总直径的评估。

[0143] 图9.用安慰剂、PM01183和化合物D处理的小鼠中HT1080肿瘤的肿瘤总直径的评估。

[0144] 图10.用安慰剂、PM01183和4-R处理的小鼠中MDA-MB-231肿瘤的肿瘤体积的评估。

[0145] 图11.用安慰剂、PM01183和化合物D处理的小鼠中MDA-MB-231肿瘤的肿瘤体积的评估。

[0146] 图12.用安慰剂、PM01183和4-R处理的小鼠中H460肿瘤的肿瘤体积的评估。

[0147] 图13.用安慰剂、PM01183和化合物D治疗的小鼠中H460肿瘤的肿瘤体积的评估。

[0148] 图14.用安慰剂、PM01183和4-R处理的小鼠中A2780肿瘤的肿瘤体积的评估。

[0149] 图15.用安慰剂、PM01183和化合物D处理的小鼠中A2780肿瘤的肿瘤体积的评估。

[0150] 图16.用安慰剂、PM01183和4-R处理的小鼠中HGC-27肿瘤的肿瘤体积的评估。

[0151] 图17.用安慰剂、PM01183和化合物D处理的小鼠中HGC-27肿瘤的肿瘤体积的评估。

[0152] 图18.用安慰剂、化合物D和12-R处理的小鼠中HT1080肿瘤的肿瘤总直径的评估。

[0153] 图19.用安慰剂、化合物D和12-R处理的小鼠中MDA-MB-231肿瘤的肿瘤体积的评估。

[0154] 图20.用安慰剂、化合物D和12-R处理的小鼠中H460肿瘤的肿瘤体积评估。

[0155] 图21.用安慰剂、化合物D和12-R处理的小鼠中H526肿瘤的肿瘤体积的评估。

[0156] 图22.用安慰剂、化合物D和12-R处理的小鼠中H82肿瘤的肿瘤体积的评估。

[0157] 图23.用安慰剂、化合物D和12-R处理的小鼠中A2780肿瘤的肿瘤体积的评估。

[0158] 图24.用安慰剂、化合物D和12-R治疗的小鼠中HGC-27肿瘤的肿瘤体积的评估。

[0159] 图25.用安慰剂、PM01183和19-S处理的小鼠中HT1080肿瘤的肿瘤总直径的评估。

[0160] 图26.用安慰剂、PM01183和19-S治疗的小鼠中MDA-MB-231肿瘤的肿瘤体积的评估。

[0161] 图27.用安慰剂、PM01183和19-S处理的小鼠中H460肿瘤的肿瘤体积评估。

[0162] 图28.用安慰剂、PM01183和19-S治疗的小鼠中A2780肿瘤的肿瘤体积的评估。

[0163] 图29.用安慰剂、PM01183和19-S处理的小鼠中HGC27肿瘤的肿瘤体积的评估。

[0164] 图30.用安慰剂、PM01183和19-R处理的小鼠中HT1080肿瘤的肿瘤总直径的评估。

- [0165] 图31. 用安慰剂、PM01183和19-R处理的小鼠中MDA-MB-231肿瘤的肿瘤体积的评估。
- [0166] 图32. 用安慰剂、PM01183和19-R处理的小鼠中H460肿瘤的肿瘤体积的评估。
- [0167] 图33. 用安慰剂、PM01183和19-R处理的小鼠中A2780肿瘤的肿瘤体积的评估。
- [0168] 图34. 用安慰剂、PM01183和19-R处理的小鼠中HGC-27肿瘤的肿瘤体积的评估。
- [0169] 图35. 用安慰剂、化合物C和39-S处理的小鼠中HT1080肿瘤的肿瘤总直径的评估。
- [0170] 图36. 用安慰剂、化合物C和39-S处理的小鼠中MDA-MB-231肿瘤的肿瘤体积的评估。
- [0171] 图37. 用安慰剂、化合物C和39-S治疗的小鼠中H460肿瘤的肿瘤体积的评估。
- [0172] 图38. 用安慰剂、化合物C和39-S治疗的小鼠中H526肿瘤的肿瘤体积的评估。
- [0173] 图39. 用安慰剂、化合物C和39-S处理的小鼠中H82肿瘤的肿瘤体积的评估。
- [0174] 图40. 用安慰剂、化合物C和39-S治疗的小鼠中A2780肿瘤的肿瘤体积的评估。
- [0175] 图41. 用安慰剂、化合物C和39-S处理的小鼠中HGC27肿瘤的肿瘤体积的评估。
- [0176] 图42. 用安慰剂、化合物D和47-R处理的小鼠中HT1080肿瘤的肿瘤总直径的评估。
- [0177] 图43. 用安慰剂、化合物D和47-R处理的小鼠中MDA-MB-231肿瘤的肿瘤体积的评估。
- [0178] 图44. 用安慰剂、化合物D和47-R处理的小鼠中H460肿瘤的肿瘤体积的评估。
- [0179] 图45. 用安慰剂、化合物D和47-R治疗的小鼠中H526肿瘤的肿瘤体积的评估。
- [0180] 图46. 用安慰剂、化合物D和47-R处理的小鼠中H82肿瘤的肿瘤体积的评估。
- [0181] 图47. 用安慰剂、化合物D和47-R处理的小鼠中A2780肿瘤的肿瘤体积的评估。
- [0182] 图48. 用安慰剂、化合物D和47-R治疗的小鼠中HGC27肿瘤的肿瘤体积的评估。
- [0183] 图49. 用安慰剂、ET-736和32处理的小鼠中HT1080肿瘤的肿瘤总直径的评价。
- [0184] 图50. 用安慰剂、ET-736和32处理的小鼠中MDA-MB-231肿瘤的肿瘤体积的评估。
- [0185] 图51. 用安慰剂、ET-736和32处理的小鼠中H460肿瘤的肿瘤体积的评估。
- [0186] 图52. 用安慰剂、ET-736和32处理的小鼠中H526肿瘤的肿瘤体积的评估。
- [0187] 图53. 用安慰剂、ET-736和32治疗的小鼠中H82肿瘤的肿瘤体积评估。
- [0188] 图54. 用安慰剂、ET-736和32处理的小鼠中A2780肿瘤的肿瘤体积的评估。
- [0189] 图55. 用安慰剂、ET-736和32处理的小鼠中HGC27肿瘤的肿瘤体积的评估。
- [0190] 图56. 用安慰剂、PM01183和35处理的小鼠中HT1080肿瘤的肿瘤总直径的评估。
- [0191] 图57. 用安慰剂、PM01183和35处理的小鼠中MDA-MB-231肿瘤的肿瘤体积的评估。
- [0192] 图58. 用安慰剂、PM01183和35处理的小鼠中H460肿瘤的肿瘤体积的评估。
- [0193] 图59. 用安慰剂、PM01183和35处理的小鼠中的A2780肿瘤的肿瘤体积的评估。
- [0194] 图60. 用安慰剂、PM01183和35处理的小鼠中HGC27肿瘤的肿瘤体积的评估。
- [0195] 图61. 用安慰剂、12-S和12-R处理的小鼠中PC-3肿瘤的肿瘤体积的评估。
- [0196] 图62. 用安慰剂和4-S处理的小鼠中PC-3肿瘤的肿瘤体积的评估。
- [0197] 图63. 用安慰剂和4-S处理的小鼠中DU-145肿瘤的肿瘤体积的评估。
- [0198] 图64. 用安慰剂和4-S处理的小鼠中22Rv1肿瘤的肿瘤体积的评估。
- [0199] 图65. 用安慰剂和39-S治疗的小鼠中PC-3肿瘤的肿瘤体积的评估。
- [0200] 图66. 用安慰剂和39-S治疗的小鼠中DU-145肿瘤的肿瘤体积的评估。

[0201] 图67. 用安慰剂和39-S治疗的小鼠中22Rv1肿瘤的肿瘤体积的评估。

[0202] 实施方式

[0203] 以下适用于本发明的所有方面：

[0204] 在本发明的化合物中，烷基可以是支链或无支链的，并且较佳具有1至约12个碳原子。一类更佳的烷基具有1至约6个碳原子。甚至更佳具有1、2、3或4个碳原子的烷基。甲基、乙基、正丙基、异丙基以及包括正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基的丁基是本发明化合物中特别较佳的烷基。

[0205] 在本发明的化合物中，烯基可以是支链或无支链的，具有一个或多个双键和2至约12个碳原子。一类更佳的烯基具有2至约6个碳原子。甚至更佳的是具有2、3或4个碳原子的烯基。在本发明化合物中，乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-甲基乙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基以及3-丁烯基是特别较佳的烯基。

[0206] 在本发明的化合物中，炔基可以是支链或无支链的，具有一个或多个三键和2至约12个碳原子。一类更佳的炔基具有2至约6个碳原子。甚至更佳的是具有2、3或4个碳原子的炔基。

[0207] 本发明化合物中合适的芳基包括单环和多环化合物，包括含有单独的和/或稠合的芳基的多环化合物。典型的芳基包含1至3个单独的和/或稠合的环和6至约18个碳环原子。较佳地，芳基含有6至约10个碳环原子。特别较佳的芳基包括经取代或未经取代的苯基、经取代或未经取代的萘基、经取代或未经取代的联苯、经取代或未经取代的菲基和经取代或未经取代的蒽基。

[0208] 合适的杂环基团包括含有1至3个单独的和/或稠合的环和5至约18个环原子的杂芳族和杂脂环族基团。较佳地，杂芳族和杂脂环族基团含有5至约10个环原子，最佳5、6或7个环原子。本发明化合物中合适的杂芳族基团含有选自N、O或S原子的1、2或3个杂原子并且包括(例如)包括8-香豆素基的香豆素基、包括8-喹啉基的喹啉基、异喹啉基、吡啶基、吡嗪基、吡唑基、嘧啶基、呋喃基、吡咯基、噻吩基、噻唑基、异噻唑基、三唑基、四唑基、异噁唑基、噁唑基、咪唑基、吡啶基、异吡啶基、吡唑基、吡嗪基、酞嗪基、喋啶基、嘌呤基、噁二唑基、噻二唑基、呋喃基、吡嗪基、三嗪基、噌啉基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、喹啉基、喹噁啉基、萘啶基和呋喃并吡啶基。本发明化合物中合适的杂芳族基团含有选自N、O或S原子的1、2或3个杂原子且包括(例如)吡咯啶基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢硫代哌喃基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、氧硫口山基、哌嗪基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、高哌啶基(homopiperidyl)、氧杂环庚烷基、硫杂环庚烷基、氧氮草基、二氮草基、硫氮草基、1,2,3,6-四氢吡啶基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、二氢吡啶基、2H-哌喃基、4H-哌喃基、二噁口山基、1,3-二氧戊环基、吡唑啉基、二硫口山基(dithianyl)、二硫戊环基、二氢哌喃基、二氢噻吩基、二氢呋喃基、吡唑啉基、咪唑啉基、咪唑啉基、3-氮杂二环[3.1.0]己基、3-氮杂二环[4.1.0]庚基、3H-吡啶基和喹啉基。

[0209] 上述基团可以在一个或多个可用位置上被一个或多个合适的基团取代，例如OR'、=O、SR'、SOR'、SO₂R'、NO₂、NHR'、NR'R'、=N-R'、NHCOR'、N(COR')₂、NHSO₂R'、NR'C(=NR')NR'R'、CN、卤素、COR'、COOR'、OCOR'、OCONHR'、OCONR'R'、CONHR'、CONR'R'、被保护的OH、被保护的胺基、被保护的SH、经取代的或未经取代的C₁-C₁₂烷基、经取代的或未经取代的C₂-C₁₂烯基、经取代的或未经取代的C₂-C₁₂炔基、经取代的或未经取代的芳基和经取代或未经取代

的杂环基其中每个R'基团独立地选自氢、OH、NO₂、NH₂、SH、CN、卤素、COH、CO烷基、CO₂H、经取代或未经取代的C₁-C₁₂烷基、经取代或未经取代的C₂-C₁₂烯基、经取代或未经取代的C₂-C₁₂炔基、经取代或未经取代的芳基和经取代或未经取代的杂环基。当这些基团本身经取代时,取代基可以选自上述列表。另外,当取代基上有多于一个R'基团时,每个R'可以相同或不同。

[0210] 在本发明的化合物中,卤素取代基包括F、Cl、Br和I。

[0211] 术语“药学上可接受的盐”和“酯”是指任何药学上可接受的盐或酯,其在施用至患者时能够(直接或间接)提供如本文所述的化合物。然而,应该理解,非药学上可接受的盐也落入本发明的范围内,因为它们可用于制备药学上可接受的盐。盐的制备可以通过本领域已知的方法进行。

[0212] 例如,本文提供的化合物的药学上可接受的盐由含有碱性或酸性部分的母化合物通过常规化学方法合成。通常,这些盐(例如)通过使这些化合物的游离酸或碱与化学计量的适当的碱或酸在水中或在有机溶剂中或在两者的混合物中反应来制备。通常,非水介质如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、2-丙醇或乙腈是较佳的。酸加成盐的实例包括无机酸加成盐(例如盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硫酸盐、硝酸盐、磷酸盐)和有机酸加成盐(例如乙酸盐、三氟乙酸盐、马来酸盐、富马酸盐、柠檬酸盐、草酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、苹果酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐和对甲苯磺酸盐)。碱加成盐的例子包括无机盐(例如钠盐、钾盐、钙盐和铵盐)以及有机碱盐(例如乙二胺、乙醇胺、N,N-二亚烷基乙醇胺、三乙醇胺和碱性胺基酸盐)。

[0213] 本发明的化合物可以是游离化合物或溶剂化物(例如水合物)的结晶或无定形形式,且期望所有形式都在本发明的范围内。溶剂化的方法在本领域中通常是已知的。

[0214] 关于具有未指定立体化学的不对称碳的立体异构是可能的,因此在这种情况下,不对称碳可以具有(R)或(S)构型。由这种不对称碳的特定构型与分子中存在的其它不对称碳以及其混合物一起产生的所有非对映异构体都被认为在本发明的范围内。关于双键(几何异构)的立体异构也是可能的,因此在某些情况下,分子可以以(E)-异构体或(Z)-异构体的形式存在。如果分子包含多个双键,则每个双键将具有其自身的立体异构性,其可以与该分子的其他双键的立体异构性相同或不同。此外,本文提及的化合物可以以阻转异构体(atropoisomer)的形式存在。包括本文涉及的化合物的非对映异构体、几何异构体和阻转异构体在内的单一立体异构体及其混合物落入本发明的范围内。

[0215] 另外,本文提及的化合物可以以同位素标记的形式存在。本文提及的化合物的所有药学上可接受的盐、酯和同位素标记形式及其混合物均被认为在本发明的范围内。

[0216] 本文公开的化合物的被保护的形式被认为在本发明的范围内。合适的保护基为本领域技术人员所熟知。Wuts、PGM和Greene TW在《有机合成中的保护基》第4版(Wiley-Interscience),以及Kocienski PJ在《保护基》第3版(Georg Thieme Verlag)提供了有机化学中保护基的一般综述。这些参考文献提供了OH、胺基和SH基团的保护基团的章节。所有这些参考文献在此通过引用全文并入本文。

[0217] 在本发明的范围内,OH保护基被定义为通过形成合适的受保护的OH基来保护OH而产生的O-键合部分。这种受保护的OH基团的实例包括醚、硅基醚、酯、磺酸酯、次磺酸酯和亚磺酸酯、碳酸酯和胺基甲酸酯。在醚的情况下,OH的保护基可以选自甲基、甲氧基甲基、甲硫基甲基、(苯基二甲基硅基)甲氧基甲基、苄氧基甲基、对甲氧基苄氧基甲基、[(3,4-二甲氧基苄基)氧基]甲基、对硝基苄氧基甲基、邻硝基苄氧基甲基、[(R)-1-(2-硝基苯基)乙氧基]

甲基、(4-甲氧基苯氧基)甲基、愈创木酚甲基、[对苯基苯基]氧基]甲基、叔丁氧基甲基、4-戊烯氧基甲基、硅烷氧基、2-甲氧基乙氧基甲基、2-氰基乙氧基甲基、双(2-氯乙氧基)甲基、2,2,2-三氯乙氧基甲基、2-(三甲基硅基)乙氧基甲基、薄荷氧基甲基、0-双(2-乙酰氧基-乙氧基)甲基、四氢吡喃基、四氢吡喃基氟、3-溴四氢吡喃基、四氢硫代吡喃基、1-甲氧基环己基、4-甲氧基四氢吡喃基、4-甲氧基-四氢硫代吡喃基、4-甲氧基四氢硫代吡喃基S,S-二氧化物、1-[(2-氯-4-甲基)-苯基]-4-甲氧基吡啶-4-基、1-(2-氟苯基)-4-甲氧基吡啶-4-基、1-(4-氯苯基)-4-甲氧基吡啶-4-基、1,4-二噁口山-2-基、四氢噻喃基、2,3,3a,4,5,6,7,7a-八氢-7,8,8-三甲基-4,7-亚甲基苯并呋喃-2-基、1-乙氧基乙基、1-(2-氯乙氧基)乙基、2-羟乙基、2-溴乙基、1-[2-(三甲基硅基)乙氧基]乙基、1-甲基-1-甲氧基乙基、1-甲基-1-苄氧基乙基、1-甲基-1-苄氧基-2-氟乙基、1-甲基-1-苯氧基乙基、2,2,2-三氯乙基、1,1-二大茴香基-2,2,2-三氯乙基、1,1,1,3,3,3-六氟-2-苯基异丙基、1-(2-氰基乙氧基)乙基、2-三甲基硅基乙基、2-(苄硫基)乙基、2-(苯基硒基)乙基、叔丁基、环己基、1-甲基-1'-环丙基甲基、烯丙基、异戊二烯基、肉桂基、2-苯烯丙基、炔丙基、对氯苯基、对甲氧基苯基、对硝基苯基、2,4-二硝基苯基、2,3,5,6-四氟-4-(三氟甲基)苯基、苄基、对甲氧基苄基、3,4-二甲氧基苄基、2,6-二氯苄基、邻硝基苄基、对硝基苄基、戊二烯基硝基苄基、戊二烯基硝基向日葵基、卤代苄基、2,6-二氯苄基、2,4-二氯苄基、2,6-二氟苄基、对氰基苄基、氟苄基、4-氟烷氧基苄基、三甲基硅基二甲苯基、对苯基苄基、2-苯基-2-丙基、对-酰基胺基苄基、对迭氮基苄基、4-迭氮基-3-氯苄基、2-三氟甲基苄基、4-三氟甲基苄基、对(甲基亚磺酰基)苄基、对硅杂环丁基苄基、4-乙酰氧基苄基、4-(2-三甲基硅基)乙氧基甲氧基苄基、2-萘甲基、2-吡啶甲基、4-吡啶甲基、3-甲基-2-吡啶甲基N-氧化物、2-喹啉基甲基、6-甲氧基-2-(4-甲基苯基)-4-喹啉甲基、1-茈基甲基、二苯基甲基、4-甲氧基二苯基甲基、4-苯基二苯基甲基、p,p'-二硝基二苯甲基、5-二苯并环庚基、三苯基甲基、四(4-叔丁基苯基)甲基、 α -萘基二苯基甲基、对甲氧基苯基二苯基甲基、二(对甲氧基苯基)苯基-甲基、三(对甲氧基苯基)甲基、4-(4'-溴苯酰氧基)苯基二苯基甲基、4,4',4''-三(4,5-二氯苯二甲酰亚胺苯基)甲基、4,4',4''-三(乙酰丙基(levulinoyl)氧基苯基)甲基、4,4',4''-三(苯甲酰氧基苯基)甲基、4,4'-二甲氧基-3''-[N-(咪唑基甲基)]三苯甲基、4,4'-二甲氧基-3''-[N-(咪唑基乙基)胺基甲酰基]三苯甲基、双(4-甲氧基苯基)-1'-茈基甲基、4-(17-四苯并[a,c,g,i]茈基甲基)-4,4'-二甲氧基三苯甲基、9-蒎基、9-(9-苯基)口山基、9-苯基硫代黄嘌呤酸基、9-(9-苯基-10-侧氧基)蒎基、1,3-苯并二硫戊环-2-基、4,5-双(乙氧基羰基)-[1,3]二氧戊环-2-基、苯并异噻唑基S,S-二氧化物。对于硅基醚,OH的保护基可以选自三甲基硅基、三乙基硅基、三异丙基硅基、二甲基异丙基硅基、二乙基异丙基硅基、二甲基己基硅基、2-降冰片烯基二甲基硅基、叔丁基二甲基硅基、叔丁基二苯基硅基、三苄基硅基、三对二甲苯基硅基、三苯基硅基、二苯基甲基硅基、二叔丁基甲基硅基、双(叔丁基)-1-茈基甲氧基硅基、三(三甲基硅基)硅基、(2-羟基苯乙烯基)二甲基硅基、(2-羟基苯乙烯基)二异丙基硅基、叔丁基甲氧基苯基硅基、叔丁氧基二苯基硅基、1,1,3,3-四异丙基-3-[2-(三苯基甲氧基)乙氧基]二硅氧烷-1-基和氟硅基。在酯的情况下,OH的保护基与其所连接的未保护OH的氧原子一起形成可选自下述的酯:甲酸酯、苯甲酰甲酸酯、乙酸酯、氯乙酸酯、二氯乙酸酯、三氯乙酸酯、三氯乙酰胺酯、三氟乙酸酯、甲氧基乙酸酯、三苯基甲氧基乙酸酯、苯氧基乙酸酯、对氯苯氧基乙酸酯、苯基乙酸酯、二苯基乙酸酯、3-苯基丙酸酯、双氟链型丙酰基、4-戊烯酸酯、4-侧氧基戊酸

酯、4,4-(亚乙基二硫基)戊酸酯、5[3-双(4-甲氧基苯基)2-甲基苯氧基]乙酰丙酸酯、新戊酸酯、1-金刚烷酸酯、巴豆酸酯、4-甲氧基丁烯酸酯、苯甲酸酯、对苯基苯甲酸酯、2,4,6-三甲基苯甲酸酯、4-溴苯甲酸酯、2,5-二氟苯甲酸酯、对硝基苯甲酸酯、吡啶甲酸酯、烟碱酸酯、2-(迭氮基甲基)苯甲酸酯、4-迭氮基丁酸酯、(2-迭氮基甲基)苯基乙酸酯、2-[(三苯甲基硫代)氧基]甲基]苯甲酸酯、2-[(4-甲氧基三苯甲基硫代)氧基]苯甲酸酯、2-[(甲基(三苯甲基硫代)胺基]甲基]苯甲酸酯、2-[[[(4-甲氧基三苯甲基)硫基]甲基胺基]甲基]苯甲酸酯、2-(烯丙氧基)苯基乙酸酯、2-(异戊氧基甲基)苯甲酸酯、6-(乙酰丙基氧基甲基)-3-甲氧基-2-硝基苯甲酸酯、6-(乙酰丙基氧基甲基)-3-甲氧基-4-硝基苯甲酸酯、苄氧基丁酸酯、4-三烷基硅基氧基丁酸酯、4-乙酰氧基-2,2-二甲基丁酸酯、2,2-二甲基-4-戊烯酸酯、2-碘苯甲酸酯、4-硝基-4-甲基戊酸酯、邻(二溴甲基)苯甲酸酯、2-甲酰基苯磺酸酯(甲硫基甲氧基)丁酸酯、2-(甲硫基甲氧基甲基)苯甲酸酯、2-(氯乙酰氧基甲基)苯甲酸酯、2-[(2-氯乙酰氧基)乙基]苯甲酸酯、2-[2-[2-(4-甲氧基苄氧基)乙基]苯甲酸酯、2,6-二氯-4-甲基苯氧基乙酸酯、2,6-二氯-4-(1,1,3,3-四甲基丁基)苯氧基乙酸酯、2,4-双(1,1-二甲基丙基)苯氧基乙酸酯、氯二苯基乙酸酯、异丁酸酯、单琥珀酸酯、(E)-2-甲基-2-丁烯酸酯、邻(甲氧基羰基)苯甲酸酯、 α -萘甲酸酯、硝酸酯、烷基N,N,N',N'-四甲基磷酰二胺酸酯和2-氯苯甲酸酯。在磺酸酯、次磺酸酯和亚磺酸酯的情况下,OH的保护基与未被保护的OH的氧原子一起形成选自下述的磺酸酯、次磺酸酯或亚磺酸酯:硫酸酯、烯丙基磺酸酯、甲磺酸酯、苄基磺酸酯、甲苯磺酸酯、2-[(4-硝基苯基)乙基]磺酸酯、2-三氟甲基苯磺酸酯、4-单甲氧基三苯甲基硫酸酯、2,4-二硝基苯基亚磺酸烷基酯、2,2,5,5-四甲基吡咯啉-3-酮-1-亚磺酸酯和二甲基硫代磷酰基。在碳酸酯的情况下,OH的保护基与其所连接的未保护OH的氧原子一起形成选自下述的碳酸酯:碳酸甲酯、碳酸甲氧基甲酯、碳酸9-苄基甲酯、碳酸乙酯、碳酸溴乙酯、2-(甲硫基甲氧基)乙基碳酸酯、2,2,2-三氯乙基碳酸酯、1,1-二甲基-2,2,2-三氯乙基碳酸酯、2-(三甲基硅基)乙基碳酸酯、2-[二甲基(2-萘基甲基)硅基]碳酸乙酯、2-(苯基磺酰基)碳酸乙酯、2-(三苯基膦基)碳酸乙酯、顺-[4-[(甲氧基三苯甲基)亚磺酰基]氧基]四氢呋喃-3-基]氧基碳酸酯、碳酸异丁酯、碳酸叔丁酯、碳酸乙烯酯、碳酸烯丙酯、碳酸肉桂酯、碳酸炔丙酯、碳酸对氯苯酯、碳酸对硝基苯酯、4-乙氧基-1-萘碳酸酯、6-溴-7-羟基香豆素-4-基碳酸甲酯、碳酸苄酯、碳酸邻硝基苄酯、对硝基苄基碳酸酯、对甲氧基苄基碳酸酯、3,4-二甲氧基苄基碳酸酯、蒽醌-2-基甲基碳酸酯、2-丹磺酰基乙基碳酸酯、2-(4-硝基苯基)碳酸乙酯、2-(2,4-二硝基苯基)碳酸乙酯、2-(2-硝基苯基)碳酸丙酯、2-(3,4-亚甲基二氧基-6-硝基苯基)碳酸丙酯、2-氰基-1-苯基乙基碳酸酯、2-(2-吡啶基)胺基-1-苯基乙基碳酸酯、2-[N-甲基-N-(2-吡啶基)]胺基-1-苯基乙基碳酸酯、碳酸苯甲酰甲酯、3',5'-二甲氧基苯甲基碳酸酯、二硫代碳酸甲酯和S-苄基硫代碳酸酯。以及在胺基甲酸酯的情况下,OH的保护基与其所连接的未保护的OH的氧原子一起形成胺基甲酸酯,其可以选自硫代胺基甲酸二甲酯,N-苯基胺基甲酸酯和N-甲基-N-(邻硝基苯基)胺基甲酸酯。

[0218] 在本发明的范围内,胺基保护基被定义为通过形成合适的被保护的胺基而保护胺基得到的N-键合部分。被保护的胺基的实例包括胺基甲酸酯、脲、酰胺、杂环体系、N-烷基胺、N-烯基胺、N-炔基胺、N-芳基胺、亚胺、烯胺、N-金属衍生物、N-N衍生物、N-P衍生物、N-Si衍生物和N-S衍生物。在胺基甲酸酯的情况下,胺基的保护基与其所连接的胺基一起形成胺基甲酸酯,其可以选自胺基甲酸甲酯、胺基甲酸乙酯、9-苄基甲基胺基甲酸酯、2,6-二叔丁

基-9-苄基甲基胺基甲酸酯、2,7-双(三甲基硅基)苄基甲基胺基甲酸酯、9-(2-磺基)苄基甲基胺基甲酸酯、9-(2,7-二溴)苄基甲基胺基甲酸酯、17-四苯并[a,c,g,i]苄基甲基胺基甲酸酯、2-氯-3-茛基甲基胺基甲酸酯、苯并[f]茛-3-基甲基胺基甲酸酯、1,1-二侧氧基苯并[b]-噻吩-2-基甲基胺基甲酸酯、2-甲基磺酰基-3-苯基-1-丙-2-烯基胺基甲酸酯、2,7-二叔丁基-[9,(10,10-二侧氧基-10,10,10,10-四氢噻黄嘌呤酸基)]胺基甲酸甲酯、2,2,2-三氯乙基胺基甲酸酯、2-三甲基硅基乙基胺基甲酸酯、(2-苯基-2-三甲基硅基)乙基胺基甲酸酯、2-苄乙基胺基甲酸酯、2-氯乙基胺基甲酸酯、1,1-二甲基-2-卤代乙基胺基甲酸酯、1,1-二甲基-2,2-二溴乙基胺基甲酸酯、1,1-二甲基-2,2,2-三氯乙基胺基甲酸酯、2-(2'-吡啶基)乙基胺基甲酸乙酯、2-(4'-吡啶基)乙基胺基甲酸酯、2,2-双(4'-硝基苯基)乙基胺基甲酸酯、2-[(2-硝基苯基)二硫]-1-苄乙基胺基甲酸酯、2-(N,N-二环己基甲酰胺基)乙基胺基甲酸酯、胺基甲酸叔丁酯、含氟BOC胺基甲酸酯、1-金刚烷基胺基甲酸酯、2-金刚烷基胺基甲酸酯、1-(1-金刚烷基)-1-甲基乙基胺基甲酸酯、1-甲基-1-(4-联苯基)乙基胺基甲酸酯、1-(3,5-二叔丁基苯基)-1-甲基乙基胺基甲酸酯、三异丙基硅基氧基胺基甲酸酯、胺基甲酸乙烯酯、胺基甲酸烯丙酯、胺基甲酸异戊酯、胺基甲酸1-异丙基烯丙酯、胺基甲酸肉桂酯、4-硝基肉桂基胺基甲酸酯、3-(3'-吡啶基)丙-2-烯基胺基甲酸酯、己二烯基胺基甲酸酯、炔丙基胺基甲酸酯、1,4-丁-2-炔基二胺基甲酸酯、8-喹啉基胺基甲酸酯、N-羟基哌啶基胺基甲酸酯、二硫代胺基甲酸烷基酯、苄基胺基甲酸酯、3,5-二叔丁基苄基胺基甲酸酯、对甲氧基苄基胺基甲酸酯、对硝基苄基胺基甲酸酯、对溴苄基胺基甲酸酯、对氯苄基胺基甲酸酯、2,4-二氯苄基胺基甲酸酯、4-甲基亚磺酰基苄基胺基甲酸酯、4-三氟甲基苄基胺基甲酸酯、氟代胺基甲酸苄基酯、2-萘基甲基胺基甲酸酯、9-蒽基甲基胺基甲酸酯、二苯基甲基胺基甲酸酯、胺基甲酸4-苯基乙酰氧基苄基酯、4-迭氮基苄基胺基甲酸酯、4-迭氮基甲氧基苄基胺基甲酸酯、间-氯代对酰氧基苄基胺基甲酸酯、对(二羟基硼基)-苄基胺基甲酸酯、5-苯并异噻唑基甲基胺基甲酸酯、2-(三氟甲基)-6-色酮基甲基胺基甲酸酯、2-甲基硫代乙基胺基甲酸酯、2-甲基磺酰基乙基胺基甲酸酯、2-(对甲苯磺酰基)乙基胺基甲酸酯、2-(4-硝基苯基磺酰基)乙基胺基甲酸酯、2-(2,4-二硝基苯磺酰基)乙基胺基甲酸酯、2-(4-三氟甲基苯磺酰基)乙基胺基甲酸酯、2-[1,3-二硫壬基]甲基胺基甲酸酯、2-膦酰基乙基胺基甲酸酯、2-[苯基(甲基)铈基]乙基胺基甲酸酯、1-甲基-1-(三苯基膦鎓)乙基胺基甲酸酯、1,1-二甲基-2-氰基乙基胺基甲酸酯、2-二乙基乙基胺基甲酸酯、2-(4-硝基苯基)乙基胺基甲酸酯、4-甲基苄基胺基甲酸酯、2,4-二甲基苄基胺基甲酸酯、间硝基苄基胺基甲酸酯、1-甲基-1-(3,5-二甲氧基苯基)乙基胺基甲酸酯、 α -硝基苄基胺基甲酸酯、邻硝基苄基胺基甲酸酯、3,4-二甲氧基-6-硝基苄基胺基甲酸酯、苯基(邻硝基苯基)胺基甲酸酯、2-硝基苯基乙基胺基甲酸酯、6-硝基藜蘆酰基胺基甲酸酯、4-甲氧基苯甲酰甲基胺基甲酸酯、3',5'-二甲氧基苯偶姻胺基甲酸酯、9-口山基甲基胺基甲酸酯、N-甲基-N-(邻硝基苯基)胺基甲酸酯、叔戊基胺基甲酸酯、1-甲基环丁基胺基甲酸酯、1-甲基环己基胺基甲酸酯、1-甲基-1-环丙基甲基胺基甲酸酯、环丁基胺基甲酸酯、环戊基胺基甲酸酯、环己基胺基甲酸酯、异丁基胺基甲酸异丁酯、异冰片基胺基甲酸酯、环丙基甲基胺基甲酸酯、对癸氧基苄基胺基甲酸酯、二异丙基甲基胺基甲酸酯、2,2-二甲氧基羰基乙烯基胺基甲酸酯、邻-(N,N-二甲基-甲酰胺基)胺基甲酸苄酯、1,1-二甲基-3-(N,N-二甲基-甲酰胺基)胺基甲酸丙酯、胺基甲酸丁炔酯、1,1-二甲基丙炔胺基甲酸酯、2-碘乙基胺基甲酸酯、1-甲基-1-(4'-吡啶基)乙基胺基甲酸酯、1-甲基-1-(对

苯基偶氮苯基)乙基胺基甲酸酯、对(对甲氧基苯偶氮)苄基胺基甲酸酯、对(苯基偶氮)苄基胺基甲酸酯、2,4,6-三甲基苄基胺基甲酸酯、异烟碱酰胺基甲酸酯、4-(三甲基铵)苄基胺基甲酸酯、对氰基苄基胺基甲酸酯、二(2-吡啶基)甲基胺基甲酸酯、2-呋喃基甲基胺基甲酸酯、胺基甲酸苯酯、2,4,6-三叔丁基苯基胺基甲酸酯、1-甲基-1-苯基乙基胺基甲酸酯和S-苄基硫代胺基甲酸酯。在尿素的情况下,胺基的保护基可选自吩噻嗪基-(10)-羰基、N'-对甲苯磺酰胺基羰基、N'-苯基胺基硫代羰基、4-羟基苯基胺基羰基、3-羟基色胺基羰基和N'-苯基胺基硫代羰基。在酰胺的情况下,胺基的保护基连同其所连接的胺基一起形成酰胺,其可选自甲酰胺、乙酰胺、氯乙酰胺、三氯乙酰胺、三氟乙酰胺、苯基乙酰胺、3-苯基丙酰胺、戊-4-烯酰胺、吡啶酰胺、3-吡啶基甲酰胺、N-苯甲酰苯丙胺酰胺、苯甲酰胺、对苯基苯甲酰胺、邻硝基苯基乙酰胺、2,2-二甲基-2-(邻硝基苯基)乙酰胺、邻硝基苯氧基乙酰胺、3-(邻硝基苯基)丙酰胺、2-甲基-2-(邻硝基苯氧基)丙酰胺、3-甲基-3-硝基丁酰胺、邻硝基肉桂酰胺、邻硝基苯甲酰胺、3-(4-叔丁基-2,6-二硝基苯基)-2,2-二甲基丙酰胺、邻(苄氧基甲基)苯甲酰胺、2-(乙酰氧基甲基)苯甲酰胺、2-[(叔丁基二苯基硅烷氧基)甲基]苯甲酰胺、3-(3',6'-二侧氧基-2',4',5'-三甲基环己-1',4'-二烯)-3,3-二甲基丙酰胺、邻羟基反式肉桂酰胺、2-甲基-2-(邻苯基偶氮苯氧基)丙酰胺、4-氯丁酰胺、乙酰乙酰胺、3-(对羟基苯基)丙酰胺、(N'-二硫代苄氧基羰基胺基)乙酰胺和N-乙酰甲硫胺酸酰胺。在杂环体系的情况下,胺基的保护基与其所连接的胺基一起形成杂环体系,其可以选自4,5-二苯基-3-噁唑啉-2-酮、N-邻苯二甲酰亚胺、N-二氯邻苯二甲酰亚胺、N-四氯邻苯二甲酰亚胺、N-4-硝基邻苯二甲酰亚胺、N-硫代二乙酰基、N-二硫代琥珀酰亚胺、N-2,3-二苯基马来酰亚胺、N-2,3-二甲基马来酰亚胺、N-2,5-二甲基吡咯、N-2,5-双(三异丙基硅烷氧基)吡咯、N-1,1,4,4-四甲基二硅基氮杂环戊烷加合物、N-1,1,3,3-四甲基-1,3-二硅杂二氢吡啶、N-二苯基硅基二乙烯、N-5-取代-1,3-二甲基-1,3,5-三氮杂环己烷-2-酮、N-5-取代-1,3-苄基-1,3,5-三氮杂环己烷-2-酮、1-取代3,5-二硝基-4-吡啶酮和1,3,5-二噁嗪。在N-烷基、N-烯基、N-炔基,或N-芳基胺的情况下,胺基的保护基可选自N-甲基、N-叔丁基、N-烯丙基、N-异戊烯基、N-肉桂基、N-苯基烯丙基、N-炔丙基、N-甲氧基甲基、N-[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基、N-3-乙酰氧基丙基、N-氰基甲基、N-2-氮杂降冰片烯、N-苄基、N-4-甲氧基苄基、N-2,4-二甲氧基苄基、N-2-羟基苄基、N-二茂铁基甲基、N-2,4-二硝基苯基、邻甲氧基苯基、对甲氧基苯基、N-9-苯基苄基、N-苄基、N-2-胺甲基吡啶N'-氧化物、N-7-甲氧基香豆基-4-基甲基、N-二苯基甲基、N-双(4-甲氧基苯基)甲基、N-5-二苯并环庚基、N-三苯基甲基、N-(4-甲氧基苯基)二苯基甲基和N-(4-甲氧基苯基)二苯基甲基。在亚胺的情况下,胺基的保护基团可以选自N-1,1-二甲基硫代亚甲基、N-亚苄基、N-对甲氧基亚苄基、N-二苯基亚甲基、N-[2-吡啶基]亚甲基]亚甲基、N-(N',N'-二甲基胺基亚甲基)、N-(N',N'-二苄基胺基亚甲基)、N-(N',N'-叔丁基胺基亚甲基)、N,N'-异亚丙基、N-对硝基亚苄基、N-亚水杨基亚砷、N-5-氯亚水杨基、N-(5-氯-2-羟基苯基)苯基亚甲基、N-亚环己基和N-叔亚丁基。在烯胺的情况下,胺基的保护基可选自N-(5,5-二甲基-3-侧氧基-1-环己烯基)乙基、N-2,7-二氯-9-苄基亚甲基、N-1-(4,4-二甲基-2,6-二侧氧基亚环己基)乙基、N-(1,3-二甲基-2,4,6-(1H,3H,5H)-三侧氧基嘧啶-5-亚基)-甲基、N-4,4,4-三氟-3-侧氧基-1-丁烯基和N-(1-异丙基-4-硝基-2-侧氧基-3-吡咯啉-3-基)。在N-金属衍生物的情况下,胺基的保护基可选自N-硼烷、N-二苯基硼酸酯、N-二乙基硼酸酯、N-9-硼杂双环壬烷、N-二氟硼酸酯和3,5-双(三氟甲基)苯基硼酸;且还包括N-

苯基(五羰基铬)碳烯基、N-苯基(五羰基钨)碳烯基、N-甲基(五羰基铬)碳烯基、N-甲基(五羰基钨)碳烯基、N-铜螯合物、N-锌螯合物和18冠-6衍生物。在N-N衍生物的情况下,胺基的保护基与其所连接的胺基一起形成N-N衍生物,其可以选自N-硝基胺基、N-亚硝基胺基、胺N-氧化物、迭氮化物、三氮烯衍生物、和N-三甲基硅基甲基-N-苄基肼。在N-P衍生物的情况下,胺基的保护基连同其所连接的胺基一起形成N-P衍生物,其可以选自二苯基膦酰胺、二甲基硫代膦酰胺、二苯基硫代膦酰胺、二烷基胺基磷酸酯、二苄基胺基磷酸酯、二苯基磷酰胺和亚胺基三苯基正膦。在N-Si衍生物的情况下,NH₂的保护基团可以选自叔丁基二苯基硅基和三苯基硅基。在N-S衍生物的情况下,被保护的胺基可以选自N-亚磺酰基或N-磺酰基衍生物。N-亚磺酰基衍生物可以选自苯亚磺酰胺、2-硝基苯亚磺酰胺、2,4-二硝基苯亚磺酰胺、五氯苯亚磺酰胺、2-硝基-4-甲氧基苯亚磺酰胺、三苯基甲基磺酰胺、1-(2,2,2-三氟-1,1-二苯基)乙基亚磺酰胺和N-3-硝基-2-吡啶亚磺酰胺。N-磺酰基衍生物可选自甲磺酰胺、三氟甲磺酰胺、叔丁基磺酰胺、苄基磺酰胺、2-(三甲基硅基)乙磺酰胺、对甲苯磺酰胺、苯磺酰胺、邻甲氧基苯磺酰胺、2-硝基苯磺酰胺、4-硝基苯磺酰胺、2,4-二硝基苯磺酰胺、2-萘磺酰胺、4-(4',8'-二甲氧基萘基甲基)苯磺酰胺、2-(4-甲基苯基)-6-甲氧基-4-甲基磺酰胺、9-蒎磺酰胺、吡啶-2-磺酰胺、苯并噻唑-2-磺酰胺、苯甲酰甲基磺酰胺、2,3,6-三甲基-4-甲氧基苯磺酰胺、2,4,6-三甲氧基苯磺酰胺、2,6-二甲基-4-甲氧基苯磺酰胺、五甲基苯磺酰胺、2,3,5,6-四甲基-4-甲氧基苯磺酰胺、4-甲氧基苯磺酰胺、2,4,6-三甲基苯磺酰胺、2,6-二甲氧基-4-甲基苯磺酰胺、3-甲氧基-4-叔丁基苯磺酰胺和2,2,5,7,8-五甲基口克-6-磺酰胺。

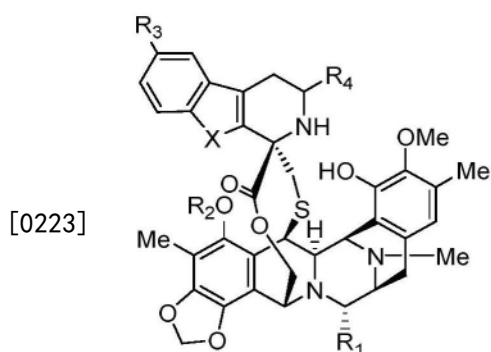
[0219] 在本发明的范围内,SH的保护基被定义为通过形成合适的受保护的SH基而保护SH基得到的S-键合部分。这种受保护的SH基团的实例包括硫醚、二硫化物、硅基硫醚、硫酯、硫代碳酸酯和硫代胺基甲酸酯。在硫醚的情况下,SH的保护基可选自S-烷基、S-苄基、S-对甲氧基苄基、S-邻羟基苄基、S-对羟基苄基、S-邻乙酰氧基苄基、S-对乙酰氧基苄基、S-对硝基苄基、S-邻硝基苄基、S-2,4,6-三甲基苄基、S-2,4,6-三甲氧基苄基、S-4-吡啶甲基、S-2-吡啶甲基-N-氧化物、S-2-喹啉基甲基、S-9-蒎基甲基、S-9-蒎基甲基、S-口山基、S-二茂铁基甲基、S-二苯基甲基、S-双(4-甲氧基苯基)甲基、S-5-二苯并环庚基、S-三苯基甲基、4-甲氧基三苯基甲基、S-二苯基-4-吡啶基甲基、S-苯基、S-2,4-二硝基苯基、S-2-喹啉基、S-叔丁基、S-1-金刚烷基、S-甲氧基甲基、S-异丁氧基甲基、S-苄氧基甲基、S-1-乙氧基乙基、S-苯甲酰硫基甲基、S-苯硫基甲基、S-乙酰胺基甲基(Acm)、S-三甲基乙酰胺基甲基、S-苯甲酰胺基甲基、S-烯丙氧基胺基胺基甲基、S-N-[2,3,5,6-四氟-4-(N'-哌啶基)-苯基-N-烯丙氧基胺基胺基甲基、S-邻苯二甲酰亚胺甲基、S-苯基乙酰胺基甲基、S-乙酰基甲基、S-羧基甲基、S-氰基甲基、S-(2-硝基-1-苯基)乙基、S-2-(2,4-二硝基苯基)乙基、S-2-(4'-吡啶基)乙基、S-2-氰乙基、S-2-(三甲基硅基)乙基、S-2,2-双(乙氧羰基)乙基、S-(1-间硝基苯基-2-苯甲酰基)乙基、S-2-苯基磺酰基乙基、S-1(4-甲基苯基磺酰基)-2-甲基丙-2-基和S-对羟基苯甲酰甲基。在二硫化物的情况下,受保护的SH基团可以选自S-乙基二硫化物、S-叔丁基二硫化物、S-2-硝基苯基二硫化物、S-2,4-二硝基苯基二硫化物、S-2-苯基偶氮苯基二硫化物、S-2-羧基苯基二硫化物和S-3-硝基-2-吡啶基二硫化物。在硅基硫醚的情况下,SH的保护基团可以选自上面列出的用硅基醚保护OH的基团。在硫酯的情况下,SH的保护基可选自S-乙酰基、S-苯甲酰基、S-2-甲氧基异丁酰基、S-三氟乙酰基、S-N-[[对联苯基]-异丙氧基]胺基]-

N-甲基- γ -胺基硫代丁酸酯和S-N-(叔丁氧基羰基)-N-甲基- γ -胺基硫代丁酸酯。在SH的硫代碳酸酯保护基的情况下,可选自S-2,2,2-三氯乙氧基羰基、S-叔丁氧基羰基、S-苄氧基羰基、S-对甲氧基苄氧基羰基和S-苄基甲基羰基。在硫代胺基甲酸酯的情况下,被保护的SH基团可以选自S-(N-乙基胺基甲酸酯)和S-(N-甲氧基甲基胺基甲酸酯)。

[0220] 提及的这些基团不应该被解释为对本发明范围的限制,因为它们仅仅作为OH、胺基和SH基团的保护基团的简单说明被提及,但是具有所述功能的其他基团可以由本领域技术人员了解,并且它们将被理解为也包含在本发明中。

[0221] 为了提供更加简洁的描述,本文给出的一些定量表达并不用术语“约”。应该理解的是,无论术语“约”是否被明确地使用,在此给出的每个量都是指实际的给定值,并且还意指基于本领域技术人员合理推断出来的这种给定值的近似值,包括由于这种给定值的实验和/或测量条件而产生的等同值和近似值。

[0222] 在一个实施方式中,化合物可以是式I化合物或其药学上可接受的盐或酯:



I

[0224] 其中:

[0225] X是-NH-或-O-;

[0226] R₁是-OH或-CN;

[0227] R₂是-C(=O)R^a基团;

[0228] R₃是氢或-OR^b基团;

[0229] R₄选自氢、-CH₂OH、-CH₂OC(=O)R^c、-CH₂NH₂和-CH₂NHProt^{NH};

[0230] R^a选自氢、经取代或未经取代的C₁-C₁₂烷基、经取代或未经取代的C₂-C₁₂烯基以及经取代或未经取代的C₂-C₁₂炔基;

[0231] R^b选自经取代或未经取代的C₁-C₁₂烷基、经取代或未经取代的C₂-C₁₂烯基以及经取代或未经取代的C₂-C₁₂炔基;

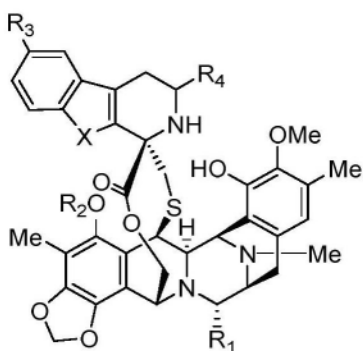
[0232] R^c选自经取代或未经取代的C₁-C₁₂烷基、经取代或未经取代的C₂-C₁₂烯基以及经取代或未经取代的C₂-C₁₂炔基;和

[0233] Prot^{NH}是胺基保护基,

[0234] 条件是当R₄是氢时,则X是-O-。

[0235] 在另外的实施方式中,式I化合物可以是式IC化合物或其药学上可接受的盐或酯:

[0236]

**IC**

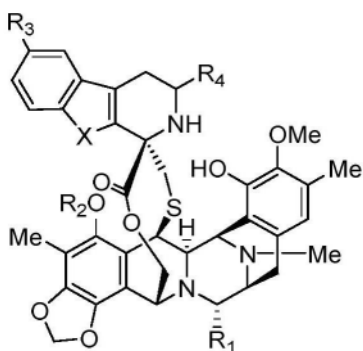
[0237] 其中:

[0238] X是-NH-;

[0239] R₁是-OH或-CN;[0240] R₂是-C(=O)R^a基团;[0241] R₃是氢或-OR^b基团;[0242] R₄选自-CH₂OH、-CH₂O-C(=O)R^c、-CH₂NH₂和-CH₂NHProt^{NH};[0243] R^a选自氢、经取代或未经取代的C₁-C₁₂烷基、经取代或未经取代的C₂-C₁₂烯基以及经取代或未经取代的C₂-C₁₂炔基;[0244] R^b选自经取代或未经取代的C₁-C₁₂烷基、经取代或未经取代的C₂-C₁₂烯基以及经取代或未经取代的C₂-C₁₂炔基;[0245] R^c选自经取代或未经取代的C₁-C₁₂烷基、经取代或未经取代的C₂-C₁₂烯基以及经取代或未经取代的C₂-C₁₂炔基;和[0246] Prot^{NH}是胺基保护基。

[0247] 在另外的实施方式中,式I化合物可以是式ID的化合物或其药学上可接受的盐或酯:

[0248]

**ID**

[0249] 其中:

[0250] X是-O-;

[0251] R₁是-OH或-CN;[0252] R₂是-C(=O)R^a基团;[0253] R₃是氢或-OR^b基团;[0254] R₄选自氢、-CH₂OH、-CH₂O-C(=O)R^c、-CH₂NH₂和-CH₂NHProt^{NH};

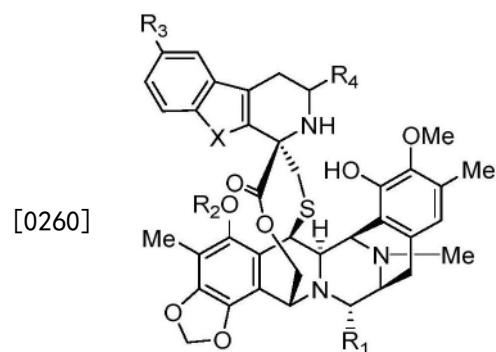
[0255] R^a 选自氢、经取代或未经取代的 C_1 - C_{12} 烷基、经取代或未经取代的 C_2 - C_{12} 烯基以及经取代或未经取代的 C_2 - C_{12} 炔基；

[0256] R^b 选自经取代或未经取代的 C_1 - C_{12} 烷基、经取代或未经取代的 C_2 - C_{12} 烯基以及经取代或未经取代的 C_2 - C_{12} 炔基；

[0257] R^c 选自经取代或未经取代的 C_1 - C_{12} 烷基、经取代或未经取代的 C_2 - C_{12} 烯基以及经取代或未经取代的 C_2 - C_{12} 炔基；和

[0258] Prot^{NH} 是胺基保护基。

[0259] 在另外的实施方式中,式I化合物可以是式IE化合物或其药学上可接受的盐或酯：



IE

[0261] 其中：

[0262] X是-NH-或-O-；

[0263] R_1 是-OH或-CN；

[0264] R_2 是-C(=O) R^a 基团；

[0265] R_3 是氢或-OR^b基团；

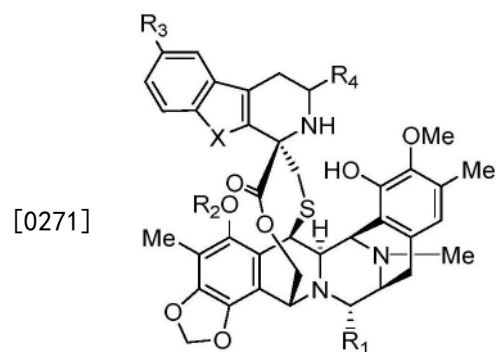
[0266] R_4 选自-CH₂NH₂和-CH₂NHProt^{NH}；

[0267] R^a 选自氢、经取代或未经取代的 C_1 - C_{12} 烷基、经取代或未经取代的 C_2 - C_{12} 烯基以及经取代或未经取代的 C_2 - C_{12} 炔基；

[0268] R^b 选自经取代或未经取代的 C_1 - C_{12} 烷基、经取代或未经取代的 C_2 - C_{12} 烯基以及经取代或未经取代的 C_2 - C_{12} 炔基；和

[0269] Prot^{NH} 是胺基保护基。

[0270] 在另外的实施方式中,式I化合物可以是式IA化合物或其药学上可接受的盐或酯：



IA

[0272] 其中:

[0273] X是-NH-或-O-;

[0274] R_1 是-OH或-CN;

[0275] R_2 是-C(=O) R^a 基团;

[0276] R_3 是氢;

[0277] R_4 选自氢、-CH₂OH、-CH₂O-C(=O) R^c 、-CH₂NH₂和-CH₂NHProt^{NH};

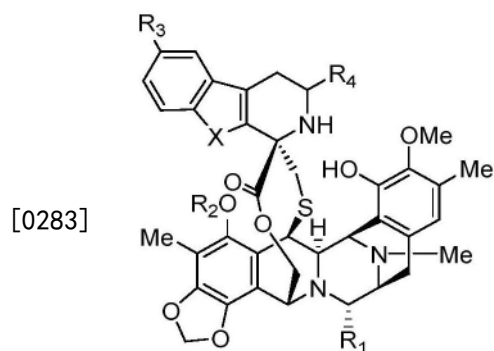
[0278] R^a 选自氢、经取代或未经取代的C₁-C₁₂烷基、经取代或未经取代的C₂-C₁₂烯基以及经取代或未经取代的C₂-C₁₂炔基;

[0279] R^c 选自经取代或未经取代的C₁-C₁₂烷基、经取代或未经取代的C₂-C₁₂烯基以及经取代或未经取代的C₂-C₁₂炔基;和

[0280] Prot^{NH}是胺基保护基;

[0281] 条件是当 R_4 是氢时,则X是-O-。

[0282] 在另外的实施方式中,式I化合物可以是式IB化合物或其药学上可接受的盐或酯:



IB

[0284] 其中:

[0285] X是-NH-或-O-;

[0286] R_1 是-OH或-CN;

[0287] R_2 是-C(=O) R^a 基团;

[0288] R_3 是-OR^b基团;

[0289] R_4 选自氢、-CH₂OH、-CH₂O-C(=O) R^c 、-CH₂NH₂

[0290] -CH₂NHProt^{NH};

[0291] R^a 选自氢、经取代或未经取代的C₁-C₁₂烷基、经取代或未经取代的C₂-C₁₂烯基以及经取代或未经取代的C₂-C₁₂炔基;

[0292] R^b 选自经取代或未经取代的C₁-C₁₂烷基、经取代或未经取代的C₂-C₁₂烯基以及经取代或未经取代的C₂-C₁₂炔基;

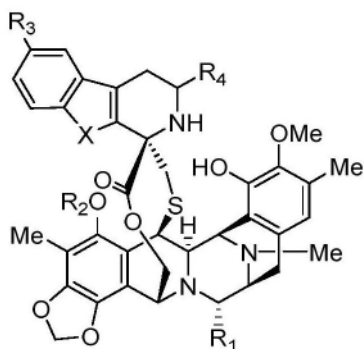
[0293] R^c 选自经取代或未经取代的C₁-C₁₂烷基、经取代或未经取代的C₂-C₁₂烯基以及经取代或未经取代的C₂-C₁₂炔基;和

[0294] Prot^{NH}是胺基保护基;

[0295] 条件是当 R_4 是氢时,则X是-O-。

[0296] 在另外的实施方式中,式I化合物可以是式IF化合物或其药学上可接受的盐或酯:

[0297]

**IF**

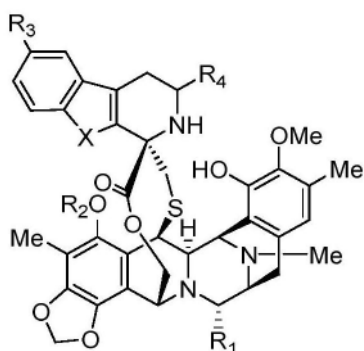
[0298] 其中:

[0299] X是-NH-或-O-;

[0300] R₁是-OH;[0301] R₂是-C(=O)R^a基团;[0302] R₃是氢或-OR^b基团;[0303] R₄选自氢、-CH₂OH、-CH₂OC(=O)R^c、-CH₂NH₂和-CH₂NHProt^{NH};[0304] R^a选自氢、经取代或未经取代的C₁-C₁₂烷基、经取代或未经取代的C₂-C₁₂烯基以及经取代或未经取代的C₂-C₁₂炔基;[0305] R^b选自经取代或未经取代的C₁-C₁₂烷基、经取代或未经取代的C₂-C₁₂烯基以及经取代或未经取代的C₂-C₁₂炔基;[0306] R^c选自经取代或未经取代的C₁-C₁₂烷基、经取代或未经取代的C₂-C₁₂烯基以及经取代或未经取代的C₂-C₁₂炔基;和[0307] Prot^{NH}是胺基保护基,[0308] 条件是当R₄是氢时,则X是-O-。

[0309] 在另外的实施方式中,式I化合物可以是式IG化合物或其药学上可接受的盐或酯:

[0310]

**IG**

[0311] 其中:

[0312] X是-NH-或-O-;

[0313] R₁是-OH或-CN;[0314] R₂是乙酰基;[0315] R₃是氢或-OR^b基团;

[0316] R_4 选自氢、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{R}^c$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 和 $-\text{CH}_2\text{NHProt}^{\text{NH}}$;

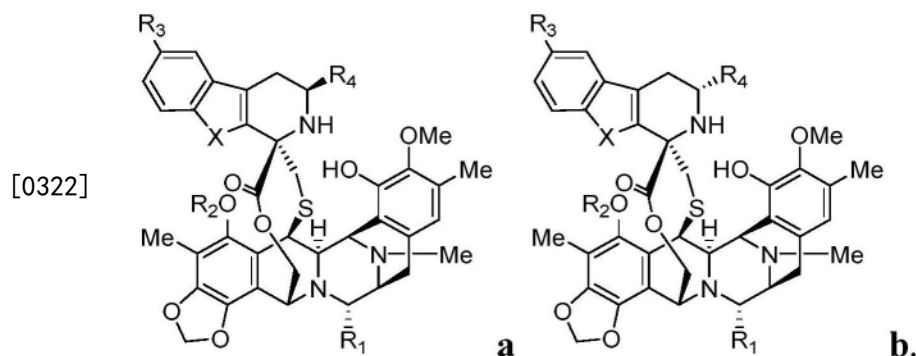
[0317] R^b 选自经取代或未经取代的 C_1 - C_{12} 烷基、经取代或未经取代的 C_2 - C_{12} 烯基以及经取代或未经取代的 C_2 - C_{12} 炔基;

[0318] R^c 选自经取代或未经取代的 C_1 - C_{12} 烷基、经取代或未经取代的 C_2 - C_{12} 烯基以及经取代或未经取代的 C_2 - C_{12} 炔基;和

[0319] Prot^{NH} 是胺基保护基,

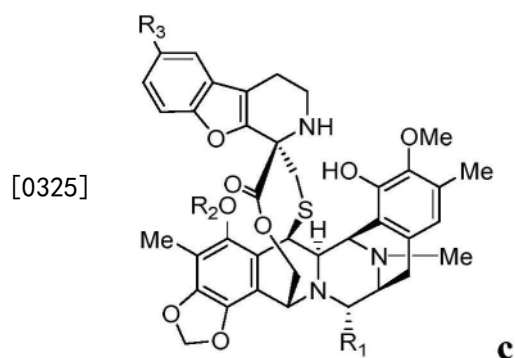
[0320] 条件是当 R_4 是氢时,则X是 $-\text{O}-$ 。

[0321] 式I、IA、IB、IC、ID、IE、IF或IG的化合物的较佳化合物是具有式a或b的化合物或其药学上可接受的盐或酯:



[0323] 注意,其中具有通式a或b的化合物, R_4 可以不是氢。

[0324] 式I、IA、IB、ID、IF或IG的化合物的较佳化合物可以是具有式c的那些化合物或其药学上可接受的盐或酯:



[0326] 其中:

[0327] R_1 是 $-\text{OH}-$ 或 $-\text{CN}$;

[0328] R_2 是 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 基团;

[0329] R_3 是氢或 $-\text{OR}^b$ 基团;

[0330] R^a 选自氢、经取代或未经取代的 C_1 - C_{12} 烷基、经取代或未经取代的 C_2 - C_{12} 烯基以及经取代或未经取代的 C_2 - C_{12} 炔基;

[0331] R^b 选自经取代或未经取代的 C_1 - C_{12} 烷基、经取代或未经取代的 C_2 - C_{12} 烯基以及经取代或未经取代的 C_2 - C_{12} 炔基;

[0332] 较佳的化合物包括通式I、IA、IB、IE、IF、IG、Ia、IAa、IBa、IEa、IFa、IGa、Ib、IAb、IBb、IEb、IFb和IGb的化合物,其中:

[0333] X是 $-\text{NH}-$;

[0334] 且 $R_1; R_2; R_3; R_4; R^a; R^b; R^c$;和 Prot^{NH} 如上所定义。

[0335] 较佳的化合物包括通式I、IA、IB、IE、IF、IG、Ia、IAa、IBa、IEa、IFa、IGa、Ib、IAb、IBb、IEb、IFb和IGb的化合物,其中:

[0336] X是-O-;

[0337] 且 $R_1; R_2; R_3; R_4; R^a; R^b; R^c$;和 Prot^{NH} 如上所定义。

[0338] 另外较佳的化合物包括通式I、IA、IB、IC、ID、IE、IG、Ia、IAa、IBa、ICa、IDa、IEa、IGa、Ib、IAb、IBb、ICb、IDb、IEb和IGb的化合物,其中:

[0339] R_1 是-OH;

[0340] 且 $X; R_2; R_3; R_4; R^a; R^b; R^c$;和 Prot^{NH} 如上所定义。

[0341] 进一步较佳的化合物包括通式I、IA、IB、IC、ID、IE、IF、Ia、IAa、IBa、ICa、IDa、IEa、IFa、Ib、IAb、IBb、ICb、IDb、IEb和IFb的化合物,其中:

[0342] R_2 是-C(=O) R^a 基团,其中 R^a 是经取代或未经取代的 C_1 - C_6 烷基。特别较佳的 R^a 选自经取代或未经取代的甲基、经取代或未经取代的乙基、经取代或未经取代的正丙基、经取代或未经取代的异丙基、经取代或未经取代的正丁基、经取代或未经取代的异丁基、经取代或未经取代的仲丁基和经取代或未经取代的叔丁基。最佳的 R^2 是乙酰基;

[0343] 且 $X; R_1; R_3; R_4; R^b; R^c$;和 Prot^{NH} 如上所定义。

[0344] 进一步较佳的化合物包括通式I、IB、IC、ID、IE、IF、IG、Ia、IBa、ICa、IDa、IEa、IFa、IGa、Ib、IBb、ICb、IDb、IEb、IFb和IGb的化合物,其中:

[0345] 对于式I、IC、ID、IE、IF、IG、Ia、ICa、IDa、IEa、IFa、IGa、Ib、ICb、IDb、IEb、IFb或IGb的化合物, R_3 是氢或-OR^b基团;对于式IB、IBa或IBb的化合物, R_3 是-OR^b基团;其中 R^b 是经取代或未经取代的 C_1 - C_6 烷基。特别较佳的 R^b 选自经取代或未经取代的甲基、经取代或未经取代的乙基、经取代或未经取代的正丙基、经取代或未经取代的异丙基、经取代或未经取代的正丁基、经取代或未经取代的异丁基、经取代或未经取代的仲丁基和经取代或未经取代的叔丁基。更佳的 R_3 是氢和甲氧基,其中氢是最佳的 R_3 基团;

[0346] 且 $X; R_1; R_2; R_4; R^a; R^c$;和 Prot^{NH} 如上所定义。

[0347] 进一步较佳的化合物包括通式I、IA、IB、IC、ID、IE、IF、IG、Ia、IAa、IBa、ICa、IDa、IEa、IFa、IGa、Ib、IAb、IBb、ICb、IDb、IEb、IFb和IGb的化合物,其中:

[0348] 对于式I、IA、IB、IC、ID、IF、IG、Ia、IAa、IBa、ICa、IDa、IFa、IGa、Ib、IAb、IBb、ICb、IDb、IFb或IGb的化合物, R_4 选自-CH₂OH、-CH₂OHC(=O) R^c 、-CH₂NH₂和-CH₂NHProt^{NH};对于式IE、IEa或IEb的化合物, R_4 选自-CH₂NH₂和-CH₂NHProt^{NH};其中 R^c 是经取代或未经取代的 C_1 - C_6 烷基。特别较佳的 R^c 选自经取代或未经取代的甲基、经取代或未经取代的乙基、经取代或未经取代的正丙基、经取代或未经取代的异丙基、经取代或未经取代的正丁基、经取代或未经取代的异丁基、经取代或未经取代的仲丁基、未取代的叔丁基。最佳的, R^c 是甲基。更佳的, R_4 选自-CH₂OH和-CH₂NH₂。更佳地, R_4 可以是-CH₂NH₂。最佳的, R_4 是-CH₂OH;

[0349] 且 $X; R_1; R_2; R_3; R^a$;和 R^b ;如上所定义。

[0350] 进一步较佳的化合物包括通式I、IA、IB、IC、IE、IF、IG、Ia、IAa、IBa、ICa、IEa、IFa、IGa、Ib、IAb、IBb、ICb、IEb、IFb和IGb其中:

[0351] X是-NH-;

[0352] R_1 是-OH;

[0353] 且 $R_2; R_3; R_4; R^a; R^b; R^c$;和 Prot^{NH} 如上所定义。

[0354] 进一步较佳的化合物包括通式I、IA、IB、IC、IE、IF、IG、Ia、IAa、IBa、ICa、IEa、IFa、IGa、Ib、IAb、IBb、ICb、IEb、IFb和IGb的化合物,其中:

[0355] X是-NH-;

[0356] 对于式I、IA、IB、IC、IE、IF、Ia、IAa、IBa、ICa、IEa、IFa、Ib、IAb、IBb、ICb、IEb或IFb的化合物, R_2 为 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$;对于式IG、IGa或IGb的化合物, R_2 是乙酰基;其中 R^a 是经取代或未经取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基。特别较佳的 R^a 选自经取代或未经取代的甲基、经取代或未经取代的乙基、经取代或未经取代的正丙基、经取代或未经取代的异丙基、经取代或未经取代的正丁基、经取代或未经取代的异丁基、经取代或未经取代的仲丁基和经取代或未经取代的叔丁基。最佳的 R_2 是乙酰基;

[0357] 且 $R_1; R_3; R_4; R^b; R^c$;和 Prot^{NH} 如上所定义。

[0358] 进一步较佳的化合物包括通式I、IA、IB、IC、IE、IF、IG、Ia、IAa、IBa、ICa、IEa、IFa、IGa、Ib、IAb、IBb、ICb、IEb、IFb和IGb的化合物,其中:

[0359] X是-NH-;

[0360] 对于式I、IC、IE、IF、IG、Ia、ICa、IEa、IFa、IGa、Ib、ICb、IEb、IFb或IGb的化合物, R_3 为氢或 $-\text{OR}^b$ 基团;对于式IA、IAa或IAb的化合物, R_3 是氢;并且对于式IB、IBa或IBb的化合物, R_3 是 $-\text{OR}^b$ 基团;其中 R^b 是经取代或未经取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基。特别较佳的 R^b 选自经取代或未经取代的甲基、经取代或未经取代的乙基、经取代或未经取代的正丙基、经取代或未经取代的异丙基、经取代或未经取代的正丁基、经取代或未经取代的异丁基、经取代或未经取代的仲丁基和经取代或未经取代的叔丁基。更佳的 R_3 是氢和甲氧基、其中氢是最佳的 R_3 基团;

[0361] 且 $R_1; R_2; R_4; R^a; R^c$;和 Prot^{NH} 如上所定义。

[0362] 进一步较佳的化合物包括通式I、IA、IB、IC、IE、IF、IG、Ia、IAa、IBa、ICa、IEa、IFa、IGa、Ib、IAb、IBb、ICb、IEb、IFb和IGb的化合物,其中:

[0363] X是-NH-;

[0364] 对于I、IA、IB、IC、IF、IG、Ia、IAa、IBa、ICa、IFa、IGa、Ib、IAb、IBb、ICb、IFb或IGb的化合物, R_4 选自 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{R}^c$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 和 $-\text{CH}_2\text{NHProt}^{\text{NH}}$;对于式IE、IEa或IEb的化合物, R_4 选自 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 和 $-\text{CH}_2\text{NHProt}^{\text{NH}}$;其中 R^c 是经取代或未经取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基。特别较佳的 R^c 选自经取代或未经取代的甲基、经取代或未经取代的乙基、经取代或未经取代的正丙基、经取代或未经取代的异丙基、经取代或未经取代的正丁基、经取代或未经取代的异丁基、经取代或未经取代的仲丁基或经取代或未经取代的叔丁基。最佳的 R^c 是甲基。更佳的, R_4 选自 CH_2OH 和 CH_2NH_2 。更佳地, R_4 可以是 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 。最佳的 R_4 是 $-\text{CH}_2\text{OH}$;

[0365] 且 $R_1; R_2; R_3; R^a; R^b$ 如上所定义。

[0366] 进一步较佳的化合物包括通式I、IA、IB、IC、IE、IF、IG、Ia、IAa、IBa、ICa、IEa、IFa、IGa、Ib、IAb、IBb、ICb、IEb、IFb和IGb的化合物,其中:

[0367] X是-NH-;

[0368] R_1 是-OH;

[0369] 对于式I、IA、IB、IC、IE、IF、Ia、IAa、IBa、ICa、IEa、IFa、Ib、IAb、IBb、ICb、IEb或IFb的化合物, R_2 为 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$;对于式IG、IGa或IGb的化合物, R_2 是乙酰基;其中 R^a 是经取代或未经取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基。特别较佳的 R^a 选自经取代或未经取代的甲基、经取代或未经取代的乙

基、经取代或未经取代的正丙基、经取代或未经取代的异丙基、经取代或未经取代的正丁基、经取代或未经取代的异丁基、经取代或未经取代的仲丁基和经取代或未经取代的叔丁基。最佳的 R_2 是乙酰基；

[0370] 且 R_3 ; R_4 ; R^b ; R^c 和 Prot^{NH} 如上所定义。

[0371] 进一步较佳的化合物包括通式I、IA、IB、IC、IE、IF、IG、Ia、IAa、IBa、ICa、IEa、IFa、IGa、Ib、IAb、IBb、ICb、IEb、IFb和IGb的化合物，其中：

[0372] X是-NH-；

[0373] R_1 是-OH；

[0374] 对于式I、IC、IE、IF、IG、Ia、ICa、IEa、IFa、IGa、Ib、ICb、IEb、IFb或IGb的化合物， R_3 为氢或-OR^b基团；对于式IA、IAa或IAb的化合物， R_3 是氢；以及对于式IB、IBa或IBb化合物， R_3 是-OR^b基团；其中 R^b 是经取代或未经取代的 C_1 - C_6 烷基。特别较佳的 R^b 选自经取代或未经取代的甲基、经取代或未经取代的乙基、经取代或未经取代的正丙基、经取代或未经取代的异丙基、经取代或未经取代的正丁基、经取代或未经取代的异丁基、经取代或未经取代的仲丁基和经取代或未经取代的叔丁基。更佳的 R_3 是氢和甲氧基，其中氢是最佳的 R_3 基团；

[0375] 且 R_2 ; R_4 ; R^a ; R^c 和 Prot^{NH} 如上所定义。

[0376] 进一步较佳的化合物包括通式I、IA、IB、IC、IE、IF、IG、Ia、IAa、IBa、ICa、IEa、IFa、IGa、Ib、IAb、IBb、ICb、IEb、IFb和IGb的化合物，其中：

[0377] X是-NH-；

[0378] R_1 是-OH；

[0379] 对于式I、IA、IB、IC、IF、IG、Ia、IAa、IBa、Ca、IFa、IGa、Ib、IAb、IBb、ICb、IFb或IGb的化合物， R_4 选自-CH₂OH、-CH₂OC(=O) R^c 、-CH₂NH₂和-CH₂NHProt^{NH}；对于式IE、IEa或IEb的化合物， R_4 选自-CH₂NH₂和-CH₂NHProt^{NH}；其中 R^c 是经取代或未经取代的 C_1 - C_6 烷基。特别较佳的 R^c 选自经取代或未经取代的甲基、经取代或未经取代的乙基、经取代或未经取代的正丙基、经取代或未经取代的异丙基、经取代或未经取代的正丁基、经取代或未经取代的异丁基、经取代或未经取代的仲丁基、经取代或未经取代的叔丁基。最佳的 R^c 是甲基。更佳的 R_4 选自CH₂OH和CH₂NH₂。更佳地， R_4 可以是-CH₂NH₂。最佳的 R_4 是-CH₂OH；

[0380] 且 R_2 ; R_3 ; R^a 和 R^b 如上所定义。

[0381] 进一步较佳的化合物包括通式I、IA、IB、IC、IE、IF、IG、Ia、IAa、IBa、ICa、IEa、IFa、IGa、Ib、IAb、IBb、ICb、IEb、IFb和IGb的化合物，其中：

[0382] X是-NH-；

[0383] 对于式I、IA、IB、IC、IE、IF、Ia、IAa、IBa、ICa、IEa、IFa、Ib、IAb、IBb、ICb、IEb或IFb的化合物， R_2 是-C(=O) R^a 基团；且对于式IG、IGa或IGb的化合物， R_2 是乙酰基；其中 R^a 是经取代或未经取代的 C_1 - C_6 烷基。特别较佳的 R^a 选自经取代或未经取代的甲基、经取代或未经取代的乙基、经取代或未经取代的正丙基、经取代或未经取代的异丙基、经取代或未经取代的正丁基、经取代或未经取代的异丁基、经取代或未经取代的仲丁基、经取代或未经取代的叔丁基。最佳的 R_2 是乙酰基；

[0384] 对于式I、IC、IE、IF、IG、Ia、ICa、IEa、IFa、IGa、Ib、ICb、IEb、IFb或IGb的化合物， R_3 为氢或-OR^b基团；对于式IA、IAa或IAb的化合物， R_3 是氢；以及对于式IB、IBa或IBb化合物， R_3 是-OR^b基团；其中 R^b 是经取代或未经取代的 C_1 - C_6 烷基。特别较佳的 R^b 选自经取代或未经取代

的甲基、经取代或未经取代的乙基、经取代或未经取代的正丙基、经取代或未经取代的异丙基、经取代或未经取代的正丁基、经取代或未经取代的异丁基、经取代或未经取代的仲丁基和经取代或未经取代的叔丁基。更佳的 R_3 是氢和甲氧基,且氢是最佳的 R_3 基团;

[0385] 且 R_1 ; R_4 ; R^c ; 和 Prot^{NH} 如上所定义。

[0386] 进一步较佳的化合物包括通式I、IA、IB、IC、IE、IF、IG、Ia、IAa、IBa、ICa、IEa、IFa、IGa、Ib、IAb、IBb、ICb、IEb、IFb和IGb的化合物,其中:

[0387] X是-NH-;

[0388] 对于式I、IA、IB、IC、IE、IF、Ia、IAa、IBa、ICa、IEa、IFa、Ib、IAb、IBb、ICb、IEb或IFb的化合物, R_2 是-C(=O) R^a 基团;且对于式IG、IGa或IGb的化合物, R_2 是乙酰基;其中 R^a 是经取代或未经取代的 C_1 - C_6 烷基。特别较佳的 R^a 选自经取代或未经取代的甲基、经取代或未经取代的乙基、经取代或未经取代的正丙基、经取代或未经取代的异丙基、经取代或未经取代的正丁基、经取代或未经取代的异丁基、经取代或未经取代的仲丁基、经取代或未经取代的叔丁基。最佳的 R_2 是乙酰基;

[0389] 对于式I、IA、IB、IC、IF、IG、Ia、IAa、IBa、Ca、IFa、IGa、Ib、IAb、IBb、ICb、IFb或IGb的化合物, R_4 选自- CH_2OH 、- $\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})R^c$ 、- CH_2NH_2 和- $\text{CH}_2\text{NHProt}^{\text{NH}}$;对于式IE、IEa或IEb的化合物, R_4 选自- CH_2NH_2 和- $\text{CH}_2\text{NHProt}^{\text{NH}}$;其中 R^c 是经取代或未经取代的 C_1 - C_6 烷基。特别较佳的 R^c 选自经取代或未经取代的甲基、经取代或未经取代的乙基、经取代或未经取代的正丙基、经取代或未经取代的异丙基、经取代或未经取代的正丁基、经取代或未经取代的异丁基、经取代或未经取代的仲丁基、经取代或未经取代的叔丁基。最佳的 R^c 是甲基。更佳的 R_4 选自 CH_2OH 和 CH_2NH_2 。更佳地, R_4 可以是- CH_2NH_2 。最佳的 R_4 是- CH_2OH ;

[0390] 且 R_1 ; R_3 ; 和 R^b 如上所定义。

[0391] 进一步较佳的化合物包括通式I、IA、IB、IC、IE、IF、IG、Ia、IAa、IBa、ICa、IEa、IFa、IGa、Ib、IAb、IBb、ICb、IEb、IFb和IGb的化合物,其中:

[0392] X是-NH-;

[0393] 对于式I、IC、IE、IF、IG、Ia、ICa、IEa、IFa、IGa、Ib、ICb、IEb、IFb或IGb的化合物, R_3 为氢或- OR^b 基团;对于式IA、IAa或IAb的化合物, R_3 是氢;以及对于式IB、IBa或IBb化合物, R_3 是- OR^b 基团;其中 R^b 是经取代或未经取代的 C_1 - C_6 烷基。特别较佳的 R^b 选自经取代或未经取代的甲基、经取代或未经取代的乙基、经取代或未经取代的正丙基、经取代或未经取代的异丙基、经取代或未经取代的正丁基、经取代或未经取代的异丁基、经取代或未经取代的仲丁基和经取代或未经取代的叔丁基。更佳的 R_3 是氢和甲氧基,且氢是最佳的 R_3 基团;

[0394] 对于式I、IA、IB、IC、IF、IG、Ia、IAa、IBa、Ca、IFa、IGa、Ib、IAb、IBb、ICb、IFb或IGb的化合物, R_4 选自- CH_2OH 、- $\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})R^c$ 、- CH_2NH_2 和- $\text{CH}_2\text{NHProt}^{\text{NH}}$;对于式IE、IEa或IEb的化合物, R_4 选自- CH_2NH_2 和- $\text{CH}_2\text{NHProt}^{\text{NH}}$;其中 R^c 是经取代或未经取代的 C_1 - C_6 烷基。特别较佳的 R^c 选自经取代或未经取代的甲基、经取代或未经取代的乙基、经取代或未经取代的正丙基、经取代或未经取代的异丙基、经取代或未经取代的正丁基、经取代或未经取代的异丁基、经取代或未经取代的仲丁基、经取代或未经取代的叔丁基。最佳的 R^c 是甲基。更佳的 R_4 选自 CH_2OH 和 CH_2NH_2 。更佳地, R_4 可以是- CH_2NH_2 。最佳的 R_4 是- CH_2OH ;

[0395] 且 R_1 ; R_2 ; 和 R^a 如上所定义。

[0396] 进一步较佳的化合物包括通式I、IA、IB、IC、IE、IF、IG、Ia、IAa、IBa、ICa、IEa、IFa、

IGa、Ib、IAb、IBb、ICb、IEb、IFb和IGb的化合物,其中:

[0397] X是-NH-;

[0398] R_1 是-OH;

[0399] 对于式I、IA、IB、IC、IE、IF、Ia、IAa、IBa、ICa、IEa、IFa、Ib、IAb、IBb、ICb、IEb或IFb的化合物, R_2 是-C(=O) R^a 基团;且对于式IG、IGa或IGb的化合物, R_2 是酰基;其中 R^a 是经取代或未经取代的 C_1 - C_6 烷基。特别较佳的 R^a 选自经取代或未经取代的甲基、经取代或未经取代的乙基、经取代或未经取代的正丙基、经取代或未经取代的异丙基、经取代或未经取代的正丁基、经取代或未经取代的异丁基、经取代或未经取代的仲丁基、经取代或未经取代的叔丁基。最佳的 R_2 是酰基;

[0400] 对于式I、IC、IE、IF、IG、Ia、ICa、IEa、IFa、IGa、Ib、ICb、IEb、IFb或IGb的化合物, R_3 为氢或-OR^b基团;对于式IA、IAa或IAb的化合物, R^3 是氢;以及对于式IB、IBa或IBb化合物, R_3 是-OR^b基团;其中 R^b 是经取代或未经取代的 C_1 - C_6 烷基。特别较佳的 R^b 选自经取代或未经取代的甲基、经取代或未经取代的乙基、经取代或未经取代的正丙基、经取代或未经取代的异丙基、经取代或未经取代的正丁基、经取代或未经取代的异丁基、经取代或未经取代的仲丁基和经取代或未经取代的叔丁基。更佳的 R_3 是氢和甲氧基,且氢是最佳的 R_3 基团;

[0401] 且 R_4 、 R^c 和Prot^{NH}如上定义。

[0402] 进一步较佳的化合物包括通式I、IA、IB、IC、IE、IF、IG、Ia、IAa、IBa、ICa、IEa、IFa、IGa、Ib、IAb、IBb、ICb、IEb、IFb和IGb的化合物,其中:

[0403] X是-NH-;

[0404] R_1 是-OH;

[0405] 对于式I、IA、IB、IC、IE、IF、Ia、IAa、IBa、ICa、IEa、IFa、Ib、IAb、IBb、ICb、IEb或IFb的化合物, R_2 是-C(=O) R^a 基团;且对于式IG、IGa或IGb的化合物, R_2 是乙酰基;其中 R^a 是经取代或未经取代的 C_1 - C_6 烷基。特别较佳的 R^a 选自经取代或未经取代的甲基、经取代或未经取代的乙基、经取代或未经取代的正丙基、经取代或未经取代的异丙基、经取代或未经取代的正丁基、经取代或未经取代的异丁基、经取代或未经取代的仲丁基、经取代或未经取代的叔丁基。最佳的 R_2 是乙酰基;

[0406] 对于式I、IA、IB、IC、IF、IG、Ia、IAa、IBa、Ca、IFa、IGa、Ib、IAb、IBb、ICb、IFb或IGb的化合物, R_4 选自-CH₂OH、-CH₂OC(=O) R^c 、-CH₂NH₂和-CH₂NHProt^{NH};对于式IE、IEa或IEb的化合物, R_4 选自-CH₂NH₂和-CH₂NHProt^{NH};其中 R^c 是经取代或未经取代的 C_1 - C_6 烷基。特别较佳的 R^c 选自经取代或未经取代的甲基、经取代或未经取代的乙基、经取代或未经取代的正丙基、经取代或未经取代的异丙基、经取代或未经取代的正丁基、经取代或未经取代的异丁基、经取代或未经取代的仲丁基、经取代或未经取代的叔丁基。最佳的 R^c 是甲基。更佳的 R_4 选自CH₂OH和CH₂NH₂。更佳地, R_4 可以是-CH₂NH₂。最佳的 R_4 是-CH₂OH;

[0407] 且 R_3 和 R^b 如上所定义。

[0408] 进一步较佳的化合物包括通式I、IA、IB、IC、IE、IF、IG、Ia、IAa、IBa、ICa、IEa、IFa、IGa、Ib、IAb、IBb、ICb、IEb、IFb和IGb的化合物,其中:

[0409] X是-NH-;

[0410] 对于式I、IA、IB、IC、IE、IF、Ia、IAa、IBa、ICa、IEa、IFa、Ib、IAb、IBb、ICb、IEb或IFb的化合物, R_2 是-C(=O) R^a 基团;且对于式IG、IGa或IGb的化合物, R_2 是酰基;其中 R^a 是经取代

或未经取代的C₁-C₆烷基。特别较佳的R^a选自经取代或未经取代的甲基、经取代或未经取代的乙基、经取代或未经取代的正丙基、经取代或未经取代的异丙基、经取代或未经取代的正丁基、经取代或未经取代的异丁基、经取代或未经取代的仲丁基、经取代或未经取代的叔丁基。最佳的R₂是乙酰基；

[0411] 对于式I、IC、IE、IF、IG、Ia、ICa、IEa、IFa、IGa、Ib、ICb、IEb、IFb或IGb的化合物，R₃为氢或-OR^b基团；对于式IA、IAa或IAb的化合物，R₃是氢；以及对于式IB、IBa或IBb化合物，R₃是-OR^b基团；其中R^b是经取代或未经取代的C₁-C₆烷基。特别较佳的R^b选自经取代或未经取代的甲基、经取代或未经取代的乙基、经取代或未经取代的正丙基、经取代或未经取代的异丙基、经取代或未经取代的正丁基、经取代或未经取代的异丁基、经取代或未经取代的仲丁基和经取代或未经取代的叔丁基。更佳的R₃是氢和甲氧基，且氢是最佳的R₃基团；

[0412] 对于式I、IA、IB、IC、IF、IG、Ia、IAa、IBa、Ca、IFa、IGa、Ib、IAb、IBb、ICb、IFb或IGb的化合物，R₄选自-CH₂OH、-CH₂OC(=O)R^c、-CH₂NH₂和-CH₂NHProt^{NH}；对于式IE、IEa或IEb的化合物，R₄选自-CH₂NH₂和-CH₂NHProt^{NH}；其中R^c是经取代或未经取代的C₁-C₆烷基。特别较佳的R^c选自经取代或未经取代的甲基、经取代或未经取代的乙基、经取代或未经取代的正丙基、经取代或未经取代的异丙基、经取代或未经取代的正丁基、经取代或未经取代的异丁基、经取代或未经取代的仲丁基、经取代或未经取代的叔丁基。最佳的R^c是甲基。更佳的R₄选自CH₂OH和CH₂NH₂。更佳地，R₄可以是-CH₂NH₂。最佳的R₄是-CH₂OH；

[0413] 且R₁如上所定义。

[0414] 进一步较佳的化合物包括通式I、IA、IB、IC、IE、IF、IG、Ia、IAa、IBa、ICa、IEa、IFa、IGa、Ib、IAb、IBb、ICb、IEb、IFb和IGb的化合物，其中：

[0415] X是-NH-；

[0416] R₁是-OH；

[0417] 对于式I、IA、IB、IC、IE、IF、Ia、IAa、IBa、ICa、IEa、IFa、Ib、IAb、IBb、ICb、IEb或IFb的化合物，R₂是-C(=O)R^a基团；且对于式IG、IGa或IGb的化合物，R₂是乙酰基；其中R^a是经取代或未经取代的C₁-C₆烷基。特别较佳的R^a选自经取代或未经取代的甲基、经取代或未经取代的乙基、经取代或未经取代的正丙基、经取代或未经取代的异丙基、经取代或未经取代的正丁基、经取代或未经取代的异丁基、经取代或未经取代的仲丁基、经取代或未经取代的叔丁基。最佳的R₂是乙酰基；

[0418] 对于式I、IC、IE、IF、IG、Ia、ICa、IEa、IFa、IGa、Ib、ICb、IEb、IFb或IGb的化合物，R₃为氢或-OR^b基团；对于式IA、IAa或IAb的化合物，R₃是氢；以及对于式IB、IBa或IBb化合物，R₃是-OR^b基团；其中R^b是经取代或未经取代的C₁-C₆烷基。特别较佳的R^b选自经取代或未经取代的甲基、经取代或未经取代的乙基、经取代或未经取代的正丙基、经取代或未经取代的异丙基、经取代或未经取代的正丁基、经取代或未经取代的异丁基、经取代或未经取代的仲丁基和经取代或未经取代的叔丁基。更佳的R₃是氢和甲氧基，且氢是最佳的R₃基团；

[0419] 对于式I、IA、IB、IC、IF、IG、Ia、IAa、IBa、Ca、IFa、IGa、Ib、IAb、IBb、ICb、IFb或IGb的化合物，R₄选自-CH₂OH、-CH₂OC(=O)R^c、-CH₂NH₂和-CH₂NHProt^{NH}；对于式IE、IEa或IEb的化合物，R₄选自-CH₂NH₂和-CH₂NHProt^{NH}；其中R^c是经取代或未经取代的C₁-C₆烷基。特别较佳的R^c选自经取代或未经取代的甲基、经取代或未经取代的乙基、经取代或未经取代的正丙基、经取代或未经取代的异丙基、经取代或未经取代的正丁基、经取代或未经取代的异丁基、经

取代或未经取代的仲丁基、经取代或未经取代的叔丁基。最佳的 R^c 是甲基。更佳的 R_4 选自 CH_2OH 和 CH_2NH_2 。更佳地, R_4 可以是 $-CH_2NH_2$ 。最佳的 R_4 是 $-CH_2OH$ 。

[0420] 进一步较佳的化合物包括通式I、IA、IB、ID、IE、IF、IG、Ia、IAa、IBa、IDa、IEa、IFa、IGa、Ib、IAb、IBb、IDb、IEb、IFb和IGb的化合物,其中:

[0421] X是-O-;

[0422] R_1 是-OH;

[0423] 且 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R^a 、 R^b 、 R^c 和 $Prot^{NH}$ 如上定义。

[0424] 进一步较佳的化合物包括通式I、IA、IB、ID、IE、IF、IG、Ia、IAa、IBa、IDa、IEa、IFa、IGa、Ib、IAb、IBb、IDb、IEb、IFb和IGb的化合物,其中:

[0425] X是-O-;

[0426] 对于式I、IA、IB、ID、IE、IF、Ia、IAa、IBa、IDa、IEa、IFa、Ib、IAb、IBb、IDb、IEb或IFb的化合物, R_2 是 $-C(=O)R^a$ 基团;且对于式IG、IGa或IGb的化合物, R_2 是乙酰基;其中 R^a 是经取代或未经取代的 C_1-C_6 烷基。特别较佳的 R^a 选自经取代或未经取代的甲基、经取代或未经取代的乙基、经取代或未经取代的正丙基、经取代或未经取代的异丙基、经取代或未经取代的正丁基、经取代或未经取代的异丁基、经取代或未经取代的仲丁基、经取代或未经取代的叔丁基。最佳的 R_2 是乙酰基;

[0427] 且 R_1 、 R_3 、 R_4 、 R^b 、 R^c 和 $Prot^{NH}$ 如上定义。

[0428] 进一步较佳的化合物包括通式I、IA、IB、ID、IE、IF、IG、Ia、IAa、IBa、IDa、IEa、IFa、IGa、Ib、IAb、IBb、IDb、IEb、IFb和IGb的化合物,其中:

[0429] X是-O-;

[0430] 对于式I、ID、IE、IF、IG、Ia、IDa、IEa、IFa、IGa、Ib、IDb、IEb、IFb或IGb的化合物, R_3 为氢或 $-OR^b$ 基团;对于式IA、IAa或IAb的化合物, R_3 是氢;以及对于式IB、IBa或IBb化合物, R_3 是 $-OR^b$ 基团;其中 R^b 是经取代或未经取代的 C_1-C_6 烷基。特别较佳的 R^b 选自经取代或未经取代的甲基、经取代或未经取代的乙基、经取代或未经取代的正丙基、经取代或未经取代的异丙基、经取代或未经取代的正丁基、经取代或未经取代的异丁基、经取代或未经取代的仲丁基和经取代或未经取代的叔丁基。更佳的 R_3 是氢和甲氧基,且氢是最佳的 R_3 基团;

[0431] 且 R_1 、 R_2 、 R_4 、 R^a 、 R^c 和 $Prot^{NH}$ 如上定义。

[0432] 进一步较佳的化合物包括通式I、IA、IB、ID、IE、IF、IG、Ia、IAa、IBa、IDa、IEa、IFa、IGa、Ib、IAb、IBb、IDb、IEb、IFb和IGb的化合物,其中:

[0433] X是-O-;

[0434] 对于式I、IA、IB、ID、IF、IG、Ia、IAa、IBa、IDa、IFa、IGa、Ib、IAb、IBb、IDb、IFb或IGb的化合物, R_4 选自 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OC(=O)R^c$ 、 $-CH_2NH_2$ 和 $-CH_2NHProt^{NH}$;对于式IE、IEa或IEb的化合物, R_4 选自 $-CH_2NH_2$ 和 $-CH_2NHProt^{NH}$;其中 R^c 是经取代或未经取代的 C_1-C_6 烷基。特别较佳的 R^c 选自经取代或未经取代的甲基、经取代或未经取代的乙基、经取代或未经取代的正丙基、经取代或未经取代的异丙基、经取代或未经取代的正丁基、经取代或未经取代的异丁基、经取代或未经取代的仲丁基、经取代或未经取代的叔丁基。最佳的 R^c 是甲基。更佳的 R_4 选自 CH_2OH 和 CH_2NH_2 。更佳地, R_4 可以是 $-CH_2NH_2$ 。最佳的 R_4 是 $-CH_2OH$;

[0435] 且 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R^a 和 R^b 如上定义。

[0436] 进一步较佳的化合物包括通式I、IA、IB、ID、IE、IF、IG、Ia、IAa、IBa、IDa、IEa、IFa、

IGa、Ib、IAb、IBb、IDb、IEb、IFb和IGb的化合物,其中:

[0437] X是-O-;

[0438] R_1 是-OH;

[0439] 对于式I、IA、IB、ID、IE、IF、Ia、IAa、IBa、IDa、IEa、IFa、Ib、IAb、IBb、IDb、IEb或IFb的化合物, R_2 是-C(=O) R^a 基团;且对于式IG、IGa或IGb的化合物, R_2 是乙酰基;其中 R^a 是经取代或未经取代的 C_1 - C_6 烷基。特别较佳的 R^a 选自经取代或未经取代的甲基、经取代或未经取代的乙基、经取代或未经取代的正丙基、经取代或未经取代的异丙基、经取代或未经取代的正丁基、经取代或未经取代的异丁基、经取代或未经取代的仲丁基、经取代或未经取代的叔丁基。最佳的 R_2 是乙酰基;

[0440] 且 R_3 、 R_4 、 R^b 、 R^c 和Prot^{NH}如上定义。

[0441] 进一步较佳的化合物包括通式I、IA、IB、ID、IE、IF、IG、Ia、IAa、IBa、IDa、IEa、IFa、IGa、Ib、IAb、IBb、IDb、IEb、IFb和IGb的化合物,其中:

[0442] X是-O-;

[0443] R_1 是-OH;

[0444] 对于式I、ID、IE、IF、IG、Ia、IDa、IEa、IFa、IGa、Ib、IDb、IEb、IFb或IGb的化合物, R_3 为氢或-OR^b基团;对于式IA、IAa或IAb的化合物, R_3 是氢;以及对于式IB、IBa或IBb化合物, R_3 是-OR^b基团;其中 R^b 是经取代或未经取代的 C_1 - C_6 烷基。特别较佳的 R^b 选自经取代或未经取代的甲基、经取代或未经取代的乙基、经取代或未经取代的正丙基、经取代或未经取代的异丙基、经取代或未经取代的正丁基、经取代或未经取代的异丁基、经取代或未经取代的仲丁基和经取代或未经取代的叔丁基。更佳的 R_3 是氢和甲氧基,且氢是最佳的 R_3 基团;

[0445] 且 R_2 、 R_4 、 R^a 、 R^c 和Prot^{NH}如上定义。

[0446] 进一步较佳的化合物包括通式I、IA、IB、ID、IE、IF、IG、Ia、IAa、IBa、IDa、IEa、IFa、IGa、Ib、IAb、IBb、IDb、IEb、IFb和IGb的化合物,其中:

[0447] X是-O-;

[0448] R_1 是-OH;

[0449] 对于式I、IA、IB、ID、IF、IG、Ia、IAa、IBa、IDa、IFa、IGa、Ib、IAb、IBb、IDb、IFb或IGb的化合物, R_4 选自-CH₂OH、-CH₂OC(=O) R^c 、-CH₂NH₂和-CH₂NHProt^{NH};对于式IE、IEa或IEb的化合物, R_4 选自-CH₂NH₂和-CH₂NHProt^{NH};其中 R^c 是经取代或未经取代的 C_1 - C_6 烷基。特别较佳的 R^c 选自经取代或未经取代的甲基、经取代或未经取代的乙基、经取代或未经取代的正丙基、经取代或未经取代的异丙基、经取代或未经取代的正丁基、经取代或未经取代的异丁基、经取代或未经取代的仲丁基、经取代或未经取代的叔丁基。最佳的 R^c 是甲基。更佳的 R_4 选自CH₂OH和CH₂NH₂。更佳地, R_4 可以是-CH₂NH₂。最佳的 R_4 是-CH₂OH;

[0450] 且 R_2 、 R_3 、 R^a 和 R^b 如上定义。

[0451] 进一步较佳的化合物包括通式I、IA、IB、ID、IE、IF、IG、Ia、IAa、IBa、IDa、IEa、IFa、IGa、Ib、IAb、IBb、IDb、IEb、IFb和IGb的化合物,其中:

[0452] X是-O-;

[0453] 对于式I、IA、IB、ID、IE、IF、Ia、IAa、IBa、IDa、IEa、IFa、Ib、IAb、IBb、IDb、IEb或IFb的化合物, R_2 是-C(=O) R^a 基团;且对于式IG、IGa或IGb的化合物, R_2 是乙酰基;其中 R^a 是经取代或未经取代的 C_1 - C_6 烷基。特别较佳的 R^a 选自经取代或未经取代的甲基、经取代或未经取

代的乙基、经取代或未经取代的正丙基、经取代或未经取代的异丙基、经取代或未经取代的正丁基、经取代或未经取代的异丁基、经取代或未经取代的仲丁基、经取代或未经取代的叔丁基。最佳的 R_2 是乙酰基；

[0454] 对于式I、ID、IE、IF、IG、Ia、IDa、IEa、IFa、IGa、Ib、IDb、IEb、IFb或IGb的化合物， R_3 为氢或 $-OR^b$ 基团；对于式IA、IAa或IAb的化合物， R_3 是氢；以及对于式IB、IBa或IBb化合物， R_3 是 $-OR^b$ 基团；其中 R^b 是经取代或未经取代的 C_1-C_6 烷基。特别较佳的 R^b 选自经取代或未经取代的甲基、经取代或未经取代的乙基、经取代或未经取代的正丙基、经取代或未经取代的异丙基、经取代或未经取代的正丁基、经取代或未经取代的异丁基、经取代或未经取代的仲丁基和经取代或未经取代的叔丁基。更佳的 R_3 是氢和甲氧基，且氢是最佳的 R_3 基团；

[0455] 且 R_1 、 R_4 、 R^c 和 $Prot^{NH}$ 如上定义。

[0456] 进一步较佳的化合物包括通式I、IA、IB、ID、IE、IF、IG、Ia、IAa、IBa、IDa、IEa、IFa、IGa、Ib、IAb、IBb、IDb、IEb、IFb和IGb的化合物，其中：

[0457] X是 $-O-$ ；

[0458] 对于式I、IA、IB、ID、IE、IF、Ia、IAa、IBa、IDa、IEa、IFa、Ib、IAb、IBb、IDb、IEb或IFb的化合物， R_2 是 $-C(=O)R^a$ 基团；且对于式IG、IGa或IGb的化合物， R_2 是乙酰基；其中 R^a 是经取代或未经取代的 C_1-C_6 烷基。特别较佳的 R^a 选自经取代或未经取代的甲基、经取代或未经取代的乙基、经取代或未经取代的正丙基、经取代或未经取代的异丙基、经取代或未经取代的正丁基、经取代或未经取代的异丁基、经取代或未经取代的仲丁基、经取代或未经取代的叔丁基。最佳的 R_2 是乙酰基；

[0459] 对于式I、IA、IB、ID、IF、IG、Ia、IAa、IBa、IDa、IFa、IGa、Ib、IAb、IBb、IDb、IFb或IGb的化合物， R_4 选自 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OC(=O)R^c$ 、 $-CH_2NH_2$ 和 $-CH_2NHProt^{NH}$ ；对于式IE、IEa或IEb的化合物， R_4 选自 $-CH_2NH_2$ 和 $-CH_2NHProt^{NH}$ ；其中 R^c 是经取代或未经取代的 C_1-C_6 烷基。特别较佳的 R^c 选自经取代或未经取代的甲基、经取代或未经取代的乙基、经取代或未经取代的正丙基、经取代或未经取代的异丙基、经取代或未经取代的正丁基、经取代或未经取代的异丁基、经取代或未经取代的仲丁基、经取代或未经取代的叔丁基。最佳的 R^c 是甲基。更佳的 R_4 选自 CH_2OH 和 CH_2NH_2 。更佳地， R_4 可以是 $-CH_2NH_2$ 。最佳的 R_4 是 $-CH_2OH$ ；

[0460] 且 R_1 、 R_3 、 R^b 如上定义。

[0461] 进一步较佳的化合物包括通式I、IA、IB、ID、IE、IF、IG、Ia、IAa、IBa、IDa、IEa、IFa、IGa、Ib、IAb、IBb、IDb、IEb、IFb和IGb的化合物，其中：

[0462] X是 $-O-$ ；

[0463] 对于式I、ID、IE、IF、IG、Ia、IDa、IEa、IFa、IGa、Ib、IDb、IEb、IFb或IGb的化合物， R_3 为氢或 $-OR^b$ 基团；对于式IA、IAa或IAb的化合物， R_3 是氢；以及对于式IB、IBa或IBb化合物， R_3 是 $-OR^b$ 基团；其中 R^b 是经取代或未经取代的 C_1-C_6 烷基。特别较佳的 R^b 选自经取代或未经取代的甲基、经取代或未经取代的乙基、经取代或未经取代的正丙基、经取代或未经取代的异丙基、经取代或未经取代的正丁基、经取代或未经取代的异丁基、经取代或未经取代的仲丁基和经取代或未经取代的叔丁基。更佳的 R_3 是氢和甲氧基，且氢是最佳的 R_3 基团；

[0464] 对于式I、IA、IB、ID、IF、IG、Ia、IAa、IBa、IDa、IFa、IGa、Ib、IAb、IBb、IDb、IFb或IGb的化合物， R_4 选自 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OC(=O)R^c$ 、 $-CH_2NH_2$ 和 $-CH_2NHProt^{NH}$ ；对于式IE、IEa或IEb的化合物， R_4 选自 $-CH_2NH_2$ 和 $-CH_2NHProt^{NH}$ ；其中 R^c 是经取代或未经取代的 C_1-C_6 烷基。特别较佳的

R^c 选自经取代或未经取代的甲基、经取代或未经取代的乙基、经取代或未经取代的正丙基、经取代或未经取代的异丙基、经取代或未经取代的正丁基、经取代或未经取代的异丁基、经取代或未经取代的仲丁基、经取代或未经取代的叔丁基。最佳的 R^c 是甲基。更佳的 R_4 选自 CH_2OH 和 CH_2NH_2 。更佳地, R_4 可以是 $-CH_2NH_2$ 。最佳的 R_4 是 $-CH_2OH$;

[0465] 且 R_1 、 R_2 、 R^a 如上定义。

[0466] 进一步较佳的化合物包括通式I、IA、IB、ID、IE、IF、IG、Ia、IAa、IBa、IDa、IEa、IFa、IGa、Ib、IAb、IBb、IDb、IEb、IFb和IGb的化合物,其中:

[0467] X是 $-O-$;

[0468] R_1 是 $-OH$;

[0469] 对于式I、IA、IB、ID、IE、IF、Ia、IAa、IBa、IDa、IEa、IFa、Ib、IAb、IBb、IDb、IEb或IFb的化合物, R_2 是 $-C(=O)R^a$ 基团;且对于式IG、IGa或IGb的化合物, R_2 是乙酰基;其中 R^a 是经取代或未经取代的 C_1-C_6 烷基。特别较佳的 R^a 选自经取代或未经取代的甲基、经取代或未经取代的乙基、经取代或未经取代的正丙基、经取代或未经取代的异丙基、经取代或未经取代的正丁基、经取代或未经取代的异丁基、经取代或未经取代的仲丁基、经取代或未经取代的叔丁基。最佳的 R_2 是乙酰基;

[0470] 对于式I、ID、IE、IF、IG、Ia、IDa、IEa、IFa、IGa、Ib、IDb、IEb、IFb或IGb的化合物, R_3 为氢或 $-OR^b$ 基团;对于式IA、IAa或IAb的化合物, R_3 是氢;以及对于式IB、IBa或IBb化合物, R_3 是 $-OR^b$ 基团;其中 R^b 是经取代或未经取代的 C_1-C_6 烷基。特别较佳的 R^b 选自经取代或未经取代的甲基、经取代或未经取代的乙基、经取代或未经取代的正丙基、经取代或未经取代的异丙基、经取代或未经取代的正丁基、经取代或未经取代的异丁基、经取代或未经取代的仲丁基和经取代或未经取代的叔丁基。更佳的 R_3 是氢和甲氧基,且氢是最佳的 R_3 基团;

[0471] 且 R_4 、 R^c 和 $Prot^{NH}$ 如上定义。

[0472] 进一步较佳的化合物包括通式I、IA、IB、ID、IE、IF、IG、Ia、IAa、IBa、IDa、IEa、IFa、IGa、Ib、IAb、IBb、IDb、IEb、IFb和IGb的化合物,其中:

[0473] X是 $-O-$;

[0474] R_1 是 $-OH$;

[0475] 对于式I、IA、IB、ID、IE、IF、Ia、IAa、IBa、IDa、IEa、IFa、Ib、IAb、IBb、IDb、IEb或IFb的化合物, R_2 是 $-C(=O)R^a$ 基团;且对于式IG、IGa或IGb的化合物, R_2 是乙酰基;其中 R^a 是经取代或未经取代的 C_1-C_6 烷基。特别较佳的 R^a 选自经取代或未经取代的甲基、经取代或未经取代的乙基、经取代或未经取代的正丙基、经取代或未经取代的异丙基、经取代或未经取代的正丁基、经取代或未经取代的异丁基、经取代或未经取代的仲丁基、经取代或未经取代的叔丁基。最佳的 R_2 是乙酰基;

[0476] 对于式I、IA、IB、ID、IF、IG、Ia、IAa、IBa、IDa、IFa、IGa、Ib、IAb、IBb、IDb、IFb或IGb的化合物, R_4 选自 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OC(=O)R^c$ 、 $-CH_2NH_2$ 和 $-CH_2NHProt^{NH}$;对于式IE、IEa或IEb的化合物, R_4 选自 $-CH_2NH_2$ 和 $-CH_2NHProt^{NH}$;其中 R^c 是经取代或未经取代的 C_1-C_6 烷基。特别较佳的 R^c 选自经取代或未经取代的甲基、经取代或未经取代的乙基、经取代或未经取代的正丙基、经取代或未经取代的异丙基、经取代或未经取代的正丁基、经取代或未经取代的异丁基、经取代或未经取代的仲丁基、经取代或未经取代的叔丁基。最佳的 R^c 是甲基。更佳的 R_4 选自 CH_2OH 和 CH_2NH_2 。更佳地, R_4 可以是 $-CH_2NH_2$ 。最佳的 R_4 是 $-CH_2OH$;

[0477] 且 R_3 和 R^b 如上定义。

[0478] 进一步较佳的化合物包括通式I、IA、IB、ID、IE、IF、IG、Ia、IAa、IBa、IDa、IEa、IFa、IGa、Ib、IAb、IBb、IDb、IEb、IFb和IGb的化合物,其中:

[0479] X是-O-;

[0480] 对于式I、IA、IB、ID、IE、IF、Ia、IAa、IBa、IDa、IEa、IFa、Ib、IAb、IBb、IDb、IEb或IFb的化合物, R_2 是-C(=O) R^a 基团;且对于式IG、IGa或IGb的化合物, R_2 是乙酰基;其中 R^a 是经取代或未经取代的 C_1 - C_6 烷基。特别较佳的 R^a 选自经取代或未经取代的甲基、经取代或未经取代的乙基、经取代或未经取代的正丙基、经取代或未经取代的异丙基、经取代或未经取代的正丁基、经取代或未经取代的异丁基、经取代或未经取代的仲丁基、经取代或未经取代的叔丁基。最佳的 R_2 是乙酰基;

[0481] 对于式I、ID、IE、IF、IG、Ia、IDa、IEa、IFa、IGa、Ib、IDb、IEb、IFb或IGb的化合物, R_3 为氢或-OR^b基团;对于式IA、IAa或IAb的化合物, R_3 是氢;以及对于式IB、IBa或IBb化合物, R_3 是-OR^b基团;其中 R^b 是经取代或未经取代的 C_1 - C_6 烷基。特别较佳的 R^b 选自经取代或未经取代的甲基、经取代或未经取代的乙基、经取代或未经取代的正丙基、经取代或未经取代的异丙基、经取代或未经取代的正丁基、经取代或未经取代的异丁基、经取代或未经取代的仲丁基和经取代或未经取代的叔丁基。更佳的 R_3 是氢和甲氧基,且氢是最佳的 R_3 基团;

[0482] 对于式I、IA、IB、ID、IF、IG、Ia、IAa、IBa、IDa、IFa、IGa、Ib、IAb、IBb、IDb、IFb或IGb的化合物, R_4 选自-CH₂OH、-CH₂OC(=O) R^c 、-CH₂NH₂和-CH₂NHProt^{NH};对于式IE、IEa或IEb的化合物, R_4 选自-CH₂NH₂和-CH₂NHProt^{NH};其中 R^c 是经取代或未经取代的 C_1 - C_6 烷基。特别较佳的 R^c 选自经取代或未经取代的甲基、经取代或未经取代的乙基、经取代或未经取代的正丙基、经取代或未经取代的异丙基、经取代或未经取代的正丁基、经取代或未经取代的异丁基、经取代或未经取代的仲丁基、经取代或未经取代的叔丁基。最佳的 R^c 是甲基。更佳的 R_4 选自CH₂OH和CH₂NH₂。更佳地, R_4 可以是-CH₂NH₂。最佳的 R_4 是-CH₂OH;

[0483] 且 R_1 如上定义。

[0484] 进一步较佳的化合物包括通式I、IA、IB、ID、IE、IF、IG、Ia、IAa、IBa、IDa、IEa、IFa、IGa、Ib、IAb、IBb、IDb、IEb、IFb和IGb的化合物,其中:

[0485] X是-O-;

[0486] R_1 是-OH;

[0487] 对于式I、IA、IB、ID、IE、IF、Ia、IAa、IBa、IDa、IEa、IFa、Ib、IAb、IBb、IDb、IEb或IFb的化合物, R_2 是-C(=O) R^a 基团;且对于式IG、IGa或IGb的化合物, R_2 是乙酰基;其中 R^a 是经取代或未经取代的 C_1 - C_6 烷基。特别较佳的 R^a 选自经取代或未经取代的甲基、经取代或未经取代的乙基、经取代或未经取代的正丙基、经取代或未经取代的异丙基、经取代或未经取代的正丁基、经取代或未经取代的异丁基、经取代或未经取代的仲丁基、经取代或未经取代的叔丁基。最佳的 R_2 是乙酰基;

[0488] 对于式I、ID、IE、IF、IG、Ia、IDa、IEa、IFa、IGa、Ib、IDb、IEb、IFb或IGb的化合物, R_3 为氢或-OR^b基团;对于式IA、IAa或IAb的化合物, R_3 是氢;以及对于式IB、IBa或IBb化合物, R_3 是-OR^b基团;其中 R^b 是经取代或未经取代的 C_1 - C_6 烷基。特别较佳的 R^b 选自经取代或未经取代的甲基、经取代或未经取代的乙基、经取代或未经取代的正丙基、经取代或未经取代的异丙基、经取代或未经取代的正丁基、经取代或未经取代的异丁基、经取代或未经取代的仲丁基

和经取代或未经取代的叔丁基。更佳的 R_3 是氢和甲氧基,且氢是最佳的 R_3 基团;

[0489] 对于式I、IA、IB、ID、IF、IG、Ia、IaA、IBa、IDa、IFa、IGa、Ib、IAb、IBb、IDb、IFb或IGb的化合物, R_4 选自 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{R}^c$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 和 $-\text{CH}_2\text{NHProt}^{\text{NH}}$;对于式IE、IEa或IEb的化合物, R_4 选自 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 和 $-\text{CH}_2\text{NHProt}^{\text{NH}}$;其中 R^c 是经取代或未经取代的 C_1 - C_6 烷基。特别较佳的 R^c 选自经取代或未经取代的甲基、经取代或未经取代的乙基、经取代或未经取代的正丙基、经取代或未经取代的异丙基、经取代或未经取代的正丁基、经取代或未经取代的异丁基、经取代或未经取代的仲丁基、经取代或未经取代的叔丁基。最佳的 R^c 是甲基。更佳的 R_4 选自 CH_2OH 和 CH_2NH_2 。更佳地, R_4 可以是 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 。最佳的 R_4 是 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 。

[0490] 进一步较佳的化合物包括通式Ic、IAc、IBc、IDc和IGc的化合物,其中:

[0491] R_1 是 $-\text{OH}$;

[0492] 且 R_2 、 R_3 、 R^a 和 R^b 如上定义。

[0493] 进一步较佳的化合物包括通式Ic、IAc、IBc、IDc、IFc和IGc的化合物,其中:

[0494] 对于式Ic、IAc、IBc、IDc或IFc的化合物, R_2 是 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 基团;且对于式IGc的化合物, R_2 是乙酰基;其中 R^a 是经取代或未经取代的 C_1 - C_6 烷基。特别较佳的 R^a 选自经取代或未经取代的甲基、经取代或未经取代的乙基、经取代或未经取代的正丙基、经取代或未经取代的异丙基、经取代或未经取代的正丁基、经取代或未经取代的异丁基、经取代或未经取代的仲丁基、经取代或未经取代的叔丁基。最佳的 R_2 是乙酰基;

[0495] 且 R_1 、 R_3 、 R^b 如上定义。

[0496] 进一步较佳的化合物包括通式Ic、IAc、IBc、IDc、IFc和IGc的化合物,其中:

[0497] 对于式Ic、IDc、IFc或IGc的化合物, R_3 为氢或 $-\text{OR}^b$ 基团;对于式IAc的化合物, R_3 是氢;以及对于式IBc化合物, R_3 是 $-\text{OR}^b$ 基团;其中 R^b 是经取代或未经取代的 C_1 - C_6 烷基。特别较佳的 R^b 选自经取代或未经取代的甲基、经取代或未经取代的乙基、经取代或未经取代的正丙基、经取代或未经取代的异丙基、经取代或未经取代的正丁基、经取代或未经取代的异丁基、经取代或未经取代的仲丁基和经取代或未经取代的叔丁基。更佳的 R_3 是氢和甲氧基,且氢是最佳的 R_3 基团;

[0498] 且 R_1 、 R_2 及 R^a 如上定义。

[0499] 进一步较佳的化合物包括通式Ic、IAc、IBc、IDc、IFc和IGc的化合物,其中:

[0500] R_1 是 $-\text{OH}$;

[0501] 对于式Ic、IAc、IBc、IDc或IFc化合物, R_2 是 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 基团;且对于式IGc的化合物, R_2 是乙酰基;其中 R^a 是经取代或未经取代的 C_1 - C_6 烷基。特别较佳的 R^a 选自经取代或未经取代的甲基、经取代或未经取代的乙基、经取代或未经取代的正丙基、经取代或未经取代的异丙基、经取代或未经取代的正丁基、经取代或未经取代的异丁基、经取代或未经取代的仲丁基、经取代或未经取代的叔丁基。最佳的 R_2 是乙酰基;

[0502] 且 R^3 和 R^b 如上定义。

[0503] 进一步较佳的化合物包括通式Ic、IAc、IBc、IDc、IFc和IGc的化合物,其中:

[0504] R_1 是 $-\text{OH}$;

[0505] 对于式Ic、IDc、IFc或IGc的化合物, R_3 为氢或 $-\text{OR}^b$ 基团;对于式IAc的化合物, R_3 是氢;以及对于式IBc化合物, R_3 是 $-\text{OR}^b$ 基团;其中 R^b 是经取代或未经取代的 C_1 - C_6 烷基。特别较佳的 R^b 选自经取代或未经取代的甲基、经取代或未经取代的乙基、经取代或未经取代的正

丙基、经取代或未经取代的异丙基、经取代或未经取代的正丁基、经取代或未经取代的异丁基、经取代或未经取代的仲丁基和经取代或未经取代的叔丁基。更佳的 R_3 是氢和甲氧基,且氢是最佳的 R_3 基团;

[0506] 且 R_2 和 R^a 如上定义。

[0507] 进一步较佳的化合物包括通式Ic、IAc、IBc、IDc、IFc和IGc的化合物,其中:

[0508] 对于式Ic、IAc、IBc、IDc或IFc化合物, R_2 是 $-C(=O)R^a$ 基团;且对于式IGc的化合物, R_2 是乙酰基;其中 R^a 是经取代或未经取代的 C_1-C_6 烷基。特别较佳的 R^a 选自经取代或未经取代的甲基、经取代或未经取代的乙基、经取代或未经取代的正丙基、经取代或未经取代的异丙基、经取代或未经取代的正丁基、经取代或未经取代的异丁基、经取代或未经取代的仲丁基、经取代或未经取代的叔丁基。最佳的 R_2 是乙酰基;

[0509] 对于式Ic、IDc、IFc或IGc的化合物, R_3 为氢或 $-OR^b$ 基团;对于式IAc的化合物, R_3 是氢;以及对于式IBc化合物, R_3 是 $-OR^b$ 基团;其中 R^b 是经取代或未经取代的 C_1-C_6 烷基。特别较佳的 R^b 选自经取代或未经取代的甲基、经取代或未经取代的乙基、经取代或未经取代的正丙基、经取代或未经取代的异丙基、经取代或未经取代的正丁基、经取代或未经取代的异丁基、经取代或未经取代的仲丁基和经取代或未经取代的叔丁基。更佳的 R_3 是氢和甲氧基,且氢是最佳的 R_3 基团;

[0510] 且 R_1 如上定义。

[0511] 进一步较佳的化合物包括通式Ic、IAc、IBc、IDc、IFc和IGc的化合物,其中:

[0512] R_1 是 $-OH$;

[0513] 对于式Ic、IAc、IBc、IDc或IFc化合物, R_2 是 $-C(=O)R^a$ 基团;且对于式IGc的化合物, R_2 是乙酰基;其中 R^a 是经取代或未经取代的 C_1-C_6 烷基。特别较佳的 R^a 选自经取代或未经取代的甲基、经取代或未经取代的乙基、经取代或未经取代的正丙基、经取代或未经取代的异丙基、经取代或未经取代的正丁基、经取代或未经取代的异丁基、经取代或未经取代的仲丁基、经取代或未经取代的叔丁基。最佳的 R_2 是乙酰基;

[0514] 对于式Ic、IDc、IFc或IGc的化合物, R_3 为氢或 $-OR^b$ 基团;对于式IAc的化合物, R_3 是氢;以及对于式IBc化合物, R_3 是 $-OR^b$ 基团;其中 R^b 是经取代或未经取代的 C_1-C_6 烷基。特别较佳的 R^b 选自经取代或未经取代的甲基、经取代或未经取代的乙基、经取代或未经取代的正丙基、经取代或未经取代的异丙基、经取代或未经取代的正丁基、经取代或未经取代的异丁基、经取代或未经取代的仲丁基和经取代或未经取代的叔丁基。更佳的 R_3 是氢和甲氧基,且氢是最佳的 R_3 基团。

[0515] 下面较佳的取代基(若可能的取代基允许)适用于式I、IA、IB、IC、ID、IE、IF、IG、Ia、IAa、IBa、ICa、IDa、IEa、IFa、IGa、Ib、IAb、IBb、ICb、IDb、IEb、IFb、IGb、Ic、IAc、IBc、IDc、IFc和IGc的化合物:

[0516] 在本发明的化合物中,特别较佳的 R_1 是 $-OH$ 。

[0517] 在本发明的化合物中,特别较佳的 R_2 是 $-C(=O)R^a$ 基团,其中 R^a 是经取代或未经取代的 C_1-C_6 烷基。特别较佳的 R^a 选自经取代或未经取代的甲基、经取代或未经取代的乙基、经取代或未经取代的正丙基、经取代或未经取代的异丙基、经取代或未经取代的正丁基、经取代或未经取代的异丁基、经取代或未经取代的仲丁基、经取代或未经取代的叔丁基。最佳的 R_2 是乙酰基。

[0518] 在本发明的化合物中,特别较佳的 R_3 是氢或 $-OR^b$ 基团,其中 R^b 是经取代或未经取代的 C_1-C_6 烷基。特别较佳的 R^b 选自经取代或未经取代的甲基、经取代或未经取代的乙基、经取代或未经取代的正丙基、经取代或未经取代的异丙基、经取代或未经取代的正丁基、经取代或未经取代的异丁基、经取代或未经取代的仲丁基和经取代或未经取代的叔丁基。更佳的 R_3 是氢和甲氧基,且氢是最佳的 R_3 基团。

[0519] 在本发明的化合物中,特别较佳的 R_4 选自 H 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OC(=O)R^c$ 、 $-CH_2NH_2$ 和 $-CH_2NHProt^{NH}$;其中 R^c 是经取代或未经取代的 C_1-C_6 烷基。特别较佳的 R^c 选自经取代或未经取代的甲基、经取代或未经取代的乙基、经取代或未经取代的正丙基、经取代或未经取代的异丙基、经取代或未经取代的正丁基、经取代或未经取代的异丁基、经取代或未经取代的仲丁基、经取代或未经取代的叔丁基。最佳的 R^c 是甲基。更佳的 R_4 选自 CH_2OH 和 CH_2NH_2 。更佳地, R_4 可以是 $-CH_2NH_2$ 。最佳的 R_4 是 $-CH_2OH$ 。

[0520] 在通式I、IA、IB、IC、ID、IE、IF、IG、Ia、IAa、IBa、ICa、IDa、IEa、IFa、IGa、Ib、IAb、IBb、ICb、IDb、IEb、IFb和IGb的化合物中,对于式I、IA、IB、IC、ID、IF、IG、Ia、IAa、IBa、ICa、IDa、IFa、IGa、Ib、IAb、IBb、ICb、IDb、IFb或IGb的化合物,特别较佳的 R_4 选自 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OC(=O)R^c$ 、 $-CH_2NH_2$ 和 $-CH_2NHProt^{NH}$;且对于式IE、IEa或IEb的化合物, R_4 选自 $-CH_2NH_2$ 和 $-CH_2NHProt^{NH}$;其中 R^c 是经取代或未经取代的 C_1-C_6 烷基。特别较佳的 R^c 选自经取代或未经取代的甲基、经取代或未经取代的乙基、经取代或未经取代的正丙基、经取代或未经取代的异丙基、经取代或未经取代的正丁基、经取代或未经取代的异丁基、经取代或未经取代的仲丁基、经取代或未经取代的叔丁基。最佳的 R^c 是甲基。更佳的 R_4 选自 CH_2OH 和 CH_2NH_2 。更佳地, R_4 可以是 $-CH_2NH_2$ 。最佳的 R_4 是 $-CH_2OH$ 。

[0521] 当 R_4 是 $-CH_2OH$ 或 $-CH_2OC(=O)R^c$ 时,式Ia、IAa、IBa、ICa、IDa、IFa、IGa为特别较佳的化合物,且当 R_4 是 $-CH_2NH_2$ 或 $-CH_2NHProt^{NH}$,式Ib、IAb、IBb、ICb、IDb、IEb、IFb、IGb为特别较佳的化合物。

[0522] 在本发明的化合物中,特别较佳X是 $-NH-$ 。

[0523] 可选择地,在本发明的化合物中,特别较佳X是 $-O-$ 。

[0524] 根据本发明的较佳化合物包括:

[0525] • 式I、IA、IB、IC、ID、IF、IG、Ia、IAa、IBa、ICa、IDa、IFa、IGa、Ib、IAb、IBb、ICb、IDb、IFb和IGb的化合物,其中:

[0526] R_4 选自 $-CH_2OH$ 和 $-CH_2OC(=O)R^c$;

[0527] 更佳的为式Ia、IAa、IBa、ICa、IDa、IFa和IGa的化合物和/或 R_4 是 $-CH_2OH$ 的化合物。

[0528] • 式I、IA、IB、IC、ID、IE、IF、IG、Ia、IAa、IBa、ICa、IDa、IEa、IFa、IGa、Ib、IAb、IBb、ICb、IDb、IEb、IFb和IGb的化合物,其中:

[0529] R_4 选自 $-CH_2NH_2$ 和 $-CH_2NHProt^{NH}$;及

[0530] $Prot^{NH}$ 是胺基保护基团。

[0531] 更佳的为式Ib、IAb、IBb、ICb、IDb、IEb、IFb和IGb的化合物和/或 R_4 是 $-CH_2NH_2$ 的化合物。

[0532] • 式Ic、IAc、IBc、IDc、IFc、IGc的化合物,其中

[0533] 对于式Ic、IAc、IBc、IDc或IFc化合物, R_2 是 $-C(=O)R^a$ 基团;对于式IGc化合物, R_2 是乙酰基;

[0534] 对于式Ic、IDc、IFc、IGc化合物, R_3 是氢或-OR^b基团;对于IAc化合物, R_3 是氢;对于式IBc化合物, R_3 是-OR^b基团;

[0535] R^a 选自氢和经取代的或未经取代的C₁-C₆烷基;及

[0536] R^b 是经取代的或未经取代的C₁-C₆烷基。

[0537] 根据本发明的特别较佳的化合物包括:

[0538] • 式I、IA、IB、IC、IF、IG、Ia、IAa、IBa、ICa、IFa、IGa、Ib、IAb、IBb、ICb、IFb和IGb的化合物,其中

[0539] X是-NH-;

[0540] R_4 选自-CH₂OH和-CH₂OC(=O)R^c;

[0541] 和

[0542] R^c 选自经取代或未经取代的C₁-C₁₂烷基、经取代或未经取代的C₂-C₁₂烯基以及经取代或未经取代的C₂-C₁₂炔基。

[0543] 更佳的为式Ia、IAa、IBa、ICa、IFa、IGa的化合物和/或其中 R_4 是-CH₂OH的化合物。

[0544] • 式I、IA、IB、ID、IF、IG、Ia、IAa、IBa、IDa、IFa、IGa、Ib、IAb、IBb、IDb、IFb和IGb的化合物,其中

[0545] X是-O-;

[0546] R_4 选自-CH₂OH和-CH₂OC(=O)R^c;

[0547] 且

[0548] R^c 选自经取代或未经取代的C₁-C₁₂烷基、经取代或未经取代的C₂-C₁₂烯基以及经取代或未经取代的C₂-C₁₂炔基。

[0549] 更佳的为式Ia、IAa、IBa、IDa、IFa、IGa的化合物和/或其中 R_4 是-CH₂OH的化合物。

[0550] • 式I、IA、IB、IC、IE、IF、IG、Ia、IAa、IBa、ICa、IEa、IFa、IGa、Ib、IAb、IBb、ICb、IEb、IFb和IGb的化合物,其中

[0551] X是-NH-;

[0552] R_4 选自-CH₂NH₂和-CH₂NHProt^{NH};

[0553] 且

[0554] Prot^{NH}是氨基保护基团。

[0555] 更佳的为式Ib、IAb、IBb、ICb、IEb、IFb、IGb的化合物和/或其中 R_4 是-CH₂NH₂的化合物。

[0556] • 式I、IA、IB、ID、IE、IF、IG、Ia、IAa、IBa、IDa、IEa、IFa、IGa、Ib、IAb、IBb、IDb、IEb、IFb和IGb的化合物,其中

[0557] X是-O-;

[0558] R_4 选自-CH₂NH₂和-CH₂NHProt^{NH};

[0559] 且

[0560] Prot^{NH}是氨基保护基团。

[0561] 更佳的为式Ib、IAb、IBb、IDb、IEb、IFb、IGb的化合物和/或其中 R_4 是-CH₂NH₂的化合物。

[0562] • 式I、IA、IB、IC、ID、IF、IG、Ia、IAa、IBa、ICa、IDa、IFa、IGa、Ib、IAb、IBb、ICb、IDb、IFb、IGb的化合物,其中

[0563] 对于式I、IA、IB、IC、ID、IF、Ia、IAa、IBa、ICa、IDa、IFa、Ib、IAb、IBb、ICb、IDb或IFb的化合物, R_2 是-C(=O) R^a 基团;且对于式IG、IGa或IGb, R_2 是乙酰基;

[0564] 对于式I、IC、ID、IF、IG、Ia、ICa、IDa、IFa、IGa、Ib、ICb、IDb、IFb或IGb的化合物, R_3 是氢或-OR^b基团;对于式IA、IAa或IAb的化合物, R_3 是氢;或对于式IB、IBa或IBb的化合物, R_3 是-OR^b基团;

[0565] R_4 选自-CH₂OH和-CH₂OC(=O) R^c ;

[0566] R^a 选自氢和经取代的或未经取代的C₁-C₆烷基;

[0567] R^b 是经取代的或未经取代的C₁-C₆烷基;以及

[0568] R^c 是经取代的或未经取代的C₁-C₆烷基。

[0569] 更佳的为式Ia、IAa、IBa、ICa、IDa、IFa、IGa的化合物和/或其中 R_4 是-CH₂OH的化合物。

[0570] • 式I、IA、IB、IC、ID、IE、IF、IG、Ia、IAa、IBa、ICa、IDa、IEa、IFa、IGa、Ib、IAb、IBb、ICb、IDb、IEb、IFb和IGb的化合物,其中

[0571] 对于式I、IA、IB、IC、ID、IF、Ia、IAa、IBa、ICa、IDa、IFa、Ib、IAb、IBb、ICb、IDb或IFb的化合物, R_2 是-C(=O) R^a 基团;且对于式IG、IGa或IGb, R_2 是乙酰基;

[0572] 对于式I、IC、ID、IE、IF、IG、Ia、ICa、IDa、IEa、IFa、IGa、Ib、ICb、IDb、IEb、IFb或IGb的化合物, R_3 是氢或-OR^b基团;对于式IA、IAa或IAb的化合物, R_3 是氢;或对于式IB、IBa或IBb的化合物, R_3 是-OR^b基团;

[0573] R_4 选自-CH₂NH₂和-CH₂NHProt^{NH};

[0574] R^a 选自氢和经取代的或未经取代的C₁-C₆烷基;

[0575] R^b 是经取代的或未经取代的C₁-C₆烷基;以及

[0576] Prot^{NH}是胺基保护基团。

[0577] 更佳的为式Ib、IAb、IBb、ICb、IDb、IEb、IFb、IGb的化合物和/或其中 R_4 是-CH₂NH₂的化合物。

[0578] • 式Ic、IAc、IBc、IDc、IFc、IGc的化合物,其中

[0579] 对于式Ic、IAc、IBc、IDc或IFc的化合物, R_2 是-C(=O) R^a 基团;且对于式IGc化合物, R_2 是乙酰基;

[0580] 对于式Ic、IDc、IFc、IGc的化合物, R_3 是氢或-OR^b基团;对于式IAc化合物, R_3 是氢;或对于式IBc化合物, R_3 是-OR^b基团;

[0581] R^a 是经取代的或未经取代的C₁-C₆烷基;以及

[0582] R^b 是经取代的或未经取代的C₁-C₆烷基。

[0583] 根据本发明的更佳的化合物包括:

[0584] • 式I、IA、IB、IC、IF、IG、Ia、IAa、IBa、ICa、IFa、IGa、Ib、IAb、IBb、ICb、IFb和IGb的化合物,其中

[0585] X是-NH-;

[0586] 对于式I、IA、IB、IC、IF、Ia、IAa、IBa、ICa、IFa、Ib、IAb、IBb、ICb或IFb的化合物, R_2 是-C(=O) R^a 基团;且对于式IG、IGa或IGb, R_2 是乙酰基;

[0587] 对于式I、IC、IF、IG、Ia、ICa、IFa、IGa、Ib、ICb、IFb或IGb的化合物, R_3 是氢或-OR^b基团;对于式IA、IAa或IAb的化合物, R_3 是氢;或对于式IB、IBa或IBb的化合物, R_3 是-OR^b基团;

- [0588] R_4 是 $-\text{CH}_2\text{OH}$;
- [0589] R^a 选自氢和经取代的或未经取代的 C_1 - C_6 烷基;以及
- [0590] R^b 是经取代的或未经取代的 C_1 - C_6 烷基。
- [0591] 更佳的为式Ia、IAa或IBa、ICa、IFa、IGa的化合物。
- [0592] • 式I、IA、IB、ID、IF、IG、Ia、IAa、IBa、IDa、IFa、IGa、Ib、IAb、IBb、IDb、IFb和IGb的化合物,其中
- [0593] X是 $-\text{O}-$;
- [0594] 对于式I、IA、IB、ID、IF、Ia、IAa、IBa、IDa、IFa、Ib、IAb、IBb、IDb或IFb的化合物, R_2 是 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 基团;且对于式IG、IGa或IGb, R_2 是乙酰基;
- [0595] 对于式I、ID、IF、IG、Ia、IDa、IFa、IGa、Ib、IDb、IFb或IGb的化合物, R_3 是氢或 $-\text{OR}^b$ 基团;对于式IA、IAa或IAb的化合物, R_3 是氢;或对于式IB、IBa或IBb的化合物, R_3 是 $-\text{OR}^b$ 基团;
- [0596] R_4 是 $-\text{CH}_2\text{OH}$;
- [0597] R^a 选自氢和经取代的或未经取代的 C_1 - C_6 烷基;以及 R^b 是经取代的或未经取代的 C_1 - C_6 烷基。
- [0598] 式Ia、IAa、IBa、IDa、IFa或IGa为特别更佳的化合物。
- [0599] • 式I、IA、IB、IC、IE、IF、IG、Ia、IAa、IBa、ICa、IEa、IFa、IGa、Ib、IAb、IBb、ICb、IEb、IFb和IGb的化合物,其中
- [0600] X是 $-\text{NH}-$;
- [0601] 对于式I、IA、IB、IC、IE、IF、Ia、IAa、IBa、ICa、IEa、IFa、Ib、IAb、IBb、ICb、IEb或IFb的化合物, R_2 是 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 基团;且对于式IG、IGa或IGb, R_2 是乙酰基;
- [0602] 对于式I、IC、IE、IF、IG、Ia、ICa、IEa、IFa、IGa、Ib、ICb、IEb、IFb或IGb的化合物, R_3 是氢或 $-\text{OR}^b$ 基团;对于式IA、IAa或IAb的化合物, R_3 是氢;或对于式IB、IBa或IBb的化合物, R_3 是 $-\text{OR}^b$ 基团;
- [0603] R_4 选自 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 和 $-\text{CH}_2\text{NHProt}^{\text{NH}}$;
- [0604] R^a 选自氢和经取代的或未经取代的 C_1 - C_6 烷基;
- [0605] R^b 是经取代的或未经取代的 C_1 - C_6 烷基;以及
- [0606] Prot^{NH} 是氨基保护基团。
- [0607] 更佳的为式Ib、IAb、IBb、ICb、IEb、IFb、IGb的化合物和/或其中 R_4 是 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 的化合物。
- [0608] • 式I、IA、IB、ID、IE、IF、IG、Ia、IAa、IBa、IDa、IEa、IFa、IGa、Ib、IAb、IBb、IDb、IEb、IFb和IGb的化合物,其中
- [0609] X是 $-\text{O}-$;
- [0610] 对于式I、IA、IB、ID、IE、IF、Ia、IAa、IBa、IDa、IEa、IFa、Ib、IAb、IBb、IDb、IEb或IFb的化合物, R_2 是 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 基团;且对于式IG、IGa或IGb, R_2 是乙酰基;
- [0611] 对于式I、ID、IE、IF、IG、Ia、IDa、IEa、IFa、IGa、Ib、IDb、IEb、IFb或IGb的化合物, R_3 是氢或 $-\text{OR}^b$ 基团;对于式IA、IAa或IAb的化合物, R_3 是氢;或对于式IB、IBa或IBb的化合物, R_3 是 $-\text{OR}^b$ 基团;
- [0612] R_4 选自 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 和 $-\text{CH}_2\text{NHProt}^{\text{NH}}$;
- [0613] R^a 选自氢和经取代的或未经取代的 C_1 - C_6 烷基;

[0614] R^b 是经取代的或未经取代的 C_1-C_6 烷基;以及

[0615] $Prot^{NH}$ 是胺基保护基团。

[0616] 更佳的为式Ib、IAb、IBb、IDb、IEb、IFb、IGb的化合物和/或其中 R_4 是 $-CH_2NH_2$ 的化合物。

[0617] • 式I、IA、IB、IC、ID、IF、IG、Ia、IAa、IBa、ICa、IDa、IFa、IGa、Ib、IAb、IBb、ICb、IDb、IFb和IGb的化合物,其中

[0618] 对于式I、IA、IB、IC、ID、IF、Ia、IAa、IBa、ICa、IDa、IFa、Ib、IAb、IBb、ICb、IDb或IFb的化合物, R_2 是 $-C(=O)R^a$ 基团;且对于式IG、IGa或IGb, R_2 是乙酰基;

[0619] 对于式I、IC、ID、IF、IG、Ia、ICa、IDa、IFa、IGa、Ib、ICb、IDb、IFb或IGb的化合物, R_3 是氢或 $-OR^b$ 基团;对于式IA、IAa或IAb的化合物, R_3 是氢;或对于式IB、IBa或IBb的化合物, R_3 是 $-OR^b$ 基团;

[0620] R_4 是 $-CH_2OH$;

[0621] R^a 是经取代的或未经取代的 C_1-C_6 烷基;以及

[0622] R^b 是经取代的或未经取代的 C_1-C_6 烷基。

[0623] 更佳的为式Ia、IAa、IBa、ICa、IDa、IFa或IGa的化合物。

[0624] • 式I、IA、IB、IC、ID、IE、IF、IG、Ia、IAa、IBa、ICa、IDa、IEa、IFa、IGa、Ib、IAb、IBb、ICb、IDb、IEb、IFb和IGb的化合物,其中

[0625] 对于式I、IA、IB、IC、ID、IE、IF、Ia、IAa、IBa、ICa、IDa、IEa、IFa、Ib、IAb、IBb、ICb、IDb、IEb或IFb的化合物, R_2 是 $-C(=O)R^a$ 基团;且对于式IG、IGa或IGb, R_2 是乙酰基;

[0626] 对于式I、IC、ID、IE、IF、IG、Ia、ICa、IDa、IEa、IFa、IGa、Ib、ICb、IDb、IEb、IFb或IGb的化合物, R_3 是氢或 $-OR^b$ 基团;对于式IA、IAa或IAb的化合物, R_3 是氢;或对于式IB、IBa或IBb的化合物, R_3 是 $-OR^b$ 基团;

[0627] R_4 选自 $-CH_2NH_2$ 和 $-CH_2NHProt^{NH}$;

[0628] R^a 是经取代的或未经取代的 C_1-C_6 烷基;

[0629] R^b 是经取代的或未经取代的 C_1-C_6 烷基;以及

[0630] $Prot^{NH}$ 是胺基保护基团。

[0631] 更佳的为式Ib、IAb、IBb、ICb、IDb、IEb、IFb、IGb的化合物和/或其中 R_4 是 $-CH_2NH_2$ 的化合物。

[0632] • 式I、IA、IB、IC、IF、IG、Ia、IAa、IBa、ICa、IFa、IGa、Ib、IAb、IBb、ICb、IFb和IGb的化合物,其中

[0633] X是 $-NH-$;

[0634] 对于式I、IA、IB、IC、IF、Ia、IAa、IBa、ICa、IFa、Ib、IAb、IBb、ICb或IFb的化合物, R_2 是 $-C(=O)R^a$ 基团;且对于式IG、IGa或IGb, R_2 是乙酰基;

[0635] 对于式I、IC、IF、IG、Ia、ICa、IFa、IGa、Ib、ICb、IFb或IGb的化合物, R_3 是氢或 $-OR^b$ 基团;对于式IA、IAa或IAb的化合物, R_3 是氢;或对于式IB、IBa或IBb的化合物, R_3 是 $-OR^b$ 基团;

[0636] R_4 是 $-CH_2OC(=O)R^c$;

[0637] R^a 选自氢和经取代的或未经取代的 C_1-C_6 烷基;

[0638] R^b 是经取代的或未经取代的 C_1-C_6 烷基;及

[0639] R^c 是经取代的或未经取代的 C_1-C_6 烷基。

- [0640] 更佳的为式Ia、IAa、IBa、ICa、IFa或IGa的化合物。
- [0641] • 式Ic、IAc、IBc、IDc、IFc和IGc的化合物,其中
- [0642] 对于式Ic、IAc、IBc、IDc或IFc的化合物, R_2 是 $-C(=O)R^a$ 基团;且对于式IGc, R_2 是乙酰基;
- [0643] 对于式Ic、IDc、IFc或IGc的化合物, R_3 是氢或甲氧基;对于式IAc化合物, R_3 是氢;或对于式IBc化合物, R_3 是甲氧基;且
- [0644] R^a 是经取代的或未经取代的 C_1-C_6 烷基。
- [0645] 根据本发明的特别较佳的化合物包括:
- [0646] • 式I、IA、IB、IC、IF、IG、Ia、IAa、IBa、ICa、IFa、IGa、Ib、IAb、IBb、ICb、IFb和IGb的化合物,其中
- [0647] X是 $-NH-$;
- [0648] 对于式I、IA、IB、IC、IF、Ia、IAa、IBa、ICa、IFa、Ib、IAb、IBb、ICb或IFb的化合物, R_2 是 $-C(=O)R^a$ 基团;且对于式IG、IGa或IGb, R_2 是乙酰基;
- [0649] 对于式I、IC、IF、IG、Ia、ICa、IFa、IGa、Ib、ICb、IFb或IGb的化合物, R_3 是氢或甲氧基;对于式IA、IAa或IAb的化合物, R_3 是氢;或对于式IB、IBa或IBb的化合物, R_3 是甲氧基;
- [0650] R_4 是 $-CH_2OH$;且
- [0651] R^a 是经取代的或未经取代的 C_1-C_6 烷基。
- [0652] 甚至更佳的为式Ia、IAa、IBa、ICa、IFa、IGa的化合物。
- [0653] • 式I、IA、IB、ID、IF、IG、Ia、IAa、IBa、IDa、IFa、IGa、Ib、IAb、IBb、IDb、IFb和IGb的化合物,其中
- [0654] X是 $-O-$;
- [0655] 对于式I、IA、IB、ID、IF、Ia、IAa、IBa、IDa、IFa、Ib、IAb、IBb、IDb或IFb的化合物, R_2 为 $-C(=O)R^a$;对于式IG、IGa或IGb的化合物, R_2 是乙酰基;
- [0656] 对于式I、ID、IF、IG、Ia、IDa、IFa、IGa、Ib、IDb、IFb或IGb的化合物, R_3 是氢或甲氧基;对于式IA、IAa或IAb的化合物, R_3 是氢;或对于式IB、IBa或IBb的化合物, R_3 是甲氧基;
- [0657] R_4 是 CH_2OH ;以及
- [0658] R^a 是经取代的或未经取代的 C_1-C_6 烷基。
- [0659] 甚至更佳的为式Ia、IAa、IBa、IDa、IEa、IFa、IGa的化合物。
- [0660] • 式I、IA、IB、IC、IE、IF、IG、Ia、IAa、IBa、ICa、IEa、IFa、IGa、Ib、IAb、IBb、ICb、IEb、IFb和IGb的化合物,其中
- [0661] X是 $-NH-$;
- [0662] 对于式I、IA、IB、IC、IE、IF、Ia、IAa、IBa、ICa、IEa、IFa、Ib、IAb、IBb、ICb、IEb或IFb的化合物, R_2 为 $-C(=O)R^a$;对于式IG、IGa或IGb的化合物, R_2 是乙酰基;
- [0663] 对于式I、IC、IE、IF、IG、Ia、ICa、IEa、IFa、IGa、Ib、ICb、IEb、IFb或IGb的化合物, R_3 是氢或甲氧基;对于式IA、IAa或IAb的化合物, R_3 是氢;或对于式IB、IBa或IBb的化合物, R_3 是甲氧基;
- [0664] R_4 选自 $-CH_2NH_2$ 和 $-CH_2NHProt^{NH}$;
- [0665] R^a 是经取代的或未经取代的 C_1-C_6 烷基;以及
- [0666] $Prot^{NH}$ 是胺基保护基团。

[0667] 甚至更佳的为式Ib、IAb、IBb、ICb、IEb、IFb、IGb的化合物和/或其中R₄是-CH₂NH₂是化合物。

[0668] • 式I、IA、IB、ID、IE、IF、IG、Ia、IAa、IBa、IDa、IEa、IFa、IGa、Ib、IAb、IBb、IDb、IEb、IFb和IGb的化合物,其中

[0669] X是-O-;

[0670] 对于式I、IA、IB、ID、IE、IF、Ia、IAa、IBa、IDa、IEa、IFa、Ib、IAb、IBb、IDb、IEb或IFb的化合物,R₂为-C(=O)R^a;对于式IG、IGa或IGb的化合物,R₂是乙酰基;

[0671] 对于式I、ID、IE、IF、IG、Ia、IDa、IEa、IFa、IGa、Ib、IDb、IEb、IFb或IGb的化合物,R₃是氢或甲氧基;对于式IA、IAa或IAb的化合物,R₃是氢;或对于式IB、IBa或IBb的化合物,R₃是甲氧基;

[0672] R₄选自-CH₂NH₂和-CH₂NHProt^{NH};

[0673] R^a是经取代的或未经取代的C₁-C₆烷基;以及

[0674] Prot^{NH}是胺基保护基团。

[0675] 甚至更佳的为式Ib、IAb、IBb、IDb、IEb、IFb、IGb的化合物和/或其中R₄是-CH₂NH₂是化合物。

[0676] • 式I、IA、IB、IC、ID、IF、IG、Ia、IAa、IBa、ICa、IDa、IFa、IGa、Ib、IAb、IBb、ICb、IDb、IFb和IGb的化合物,其中

[0677] 对于式I、IA、IB、IC、ID、IF、Ia、IAa、IBa、ICa、IDa、IFa、Ib、IAb、IBb、ICb、IDb或IFb的化合物,R₂为-C(=O)R^a;对于式IG、IGa或IGb的化合物,R₂是乙酰基;

[0678] 对于式I、IC、ID、IF、IG、Ia、ICa、IDa、IFa、IGa、Ib、ICb、IDb、IFb或IGb的化合物,R₃是氢或甲氧基;对于式IA、IAa或IAb的化合物,R₃是氢;或对于式IB、IBa或IBb的化合物,R₃是甲氧基;

[0679] R₄是-CH₂OH;

[0680] R^a选自甲基、乙基、正丙基、异丙基和丁基包括正丁基、叔丁基、异丁基以及叔丁基。

[0681] 甚至更佳的为式Ia、IAa、IBa、ICa、IDa、IEa、IFa或IGa的化合物。

[0682] • 式I、IA、IB、IC、ID、IE、IF、IG、Ia、IAa、IBa、ICa、IDa、IEa、IFa、IGa、Ib、IAb、IBb、ICb、IDb、IEb、IFb和IGb的化合物,其中

[0683] 对于式I、IA、IB、IC、ID、IE、IF、Ia、IAa、IBa、ICa、IDa、IEa、IFa、Ib、IAb、IBb、ICb、IDb、IEb或IFb的化合物,R₂为-C(=O)R^a;对于式IG、IGa或IGb的化合物,R₂是乙酰基;

[0684] 对于式I、IC、ID、IE、IF、IG、Ia、ICa、IDa、IEa、IFa、IGa、Ib、ICb、IDb、IEb、IFb或IGb的化合物,R₃是氢或甲氧基;对于式IA、IAa或IAb的化合物,R₃是氢;或对于式IB、IBa或IBb的化合物,R₃是甲氧基;

[0685] R₄选自-CH₂NH₂和-CH₂NHProt^{NH};

[0686] R^a选自甲基、乙基、正丙基、异丙基和丁基包括正丁基、叔丁基、异丁基以及叔丁基;以及

[0687] Prot^{NH}是胺基保护基团。

[0688] 甚至更佳的为式Ib、IAb、IBb、ICb、IDb、IEb、IFb、IGb的化合物和/或其中R₄是-CH₂NH₂是化合物。

- [0689] • 式Ic或IAc、IDc、IFc和IGc的化合物,其中
- [0690] 对于式Ic、IAc、IDc或IFc的化合物, R_2 是 $-C(=O)R^a$ 基团;且对于式IGc的化合物, R_2 是乙酰基;
- [0691] R^3 是氢;以及
- [0692] R^a 选自甲基、乙基、正丙基、异丙基和丁基包括正丁基、叔丁基、异丁基以及叔丁基。
- [0693] • 式Ic、IBc、IDc、IFc和IGc的化合物,其中
- [0694] 对于式Ic、IBc、IDc或IFc的化合物, R_2 是 $-C(=O)R^a$ 基团;且对于式IGc的化合物, R_2 是乙酰基;
- [0695] R_3 是甲氧基;以及
- [0696] R^a 选自甲基、乙基、正丙基、异丙基和丁基包括正丁基、叔丁基、异丁基以及叔丁基。
- [0697] 根据本发明的甚至更佳的化合物包括:
- [0698] • 式I、IA、IC、IF、IG、Ia、IAa、ICa、IFa、IGa、Ib、IAb、ICb、IFb和IGb的化合物,其中
- [0699] X是 $-NH-$;
- [0700] R_2 是乙酰基;
- [0701] R_3 是氢;以及
- [0702] R_4 是 $-CH_2OH$ 。
- [0703] 最佳的为式Ia、IAa、ICa、IFa或IGa的化合物
- [0704] • 式I、IA、ID、IF、IG、Ia、IAa、IDa、IFa、IGa、Ib、IAb、IDb、IFb和IGb的化合物,其中
- [0705] X是 $-O-$;
- [0706] R_2 是乙酰基;
- [0707] R_3 是氢;以及
- [0708] R_4 是 $-CH_2OH$ 。
- [0709] 最佳的为式Ia、IAa、IDa、IFa或IGa的化合物。
- [0710] • 式I、IA、IC、IE、IF、IG、Ia、IAa、ICa、IEa、IFa、IGa、Ib、IAb、ICb、IEb、IFb和IGb的化合物,其中
- [0711] X是 $-NH-$;
- [0712] R_2 是乙酰基;
- [0713] R_3 是氢;以及
- [0714] R_4 是 $-CH_2NH_2$ 。
- [0715] 最佳的为式Ib、IAb、ICb、IEb、IFb或IGb的化合物
- [0716] • 式I、IA、ID、IE、IF、IG、Ia、IAa、IDa、IEa、IFa、IGa、Ib、IAb、IDb、IEb、IFb和IGb的化合物,其中
- [0717] X是 $-O-$;
- [0718] R_2 是乙酰基;
- [0719] R_3 是氢;以及
- [0720] R_4 是 $-CH_2NH_2$ 。
- [0721] 最佳的为式Ib、IAb、IDb、IEb、IFb或IGb的化合物。

[0722] • 式I、IA、IC、ID、IF、IG、Ia、IAa、ICa、IDa、IFa、IGa、Ib、IAb、ICb、IDb、IFb和IGb的化合物,其中

[0723] R_2 是乙酰基;

[0724] R_3 是氢;以及

[0725] R_4 是 $-CH_2OH$ 。

[0726] 最佳的是式Ia、IAa、ICa、IDa、IFa或IGa的化合物。

[0727] • 式I、IA、IC、ID、IF、IG、Ia、IAa、ICa、IDa、IFa、IGa、Ib、IAb、ICb、IDb、IFb和IGb的化合物,其中

[0728] R_1 是 $-OH$;

[0729] R_2 是乙酰基;

[0730] R_3 是氢;以及

[0731] R_4 是 $-CH_2OH$ 。

[0732] 最佳的为式Ia、IAa、ICa、IDa、IFa或IGa的化合物。

[0733] • 式I、IA、IC、ID、IE、IF、IG、Ia、IAa、ICa、IDa、IEa、IFa、IGa、Ib、IAb、ICb、IDb、IEb、IFb和IGb的化合物,其中

[0734] R_2 是乙酰基;

[0735] R_3 是氢;以及

[0736] R_4 是 $-CH_2NH_2$ 。

[0737] 式Ib、IAb、ICb、IDb、IEb、IFb或IGb为最佳的化合物。

[0738] • 式Ic或IAc、IDc、IFc、IGc的化合物,其中

[0739] R_2 是乙酰基;且

[0740] R_3 是氢。

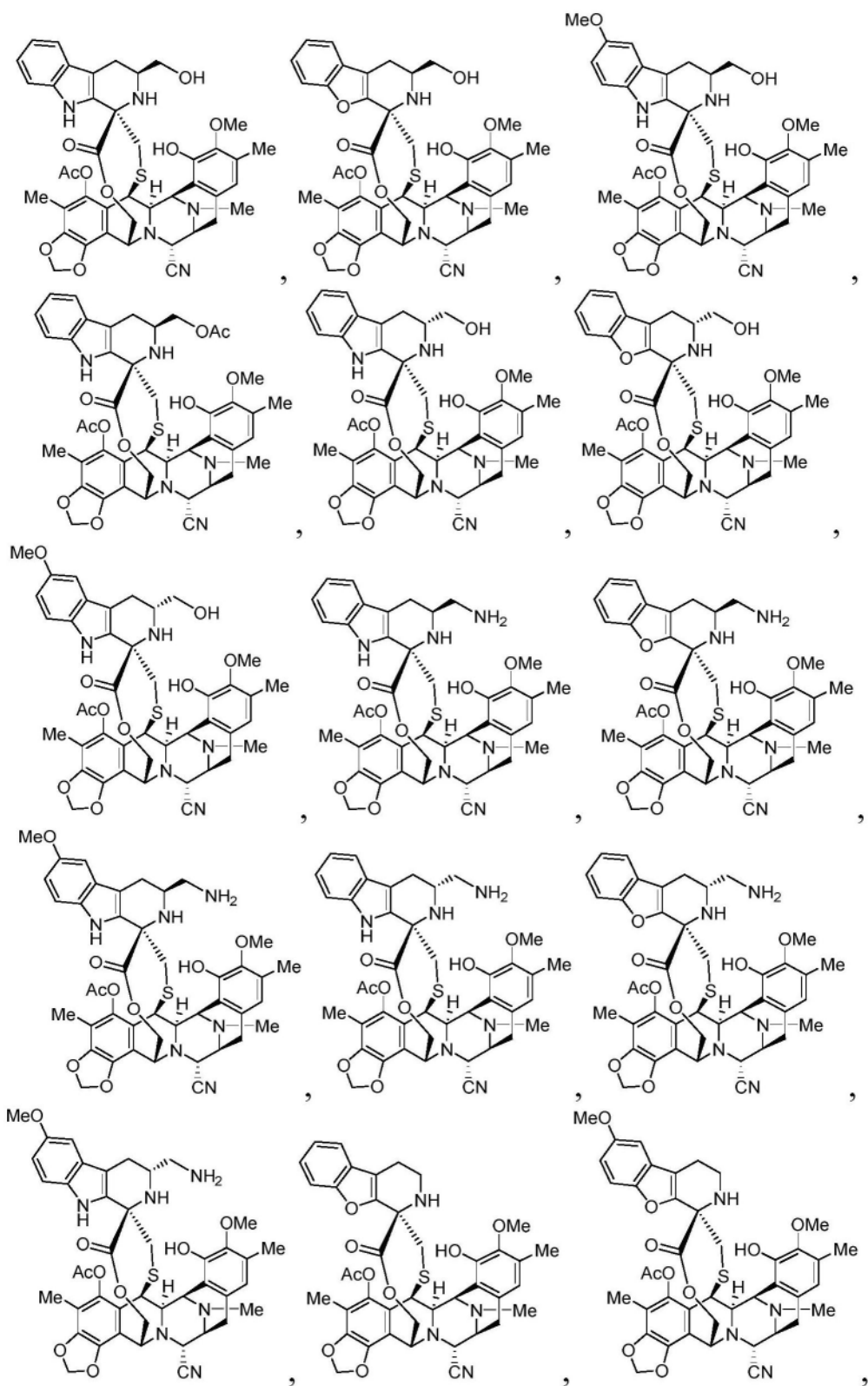
[0741] • 式Ic或IBc、IDc、IFc、IGc的化合物,其中:

[0742] R_2 是乙酰基;且

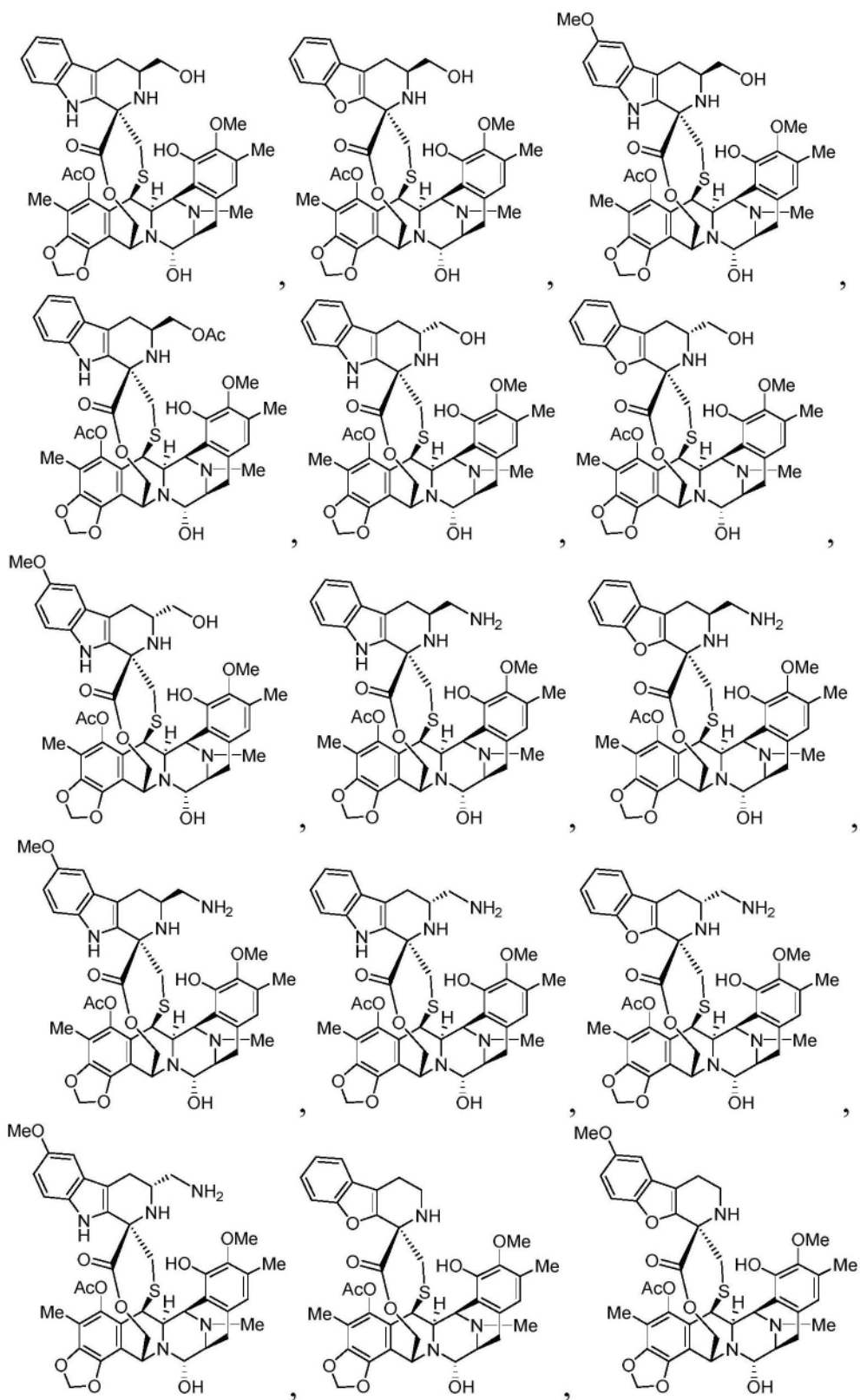
[0743] R_3 是甲氧基。

[0744] • 根据本发明的下式化合物或其药学上可接受的盐或酯:

[0745]

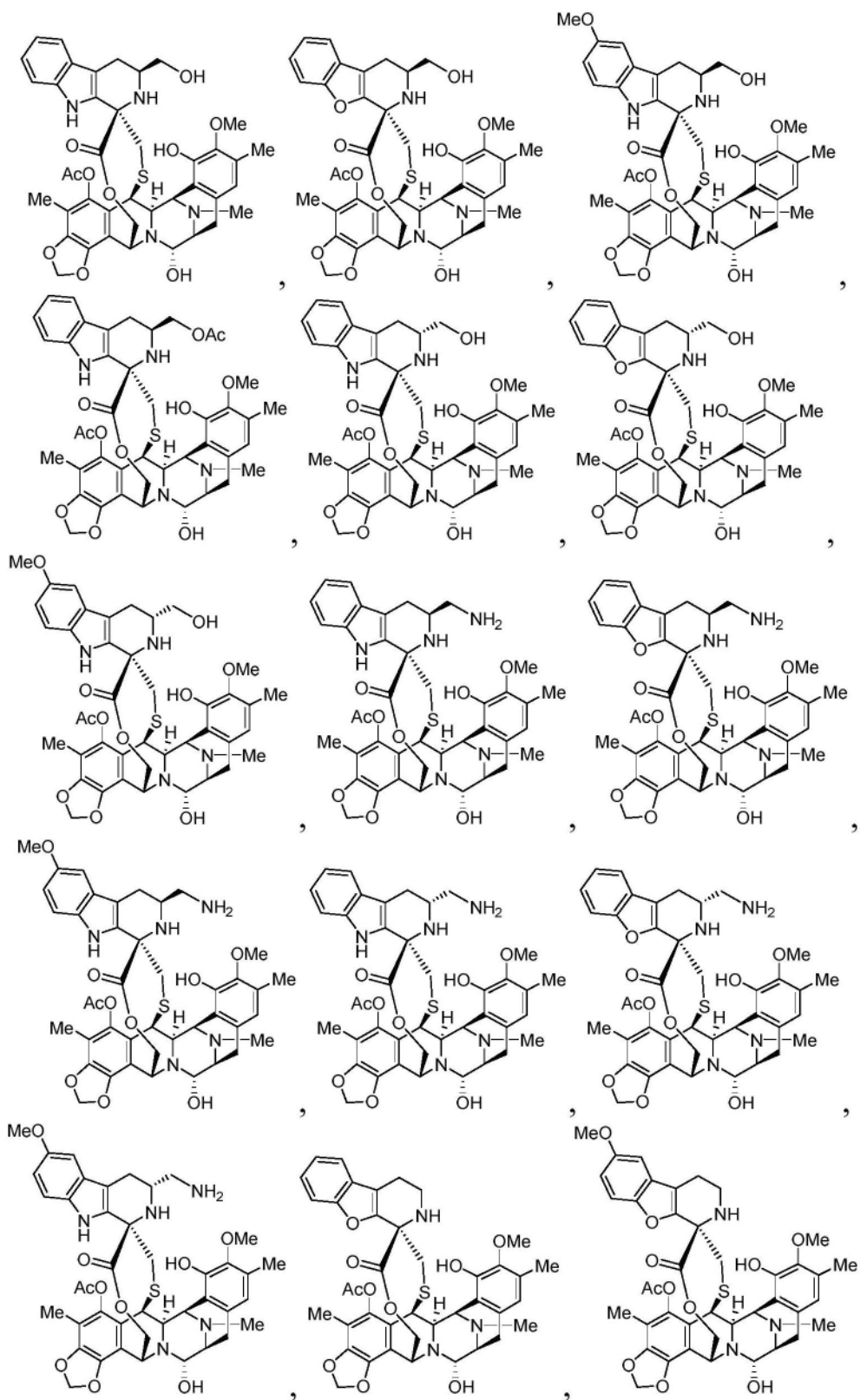


[0746]

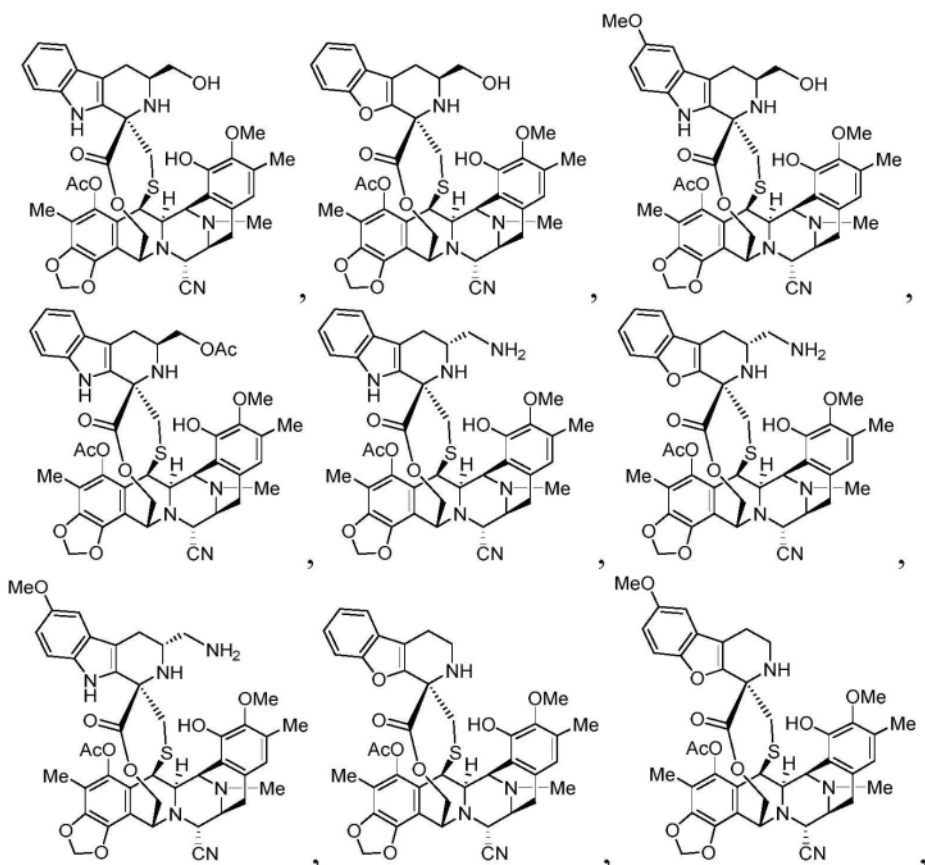


[0747] 特别较佳的是下式化合物或其药学上可接受的盐或酯:

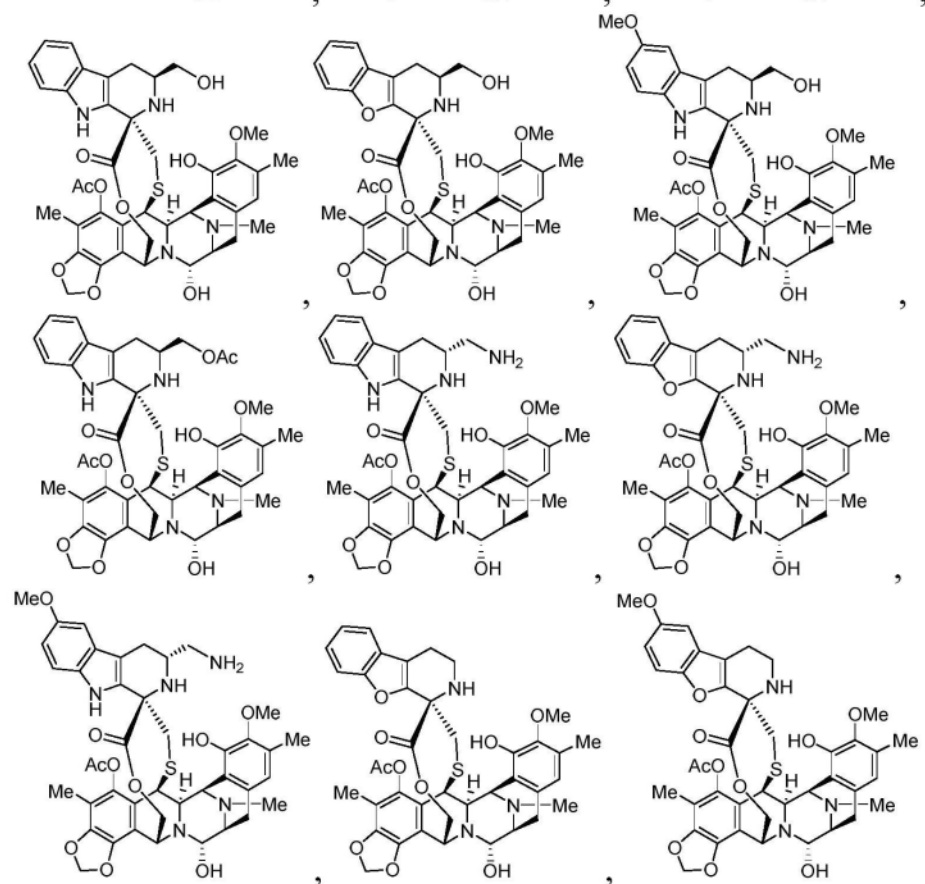
[0748]



[0749] 根据本发明的下式化合物或其药学上可接受的盐或酯:

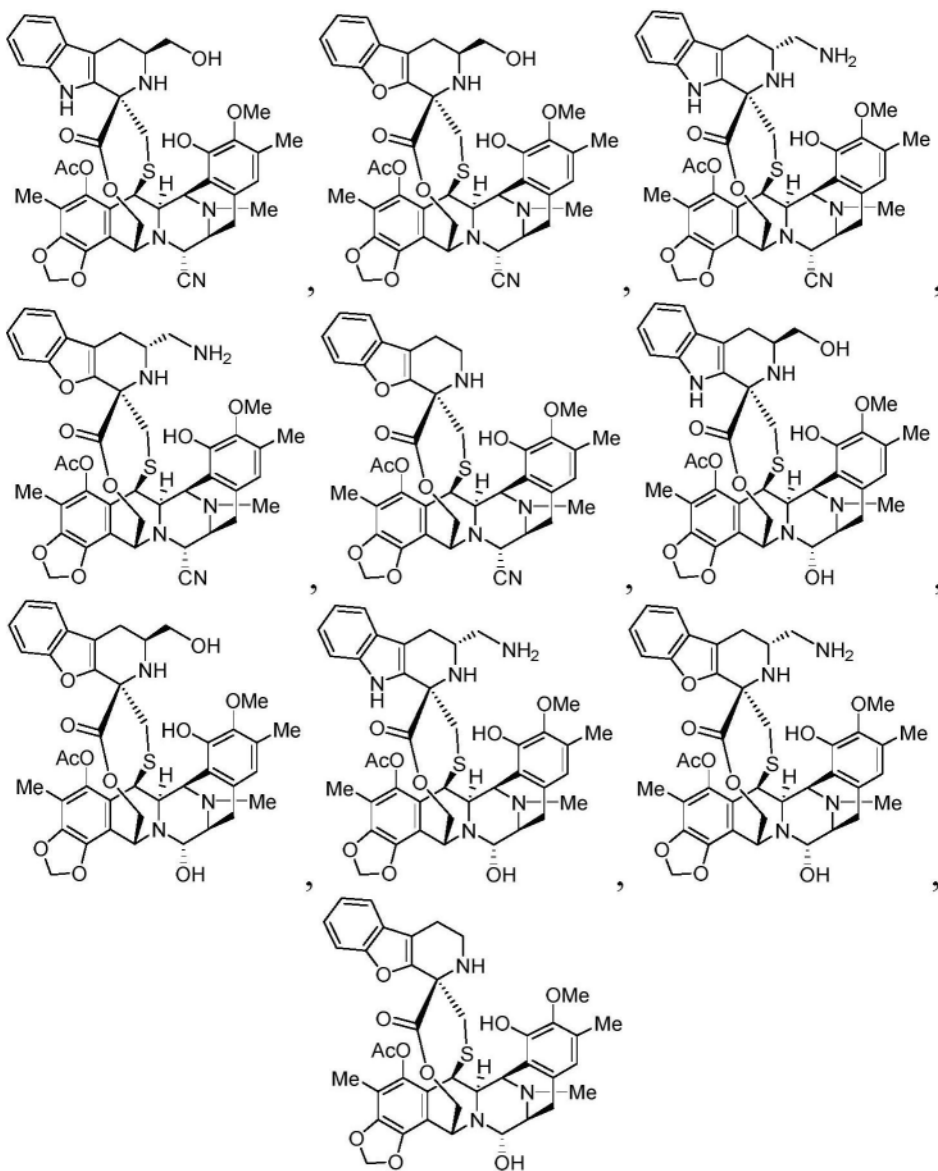


[0750]



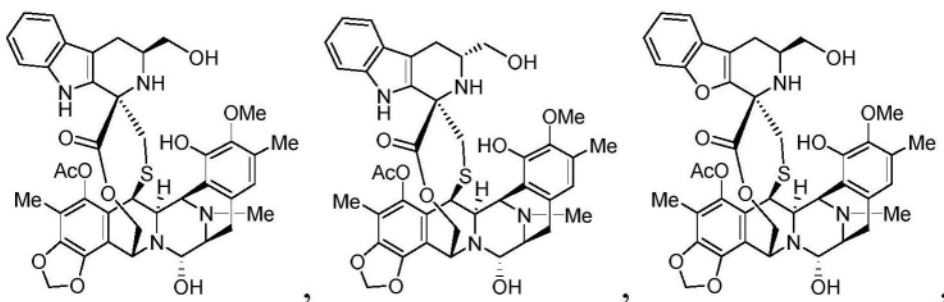
[0751] 特别较佳的是下式化合物或其药学上可接受的盐或酯：

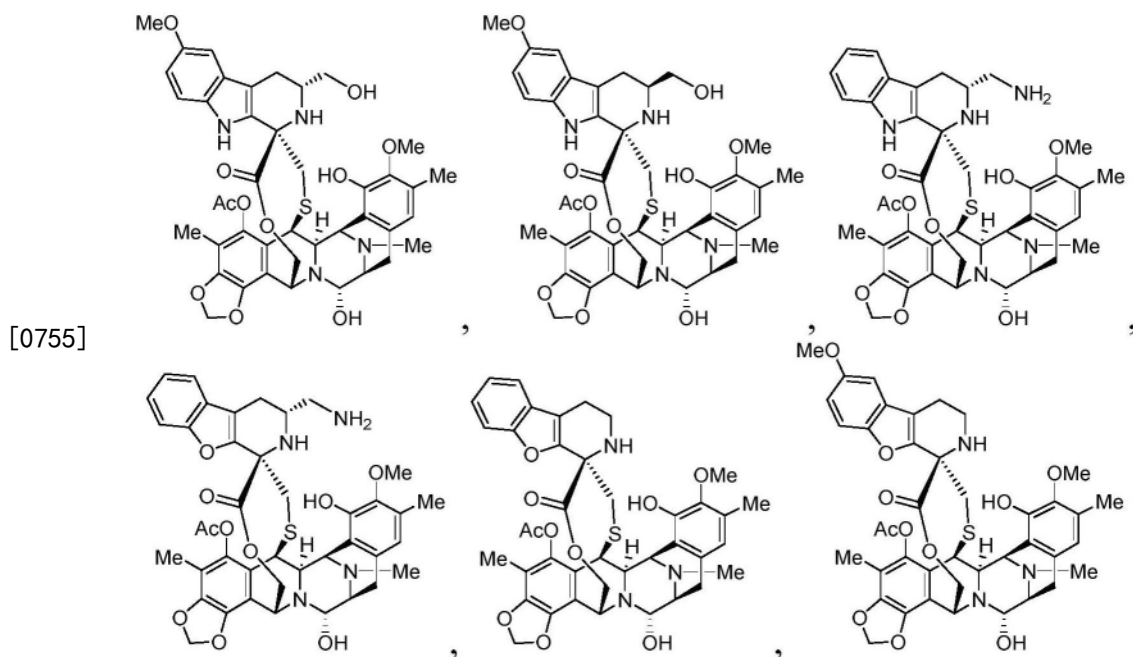
[0752]



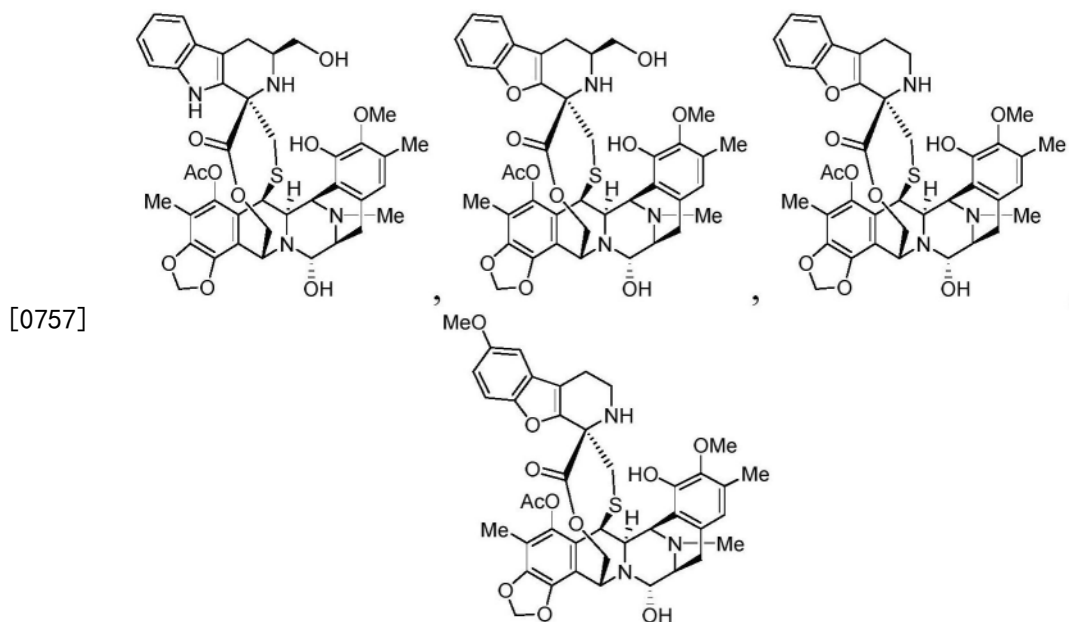
[0753] 更佳的是下式化合物或其药学上可接受的盐或酯：

[0754]

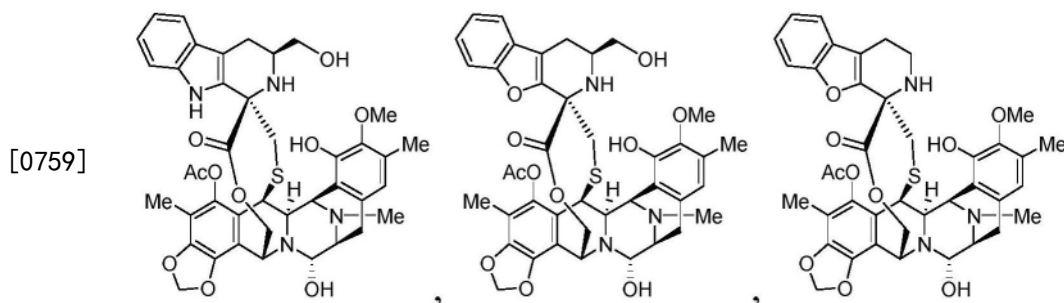




[0756] 甚至更佳的是下列根据本发明的化合物或其药学上可接受的盐或酯：



[0758] 最佳的是下列根据本发明的化合物或其药学上可接受的盐或酯：



[0760] 在另外的较佳实施方案中,组合上述关于不同取代基的较佳选项。本发明还涉及根据本发明的式I、IA、IB、IC、ID、IE、IF、IG、Ia、IAa、IBa、ICa、IDa、IEa、IFa、IGa、Ib、IAb、IBb、ICb、IDb、IEb、IFb、IGb、Ic、IAc、IBc、IDc、IFc或IGc化合物中的较佳取代基(若允许可

能的取代基)的这样的组合。

[0761] 上述化合物的重要特征是它们的生物活性且特别是它们的细胞毒性活性。在这方面,我们惊奇地发现本发明的化合物显示出增强的抗肿瘤活性,如实施例27和29至40所示的。

[0762] 包含本发明的式I、IA、IB、IC、ID、IE、IF、IG、Ia、IAa、IBa、ICa、IDa、IEa、IFa、IGa、Ib、IAb、IBb、ICb、IDb、IEb、IFb、IGb、Ic、IAc、IBc、IDc、IFc或IGc化合物的组合物及其用途。

[0763] 在本发明的另一个实施方案中,提供了包含根据本发明的化合物和其药学上可接受的载剂的药物组合物。施用形式的实例包括但不限于口服、局部、肠胃外、舌下、直肠、阴道、眼睛和鼻内。肠胃外施用包括皮下注射、静脉内、肌内、胸骨内注射或输注技术。较佳地,组合物被肠胃外施用。可以配制本发明的药物组合物以便在将组合物施用至动物,较佳为人类时,使本发明的化合物具有生物可利用性。组合物可以采取一个或多个剂量单位的形式,其中例如,片剂可以是单一剂量单位,并且根据本发明的化合物的容器可以含有液体或气雾剂形式的化合物,并且可以容纳单个或多个剂量单位。

[0764] 药学上可接受的载剂或赋形剂可以是颗粒状的,使得组合物例如呈片剂或粉末形式。载剂可以是液体,组合物是例如口服糖浆或可注射的液体。另外,载剂可以是气体或液体,以提供可用于例如吸入施用的气雾剂组合物。粉剂也可用于吸入剂型。术语“载剂”是指与本发明的化合物一起施用的稀释剂、佐剂或赋形剂。这样的药物载剂可以是液体,例如水和包括石油、动物、植物或合成来源的油,如花生油、大豆油、矿物油、芝麻油和类似物。载剂可以是盐水、阿拉伯树胶、明胶、淀粉糊、滑石、角蛋白、胶态二氧化硅、尿素、双糖和类似物。另外,可以使用助剂、稳定剂、增稠剂、润滑剂和着色剂。在一个实施方案中,当施用于动物时,根据本发明的化合物和组合物以及药学上可接受的载剂是无菌的。当根据本发明的化合物被静脉内施用时,水是较佳的载剂。盐水溶液、葡萄糖水溶液和甘油溶液也可以用作液体载剂,特别是用于可注射的溶液。合适的药物载剂还包括赋形剂,诸如淀粉、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明胶、麦芽、大米、面粉、白垩、硅胶,硬脂酸钠,单硬脂酸甘油酯、滑石、氯化钠、脱脂奶粉、甘油、丙二醇、水、乙醇和类似物。如果需要,本组合物还可以含有少量润湿剂或乳化剂或pH缓冲剂。

[0765] 当预期用于口服施用时,组合物较佳为固体或液体形式,其中半固体、半液体、悬浮液和凝胶形式被包括在本文认为的固体或液体形式内。

[0766] 作为用于口服施用的固体组合物,组合物可以配制成粉剂、颗粒剂、压片剂、丸剂、胶囊剂、咀嚼胶、膜片剂或类似剂型。这种固体组合物通常含有一种或多种惰性稀释剂。另外,可以存在一种或多种下列物质:黏合剂,例如羧甲基纤维素、乙基纤维素、微晶纤维素或明胶;赋形剂如淀粉、乳糖或糊精,崩解剂如海藻酸、海藻酸钠、玉米淀粉和类似物;润滑剂如硬脂酸镁;助流剂如胶体二氧化硅;甜味剂如蔗糖或糖精;调味剂如薄荷、水杨酸甲酯或橙味调味剂;及着色剂。

[0767] 当组合物为胶囊(例如明胶胶囊)形式时,除了上述类型的材料外,其还可含有液体载剂如聚乙二醇、环糊精或脂肪油。

[0768] 组合物可以是液体形式,例如酏剂、糖浆剂、溶液剂、乳化剂或混悬剂。该液体可用于口服施用或通过注射递送。当预期用于口服施用时,组合物可包含甜味剂、防腐剂、染料/着色剂和增味剂中的一种或多种。在用于注射施用的组合物中,还可以包含表面活性剂、防

腐剂、润湿剂、分散剂、悬浮剂、缓冲剂、稳定剂和等渗剂中的一种或多种。

[0769] 较佳的施用途径是肠胃外施用,包括但不限于皮内、肌内、腹膜内、静脉内、皮下、鼻内、硬膜外、大脑内、心室内、鞘内、阴道内或透皮。较佳的施用方式留给从业者判断,并且将部分取决于医疗状况的部位(例如癌症部位)。在更佳的实施方案中,根据本发明的化合物通过静脉内施用。较佳使用多达24小时的输注时间,更佳1至12小时,最佳1至6小时。允许在不在医院过夜的情况下进行治疗的短暂的输注时间是特别被期望的。但是,输注可能是12到24小时,如果需要的话,甚至更长。输注可以以适当的时间间隔进行,例如1至4周。

[0770] 本发明的液体组合物,无论它们是溶液、悬浮液还是其他类似形式,还可以包括以下中的一种或多种:无菌稀释剂,例如注射用水、盐水溶液较佳生理盐水、林格氏溶液、等渗氯化钠,固定油如合成的甘油单酯或甘油二酯,聚乙二醇,甘油或其它溶剂;抗菌剂如苯甲醇或对羟基苯甲酸甲酯;及张度调节剂如氯化钠或葡萄糖。肠胃外组合物可以被封装在安瓿、一次性注射器或由玻璃、塑料或其他材料制成的多剂量小瓶中。生理盐水是较佳的佐剂。

[0771] 根据本发明的化合物的有效治疗特定疾病或病症的量将取决于疾病或病症的性质,并且可以通过标准临床技术来确定。此外,可以视需要地采用体外或体内测定来帮助确定最佳剂量范围。组合物中使用的精确剂量还取决于施用途径和疾病或病症的严重程度,并应根据从业者的判断和每位患者的情况来决定。

[0772] 该组合物包含有效量的本发明化合物,从而获得合适的剂量。化合物的正确剂量将根据具体的制剂、应用模式及其特定部位、宿主和所治疗的疾病(例如癌症),如果是的话,是什么类型的肿瘤。应考虑年龄、体重、性别、饮食、施用时间、排泄率、宿主状况、药物组合、反应敏感性和疾病严重程度等因素。可以在最大耐受剂量内连续或定期施用。

[0773] 通常,该量为至少约0.01% (按重量计)的本发明化合物,并且可以包含至少80% (按重量计)的组合物。当预期用于口服施用时,该量可以变化为约0.1%至约80% (按重量计)的组合物。较佳的口服组合物可以包含约4%至约50% (按重量计)的本发明化合物。

[0774] 制备本发明的较佳组合物,使得肠胃外剂量单位包含约0.01%至约10% (按重量计)的本发明化合物。更佳的,胃肠外剂量单位含有约0.5%至约5% (按重量计)的本发明化合物。

[0775] 对于静脉内施用,组合物适合约0.1mg/kg至约250mg/kg动物体重,较佳约0.1mg/kg至约20mg/kg动物体重的剂量,并且更佳从约1mg/kg至约10mg/kg动物体重。

[0776] 本发明的化合物可以通过任何方便的途径施用,例如通过输注或推注,通过上皮或皮肤黏膜内层吸收。

[0777] 在具体的实施方案中,可以期望将本发明的一种或多种化合物或组合物局部施用于需要治疗的区域。在一个实施方案中,可以通过直接注射在癌症、肿瘤或肿瘤前组织的部位(或前部位)进行施用。

[0778] 也可以采用肺部施用,例如,通过使用吸入器或喷雾器,以及与雾化剂一起配制,或者通过在碳氟化合物或合成肺表面活性剂中灌注。在某些实施方案中,本发明的化合物可以与传统的黏合剂和载剂如甘油三酯一起配制成栓剂。

[0779] 本发明组合物可以采取溶液、悬浮液、乳化剂、片剂、丸剂、球剂、胶囊、含有液体的胶囊、粉剂、缓释制剂、栓剂、乳剂、气雾剂、喷雾剂、混悬剂或适合使用的任何其他形式。合

适的药物载剂的其它例子在E.W.Martin的《Remington's Pharmaceutical Sciences》中有描述。

[0780] 药物组合物可以使用制药领域公知的方法制备。例如,可以通过将本发明的化合物与水或其他生理上合适的稀释剂如磷酸盐缓冲盐水混合以形成溶液来制备预期通过注射施用的组合物。可加入表面活性剂以促进形成均匀溶液或悬浮液。

[0781] 根据本发明的较佳组合物包括:

[0782] • 包含本发明化合物和双糖的药物组合物。特别较佳的双糖选自乳糖、海藻糖、蔗糖、麦芽糖、异麦芽糖、纤维双糖、异糖、异海藻糖、二硼酸、蜜双糖、龙胆双糖及其混合物。

[0783] • 包含本发明化合物和双糖的冻干药物组合物。特别较佳的双糖选自乳糖、海藻糖、蔗糖、麦芽糖、异麦芽糖、纤维双糖、异糖、异海藻糖、二硼酸、蜜双糖、龙胆双糖及其混合物。

[0784] 在本发明的实施方案中活性物质与双糖的比根据双糖的溶解度确定,并且当制剂被冷冻干燥时,也根据双糖的冻干性来确定。设想这种活性物质:双糖比(w/w)在一些实施方案中可以为约1:10,在其他实施方案中为约1:20,在其他实施方案中为约1:50。设想其它实施方式具有在约1:5至约1:500范围内的这样的比,并且在一些实施方式具有在约1:10至约1:500范围内的这样的比。

[0785] 包含本发明化合物的组合物可以被冻干。包含本发明化合物的组合物通常存在于含有特定量的这种化合物的小瓶中。

[0786] 我们发现本发明的化合物和本发明的组合物在治疗癌症中特别有效。

[0787] 因此,如前所述,本发明提供了治疗有需要的患者(特别是受癌症侵袭的人类)的方法,该方法包括将治疗有效量的本发明化合物或组合物施用至受侵袭的个体。本发明提供了用作药物的化合物或组合物。本发明提供了用于治疗癌症的化合物或组合物,更佳地选自肺癌包括非小细胞肺癌和小细胞肺癌、结肠癌、乳腺癌、胰腺癌、肉瘤、卵巢癌、前列腺癌和胃癌的癌症。

[0788] 因此,根据本发明的化合物和组合物对于抑制肿瘤细胞或癌细胞的繁殖或增殖,或对于治疗动物中的癌症有用。

[0789] 根据本发明的化合物和组合物在治疗癌症例如包括非小细胞肺癌和小细胞肺癌的肺癌、结肠癌、乳腺癌、胰腺癌、肉瘤、卵巢癌、前列腺癌、胃癌方面显示出极佳的活性。最佳的癌症选自包括非小细胞肺癌和小细胞肺癌的肺癌、乳腺癌、胰腺癌和结直肠癌。

[0790] 在本申请中,“癌症”意指包括肿瘤、瘤形成和其他产生恶性组织或细胞的任何恶性疾病。

[0791] 除非另外指明,否则本文使用的术语“治疗(treating)”是指逆转、减弱、缓解或抑制此类术语所适用的疾病或病症的进展或此类疾病或病症的一种或多种症状。除非另外指明,否则如本文所用的术语“治疗(treatment)”是指治疗的行为,因为“治疗(treating)”的定义如上。

[0792] 根据本发明的化合物和组合物可以施用给已经接受外科手术治疗癌症的动物。在本发明的一个实施例中,另外的治疗方法是放射疗法。

[0793] 在本发明的具体实施方案中,根据本发明的化合物或组合物与放射疗法同时施用。在另一个具体实施方案中,放射疗法在施用本发明的化合物或组合物之前或之后施用,

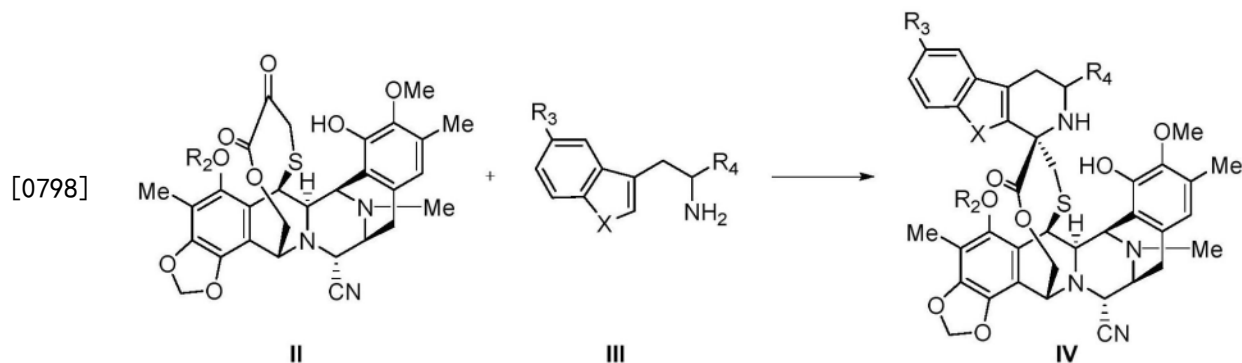
较佳在施用本发明的化合物或组合物之前或之后至少1小时、3小时、5小时、12小时、一天、一周、一个月,更佳数月(例如至多3个月)。

[0794] 根据要治疗的癌症类型,可以使用任何放射疗法方案。例如,但不作为限制,可以施用X射线辐射;特别地,高能量兆伏(大于1MeV能量的辐射)可以用于深部肿瘤,电子束和正电压X射线辐射可以用于皮肤癌。也可以给予伽马射线放射性同位素,例如镭,钴和其他元素的放射性同位素。

[0795] 在本发明的另一个实施方案中,提供了一种套组,其包含治疗有效量的根据本发明的化合物和药学上可接受的载剂。

[0796] 在一个实施方案中,根据该实施方案的套组用于治疗癌症,更佳选自包括非小细胞肺癌和小细胞肺癌的肺癌、结肠癌、乳腺癌、胰腺癌、肉瘤、卵巢癌、前列腺癌和胃癌的癌症。

[0797] 在本发明的另一个实施方案中,提供了一种用于获得式I、IA、IB、IC、ID、IE、IF、IG、Ia、IAa、IBa、ICa、IDa、IEa、IFa、IGa、Ib、IAb、IBb、ICb、IDb、IEb、IFb或IGb的化合物或其药学上可接受的盐或酯的方法,包括使式II化合物与式III化合物反应以得到式IV化合物的步骤:



[0799] 其中(若可能的取代基允许):

[0800] X是-NH-或-O-;

[0801] R_2 是-C(=O) R^a 基团;

[0802] R_3 是氢或-OR^b基团;

[0803] R_4 选自氢、-CH₂OH、-CH₂OC(=O) R^c 和-CH₂NHProt^{NH};

[0804] R^a 选自氢、经取代或未经取代的C₁-C₁₂烷基、经取代或未经取代的C₂-C₁₂烯基以及经取代或未经取代的C₂-C₁₂炔基;

[0805] R^b 选自经取代或未经取代的C₁-C₁₂烷基、经取代或未经取代的C₂-C₁₂烯基以及经取代或未经取代的C₂-C₁₂炔基;

[0806] R^c 选自经取代或未经取代的C₁-C₁₂烷基、经取代或未经取代的C₂-C₁₂烯基以及经取代或未经取代的C₂-C₁₂炔基;及

[0807] Prot^{NH}是胺基保护基;

[0808] 条件是当 R_4 是氢时,则X是-O-。

[0809] 特别较佳地,当 R_4 在式IV化合物中是-CH₂NHProt^{NH}时,该方法包括使这样的胺基脱保护的步骤以提供式I、IA、IB、IC、ID、IE、IG、Ia、IAa、IBa、ICa、IDa、IEa、IGa、Ib、IAb、IBb、ICb、IDb、IEb或IGb的化合物,其中 R_4 是-CH₂NH₂且 R_1 是氰基。

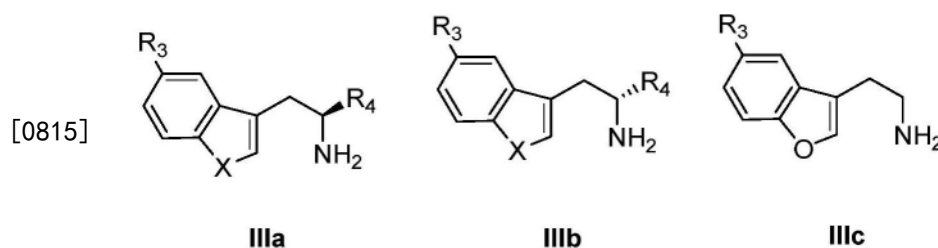
[0810] 在更佳的实施方案中,该方法还包括用羟基替换式IV化合物或式I、IA、IB、IC、ID、IE、IG、Ia、IAa、IBa、ICa、IDa、IEa、IGa、Ib、IAb、IBb、ICb、IDb、IEb或IGb化合物中的氰基的步骤,其中 R_4 是 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 且 R_1 是氰基,以得到式I、IA、IB、IC、ID、IE、IF、IG、Ia、IAa、IBa、ICa、IDa、IEa、IFa、IGa、Ib、IAb、IBb、ICb、IDb、IEb、IFb或IGb化合物,其中 R_1 是OH:

[0811] 根据本发明的较佳方法包括:

[0812] • 采用式II化合物的方法,其中:

[0813] R_2 是 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 基团,其中 R^a 是经取代或未经取代的 C_1 - C_{12} 烷基。特别较佳的 R^a 选自经取代或未经取代的 C_1 - C_6 烷基。更佳地, R^a 选自经取代或未经取代的甲基、经取代或未经取代的乙基、经取代或未经取代的正丙基、经取代或未经取代的异丙基、经取代或未经取代的正丁基、经取代或未经取代的异丁基、经取代或未经取代的仲丁基和经取代或未经取代的叔丁基,且甲基是最佳的 R^a 。

[0814] • 一种式III化合物选自式IIIa、IIIb和IIIc的方法:



[0816] 其中

[0817] X选自 $-\text{NH}-$ 或 $-\text{O}-$;

[0818] R_3 选自氢和 OR^b ,其中 R^b 是经取代或未经取代的 C_1 - C_{12} 烷基。特别较佳的 R^b 选自经取代或未经取代的 C_1 - C_6 烷基。更佳地, R^b 选自经取代或未经取代的甲基、经取代或未经取代的乙基、经取代或未经取代的正丙基、经取代或未经取代的异丙基、经取代或未经取代的正丁基、经取代或未经取代的异丁基、经取代或未经取代的仲丁基和经取代或未经取代的叔丁基。更佳地, R^3 是氢或甲氧基。最佳地, R^3 是氢;

[0819] R_4 选自 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 和 $-\text{CH}_2\text{NHProt}^{\text{NH}}$,其中 Prot^{NH} 是胺基保护基。

[0820] 特别较佳地,式III化合物是式IIIa或IIIb。

[0821] • 使用式III、IIIa或IIIb的化合物的步骤,其中 R_4 是 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 。

[0822] 较佳地是使用式IIIa或IIIb的化合物的步骤,其中 R_4 如上定义。

[0823] 更佳的是使用式IIIa的化合物的步骤,其中 R_4 如上定义。

[0824] • 使用式III、IIIa或IIIb的化合物的步骤,其中 R_4 是 $-\text{CH}_2\text{NHProt}^{\text{NH}}$ 。

[0825] 较佳地是使用式IIIa或IIIb的化合物的步骤,其中 R_4 如上定义。

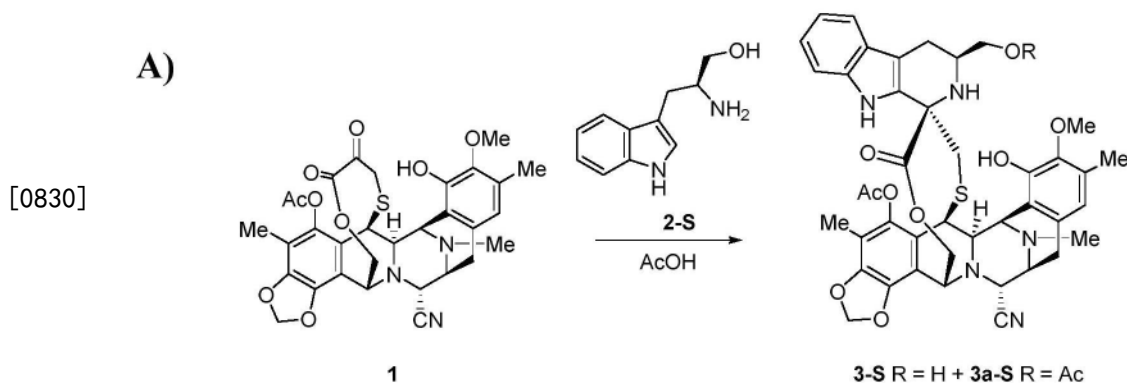
[0826] 更佳的是使用式IIIb的化合物的步骤,其中 R_4 如上定义。

实施例

[0827] 按照W0 01/87895的实施例20所描述的来制备化合物1。

[0828] 按照W0 03/014127中的描述(分别为化合物19、18、44、43、2、1、26以及27)来制备参考化合物A、B、C、D、E、F、ET-736以及PM01183。

[0829] 实施例1.



[0831] 向**1** (0.5g, 0.80mmol) 的乙酸 (20mL, 0.04M) 溶液中加入L-色胺醇 (2-S) (533mg, 3.0mmol, Sigma-Aldrich)。将反应混合物在23℃下搅拌16小时, 然后蒸发乙酸。加入饱和NaHCO₃水溶液并用CH₂Cl₂萃取混合物。通过无水Na₂SO₄干燥合并的有机层, 过滤并真空浓缩。快速管柱层析 (己烷:EtOAc, 1:1) 得到化合物**3-S** (616mg, 97%) 和**3a-S** (12mg, 2%)。

[0832] **3-S**

[0833] $R_f = 0.50$ (己烷:EtOAc, 1:1)。

[0834] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 7.71 (s, 1H), 7.36 (dd, J=7.9, 1.0Hz, 1H), 7.27 (dd, J=8.2, 0.9Hz, 1H), 7.13 (ddd, J=8.3, 7.0, 1.2Hz, 1H), 7.03 (ddd, J=8.0, 7.0, 1.0Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.26 (d, J=1.4Hz, 1H), 6.04 (d, J=1.3Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.14 (dd, J=11.7, 1.2Hz, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.41 (s, 1H), 4.36-4.24 (m, 2H), 4.21 (d, J=2.7Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.52 (s, 1H), 3.50-3.47 (m, 1H), 3.45 (dq, J=8.4, 2.2Hz, 1H), 3.35 (t, J=10.1Hz, 1H), 3.01-2.78 (m, 5H), 2.62 (dd, J=15.3, 4.7Hz, 1H), 2.41 (s, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.37-2.31 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.06 (s, 3H)。

[0835] ESI-MS m/z : 794.2 (M+H)⁺。

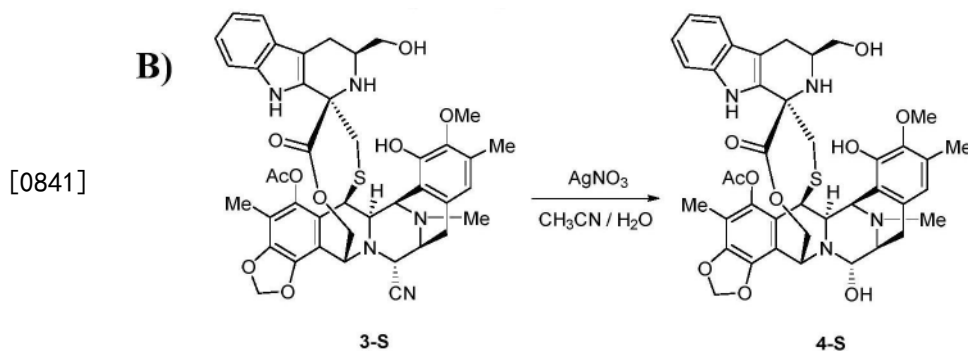
[0836] **3a-S**

[0837] $R_f = 0.70$ (己烷:EtOAc, 1:1)。

[0838] ¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 7.83 (s, 1H), 7.38 (dt, J=7.9, 0.9Hz, 1H), 7.25 (dt, J=8.3, 0.9Hz, 1H), 7.11 (ddd, J=8.2, 7.1, 1.2Hz, 1H), 7.02 (ddd, J=8.0, 7.0, 1.0Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.24 (d, J=1.4Hz, 1H), 6.03 (d, J=1.3Hz, 1H), 5.79 (s, 1H), 5.13 (d, J=11.7Hz, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.39 (s, 1H), 4.36-4.22 (m, 3H), 4.17-4.09 (m, 1H), 3.91 (dd, J=10.5, 8.6Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.51-3.41 (m, 2H), 3.04-2.92 (m, 3H), 2.72 (dd, J=15.1, 4.0Hz, 1H), 2.54-2.41 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.35-2.30 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.21-2.16 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.12 (s, 3H); 2.05 (s, 3H)。

[0839] ¹³C NMR (101MHz, CDCl₃): δ 171.2, 170.7, 168.6, 147.5, 145.8, 143.0, 141.1, 140.4, 135.6, 130.1, 129.5, 126.7, 122.2, 121.2, 120.9, 119.4, 118.4, 118.2, 118.2, 113.6, 113.5, 110.9, 110.0, 109.1, 102.1, 91.4, 67.2, 63.4, 61.3, 60.4, 59.7, 59.1, 54.8, 54.6, 47.7, 42.0, 41.6, 31.6, 24.0, 22.6, 21.0, 15.9, 14.2, 9.7。

[0840] ESI-MS m/z : 836.2 (M+H)⁺。



[0842] 向3-S (616mg, 0.77mmol) 的CH₃CN:H₂O (1.39:1, 51mL, 0.015M) 溶液中加入AgNO₃ (3.40g, 23.3mmol)。在23℃下3小时后,用饱和NaCl水溶液和饱和NaHCO₃水溶液的1:1混合物淬灭反应混合物,搅拌15分钟,用CH₂Cl₂稀释,搅拌5分钟,用CH₂Cl₂萃取。经无水Na₂SO₄干燥合并的有机层,过滤并真空浓缩。所得残余物通过快速管柱层析(CH₂Cl₂:CH₃OH, 99:1至85:15)纯化,得到4-S (471mg, 78%)。

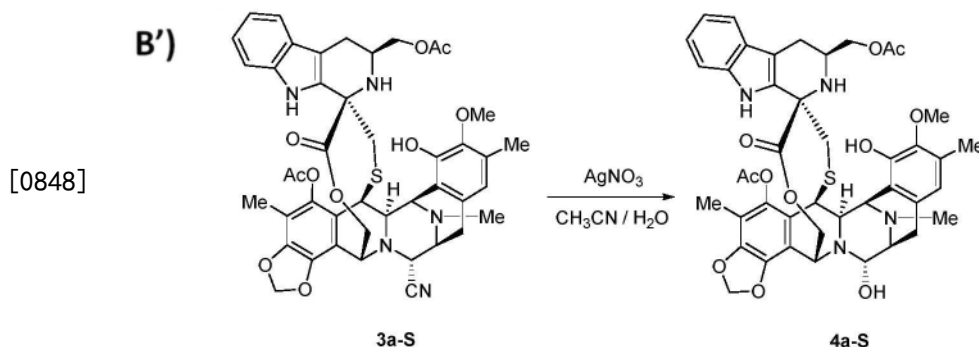
[0843] R_f=0.50 (CH₂Cl₂:CH₃OH, 9:1)。

[0844] ¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ7.71 (s, 1H), 7.36 (dd, J=7.8, 1.1Hz, 1H), 7.26 (dd, J=7.8, 1.1Hz, 1H), 7.12 (ddd, J=8.2, 7.0, 1.2Hz, 1H), 7.03 (ddd, J=8.0, 7.1, 1.0Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.23 (d, J=1.3Hz, 1H), 6.01 (d, J=1.4Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.25 (d, J=11.4Hz, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.52 (br s, 3H), 4.22 (dd, J=11.4, 2.2Hz, 1H), 4.19 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.54 (br s, 2H), 3.35 (t, J=10.2Hz, 1H), 3.26 (s, 1H), 3.01-2.93 (m, 3H), 2.88 (br s, 3H), 2.63 (dd, J=15.2, 4.8Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.36-2.31 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.05 (s, 3H)。

[0845] ¹³C NMR (126MHz, CDCl₃): δ171.9, 168.6, 147.5, 145.4, 142.9, 141.2, 140.7, 135.5, 130.4, 126.8, 122.3, 122.0, 121.3, 119.4, 118.4, 115.2, 112.8, 111.0, 110.0, 109.6, 101.8, 81.9, 76.8, 65.2, 62.8, 62.5, 60.4, 58.1, 57.9, 55.9, 55.1, 53.4, 51.6, 41.8, 41.3, 39.6, 24.1, 23.8, 20.5, 15.8, 9.7。

[0846] ESI-MS m/z: 767.3 (M-H₂O+H)⁺。

[0847] (+)-HR-ESI-TOF-MS m/z 767.2788 [M-H₂O+H]⁺ (计算值C₄₁H₄₃N₄O₉S: 767.2745)。



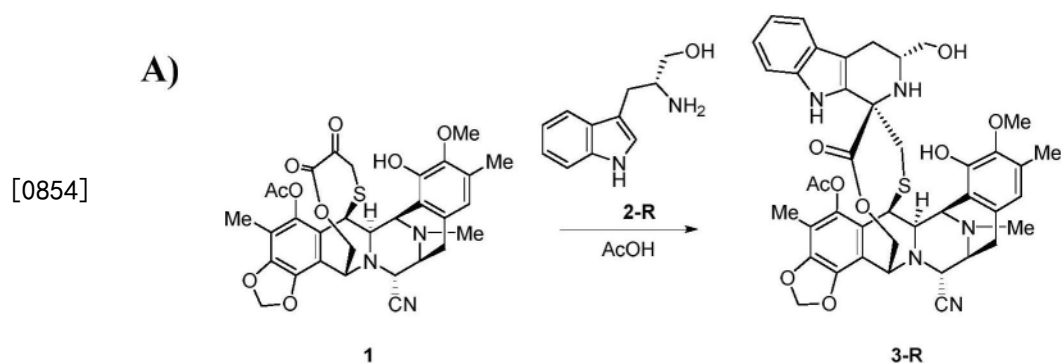
[0849] 向3a-S (30mg, 0.035mmol) 在CH₃CN:H₂O (1.39:1, 2.4mL, 0.015M) 溶液中加入AgNO₃ (180mg, 1.07mmol)。在23℃3小时后,用饱和NaCl水溶液和饱和NaHCO₃水溶液的1:1混合物淬灭反应混合物,搅拌15分钟,用CH₂Cl₂稀释,搅拌5分钟,并用CH₂Cl₂萃取。经无水Na₂SO₄干燥合并的有机层,过滤并真空浓缩。所得残余物通过快速管柱层析(CH₂Cl₂:CH₃OH, 99:1至85:15)纯化,得到4a-S (24mg, 83%)。

[0850] $R_f=0.60$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}, 9:1$)。

[0851] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.81 (s, 1H), 7.37 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.30-7.21 (m, 1H), 7.06 (dddt, $J=34.7, 8.0, 7.1, 1.1\text{Hz}$, 2H), 6.63 (s, 1H), 6.22 (d, $J=1.3\text{Hz}$, 1H), 6.02 (dd, $J=12.9, 1.4\text{Hz}$, 1H), 5.74 (s, 1H), 5.25-5.21 (m, 1H), 4.89 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 4.55-4.45 (m, 2H), 4.30-4.18 (m, 1H), 4.14 (dd, $J=10.5, 4.2\text{Hz}$, 1H), 4.00-3.88 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.56-3.44 (m, 2H), 3.23 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 2.95 (d, $J=15.7\text{Hz}$, 2H), 2.87-2.78 (m, 2H), 2.71 (dd, $J=15.0, 3.9\text{Hz}$, 1H), 2.48 (dd, $J=15.1, 9.6\text{Hz}$, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.35-2.29 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.22-2.16 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.03 (s, 3H)。

[0852] ESI-MS m/z : 809.2 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}$) $^+$ 。

[0853] 实施例2

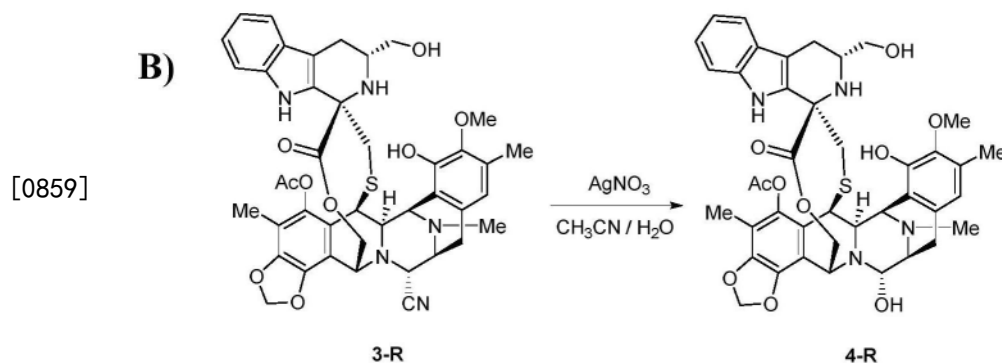


[0855] 向1 (0.5g, 0.80mmol) 在乙酸 (20mL, 0.04M) 中的溶液中加入D-色胺醇 (2-R) (533mg, 3.0mmol, Sigma-Aldrich)。将反应混合物在23℃下搅拌16小时, 然后蒸发乙酸。加入 NaHCO_3 饱和水溶液并用 CH_2Cl_2 萃取混合物。经无水 Na_2SO_4 干燥合并的有机层, 过滤并真空浓缩。快速管柱层析 (己烷:EtOAc, 1:1) 得到化合物3-R (479mg, 75%)。

[0856] $R_f=0.44$ (己烷:EtOAc, 1:1)。

[0857] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.61 (s, 1H), 7.39 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.29 (d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 7.12 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 7.03 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.04 (d, $J=11.7\text{Hz}$, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.37 (s, 1H), 4.32-4.25 (m, 1H), 4.22 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 4.19-4.09 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.77 (s, 1H), 3.64 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 3.49-3.41 (m, 2H), 3.02-2.90 (m, 2H), 2.60-2.52 (m, 2H), 2.45 (d, $J=14.7\text{Hz}$, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.22-2.14 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.10 (m, 3H)。

[0858] ESI-MS m/z : 794.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。



[0860] 向3-R (479mg, 0.60mmol) 在 $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ (1.39:1, 40mL, 0.015M) 的溶液中加入 AgNO_3

(3.03g, 18.1mmol)。在23℃下3小时后,用饱和NaCl水溶液和NaHCO₃的1:1混合物淬灭反应混合物,搅拌15分钟,用CH₂Cl₂稀释,搅拌5分钟,并用CH₂Cl₂萃取。经无水Na₂SO₄干燥合并的有机层,过滤并真空浓缩。通过快速管柱层析(CH₂Cl₂:CH₃OH, 99:1至85:15)纯化获得的残余物,得到4-R(428mg, 91%)。

[0861] $R_f=0.45$ (CH₂Cl₂:CH₃OH, 9:1)。

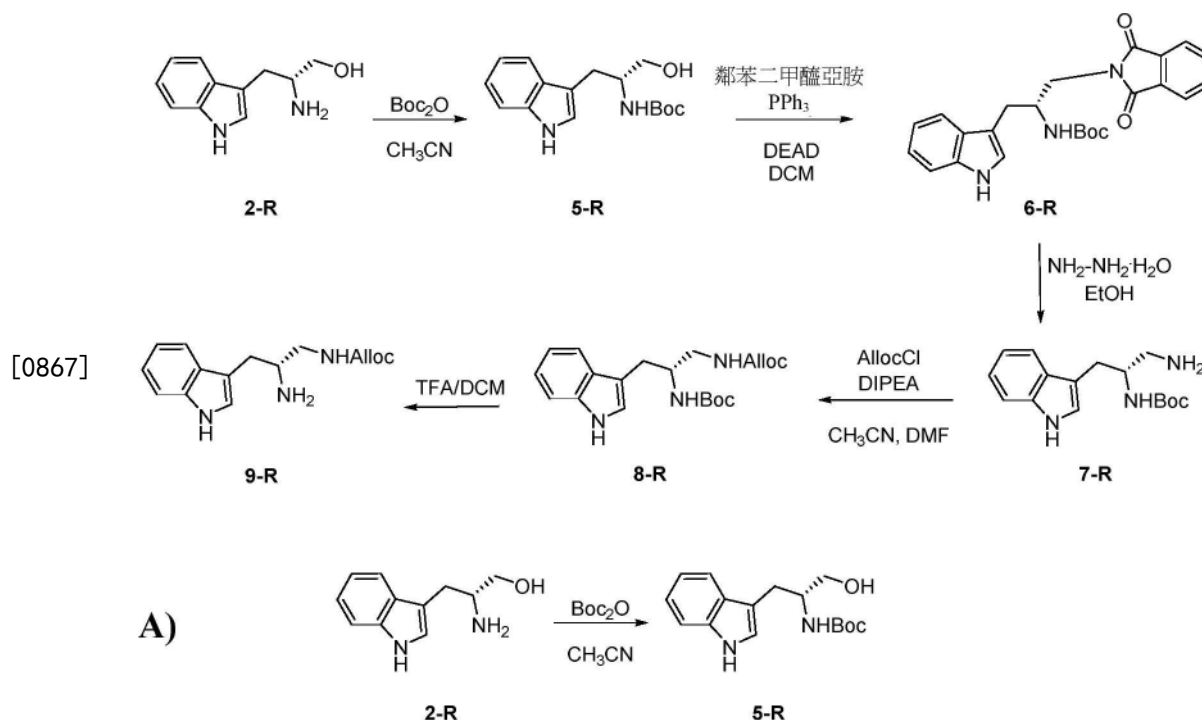
[0862] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ7.62 (s, 1H), 7.39 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.28 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.11 (ddd, J=8.2, 7.0, 1.2Hz, 1H), 7.02 (ddd, J=7.9, 7.1, 1.0Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.22 (d, J=1.3Hz, 1H), 5.99 (d, J=1.3Hz, 1H), 5.73 (s, 1H), 5.17 (dd, J=11.5, 1.2Hz, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.56-4.47 (m, 2H), 4.17 (dd, J=5.1, 1.6Hz, 1H), 4.08 (dd, J=11.5, 2.1Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.78 (d, J=3.8Hz, 1H), 3.64 (dd, J=10.8, 3.8Hz, 2H), 3.51 (d, J=5.1Hz, 1H), 3.48-3.43 (m, 2H), 3.24 (d, J=8.6Hz, 1H), 3.00-2.80 (m, 2H), 2.57 (s, 1H), 2.55-2.43 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.19-2.12 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.08 (s, 3H)。

[0863] ¹³C NMR (101MHz, CDCl₃): δ171.8, 168.6, 147.6, 145.4, 143.0, 141.3, 140.7, 136.0, 131.1, 130.0, 129.6, 126.6, 122.1, 121.6, 121.2, 119.4, 118.4, 115.6, 112.9, 111.1, 110.6, 101.8, 81.7, 65.8, 62.7, 61.8, 60.4, 60.3, 57.9, 57.8, 56.1, 55.0, 52.1, 42.2, 41.3, 41.1, 23.8, 23.4, 20.5, 15.7, 9.8。

[0864] ESI-MS m/z : 767.6 (M-H₂O+H)⁺。

[0865] (+)-HR-ESI-TOF-MS m/z : 767.2799 [M-H₂O+H]⁺ (计算值C₄₁H₄₃N₄O₉S: 767.2745)。

[0866] 实施例3烯丙基N-[(R)-(2-氨基-3-(1H-吲哚-3-基)丙基)]氨基甲酸酯(9-R)的合成



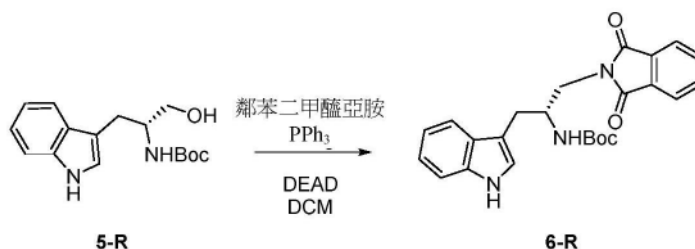
[0868] 向D-色胺醇(2-R)(2.0g, 10.4mmol)的CH₃CN(42mL, 4mL/mmol)溶液中加入二碳酸二叔丁酯(4.6g, 20.8mmol)。在23℃下搅拌反应混合物3小时并真空浓缩。快速管柱层析(CH₂Cl₂:CH₃OH从99:1至85:15)得到5-R(2.2g, 73%)。

[0869] $R_f=0.5$ (CH₂Cl₂:CH₃OH, 9:1)。

[0870] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ 8.13 (s, 1H) , 7.67 (dd, $J=7.8, 1.1\text{Hz}$, 1H) , 7.38 (dd, $J=8.1, 1.3\text{Hz}$, 1H) , 7.29-7.10 (m, 2H) , 7.06 (s, 1H) , 4.82 (s, 1H) , 4.00 (s, 1H) , 3.71 (dd, $J=11.0, 3.8\text{Hz}$, 1H) , 3.62 (dd, $J=11.0, 5.5\text{Hz}$, 1H) , 3.01 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 2H) , 2.14 (s, 1H) , 1.44 (s, 9H) 。

B)

[0871]



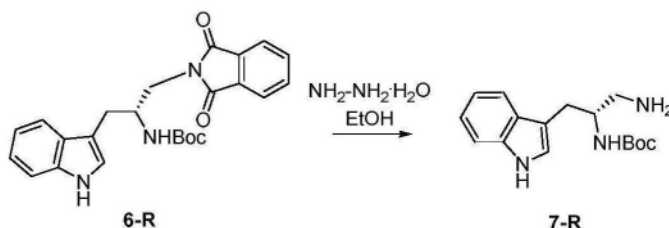
[0872] 向5-R (2.4g, 8.2mmol) 在 CH_2Cl_2 (50mL, 6mL/mmol) 中的溶液中加入邻苯二甲酰亚胺 (2.7g, 18.2mmol)、三苯基膦 (4.8g, 18.2mmol), 并在 0°C 下冷却混合物。加入偶氮二甲酸二乙酯的 CH_2Cl_2 溶液 (25mL, 3mL/mmol) 15分钟。反应在 23°C 下搅拌16小时, 真空浓缩。通过快速管柱层析 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, 99:1至85:15) 纯化获得的残余物, 得到6-R (3.3g, 96%) 。

[0873] $R_f=0.7$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, 9:1) 。

[0874] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ 8.50 (s, 1H) , 7.81 (dd, $J=5.5, 3.1\text{Hz}$, 2H) , 7.66 (dd, $J=5.6, 3.2\text{Hz}$, 2H) , 7.60 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H) , 7.35 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H) , 7.19-7.04 (m, 3H) , 4.81 (s, 1H) , 4.40 (s, 1H) , 3.83 (dd, $J=13.9, 3.7\text{Hz}$, 1H) , 3.72 (dd, $J=13.9, 9.9\text{Hz}$, 1H) , 3.08-3.01 (m, 2H) , 1.23 (s, 9H) 。

C)

[0875]



[0876] 向6-R (3.25g, 7.74mmol) 的乙醇 (231mL, 30mL/mmol) 溶液中加入一水合肼 (37mL, 774mmol) 。在 80°C 下在密封管中搅拌反应混合物2.25小时, 在真空下浓缩。快速管柱层析 ($\text{EtOAc}:\text{CH}_3\text{OH}$, 100:1至50:50) 得到7-R (2.15g, 96%) 。

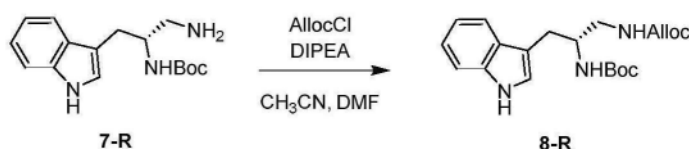
[0877] $R_f=0.2$ ($\text{EtOAc}:\text{CH}_3\text{OH}$, 6:4) 。

[0878] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) : δ 7.60 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H) , 7.33 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H) , 7.13-7.04 (m, 2H) , 7.05-6.96 (m, 1H) , 4.02-3.94 (m, 1H) , 2.99-2.87 (m, 3H) , 2.78 (dd, $J=13.1, 9.7\text{Hz}$, 1H) , 1.39 (s, 9H) 。

[0879] ESI-MS m/z : 290.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0880]

D)



[0881] 向7-R (2.15g, 7.4mmol) 在 CH_3CN (74mL, 10mL/mmol) 和DMF (7.4mL,

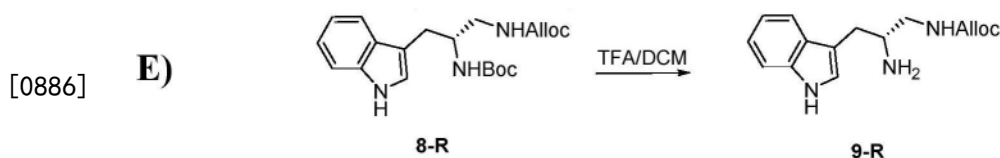
[0882] 1mL/mmol) 的溶液中添加N,N-二异丙基乙胺 (1.06mL, 5.9mmol) 和氯甲酸丙烯酯 (7.9mL, 74mmol) 。反应在 23°C 下搅拌16小时。用EtOAc稀释混合物, 加入 NH_4Cl 并用EtOAc萃取混合物。经无水 Na_2SO_4 干燥合并的有机层, 过滤并真空浓缩。通过快速管柱层析 (己烷:

EtOAc, 100:1至1:100) 纯化获得的残余物, 得到8-R (1.69g, 61%)。

[0883] $R_f=0.4$ (己烷:EtOAc, 1:1)。

[0884] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 8.25 (s, 1H), 7.62 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.35 (dd, $J=8.1$, 0.9Hz, 1H), 7.16 (dddd, $J=27.8, 8.0, 7.0, 1.1\text{Hz}$, 2H), 7.04 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 5.90 (ddt, $J=17.3, 10.7, 5.6\text{Hz}$, 1H), 5.34-5.22 (m, 1H), 5.20 (dt, $J=10.5, 1.4\text{Hz}$, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.55 (dq, $J=5.4, 1.7\text{Hz}$, 2H), 4.02 (s, 1H), 3.35 (dt, $J=10.0, 4.7\text{Hz}$, 1H), 3.21 (s, 1H), 2.95 (ddd, $J=21.6, 15.4, 9.1\text{Hz}$, 2H), 1.42 (s, 9H)。

[0885] ESI-MS m/z : 274.3 (M-Boc+H) $^+$ 。



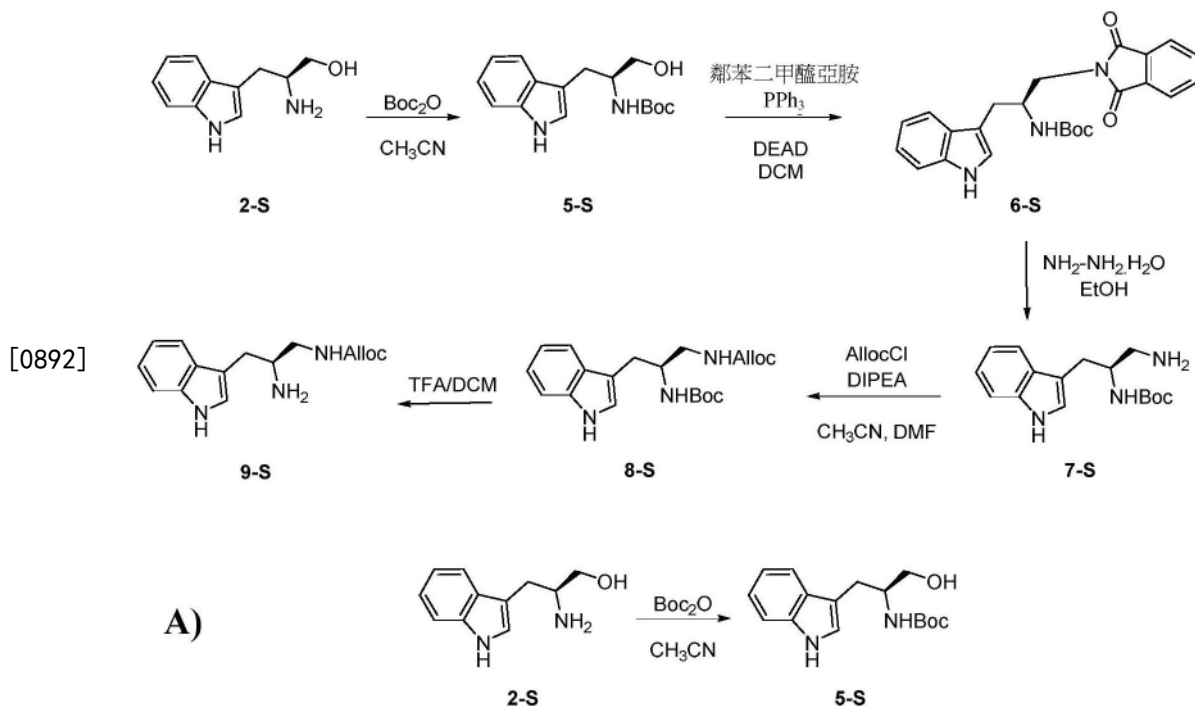
[0887] 向8-R (1.30g, 3.50mmol) 的 CH_2Cl_2 (58mL, 16.6mL/mmol) 的溶液中加入三氟乙酸 (30mL, 8.3mL/mmol)。将反应混合物在23°C下搅拌1.5小时, 真空浓缩, 得到粗9-R, 将其不经进一步纯化用于下一步骤。

[0888] $R_f=0.2$ (CH_2Cl_2 : CH_3OH , 9:1)。

[0889] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.95 (s, 1H), 7.53 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.36 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.09 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.03 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 5.87 (ddt, $J=16.4, 10.8, 5.6\text{Hz}$, 1H), 5.34-5.13 (m, 2H), 4.50 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 2H), 3.62 (bs, 1H), 3.42 (dd, $J=14.9, 3.9\text{Hz}$, 1H), 3.36-3.20 (m, 1H), 3.11-3.00 (m, 2H)。

[0890] ESI-MS m/z : 274.3 (M+H) $^+$ 。

[0891] 实施例4烯丙基N-[(S)-(2-氨基-3-(1H-吲哚-3-基)丙基)]胺基甲酸酯(9-S)的合成



[0893] 向L-色胺醇(2-S) (2.0g, 10.4mmol) 的 CH_3CN (42mL, 4mL/mmol) 溶液中加入二碳酸

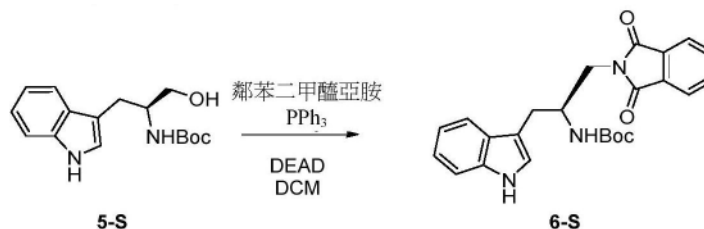
二叔丁酯(4.6g, 20.8mmol)。将反应混合物在23℃下搅拌3小时,真空浓缩。快速管柱层析($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, 99:1至85:15),得到5-S(2.24g, 73%)。

[0894] $R_f=0.5$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, 9:1)。

[0895] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 8.10 (s, 1H), 7.65 (dd, $J=7.8, 1.1\text{Hz}$, 1H), 7.37 (dd, $J=8.1, 1.3\text{Hz}$, 1H), 7.23-7.11 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 4.81 (s, 1H), 3.99 (s, 1H), 3.70 (dd, $J=11.0, 3.8\text{Hz}$, 1H), 3.61 (dd, $J=11.0, 5.5\text{Hz}$, 1H), 3.00 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 2H), 2.01 (s, 1H), 1.42 (s, 9H)。

B)

[0896]



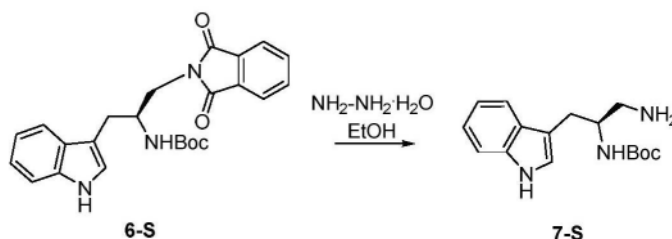
[0897] 向5-S(1.2g, 4.13mmol)的 CH_2Cl_2 (24.8mL, 6mL/mmol)溶液中加入邻苯二甲酰亚胺(1.33g, 9.1mmol)、三苯基磷(2.4g, 9.1mmol),并将混合物冷却至0℃。加入偶氮二甲酸二乙酯溶液(3mL, 10.32mmol)的 CH_2Cl_2 (12.4mL, 3mL/mmol)溶液15分钟。反应在23℃下搅拌16小时,真空浓缩。获得的残余物通过快速管柱层析($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, 99:1至85:15)纯化,得到6-S(2.8g, >100%)。

[0898] $R_f=0.7$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, 9:1)。

[0899] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 8.49 (s, 1H), 7.80 (dd, $J=5.4, 3.1\text{Hz}$, 2H), 7.66 (dd, $J=5.6, 3.2\text{Hz}$, 2H), 7.60 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.34 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.21-7.04 (m, 3H), 4.74 (s, 1H), 4.42 (s, 1H), 3.83 (dd, $J=13.9, 3.7\text{Hz}$, 1H), 3.72 (dd, $J=13.9, 9.9\text{Hz}$, 1H), 3.10-3.01 (m, 2H), 1.23 (s, 9H)。

C)

[0900]



[0901] 向6-S(0.86g, 2.07mmol)的乙醇(72mL, 36mL/mmol)溶液中加入一水合肼(10mL, 207mmol)。将反应混合物在80℃下在密封管中搅拌2.25小时,在真空下浓缩。快速管柱层析($\text{EtOAc}:\text{CH}_3\text{OH}$, 100:1至50:50),得到7-S(1.0g, 84%)。

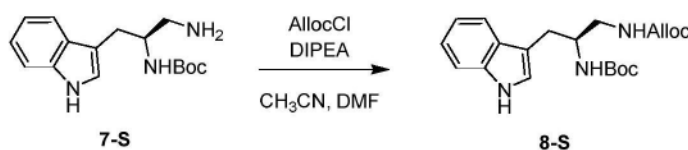
[0902] $R_f=0.2$ ($\text{EtOAc}:\text{CH}_3\text{OH}$, 6:4)。

[0903] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 7.61 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.35 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.13-6.97 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 4.06-3.96 (m, 1H), 3.01-2.76 (m, 4H), 1.38 (s, 9H)。

[0904] ESI-MS m/z : 290.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

D)

[0905]



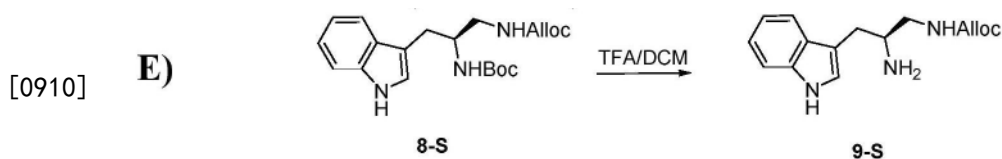
[0906] 向7-S(0.95g, 3.3mmol)在 CH_3CN (33mL, 10mL/mmol)和DMF (3.3mL, 1mL/mmol)中的

溶液中加入N,N-二异丙基乙胺(0.5mL,2.6mmol)和氯甲酸烯丙酯(3.5mL,33mmol)。将反应在23℃下搅拌20小时。将混合物用EtOAc稀释,加入NH₄Cl并用EtOAc萃取混合物。经无水Na₂SO₄干燥合并的有机层,过滤并真空浓缩。获得的残余物通过快速管柱层析(己烷:EtOAc,100:1至1:100)纯化,得到8-S(0.88g,73%)。

[0907] $R_f=0.5$ (己烷:EtOAc,1:1)。

[0908] ¹H NMR(400MHz,CDCl₃): δ 8.17(s,1H),7.63(d,J=7.8Hz,1H),7.20(dd,J=8.1,0.9Hz,1H),7.13(dddd,J=27.8,8.0,7.0,1.1Hz,2H),7.06(d,J=2.4Hz,1H),5.90(ddt,J=17.3,10.7,5.6Hz,1H),5.31-5.18(m,2H),5.09(s,1H),4.80(s,1H),4.59-4.52(m,2H),4.03(s,1H),3.37(dt,J=10.0,4.7Hz,1H),3.21(s,1H),3.05-2.87(m,2H),1.42(s,9H)。

[0909] ESI-MS m/z:274.3(M-Boc+H)⁺。



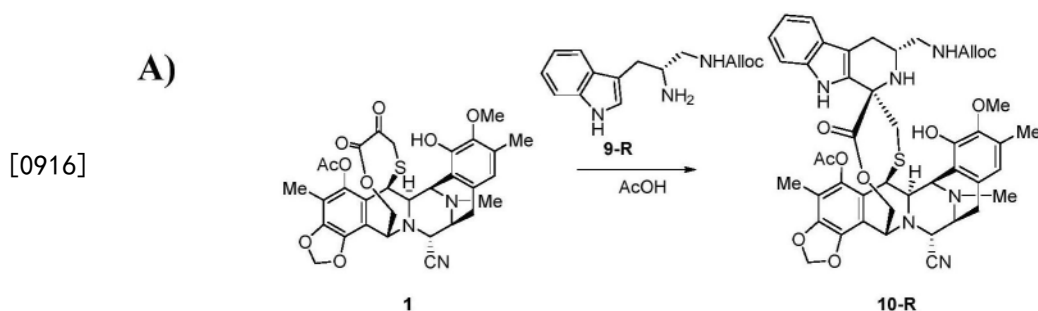
[0911] 向8-S(0.875g,2.3mmol)的CH₂Cl₂(38mL,16.6mL/mmol)溶液中加入三氟乙酸(19mL,8.3mL/mmol)。将反应混合物在23℃下搅拌2小时,在真空下浓缩,得到粗9-S,其不经进一步纯化用于下一步骤。

[0912] $R_f=0.2$ (CH₂Cl₂:CH₃OH,9:1)。

[0913] ¹H NMR(400MHz,CD₃OD): δ 7.56(d,J=7.8Hz,1H),7.37(d,J=8.1Hz,1H),7.21(s,1H),7.13(t,J=7.5Hz,1H),7.05(t,J=7.5Hz,1H),5.94(ddt,J=16.4,10.8,5.6Hz,1H),5.34-5.16(m,2H),4.56(d,J=5.5Hz,2H),3.60(bs,1H),3.43(dd,J=14.9,3.9Hz,1H),3.37-3.31(m,1H),3.14-2.99(m,2H)。

[0914] ESI-MS m/z:274.3(M+H)⁺。

[0915] 实施例5



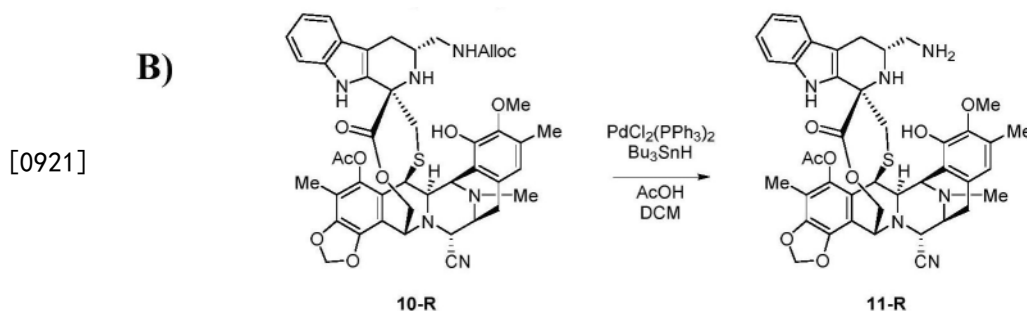
[0917] 向1(1.45g,2.33mmol)的乙酸(58mL,0.08M)溶液中加入9-R(0.95g,3.50mmol)。将反应混合物在50℃下搅拌18小时,然后蒸发乙酸。加入饱和NaHCO₃水溶液并用CH₂Cl₂萃取混合物。用无水Na₂SO₄干燥合并的有机层。快速管柱层析(己烷:EtOAc,1:1)得到化合物10-R(1.3g,64%)。

[0918] $R_f=0.5$ (己烷:EtOAc,1:1)。

[0919] ¹H NMR(400MHz,CDCl₃): δ 7.66(s,1H),7.36(d,J=7.9Hz,1H),7.27(d,J=7.9Hz,1H),7.10(ddd,J=8.3,7.0,1.3Hz,1H),7.01(td,J=7.5,7.0,1.0Hz,1H),6.62(s,1H),6.23(d,J=1.4Hz,1H),6.01(d,J=1.4Hz,1H),5.99-5.89(m,1H),5.79(s,1H),5.44-5.21(m,2H),5.14-4.99(m,2H),4.63(ddd,J=7.3,4.4,1.5Hz,2H),4.36(s,1H),4.33-4.24(m,

1H), 4.29-4.26 (m, 1H), 4.21 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 4.19-4.13 (m, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.56 (s, 1H), 3.48-3.43 (m, 3H), 3.27 (dt, $J=13.2, 4.0\text{Hz}$, 1H), 3.04-2.88 (m, 2H), 2.56 (dd, $J=15.2, 3.8\text{Hz}$, 1H), 2.49-2.35 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.07 (s, 3H)。

[0920] ESI-MS m/z : 877.3 (M+H)⁺。

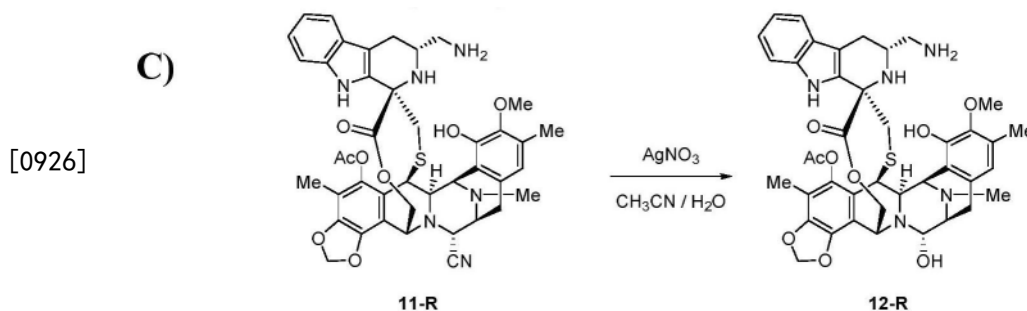


[0922] 向10-R (600mg, 0.68mmol) 的 CH_2Cl_2 (12mL, 18mL/mmol) 溶液中加入双(三苯基膦)二氯化钯(II) (77mg, 0.1mmol) 和乙酸 (0.4mL, 6.8mmol)。在0℃下加入三丁基氢化锡 (1.1mL, 4.08mmol), 将反应混合物在0℃下搅拌0.5小时并在真空下浓缩。将得到的粗产物用EtOAc稀释, 加入饱和 NH_4Cl 水溶液, 并用EtOAc萃取混合物。经无水 Na_2SO_4 干燥合并的有机层, 过滤并真空浓缩。快速管柱层析(己烷:EtOAc, 100:1至1:100, EtOAc: CH_3OH , 100:1至1:100), 得到11-R (440mg, 82%)。

[0923] $R_f=0.5$ (CH_2Cl_2 : CH_3OH , 1:1)。

[0924] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.64 (s, 1H), 7.38 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.29 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.11 (ddt, $J=8.3, 7.0, 1.4\text{Hz}$, 1H), 7.03 (ddt, $J=8.3, 7.0, 1.4\text{Hz}$, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.24 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 6.02 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 5.02 (d, $J=11.8\text{Hz}$, 1H), 4.63 (s, 1H), 4.36 (s, 1H), 4.28 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 4.21 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 4.16 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.51-3.39 (m, 4H), 3.32-3.13 (m, 3H), 2.95 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 2H), 2.89-2.76 (m, 2H), 2.73-2.57 (m, 1H), 2.42 (d, $J=14.8\text{Hz}$, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.09 (s, 3H)。

[0925] ESI-MS m/z : 793.2 (M+H)⁺。



[0927] 向11-R (850mg, 1.07mmol) 在 $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ (1.39:1, 70mL, 0.015M) 中的溶液中加入 AgNO_3 (3.64g, 21.4mmol)。在23℃下17小时后, 用1:1的饱和NaCl水溶液和饱和 NaHCO_3 水溶液的混合物淬灭反应, 搅拌15分钟, 用 CH_2Cl_2 稀释, 搅拌5分钟, 并用 CH_2Cl_2 萃取。经无水 Na_2SO_4 干燥合并的有机层, 过滤并真空浓缩。所得残余物通过快速管柱层析(CH_2Cl_2 : CH_3OH , 99:1至85:15)纯化, 得到12-R (553mg, 66%)。

[0928] $R_f=0.3$ (CH_2Cl_2 : CH_3OH , 9:1)。

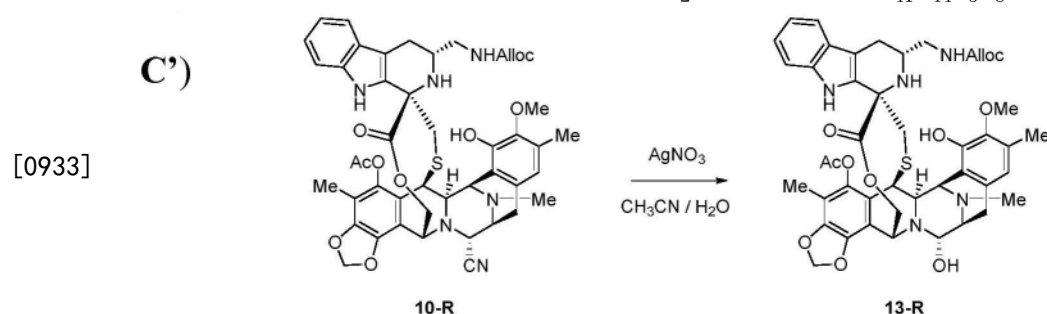
[0929] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 7.60 (s, 1H), 7.38 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.28 (d, $J=7.9\text{Hz}$,

1H), 7.11 (ddt, $J=8.3, 7.1, 1.2\text{Hz}$, 1H), 7.02 (ddt, $J=8.3, 7.1, 1.2\text{Hz}$, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 5.16 (d, $J=11.5\text{Hz}$, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.51 (d, $J=3.3\text{Hz}$, 1H), 4.17 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 4.07 (dd, $J=11.3, 2.2\text{Hz}$, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.52 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 3.24 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 2.99-2.78 (m, 4H), 2.66 (dd, $J=14.9, 3.5\text{Hz}$, 1H), 2.49-2.39 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.28 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.21-2.16 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.08 (s, 3H)。

[0930] ^{13}C NMR (101MHz, CD_3OD): δ 171.7, 169.4, 148.7, 145.9, 143.7, 141.4, 140.9, 136.9, 130.8, 130.0, 129.7, 126.0, 121.4, 121.0, 119.7, 119.1, 118.4, 117.5, 114.9, 110.8, 107.5, 106.4, 102.1, 91.3, 63.2, 60.0, 59.0, 58.6, 55.3, 54.6, 52.7, 52.4, 48.4, 45.8, 42.5, 40.2, 24.5, 23.2, 19.2, 15.0, 8.2。

[0931] ESI-MS m/z : 766.2 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}$)⁺。

[0932] (+) -HR-ESI-TOF-MS m/z : 766.2972 [$\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}$]⁺ (计算值 $\text{C}_{41}\text{H}_{44}\text{N}_5\text{O}_8\text{S}^+$: 766.2905)。



[0934] 向10-R (700mg, 0.8mmol) 在 $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ (1.39:1, 87.5mL, 0.015M) 中的溶液中加入 AgNO_3 (2.66g, 16mmol)。在 23°C 下20小时后, 将反应混合物用1:1的饱和NaCl水溶液和饱和 NaHCO_3 水溶液的混合物淬灭, 搅拌15分钟, 用 CH_2Cl_2 稀释, 搅拌5分钟, 并用 CH_2Cl_2 萃取。经无水 Na_2SO_4 干燥合并的有机层, 过滤并真空浓缩。所得残余物通过快速管柱层析 (CH_2Cl_2 : CH_3OH , 99:1至85:15) 纯化, 得到13-R (438mg, 63%)。

[0935] $R_f=0.40$ (CH_2Cl_2 : CH_3OH , 9:1)。

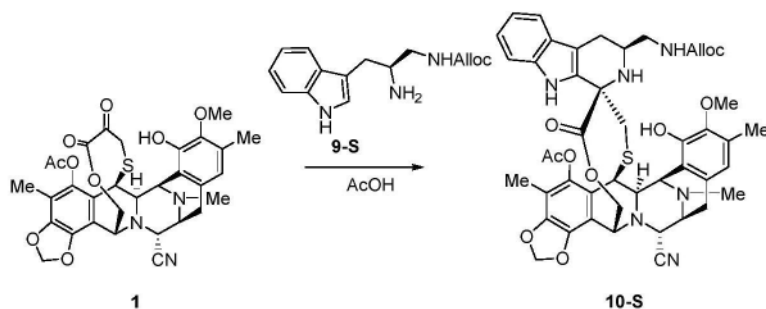
[0936] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.64 (s, 1H), 7.37 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.32-7.20 (m, 1H), 7.11 (t, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 7.01 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 6.05-5.90 (m, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.75 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 5.40-5.07 (m, 4H), 4.88 (d, $J=14.7\text{Hz}$, 1H), 4.68-4.50 (m, 3H), 4.28-4.13 (m, 1H), 4.08 (dt, $J=11.4, 2.4\text{Hz}$, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.68-3.40 (m, 4H), 3.37-3.19 (m, 2H), 2.98-2.79 (m, 2H), 2.59-2.36 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.10-2.16 (m, 1H), 2.08 (s, 3H)。

[0937] ESI-MS m/z : 850.3 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}$)⁺。

[0938] 实施例6

A)

[0939]



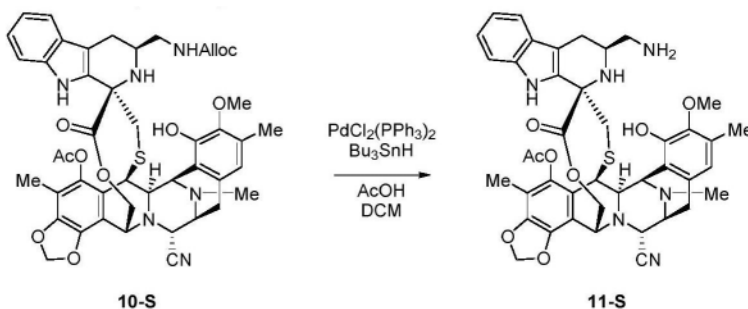
[0940] 向1 (955mg, 1.5mmol) 的乙酸 (37.5mL, 0.08M) 溶液中加入9-S (627mg, 2.29mmol)。将反应混合物在50℃下搅拌18小时, 然后蒸发乙酸。加入饱和NaHCO₃水溶液并将混合物用CH₂Cl₂萃取。用无水Na₂SO₄干燥合并的有机层。快速管柱层析 (己烷:EtOAc, 1:1) 得到化合物10-S (756mg, 58%)。

[0941] $R_f = 0.4$ (己烷:EtOAc, 1:1)。

[0942] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ7.78 (s, 1H), 7.36 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.24 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.10 (ddd, J=8.3, 7.0, 1.3Hz, 1H), 7.01 (td, J=7.5, 7.0, 1.0Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.23 (d, J=1.4Hz, 1H), 6.01 (d, J=1.4Hz, 1H), 6.07-5.93 (m, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.41-5.19 (m, 2H), 5.1 (d, J=11.7Hz, 1H), 4.66 (dt, J=5.9, 1.3Hz, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.37 (s, 1H), 4.33-4.20 (m, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.46 (d, J=4.2Hz, 2H), 3.22-3.13 (m, 1H), 3.11-2.88 (m, 4H), 2.66 (dd, J=15.2, 4.2Hz, 1H), 2.51 (dd, J=15.3, 6.0Hz, 1H), 2.43-2.32 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.04 (s, 3H)。ESI-MS m/z : 877.3 (M+H)⁺。

B)

[0943]

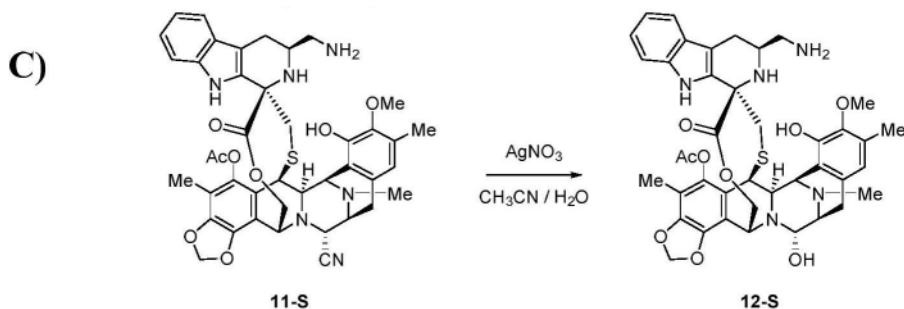


[0944] 向10-S (650mg, 0.72mmol) 的CH₂Cl₂ (13.3mL, 18mL/mmol) 溶液中加入双(三苯基膦)二氯化钯(II) (83mg, 0.11mmol) 和乙酸 (0.42mL, 7.4毫莫耳)。在0℃下加入三丁基氢化锡 (1.2mL, 4.4mmol), 将反应混合物在23℃下搅拌0.5小时, 并在真空下浓缩。快速管柱层析 (己烷:EtOAc, 100:1至1:100, EtOAc:CH₃OH, 100:1至1:100), 得到11-S (445mg, 78%)。

[0945] $R_f = 0.5$ (CH₂Cl₂:CH₃OH, 1:1)。

[0946] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ7.74 (s, 1H), 7.36 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.26 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.12 (ddt, J=8.3, 7.0, 1.4Hz, 1H), 7.02 (ddt, J=8.3, 7.0, 1.4Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.26 (d, J=1.5Hz, 1H), 6.04 (d, J=1.5Hz, 1H), 5.12 (d, J=11.8Hz, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.36-4.17 (m, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.51-3.39 (m, 3H), 2.98-2.75 (m, 4H), 2.69-2.60 (m, 2H), 2.47 (d, J=16.1Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.35-2.17 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.04 (s, 3H)。

[0947] ESI-MS m/z : 793.3 (M+H)⁺。



[0949] 向11-S (435mg, 0.55mmol) 在 $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ (1.39:1, 38.5mL, 0.015M) 中的溶液中加入 AgNO_3 (1.84g, 11mmol)。在23℃下24小时后,用1:1的饱和NaCl水溶液和饱和 NaHCO_3 水溶液的混合物淬灭反应,搅拌15分钟,用 CH_2Cl_2 稀释,搅拌5分钟,并用 CH_2Cl_2 萃取。经无水 Na_2SO_4 干燥合并的有机层,过滤并真空浓缩。所得残余物通过快速管柱层析($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, 99:1至85:15)纯化,得到12-S (152mg, 35%)。

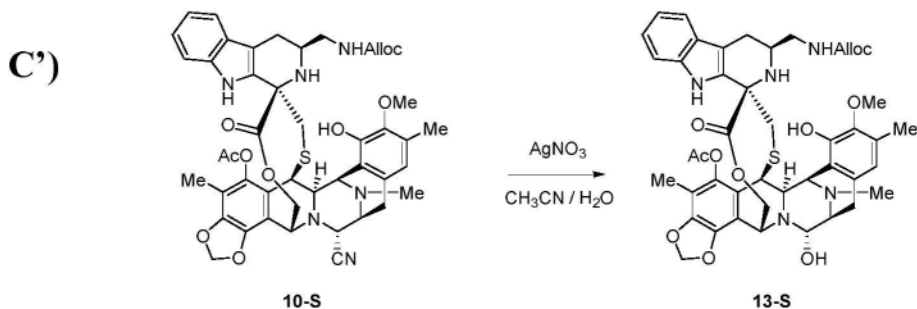
[0950] $R_f=0.2$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, 9:1)。

[0951] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) : δ 7.34 (dd, $J=7.7, 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.28 (dd, $J=7.7, 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.04 (ddt, $J=8.2, 7.0, 1.1\text{Hz}$, 1H), 6.95 (ddt, $J=8.2, 7.0, 1.2\text{Hz}$, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.31-6.25 (m, 1H), 6.15-6.05 (m, 1H), 5.31 (d, $J=11.4\text{Hz}$, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.40-4.19 (m, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.64 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 3.44 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 3.03-2.85 (m, 4H), 2.85-2.65 (m, 2H), 2.59 (d, $J=15.6\text{Hz}$, 1H), 2.52-2.39 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.00 (s, 3H)。

[0952] ^{13}C NMR (126MHz, CD_3OD) : δ 171.4, 169.3, 148.6, 145.8, 143.5, 141.2, 140.8, 136.5, 131.2, 130.3, 129.5, 126.3, 121.6, 121.2, 119.8, 119.4, 118.6, 117.5, 114.9, 111.0, 107.5, 107.4, 102.2, 91.1, 63.5, 60.5, 59.2, 58.5, 55.3, 54.7, 53.4, 52.7, 48.6, 44.7, 42.7, 39.9, 24.3, 23.4, 19.2, 15.1, 8.2。

[0953] ESI-MS m/z : 766.2 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}$)⁺。

[0954] (+) -HR-ESI-TOF-MS m/z : 766.2958 [$\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}$]⁺ (计算值 $\text{C}_{41}\text{H}_{44}\text{N}_5\text{O}_8\text{S}$: 766.2905)。



[0956] 向10-S (5mg, 0.006mmol) 在 $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ (1.39:1, 0.5mL, 0.015M) 中的溶液中加入 AgNO_3 (29mg, 0.17mmol)。在23℃下20小时后,将反应混合物用1:1的NaCl饱和水溶液和 NaHCO_3 饱和水溶液的混合物淬灭,搅拌15分钟,用 CH_2Cl_2 稀释,搅拌5分钟,并用 CH_2Cl_2 萃取。经无水 Na_2SO_4 干燥合并的有机层,过滤并真空浓缩。所得残余物通过快速管柱层析 $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, 99:1至85:15)纯化,得到13-S (5mg, 100%)。

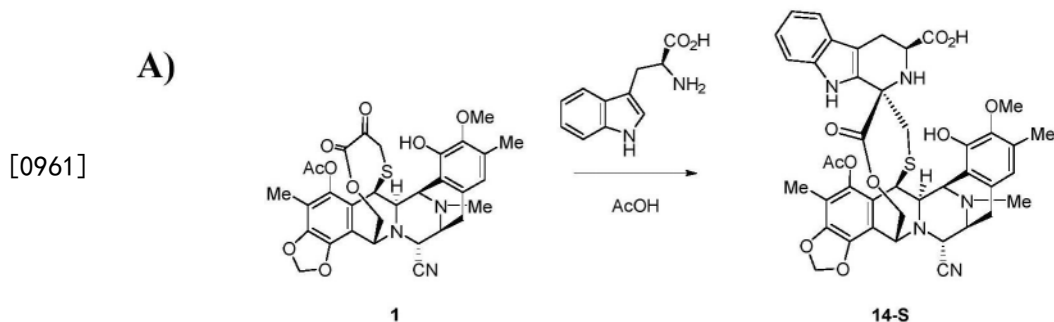
[0957] $R_f=0.40$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, 9:1)。

[0958] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ 7.75 (s, 1H), 7.37 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.32-7.20 (m, 1H),

7.12 (t, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 7.02 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 6.08-5.97 (m, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.42-5.19 (m, 4H), 4.88 (s, 1H), 4.69-4.65 (m, 2H), 4.58 (s, 1H), 4.28-4.13 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.68-3.40 (m, 2H), 3.24-3.15 (m, 2H), 3.08-2.90 (m, 2H), 2.73-2.57 (m, 2H), 2.53-2.37 (m, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.10-2.16 (m, 1H), 2.03 (s, 3H)。

[0959] ESI-MS m/z : 850.3 ($M-H_2O+H$)⁺。

[0960] 实施例7参考化合物14-S和15-S的合成

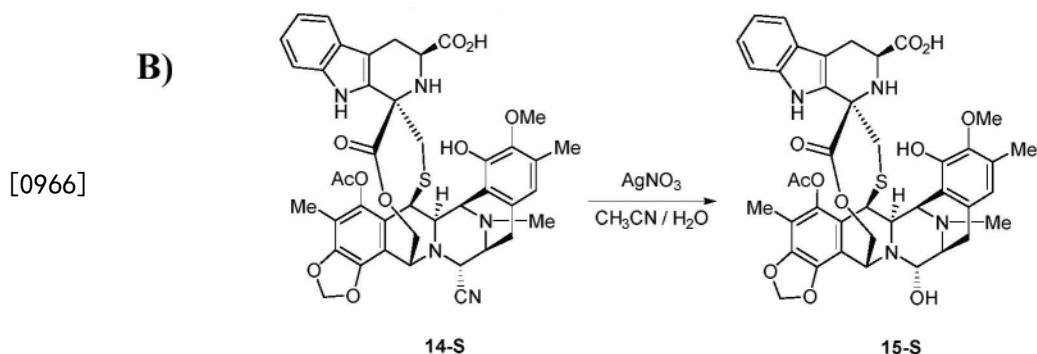


[0962] 向1 (50mg, 0.08mmol) 的乙酸 (1mL, 0.08M) 溶液中加入L-色氨酸 (50mg, 0.24mmol)。将反应混合物在50℃下搅拌17小时, 然后蒸发乙酸。加入饱和 NaHCO_3 水溶液并将混合物用 CH_2Cl_2 萃取。用无水 Na_2SO_4 干燥合并的有机层, 过滤并真空浓缩。快速管柱层析 (CH_2Cl_2 : CH_3OH , 99:1至80:20) 得到化合物14-S (58mg, 90%)。

[0963] $R_f=0.20$ (CH_2Cl_2 : CH_3OH , 10:1)。

[0964] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.77 (s, 1H), 7.39 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.25 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.13 (ddd, $J=8.2, 7.0, 1.2\text{Hz}$, 1H), 7.04 (td, $J=7.5, 7.1, 1.0\text{Hz}$, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.24 (d, $J=1.3\text{Hz}$, 1H), 6.03 (d, $J=1.3\text{Hz}$, 1H), 5.15 (d, $J=11.7\text{Hz}$, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.35 (dd, $J=11.7, 2.1\text{Hz}$, 1H), 4.28 (dd, $J=5.2, 1.6\text{Hz}$, 1H), 4.20 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.52-3.41 (m, 4H), 3.07-2.88 (m, 2H), 2.91-2.80 (m, 2H), 2.42-2.21 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.04 (s, 3H)。

[0965] ESI-MS m/z : 808.6 ($M+H$)⁺。



[0967] 向14-S (52mg, 0.066mmol) 在 $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ (2:1, 4.5mL, 0.015M) 中的溶液中加入 AgNO_3 (164mg, 1.45mmol)。在23℃下20小时后, 加入1:1的NaCl饱和水溶液和 NaHCO_3 饱和水溶液的混合物, 搅拌15分钟, 用 CH_2Cl_2 稀释, 搅拌30分钟, 并用 CH_2Cl_2 萃取。用无水 Na_2SO_4 干燥合并的有机层, 过滤并真空浓缩。获得的残余物通过快速管柱层析 (CH_2Cl_2 : CH_3OH , 99:1至70:30) 纯化, 得到15-S (18mg, 35%)。

[0968] $R_f=0.15$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}, 9:1$)。

[0969] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 7.76 (s, 1H), 7.40 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.25 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.14 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 7.04 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.23 (d, $J=1.3\text{Hz}$, 1H), 6.01 (d, $J=1.3\text{Hz}$, 1H), 5.28 (d, $J=12.7\text{Hz}$, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.28 (dd, $J=11.4, 2.0\text{Hz}$, 1H), 4.21 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.58 (s, 1H), 3.52-3.47 (m, 2H), 3.28 (s, 1H), 3.03 (dd, $J=15.8, 5.2\text{Hz}$, 1H), 2.91-2.82 (m, 3H), 2.44 (d, $J=15.4\text{Hz}$, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.35-2.31 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.03 (s, 3H)。

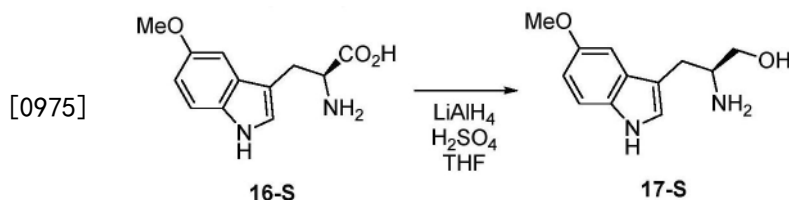
[0970] ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3): δ 173.7, 171.2, 168.7, 147.5, 145.7, 142.8, 141.2, 140.8, 135.6, 129.8, 126.3, 122.8, 121.5, 121.2, 119.9, 118.6, 117.7, 115.0, 111.1, 101.9, 81.5, 66.8, 62.9, 60.4, 57.9, 55.8, 55.1, 52.3, 42.3, 41.3, 38.3, 31.9, 29.4, 28.9, 24.5, 24.0, 23.8, 22.7, 20.5, 16.0, 9.7。

[0971] ESI-MS m/z : 781.6 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}$) $^+$ 。

[0972] (+)-HR-ESI-TOF-MS m/z : 781.2610 [$\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}$] $^+$ (计算值 $\text{C}_{41}\text{H}_{41}\text{N}_4\text{O}_{10}\text{S}$: 781.2538)。

[0973] 实施例8

[0974] A) (S)-5-甲氧基-色胺醇(17-S)的合成



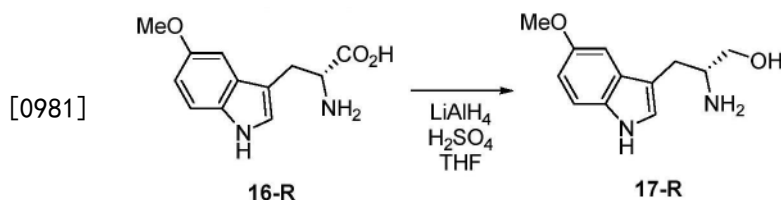
[0976] 在 -40°C 下向 LiAlH_4 (23.4mL, 1.0M在THF中, 23.4mmol) 溶液中小心地加入 H_2SO_4 (0.31mL, 5.57mmol) 和5-甲氧基-L-色胺酸(16-S) (1.0g, 4.26mmol, Chem-Impex) 在THF (13.4mL, 0.3M) 中的悬浮液。将反应混合物在 23°C 下放置, 在 80°C 加热3小时, 且在 23°C 加热18小时。在 -21°C 冷却, 用NaOH 2N小心地淬灭反应混合物直至碱性pH。加入EtOAc, 将混合物通过Celite[®]过滤并用 CH_3OH 洗涤。将粗产物在真空下浓缩, 得到17-S为粗产物, 将其不经进一步纯化用于下一步骤。

[0977] $R_f=0.2$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}, 4:1$)。

[0978] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.19 (dt, $J=8.8, 0.7\text{Hz}$, 1H), 7.06-7.00 (m, 2H), 6.72 (dd, $J=8.8, 2.4\text{Hz}$, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.63-3.48 (m, 1H), 3.42-3.33 (m, 1H), 3.17-3.06 (m, 1H), 2.86 (ddt, $J=14.3, 6.1, 0.8\text{Hz}$, 1H), 2.66 (dd, $J=14.3, 7.5\text{Hz}$, 1H)。

[0979] ESI-MS m/z : 221.4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0980] B) (R)-5-甲氧基-色胺醇(17-R)的合成



[0982] 在 -40°C 下向 LiAlH_4 (11.7mL, 1.0M在THF中, 11.7mmol) 的溶液中小心地加入 H_2SO_4 (0.31mL, 5.75mmol) 和5-甲氧基-D-色胺酸(16-R) (0.5g, 2.13mmol, Aldrich) 在THF (6.7mL, 0.3M) 中的悬浮液。将反应混合物在 23°C 放置, 在 80°C 加热3.5小时, 且在 23°C 加热18小时。

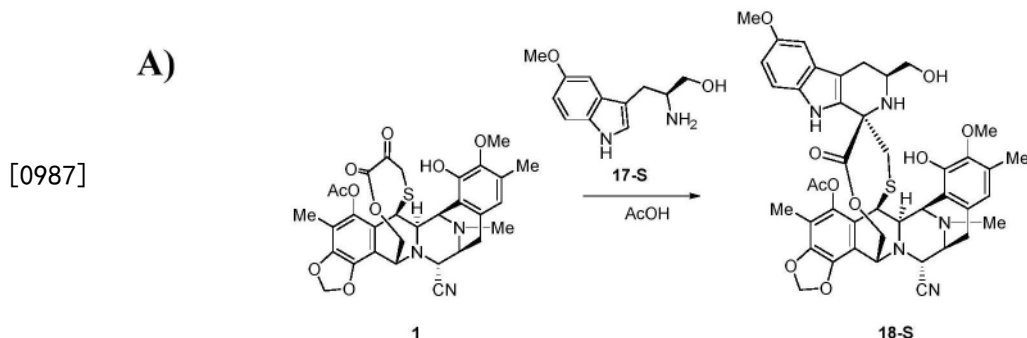
在-21℃冷却,用NaOH 2N小心地淬灭反应混合物直至碱性pH。加入EtOAc,将混合物通过Celite®过滤并用CH₃OH洗涤。将粗产物在真空下浓缩,得到17-R为粗产物,将其不经进一步纯化用于下一步骤。

[0983] $R_f=0.2$ (CH₂Cl₂:CH₃OH, 4:1)。

[0984] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ7.20 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.06-6.96 (m, 2H), 6.71 (dd, J=8.8, 2.5Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.62-3.52 (m, 1H), 3.37 (dd, J=10.8, 7.0Hz, 1H), 3.09 (br s, 1H), 2.82 (dd, J=14.3, 5.9Hz, 1H), 2.62 (dd, J=14.4, 7.6Hz, 1H)。

[0985] ESI-MS m/z: 221.6 (M+H)⁺。

[0986] 实施例9

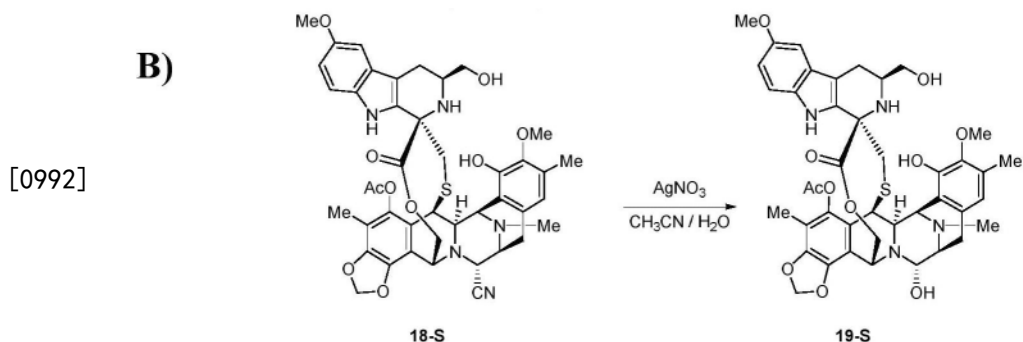


[0988] 向1 (530mg, 0.85mmol) 的乙酸 (10.6mL, 0.08M) 溶液中加入17-S (469mg, 2.13mmol)。将反应混合物在50℃下搅拌18小时,然后蒸发乙酸。加入饱和NaHCO₃水溶液并将混合物用CH₂Cl₂萃取。经无水Na₂SO₄干燥合并的有机层,过滤并真空浓缩。快速管柱层析 (己烷:EtOAc, 1:1) 得到化合物18-S (420mg, 60%)。

[0989] $R_f=0.3$ (己烷:EtOAc, 1:1)。

[0990] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ7.13 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.80 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.66 (dd, J=8.8, 2.5Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.21 (d, J=11.7Hz, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.49-4.29 (m, 4H), 3.75 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.47 (t, J=5.8Hz, 3H), 3.37 (d, J=5.1Hz, 1H), 3.01-2.81 (m, 2H), 2.75 (d, J=7.4Hz, 1H), 2.66 (dd, J=15.1, 4.1Hz, 1H), 2.55-2.35 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.99 (s, 3H)

[0991] ESI-MS m/z: 824.3 (M+H)⁺。



[0993] 向18-S (420mg, 0.519mmol) 在CH₃CN:H₂O (1.39:1, 36mL, 0.015M) 中的溶液中加入AgNO₃ (2.60g, 15.3mmol)。在23℃下3小时后,将反应混合物用1:1的NaCl饱和水溶液和NaHCO₃饱和水溶液的混合物淬灭,搅拌15分钟,用CH₂Cl₂稀释,搅拌5分钟,并用CH₂Cl₂萃取。经无水Na₂SO₄干燥合并的有机层,过滤并真空浓缩。所得残余物通过快速管柱层析 (CH₂Cl₂:

CH₃OH, 99:1至85:15) 纯化, 得到19-S (250mg, 60%)。

[0994] $R_f=0.45$ (CH₂Cl₂:CH₃OH, 9:1)。

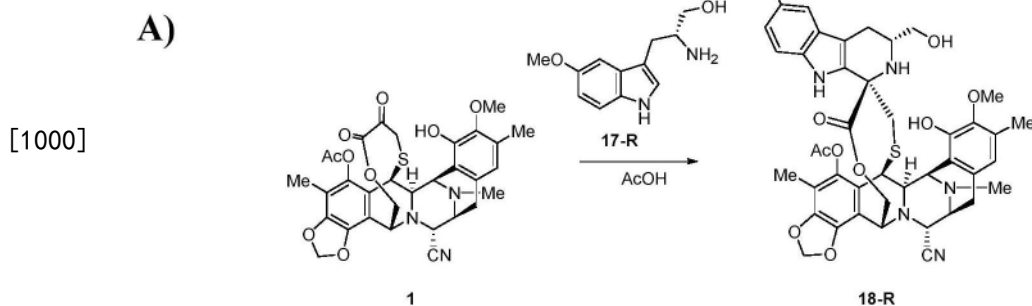
[0995] ¹H NMR (500MHz, CD₃OD): δ 7.15 (dd, J=8.9, 0.6Hz, 1H), 6.82 (dd, J=2.4, 0.6Hz, 1H), 6.68 (dd, J=8.8, 2.5Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.27 (d, J=1.3Hz, 1H), 6.08 (d, J=1.3Hz, 1H), 5.30 (d, J=11.5Hz, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.34 (dd, J=11.4, 2.0Hz, 1H), 4.31-4.27 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.66-3.58 (m, 1H), 3.55-3.45 (m, 2H), 3.42 (d, J=7.8Hz, 1H), 2.93-2.73 (m, 3H), 2.68 (dd, J=15.1, 4.2Hz, 1H), 2.54 (d, J=15.4Hz, 1H), 2.42 (dd, J=15.1, 10.1Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.00 (s, 3H)。

[0996] ¹³C NMR (126MHz, CD₃OD): δ 172.7, 170.8, 155.1, 149.9, 147.2, 145.0, 142.6, 142.2, 133.1, 132.4, 132.1, 131.3, 128.1, 122.5, 121.6, 120.3, 116.4, 113.0, 112.9, 111.4, 109.0, 103.6, 100.8, 92.5, 66.6, 65.0, 61.7, 60.4, 59.9, 56.7, 56.1, 54.8, 54.1, 51.7, 44.1, 41.3, 30.7, 25.4, 24.7, 20.6, 16.3, 9.5。

[0997] ESI-MS m/z : 798.1 (M-H₂O+H)⁺。

[0998] (+)-HR-ESI-TOF-MS m/z : 797.2899 [M-H₂O+H]⁺ (计算值C₄₂H₄₅N₄O₁₀S 797.2851)。

[0999] 实施例10



[1001] 向1 (311mg, 0.50mmol) 的乙酸 (6.25mL, 0.08M) 溶液中加入17-R (220mg, 1.0mmol)。将反应混合物在50℃下搅拌18小时, 然后蒸发乙酸。加入饱和NaHCO₃水溶液并将混合物用CH₂Cl₂萃取。经无水Na₂SO₄干燥合并的有机层, 过滤并真空浓缩。快速管柱层析 (己烷: EtOAc, 1:1) 得到化合物18-R (280mg, 68%)。

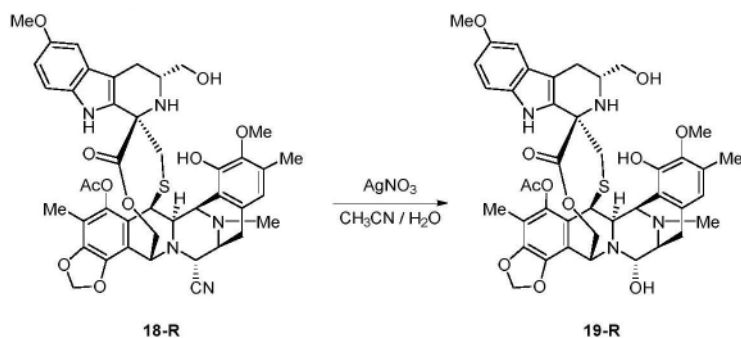
[1002] $R_f=0.3$ (己烷: EtOAc, 1:1)。

[1003] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.53 (s, 1H), 7.18 (d, J=8.7Hz, 1H), 6.82 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.78 (dd, J=8.6, 2.3Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.04 (d, J=11.7Hz, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.36 (s, 1H), 4.28 (d, J=5.0Hz, 1H), 4.24-4.09 (m, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.64 (s, 1H), 3.47-3.40 (m, 3H), 3.01-2.90 (m, 2H), 2.53 (d, J=6.9Hz, 2H), 2.45-2.41 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.22-2.14 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.06 (s, 3H)。

[1004] ESI-MS m/z : 824.3 (M+H)⁺。

B)

[1005]



[1006] 向18-R (330mg, 0.40mmol) 在CH₃CN:H₂O (1.39:1, 28mL, 0.015M) 中的溶液中加入AgNO₃ (2.04g, 12.0mmol)。在23℃下3小时后, 用1:1的NaCl饱和水溶液和NaHCO₃饱和水溶液的混合物淬灭反应, 搅拌15分钟, 用CH₂Cl₂稀释, 搅拌5分钟, 并用CH₂Cl₂萃取。经无水Na₂SO₄干燥合并的有机层, 过滤并真空浓缩。所得残余物通过快速管柱层析 (CH₂Cl₂:CH₃OH, 99:1至85:15) 纯化, 得到19-R (224mg, 69%)。

[1007] R_f=0.44 (CH₂Cl₂:CH₃OH, 9:1)。

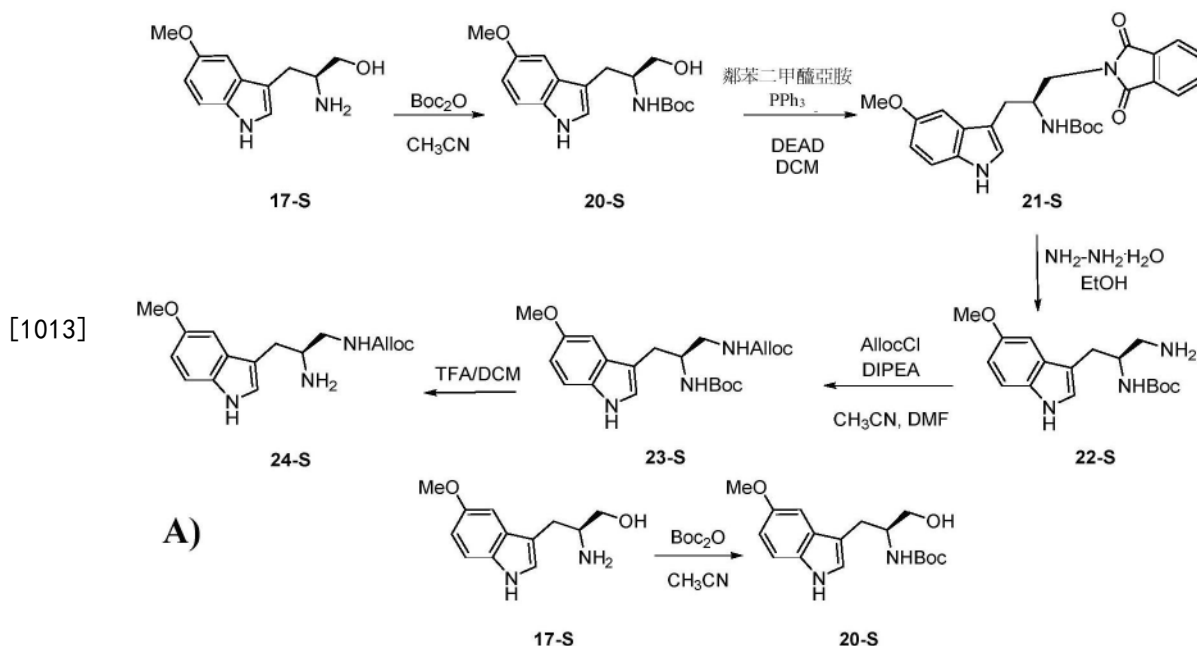
[1008] ¹H NMR (500MHz, CD₃OD): δ 7.14 (dd, J=8.8, 0.5Hz, 1H), 6.83 (d, J=2.5Hz, 1H), 6.68 (dd, J=8.8, 2.5Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.26 (d, J=1.4Hz, 1H), 6.07 (d, J=1.4Hz, 1H), 5.21 (d, J=11.5Hz, 1H), 4.68-4.55 (m, 1H), 4.32-4.25 (m, 2H), 4.12 (dd, J=11.5, 2.1Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.60 (d, J=5.2Hz, 1H), 3.57-3.45 (m, 3H), 3.41 (d, J=8.8Hz, 1H), 2.97-2.83 (m, 3H), 2.73 (dd, J=15.0, 3.4Hz, 1H), 2.69 (d, J=14.9Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.20 (dd, J=15.1, 10.4Hz, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.11-2.08 (m, 1H), 2.05 (s, 3H)。

[1009] ¹³C NMR (126MHz, CD₃OD): δ 173.0, 170.8, 155.0, 149.8, 147.3, 145.0, 142.8, 142.3, 133.5, 133.1, 132.2, 132.1, 131.1, 130.5, 127.8, 122.5, 121.7, 120.0, 116.4, 113.5, 112.9, 111.4, 110.2, 103.5, 100.9, 92.6, 66.8, 64.5, 61.3, 60.4, 60.0, 56.8, 56.1, 55.9, 54.1, 44.1, 41.3, 25.6, 24.5, 20.6, 16.2, 9.6。

[1010] ESI-MS m/z: 797.4 (M-H₂O+H)⁺。

[1011] (+)-HR-ESI-TOF-MS m/z: 797.2896 [M-H₂O+H]⁺ (计算值C₄₂H₄₅N₄O₁₀S 797.2851)。

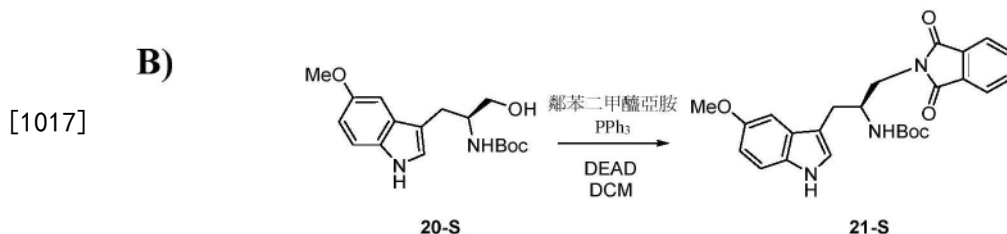
[1012] 实施例11烯丙基N-[(S)-2-胺基-3-(5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)丙基]胺基甲酸酯 (24-S) 的合成



[1014] 向17-S (6.9g, 31.4mmol) 的 CH_3CN (126mL, 4mL/mmol) 溶液中加入二碳酸二叔丁酯 (13.7g, 62.8mmol)。将反应混合物在23℃下搅拌5.5小时, 真空浓缩。快速管柱层析 (CH_2Cl_2 : CH_3OH , 99:1至85:15) 得到20-S (4.5g, 45%)

[1015] $R_f=0.6$ (CH_2Cl_2 : CH_3OH , 9:1)。

[1016] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 8.04 (s, 1H), 7.25 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.10 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.87 (dd, $J=8.8, 2.5\text{Hz}$, 1H), 4.83 (s, 1H), 3.98 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.73-3.58 (m, 2H), 2.96 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 1.42 (s, 9H)。

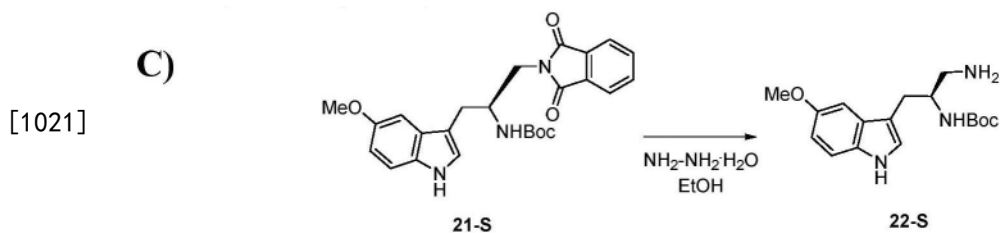


[1017]

[1018] 向20-S (4.5g, 14mmol) 的 CH_2Cl_2 (84mL, 6mL/mmol) 溶液中加入邻苯二甲酰亚胺 (4.5g, 30.9mmol)、三苯基膦 (8.1g, 30.9mmol), 并将混合物冷却至0℃。加入40%偶氮二甲酸二乙酯在 CH_2Cl_2 (10.4mL, 35mmol) 中的溶液15分钟。将反应在23℃下搅拌18小时, 在真空下浓缩。获得的残余物通过快速管柱层析 (己烷:EtOAc, 99:1至85:15) 纯化, 得到21-S (5.8g, 92%)。

[1019] $R_f=0.55$ (己烷:EtOAc, 1:1)。

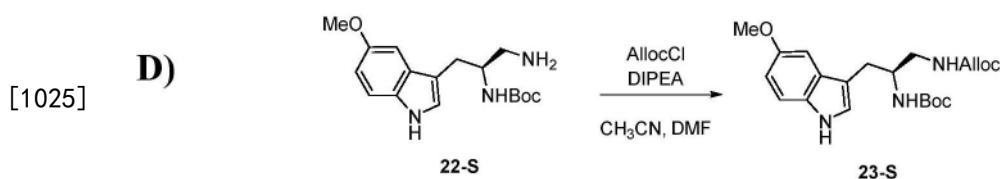
[1020] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 8.48 (s, 1H), 7.78 (dd, $J=5.5, 3.1\text{Hz}$, 2H), 7.69-7.61 (m, 2H), 7.21 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.06 (dd, $J=18.5, 2.4\text{Hz}$, 2H), 6.81 (dd, $J=8.8, 2.4\text{Hz}$, 1H), 4.87 (s, 1H); 4.39 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.83-3.66 (m, 2H), 2.98 (d, $J=6.1\text{Hz}$, 2H), 1.20 (s, 9H)。



[1022] 向21-S (6.29g, 14mmol) 是乙醇 (420mL, 30mL/mmol) 溶液中加入一水合肼 (61.1mL, 1260mmol)。将反应混合物在80℃下在密封管中搅拌2小时, 在真空下浓缩。快速管柱层析 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, 100:1至50:50) 得到22-S (4.2g, 95%)。

[1023] $R_f=0.1$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, 8:2)。

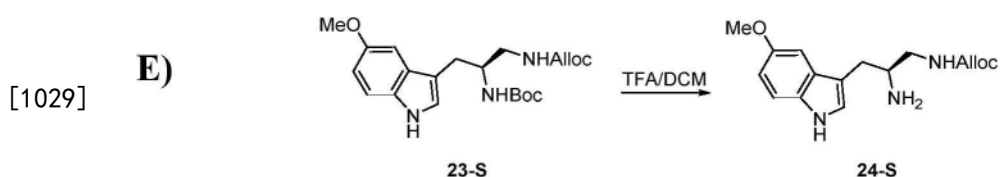
[1024] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.22 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.12 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.76 (dd, $J=8.8, 2.4\text{Hz}$, 1H), 4.06-3.97 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.06-2.82 (m, 4H), 1.37 (s, 9H)。



[1026] 向22-S (4.0g, 12.52mmol) 在 CH_3CN (125mL, 10mL/mmol) 和DMF (12mL, 1mL/mmol) 中的溶液中加入N,N-二异丙基乙胺 (1.8mL, 10mmol) 和氯甲酸烯丙酯 (13.3mL, 125mmol)。将反应在23℃下搅拌5小时。将混合物用EtOAc稀释, 加入 NH_4Cl , 并用EtOAc萃取混合物。经无水 Na_2SO_4 干燥合并的有机层, 过滤并真空浓缩。所得残余物通过快速管柱层析 (己烷:EtOAc, 100:1至1:100) 纯化, 得到23-S (2.65g, 52%)。

[1027] $R_f=0.5$ (己烷:EtOAc, 1:1)。

[1028] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 8.11 (s, 1H), 7.28-7.20 (m, 1H), 7.04 (d, $J=13.1\text{Hz}$, 2H), 6.85 (dd, $J=8.9, 2.4\text{Hz}$, 1H), 5.97-5.82 (m, 1H), 5.33-5.24 (m, 1H), 5.19 (dt, $J=10.4, 1.3\text{Hz}$, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.55 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 4.01 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.37 (d, $J=13.7\text{Hz}$, 1H), 3.21 (s, 1H), 2.89 (dd, $J=14.5, 7.0\text{Hz}$, 1H), 1.41 (s, 9H)。



[1030] 向23-S (2.60g, 6.44mmol) 的 CH_2Cl_2 (106mL, 16.6mL/mmol) 溶液中加入三氟乙酸 (54mL, 8.3mL/mmol)。将反应混合物在23℃下搅拌1.5小时, 真空浓缩, 得到24-S (3.9g, 100%)。

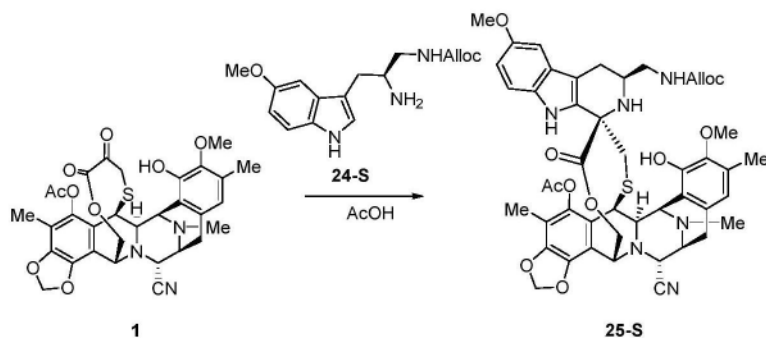
[1031] $R_f=0.1$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, 9:1)。

[1032] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 8.27 (s, 1H), 7.25 (dd, $J=9.0, 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.96 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 6.87 (dd, $J=9.0, 2.4\text{Hz}$, 1H), 5.81 (ddt, $J=16.3, 10.9, 5.7\text{Hz}$, 1H), 5.23 (dd, $J=19.3, 13.6\text{Hz}$, 2H), 4.49 (d, $J=5.9\text{Hz}$, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.81-3.55 (m, 1H), 3.62-3.39 (m, 2H), 3.08 (qd, $J=15.1, 7.3\text{Hz}$, 2H)。

[1033] 实施例12

A)

[1034]



[1035] 向1 (120mg, 0.19mmol) 的乙酸 (6mL, 0.08M) 溶液中加入24-S (117mg, 0.35mmol)。将反应混合物在23℃下搅拌18小时, 然后蒸发乙酸。加入饱和NaHCO₃水溶液并用CH₂Cl₂萃取混合物。经无水Na₂SO₄干燥合并的有机层, 过滤并真空浓缩。快速管柱层析 (己烷:EtOAc, 1:1) 得到化合物25-S (95mg, 54%)。

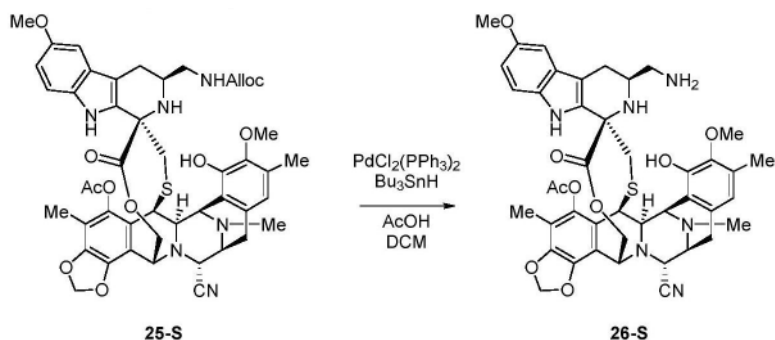
[1036] $R_f = 0.4$ (己烷:EtOAc, 1:1)。

[1037] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ7.64 (s, 1H), 7.14 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.77 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 6.02-5.93 (m, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.38 (d, J=10.5Hz, 1H), 5.26 (d, J=10.5Hz, 1H), 5.11 (d, J=11.7Hz, 1H), 4.66 (d, J=5.6Hz, 2H), 4.57 (s, 1H), 4.37 (s, 1H), 4.33-4.19 (m, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.46 (s, 2H), 3.17 (s, 1H), 3.10-2.90 (m, 3H), 2.68-2.45 (m, 2H), 2.38-2.33 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.04 (s, 2H)。

[1038] ESI-MS m/z : 907.1 (M+H)⁺。

B)

[1039]

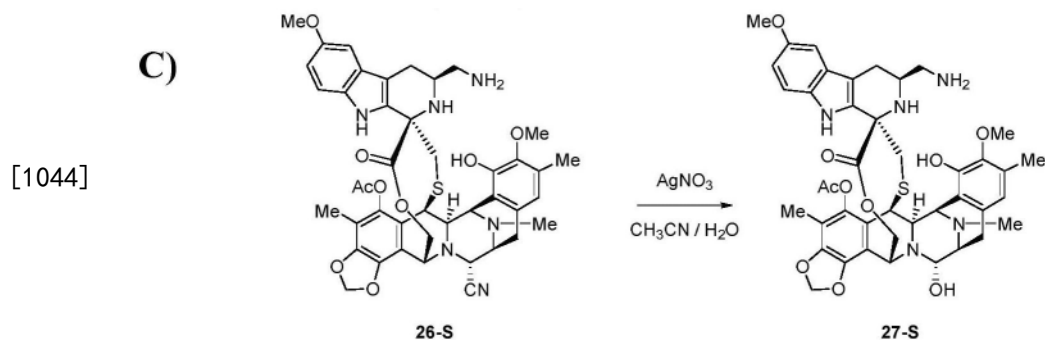


[1040] 向25-S (90mg, 0.1mmol) 的CH₂Cl₂ (2mL, 18mL/mmol) 溶液中加入双(三苯基膦)二氯化钯 (II) (12mg, 0.1mmol) 和乙酸 (0.056mL, 0.99mmol)。在0℃下加入三丁基氢化锡 (0.16mL, 0.60mmol), 将反应混合物在0℃下搅拌0.5小时, 并在真空下浓缩。快速管柱层析 (己烷:EtOAc, 100:1至1:100, EtOAc:CH₃OH, 100:1至1:100), 得到26-S (75mg, 92%)。

[1041] $R_f = 0.25$ (CH₂Cl₂:CH₃OH, 1:1)。

[1042] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ7.62 (s, 1H), 7.15 (d, J=9.3Hz, 1H), 6.81-6.76 (m, 2H), 6.72 (s, 1H), 6.25 (d, J=1.2Hz, 1H), 6.03 (d, J=1.2Hz, 1H), 5.12 (d, J=11.7Hz, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.41 (s, 1H), 4.36-4.24 (m, 2H), 4.20 (d, J=11.7Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.44 (dd, J=22.0, 7.1Hz, 2H), 3.08-2.78 (m, 4H), 2.73-2.64 (m, 2H), 2.41-2.22 (m, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.25-2.15 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.04 (s, 3H)。

[1043] ESI-MS m/z : 823.3 (M+H)⁺。



[1045] 向26-S (70mg, 0.085mmol) 在CH₃CN:H₂O (1.39:1, 6mL, 0.015M) 中的溶液中加入AgNO₃ (335mg, 1.7mmol)。在23℃下18小时后, 用1:1的NaCl饱和水溶液和NaHCO₃饱和水溶液的混合物淬灭反应, 搅拌15分钟, 用CH₂Cl₂稀释, 搅拌5分钟, 并用CH₂Cl₂萃取。经无水Na₂SO₄干燥合并的有机层, 过滤并真空浓缩。所得残余物通过快速管柱层析 (CH₂Cl₂:CH₃OH, 99:1至85:15) 纯化, 得到27-S (23mg, 33%)。

[1046] R_f=0.2 (CH₂Cl₂:CH₃OH, 9:1)。

[1047] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ7.62 (s, 1H), 7.15 (d, J=7.8Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.75 (d, J=7.8Hz, 1H), 6.21 (d, J=1.5Hz, 1H), 6.01 (d, J=1.5Hz, 1H), 5.78 (s, 1H), 5.22 (d, J=11.5Hz, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.58-4.42 (m, 3H), 4.29-4.10 (m, 2H), 3.84-3.80 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.53-3.48 (m, 2H), 3.22 (d, J=8.7Hz, 1H), 3.12 (s, 1H), 3.02 (d, J=12.8Hz, 1H), 2.89-2.64 (m, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.42-2.34 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.03 (s, 3H)。

[1048] ¹³C NMR (126MHz, CDCl₃): δ172.1, 168.7, 154.0, 147.6, 145.6, 143.0, 141.2, 140.8, 131.6, 130.6, 129.6, 127.1, 121.8, 120.9, 118.4, 115.2, 112.5, 111.8, 101.8, 100.2, 81.5, 62.6, 60.6, 58.0, 57.8, 56.0, 55.8, 55.0, 42.3, 41.4, 31.9, 29.7, 27.8, 26.9, 25.6, 24.0, 22.7, 20.5, 16.0, 14.1, 13.6, 9.7。

[1049] ESI-MS m/z: 796.3 (M-H₂O+H)⁺。

[1050] (+)-HR-ESI-TOF-MS m/z: 796.3062 [M-H₂O+H]⁺ (计算值C₄₂H₄₆N₅O₉S 796.3011)。

[1051] 实施例13烯丙基N-[(R)-2-氨基-3-(5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)丙基]氨基甲酸酯 (24-S) 的合成



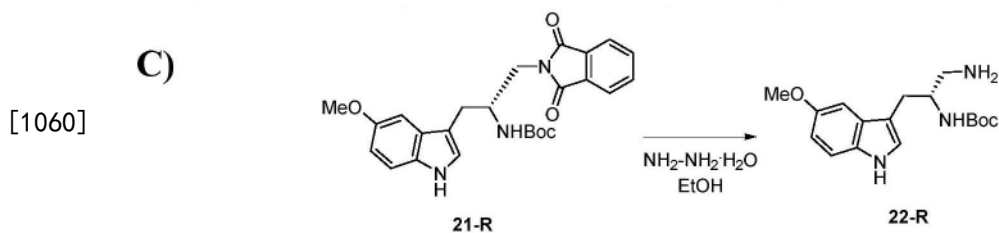
[1054] $R_f = 0.6$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}, 9:1$)。

B)



[1058] $R_f=0.45$ (己烷:EtOAc, 1:1)。

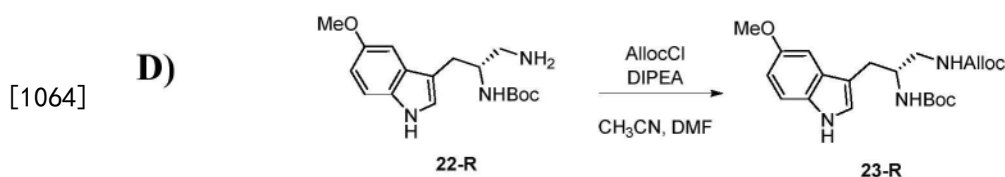
81



[1061] 向21-R (2.0g, 4.45mmol) 的乙醇 (133mL, 30mL/mmol) 溶液中加入一水合肼 (21.6mL, 445mmol)。将反应混合物在80℃下在密封管中搅拌2小时,在真空下浓缩。快速管柱层析(CH_2Cl_2 : CH_3OH , 100:1至50:50),得到22-R (1.15g, 81%)。

[1062] $R_f = 0.1$ (CH_2Cl_2 : CH_3OH , 8:2)。

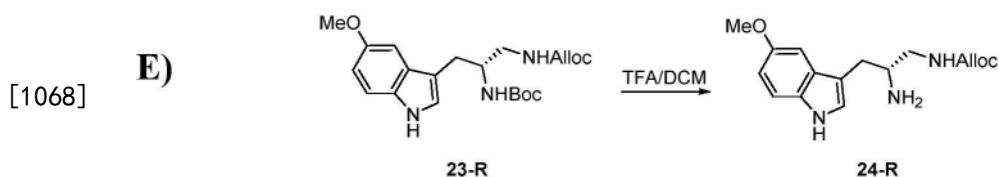
[1063] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.21 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.75 (dd, $J = 8.8, 2.4\text{Hz}$, 1H), 3.95 (ddd, $J = 10.7, 8.7, 5.4\text{Hz}$, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.98-2.79 (m, 3H), 2.75 (dd, $J = 13.1, 9.4\text{Hz}$, 1H), 1.37 (s, 9H)。



[1065] 向22-R (1.1g, 3.4mmol) 在 CH_3CN (34mL, 10mL/mmol) 和DMF (3.4mL, 1mL/mmol) 中的溶液中加入N,N-二异丙基乙胺 (0.5mL, 2.7mmol) 和氯甲酸烯丙酯 (3.7毫升, 34毫莫耳)。将反应在23℃下搅拌19小时。将混合物用EtOAc稀释,加入 NH_4Cl ,并用EtOAc萃取混合物。经无水 Na_2SO_4 干燥合并的有机层,过滤并真空浓缩。获得的残余物通过快速管柱层析(己烷:EtOAc, 100:1至1:100)纯化,得到23-R (0.95g, 69%)。

[1066] $R_f = 0.5$ (己烷:EtOAc, 1:1)。

[1067] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 8.55 (s, 1H), 7.20 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.98-6.87 (m, 1H), 6.82 (dt, $J = 8.8, 1.8\text{Hz}$, 1H), 5.96-5.81 (m, 1H), 5.37-5.22 (m, 2H), 5.22-5.14 (m, 1H), 5.02-4.97 (m, 1H), 4.60-4.47 (m, 2H), 4.00 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.31 (s, 1H), 3.19 (s, 1H), 2.88 (td, $J = 14.5, 13.3, 5.9\text{Hz}$, 2H), 1.40 (s, 9H)。



[1069] 向23-R (0.94g, 2.3mmol) 的 CH_2Cl_2 (39mL, 16.6mL/mmol) 溶液中加入三氟乙酸 (19mL, 8.3mL/mmol)。将反应混合物在23℃下搅拌1.5小时,真空浓缩,得到24-R (0.72g, 100%)。

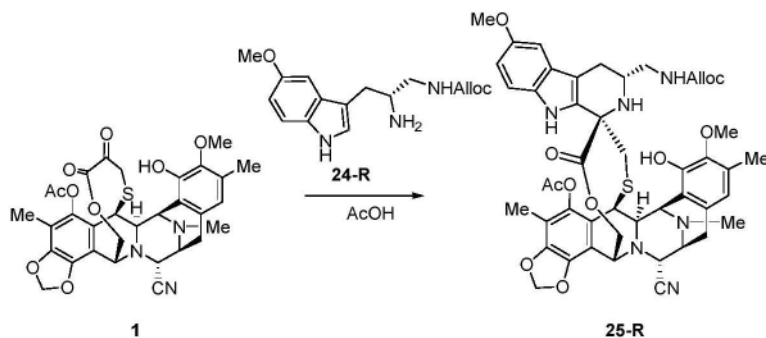
[1070] $R_f = 0.1$ (CH_2Cl_2 : CH_3OH , 9:1)。

[1071] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 7.27 (d, $J = 8.8$, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.04 (d, $J = 2.4\text{Hz}$, 1H), 6.80 (ddd, $J = 8.8, 2.4, 0.9\text{Hz}$, 1H), 5.95 (ddt, $J = 16.4, 10.8, 5.5\text{Hz}$, 1H), 5.32 (d, $J = 17.1\text{Hz}$, 1H), 5.20 (d, $J = 10.5\text{Hz}$, 1H), 4.60-4.53 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.59 (dt, $J = 11.4, 5.5\text{Hz}$, 1H), 3.47-3.30 (m, 2H), 3.13-2.94 (m, 2H)。

[1072] 实施例14

A)

[1073]



[1074] 向1 (0.71g, 1.14mmol) 的乙酸 (45mL, 0.08M) 溶液中加入24-R (0.54mg, 1.8mmol)。将反应混合物在23℃下搅拌7小时, 然后蒸发乙酸。加入饱和NaHCO₃水溶液并用CH₂Cl₂萃取混合物。经无水Na₂SO₄干燥合并的有机层, 过滤并真空浓缩。快速管柱层析 (己烷:EtOAc, 1:1) 得到化合物25-R (670mg, 65%)。

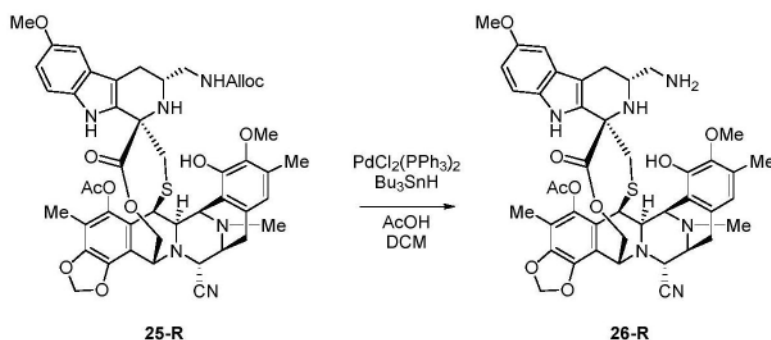
[1075] $R_f = 0.4$ (己烷:EtOAc, 1:1)。

[1076] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ7.52 (s, 1H), 7.17 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.83-6.73 (m, 2H), 6.61 (s, 1H), 6.23 (d, J=1.0Hz, 1H), 6.02 (d, J=1.0Hz, 1H), 6.05-5.89 (m, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.44-5.30 (m, 1H), 5.25 (d, J=10.4Hz, 1H), 5.13-4.99 (m, 2H), 4.71-4.59 (m, 2H), 4.36 (s, 1H), 4.30-4.07 (m, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.61-3.53 (m, 1H); 3.48-3.41 (m, 3H), 3.26 (dt, J=13.3, 3.8Hz, 1H), 3.04-2.88 (m, 2H), 2.52 (dd, J=14.9, 3.7Hz, 1H), 2.46-2.35 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.12-2.02 (m, 1H), 2.09 (s, 3H)。

[1077] ESI-MS m/z : 907.3 (M+H)⁺。

B)

[1078]

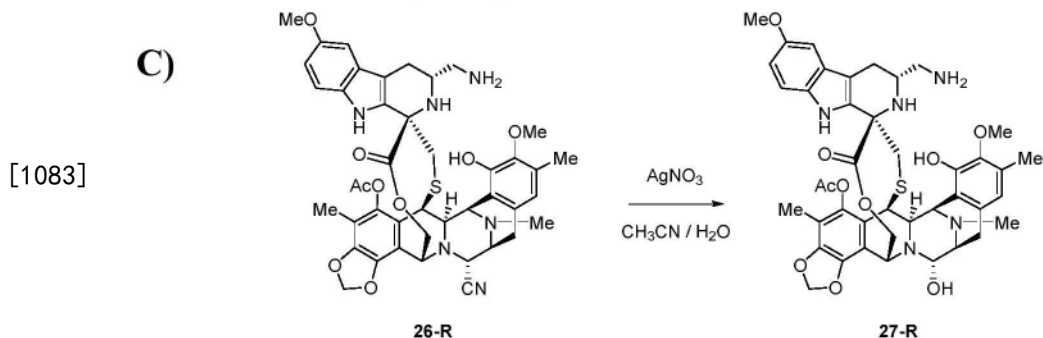


[1079] 向25-R (745mg, 0.82mmol) 的CH₂Cl₂ (15mL, 18mL/mmol) 溶液中加入双(三苯基膦)二氯化钯 (II) (92mg, 0.1mmol) 和乙酸 (0.47mL, 8.2毫莫耳)。在0℃下加入三丁基氢化锡 (1.33mL, 4.9mmol), 将反应混合物在0℃下搅拌0.75h并在真空下浓缩。快速管柱层析 (己烷:EtOAc, 100:1至1:100, EtOAc:CH₃OH, 100:1至1:100), 得到26-R (680mg, >100%)。

[1080] $R_f = 0.25$ (CH₂Cl₂:CH₃OH, 1:1)。

[1081] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ7.57 (s, 1H), 7.16 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.85-6.72 (m, 2H), 6.57 (s, 1H), 6.21 (d, J=1.4Hz, 1H), 6.00 (d, J=1.3Hz, 1H), 5.05-4.97 (m, 1H), 4.63 (s, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.31-4.09 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.50-3.40 (m, 3H), 3.24 (dq, J=9.9, 5.3Hz, 1H), 2.95 (s, 1H), 2.91-2.75 (m, 2H), 2.62 (dd, J=14.8, 3.6Hz, 1H), 2.43-2.28 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.22-2.14 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.08 (s, 3H)。

[1082] ESI-MS m/z : 823.3 (M+H)⁺。



[1084] 向26-R (660mg, 0.80mmol) 在CH₃CN:H₂O (1.39:1, 56mL, 0.015M) 中的溶液中加入AgNO₃ (2.70g, 16.0mmol)。在23℃下16.5小时后,用1:1的NaCl饱和水溶液和NaHCO₃饱和水溶液的混合物淬灭反应,搅拌15分钟,用CH₂Cl₂稀释,搅拌5分钟,并用CH₂Cl₂萃取。经无水Na₂SO₄干燥合并的有机层,过滤并真空浓缩。所得残余物通过快速管柱层析(CH₂Cl₂:CH₃OH, 99:1至85:15)纯化,得到27-R (271mg, 42%)。

[1085] R_f=0.1 (CH₂Cl₂:CH₃OH, 9:1)。

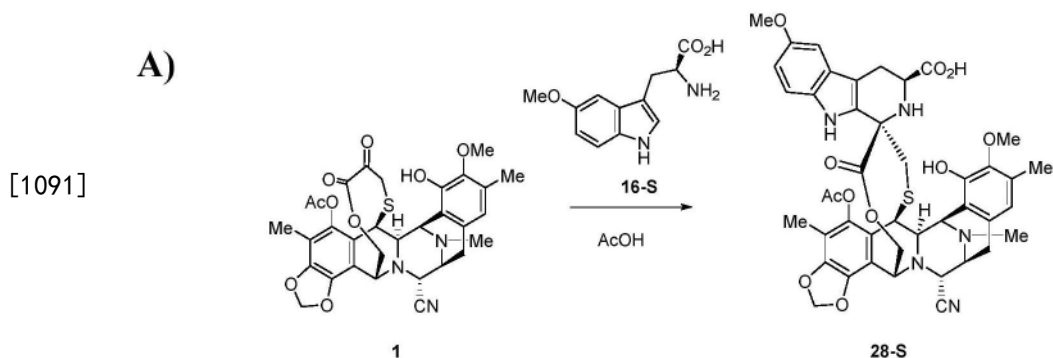
[1086] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ7.46 (s, 1H), 7.16 (d, J=8.9Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.72 (d, J=8.9Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.20 (d, J=1.8Hz, 1H), 5.99 (d, J=1.8Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.15 (d, J=11.4Hz, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.52 (m, 2H), 4.17 (d, J=5.3Hz, 1H), 4.07 (d, J=11.4Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.55-3.43 (m, 2H), 3.32-3.20 (m, 2H), 3.01-2.82 (m, 4H), 2.68-2.59 (m, 1H), 2.44-2.31 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.30-2.19 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.07 (s, 3H)。

[1087] ¹³C NMR (101MHz, CD₃OD): δ171.7, 171.3, 153.8, 153.3, 148.0, 147.6, 145.4, 145.4, 143.1, 141.3, 140.7, 131.6, 131.4, 131.2, 129.3, 126.8, 121.6, 120.9, 118.3, 115.6, 112.2, 111.8, 101.8, 100.2, 81.7, 63.5, 63.1, 61.7, 58.0, 57.8, 56.1, 55.8, 55.0, 42.2, 42.1, 41.4, 41.0, 25.1, 23.8, 20.5, 16.0, 9.7。

[1088] ESI-MS m/z: 796.3 (M-H₂O+H)⁺。

[1089] (+)-HR-ESI-TOF-MS m/z: 796.3045 [M-H₂O+H]⁺ (计算值C₄₂H₄₆N₅O₉S 796.3011)。

[1090] 实施例15参考化合物28-S和29-S的合成

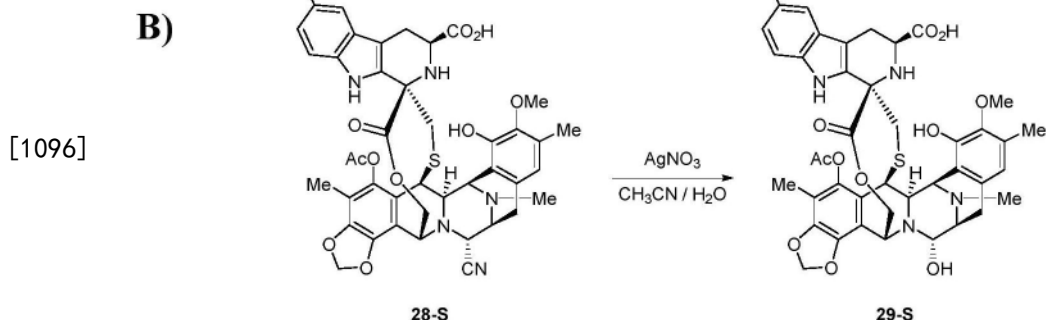


[1092] 向1 (450mg, 0.72mmol) 的乙酸 (9mL, 0.08M) 溶液中加入16-S (675mg, 2.88mmol)。将反应混合物在52℃下搅拌3小时,然后蒸发乙酸。加入饱和NaHCO₃水溶液并将混合物用CH₂Cl₂萃取。经无水Na₂SO₄干燥合并的有机层,过滤并真空浓缩。快速管柱层析(CH₂Cl₂:CH₃OH, 99:1至80:20)得到化合物28-S (400mg, 66%)。

[1093] R_f=0.35 (CH₂Cl₂:CH₃OH, 10:1)。

[1094] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ 7.65 (s, 1H) , 7.15 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H) , 6.85-6.76 (m, 2H) , 6.57 (s, 1H) , 6.25 (d, $J=1.4\text{Hz}$, 1H) , 6.04 (d, $J=1.3\text{Hz}$, 1H) , 5.16 (d, $J=11.7\text{Hz}$, 1H) , 4.62 (s, 1H) , 4.44 (s, 1H) , 4.35 (dd, $J=11.7, 2.0\text{Hz}$, 1H) , 4.29 (dd, $J=5.2, 1.6\text{Hz}$, 1H) , 4.22 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H) , 3.80 (s, 3H) , 3.79 (s, 3H) , 3.52-3.43 (m, 3H) , 3.02-2.81 (m, 4H) , 2.41-2.31 (m, 2H) , 2.36 (s, 3H) , 2.29 (s, 3H) , 2.15 (s, 3H) , 2.05 (s, 3H) 。

[1095] ESI-MS m/z : 838.6 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。



[1097] 向28-S (400mg, 0.48mmol) 在 $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ (2:1, 33mL, 0.015M) 中的溶液中加入 AgNO_3 (1.20g, 7.16mmol)。在23℃下16小时后,加入1:1的NaCl饱和水溶液和 NaHCO_3 饱和水溶液的混合物,搅拌15分钟,用 CH_2Cl_2 稀释,搅拌30分钟,并用 CH_2Cl_2 萃取。经无水 Na_2SO_4 干燥合并的有机层,过滤并真空浓缩。获得的残余物通过快速管柱层析($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, 99:1至70:30)纯化,得到29-S (179mg, 45%)。

[1098] $R_f=0.25$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, 9:1)。

[1099] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) : δ 7.17 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H) , 6.83 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H) , 6.70 (dd, $J=8.9, 2.4\text{Hz}$, 1H) , 6.66 (s, 1H) , 6.29 (d, $J=1.3\text{Hz}$, 1H) , 6.10 (d, $J=1.3\text{Hz}$, 1H) , 5.32 (d, $J=11.6\text{Hz}$, 1H) , 4.65 (s, 1H) , 4.57 (s, 1H) , 4.48 (s, 1H) , 4.38 (dd, $J=11.7, 2.1\text{Hz}$, 1H) , 3.75 (s, 3H) , 3.73 (s, 3H) , 3.41-3.35 (m, 1H) , 3.16-2.91 (m, 5H) , 2.71 (dd, $J=15.3, 11.4\text{Hz}$, 2H) , 2.54 (s, 1H) , 2.42-2.36 (m, 2H) , 2.38 (s, 3H) , 2.37 (s, 3H) , 2.28 (s, 3H) , 1.99 (s, 3H) 。

[1100] ^{13}C NMR (126MHz, CDCl_3) : δ 171.3, 170.6, 155.2, 149.8, 147.5, 145.4, 142.8, 142.4, 133.0, 131.8, 130.0, 128.0, 122.2, 121.8, 115.5, 113.9, 113.3, 113.2, 111.4, 109.1, 103.8, 100.9, 91.6, 65.4, 61.9, 60.3, 59.4, 57.1, 56.4, 56.2, 55.2, 53.4, 43.7, 40.8, 38.3, 30.7, 26.4, 24.7, 20.4, 16.5, 9.6。

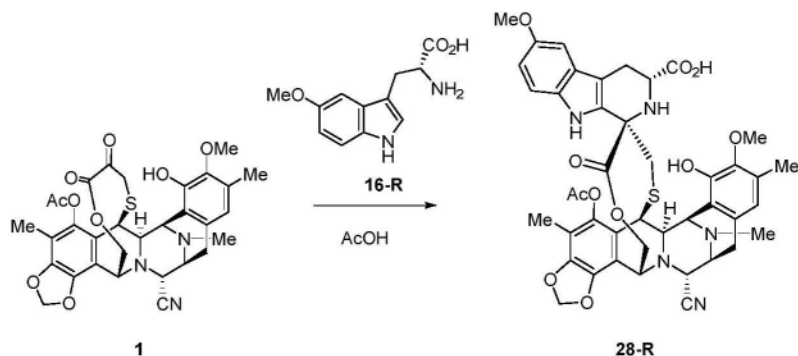
[1101] ESI-MS m/z : 811.3 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}$) $^+$ 。

[1102] (+) -HR-ESI-TOF-MS m/z : 811.2682 [$\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}$] $^+$ (计算值 $\text{C}_{42}\text{H}_{43}\text{N}_4\text{O}_{11}$ 811.2644)。

[1103] 实施例16参考化合物28-R和29-R的合成

A)

[1104]



[1105] 向1 (50mg, 0.08mmol) 的乙酸(1mL, 0.08M) 溶液中加入16-R (66mg, 0.3mmol) 。将反应混合物在50℃下搅拌6小时, 然后蒸发乙酸。加入饱和NaHCO₃水溶液, 用CH₂Cl₂萃取混合物。用无水Na₂SO₄干燥合并的有机层, 过滤, 并在真空下浓缩。快速管柱层析(CH₂Cl₂:CH₃OH, 99:1到80:20) 得到化合物28-R (50mg, 75%) 。

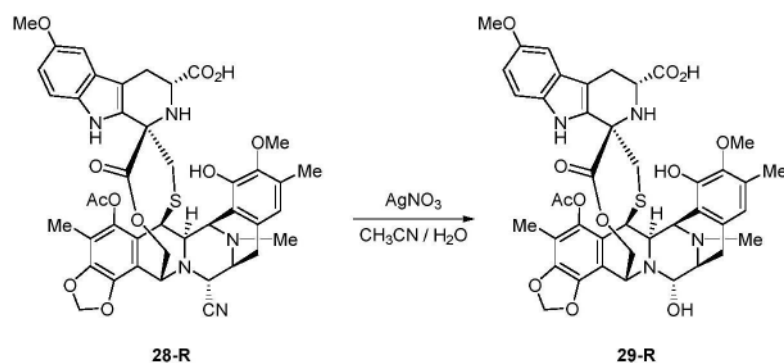
[1106] $R_f=0.20$ (CH₂Cl₂:CH₃OH, 10:1) 。

[1107] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : 7.63 (s, 1H) , 7.16 (d, J=8.8Hz, 1H) , 6.81 (d, J=2.4Hz, 1H) , 6.77 (dd, J=8.8, 2.3Hz, 1H) , 6.56 (s, 1H) , 6.21 (d, J=1.2Hz, 1H) , 6.00 (d, J=1.2Hz, 1H) , 5.77 (s, 1H) , 5.00 (d, J=11.8Hz, 1H) , 4.63 (s, 1H) , 4.35 (s, 1H) , 4.27 (d, J=5.0Hz, 1H) , 4.22-4.04 (m, 3H) , 3.79 (s, 3H) , 3.77 (s, 3H) , 3.48-3.40 (m, 2H) , 3.00 (dd, J=15.3, 4.8Hz, 1H) , 2.92 (d, J=5.4Hz, 2H) , 2.71 (dd, J=15.3, 10.1Hz, 1H) , 2.46 (d, J=14.9Hz, 1H) , 2.34 (s, 3H) , 2.26 (s, 3H) , 2.21 (d, J=15.0Hz, 1H) , 2.15 (s, 3H) , 2.07 (s, 3H) 。

[1108] ESI-MS m/z : 838.8 (M+H)⁺ 。

B)

[1109]



[1110] 向28-R (50mg, 0.06mmol) 在CH₃CN:H₂O (2:1, 4.2mL, 0.015M) 中的溶液中加入AgNO₃ (304mg, 1.80mmol) 。在23℃下3小时后, 加入1:1的NaCl饱和水溶液和NaHCO₃饱和水溶液的混合物, 搅拌15分钟, 用CH₂Cl₂稀释, 搅拌30分钟, 并用CH₂Cl₂萃取。经无水Na₂SO₄合并的有机层干燥, 过滤并真空浓缩。获得的残余物通过快速管柱层析(CH₂Cl₂:CH₃OH从99:1至70:30) 纯化, 得到29-R (30mg, 60%) 。

[1111] $R_f=0.15$ (CH₂Cl₂:CH₃OH, 9:1) 。

[1112] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : 7.68 (s, 1H) , 7.14 (d, J=8.8Hz, 1H) , 6.80 (d, J=2.4Hz, 1H) , 6.76 (dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H) , 6.57 (s, 1H) , 6.17 (d, J=1.3Hz, 1H) , 5.95 (d, J=1.3Hz, 1H) , 5.75 (s, 1H) , 5.12 (d, J=11.5Hz, 1H) , 4.85 (s, 1H) , 4.56-4.46 (m, 2H) , 4.17 (s, 1H) , 4.10 (dd, J=9.9, 4.9Hz, 1H) , 4.05 (dd, J=11.4, 2.0Hz, 1H) , 3.78 (s, 3H) , 3.76 (s, 3H) , 3.51 (s, 1H) , 3.48-3.42 (m, 2H) , 3.23 (s, 1H) , 3.00 (dd, J=15.3, 4.9Hz, 1H) , 2.90-2.77 (m, 2H) ,

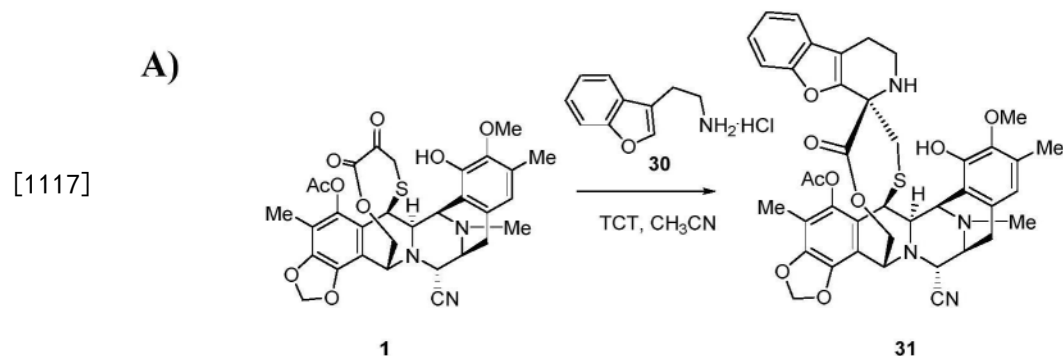
2.71 (dd, $J=15.2, 9.9\text{Hz}$, 1H), 2.48 (d, $J=14.6\text{Hz}$, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.20 (d, $J=14.6\text{Hz}$, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.05 (s, 3H)。

[1113] ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3): 175.6, 171.0, 168.7, 154.1, 147.3, 145.6, 143.1, 141.3, 140.8, 131.1, 130.4, 126.5, 121.9, 121.5, 121.3, 115.5, 112.9, 112.7, 112.0, 109.1, 101.9, 100.2, 81.5, 62.8, 61.7, 60.4, 57.9, 57.8, 56.0, 55.8, 54.8, 53.4, 42.5, 41.2, 40.3, 29.7, 24.6, 23.8, 20.5, 15.9, 9.8。

[1114] ESI-MS m/z : 811.6 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}$)⁺。

[1115] (+)-HR-ESI-TOF-MS m/z : 811.2687 [$\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}$]⁺ (计算值 $\text{C}_{42}\text{H}_{43}\text{N}_4\text{O}_{11}$ 811.2644)。

[1116] 实施例17

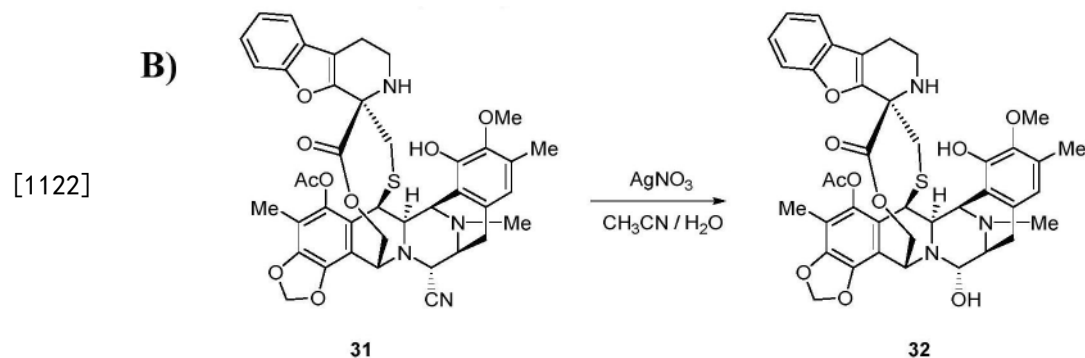


[1118] 向化合物1 (2.0g, 3.21mmol) 的乙腈 (200mL, 0.01M) 溶液中加入2-苯并呋喃-3-基-乙胺盐酸盐 (30) (1.90g, 9.65mmol, Sigma Aldrich) 和氰尿酸氯 (TCT) (200mg, 10%)。将反应混合物在85℃下搅拌24小时, 然后加入饱和 NaHCO_3 水溶液, 用 CH_2Cl_2 萃取混合物。经无水 Na_2SO_4 干燥合并的有机层, 过滤并真空浓缩。快速管柱层析 (己烷: EtOAc, 9:1 至 1:9) 得到化合物31 (1.95g, 79%)

[1119] $R_f=0.5$ (己烷: EtOAc, 1:1)。

[1120] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.38-7.36 (m, 2H), 7.19-7.10 (m, 2H), 6.64 (s, 1H), 6.20 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 6.05 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.05 (d, $J=11.7\text{Hz}$, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.33-4.24 (m, 2H), 4.23-4.16 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.49-3.38 (m, 2H), 3.28-3.21 (m, 1H), 3.06-2.78 (m, 5H), 2.57-2.50 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.21 (m, 3H), 2.08 (s, 3H)。

[1121] ESI-MS m/z : 765.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。



[1123] 向化合物31 (380mg, 0.49mmol) 在 $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ (1.39:1, 25mL, 0.015M) 的溶液中加入 AgNO_3 (1.30g, 7.45mmol)。在23℃下5小时后, 加入1:1的NaCl饱和水溶液和 NaHCO_3 饱和水溶

液的混合物,搅拌15分钟,用 CH_2Cl_2 稀释,搅拌5分钟,并用 CH_2Cl_2 萃取。经无水 Na_2SO_4 干燥合并的有机层,过滤并真空浓缩。获得的残余物通过快速管柱层析($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, 99:1至85:15)纯化,得到化合物32(175mg, 47%)。

[1124] $R_f=0.40$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, 9:1)。

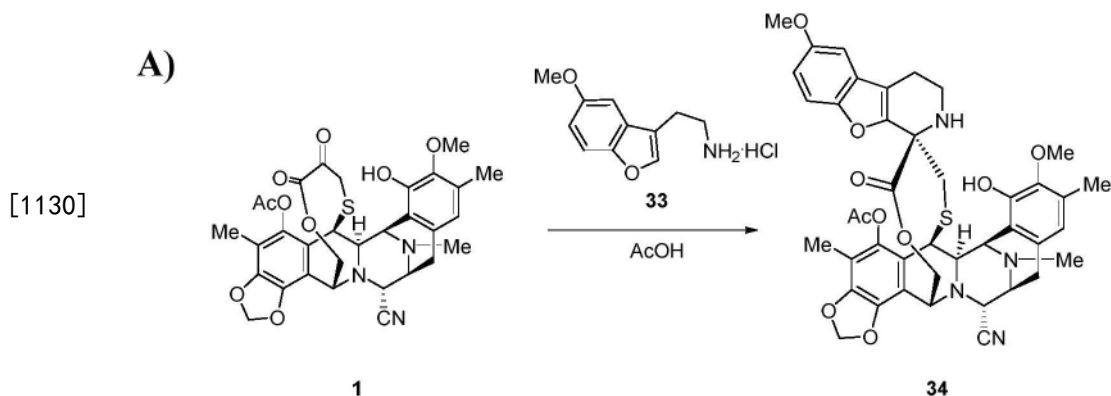
[1125] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.35 (ddd, $J=10.7, 7.6, 1.1\text{Hz}$, 2H), 7.14 (dtd, $J=19.7, 7.3, 1.3\text{Hz}$, 2H), 6.65 (s, 1H), 6.16 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 6.01 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.15 (dd, $J=11.5, 1.2\text{Hz}$, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.48 (d, $J=3.2\text{Hz}$, 1H), 4.44 (s, 1H), 4.20-4.06 (m, 2H), 3.81 (s, 1H), 3.50 (d, $J=18.8\text{Hz}$, 1H), 3.30 (ddd, $J=12.6, 7.9, 5.1\text{Hz}$, 1H), 3.22 (d, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 2.99 (d, $J=17.9\text{Hz}$, 1H), 2.84 (dd, $J=19.2, 12.0\text{Hz}$, 3H), 2.59-2.49 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.21-2.14 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.06 (s, 3H)。

[1126] ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3): δ 171.2, 168.7, 154.4, 150.0, 147.9, 145.5, 142.9, 140.9, 140.8, 131.3, 129.0, 127.7, 123.7, 122.2, 121.2, 120.8, 118.9, 118.3, 115.5, 113.5, 111.7, 101.7, 82.1, 62.7, 61.7, 60.3, 57.8, 57.4, 55.9, 55.0, 42.2, 41.3, 39.7, 38.2, 29.7, 23.7, 21.3, 20.6, 15.9, 9.7。

[1127] ESI-MS m/z : 738.6 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}$)⁺。

[1128] (+)-HR-ESI-TOF-MS m/z : 756.2654 [$\text{M}+\text{H}$]⁺ (计算值 $\text{C}_{40}\text{H}_{42}\text{N}_3\text{O}_{10}\text{S}$ 756.2585)。

[1129] 实施例18

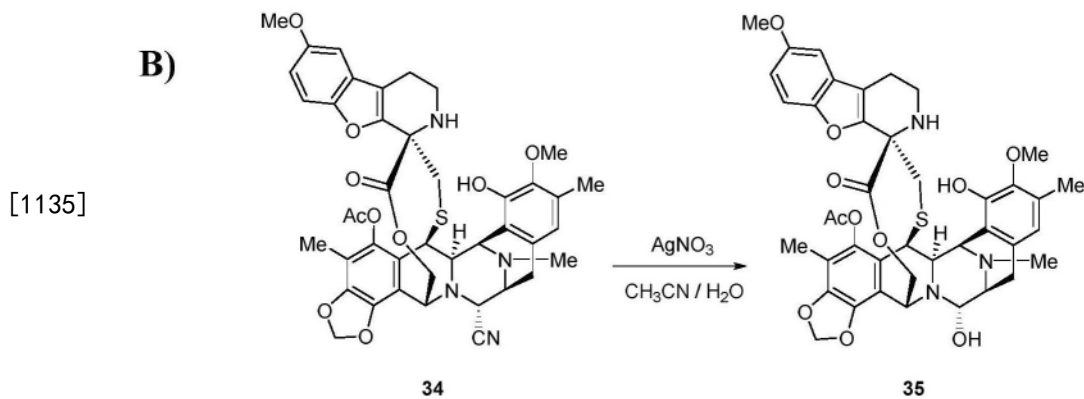


[1131] 2-(5-甲氧基苯并呋喃-3-基)-乙胺盐酸盐(33) (Diverchim, ref:DW04590) (444mg, 1.60mmol)。将反应混合物在50℃下搅拌6天,然后蒸发乙酸。加入饱和 NaHCO_3 水溶液并用 CH_2Cl_2 萃取混合物。经无水 Na_2SO_4 干燥合并的有机层,过滤并真空浓缩。快速管柱层析(己烷:EtOAc, 1:1)得到34(270mg, 43%)。

[1132] $R_f=0.3$ (己烷:EtOAc, 1:1)。

[1133] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.25 (d, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 6.80-6.73 (m, 2H), 6.63 (s, 1H), 6.18 (d, $J=1.4\text{Hz}$, 1H), 6.03 (d, $J=1.4\text{Hz}$, 1H), 5.78 (s, 1H), 5.03 (dd, $J=11.5, 1.3\text{Hz}$, 1H), 4.52 (s, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.26 (dd, $J=4.7, 1.5\text{Hz}$, 1H), 4.23-4.16 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.46-3.43 (m, 1H), 3.43-3.37 (m, 1H), 3.24 (s, 1H), 3.03 (d, $J=18.0\text{Hz}$, 1H), 2.91 (dd, $J=17.9, 9.2\text{Hz}$, 1H), 2.87-2.72 (m, 2H), 2.53-2.47 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.06 (s, 3H)。

[1134] ESI-MS m/z : 795.8 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。



[1136] 向34 (345mg, 0.43mmol) 在CH₃CN:H₂O (1.39:1, 30mL, 0.015M) 中的溶液中加入AgNO₃ (2.20g, 13.0mmol)。在23℃下3小时后,加入1:1的NaCl饱和水溶液和NaHCO₃饱和水溶液的混合物,搅拌15分钟,用CH₂Cl₂稀释,搅拌5分钟,并用CH₂Cl₂萃取。经无水Na₂SO₄干燥合并的有机层,过滤并真空浓缩。所得残余物通过快速管柱层析 (CH₂Cl₂:CH₃OH, 99:1至85:15) 纯化,得到35 (175mg, 51%)。

[1137] $R_f = 0.35$ (CH₂Cl₂:CH₃OH, 9:1)。

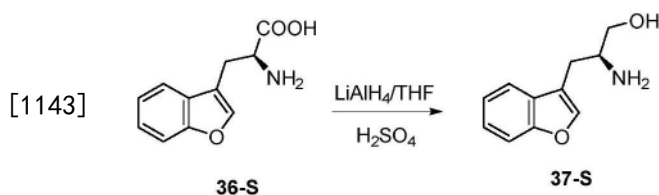
[1138] ¹H NMR (500MHz, CD₃OD): δ 7.27 (d, J=9.0Hz, 1H), 6.90 (d, J=2.6Hz, 1H), 6.80 (dd, J=9.0, 2.6Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.23 (d, J=1.2Hz, 1H), 6.05 (d, J=1.2Hz, 1H), 5.23 (d, J=11.5Hz, 1H), 4.27-4.08 (m, 4H), 3.77 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.63 (d, J=14.1Hz, 2H), 3.40-3.34 (m, 2H), 2.93-2.87 (m, 5H), 2.80 (d, J=15.5Hz, 1H), 2.57-2.54 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.05 (s, 3H)。

[1139] ¹³C NMR (126MHz, CD₃OD): δ 171.9, 170.6, 157.5, 147.0, 145.0, 142.3, 141.0, 132.2, 131.1, 129.1, 122.2, 120.9, 120.2, 116.3, 115.1, 114.0, 112.7, 111.4, 103.5, 102.7, 92.9, 62.0, 60.3, 59.8, 59.4, 56.5, 56.2, 56.0, 54.0, 43.8, 41.2, 40.7, 30.8, 30.3, 28.7, 24.5, 21.6, 20.6, 16.2, 9.6。

[1140] ESI-MS m/z : 768.6 (M-H₂O+H)⁺。

[1141] (+) -HR-ESI-TOF-MS m/z : 768.2630 [M-H₂O+H]⁺ (计算值C₄₁H₄₂N₃O₁₀S 768.2585)。

[1142] 实施例19



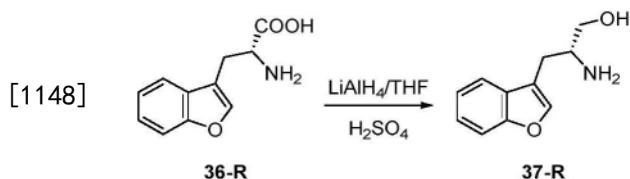
[1144] 在-40℃下向LiAlH₄ (148mL, 1.0M在THF中, 148mmol) 的溶液中小心地加入H₂SO₄ (7.14mL, 72.9mmol) 和(S)-2-氨基-3-(苯并呋喃-3-基)丙酸(36-S) (按照Tetrahedron Asymmetry 2008, 19, 500-511中所述制备) (5.54g, 26.9mmol) 在THF (85mL, 0.003M) 中的悬浮液。将反应混合物在23℃放置,在80℃加热3小时,并在23℃加热18小时。在-21℃冷却,用NaOH 2N小心地淬灭反应混合物直至碱性pH。加入EtOAc,将混合物通过Celite®过滤并用CH₃OH洗涤。将粗产物在真空下浓缩,得到化合物37-S (3.93g, >100%)。

[1145] $R_f = 0.1$ (CH₂Cl₂:CH₃OH, 4:1)。

[1146] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ 7.67-7.62 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.51-7.41 (m, 1H), 7.34-

7.18 (m, 2H), 3.69-3.48 (m, 1H), 3.44 (dd, $J=10.8, 6.6$ Hz, 1H), 3.18 (dtd, $J=7.4, 6.4, 4.6$ Hz, 1H), 2.88 (ddd, $J=14.4, 6.1, 1.0$ Hz, 1H), 2.68 (ddd, $J=14.4, 7.5, 0.9$ Hz, 1H)。

[1147] 实施例20

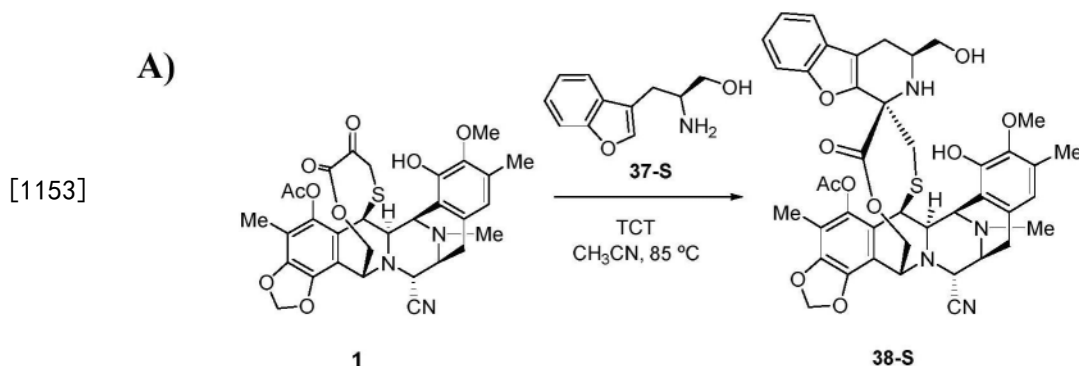


[1149] 在 -40°C 下向 LiAlH_4 (118mL, 1.0M的THF溶液, 118mmol) 的溶液中小心地加入 H_2SO_4 (3.1mL, 57.8mmol) 和(R)-2-氨基-3-(苯并呋喃-3-基)-丙酸(36-R) (按照Tetrahedron Asymmetry 2008, 19, 500-511中所述制备) (4.4g, 21.4mmol) 在THF (67.4mL, 0.003M) 中的悬浮液。将反应混合物在 23°C 放置, 在 80°C 加热3小时, 并在 23°C 加热18小时。在 -21°C 冷却, 用NaOH 2N小心地淬灭反应混合物直至碱性pH。加入EtOAc, 将混合物通过Celite[®]过滤并用 CH_3OH 洗涤。将粗产物在真空下浓缩。快速管柱层析($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, 99:1至85:15, 硅氧烷胺), 得到化合物37-R (2.77g, 68%)。

[1150] $R_f=0.1$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, 4:1)。

[1151] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 7.63-7.52 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.46-7.33 (m, 1H), 7.21 (dtd, $J=19.9, 7.3, 1.3$ Hz, 2H), 3.57 (dd, $J=10.7, 4.6$ Hz, 1H), 3.42 (dd, $J=10.8, 6.6$ Hz, 1H), 3.15 (dtd, $J=7.6, 6.3, 4.6$ Hz, 1H), 2.84 (ddd, $J=14.4, 6.0, 1.0$ Hz, 1H), 2.64 (ddd, $J=14.4, 7.5, 0.9$ Hz, 1H)。

[1152] 实施例21



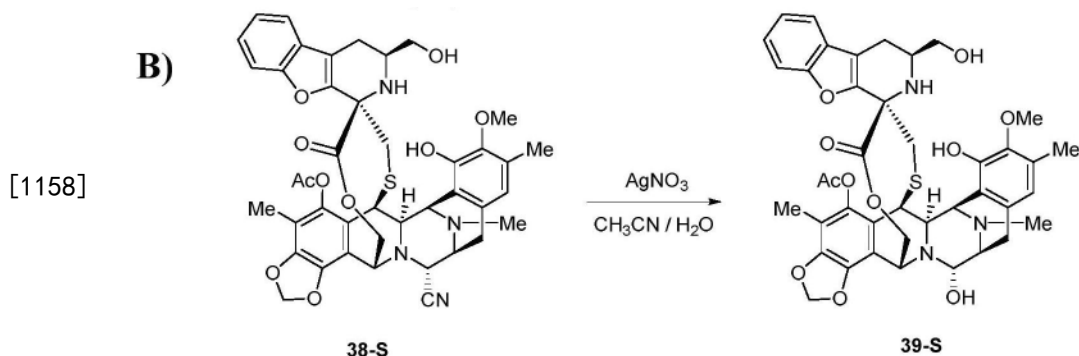
[1154] 向化合物1 (850mg, 1.36mmol) 的 CH_3CN (136mL, 0.01M) 溶液中加入(S)-2-氨基-3-(苯并呋喃-3-基)丙-1-醇(37-S) (1.30g, 6.83mmol) 和氰尿酸氯(TCT) (170mg, 20%)。将反应混合物在 85°C 下搅拌24小时, 然后加入饱和 NaHCO_3 水溶液, 用 CH_2Cl_2 萃取混合物。用无水 Na_2SO_4 干燥合并的有机层, 过滤, 并在真空下浓缩。快速管柱层析(己烷:EtOAc, 9:1至1:9), 得到化合物38-S (750mg, 69%)。

[1155] $R_f=0.25$ (己烷:EtOAc, 1:1)。

[1156] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.39-7.33 (m, 1H), 7.33-7.29 (m, 1H), 7.20 (ddd, $J=8.3, 7.2, 1.4$ Hz, 1H), 7.14 (td, $J=7.4, 1.0$ Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.21 (d, $J=1.4$ Hz, 1H), 6.06 (d, $J=1.4$ Hz, 1H), 5.74 (s, 1H), 5.08 (d, $J=11.2$ Hz, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.37 (s, 1H), 4.32-4.23 (m, 2H), 4.19 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.52-3.41 (m, 3H), 3.36-3.29 (m, 1H), 3.13 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 3.00-2.81 (m, 3H), 2.57 (dd, $J=15.7, 4.9$ Hz, 1H), 2.50 (d, $J=15.2$ Hz, 1H),

2.37 (s, 3H), 2.31-2.25 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.10 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 2.05 (s, 3H)。

[1157] ESI-MS m/z : 795.2 (M)⁺。



[1159] 向化合物38-S (890mg, 1.12mmol) 在 $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ (1.39:1, 75mL, 0.015M) 中的溶液中加入 AgNO_3 (4.70g, 28.0mmol)。在23℃下18小时后,加入1:1的NaCl饱和水溶液和 NaHCO_3 饱和水溶液的混合物,搅拌15分钟, CH_2Cl_2 稀释,搅拌5分钟,并用 CH_2Cl_2 萃取。经无水 Na_2SO_4 干燥合并的有机层,过滤并真空浓缩。获得的残余物通过快速管柱层析($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, 99:1至85:15)纯化,得到化合物39-S (500mg, 57%)。

[1160] $R_f=0.30$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, 9:1)。

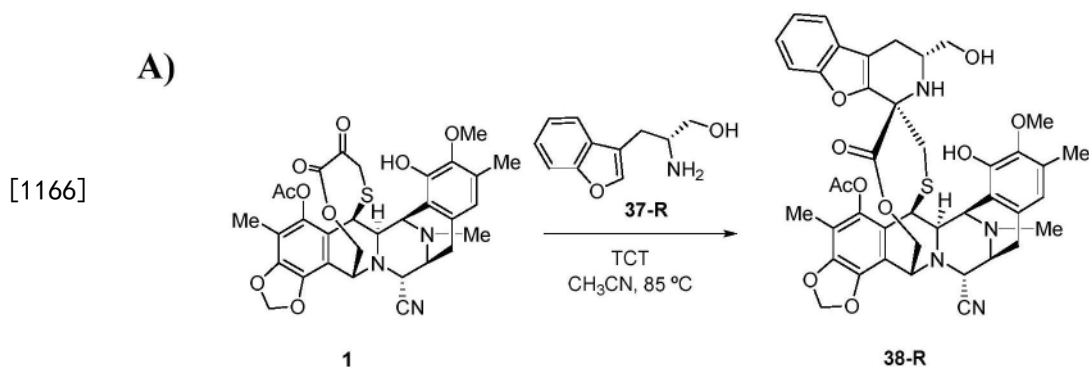
[1161] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.38-7.33 (m, 1H), 7.33-7.28 (m, 1H), 7.23-7.16 (m, 1H), 7.16-7.09 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.18 (d, $J=1.4\text{Hz}$, 1H), 6.03 (d, $J=1.4\text{Hz}$, 1H), 5.71 (s, 1H), 5.19 (d, $J=11.2\text{Hz}$, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.24-4.10 (m, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.54 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 1H), 3.49 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 3H), 3.33 (t, $J=10.1\text{Hz}$, 2H), 3.22 (s, 1H), 2.98 (s, 1H), 2.84 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 2.62-2.53 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.30-2.24 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.04 (s, 3H)。

[1162] ^{13}C NMR (126MHz, CDCl_3): δ 172.0, 170.7, 156.1, 150.6, 149.9, 147.1, 145.0, 142.4, 142.2, 132.0, 131.4, 128.7, 125.5, 123.8, 122.6, 121.6, 120.1, 116.5, 114.4, 112.3, 103.5, 92.6, 66.0, 65.1, 62.2, 60.4, 59.7, 56.6, 56.1, 54.8, 54.1, 51.6, 44.0, 41.3, 38.3, 30.8, 24.8, 20.6, 16.3, 9.6。

[1163] ESI-MS m/z : 768.2 (M- $\text{H}_2\text{O}+\text{H}$)⁺。

[1164] (+) -HR-ESI-TOF-MS m/z : 768.2652 [M- $\text{H}_2\text{O}+\text{H}$]⁺ (计算值 $\text{C}_{41}\text{H}_{42}\text{N}_3\text{O}_{10}$ 768.2585)

[1165] 实施例22



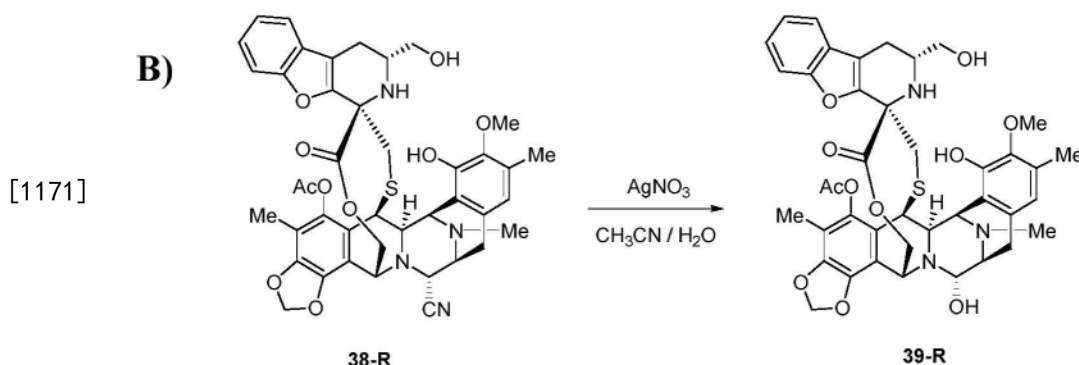
[1167] 向化合物1 (100mg, 0.16mmol) 的 CH_3CN (16mL, 0.01M) 溶液中加入(R)-2-氨基-3-

(苯并呋喃-3-基)丙-1-醇(37-R)(307mg,1.6mmol)和氰尿酰氯(TCT)(40mg,40%)。将反应混合物在85℃下搅拌44小时,然后加入饱和NaHCO₃水溶液,用CH₂Cl₂萃取混合物。经无水Na₂SO₄干燥合并的有机层,过滤并真空浓缩。快速管柱层析(己烷:EtOAc,9:1至1:9)得到化合物38-R(95mg,75%)。

[1168] $R_f=0.3$ (己烷:EtOAc,1:1)。

[1169] ^1H NMR(400MHz,CDCl₃): δ 7.42-7.27(m,2H),7.28-7.09(m,2H),6.58(s,1H),6.20(d,J=1.4Hz,1H),6.05(d,J=1.4Hz,1H),5.79(s,1H),5.00(d,J=11.4Hz,1H),4.59(s,1H),4.34(s,1H),4.31-4.16(m,4H),3.80(s,3H),3.79-3.76(m,1H),3.63(s,1H),3.54-3.40(m,4H),2.99-2.87(m,2H),2.68(d,J=15.0Hz,1H),2.56-2.47(m,1H),2.38(s,3H),2.27(s,3H),2.17(s,3H),2.07(s,3H)。

[1170] ESI-MS m/z :795.2(M+H)⁺。



[1172] 向化合物38-R(95mg,0.11mmol)在CH₃CN:H₂O(1.39:1,11mL,0.015M)中的溶液中加入AgNO₃(601mg,3.58mmol)。在23℃下18小时后,加入1:1的NaCl饱和水溶液和NaHCO₃饱和水溶液的混合物,搅拌15分钟,用CH₂Cl₂稀释,搅拌5分钟,并用CH₂Cl₂萃取。经无水Na₂SO₄干燥合并的有机层,过滤并真空浓缩。获得的残余物通过快速管柱层析(CH₂Cl₂:CH₃OH,99:1至85:15)纯化,得到化合物39-R(66mg,70%)。

[1173] $R_f=0.3$ (CH₂Cl₂:CH₃OH,9:1)。

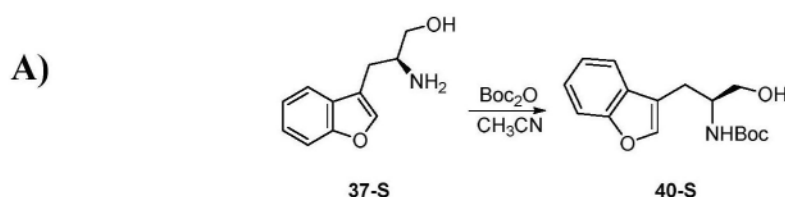
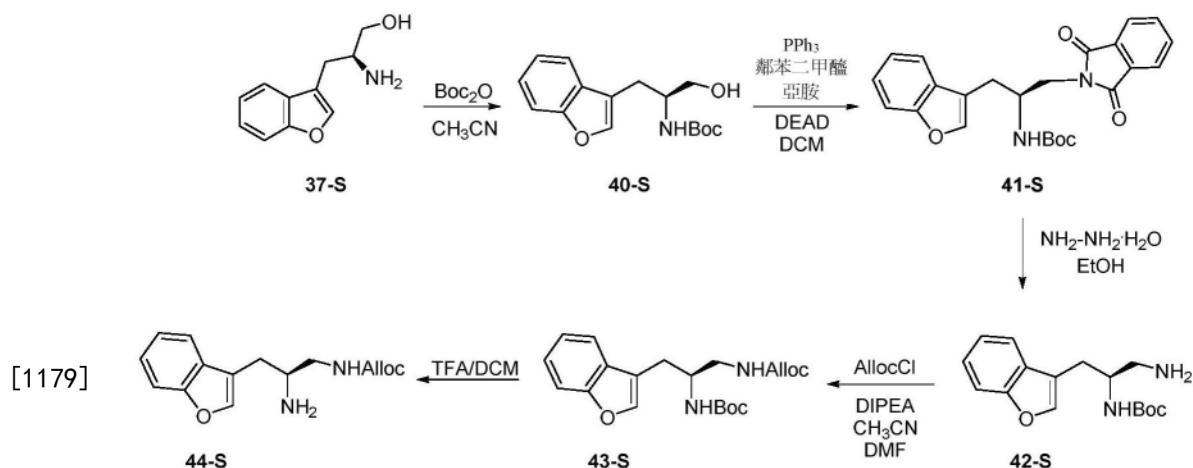
[1174] ^1H NMR(400MHz,CDCl₃): δ 7.39-7.31(m,2H),7.23-7.07(m,2H),6.59(s,1H),6.17(d,J=1.4Hz,1H),6.01(d,J=1.4Hz,1H),5.75(s,1H),5.12(dd,J=11.3,1.2Hz,1H),4.84(s,1H),4.56-4.43(m,2H),4.19-4.07(m,3H),3.79(s,3H),3.83-3.74(m,1H),3.66-3.51(m,3H),3.24(s,1H),2.99-2.79(m,2H),2.75-2.64(m,1H),2.59-2.43(m,2H),2.38(s,3H),2.27(s,3H),2.16(s,3H),2.07(s,3H)。

[1175] ^{13}C NMR(101MHz,CD₃OD): δ 170.5,169.1,154.9,148.9,148.5,145.7,143.6,141.1,140.8,130.6,129.9,127.1,124.1,122.4,122.4,121.2,120.3,118.7,118.2,115.1,113.6,110.9,102.1,91.1,65.0,63.3,60.2,59.0,58.4,55.4,54.5,52.7,52.3,42.5,38.7,29.4,23.5,23.2,19.1,14.8,8.3。

[1176] ESI-MS m/z :768.2(M-H₂O+H)⁺。

[1177] (+)-HR-ESI-TOF-MS m/z :767.2628[M-H₂O+H]⁺(计算值C₄₁H₄₂N₃O₁₀S768.2585)。

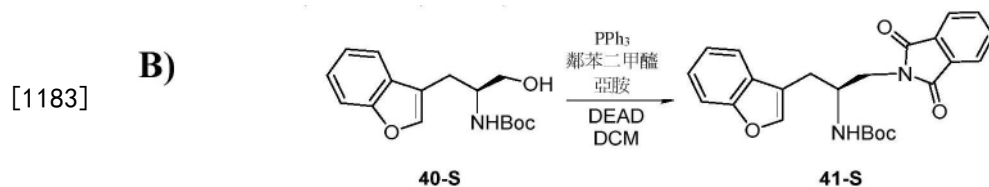
[1178] 实施例23烯丙基-N-[(S)-2-胺基-3-(苯并呋喃-3-基)丙基]胺基甲酸酯(44-S)的合成。



[1180] 向化合物37-S(1.0g, 5.22mmol)的CH₃CN(21mL, 4mL/mmol)溶液中加入二碳酸二叔丁酯(2.28g, 10.4mmol)。将反应混合物在23℃下搅拌2小时,在真空下浓缩。快速管柱层析(CH₂Cl₂:CH₃OH, 99:1至85:15),得到化合物40-S(0.5g, 33%)。

[1181] R_f=0.7(CH₂Cl₂:CH₃OH, 9:1)。

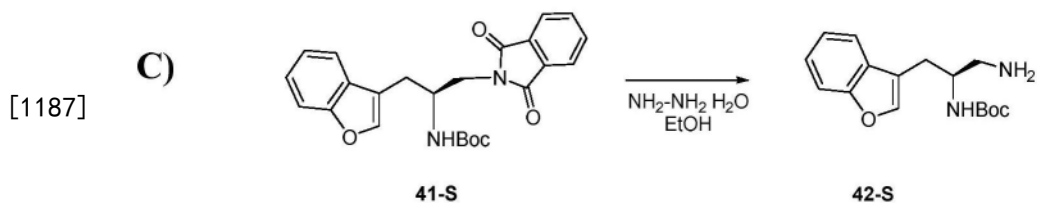
[1182] ¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ7.64(d, J=7.6Hz, 1H), 7.49(s, 1H), 7.46(d, J=7.6Hz, 1H), 7.36-7.19(m, 2H), 4.94(s, 1H), 3.98(s, 1H), 3.71-3.56(m, 2H), 2.93(d, J=6.9Hz, 2H), 1.41(s, 9H)。



[1184] 向化合物40-S(0.5g, 1.71mmol)的CH₂Cl₂(11mL, 6mL/mmol)溶液中加入邻苯二甲酰亚胺(0.55g, 3.77mmol),三苯基磷(0.99g, 3.77mmol),冷却混合物。在0℃加入40%偶氮二甲酸二乙酯在CH₂Cl₂(1.26mL, 4.29mmol)中的溶液15分钟。将反应在23℃下搅拌18小时,在真空下浓缩。获得的残留物经快速管柱层析(己烷:EtOAc, 99:1至40:60)纯化,得到化合物41-S(0.68g, 94%)。

[1185] R_f=0.8(CH₂Cl₂:CH₃OH, 9:1)。

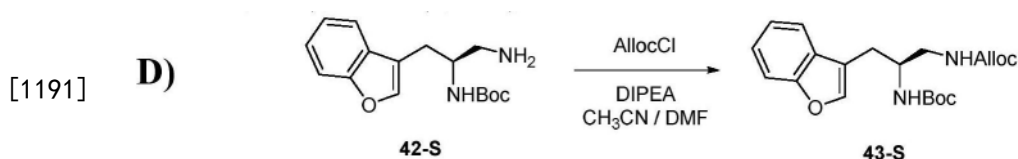
[1186] ¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ7.89-7.79(m, 2H), 7.83-7.62(m, 2H), 7.65-7.55(m, 2H), 7.49-7.42(m, 1H), 7.33-7.20(m, 2H), 4.83(d, J=9.0Hz, 1H), 4.39(ddt, J=12.1, 6.3, 2.9Hz, 1H), 3.88-3.70(m, 2H), 2.96(d, J=6.4Hz, 2H), 1.24(s, 9H)。



[1188] 向化合物41-S (345mg, 0.82mmol) 的乙醇 (25mL, 30mL/mmol) 溶液中加入一水合肼 (3.6mL, 73.8mmol)。将反应混合物在80℃下在密封管中搅拌2小时, 在真空下浓缩。快速管柱层析 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, 100:1至50:50), 得到化合物42-S (233mg, 98%)。

[1189] $R_f=0.1$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, 8:2)。

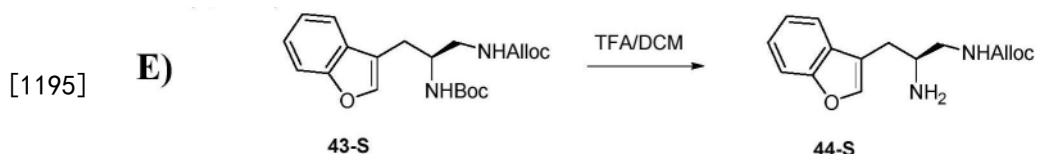
[1190] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.62 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.49-7.42 (m, 2H), 7.33-7.18 (m, 2H), 4.85 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 3.91 (s, 1H), 2.91-2.76 (m, 3H), 2.67 (dd, $J=13.1, 6.8\text{Hz}$, 1H), 1.25 (s, 9H)。



[1192] 向化合物42-S (280mg, 0.96mmol) 在 CH_3CN (10mL, 10mL/mmol) 和 DMF (16mL, 1mL/mmol) 中的溶液中加入N,N-二异丙基乙胺 (0.14mL, 0.77mmol) 和烯丙基氯甲酸酯 (1.02mL, 9.64mmol)。将反应在23℃下搅拌2小时。将混合物用EtOAc稀释, 加入 NH_4Cl , 并用EtOAc萃取混合物。经无水 Na_2SO_4 干燥合并的有机层, 过滤并真空浓缩。获得的残余物通过快速管柱层析 (己烷:EtOAc, 100:1至1:100) 纯化, 得到化合物43-S (445mg, >100%)。

[1193] $R_f=0.5$ (己烷:EtOAc, 1:1)。

[1194] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.60 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.52-7.43 (m, 2H), 7.34-7.20 (m, 2H), 5.90 (ddt, $J=16.4, 10.8, 5.6\text{Hz}$, 1H), 5.32-5.17 (m, 2H), 4.93-4.86 (m, 1H), 4.56 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 4.08-3.98 (m, 1H), 3.40-3.21 (m, 2H), 2.88 (m, 2H), 1.25 (s, 9H)。

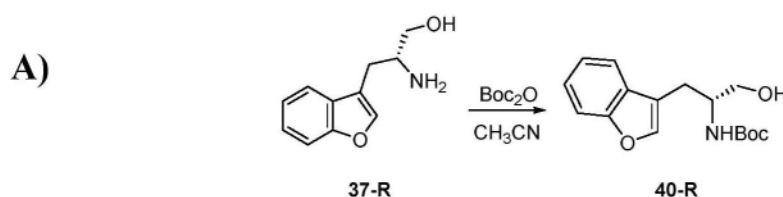
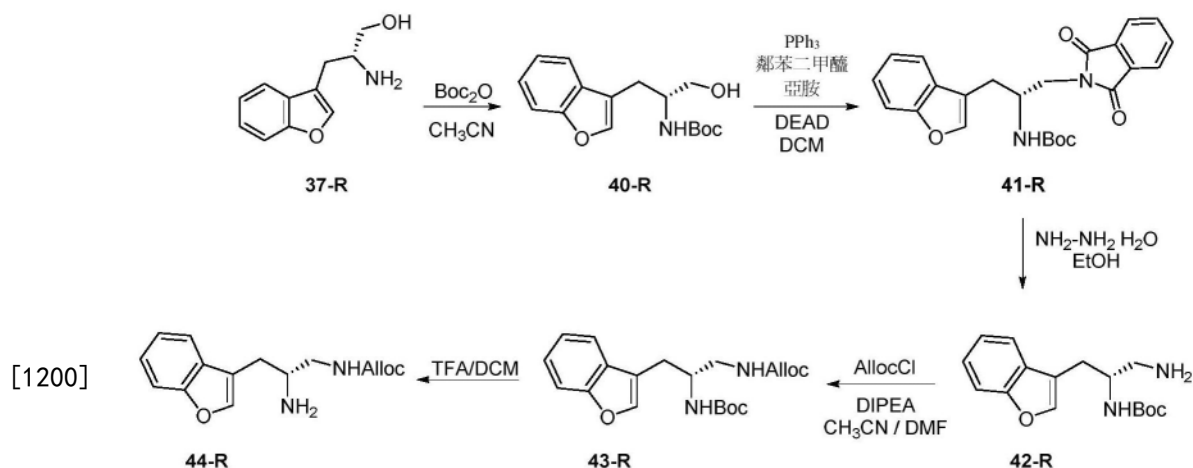


[1196] 向化合物43-S (160mg, 0.43mmol) 的 CH_2Cl_2 (8mL, 16.6mL/mmol) 溶液中加入三氟乙酸 (4mL, 8.3mL/mmol)。将反应混合物在23℃下搅拌1.5小时, 真空浓缩。快速管柱层析 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, 100:1至50:50), 得到化合物44-S (175mg, >100%)。

[1197] $R_f=0.2$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, 9:1)。

[1198] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 7.72 (s, 1H), 7.64 (dt, $J=8.4, 0.9\text{Hz}$, 1H), 7.49 (dt, $J=8.4, 0.9\text{Hz}$, 1H), 7.37-7.22 (m, 2H), 5.94 (ddt, $J=16.3, 10.7, 5.5\text{Hz}$, 1H), 5.32 (dq, $J=17.3, 1.7\text{Hz}$, 1H), 5.19 (dq, $J=10.6, 1.5\text{Hz}$, 1H), 4.56 (dt, $J=5.7, 1.5\text{Hz}$, 2H), 3.56 (qd, $J=7.0, 4.4\text{Hz}$, 1H), 3.46-3.32 (m, 1H), 3.32-3.24 (m, 1H), 3.03 (dd, $J=14.8, 6.9\text{Hz}$, 1H), 2.91 (ddd, $J=14.8, 7.1, 0.9\text{Hz}$, 1H)。

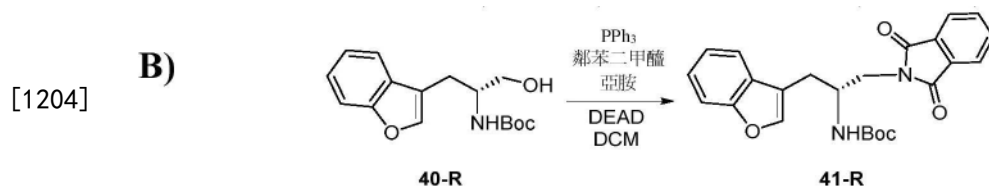
[1199] 实施例24烯丙基-N-[(R)-2-氨基-3-(苯并呋喃-3-基)丙基]氨基甲酸酯 (44-R) 的合成。



[1201] 向化合物37-R (2.75g, 14.4mmol) 的 CH_3CN (58mL, 4mL/mmol) 溶液中加入二碳酸二叔丁酯 (6.27g, 28.76mmol)。将反应混合物在23℃下搅拌2.5小时, 真空浓缩。快速管柱层析 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, 99:1至85:15), 得到化合物40-R (3.7g, 88%)。

[1202] $R_f=0.6$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, 9:1)。

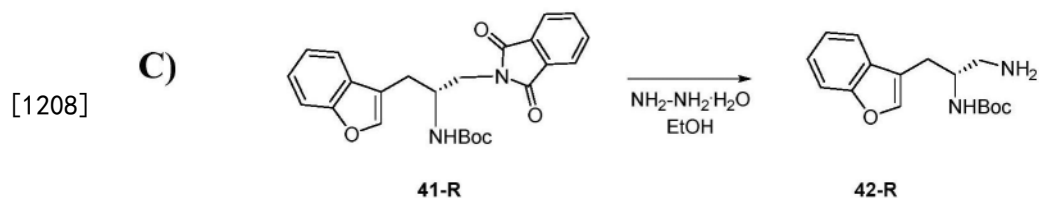
[1203] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.64 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.52-7.43 (m, 2H), 7.35-7.20 (m, 2H), 4.85 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 4.00 (bs, 1H), 3.69 (dd, $J=11.0, 4.0\text{Hz}$, 1H), 3.62 (dd, $J=10.9, 5.1\text{Hz}$, 1H), 2.94 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 2H), 1.42 (s, 9H)。



[1205] 向化合物40-R (3.7g, 12.7mmol) 的 CH_2Cl_2 (76mL, 6mL/mmol) 溶液中加入邻苯二甲酰亚胺 (4.1g, 28mmol), 三苯基磷 (7.3g, 28mmol), 在0℃冷却混合物。加入40%偶氮二甲酸二乙酯在 CH_2Cl_2 (9.4mL, 31.7mmol) 中的溶液15分钟。反应在23℃下搅拌16小时, 真空浓缩。获得的残余物通过快速管柱层析 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, 99:1至85:15) 纯化, 得到化合物41-R (4.05g, 76%)。

[1206] $R_f=0.8$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, 9:1)。

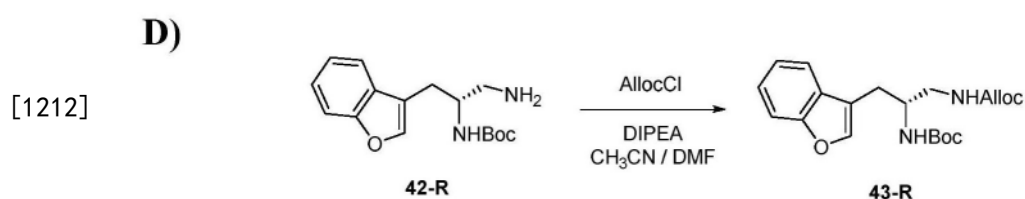
[1207] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.67-7.68 (m, 4H), 7.61 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.46 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.27 (dtd, $J=17.2, 7.3, 1.4\text{Hz}$, 2H), 4.84 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 4.46-4.30 (m, 1H), 3.89-3.66 (m, 2H), 2.97 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 1.24 (s, 9H)。



[1209] 向化合物41-R(4.0g, 9.5mmol)的乙醇(285mL, 30mL/mmol)中的溶液中加入一水合肼(41.5mL, 856mmol)。将反应混合物在80℃下在密封管中搅拌2小时,在真空下浓缩。快速管柱层析($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, 100:1至50:50),得到化合物42-R(2.2g, 80%)。

[1210] $R_f=0.1$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, 8:2)。

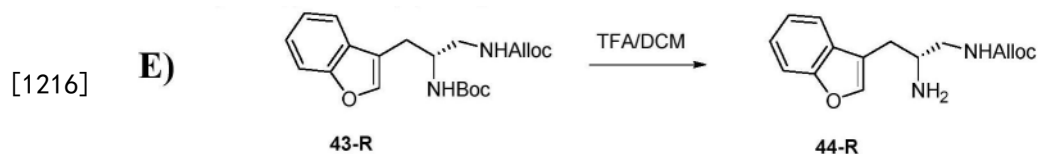
[1211] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.60 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.44 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 7.25 (dtd, $J=18.8, 7.3, 1.3\text{Hz}$, 2H), 4.94 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 3.98-3.78 (m, 1H), 2.90-2.77 (m, 2H), 2.65 (dd, $J=13.1, 7.0\text{Hz}$, 1H), 1.40 (s, 9H)。



[1213] 向化合物42-R(2.2g, 7.6mmol)在 CH_3CN (76mL, 10mL/mmol)和DMF(7.6mL, 1mL/mmol)中的溶液中加入N,N-二异丙基乙胺(1.1mL, 6.08mmol)和烯丙基氯甲酸酯(8.05mL, 76mmol)。将反应在23℃下搅拌7小时。将混合物用EtOAc稀释,加入 NH_4Cl ,并用EtOAc萃取混合物。经无水 Na_2SO_4 干燥合并的有机层,过滤并真空浓缩。获得的残余物通过快速管柱层析(己烷:EtOAc, 100:1至1:100)纯化,得到化合物43-R(2.3g, 81%)。

[1214] $R_f=0.7$ (己烷:EtOAc, 1:1)。

[1215] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.60 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.52-7.43 (m, 2H), 7.34-7.20 (m, 2H), 5.90 (ddt, $J=17.3, 10.8, 5.6\text{Hz}$, 1H), 5.29 (d, $J=17.2$, 1H), 5.20 (d, $J=10.4$, 1H), 5.10 (t, $J=6.2\text{Hz}$, 1H), 4.86 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 4.56 (d, $J=5.4$, 2H), 4.08-3.97 (m, 1H), 3.36 (dt, $J=10.7, 4.7\text{Hz}$, 1H), 3.30-3.23 (m, 1H), 2.87 (td, $J=14.8, 6.5\text{Hz}$, 2H), 1.41 (s, 9H)。



[1217] 向化合物43-R(1.32g, 3.52mmol)的 CH_2Cl_2 (60mL, 16.6mL/mmol)中的溶液中加入三氟乙酸(30mL, 8.3mL/mmol)。将反应混合物在23℃下搅拌1.5小时,真空浓缩。快速管柱层析($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, 100:1至50:50),得到化合物44-R(0.90g, 94%)。

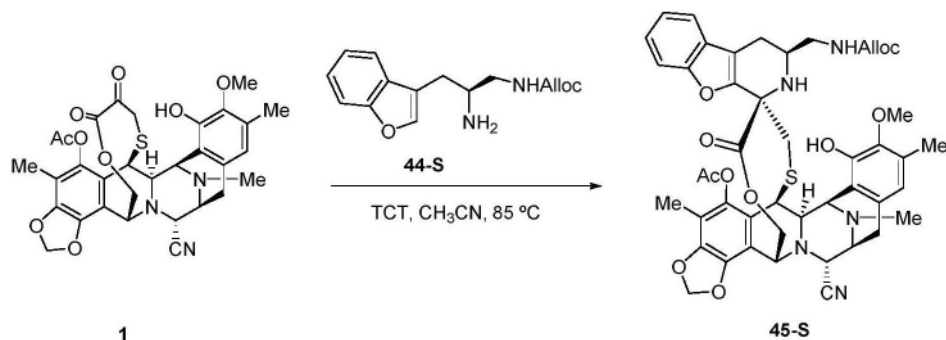
[1218] $R_f=0.2$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, 9:1)。

[1219] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.75 (s, 1H), 7.69-7.61 (m, 1H), 7.54-7.46 (m, 1H), 7.39-7.24 (m, 2H), 5.95 (ddt, $J=16.3, 10.8, 5.5\text{Hz}$, 1H), 5.32 (dd, $J=17.3, 1.8\text{Hz}$, 1H), 5.24-5.16 (m, 1H), 4.57 (dt, $J=5.7, 1.5\text{Hz}$, 2H), 3.68 (qd, $J=7.1, 4.2\text{Hz}$, 1H), 3.48 (dd, $J=14.8, 4.2\text{Hz}$, 1H), 3.42-3.30 (m, 1H), 3.14-2.95 (m, 2H)。

[1220] 实施例25

A)

[1221]



[1222] 向化合物1 (750mg, 1.2mmol) 的 CH_3CN (120mL, 0.01M) 溶液中加入化合物44-S (1370mg, 6mmol) 和脲酐氯 (TCT) (184mg, 20%)。将反应混合物在85℃下搅拌23小时, 然后加入饱和 NaHCO_3 水溶液, 用 CH_2Cl_2 萃取混合物。经无水 Na_2SO_4 干燥合并的有机层, 过滤并真空浓缩。快速管柱层析 (己烷:EtOAc, 9:1至1:9) 得到化合物45-S (755mg, 72%)。

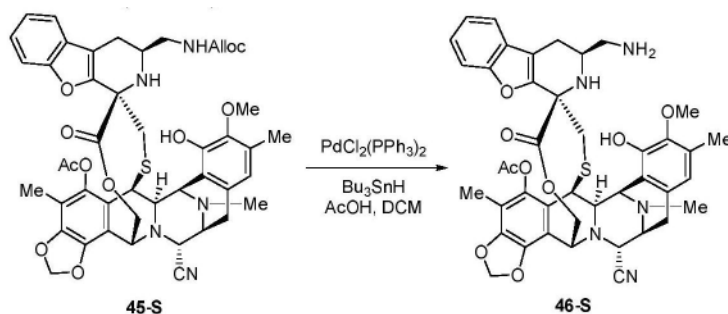
[1223] $R_f=0.36$ (己烷:EtOAc, 1:1)。

[1224] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.38-7.28 (m, 2H), 7.23-7.08 (m, 2H), 6.67 (s, 1H), 6.19 (d, $J=1.4\text{Hz}$, 1H), 6.09-5.95 (m, 1H), 6.04 (d, $J=1.4\text{Hz}$, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.44-5.34 (m, 1H), 5.26 (dq, $J=10.4, 1.3\text{Hz}$, 1H), 5.08 (dd, $J=11.4, 1.1\text{Hz}$, 1H), 4.70-4.63 (m, 2H), 4.56 (s, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.31-4.18 (m, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.50-3.39 (m, 2H), 3.24-3.15 (m, 1H), 3.00 (dt, $J=12.2, 6.0\text{Hz}$, 2H), 2.95 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 2H), 2.60 (dd, $J=15.4, 4.5\text{Hz}$, 2H), 2.44 (dd, $J=15.6, 5.2\text{Hz}$, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.25-2.20 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.12 (s, 1H), 2.04 (s, 3H)。

[1225] ESI-MS m/z : 878.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

B)

[1226]



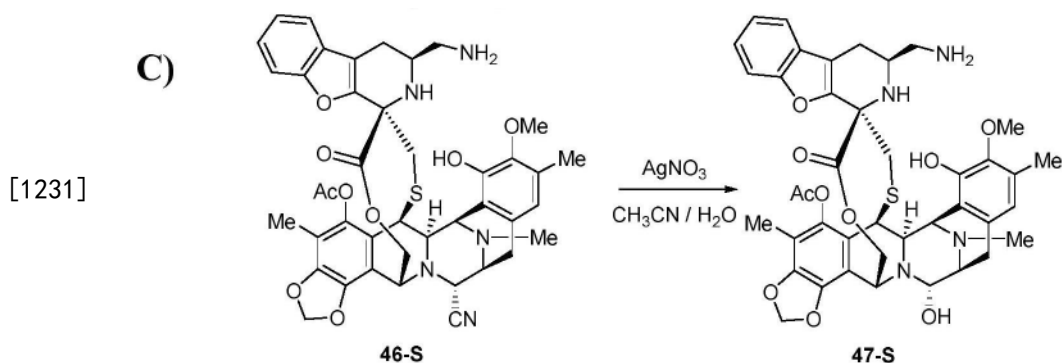
[1227] 向化合物45-S (750mg, 0.85mmol) 的 CH_2Cl_2 (15.3mL, 18mL/mmol) 溶液中加入双(三苯基膦)二氯化钯 (II) (96mg, 0.14mmol) 和乙酸 (0.5mL, 8.5mmol)。在0℃下加入三丁基氢化锡 (1.4mL, 5.1mmol), 并将反应混合物在0℃下搅拌30分钟, 并在真空下浓缩。快速管柱层析 (己烷:EtOAc, 100:1至1:100和 CH_2Cl_2 : CH_3OH , 100:1至1:100), 得到化合物46-S (430mg, 64%)。

[1228] $R_f=0.3$ (CH_2Cl_2 : CH_3OH , 1:1)。

[1229] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.37-7.29 (m, 2H), 7.22-7.11 (m, 2H), 6.57 (s, 1H), 6.21 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 6.06 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 5.07 (d, $J=11.5\text{Hz}$, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.37 (s, 1H), 4.29-4.23 (m, 2H), 4.14 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.50-3.47 (m, 2H), 3.38 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 2.95-2.71 (m, 4H), 2.68-2.52 (m, 2H), 2.51-2.38 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.33-2.26 (m,

1H), 2.29 (s, 3H), 2.17-2.08 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.04 (s, 3H)。

[1230] ESI-MS m/z : 794.3 (M+H)⁺。



[1232] 向化合物46-S (550mg, 0.7mmol) 在CH₃CN:H₂O (1.39:1, 49mL, 0.015M) 中的溶液中加入AgNO₃ (2.4g, 14mmol)。在23℃下16小时后, 用1:1的NaCl饱和水溶液和NaHCO₃饱和水溶液的混合物淬灭反应, 搅拌15分钟, 用CH₂Cl₂稀释, 搅拌5分钟, 并用CH₂Cl₂萃取。经无水Na₂SO₄干燥合并的有机层, 过滤并真空浓缩。所得残余物通过快速管柱层析 (CH₂Cl₂:CH₃OH, 99:1至85:15) 纯化, 得到化合物47-S (53mg, 10%)。

[1233] R_f =0.1 (CH₂Cl₂:CH₃OH, 9:1)。

[1234] ¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 7.36 (d, 7.9Hz, 1H), 7.33 (d, 7.4Hz, 1H), 7.23 (t, J=7.4Hz, 1H), 7.16 (t, J=7.4Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.20 (d, J=11.1Hz, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.46-4.39 (m, 1H), 4.25 (d, J=11.1Hz, 1H), 4.20 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.81 (d, J=4.2Hz, 1H), 3.58 (s, 1H), 3.40-3.14 (m, 3H), 2.90 (t, J=13.0Hz, 1H), 2.76 (m, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.46-2.37 (m, 1H), 2.32-2.26 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.04 (s, 3H)。

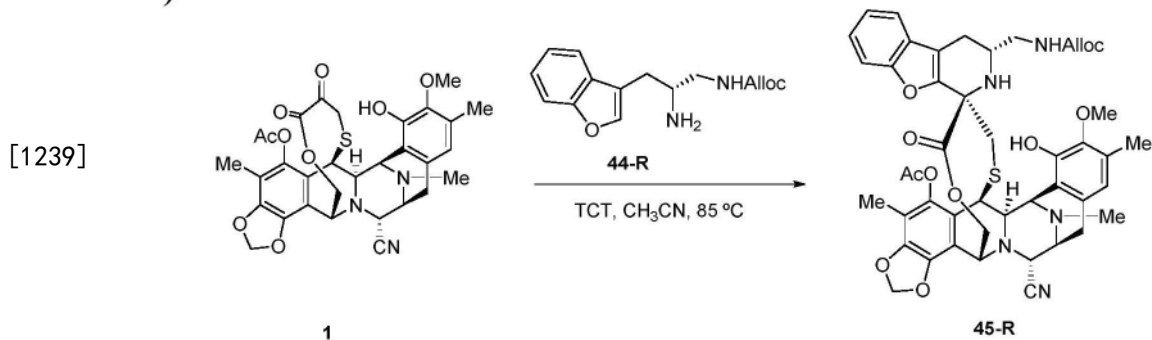
[1235] ¹³C NMR (126MHz, CD₃OD): δ 170.5, 169.2, 154.6, 149.1, 148.7, 145.7, 143.5, 141.0, 140.9, 131.2, 129.6, 126.9, 124.4, 122.5, 121.4, 119.7, 118.7, 115.0, 112.7, 111.0, 110.7, 102.1, 91.2, 63.5, 61.2, 59.2, 58.5, 55.3, 54.7, 53.4, 52.7, 43.3, 42.5, 39.9, 36.9, 29.3, 24.1, 23.6, 19.1, 15.0, 8.2。

[1236] ESI-MS m/z : 767.2 (M-H₂O+H)⁺。

[1237] (+)-HR-ESI-TOF-MS m/z : 767.2794 [M-H₂O+H]⁺ (计算值C₄₁H₄₃N₄O₉S 767.2745)。

[1238] 实施例26

A)



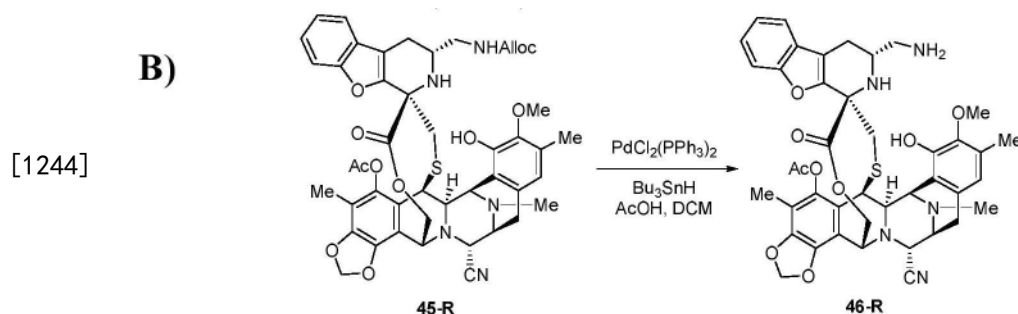
[1240] 向化合物1 (621mg, 1mmol) 的CH₃CN (100mL, 0.01M) 溶液中加入化合物44-R (825mg, 3mmol) 和氰尿酸氯 (TCT) (248mg, 40%)。将反应混合物在85℃下搅拌66小时, 然后加入饱和

NaHCO₃水溶液,用CH₂Cl₂萃取混合物。经无水Na₂SO₄干燥合并的有机层,过滤并真空浓缩。快速管柱层析(己烷:EtOAc,9:1至1:9)得到化合物45-R(530mg,58%)。

[1241] $R_f=0.4$ (己烷:EtOAc,1:1)。

[1242] ¹H NMR (400MHz,CDCl₃): δ7.42-7.28(m,2H),7.23-7.08(m,2H),6.60(s,1H),6.20(d,J=1.4Hz,1H),6.04(d,J=1.4Hz,1H),6.01-5.92(m,1H),5.77(s,1H),5.44-5.20(m,2H),5.09(s,1H),5.04-4.96(m,1H),4.71-4.55(m,2H),4.34(s,1H),4.30-4.18(m,3H),3.79(s,3H),3.53(dd,J=10.2,4.4Hz,1H),3.46(m,2H),3.50-3.40(m,1H),3.03-2.87(m,2H),2.67(d,J=15.0Hz,1H),2.47(dd,J=15.6,3.7Hz,1H),2.40-2.32(m,2H),2.30(s,3H),2.29(s,3H),2.19-2.12(m,2H),2.16(s,3H),2.09(s,3H)。

[1243] ESI-MS m/z :878.3(M+H)⁺。



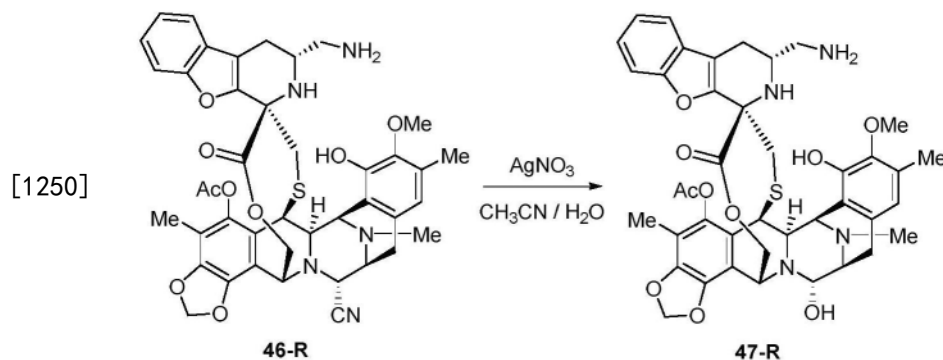
[1245] 向化合物45-R(552mg,0.63mmol)的CH₂Cl₂(11.3mL,18mL/mmol)溶液中加入双(三苯基膦)二氯化钯(II)(70.7mg,0.1mmol)和乙酸(0.36mL,6.3mmol)。在0℃下加入三丁基氢化锡(1.02mL,3.8mmol),将反应混合物在0℃下搅拌0.5小时,并在真空下浓缩。将得到的粗产物用EtOAc稀释,加入饱和的NH₄Cl水溶液,用EtOAc萃取混合物。经无水Na₂SO₄干燥合并的有机层,过滤并真空浓缩。快速管柱层析(己烷:EtOAc,100:1至1:100,EtOAc:CH₃OH,100:1至1:100),得到化合物46-R(423mg,85%)。

[1246] $R_f=0.3$ (CH₂Cl₂:CH₃OH,1:1)。

[1247] ¹H NMR (400MHz,CDCl₃): δ7.45-7.28(m,2H),7.23-7.08(m,2H),6.56(s,1H),6.19(d,J=1.4Hz,1H),6.05(d,J=1.4Hz,1H),4.98(d,J=11.5Hz,1H),4.59(s,1H),4.34(s,1H),4.27(dd,J=5.1,1.7Hz,1H),4.22-4.16(m,2H),3.80(s,3H),3.49-3.39(m,2H),3.31(dq,J=9.8,5.5,4.5Hz,2H),2.95(s,1H),2.83(d,J=5.6Hz,2H),2.74-2.51(m,3H),2.35(s,3H),2.32-2.21(m,2H),2.26(s,3H);2.16(s,3H),2.06(s,3H)。

[1248] ESI-MS m/z :794.3(M+H)⁺。

[1249] C)



[1251] 向化合物46-R (412mg, 0.52mmol) 在 $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ (1.39:1, 36mL, 0.015M) 中的溶液中加入 AgNO_3 (1.76g, 10.4mmol)。在23℃下22小时后, 用1:1的NaCl饱和水溶液和 NaHCO_3 饱和水溶液的混合物淬灭反应, 搅拌15分钟, 用 CH_2Cl_2 稀释, 搅拌5分钟, 并用 CH_2Cl_2 萃取。经无水 Na_2SO_4 干燥合并的有机层, 过滤并真空浓缩。所得残余物通过快速管柱层析 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, 99:1至85:15) 纯化, 得到化合物47-R (175mg, 43%)。

[1252] $R_f=0.1$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, 9:1)。

[1253] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 7.34 (dd, $J=11.1, 7.9\text{Hz}$, 2H), 7.22-7.07 (m, 2H), 6.57 (s, 1H), 6.17 (d, $J=1.2\text{Hz}$, 1H), 6.01 (d, $J=1.2\text{Hz}$, 1H), 5.11 (d, $J=11.2\text{Hz}$, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.53-4.47 (m, 2H), 4.21-4.07 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.56 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 3.43 (s, 1H), 3.24 (d, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 2.98-2.78 (m, 4H), 2.72-2.58 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.35-2.27 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.08 (s, 3H)。

[1254] ^{13}C NMR (101MHz, CD_3OD): δ 170.6, 169.1, 155.0, 148.8, 145.6, 143.7, 141.1, 140.8, 130.9, 129.7, 126.9, 124.2, 122.4, 121.1, 119.6, 118.9, 118.7, 115.0, 113.2, 112.5, 111.0, 102.1, 91.3, 63.3, 60.4, 59.0, 58.4, 55.3, 54.6, 52.6, 51.1, 44.9, 42.4, 39.8, 38.7, 29.4, 24.0, 23.2, 19.1, 15.0, 8.3。

[1255] ESI-MS m/z : 767.2 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}$)⁺。

[1256] (+) -HR-ESI-TOF-MS m/z : 767.2806 [$\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}$]⁺ (计算值 $\text{C}_{41}\text{H}_{43}\text{N}_4\text{O}_9$ 767.2745)。

[1257] 实施例27用于检测抗肿瘤活性的体外生物测定

[1258] 该测定的目的是评估待测样品的体外细胞生长抑制 (延迟或阻止肿瘤细胞生长的能力) 或细胞毒性 (杀死肿瘤细胞的能力) 活性。

[1259] 细胞系

名称	N° ATCC	物种	组织	特征
A549	CCL-185	人类	肺	肺癌 (NSCLC)
HT29	HTB-38	人类	结肠	大肠腺癌
MDA-MB-231	HTB-26	人类	乳房	乳腺癌
PSN1	CRM-CRL-3211	人类	胰腺	胰腺癌
PC-3	CRL-1435	人类	前列腺	前列腺腺癌
22Rv1	CRL-2505	人类	前列腺	前列腺癌

[1261] 使用SBR和MTT比色测定评估细胞毒性活性

[1262] 使用磺酰罗丹明B (SRB) 反应的比色测定已经用于提供细胞生长和存活力的定量测量 (按照Skehan等人, J. Natl. Cancer Inst. 1990, 82, 1107-1112中描述的技术)。基于溴化3-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2,5-二苯基四唑鎓 (MTT) 还原为紫甲臞 (formazan) 的另一种比色测定也已用于评估抗增殖活性 (按照Mosmann等人 J. Immunol. Meth. 1983, 65, 55-63中描述的技术)。

[1263] 这些形式的测定采用96孔细胞培养微孔板, 按照美国国家标准协会和实验室自动化与筛选协会的标准 (ANSI SLAS1-2004 (R2012) 10/12/2011)。本研究中采用的所有细胞系均从美国典型培养物保藏中心 (ATCC) 获得, 并衍生自不同类型的人类癌症。

[1264] 将A549、HT29、MDA-MB-231和PSN1细胞维持在Dulbecco改良的Eagle培养基 (DMEM) 中, 而PC-3和22Rv1细胞维持在洛斯维·帕克纪念研究所培养基 (RPMI) 中。所有细胞系在37

℃、5%CO₂和98%湿度下补充有10%胎牛血清(FBS)、2mM L-谷氨酰胺、100U/mL青霉素和100U/mL链霉素。对于实验,使用胰蛋白酶消化从亚汇合(subconfluent)培养物中收获细胞,并在计数和平板接种之前重新悬于新鲜培养基中。

[1265] 将A549、HT29、MDA-MB-231和PSN1细胞以150μL的等份试样接种于96孔微量滴定板中,每孔5000个细胞,并使其在无药物培养基中附着于板表面18小时(过夜)。之后,固定每个细胞系的一个对照(未处理)板(如下所述)并用于零时间参考值。然后使用10个2/5连续稀释液(浓度范围为10至0.003μg/mL)和一式三份培养物(DMSO中1%的最终浓度)来用测试化合物(50μL等份的在加4%DMSO的完全培养基中的4X储备溶液)处理培养板。处理72小时后,通过使用SRB方法测量抗肿瘤效果:简言之,用PBS洗涤细胞两次,在室温下在1%戊二醛溶液中固定15分钟,在PBS中冲洗两次,并在室温下在0.4%SRB溶液中染色持续30分钟。然后用1%乙酸溶液冲洗细胞数次并在室温下风干。然后在10mM trizma碱溶液中萃取SRB,并在自动分光亮度读板仪中测量490nm处的吸亮度。

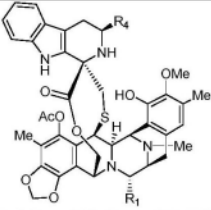
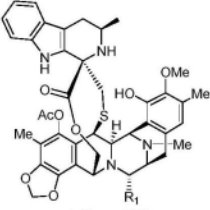
[1266] 在96孔板中接种合适数量的PC-3和22Rv1细胞,以在测定中达到每孔5,000至15,000个细胞范围内(根据细胞系的不同)的最终细胞密度,并使其在培养基中在37℃、5%CO₂和98%湿度下静置24小时。然后,培养基中加入化合物或DMSO以达到200μL的最终体积和在1%(v/v)DMSO中从0.1μg/mL开始的10个连续2/5稀释范围内的预期化合物浓度。此时,用MTT处理由1%(v/v)DMSO处理的一组“零时间对照板”,如下所述。板的其余部分在上述环境条件下孵育72小时。然后向孔中加入50μL在培养基中的1mg/mL MTT溶液,并在37℃下孵育6-8小时以生成甲臞晶体。然后除去培养基并向每个孔中加入100μL纯DMSO以将甲臞产物溶解到有色溶液中,其在540nm处的吸亮度最终在PolarStar Omega微孔板多标记读数器(BMG Labtech, Ortenberg, Germany)中被测量。

[1267] 通过应用NCI算法(Boyd MR和Paul KD. Drug Dev. Res. 1995, 34, 91-104)评估对细胞生长和存活力的影响。在一式三份培养物中获得的值通过非线性回归分析经非线性回归拟合为四参数逻辑曲线。通过这种拟合获得的曲线的自动插值计算了三个参考参数(根据上述NCI算法):GI₅₀=与对照培养物相比产生50%细胞生长抑制的化合物浓度;TGI=与对照培养物相比总细胞生长抑制(细胞抑制效应),LC₅₀=产生50%净细胞杀死细胞毒性效果的化合物浓度)。

[1268] 表1-7说明了本发明化合物的生物活性以及参考化合物的生物活性的数据。表8-9提供了与其具有羧酸基团的类似物相比,本发明的几种化合物的生物活性的资料。化合物A、B、E、F、ET-736、PM01183、14-S、15-S、28-S、28-R、29-S和29-R不是本发明的一部分。

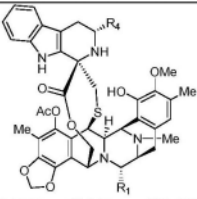
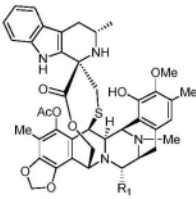
[1269] 表1. 生物活性(莫耳)

[1270]

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

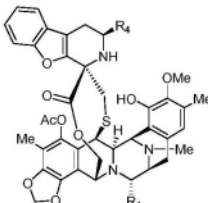
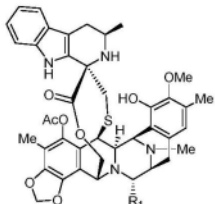
[1271] 表2.生物活性(莫耳)

[1272]

化合物						参考化合物				
<div><p>3-R R₁ = CN, R₄ = -CH₂OH 10-R R₁ = CN, R₄ = -CH₂NHAlloc 11-R R₁ = CN, R₄ = -CH₂NH₂ 4-R R₁ = OH, R₄ = -CH₂OH 12-R R₁ = OH, R₄ = -CH₂NH₂ 13-R R₁ = OH, R₄ = -CH₂NHAlloc</p></div>						<div><p>B R₁ = CN D R₁ = OH</p></div>				
		A549	HT29	MDA-MB-231	PSN1		A549	HT29	MDA-MB-231	PSN1
GI ₅₀	3-R	4.03E-10	2.77E-10	2.77E-10	3.90E-10	B	2.06E-08	8.48E-09	9.00E-09	1.93E-08
TGI		5.79E-10	>1.26E-07	5.04E-10	6.05E-10		2.19E-08	9.13E-09	1.67E-08	2.06E-08
LC ₅₀		>1.26E-07	>1.26E-07	1.25E-09	>1.26E-07		>1.29E-07	>1.29E-07	3.47E-08	2.31E-08
GI ₅₀	10-R	3.76E-09	3.08E-09	2.85E-09	2.62E-09					
TGI		5.93E-09	>1.14E-07	4.33E-09	3.88E-09					
LC ₅₀		>1.14E-07	>1.14E-07	7.18E-09	6.61E-09					
GI ₅₀	11-R	1.77E-09	1.39E-09	1.01E-09	1.39E-09					
TGI		4.54E-09	>1.26E-07	1.51E-09	1.89E-09					
LC ₅₀		>1.26E-07	>1.26E-07	2.65E-09	>1.26E-07					
GI ₅₀	4-R	1.27E-09	1.26E-09	1.27E-09	4.59E-10	D	1.25E-08	1.03E-08	9.88E-09	2.08E-08
TGI		1.40E-09	1.40E-09	1.40E-09	8.54E-10		2.86E-08	2.34E-08	1.95E-08	2.21E-08
LC ₅₀		>1.27E-07	>1.27E-07	1.53E-09	2.55E-09		>1.30E-07	>1.30E-07	5.33E-08	2.47E-08
GI ₅₀	12-R	1.40E-09	5.74E-10	3.19E-10	4.98E-10					
TGI		2.93E-09	1.10E-09	6.76E-10	1.22E-09					
LC ₅₀		1.22E-08	2.93E-09	1.40E-09	>1.28E-07					
GI ₅₀	13-R	7.26E-09	6.91E-09	4.95E-09	2.88E-09					
TGI		7.72E-09	7.60E-09	7.95E-09	3.11E-09					
LC ₅₀		>1.15E-07	>1.15E-07	1.38E-08	3.46E-09					

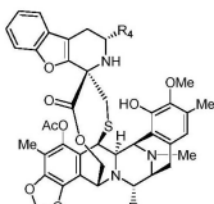
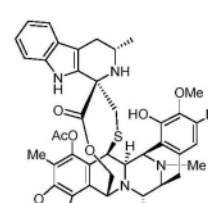
[1273] 表3.生物活性(莫耳)

[1274]

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

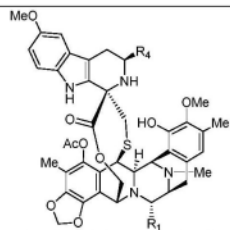
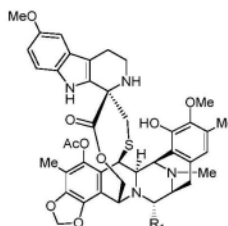
[1275] 表4.生物活性(莫耳)

[1276]

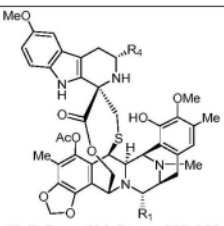
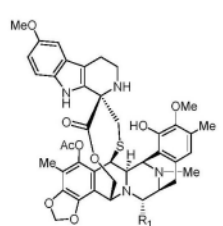
化合物						参考化合物				
<div></div> <p>38-R R₁ = CN, R₄ = -CH₂OH 45-R R₁ = CN, R₄ = -CH₂NHAlloc 46-R R₁ = CN, R₄ = -CH₂NH₂ 39-R R₁ = OH, R₄ = -CH₂OH 47-R R₁ = OH, R₄ = -CH₂NH₂</p>						<div></div> <p>B R₁ = CN D R₁ = OH</p>				
		A549	HT29	MDA-MB-231	PSN1		A549	HT29	MDA-MB-231	PSN1
GI ₅₀	38-R	6.54E-10	5.41E-10	4.53E-10	6.54E-10	B	2.06E-08	8.48E-09	9.00E-09	1.93E-08
TGI		1.04E-09	5.91E-10	8.43E-10	9.94E-10		2.19E-08	9.13E-09	1.67E-08	2.06E-08
LC ₅₀		>1.26E-07	>1.26E-07	2.01E-09	1.76E-09		>1.29E-07	>1.29E-07	3.47E-08	2.31E-08
GI ₅₀	45-R	1.82E-08	1.25E-08	9.57E-09	1.06E-08					
TGI		1.94E-08	2.28E-08	1.94E-08	1.94E-08					
LC ₅₀		2.39E-08	>1.14E-07	4.33E-08	3.76E-08					
GI ₅₀	46-R	1.51E-09	1.21E-09	1.23E-09	9.95E-10					
TGI		2.77E-09	1.39E-09	1.39E-09	1.51E-09					
LC ₅₀		>1.26E-07	>1.26E-07	1.51E-09	2.65E-09					
GI ₅₀	39-R	2.67E-10	2.93E-10	2.04E-10	3.65E-10	D	1.25E-08	1.03E-08	9.88E-09	2.08E-08
TGI		4.33E-10	6.24E-10	5.98E-10	5.73E-10		2.86E-08	2.34E-08	1.95E-08	2.21E-08
LC ₅₀		>1.27E-07	>1.27E-07	2.80E-09	1.06E-09		>1.30E-07	>1.30E-07	5.33E-08	2.47E-08
GI ₅₀	47-R	2.04E-09	8.03E-10	5.99E-10	1.40E-09					
TGI		3.82E-09	1.40E-09	1.17E-09	2.04E-09					
LC ₅₀		1.40E-08	>1.27E-07	2.55E-09	3.31E-09					

[1277] 表5.生物活性(莫耳)

[1278]

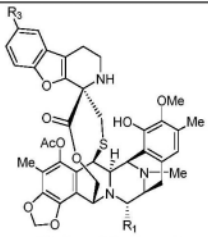
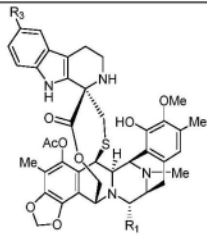
化合物					参考化合物									
<div><p>18-S R₁ = CN, R₄ = -CH₂OH 25-S R₁ = CN, R₄ = -CH₂NHAlloc 26-S R₁ = CN, R₄ = -CH₂NH₂ 19-S R₁ = OH, R₄ = -CH₂OH 27-S R₁ = OH, R₄ = -CH₂NH₂</p></div>					<div><p>E R₁ = CN PM01183 R₁ = OH</p></div>									
		A549	HT29	MDA-MB-231	PSN1		A549	HT29	MDA-MB-231	PSN1				
GI ₅₀	18-S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

[1280]

化合物					参考化合物				
 <p>18-R R₁ = CN, R₄ = -CH₂OH 25-R R₁ = CN, R₄ = -CH₂NHAlloc 26-R R₁ = CN, R₄ = -CH₂NH₂ 19-R R₁ = OH, R₄ = -CH₂OH 27-R R₁ = OH, R₄ = -CH₂NH₂</p>					 <p>E R₁ = CN PM01183 R₁ = OH</p>				
	A549	HT29	MDA-MB-231	PSN1		A549	HT29	MDA-MB-231	PSN1
GI₅₀	1.21E-09	1.21E-09	1.21E-09	5.70E-10	E	3.28E-09	3.15E-09	2.27E-09	2.77E-09
TGI 18-R	1.34E-09	1.34E-09	1.34E-09	1.06E-09		3.40E-09	3.40E-09	3.78E-09	4.53E-09
LC₅₀	>1.21E-07	>1.21E-07	1.46E-09	>1.21E-07		4.41E-09	>1.26E-07	7.43E-09	8.94E-09
GI₅₀	1.32E-09	1.54E-09	1.21E-09	1.21E-09					
TGI 25-R	2.43E-09	2.76E-09	2.54E-09	2.32E-09					
LC₅₀	9.92E-09	>1.10E-07	8.38E-09	6.73E-09					
GI₅₀	1.94E-09	7.29E-10	1.17E-09	9.72E-10					
TGI 26-R	3.40E-09	1.58E-09	1.22E-09	1.70E-09					
LC₅₀	>1.22E-07	>1.22E-07	1.46E-09	3.52E-09					
GI₅₀	1.47E-09	1.72E-09	1.23E-09	1.23E-09	PM01183	3.31E-09	1.91E-09	2.29E-09	3.19E-09
TGI 19-R	3.56E-09	1.72E-09	1.35E-09	1.35E-09		3.57E-09	4.46E-09	3.95E-09	3.95E-09
LC₅₀	>1.23E-07	>1.23E-07	>1.23E-07	1.47E-09		>1.27E-07	>1.27E-07	1.02E-08	5.73E-09
GI₅₀	2.09E-09	5.04E-10	3.07E-10	6.39E-10					
TGI 27-R	3.93E-09	5.53E-10	5.41E-10	1.17E-09					
LC₅₀	1.01E-08	>1.23E-07	8.60E-10	2.46E-09					

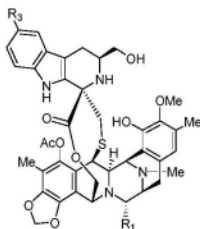
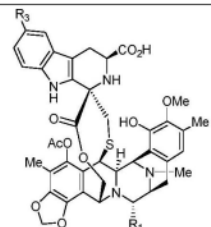
[1281] 表7.生物活性(莫耳)

[1282]

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

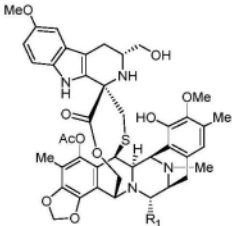
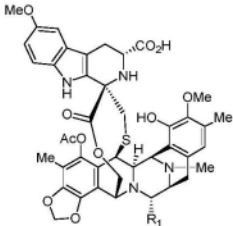
[1283] 表8.生物活性(莫耳)

[1284]

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

[1285] 表9.生物活性(莫耳)

[1286]

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

[1287] 与参考化合物相比,本发明化合物在体外具有高效力。这表明本发明的化合物对癌细胞具有高的细胞毒性且可用于治疗癌症。

[1288] 实施例28MTD和MTMD测定

[1289] 雌性CD-1或无胸腺裸-Fox1 nu/nu小鼠 (Envigo) 用于所有实验。将动物 (N=10/笼) 饲养在单独通风的笼子 (SealsafePlus[®], Techniplast S.P.A.) 中,在21-23℃和40-

60%湿度下进行12小时明暗循环。允许小鼠自由获得经辐照的标准啮齿类动物饮食 (Tecklad 2914C) 和无菌水。使动物适应环境五天,然后单独进行纹身确认。动物方案经区域机构动物护理和使用委员会审查和批准。

[1290] 将小鼠随机分配到实验组中并静脉内施用,对于MTD (最大耐受剂量) 测定施用一次,或对于MTMD (最大耐受多次剂量) 测定研究,连续三周内每周施用一次。给动物施用白色制剂或以不同浓度溶解在实验制剂中的化合物。施用量始终为10mL/kg。施用后,在施用后长达14天监测动物的全身毒性的临床体征、体重和死亡率的变化。

[1291] MTD的结果汇总在表10中。

[1292] 表10

[1293]	化合物	途径/ 计划	剂量(mg/Kg)	MTD (mg/kg)
	4-S	iv / SD	0.00, 0.25, 0.50, 1.00, 1.50, 2.00, 2.50, 5.00	1.0
	4-R			0.25
	19-S			0.5
	19-R		0.00, 0.10, 0.15, 0.25, 0.50, 1.00, 1.50, 2.00, 2.50, 5.00	0.15
	化合物 C		0.00, 0.25, 0.50, 1.00, 1.50, 2.00, 2.50, 3.00, 4.00, 5.00	3.0
	化合物 D		0.00, 0.25, 0.50, 1.00, 2.00, 4.00, 6.00, 8.00	0.5
	32		0.00, 0.25, 0.50, 1.00, 1.50, 2.00, 2.50, 5.00	0.5

[1294] MTMD的结果汇总在表11中。

[1295] 表11

[1296]

化合物	途径/ 计划	剂量(mg/Kg)	MTMD (mg/kg)
4-S	iv / Q7dx3	0.00, 0.50, 0.75, 1.00, 1.25	1.25
4-R		0.00, 0.15, 0.20, 0.25, 0.30	0.30
12-S		0.00, 0.10, 0.25, 0.50, 0.75, 1.00, 1.25, 1.50, 2.00, 2.50, 5.00	0.25
12-R		0.00, 0.010, 0.025, 0.050, 0.075, 0.10, 0.25, 0.50, 0.75, 1.00, 1.25, 1.50, 2.00, 2.50, 5.00	0.05
19-S		0.00, 0.10, 0.25, 0.50, 0.75	0.75
19-R		0.00, 0.025, 0.075, 0.10, 0.15	0.15
化合物 C		0.0, 1.0, 1.5, 2.0, 3.0, 4.0	3.0
化合物 D		0.00, 0.10, 0.25, 0.50, 0.75	0.5
32		0.00, 0.10, 0.25, 0.50, 0.75	0.5
35		0.00, 0.10, 0.25, 0.50, 0.75	0.25
39-S		0.00, 0.01, 0.025, 0.05, 0.075, 0.10, 0.25, 0.50, 0.75, 1.00, 1.25, 1.50, 2.00, 2.50, 5.00	1.25
47-R		0.00, 0.01, 0.025, 0.05, 0.075, 0.10, 0.25, 0.50, 0.75, 1.00, 1.25, 1.50, 2.00, 2.50, 5.00	0.1
ET-736		0.00, 0.10, 0.25, 0.50, 0.75	0.5
PM01183		0.00, 0.14, 0.18	0.18
iv, 静脉内 Q7dx3, 每周施用的三次累积剂量			

[1297] 实施例29-40体内异种移植

[1298] 雌性无胸腺nu/nu小鼠 (Harlan Laboratories Models, S.L.Barcelona, Spain或Envigo, Spain) 用于所有实验中。将动物饲养在单独通风的笼子 **Sealsafe[®] Plus**, Techniplast S.P.A.) 中, 每笼最多10只, 在21-23℃和40-60%湿度下进行12小时明暗循环。允许小鼠自由获得经辐照的标准啮齿类动物饮食 (Tecklad 2914C) 和无菌水。使动物适应至少5天, 然后用肿瘤细胞悬浮液植入肿瘤。

[1299] 细胞系

[1300]

名称	N° ATCC	N° ECCC*	物种	组织	特征
HT1080	CCL-121	-	人类	结缔	纤维肉瘤
MDA-MB-231	HTB-26	-	人类	乳房	乳腺癌
H460	HTB-177	-	人类	肺、胸腔积液	NSCLC
A2780	-	93112519	人类	卵巢	卵巢癌
HGC27	-	94042256	人类	胃	胃癌
H526	CRL-5811	-	人类	肺	SCLC
H82	HTB-175	-	人类	肺	SCLC
PC3	CLR-1435	-	人类	前列腺; 衍生自转移性部位; 骨骼	前列腺腺癌
DU145	HTB-81		人类	前列腺; 衍生自转移性部位; 脑部	前列腺癌
22Rv1	CRL-2505		人类	前列腺	前列腺癌
22Rv1	CRL-2505		人类	前列腺	前列腺癌

[1301] *欧洲收集的细胞培养物

[1302] 将HT1080细胞在37℃下用5% CO₂体外维持在最低基础培养基Eagle (MEME) (Sigma-Aldrich, Co) 中。在4-6周龄时, 每只动物使用26G针头和1cc注射器通过肌内注射于胃肠肌中被原位植入悬浮于不含血清和抗生素的培养基中的10x10⁶个HT1080细胞。

[1303] MDA-MB-231细胞在37℃、5% CO₂下被体外维持在Dulbecco改良Eagle培养基 (Sigma-Aldrich, Co) 中。在达到汇合时, 培养细胞每3至5天传代一次。在4-6周龄时, 每只动物被皮下植入 (在右腹侧使用26G针和1cc注射器) 悬浮于0.05mL的由50% **Matrigel**[®] (Corning Incorporated Life Sciences) 和50%不含血清或抗生素的培养基组成的溶液中的7.5x10⁶个MDA-MB-231细胞。

[1304] H460细胞在37℃、5% CO₂下被体外维持在Dulbecco改良Eagle培养基 (Sigma-Aldrich, Co) 中。在达到汇合时, 培养细胞每3至5天传代一次。在4-6周龄时, 每只动物被皮下植入 (在右腹侧使用26G针和1cc注射器) 悬浮于0.05mL的由50% **Matrigel**[®] (Corning Incorporated Life Sciences) 和50%不含血清或抗生素的培养基组成的溶液中的5×10⁶个H460细胞。

[1305] A2780细胞在37℃、5% CO₂下被体外维持在RPMI-1640 (Sigma-Aldrich, Co) 中。在达到汇合时, 培养细胞每3至5天传代一次。在4-6周龄时, 每只动物被皮下植入 (在右腹侧使用26G针和1cc注射器) 悬浮于0.05mL的由50% **Matrigel**[®] (Corning Incorporated Life Sciences) 和50%不含血清或抗生素的培养基组成的溶液中的10x10⁶个A2780细胞。

[1306] HGC27细胞在37℃、5% CO₂下被体外维持在Iscove改良Dulbecco培养基 (Sigma Aldrich, Co) 中。在达到汇合时, 培养细胞每3至5天传代一次。在4-6周龄时, 每只动物被皮下植入 (在右腹侧使用26G针和1cc注射器) 悬浮于0.05mL的由50% **Matrigel**[®] (Corning Incorporated Life Sciences) 和50%不含血清或抗生素的培养基组成的溶液中的5x10⁶个HGC-27细胞。

[1307] H526细胞在37℃、5% CO₂下被体外维持在RPMI-1640培养基 (Sigma-Aldrich, Co) 中。H526细胞作为悬浮液生长, 并且每2至3天, 随着细胞密度增加, 通过添加新鲜培养基来

维持。每周通过离心悬浮液重新建立培养物,随后再悬浮于浓度为 1×10^5 细胞/ml的新鲜培养基中。在4-6周龄时,每只动物被皮下植入(在右腹侧使用26G针头和1cc注射器)悬浮于0.05mL的由50% **Matrigel**[®] (Corning Incorporated Life Sciences) 和50%不含血清或抗生素的培养基组成的溶液中的 5×10^6 个H526细胞。

[1308] H82细胞在37℃、5%CO₂下被体外维持在RPMI-1640培养基(Sigma-Aldrich,Co)中。H82细胞作为悬浮液生长,并且每2至3天,随着细胞密度增加,通过添加新鲜培养基来维持。每周通过离心悬浮液重新建立培养物,随后再悬浮于浓度为 1×10^5 细胞/ml的新鲜培养基中。在4-6周龄时,动物被皮下植入(在右侧腹侧使用26G针和1cc注射器)悬浮于0.05mL的由50% **Matrigel**[®] (Corning Incorporated Life Sciences) 和50%不含血清或抗生素的培养基组成的溶液中的 5×10^6 个H82细胞。

[1309] PC3细胞在37℃、5%CO₂下被体外维持在RPMI-1640培养基(Sigma-Aldrich,Co)中。在达到汇合时,培养细胞每3至5天传代一次。在4-6周龄时,每只雌性无胸腺小鼠被皮下植入(在右侧腹侧使用26G针头和1cc注射器)悬浮于0.05mL的由50% **Matrigel**[®] 基质(Corning Incorporated Life Sciences) 和50%不含血清或抗生素的培养基组成的溶液中的 3×10^6 个PC3细胞。在该模型中,使用雌性动物代替雄性,因为PC-3生长不依赖于激素。

[1310] DU-145细胞在37℃、5%CO₂下被体外维持在RPMI-1640培养基(Sigma-Aldrich,Co)中。在达到汇合时,培养细胞每3至5天传代一次。在4-6周龄时,每只雄性无胸腺小鼠被皮下植入(在右侧腹侧使用26G针头和1cc注射器)悬浮于0.05mL的由50% **Matrigel**[®] 基质(Corning Incorporated Life Sciences) 和50%不含血清或抗生素的培养基组成的溶液中的 5×10^6 个DU-145细胞悬浮。

[1311] 22Rv1细胞在37℃、5%CO₂下被体外维持在RPMI-1640培养基(Sigma-Aldrich,Co)中。在达到汇合后,培养细胞每3至5天传代一次。在4-6周龄时,每只雄性无胸腺小鼠被皮下植入(在右侧腹侧使用26G针头和1cc注射器)悬浮于0.05mL的由50% **Matrigel**[®] 基质(Corning Incorporated Life Sciences) 和50%不含血清或抗生素的培养基组成的溶液中的 5×10^6 个22Rv1细胞。

[1312] 通过监测体重变化、全身毒性的临床症状以及注射部位局部损伤的证据来评估治疗耐受性。

[1313] 在用HT1080细胞系的异种移植研究中:

[1314] -通过使用数字卡尺(Fowler Sylvac,S235PAT)测定总直径(肿瘤+支架)。从治疗的第一天(0天)开始,每周测量2-3次总直径和动物体重。

[1315] -当总直径达到约7.0-8.0mm的长度时,通过使用NewLab Oncology软件(版本2.25.06.00),基于体重和肿瘤测量将小鼠随机分配到治疗组和对照组(N=8-10/组)中。

[1316] -治疗组中的总直径(肿瘤+支架)中值与对照组中的总直径(肿瘤+支架)中值的比较用于评价抗肿瘤效力。

[1317] -当它们的总支架直径都达到大约18mm时,对动物实施安乐死。

[1318] 在用其他细胞系进行的异种移植研究中:

[1319] -使用等式 $(a \cdot b^2) / 2$ 计算肿瘤体积,其中通过使用数字卡尺(Fowler Sylvac,

S235PAT) 测量以mm计的a:长度(最长直径)和b:宽度(最短直径)。从治疗的第一天开始,每周记录2-3次肿瘤尺寸和体重。

[1320] -当肿瘤达到大约将150-250mm³,使用NewLab Oncology软件(版本2.25.06.00),基于体重和肿瘤测量,将带瘤动物(N=8-10/组)随机分配到治疗组中。

[1321] -使用治疗组和对照组的肿瘤体积中值之间的比较来评价抗肿瘤效力。

[1322] -当肿瘤达到大约2000mm³和/或观察到严重坏死时,对动物实施安乐死。

[1323] 产生>20%致死率和/或20%净体重减轻的治疗被认为是有毒性的。

[1324] 表和图汇总了从完整的实验组获得的数据,即保持动物初始数目的那些组,n=8-10。然而,一旦由于肿瘤长度>18mm或肿瘤尺寸>2000mm³而牺牲第一只动物后,实验组将被认为是不完整的。因此,在牺牲日和之后产生的数据将不会被示出(即不在表格中,也不在图中)。

[1325] 实施例29确定4-S和12-S在几种异种移植模型中的作用的体内研究

[1326] 以冻干产品的冻干小瓶的形式提供4-S、12-S和化合物C。将每个小瓶用水重构至0.5mg/mL的浓度以用于输注。用5%右旋糖溶液进行进一步稀释至剂量制剂浓度以用于注射。4-S、12-S和化合物C的施用剂量分别为1.25mg/kg、0.25mg/kg和3.0mg/kg。

[1327] 以冻干饼的形式提供安慰剂,其含有100mg蔗糖+磷酸二氢钾6.8mg+磷酸适量,pH 3.8-4.5,用水重构用于输注。

[1328] 在这些实验中,只要有可能,在第0、7和14天,每周一次静脉内施用4-S、12-S和化合物C以及安慰剂,连续3周。

[1329] 实施例29a确定4-S和12-S在人纤维肉瘤异种移植物中的作用的体内研究

[1330] 本研究的目的是通过使用人肉瘤的异种移植模型来比较4-S和12-S的抗肿瘤活性与化合物C的抗肿瘤活性。

[1331] 本研究使用的肿瘤模型是HT1080细胞系。

[1332] 表12报告了用安慰剂、化合物C、4-S以及12-S治疗的小鼠中HT1080肿瘤的总直径(肿瘤+支架)评估。这些结果也显示在图1中。

[1333] 表12

[1334]

天数	总直径 (肿瘤+支架) (mm)			
	对照	化合物 C	4-S	12-S
0.0	7.5	7.5	7.5	7.5
2.0	9.4	8.8	7.7	8.2
5.0	11.4	9.0	8.3	8.6
7.0	12.1	9.6	8.8	9.5
9.0	13.2	10.2	8.4	10.0
12.0	14.5	10.2	8.4	11.2
14.0	15.2	11.2	9.6	11.7
16.0	15.9	12.4	10.0	12.7
19.0	18.0	13.3	10.4	13.5
21.0		15.2	12.1	14.4
23.0		18.0	12.7	16.5
27.0			13.5	15.2

[1335]

天数	总直径 (肿瘤+支架) (mm)			
	对照	化合物 C	4-S	12-S
30.0			15.6	16.4
33.0			18.0	

[1336] 实施例29b确定4-S和12-S在人乳腺异种移植物中的作用的体内研究。

[1337] 本研究的目的是通过使用人乳腺癌的异种移植模型来比较4-S和12-S的抗肿瘤活性与化合物C的抗肿瘤活性。本研究使用的肿瘤模型是MDA-MB-231细胞系。

[1338] 表13报告了用安慰剂、化合物C、4-S和12-S治疗的小鼠中MDA-MB-231肿瘤的中值肿瘤体积评估。这些结果也显示在图2中。

[1339] 表13

[1340]

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

[1341] 实施例29c确定4-S和12-S在人肺肿瘤异种移植物中的作用的体内研究。

[1342] 本研究的目的是通过使用三种不同的人肺癌异种移植模型,比较4-S和12-S的抗肿瘤活性与化合物C的抗肿瘤活性。这些模型对应于非小细胞肺癌(H-460细胞系)和小细胞肺癌(H526和H82细胞系)。

[1343] 表14报告了用安慰剂,化合物C、4-S和12-S治疗的小鼠中H460肿瘤的中值肿瘤体积评估。这些结果也显示在图3中。

[1344] 表14

[1345]

天数	肿瘤体积中值 (mm ³)			
	对照	化合物 C	4-S	12-S
0.0	187.4	186.1	185.9	186.0
2.0	577.5	395.4	310.9	460.5
5.0	1352.0	665.9	634.6	922.4
7.0	1642.9	929.5	959.1	1252.1
9.0	2025.0	1063.7	1064.9	1409.4
12.0		1436.5	1421.0	1531.7
14.0		2025.0	1845.5	2025.0
16.0		2025.0	2025.0	

[1346] 表15报告了用安慰剂、化合物C、4-S和12-S治疗的小鼠中H526肿瘤的中值肿瘤体积评估。这些结果也显示在图4中。

[1347] 表15

[1348]

天数	肿瘤体积中值 (mm ³)			
	对照	化合物 C	4-S	12-S
0.0	217.2	217.9	211.8	212.7
2.0	410.7	262.4	279.0	412.7
4.0	778.5	108.3	98.8	637.9
7.0	1083.2	129.8	56.7	968.5
9.0	1371.0	85.9	62.5	1250.3
11.0	1782.0	52.3	32.0	1568.0
14.0	2025.0	54.1	18.0	2025.0
16.0		47.3	32.0	
21.0		4.0	4.0	
28.0		4.0	4.0	
35.0		4.0	4.0	
42.0		62.5	4.0	
49.0		53.5	4.0	

[1349] 表16报告了用安慰剂、化合物C、4-S和12-S治疗的小鼠中H82肿瘤的中值肿瘤体积评估。这些结果也显示在图5中。

[1350] 表16

[1351]

天数	肿瘤体积中值 (mm ³)			
	对照	化合物 C	4-S	12-S
0.0	171.6	170.5	168.3	174.0
2.0	439.4	265.3	215.2	360.1
5.0	1024.7	488.7	253.6	899.7
7.0	1422.0	760.0	341.4	1398.6
9.0	1923.8	899.5	349.4	1847.6
12.0	2025.0	1038.5	436.4	2089.7
14.0		1213.4	516.0	
16.0		1256.4	521.8	
19.0		1741.5	560.9	
21.0		1878.8	627.7	
23.0		2057.0	690.9	
26.0			953.4	
28.0			847.1	
30.0			1067.5	
33.0			1200.6	
35.0			1257.7	
37.0			1497.7	
41.0			2014.2	

[1352] 实施例29d确定4-S和12-S在人卵巢肿瘤异种移植物中的作用的体内研究

[1353] 本研究的目的是通过使用人卵巢癌的异种移植模型来比较4-S和12-S的抗肿瘤活性与化合物C的抗肿瘤活性。

[1354] 本研究使用的肿瘤模型是A2780。

[1355] 表17报告了用安慰剂,化合物C、4-S和12-S治疗的小鼠中A2780肿瘤的体积评估。这些结果也显示在图6中。

[1356] 表17

[1357]

天数	肿瘤体积中值 (mm ³)			
	对照	化合物 C	4-S	12-S
0.0	169.5	169.6	168.3	168.5
2.0	317.5	206.3	150.6	262.1
5.0	758.9	372.7	175.9	628.6
7.0	1351.9	607.6	317.7	976.3
9.0	1675.8	696.2	281.9	1387.5
12.0	2025.0	855.6	372.1	1666.0
14.0		1293.9	709.2	2025.0
16.0		1683.5	870.9	
19.0		2137.5	1235.4	
21.0			1453.3	
23.0			1666.0	
26.0			2025.0	

[1358] 实施例29e确定4-S和12-S在人胃肿瘤异种移植物中的作用的体内研究。

[1359] 本研究的目的是通过使用人胃癌的异种移植模型来比较4-S和12-S的抗肿瘤活性与化合物C的抗肿瘤活性。本研究使用的肿瘤模型是HGC27。

[1360] 表18报导了用安慰剂、化合物C、4-S和12-S治疗的小鼠中HGC27肿瘤的肿瘤体积生长。这些结果也显示在图7中。

[1361] 表18

[1362]

天数	肿瘤体积中值(mm ³)			
	对照	化合物 C	4-S	12-S
0.0	200.7	195.0	194.8	196.6
2.0	429.0	391.0	358.6	411.9
5.0	835.5	578.6	515.3	834.1
7.0	1256.5	708.2	589.2	1176.6
9.0	1602.2	937.7	779.4	1531.6
12.0	2040.7	1169.5	980.8	2030.2
14.0		1496.8	1153.3	
16.0		1690.6	1346.2	
19.0		2004.0	1643.4	
21.0			2004.7	

[1363] 实施例30确定4-R在几种异种移植模型中的作用的体内研究

[1364] 以冻干小瓶的形式提供4-R。用水重构4-R饼至0.5mg/mL的浓度以用于输注。将4-R储备溶液在5%葡萄糖溶液中进一步稀释至施用制剂浓度以用于注射。4-R施用剂量为

0.30mg/kg。

[1365] 化合物D以药物小瓶的形式提供。首先通过在DMSO中完全溶解然后加入Kolliphor ELP (BASF)/无水乙醇(1:1, v/v)至0.8mg/mL的浓度重构每个小瓶。用乳酸盐缓冲溶液(pH=4.0)进一步稀释至施用制剂浓度。化合物D施用剂量为0.5mg/kg。

[1366] PM01183以小瓶冻干产品的形式提供。将每个小瓶用水重构至0.2mg/mL的浓度以用于输注。用5%葡萄糖或0.9%氯化钠溶液进一步稀释至施用制剂浓度以用于注射。施用剂量为0.18mg/kg。

[1367] 安慰剂以冻干饼的形式提供,其含有100mg蔗糖+磷酸二氢钾6.8mg+磷酸适量, pH3.8-4.5,用水重构用于输注。

[1368] 在这些实验中,只要有可能,在第0,7和14天,每周一次静脉内施用4-R、化合物D和PM01183以及安慰剂,连续3周。

[1369] 实施例30a确定4-R在人纤维肉瘤异种移植物中的作用的体内研究

[1370] 本研究的目的是通过使用人肉瘤的异种移植模型比较4-R和化合物D的抗肿瘤活性与PM01183的抗肿瘤活性。

[1371] 本研究使用的肿瘤模型是HT1080细胞系。

[1372] 表19报告了用安慰剂、PM01183和4-R治疗的小鼠中HT1080肿瘤的总直径(肿瘤+支架)评估。这些结果也显示在图8中。

[1373] 表19

天数	总直径 (肿瘤+支架) (mm)		
	对照	PM01183	4-R
0	8.1	8.1	8.1
2	11.2	9.7	8.6
7	13.6	11.2	8.7
9	15.2	12.3	9.0
14	16.9	14.6	9.3
18	18.1	15.6	10.3
21		15.1	11.5
23		16.3	13.3
25		18.0	15.8
28			18.0

[1375] 表20报告了用安慰剂、PM01183和化合物D治疗的小鼠中HT1080肿瘤的总直径(肿瘤+支架)评价。这些结果也显示在图9中。

[1376] 表20

[1377]

天数	总直径 (肿瘤+支架) (mm)		
	对照	PM01183	化合物 D
0	7.8	7.7	7.7
2	11.0	9.2	9.5
5	14.0	9.8	8.8
7	15.0	12.2	8.7
9	18.0	12.6	9.4
12		13.1	9.4
14		14.6	10.1
16		14.5	10.9
19		15.0	11.2
21		18.0	12.1
23			13.0
26			15.0
28			18.0

[1378] 实施例30b确定4-R在人乳腺异种移植物中的作用的体内研究。

[1379] 本研究的目的是通过使用人乳腺癌的异种移植模型来比较4-R和化合物D的抗肿瘤活性与PM01183的抗肿瘤活性。

[1380] 本研究使用的肿瘤模型是MDA-MB-231细胞系。

[1381] 表21报告了用安慰剂、PM01183和4-R治疗的小鼠中MDA-MB-231肿瘤的中值肿瘤体积评估。这些结果也显示在图10中。

[1382] 表21

[1383]

天数	肿瘤体积中值 (mm ³)		
	对照	PM01183	4-R
0	130.6	129.3	129.3
7	230.7	189.0	151.9
14	422.2	230.1	164.1
21	687.7	305.9	136.8
28	1114.9	535.8	195.9
35	1555.3	819.7	294.2
42	2138.5	962.7	494.4
49		1301.3	843.8
52		2199.4	1042.5

[1384] 表22报告了用安慰剂、PM01183和化合物D治疗的小鼠中MDA-MB-231肿瘤的体积评估。这些结果也显示在图11中。

[1385] 表22

[1386]

天数	肿瘤体积中值 (mm ³)		
	对照	PM01183	化合物 D
0	129.2	129.6	129.5
7	284.0	185.9	147.9
14	564.3	290.8	186.4
21	686.0	337.9	136.5
28	1068.6	507.4	290.7
35	1359.4	796.1	431.7

[1387]

天数	肿瘤体积中值 (mm ³)		
	对照	PM01183	化合物 D
42	1533.7	1062.5	770.1
49	1653.1	1416.3	970.0
56	2029.3	1673.3	1461.9
63	2060.8	1811.9	1526.4

[1388] 实施例30c确定4-R在人肺肿瘤异种移植植物中的作用的体内研究。

[1389] 本研究的目的是通过使用人肺癌的异种移植模型来比较4-R和化合物D的抗肿瘤活性与PM01183的抗肿瘤活性。

[1390] 本研究使用的肿瘤模型是H-460细胞系。

[1391] 表23报导了用安慰剂、PM01183和4-R治疗的小鼠中H460肿瘤的体积评估。这些结果也显示在图12中。

[1392] 表23

[1393]

天数	肿瘤体积中值 (mm ³)		
	对照	PM01183	4-R
0	156.2	156.7	155.5
2	290.9	227.3	223.3
7	1323.8	940.4	737.8
9	1816.9	1210.3	861.0
11	2120.9	1433.8	1102.9
14		1529.5	1638.0
16			2028.6

[1394] 表24报告了用安慰剂、PM01183和化合物D治疗的小鼠中H460肿瘤的体积评估。这些结果也显示在图13中。

[1395] 表24

[1396]

天数	肿瘤体积中值 (mm ³)		
	对照	PM01183	化合物 D
0	205.2	204.5	203.4
2	508.0	418.1	367.3
7	1355.8	1004.0	792.0
9	1682.1	1211.3	854.6
12	1938.6	1515.4	1026.7
14	2275.9	1633.3	1175.8
16		1723.9	1322.1
19		2112.3	1581.1
21		2409.4	1789.3
23			1966.5
26			2080.7

[1397] 实施例30d确定4-R在人卵巢肿瘤异种移植植物中的作用的体内研究。

[1398] 该研究的目的是通过使用人卵巢癌的异种移植模型来比较4-R和化合物D的抗肿瘤活性与PM01183的抗肿瘤活性。

[1399] 本研究使用的肿瘤模型是A2780。

[1400] 表25报告了用安慰剂、PM01183和4-R治疗的小鼠中A2780肿瘤的体积评估。这些结果也显示在图14中。

[1401] 表25

[1402]

天数	肿瘤体积中值 (mm ³)		
	对照	PM01183	4-R
0	172.8	175.5	175.2
5	896.6	671.2	611.4
7	1415.3	1048.9	1036.5
12	2205.3	2020.3	1992.0
14			2165.3

[1403] 表26报告了用安慰剂、PM01183和化合物D治疗的小鼠中A2780肿瘤的体积评估。这些结果也显示在图15中。

[1404] 表26

[1405]

天数	肿瘤体积中值 (mm ³)		
	对照	PM01183	化合物 D
0	189.4	191.2	190.1
3	588.5	454.5	319.6
5	1086.0	772.1	514.4
7	1428.6	1161.5	897.4
10	2077.1	1615.6	1239.8
12	2163.1	1703.0	1656.2
14		2029.3	1951.7
17			2121.7
19			2068.6

[1406] 实施例30e确定4-R在人胃肿瘤异种移植物中的作用的体内研究

[1407] 本研究的目的是通过使用人胃癌的异种移植模型来比较4-R和化合物D的抗肿瘤活性与PM01183的抗肿瘤活性。

[1408] 本研究使用的肿瘤模型是HGC27。

[1409] 表27报导了用安慰剂、PM01183和4-R治疗的小鼠中HGC27肿瘤的肿瘤体积生长。这些结果也显示在图16中。

[1410] 表27

[1411]

天数	肿瘤体积中值 (mm ³)		
	对照	PM01183	4-R
0	174.6	171.6	173.0
2	319.1	317.5	266.8
5	632.5	404.0	370.7
7	1046.0	485.7	418.5
9	1359.1	604.6	627.8
12	1863.8	760.8	713.5
14	2115.0	789.6	837.0
16		719.5	867.1
19		895.9	1040.2
21		1051.3	1229.8
26		1901.2	1784.5
28		2028.9	2073.6

[1412] 表28报告了用安慰剂、PM01183和化合物D治疗的小鼠中HGC27肿瘤的肿瘤体积生长。这些结果也显示在图17中。

[1413] 表28

[1414]

天数	肿瘤体积中值 (mm ³)		
	对照	PM01183	化合物 D
0	142.3	169.5	157.4
2	286.5	372.4	327.6
5	527.7	474.1	439.6
7	821.4	571.8	418.7
9	1130.9	787.9	567.9
12	1547.8	951.1	537.0
14	1868.5	1064.4	654.6
16	1887.0	1346.1	672.4
19	2162.3	1691.8	843.0
21		1920.0	842.7
23		2011.4	963.7

[1415]

天数	肿瘤体积中值 (mm ³)		
	对照	PM01183	化合物 D
26		2102.2	1203.3
28			1589.7
30			1777.6
33			2146.2

[1416] 实施例31确定12-R在几种异种移植模型中的作用的体内研究

[1417] 12-R以冻干小瓶的形式提供。将12-R滤饼用水重构至0.5mg/mL的浓度以用于输注。将12-R储备溶液在5%葡萄糖溶液中进一步稀释至施用制剂浓度以用于注射。12-R施用剂量为0.05mg/kg。

[1418] 化合物D以药物小瓶的形式提供。首先通过在DMSO中完全溶解然后加入Kolliphor ELP (BASF)/无水乙醇 (1:1, v/v) 至0.8mg/mL的浓度重构每个小瓶。用乳酸盐缓冲溶液 (pH=4.0) 进一步稀释至施用制剂浓度。化合物D施用剂量为0.5mg/kg。

[1419] 安慰剂以冻干饼的形式提供,其含有100mg蔗糖+磷酸二氢钾6.8mg+磷酸适量,pH 3.8-4.5,用水重构用于输注。

[1420] 在这些实验中,只要有可能,在第0、7和14天每周静脉内施用一次12-R、化合物D以及安慰剂,连续3周。

[1421] 实施例31a确定12-R在人纤维肉瘤异种移植物中的作用的体内研究。

[1422] 该研究的目的是通过使用人肉瘤的异种移植模型来比较12-R的抗肿瘤活性和化合物D的抗肿瘤活性。

[1423] 本研究使用的肿瘤模型是HT1080细胞系。

[1424] 表29报告了用安慰剂、化合物D和12-R处理的小鼠中HT1080肿瘤的总直径 (肿瘤+支架) 评估。这些结果也显示在图18中。

[1425] 表29

[1426]

天数	总直径 (肿瘤+支架) (mm)		
	对照	化合物 D	12-R
0.0	7.5	7.5	7.5
2.0	9.4	8.2	8.9
5.0	11.4	7.5	8.8
7.0	12.1	7.4	9.5
9.0	13.2	8.1	9.5
12.0	14.5	7.9	11.0
14.0	15.2	7.7	11.7
16.0	15.9	8.8	12.9
19.0	18.0	10.2	13.5
21.0		11.2	15.5
23.0		12.2	18.0
27.0		13.2	
30.0		14.6	
33.0		16.3	
35.0		18.0	

[1427] 实施例31b确定12-R在人乳腺异种移植物中的作用的体内研究。

[1428] 本研究的目的是通过使用人乳腺癌的异种移植模型来比较12-R的抗肿瘤活性和化合物D的抗肿瘤活性。

[1429] 本研究使用的肿瘤模型是MDA-MB-231细胞系。

[1430] 表30报告了用安慰剂、化合物D和12-R治疗的小鼠中MDA-MB-231肿瘤的中值肿瘤体积评估。这些结果也显示在图19中。

[1431] 表30

[1432]

天数	肿瘤体积中值 (mm ³)		
	对照	化合物 D	12-R
0.0	149.4	149.6	149.8
2.0	240.0	217.2	223.0
5.0	325.1	284.5	296.1
7.0	407.8	310.0	378.3
9.0	514.8	325.5	472.7
12.0	648.1	268.4	609.9
14.0	799.0	237.7	782.5
16.0	1002.5	261.2	972.4
19.0	1233.9	251.3	1211.0

[1433]

天数	肿瘤体积中值 (mm ³)		
	对照	化合物 D	12-R
21.0	1539.1	219.9	1463.4
23.0	2006.5	221.8	1756.5
26.0	2027.7	245.5	2028.6
28.0		320.3	
30.0		401.6	
33.0		545.8	
35.0		629.2	
37.0		670.7	
40.0		669.9	
42.0		696.3	
44.0		798.1	
47.0		857.7	

[1434] 实施例31c确定12-R在人肺肿瘤异种移植物中的作用的体内研究。

[1435] 研究的目的是通过使用三种不同的人肺癌异种移植模型来比较12-R的抗肿瘤活性和化合物D的抗肿瘤活性。这些模型对应于非小细胞肺癌 (H460细胞系) 和小细胞肺癌 (H526和H82细胞系)。

[1436] 表31报告了用安慰剂、化合物D和12-R处理的小鼠中H460肿瘤的体积评估。这些结果也显示在图20中。

[1437] 表31

[1438]

天数	肿瘤体积中值 (mm ³)		
	对照	化合物 D	12-R
0.0	187.4	187.2	187.0
2.0	577.5	329.7	410.7
5.0	1352.0	559.4	796.7
7.0	1642.9	756.5	1167.9
9.0	2025.0	971.9	1360.3

[1439]

天数	肿瘤体积中值 (mm ³)		
	对照	化合物 D	12-R
12.0		1370.9	1666.0
14.0		1626.8	2025.0
16.0		2025.0	

[1440] 表32报告了用安慰剂、化合物D和12-R治疗的小鼠中H526肿瘤的中值肿瘤体积评估。结果也显示在图21中。

[1441] 表32

[1442]

天数	肿瘤体积中值 (mm ³)		
	对照	化合物 D	12-R
0.0	217.20	216.1	214.20
2.0	410.70	240.9	404.50
4.0	778.50	99.3	680.50
7.0	1083.20	56.7	995.20
9.0	1371.00	62.5	1290.50
11.0	1782.00	62.5	1568.00
14.0	2025.00	32.0	2025.00
16.0		4.0	
21.0		4.0	
28.0		4.0	
35.0		4.0	
42.0		4.0	
49.0		4.0	

[1443] 表33报告了用安慰剂、化合物D和12-R治疗的小鼠中H82肿瘤的中值肿瘤体积评估。结果也显示在图22中。

[1444] 表33

[1445]

天数	肿瘤体积中值 (mm ³)		
	对照	化合物 D	12-R
0.0	171.60	169.4	170.50
2.0	439.40	340.6	381.40

[1446]

天数	肿瘤体积中值 (mm ³)		
	对照	化合物 D	12-R
5.0	1024.70	443.3	793.20
7.0	1422.00	496.2	1187.20
9.0	1923.80	614.1	1699.30
12.0	2025.00	665.5	2125.60
14.0		1041.6	
16.0		1151.2	
19.0		1516.7	
21.0		1748.0	

[1447] 实施例31d确定12-R在人卵巢肿瘤异种移植物中的作用的体内研究。

[1448] 该研究的目的是通过使用人卵巢癌的异种移植模型来比较12-R的抗肿瘤活性和化合物D的抗肿瘤活性。

[1449] 本研究使用的肿瘤模型是A2780。

[1450] 表34报告了用安慰剂、化合物D和12-R治疗的小鼠中A2780肿瘤的体积评估。这些结果也显示在图23中。

[1451] 表34

[1452]

天数	肿瘤体积中值 (mm ³)		
	对照	化合物 D	12-R
0.0	169.5	168.8	169.6
2.0	317.5	225.7	302.8
5.0	758.9	256.6	786.5
7.0	1351.9	473.8	1113.3
9.0	1675.8	633.6	1490.6
12.0	2025.0	822.8	2025.00
14.0		1129.3	2025.00
16.0		1198.6	
19.0		1649.6	
21.0		2025.0	

[1453] 实施例31e确定12-R在人胃肿瘤异种移植物中的作用的体内研究。

[1454] 本研究的目的是通过使用人胃癌的异种移植模型来比较12-R的抗肿瘤活性和化合物D的抗肿瘤活性。

[1455] 本研究中使用的肿瘤模型是HGC27。

[1456] 表35报导了用安慰剂、化合物D和12-R治疗的小鼠中HGC27肿瘤的肿瘤体积生长。这些结果也显示在图24中。

[1457] 表35

[1458]

天数	肿瘤体积中值 (mm ³)		
	对照	化合物 D	12-R
0.0	200.7	194.0	193.3
2.0	429.0	324.2	413.3
5.0	835.5	561.6	809.1
7.0	1256.5	504.2	1261.5
9.0	1602.2	584.2	1589.5
12.0	2040.7	767.7	2017.9
14.0		1056.8	2034.9
16.0		1440.2	
19.0		1717.9	
21.0		2043.4	

[1459] 实施例32确定19-S在几种异种移植模型中的作用的体内研究。

[1460] 19-S以冻干小瓶的形式提供。将19-S滤饼用水重构至0.5mg/mL的浓度以用于输注。将19-S储备溶液在5%葡萄糖溶液中进一步稀释至施用制剂浓度以用于注射。19-S施用剂量为0.75mg/kg。

[1461] PM01183以小瓶冻干产品的形式提供。将每个小瓶用水重构至0.2mg/mL的浓度以用于输注。将PM01183储备溶液在5%葡萄糖溶液中进一步稀释至施用制剂浓度以用于注射。施用剂量为0.18mg/kg。

[1462] 安慰剂以冻干饼的形式提供,其含有100mg蔗糖+磷酸二氢钾6.8mg+磷酸适量,pH 3.8-4.5,用水重构用于输注。

[1463] 在这些实验中,只要有可能,在第0、7和14天,每周一次静脉内施用19-S和PM01183以及安慰剂,连续3周。

[1464] 实施例32a确定19-S在人纤维肉瘤异种移植物中的作用的体内研究。

[1465] 本研究的目的是通过使用人类肉瘤的异种移植模型来比较19-S和PM01183的抗肿瘤活性。

[1466] 本研究中使用的肿瘤模型是HT1080细胞系。

[1467] 表36报告了用安慰剂、PM01183和19-S治疗的小鼠中HT1080肿瘤的总直径(肿瘤+支架)评估。这些结果也显示在图25中。

[1468] 表36

[1469]

天数	总直径 (肿瘤+支架) (mm)		
	对照	PM01183	19-S
0	8.4	8.4	8.2
2	10.9	9.8	8.4
5	14.8	9.7	7.8
7	15.9	11.4	9.5
9	18.0	12.7	9.9
12		13.7	10.7
14		14.6	11.3
16		15.5	11.9
19		15.6	13.4
21		18.0	14.4
23			18.0

[1470] 实施例32b确定19-S在人乳腺癌异种移植物中的作用的体内研究。

[1471] 本研究的目的是通过使用人乳腺癌的异种移植模型来比较19-S和PM01183的抗肿瘤活性。

[1472] 本研究使用的肿瘤模型是MDA-MB-231细胞系。

[1473] 表37报告了用安慰剂、PM01183和19-S治疗的小鼠中MDA-MB-231肿瘤的中值肿瘤体积评估。这些结果也显示在图26中。

[1474] 表37

[1475]

天数	肿瘤体积中值 (mm ³)		
	对照	PM01183	19-S
0	132.6	134.3	133.6
4	194.1	177.2	157.2

[1476]

天数	肿瘤体积中值 (mm ³)		
	对照	PM01183	19-S
7	248.2	186.3	142.6
11	377.6	250.7	133.9
14	461.3	266.1	117.3
18	679.2	327.7	79.3
21	753.2	391.0	89.2
25	909.2	493.1	120.6
28	1090.7	627.3	144.4
32	1433.4	789.0	246.1
36	1887.5	1022.0	419.3
39	1785.2	1294.2	593.7
42	2081.5	1643.3	945.9
46	2137.5	1658.9	985.3
49		1938.0	1211.5
53			1324.3
56			1703.9
60			1793.3
63			1603.0
70			2324.2

[1477] 实施例32c确定19-S在人肺癌异种移植物中的作用的体内研究。

[1478] 本研究的目的是通过使用人肺癌的异种移植模型来比较19-S和PM01183的抗肿瘤活性。

[1479] 本研究使用的肿瘤模型是H-460细胞系。

[1480] 表38报告了用安慰剂、PM01183和19-S治疗的小鼠中H-460肿瘤的中值肿瘤体积评估。这些结果也显示在图27中。

[1481] 表38

[1482]

天数	肿瘤体积中值 (mm ³)		
	对照	PM01183	19-S
0	197.0	196.3	196.9
2	529.5	457.0	364.0
4	1057.4	861.5	624.9
7	1582.5	1280.2	966.5
9	2094.8	1424.9	1078.2
11		1969.9	1449.0
14			1761.5

[1483] 实施例32d确定19-S在人卵巢肿瘤异种移植物中的作用的体内研究。

[1484] 本研究的目的是通过使用人卵巢癌的异种移植模型来比较19-S和PM01183的抗肿瘤活性。

[1485] 本研究使用的肿瘤模型是A2780。

[1486] 表39报告了用安慰剂、PM01183和19-S治疗的小鼠中A2780肿瘤的中值肿瘤体积评估。这些结果也显示在图28中。

[1487] 表39

[1488]

天数	肿瘤体积中值 (mm ³)		
	对照	PM01183	19-S
0	163.4	163.6	164.4
2	287.1	235.5	187.9
4	568.7	463.2	205.4
7	1211.3	986.3	513.6
9	1633.7	1451.4	650.6
11	2047.8	2062	659.8
14			1236.2
18			1575.9
23			1895.7
25			2177.0

[1489] 实施例32e确定19-S在人胃肿瘤异种移植物中的作用的体内研究。

[1490] 本研究的目的是通过使用人胃癌的异种移植模型来比较PM01183和19-S的抗肿瘤活性。

[1491] 本研究使用的肿瘤模型是HGC27。

[1492] 表40报告了用安慰剂、PM01183和19-S治疗的小鼠中HGC27肿瘤的中值肿瘤体积评估。这些结果也显示在图29中。

[1493] 表40

[1494]

天数	肿瘤体积中值 (mm ³)		
	对照	PM01183	19-S
0	178.3	177.6	181.5
2	409	395.6	404.6
5	907.4	572.4	600.3
7	1283.6	766.6	660.3
9	1664	950.7	787.5

[1495]

天数	肿瘤体积中值 (mm ³)		
	对照	PM01183	19-S
14	2102.8	1199.4	864.4
16		1353.1	882.4
19		1294.3	925.2
21		1335.1	893.6
23		1320.3	874.4
26		1364.5	932.1
30		1671.9	1547.8
33		2009.2	2020.4

[1496] 实施例33确定19-R在几种异种移植模型中的作用的体内研究

[1497] 19-R以冻干小瓶的形式提供。将19-R滤饼用水重构至0.5mg/mL的浓度以用于输注。将19-R储备溶液在5%葡萄糖溶液中进一步稀释至施用制剂浓度以用于注射。19-R施用剂量为0.15mg/kg。

[1498] PM01183以小瓶冻干产品的形式提供。将每个小瓶用水重构至0.2mg/mL的浓度以用于输注。将PM01183储备溶液在5%葡萄糖溶液中进一步稀释至施用制剂浓度以用于注射。施用剂量为0.18mg/kg。

[1499] 安慰剂以冻干饼的形式提供,其含有100mg蔗糖+磷酸二氢钾6.8mg+磷酸适量,pH 3.8-4.5,用水重构用于输注。

[1500] 在这些实验中,只要有可能,在第0、7和14天,每周一次静脉内施用19-R和PM01183以及安慰剂,连续3周。

[1501] 实施例33a确定19-R在人纤维肉瘤异种移植物中的作用的体内研究。

[1502] 本研究的目的是通过使用人类肉瘤的异种移植模型来比较19-R的抗肿瘤活性与PM01183的抗肿瘤活性。

[1503] 本研究使用的肿瘤模型是HT1080细胞系。

[1504] 表41报告了用安慰剂、PM01183和19-R治疗的小鼠中HT-1080肿瘤的总直径(肿瘤+支架)评估。这些结果也显示在图30中。

[1505] 表41

天数	总直径 (肿瘤+支架) (mm)		
	对照	PM01183	19-R
0	8.4	8.4	8.3
2	10.9	9.8	9.4
5	14.8	9.7	8.0
7	15.9	11.4	7.2
9	18.0	12.7	7.8
[1506] 12		13.7	7.8
14		14.6	8.4
16		15.5	8.2
19		15.6	11.3
21		18.0	12.2
23			13.3
26			15.2
28			18.0

[1507] 实施例33b确定19-R在人乳腺癌异种移植物中的作用的体内研究。

[1508] 本研究的目的是通过使用人乳腺癌的异种移植模型来比较19-R的抗肿瘤活性与PM01183的抗肿瘤活性。

[1509] 本研究使用的肿瘤模型是MDA-MB-231细胞系。

[1510] 表42报告了用安慰剂、PM01183和19-R治疗的小鼠中MDA-MB-231肿瘤的中值肿瘤体积评估。这些结果也显示在图31中。

[1511] 表42

[1512]

天数	肿瘤体积中值 (mm ³)		
	对照	PM01183	19-R
0	132.6	134.3	132.5
4	194.1	177.2	189.3
7	248.2	186.3	151.9
11	377.6	250.7	167.5
14	461.3	266.1	152.6
18	679.2	327.7	162.2
21	753.2	391.0	201.2
25	909.2	493.1	208.5
28	1090.7	627.3	274.8
32	1433.4	789.0	355.8
36	1887.5	1022.0	513.8
39	1785.2	1294.2	793.7
42	2081.5	1643.3	1012.2
46	2137.5	1658.9	1188.5
49		1938.0	1380.7
53			1568.0
56			1862.6

[1513]

天数	肿瘤体积中值 (mm ³)		
	对照	PM01183	19-R
60			2129.4

[1514] 实施例33c确定19-R在人肺肿瘤异种移植物中的作用的体内研究。

[1515] 研究的目的是通过使用人肺癌的异种移植模型来比较19-R的抗肿瘤活性与PM01183的抗肿瘤活性。

[1516] 本研究使用的肿瘤模型是H-460细胞系。

[1517] 表43报告了用安慰剂、PM01183和19-R治疗的小鼠中H460肿瘤的中值肿瘤体积评估。这些结果也显示在图32中。

[1518] 表43

[1519]

天数	肿瘤体积中值 (mm ³)		
	对照	PM01183	19-R
0	197.0	196.3	196.8
2	529.5	457.0	418.7
4	1057.4	861.5	697.2
7	1582.5	1280.2	911.7
9	2094.8	1424.9	1111.5
11		1969.9	1281.3
14			1478.7
16			1594.0

[1520] 实施例33d确定19-R在人卵巢肿瘤异种移植物中的作用的体内研究。

[1521] 本研究的目的是通过使用人卵巢癌的异种移植模型来比较19-R的抗肿瘤活性和PM01183的抗肿瘤活性。

[1522] 本研究使用的肿瘤模型是A2780。

[1523] 表44报告了用安慰剂、PM01183和19-R治疗的小鼠中A2780肿瘤的中值肿瘤体积评估。这些结果也显示在图33中。

[1524] 表44

[1525]

天数	肿瘤体积中值 (mm ³)		
	对照	PM01183	19-R
0	163.4	163.6	162.8
2	287.1	236.5	212.9
4	568.7	463.2	368.5
7	1211.3	986.3	841.3
9	1633.7	1451.4	1138.9
11	2047.8	2062.0	1519.9
14			2056.0

[1526] 实施例33e确定19-R在人胃肿瘤异种移植物中的作用发体内研究。

[1527] 本研究的目的是通过使用人胃癌的异种移植模型来比较19-R的抗肿瘤活性与PM01183的抗肿瘤活性。

[1528] 本研究使用的肿瘤模型是HGC27。

[1529] 表45报告了用安慰剂、PM01183和19-R治疗的小鼠中HGC-27肿瘤的中值肿瘤体积评估。这些结果也显示在图34中。

[1530] 表45

[1531]

天数	肿瘤体积中值 (mm ³)		
	对照	PM01183	19-R
0	178.3	177.6	182.0
2	409.0	395.6	414.9
5	907.4	572.4	735.0
7	1283.6	766.6	901.2
9	1664.0	950.7	1048.1
14	2102.8	1199.4	1293.9
16		1353.1	1488.8
19		1294.3	1668.3
21		1335.1	1845.0
23		1320.3	2025.0
26		1364.5	
30		1671.9	

[1532]

天数	肿瘤体积中值 (mm ³)		
	对照	PM01183	19-R
33		2009.2	

[1533] 实施例34确定39-S在几种异种移植模型中的作用的体内研究。

[1534] 化合物39-S和C以具有冻干产品的冻干小瓶的形式提供。每个小瓶用无菌水重构至0.5mg/mL的浓度以用于注射。用5%右旋糖溶液进行进一步稀释至施用制剂浓度以用于注射。39-S和C的施用剂量分别为1.25和3mg/Kg。

[1535] 安慰剂以冻干产品小瓶的形式提供。每个小瓶(蔗糖200mg+磷酸二氢钾13.6mg+磷酸适量, pH 3.8-4.5)用无菌水(2mL)重构用于注射。用5%葡萄糖注射液进一步稀释。

[1536] 在这些实验中, 39-S和化合物C以及安慰剂以每周10mL/Kg的体积通过静脉内施用。

[1537] 实施例34a确定39-S在人纤维肉瘤异种移植植物中的作用的体内研究。

[1538] 本研究的目的是通过使用人肉瘤的异种移植模型与化合物C的抗肿瘤活性进行比较来评价化合物39-S的抗肿瘤活性。

[1539] 本研究使用的肿瘤模型是HT1080细胞系。

[1540] 表46报告了用安慰剂、化合物C和39-S处理的小鼠中HT1080肿瘤的总直径(肿瘤+支架)评估。这些结果也显示在图35中。

[1541] 表46

[1542]

天数	总直径 (肿瘤+支架) (mm)		
	对照	39-S	化合物 C
0	7.5	7.5	7.5
2	9.4	7.9	8.8
5	11.4	6.4	9.0
7	12.1	6.8	9.6
9	13.2	6.9	10.2
12	14.5	6.6	10.2

[1543]

天数	总直径 (肿瘤+支架) (mm)		
	对照	39-S	化合物 C
14	15.2	6.4	11.2
16	15.9	6.8	12.4
19	18.0	7.0	13.3
21		7.0	15.2
23		8.5	18.0
27		10.8	
30		12.5	
33		14.3	
35		15.3	
37		18.0	

[1544] 实施例34b确定39-S在人乳腺癌异种移植物中的作用的体内研究。

[1545] 本研究的目的是通过使用人乳腺癌的异种移植模型来比较39-S和化合物C的抗肿瘤活性。

[1546] 本研究使用的肿瘤模型是MDA-MB-231细胞系。

[1547] 表47报告了用安慰剂、化合物C和39-S治疗的小鼠中MDA-MB-231肿瘤的中值肿瘤体积评估。这些结果也显示在图36中。

[1548] 表47

[1549]

天数	肿瘤体积中值 (mm ³)		
	对照	39-S	化合物 C
0	149.4	151.0	149.4
2	240.0	209.3	217.1
5	325.1	290.9	281.3
7	407.8	301.8	338.6
9	514.8	300.8	385.1
12	648.1	278.7	400.4
14	799.0	249.7	436.9
16	1002.5	243.6	585.7
19	1233.9	248.3	774.7
21	1539.1	250.0	965.9
23	2006.5	260.3	1215.2
26	2027.7	304.9	1503.2
28		337.1	1785.3

[1550]

天数	肿瘤体积中值 (mm ³)		
	对照	39-S	化合物 C
30		451.3	2037.1
33		584.1	
35		683.4	
37		784.7	
40		937.4	
42		1060.5	
44		1170.5	
47		1112.9	
49		1138.6	
51		1283.2	
54		1415.1	
56		1518.7	
58		1728.5	
61		2017.9	

[1551] 实施例34c确定39-S在人肺癌异种移植植物中的作用的体内研究。

[1552] 本研究的目的是通过使用三种不同的人肺癌异种移植模型来比较39-S的抗肿瘤活性和化合物C的抗肿瘤活性。这些模型对应于非小细胞肺癌 (H-460细胞系) 和小细胞肺癌 (H526和H82细胞系)。

[1553] 表48报告了用安慰剂、化合物C和39-S治疗的小鼠中H460肿瘤的中值肿瘤体积评估。这些结果也显示在图37中。

[1554] 表48

[1555]

天 数	肿瘤体积中值 (mm ³)		
	对照	39-S	化合物 C
0	187.4	187.8	186.1
2	577.5	314.4	395.4
5	1352.0	584.1	665.9
7	1642.9	831.2	929.5
9	2025.0	841.0	1063.7
12		1008.0	1436.5
14		1309.8	2025.0
16		1470.0	2025.0
19		2025.0	

[1556] 表49报告了用安慰剂、化合物C和39-S治疗的小鼠中H526肿瘤的中值肿瘤体积评估。这些结果也显示在图38中。

[1557] 表49

[1558]

天数	肿瘤体积中值 (mm ³)		
	对照	39-S	化合物 C
0	217.2	214.5	217.9
2	410.7	260.3	262.4
4	778.5	80.0	108.3
7	1083.2	46.2	129.8
9	1371.0	32.0	85.9
11	1782.0	32.0	52.3
14	2025.0	4.0	54.1
16		4.0	47.3
21		4.0	4.0
28		4.0	4.0
35		4.0	4.0
42		4.0	62.5
49		4.0	53.5
56		4.0	70.0
63		4.0	132.3
70		4.0	368.5
77		4.0	465.8
84		4.0	107.4
91		4.0	130.0
98		4.0	4.0
105		4.0	4.0
112		4.0	4.0
119		4.0	4.0
126		4.0	4.0
133		4.0	4.0
140		4.0	4.0
147		4.0	4.0
165		4.0	4.0
175		4.0	4.0
191		4.0	4.0
205		4.0	4.0

[1559] 表50报告了用安慰剂、化合物C和39-S治疗的小鼠中H82肿瘤的中值肿瘤体积评估。这些结果也显示在图39中。

[1560] 表50

[1561]

天数	肿瘤体积中值 (mm ³)		
	对照	39-S	化合物 C
0	171.6	170.3	170.5
2	439.4	325.2	265.3
5	1024.7	430.8	488.7
7	1422.0	466.2	760.0
9	1923.8	544.3	899.5
12	2025.0	640.3	1038.5
14		711.2	1213.4
16		802.7	1256.4
19		916.0	1741.5
21		1047.2	1878.8
23		1189.1	2057.0
26		1497.2	
28		1741.8	
30		1731.7	
33		2029.4	

[1562] 实施例34d确定39-S在人卵巢肿瘤异种移植物中的作用的体内研究。

[1563] 本研究的目的是通过使用人卵巢癌的异种移植模型来比较39-S的抗肿瘤活性和化合物C的抗肿瘤活性。

[1564] 本研究使用的肿瘤模型是A2780。

[1565] 表51报导了用安慰剂、化合物C和39-S处理的小鼠中A2780肿瘤的体积评估。这些结果也显示在图40中。

[1566] 表51

[1567]

Day	肿瘤体积中值 (mm ³)		
	对照	39-S	化合物 C
0	169.5	170.5	169.6

[1568]

Day	肿瘤体积中值 (mm ³)		
	对照	39-S	化合物 C
2	317.5	206.5	206.3
5	758.9	163.4	372.7
7	1351.9	298.6	607.6
9	1675.8	317.4	696.2
12	2025.0	378.2	855.6
14		668.5	1293.9
16		853.5	1683.5
19		1415.5	2137.5
21		1519.2	
23		1666.0	
30		2025.0	

[1569] 实施例34e确定39-S在人胃肿瘤异种移植物中的作用的体内研究。

[1570] 本研究的目的是通过使用人胃癌的异种移植模型来比较39-S的抗肿瘤活性和化合物C的抗肿瘤活性。本研究使用的肿瘤模型是HGC27。

[1571] 表52报导了用安慰剂、化合物C和39-S治疗的小鼠中HGC27肿瘤的肿瘤体积增长。这些结果也显示在图41中。

[1572] 表52

[1573]

天数	肿瘤体积中值 (mm ³)		
	对照	39-S	化合物 C
0	200.7	195.6	195.0
2	429.0	356.3	391.0
5	835.5	469.7	578.6
7	1256.5	467.8	708.2
9	1602.2	575.2	937.7
12	2040.7	611.1	1169.5
14		637.3	1496.8
16		690.4	1690.6

[1574]

天数	肿瘤体积中值 (mm ³)		
	对照	39-S	化合物 C
19		701.8	2004.0
21		697.4	1741.4
23		715.5	2056.4
26		898.1	
28		1163.4	
30		1409.3	
33		1450.5	
35		1708.5	
37		1804.4	
40		2075.2	

[1575] 实施例35确定47-R在几种异种移植模型中的作用的体内研究。

[1576] 化合物47-R以具有冻干产品的冻干小瓶的形式提供。每个小瓶用无菌水重构至0.5mg/mL的浓度以用于注射。用5%右旋糖溶液进行进一步稀释至施用制剂浓度以用于注射。47-R施用剂量为0.1mg/Kg。

[1577] 化合物D以粉末药物物质的形式提供。首先通过在DMSO (Fisher) 中完全溶解并且然后加入浓度为0.8mg/mL的Kolliphor ELP (BASF) /无水乙醇 (Merk) (1:1, v/v) 重构每个小瓶。用乳酸盐缓冲溶液 (pH=4.0) 进一步稀释至施用制剂浓度。化合物D施用剂量为0.5mg/Kg。

[1578] 安慰剂以冻干产品小瓶的形式提供。每个小瓶 (蔗糖200mg+磷酸二氢钾13.6mg+磷酸适量, pH 3.8-4.5) 用无菌水 (2mL) 重构用于注射。用5%葡萄糖注射液进一步稀释。

[1579] 在这些实验中, 47-R和化合物D以及安慰剂以每周10mL/Kg的体积通过静脉内施用。

[1580] 实施例35a确定47-R在人纤维肉瘤异种移植模型中的作用的体内研究。

[1581] 本研究的目的是通过使用人肉瘤的异种移植模型来与化合物D的抗肿瘤活性相比较来评估化合物47-R的抗肿瘤活性。

[1582] 本研究使用的肿瘤模型是HT1080细胞系。

[1583] 表53报导了用安慰剂、化合物D和47-R治疗的小鼠中HT1080肿瘤的总直径 (肿瘤+支架) 评估。这些结果也显示在图42中。

[1584] 表53

[1585]

天数	总直径 (肿瘤+支架) (mm)		
	对照	47-R	化合物 D
0	7.5	7.5	7.5
2	9.4	8.9	8.2
5	11.4	10.1	7.5
7	12.1	10.5	7.4
9	13.2	11.5	8.1
12	14.5	13.5	7.9
14	15.2	13.9	7.7
16	15.9	14.6	8.8
19	18.0	18.0	10.2
21			11.2
23			12.2
27			13.2
30			14.6
33			16.3
35			18.0

[1586] 实施例35b确定47-R在人乳腺癌异种移植物中的作用的体内研究。

[1587] 本研究的目的是通过使用人乳腺癌的异种移植模型来比较47-R和化合物D的抗肿瘤活性。

[1588] 本研究使用的肿瘤模型是MDA-MB-231细胞系。

[1589] 表54报告了用安慰剂、化合物D和47-R治疗的小鼠中MDA-MB-231肿瘤的中位肿瘤体积评估。这些结果也显示在图43中。

[1590] 表54

[1591]

天数	肿瘤体积中值 (mm ³)		
	对照	47-R	化合物 D
0	149.4	150.5	149.6
2	240.0	225.3	217.2

[1592]

天数	肿瘤体积中值 (mm ³)		
	对照	47-R	化合物 D
5	325.1	323.2	284.5
7	407.8	405.0	310.0
9	514.8	495.9	325.5
12	648.1	594.1	268.4
14	799.0	769.5	237.7
16	1002.5	1009.5	261.2
19	1233.9	1298.0	251.3
21	1539.1	1580.7	219.9
23	2006.5	2006.5	221.8
26	2027.7	2032.1	245.5
28			320.3
30			401.6
33			545.8
35			629.2
37			670.7
40			669.9
42			696.3
44			798.1
47			857.7
49			870.7
51			925.8
54			1005.4
56			1064.2
58			1235.6
61			1367.8
63			1553.7
65			2017.9

[1593] 实施例35c确定47-R在人肺癌异种移植物中的作用的体内研究。

[1594] 本研究的目的是通过使用三种不同的人肺癌异种移植模型来比较47-R的抗肿瘤活性和化合物D的抗肿瘤活性。这些模型对应于非小细胞肺癌 (H-460细胞系) 和小细胞肺癌 (H526和H82细胞系)。

[1595] 表55报告了用安慰剂、化合物D和47-R治疗的小鼠中H460肿瘤的中值肿瘤体积评估。这些结果也显示在图44中。

[1596] 表55

[1597]

天数	肿瘤体积中值 (mm ³)		
	对照	47-R	化合物 D
0	187.4	185.8	187.2

[1598]

天数	肿瘤体积中值 (mm ³)		
	对照	47-R	化合物 D
2	577.5	508.1	329.7
5	1352.0	979.3	559.4
7	1642.9	1280.0	756.5
9	2025.0	1543.1	971.9
12		1764.0	1370.9
14		1845.5	1626.8
16			2025.0

[1599] 表56报告了用安慰剂、化合物D和47-R治疗的小鼠中H526肿瘤的中值肿瘤体积评估。这些结果也显示在图45中。

[1600] 表56

[1601]

天数	肿瘤体积中值 (mm ³)		
	对照	47-R	化合物 D
0	217.2	211.5	216.1
2	410.7	367.9	240.9
4	778.5	583.7	99.3
7	1083.2	941.7	56.7
9	1371.0	1305.2	62.5
11	1782.0	1484.7	62.5
14	2025.0	2025.0	32.0
16			4.0
21			4.0
28			4.0
35			4.0
42			4.0
49			4.0
56			4.0
63			4.0
70			4.0
77			4.0
84			4.0
91			4.0
98			4.0
105			4.0
112			4.0
119			4.0
126			4.0
133			4.0

[1602]

天数	肿瘤体积中值 (mm ³)		
	对照	47-R	化合物 D
140			4.0
147			4.0
165			4.0
175			4.0
191			4.0
205			4.0

[1603] 表57报告了用安慰剂、化合物D和47-R治疗的小鼠中H526肿瘤的中值肿瘤体积评估。这些结果也显示在图46中。

[1604] 表57

[1605]

天数	肿瘤体积中值 (mm ³)		
	对照	47-R	化合物 D
0	171.6	169.0	169.4
2	439.4	371.6	340.6
5	1024.7	888.8	443.3
7	1422.0	1314.2	496.2
9	1923.8	1811.0	614.1
12	2025.0	2055.4	665.5
14			1041.6
16			1151.2
19			1516.7
21			1748.0

[1606] 实施例35d确定47-R在人卵巢肿瘤异种移植物中的作用的体内研究。

[1607] 本研究的目的是通过使用人卵巢癌的异种移植模型来比较47-R的抗肿瘤活性和化合物D的抗肿瘤活性。

[1608] 本研究使用的肿瘤模型是A2780。

[1609] 表58报告了用安慰剂,化合物D和47-R治疗的小鼠中A2780肿瘤的体积评估。这些结果也显示在图47中。

[1610] 表58

[1611]

天数	肿瘤体积中值 (mm ³)		
	对照	47-R	化合物 D
0	169.5	170.6	168.8
2	317.5	280.6	225.7
5	758.9	653.9	256.6
7	1351.9	848.7	473.8
9	1675.8	1569.1	633.6
12	2025.0	1764.0	822.8
14		1666.0	1129.3
16		2025.0	1198.6
19			1649.6
21			2025.0

[1612] 实施例35e确定47-R在人胃肿瘤异种移植物中的作用的体内研究。

[1613] 本研究的目的是通过使用人胃癌的异种移植模型来比较47-R的抗肿瘤活性与化合物D的抗肿瘤活性。

[1614] 本研究使用的肿瘤模型是HGC27。

[1615] 表59报导了用安慰剂、化合物D和47-R治疗的小鼠中HGC27肿瘤的肿瘤体积生长。这些结果也显示在图48中。

[1616] 表59

[1617]

天数	肿瘤体积中值 (mm ³)		
	对照	47-R	化合物 D
0	200.7	194.0	194.0

[1618]

天数	肿瘤体积中值 (mm ³)		
	对照	47-R	化合物 D
2	429.0	359.4	324.2
5	835.5	774.8	561.6
7	1256.5	1155.4	504.2
9	1602.2	1474.7	584.2
12	2040.7	1870.2	767.7
14		2031.3	1056.8
16		2075.2	1440.2
19			1717.9
21			2043.4

[1619] 实施例36确定32在几种异种移植模型中的作用的体内研究。

[1620] 化合物32和ET-736以具有冻干产品的冻干小瓶的形式提供。每个小瓶用无菌水重构至0.5mg/mL的浓度以用于注射。用5%右旋糖溶液进一步稀释至施用制剂浓度以用于注射。32和ET-736的施用剂量为0.5mg/Kg。

[1621] 安慰剂以冻干产品的形式提供。每个小瓶(蔗糖200mg+磷酸二氢钾13.6mg+磷酸适量, pH3.8-4.5)用无菌水(2mL)重构用于注射。用5%葡萄糖注射液进一步稀释。

[1622] 在这些实验中, 32和ET-736以及安慰剂以每周10mL/Kg的体积通过静脉内施用。

[1623] 实施例36a确定32在人纤维肉瘤异种移植物中的作用的体内研究。

[1624] 该研究的目的是通过使用人肉瘤的异种移植模型与ET-736的抗肿瘤活性进行比较来评价化合物32的抗肿瘤活性。

[1625] 本研究使用的肿瘤模型是HT-1080细胞系。

[1626] 表60报告了用安慰剂、ET-736和32治疗的小鼠中HT1080肿瘤的总直径(肿瘤+支架)评估。这些结果也显示在图49中。

[1627] 表60

[1628]

天数	总直径 (肿瘤+支架) (mm)		
	对照	32	ET-736
0	7.5	7.5	7.4
2	9.4	8.9	8.3
5	11.4	8.2	7.1
7	12.1	8.8	7.6
9	13.2	10.0	7.4
12	14.5	8.8	7.0
14	15.2	10.8	7.1
16	15.9	11.8	7.4
19	18.0	12.0	8.4
21		14.0	8.6
23		13.8	10.0
27		13.6	10.9
30		15.5	13.2
33		18.0	14.3
35			15.2
37			15.8
40			16.6
42			18.0

[1629] 实施例36b确定32在人乳腺癌异种移植物中的作用的体内研究。

[1630] 本研究的目的是通过使用人乳腺癌的异种移植模型来比较32和ET-736的抗肿瘤活性。

[1631] 本研究使用的肿瘤模型是MDA-MB-231细胞系。

[1632] 表61报告了用安慰剂、ET-736和32治疗的小鼠中MDA-MB-231肿瘤的中位肿瘤体积评估。这些结果也显示在图50中。

[1633] 表61

[1634]

天数	肿瘤体积中值 (mm ³)		
	对照	32	ET-736
0	149.4	150.2	150.0
2	240.0	233.6	237.7

[1635]

天数	肿瘤体积中值 (mm ³)		
	对照	32	ET-736
5	325.1	310.6	302.1
7	407.8	386.1	364.9
9	514.8	437.5	404.6
12	648.1	493.4	395.4
14	799.0	560.3	398.3
16	1002.5	649.5	447.2
19	1233.9	853.0	485.0
21	1539.1	1017.5	536.3
23	2006.5	1263.2	669.8
26	2027.7	1487.7	778.9
28		1726.6	1046.1
30		1892.6	1315.9
33		2082.8	1664.9
35			2007.7

[1636] 实施例36c确定32在人肺癌异种移植物中的作用的体内研究。

[1637] 本研究的目的是通过使用三种不同的人肺癌异种移植模型来比较32和ET-736的抗肿瘤活性。这些模型对应于非小细胞肺癌 (H-460细胞系) 和小细胞肺癌 (H526和H82细胞系)。

[1638] 表62报告了用安慰剂、ET-736和32治疗的小鼠中H460肿瘤的中位肿瘤体积评估。这些结果也显示在图51中。

[1639] 表62

[1640]

天数	肿瘤体积中值 (mm ³)		
	对照	32	ET-736
0	187.4	183.9	185.8
2	577.5	455.2	457.8
5	1352.0	784.8	732.8

[1641]

7	1642.9	837.4	930.1
9	2025.0	1044.3	1207.2
12	2025.0	1452.4	1568.0
14		1845.5	1845.5
16		2025.0	2025.0

[1642] 表63报告了用安慰剂、ET-736以及32治疗的小鼠中的H526肿瘤的肿瘤体积中值评估。这些结果也显示在图52中。

[1643] 表63

[1644]

天数	肿瘤体积中值 (mm ³)		
	对照	32	ET-736
0	217.2	212.1	213.5
2	410.7	277.3	240.5
4	778.5	127.0	97.2
7	1083.2	95.0	48.8
9	1371.0	63.1	62.5
11	1782.0	62.5	62.5
14	2025.0	62.5	47.3
16		62.5	32.0
21		4.0	4.0
28		4.0	4.0
35		55.3	4.0
42		85.3	4.0
49		185.6	4.0
56		169.1	4.0
63		62.5	4.0
70		88.9	4.0
77		280.6	4.0
84		694.2	199.8
91		1150.9	786.5

[1645] 表64报告了用安慰剂、ET-736以及32治疗的小鼠中的H82肿瘤的肿瘤体积中值评估。这些结果也显示在图53中。

[1646] 表64

[1647]

天数	肿瘤体积中值 (mm ³)		
	对照	32	ET-736
0	171.6	171.6	170.0
2	439.4	309.4	334.4
5	1024.7	485.0	539.4
7	1422.0	708.4	836.4
9	1923.8	972.6	1013.1
12	2025.0	1101.6	1290.9
14		1339.6	1648.0
16		1430.3	
19		1885.7	

[1648] 实施例36d确定32在人卵巢肿瘤异种移植物中的作用的体内研究。

[1649] 本研究的目的是通过使用人卵巢癌的异种移植模型来比较32和ET-736的抗肿瘤活性。

[1650] 本研究使用的肿瘤模型是A2780。

[1651] 表65报告了用安慰剂,ET-736和32治疗的小鼠中A2780肿瘤的体积评估。这些结果也显示在图54中。

[1652] 表65

[1653]

天数	肿瘤体积中值 (mm ³)		
	对照	32	ET-736
0	169.5	168.6	168.8
2	317.5	262.9	251.2
5	758.9	572.7	382.6
7	1351.9	997.5	676.1
9	1675.8	1359.9	959.4
12	2025.0	1715.0	1241.5
14		2025.0	1582.7
16		2025.0	1646.4
19			1845.5
21			2025.0

[1654] 实施例36e确定32在人胃肿瘤异种移植物中的作用的体内研究。

[1655] 本研究的目的是通过使用人胃癌的异种移植模型来比较32和ET-736的抗肿瘤活性。

[1656] 本研究使用的肿瘤模型是HGC27。

[1657] 表66报告了用安慰剂,ET-736和32治疗的小鼠中HGC27肿瘤的肿瘤体积增长。这些

结果也显示在图55中。

[1658] 表66

[1659]

天数	肿瘤体积中值 (mm ³)		
	对照	32	ET-736
0	200.7	194.8	195.9
2	429.0	386.3	359.2
5	835.5	551.3	537.6
7	1256.5	579.2	553.5
9	1602.2	665.8	604.7
12	2040.7	701.1	627.4
14		814.5	648.0
16		959.9	687.6
19		1312.4	760.0
21		1626.8	792.4
23		1737.3	818.9
26			1026.1
28			1354.9

[1660] 实施例37确定35在几种异种移植模型中的作用的体内研究。

[1661] 化合物35以具有冻干产品的冻干小瓶的形式提供。每个小瓶用无菌水重构至0.5mg/mL的浓度以用于注射。用5%右旋糖溶液进一步稀释至施用制剂浓度以用于注射。施用剂量35为0.25mg/Kg。

[1662] PM01183以冻干产品小瓶的形式提供。每个小瓶用无菌水重构至0.5mg/mL的浓度以用于注射。用5%葡萄糖或0.9%氯化钠溶液进一步稀释至施用制剂浓度以用于注射。PM01183的施用剂量为0.18mg/Kg。

[1663] 以冻干产品小瓶的形式提供安慰剂,每个小瓶(蔗糖200mg+磷酸二氢钾13.6mg+磷酸,pH 3.8-4.5)用无菌水(2mL)重构用于注射。用5%葡萄糖注射液进一步稀释。

[1664] 在该实验中,化合物35和PM01183以及安慰剂以每周10mL/Kg的体积通过静脉内施用。

[1665] 实施例37a确定35在人纤维肉瘤异种移植模型中的作用的体内研究。

[1666] 本研究的目的是通过使用人肉瘤的异种移植模型来评估化合物35和PM01183的抗肿瘤活性。

[1667] 本研究使用的肿瘤模型是HT-1080细胞系。

[1668] 表67报告了用安慰剂,PM01183和35治疗的小鼠中HT1080肿瘤的总直径(肿瘤+支架)评估。这些结果也显示在图56中。

[1669] 表67

[1670]

天数	总直径 (肿瘤+支架) (mm)		
	对照	PM01183	35
0	8.4	8.4	8.3
2	10.9	9.8	9.4
5	14.8	9.7	8.7
7	15.9	11.4	8.0
9	18.0	12.7	9.9
12		13.7	11.4
14		14.6	12.5
16		15.5	13.2
19		15.6	14.6
21		18.0	15.7
23			18.0

[1671] 实施例37b确定35在人乳腺癌异种移植物中的作用的体内研究。

[1672] 本研究的目的是通过使用人乳腺癌的异种移植模型来比较35和PM01183的抗肿瘤活性。

[1673] 本研究使用的肿瘤模型是MDA-MB-231细胞系。

[1674] 表68报告了用安慰剂, PM01183和35治疗的小鼠中MDA-MB-231肿瘤的中位肿瘤体积评估。这些结果也显示在图57中。

[1675] 表68

[1676]

天数	肿瘤体积中值 (mm ³)		
	对照	35	PM01183
0	132.6	132.7	134.3
4	194.1	193.6	177.2
7	248.2	179.1	186.3
11	377.6	276.7	250.7
14	461.3	286.0	266.1
18	679.2	384.5	327.7
21	753.2	436.8	391.0
25	909.2	554.3	493.1
28	1090.7	647.0	627.3
32	1433.4	817.5	789.0
36	1887.5	1156.7	1022.0
39	1785.2	1387.6	1294.2
42	2081.5	1595.3	1643.3
46	2137.5	1689.9	1658.9
49		2044.2	1938.0

[1677] 实施例37c确定35在人肺癌异种移植物中的作用的体内研究。

[1678] 本研究的目的是通过使用人肺癌的异种移植模型来比较35和PM01183的抗肿瘤活性。

[1679] 本研究使用的肿瘤模型是H460细胞系。

[1680] 表69报告了用安慰剂,PM01183和35治疗的小鼠中H460肿瘤的中位肿瘤体积评估。这些结果也显示在图58中。

[1681] 表69

天数	肿瘤体积中值 (mm ³)		
	对照	PM01183	35
0	197.0	196.3	197.2
2	529.5	457.0	415.3
4	1057.4	861.5	750.8

[1682]

7	1582.5	1280.2	1242.3
9	2094.8	1424.9	1536.3
11		1969.9	1728.7
14			2080.9

[1683]

[1684] 实施例37d确定35在人卵巢肿瘤异种移植物中的作用的体内研究

[1685] 本研究的目的是通过使用人卵巢癌的异种移植模型来比较35和PM01183的抗肿瘤活性。本研究使用的肿瘤模型是A2780。

[1686] 表70报告了用安慰剂,PM01183和35治疗的小鼠中A2780肿瘤的体积评估。这些结果也显示在图59中。

[1687] 表70

[1688]

天数	肿瘤体积中值 (mm ³)		
	对照	PM01183	35
0	163.4	163.6	163.6
2	287.1	236.5	189.9
4	568.7	463.2	284.3
7	1211.3	986.3	606.4
9	1633.7	1451.4	946.9
11	2047.8	2062.0	1394.2
14			2067.7

[1689] 实施例37e确定35在人胃肿瘤异种移植物中的作用的体内研究。

[1690] 本研究的目的是通过使用人胃癌的异种移植模型来比较35和PM01183的抗肿瘤活性。

[1691] 本研究使用的肿瘤模型是HGC27。

[1692] 表71报告了用安慰剂,PM01183和35治疗的小鼠中HGC27肿瘤的体积增长。这些结果也显示在图60中。

[1693] 表71

[1694]

天数	肿瘤体积中值 (mm ³)		
	对照	35	PM01183
0	178.3	182.3	177.6
2	409.0	382.2	395.6
5	907.4	610.8	572.4
7	1283.6	775.5	766.6
9	1664.0	988.0	950.7
12	1692.4	1005.6	972.0
14	2102.8	1531.7	1199.4
16		1866.3	1353.1

[1695] 实施例38确定12-S和12-R在人前列腺异种移植物中的作用的体内研究。

[1696] 以具有冻干产品的冻干小瓶的形式提供12-S和12-R。将每个小瓶用水重构至0.5mg/mL的浓度以用于输注。用5%右旋糖溶液进一步稀释至施用制剂浓度以用于注射。12-S和12-R的施用剂量分别为0.25mg/kg和0.05mg/kg。

[1697] 安慰剂以冻干饼的形式提供,其含有100mg蔗糖+磷酸二氢钾6.8mg+磷酸适量,pH 3.8-4.5,用水重构用于输注。

[1698] 在这些实验中,只要有可能,12-S和12-R以及安慰剂在第0、7和14天每周静脉内施用一次,连续3周。

[1699] 该研究的目的是通过使用人前列腺癌的异种移植模型来比较12-S和12-R的抗肿瘤活性。

[1700] 本研究使用的肿瘤模型是PC-3细胞系。

[1701] 表72报告了用安慰剂,12-S和12-R治疗的小鼠中PC-3肿瘤的中值肿瘤体积评估。这些结果也显示在图61中。

[1702] 表72

肿瘤体积中值 (mm ³)			
天数	对照	12-R	12-S
0	128.0	129.0	128.0
2	149.6	136.2	141.5
4	197.0	144.2	143.7
7	250.9	172.2	183.9
11	291.6	183.6	208.1
14	326.5	205.2	270.7
16	361.9	256.0	286.3
18	397.0	325.7	336.1
21	476.9	322.2	357.1
23	506.1	407.8	400.8
25	526.7	419.9	443.6
29	593.6	459.1	523.4
32	769.5	512.1	652.6
35	875.3	579.2	689.7
37	900.0	613.8	692.2
39	977.8	764.1	726.9
42	1061.5	785.0	823.7
44	1463.4	845.5	864.2
46	1612.8	748.0	1182.8
49	1809.2	808.7	1219.2
51	2030.9	855.8	1331.9
56		1125.2	1335.2

[1705] 实施例39确定4-S在人前列腺异种移植植物中的作用的体内研究。

[1706] 本研究的目的是通过使用三种不同的人前列腺癌异种移植模型来比较4-S的抗肿瘤活性。这些模型对应于PC-3、DU-145和22Rv1细胞系。

[1707] 化合物4-S以具有冻干产品的冻干小瓶的形式提供。每个小瓶用无菌水重构至0.5mg/mL的浓度以用于注射。用5%右旋糖溶液进一步稀释至施用制剂浓度以用于注射。4-S的施用剂量根据研究而变化,当肿瘤模型为PC-3时为1.25mg/Kg,当肿瘤模型为DU-145时为1.00mg/Kg,当肿瘤模型为22Rv1时为0.75mg/Kg。

[1708] 安慰剂以冻干饼的形式提供,其含有100mg蔗糖+磷酸二氢钾6.8mg+磷酸适量,pH 3.8-4.5,用水重构用于输注。

[1709] 在这些实验中,只要有可能,在第0、7和14天,每周静脉内施用4-S,以及安慰剂,连续3周。

[1710] 表73报告了用安慰剂和4-S治疗的小鼠中PC-3肿瘤的中值肿瘤体积评估。这些结果也显示在图62中。

[1711] 表73

[1712]

肿瘤体积中值 (mm ³)		
天数	对照	4-S
0	140.5	141.3
2	178.6	130.7
4	233.1	147.6
7	284.6	157.7
9	331.7	200.9
11	433.7	192.8
14	500.4	210.8
16	570.8	255.5
18	680.3	261.1
21	850.1	282.4
23	928.5	382.2
25	915.7	451.6
28	1187.5	611.1
30	1270.1	762.3
32	1327.1	821.6
35	1373.6	1045.6

[1713] 表74报告了用安慰剂和4-S治疗的小鼠中DU-145肿瘤的中值肿瘤体积评估。这些结果也显示在图63中。

[1714] 表74

[1715]

肿瘤体积中值 (mm ³)		
天数	对照	4-S
0	127.4	126.2
3	180.9	102.4
5	248.8	119.5
7	320.4	149.5
10	384.6	216.8
12	441.0	181.4
14	519.6	237.7
17	601.0	204.4
19	660.8	210.9
24	740.7	300.0
26	798.6	378.4
28		587.0
31		650.3

[1716] 表75报告了用安慰剂和4-S治疗的小鼠中22Rv1肿瘤的中值肿瘤体积评估。这些结果也显示在图64中。

[1717] 表75

[1718]

肿瘤体积中值 (mm ³)		
天数	对照	4-S
0	174.6	173.6
3	307.2	70.3
5	511.5	63.1
7	739.1	76.7
10	955.2	49.1
12	1286.1	59.8
14	1385.8	74.9
17	1791.1	55.1
19	2025.0	64.9
24		138.4
26		186.9
28		242.0
31		392.5
33		561.8
35		799.3
38		1107.0
40		1426.4
42		1685.5
45		2025.0

[1719] 实施例40确定39-S在人前列腺异种移植物中的作用的体内研究。

[1720] 本研究的目的是通过使用三种不同的人前列腺癌异种移植模型来比较39-S的抗肿瘤活性。这些模型对应于PC-3、DU-145和22Rv1细胞系。

[1721] 化合物39-S以具有冻干产品的冻干小瓶的形式提供。每个小瓶用无菌水重构至0.5mg/mL的浓度以用于注射。用5%右旋糖溶液进一步稀释至施用制剂浓度以用于注射。39-S的施用剂量根据研究而变化,当肿瘤模型为PC-3时为1.25mg/Kg,当肿瘤模型为DU-145时为1.00mg/Kg,当肿瘤模型为22Rv1时为0.75mg/Kg。

[1722] 安慰剂以冻干饼的形式提供,其含有100mg蔗糖+磷酸二氢钾6.8mg+磷酸适量,pH 3.8-4.5,用水重构用于输注。

[1723] 在这些实验中,只要有可能,在第0、7和14天,每周一次静脉内施用39-S以及安慰剂,连续3周。

[1724] 表76报告了用安慰剂和39-S治疗的小鼠中的PC-3肿瘤的中值肿瘤体积评估。这些结果也显示在图65中。

[1725] 表76

[1726]

肿瘤体积中值 (mm ³)		
天数	对照	39-S
0	181.9	182.3
2	254.8	222.6
4	308.7	244.0
7	344.5	269.3
9	396.8	295.8
11	439.2	315.0
14	542.7	356.9
16	619.0	388.0
18	721.3	400.1
21	908.1	503.3
23	1039.1	556.0
25	1117.0	579.6
28	1232.3	694.9
30	1778.6	811.1
32	2018.1	1027.1
35		1194.3
37		1495.0
39		1710.7
42		2066.2

[1727] 表77报告了用安慰剂和39-S治疗的小鼠中的DU-145肿瘤的中值肿瘤体积评估。这些结果也显示在图66中。

[1728] 表77

[1729]

肿瘤体积中值 (mm ³)		
天数	对照	39-S
0	156.8	179.9
2	198.3	199.9
4	253.9	222.2
7	325.8	340.5
9	385.1	354.1
11	462.2	349.7
14	483.8	429.1
16	599.0	454.8
18	664.0	449.7
21	816.9	517.5
23	861.3	568.5
25	977.9	629.4
28	973.6	775.7

[1730] 表78报告了用安慰剂和39-S治疗的小鼠中的22Rv1肿瘤的中值肿瘤体积评估。这些结果也显示在图67中。

[1731] 表78

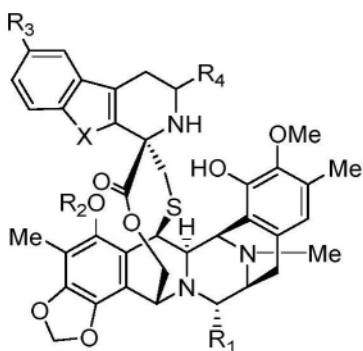
[1732]

肿瘤体积中值 (mm ³)		
天数	对照	39-S
0	174.6	173.5
3	307.2	93.0
5	511.5	96.8
7	739.1	115.2
10	955.2	108.2
12	1286.1	128.4
14	1385.8	155.6
17	1791.1	173.4
19	2025.0	210.2
24		358.8
26		456.5
28		645.2
31		1049.5
33		1439.4
35		2025.0

[1733] [条目]

[1734] 1.一种式I化合物或其药学上可接受的盐或酯：

[1735]

**I**

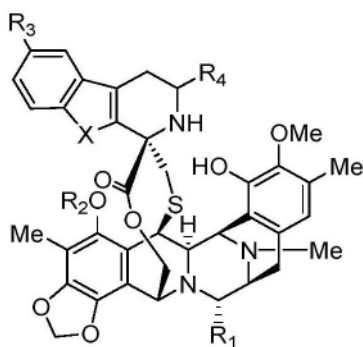
[1736] 其中:

[1737] X是-NH-或-O-;

[1738] R₁是-OH或-CN;[1739] R₂是-C(=O)R^a基团;[1740] R₃是氢或-OR^b基团;[1741] R₄选自氢、-CH₂OH、-CH₂OC(=O)R^c、-CH₂NH₂和-CH₂NHProt^{NH};[1742] R^a选自氢、经取代或未经取代的C₁-C₁₂烷基、经取代或未经取代的C₂-C₁₂烯基以及经取代或未经取代的C₂-C₁₂炔基;[1743] R^b选自经取代或未经取代的C₁-C₁₂烷基、经取代或未经取代的C₂-C₁₂烯基以及经取代或未经取代的C₂-C₁₂炔基;[1744] R^c选自经取代或未经取代的C₁-C₁₂烷基、经取代或未经取代的C₂-C₁₂烯基以及经取代或未经取代的C₂-C₁₂炔基;及[1745] Prot^{NH}是胺基保护基;[1746] 条件是当R₄是氢时,则X是-O-。

[1747] 2. 根据条目1所述的化合物,具有式IA或其药学上可接受的盐或酯:

[1748]

**IA**

[1749] 其中:

[1750] X是-NH-或-O-;

[1751] R₁是-OH或-CN;[1752] R₂是-C(=O)R^a基团;[1753] R₃是氢;[1754] R₄选自氢、-CH₂OH、-CH₂OC(=O)R^c、-CH₂NH₂和-CH₂NHProt^{NH};

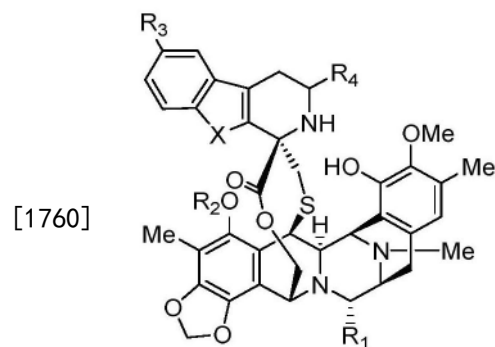
[1755] R^a 选自氢、经取代或未经取代的 C_1 - C_{12} 烷基、经取代或未经取代的 C_2 - C_{12} 烯基以及经取代或未经取代的 C_2 - C_{12} 炔基；

[1756] R^c 选自经取代或未经取代的 C_1 - C_{12} 烷基、经取代或未经取代的 C_2 - C_{12} 烯基以及经取代或未经取代的 C_2 - C_{12} 炔基；及

[1757] $Prot^{NH}$ 是胺基保护基；

[1758] 条件是当 R_4 是氢时，则X是-O-。

[1759] 3. 根据条目1所述的化合物，具有式IB或其药学上可接受的盐或酯：



IB

[1761] 其中：

[1762] X是-NH-或-O-；

[1763] R_1 是-OH或-CN；

[1764] R_2 是-C(=O) R^a 基团；

[1765] R_3 是-OR^b基团；

[1766] R_4 选自氢、-CH₂OH、-CH₂OC(=O) R^c 、-CH₂NH₂和-CH₂NHProt^{NH}；

[1767] R^a 选自氢、经取代或未经取代的 C_1 - C_{12} 烷基、经取代或未经取代的 C_2 - C_{12} 烯基以及经取代或未经取代的 C_2 - C_{12} 炔基；

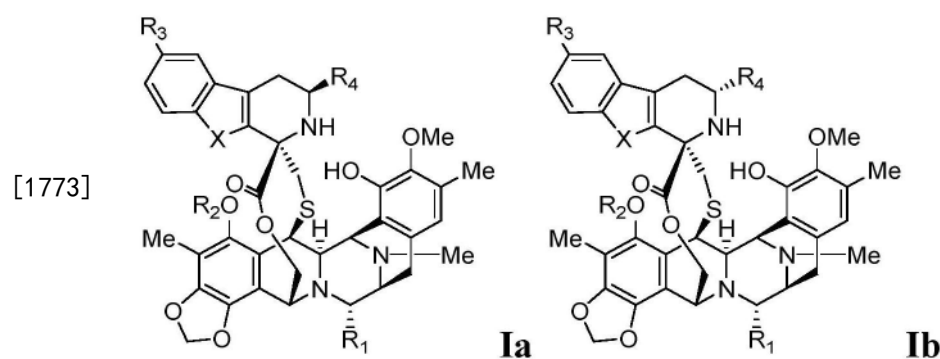
[1768] R^b 选自经取代或未经取代的 C_1 - C_{12} 烷基、经取代或未经取代的 C_2 - C_{12} 烯基以及经取代或未经取代的 C_2 - C_{12} 炔基；

[1769] R^c 选自经取代或未经取代的 C_1 - C_{12} 烷基、经取代或未经取代的 C_2 - C_{12} 烯基以及经取代或未经取代的 C_2 - C_{12} 炔基；及

[1770] Prot^{NH}是胺基保护基；

[1771] 条件是当 R_4 是氢时，则X是-O-。

[1772] 4. 根据条目1所述的化合物，选自式Ia或Ib，或其药学上可接受的盐或酯：



[1774] 其中:

[1775] X是-NH-或-O-;

[1776] R_1 是-OH或-CN;

[1777] R_2 是-C(=O) R^a 基团;

[1778] R_3 是氢或-OR^b基团;

[1779] R_4 选自-CH₂OH、-CH₂OC(=O) R^c 、-CH₂NH₂和-CH₂NHProt^{NH};

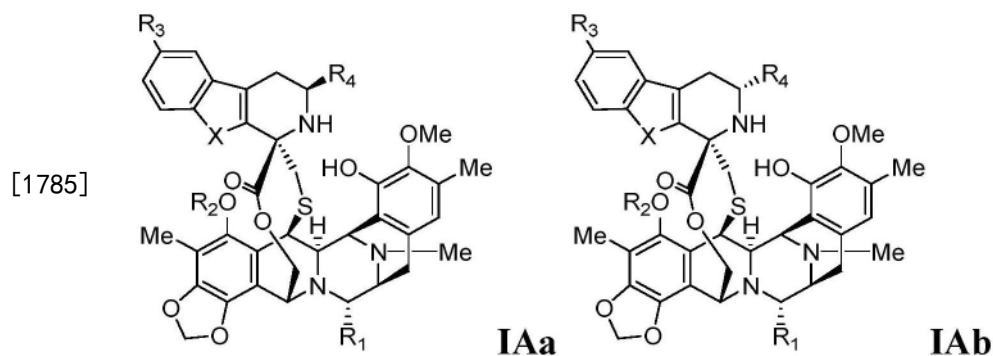
[1780] R^a 选自氢、经取代或未经取代的C₁-C₁₂烷基、经取代或未经取代的C₂-C₁₂烯基以及经取代或未经取代的C₂-C₁₂炔基;

[1781] R^b 选自经取代或未经取代的C₁-C₁₂烷基、经取代或未经取代的C₂-C₁₂烯基以及经取代或未经取代的C₂-C₁₂炔基;

[1782] R^c 选自经取代或未经取代的C₁-C₁₂烷基、经取代或未经取代的C₂-C₁₂烯基以及经取代或未经取代的C₂-C₁₂炔基;及

[1783] Prot^{NH}是胺基保护基。

[1784] 5. 根据条目2所述的化合物, 选自式IAa或IAb, 或其药学上可接受的盐或酯:



[1786] 其中:

[1787] X是-NH-或-O-;

[1788] R_1 是-OH或-CN;

[1789] R_2 是-C(=O) R^a 基团;

[1790] R_3 是氢;

[1791] R_4 选自-CH₂OH、-CH₂OC(=O) R^c 、-CH₂NH₂和-CH₂NHProt^{NH};

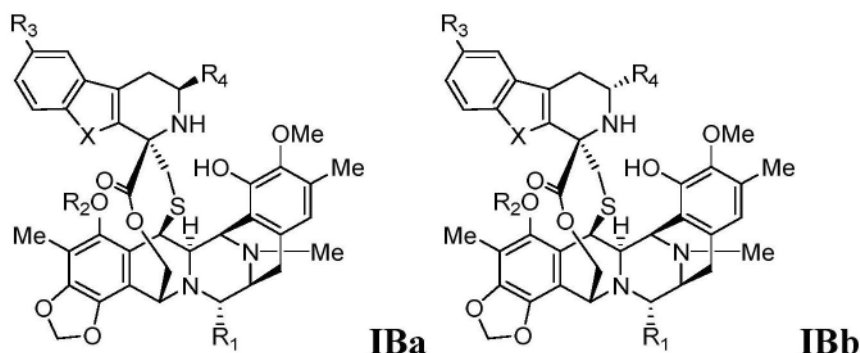
[1792] R^a 选自氢、经取代或未经取代的C₁-C₁₂烷基、经取代或未经取代的C₂-C₁₂烯基以及经取代或未经取代的C₂-C₁₂炔基;

[1793] R^c 选自经取代或未经取代的C₁-C₁₂烷基、经取代或未经取代的C₂-C₁₂烯基以及经取代或未经取代的C₂-C₁₂炔基;及

[1794] Prot^{NH}是胺基保护基。

[1795] 6. 根据条目3所述的化合物, 选自式IBa或IBb, 或其药学上可接受的盐或酯:

[1796]



[1797] 其中:

[1798] X是-NH-或-O-;

[1799] R₁是-OH或-CN;[1800] R₂是-C(=O)R^a基团;[1801] R₃是-OR^b基团;[1802] R₄选自-CH₂OH、-CH₂OC(=O)R^c、-CH₂NH₂和-CH₂NHProt^{NH};[1803] R^a选自氢、经取代或未经取代的C₁-C₁₂烷基、经取代或未经取代的C₂-C₁₂烯基以及经取代或未经取代的C₂-C₁₂炔基;[1804] R^b选自经取代或未经取代的C₁-C₁₂烷基、经取代或未经取代的C₂-C₁₂烯基以及经取代或未经取代的C₂-C₁₂炔基;[1805] R^c选自经取代或未经取代的C₁-C₁₂烷基、经取代或未经取代的C₂-C₁₂烯基以及经取代或未经取代的C₂-C₁₂炔基;及[1806] Prot^{NH}是胺基保护基。

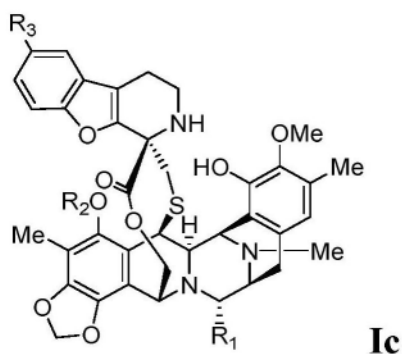
[1807] 7. 根据前述任一项条目所述的化合物,其中X是-NH-。

[1808] 8. 根据前述任一项条目所述的化合物,其中X是-O-。

[1809] 9. 根据前述任一项条目所述的化合物,其中R₄选自-CH₂OH、-CH₂OC(=O)R^c、-CH₂NH₂和-CH₂NHProt^{NH},其中R^c是经取代或未经取代的C₁-C₆烷基。[1810] 10. 根据条目9所述的化合物,其中R^c是甲基。[1811] 11. 根据条目9所述的化合物,其中R₄是-CH₂OH。[1812] 12. 根据条目9所述的化合物,其中R₄是-CH₂NH₂。

[1813] 13. 根据条目1所述的化合物,具有式Ic或其药学上可接受的盐或酯:

[1814]



[1815] 其中:

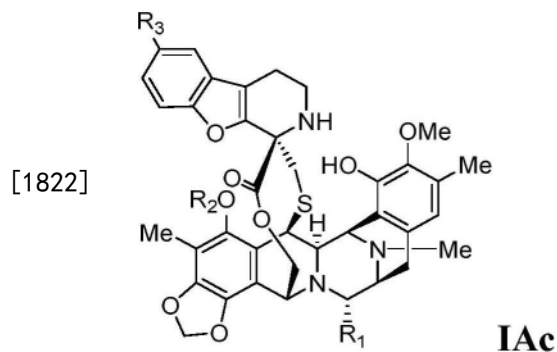
[1816] R₁是-OH-或-CN;[1817] R₂是-C(=O)R^a基团;

[1818] R_3 是氢或 $-OR^b$ 基团；

[1819] R^a 选自氢、经取代或未经取代的 C_1-C_{12} 烷基、经取代或未经取代的 C_2-C_{12} 烯基以及经取代或未经取代的 C_2-C_{12} 炔基；

[1820] R^b 选自经取代或未经取代的 C_1-C_{12} 烷基、经取代或未经取代的 C_2-C_{12} 烯基以及经取代或未经取代的 C_2-C_{12} 炔基。

[1821] 14. 根据条目2所述的化合物, 具有式IAc或其药学上可接受的盐或酯:



[1823] 其中:

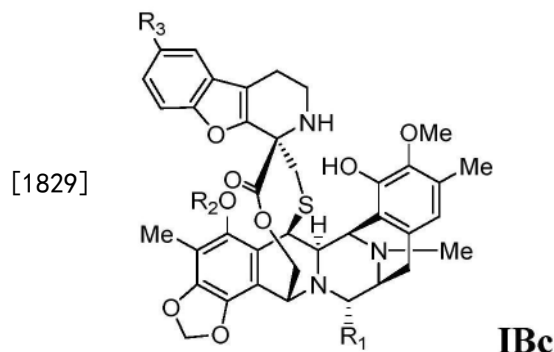
[1824] R_1 是 $-OH$ 或 $-CN$;

[1825] R_2 是 $-C(=O)R^a$ 基团;

[1826] R_3 是氢;

[1827] R^a 选自氢、经取代或未经取代的 C_1-C_{12} 烷基、经取代或未经取代的 C_2-C_{12} 烯基以及经取代或未经取代的 C_2-C_{12} 炔基。

[1828] 15. 根据条目3所述的化合物, 具有式IBc或其药学上可接受的盐或酯:



[1830] 其中:

[1831] R_1 是 $-OH$ 或 $-CN$;

[1832] R_2 是 $-C(=O)R^a$ 基团;

[1833] R_3 是 $-OR^b$ 基团;

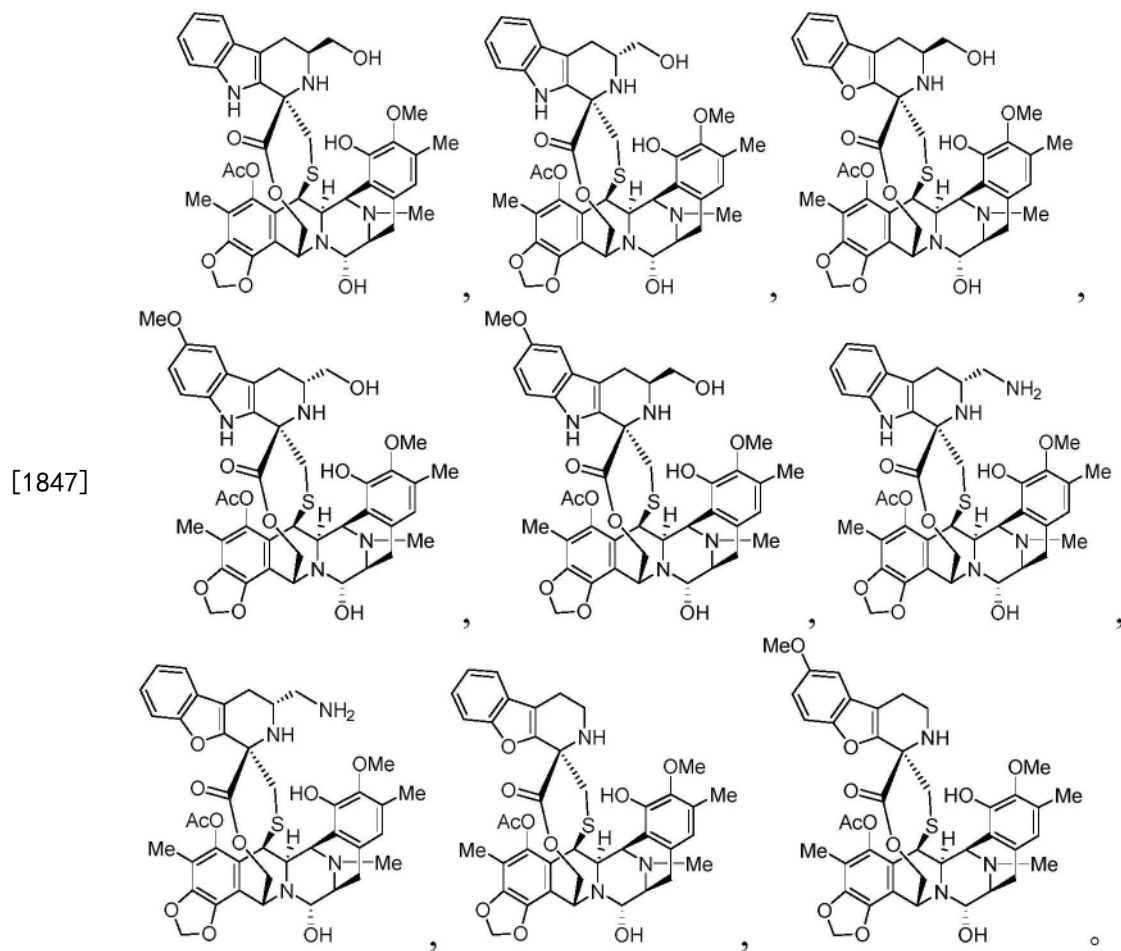
[1834] R^a 选自氢、经取代或未经取代的 C_1-C_{12} 烷基、经取代或未经取代的 C_2-C_{12} 烯基以及经取代或未经取代的 C_2-C_{12} 炔基;

[1835] R^b 选自经取代或未经取代的 C_1-C_{12} 烷基、经取代或未经取代的 C_2-C_{12} 烯基以及经取代或未经取代的 C_2-C_{12} 炔基。

[1836] 16. 根据前述任一项条目所述的化合物, 其中 R_1 是 $-OH$ 。

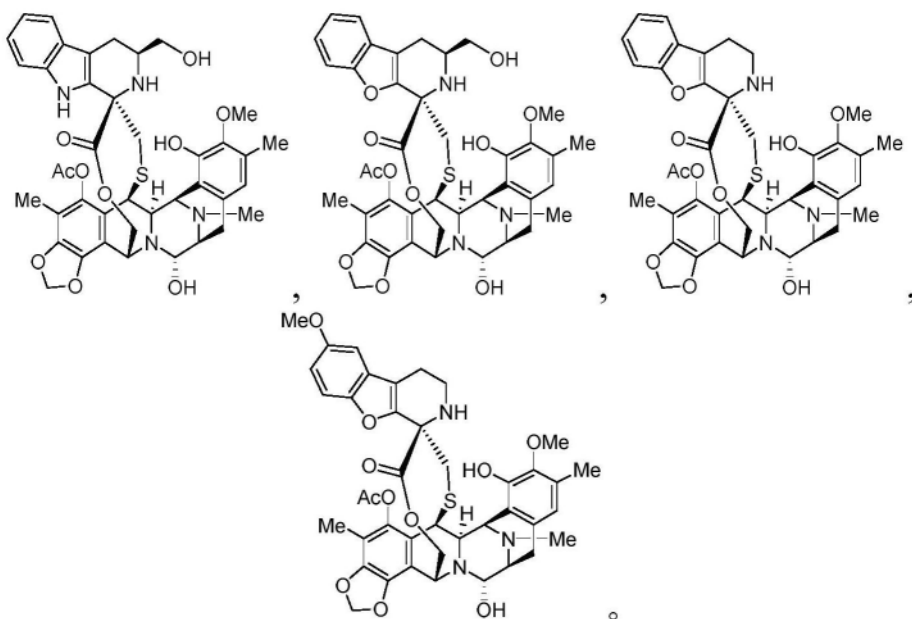
[1837] 17. 根据前述任一项条目所述的化合物, 其中 R_2 是 $-C(=O)R^a$ 基团, 其中 R^a 是经取代的或未经取代的 C_1-C_6 烷基。

- [1838] 18. 根据条目17所述的化合物, 其中 R_2 是乙酰基。
- [1839] 19. 根据条目1所述的化合物, 其中 R_3 是氢或 $-OR^b$ 基团, 其中 R^b 是经取代的或未经取代的 C_1-C_6 烷基。
- [1840] 20. 根据条目19所述的化合物, 其中 R_3 选自氢和甲氧基。
- [1841] 21. 根据条目20所述的化合物, 其中 R_3 是氢。
- [1842] 22. 根据条目20所述的化合物, 其中 R_3 是甲氧基。
- [1843] 23. 根据条目1、2、4、5、13或14中任一项所述的化合物, 其中 R_3 是氢。
- [1844] 24. 根据条目1、3、4、6、13或15中任一项所述的化合物, 其中 R_3 是 $-OR^b$, 其中 R^b 是经取代的或未经取代的 C_1-C_6 烷基。
- [1845] 25. 根据条目24所述的化合物, 其中 R_3 是甲氧基。
- [1846] 26. 根据条目1的化合物, 具有下式或其药学上可接受的盐或酯:



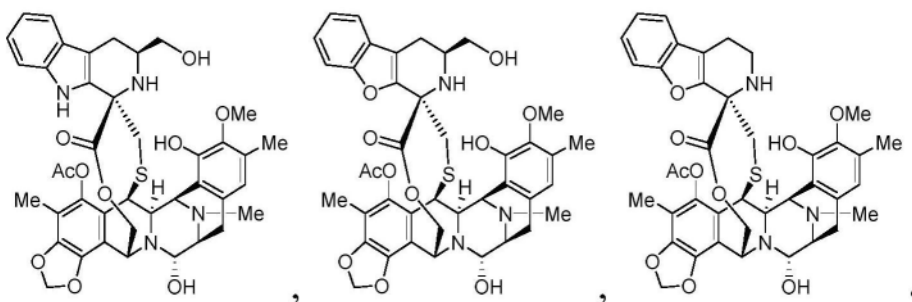
- [1848] 27. 根据条目1所述的化合物, 具有下式或其药学上可接受的盐或酯:

[1849]



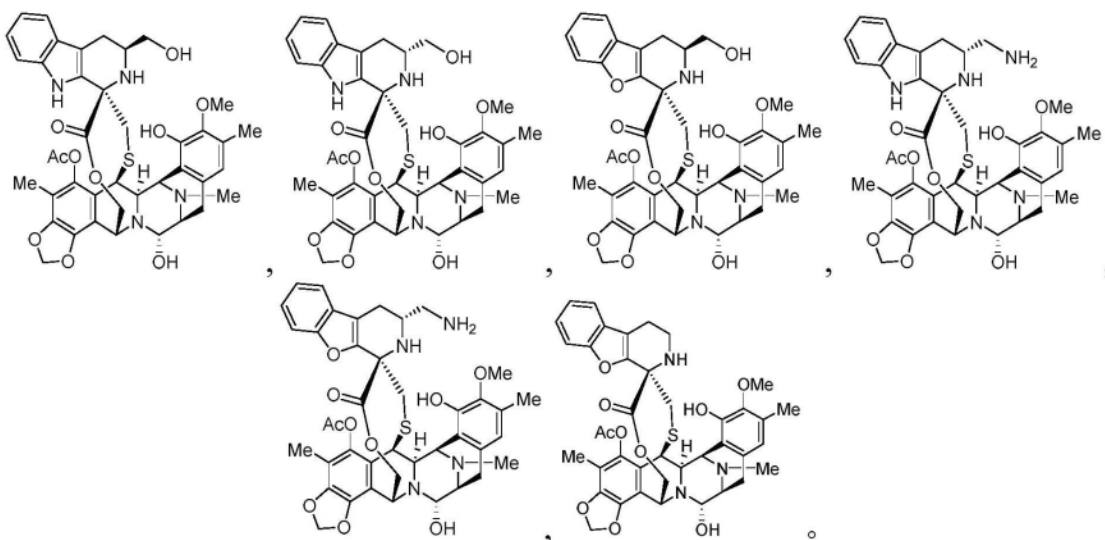
[1850] 28. 根据条目1所述的化合物,具有下式或其药学上可接受的盐或酯:

[1851]



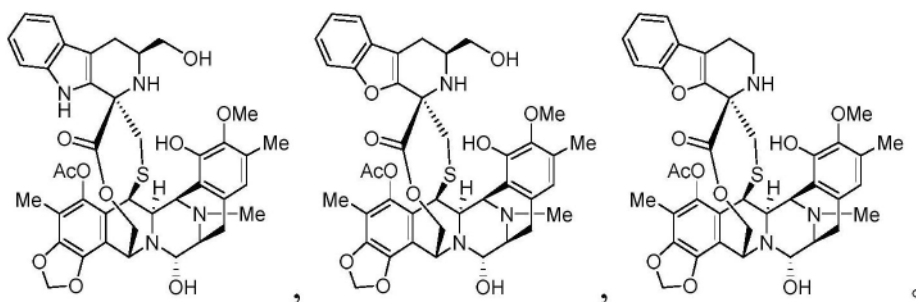
[1852] 29. 根据条目2所述的化合物,具有下式或其药学上可接受的盐或酯:

[1853]



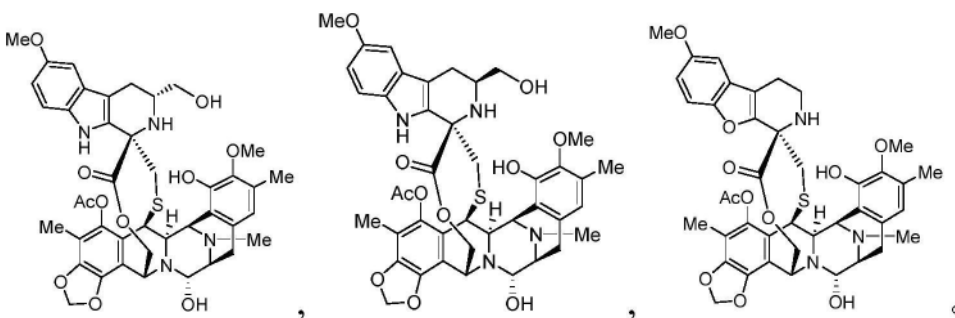
[1854] 30. 根据条目2所述的化合物,具有下式或其药学上可接受的盐或酯:

[1855]



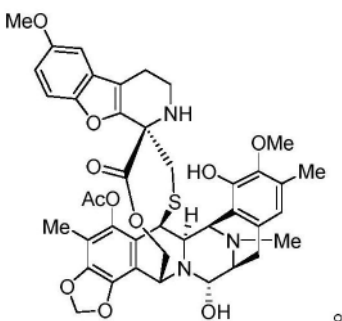
[1856] 31. 根据条目3所述的化合物,具有下式或其药学上可接受的盐或酯:

[1857]



[1858] 32. 根据条目3所述的化合物,具有下式或其药学上可接受的盐或酯:

[1859]



[1860] 33. 一种药物组合物,其包含根据条目1至32中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或酯和药学上可接受的载剂。

[1861] 34. 根据条目1至32中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或酯或根据条目33所述的组合物用作药物。

[1862] 35. 根据条目1至32中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或酯或根据条目33所述的组合物用于治疗癌症。

[1863] 36. 一种用于治疗有需要的患者的癌症的方法,其包括将有效量的根据条目1至32中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或酯或根据条目33所述的组合物施用至所述患者。

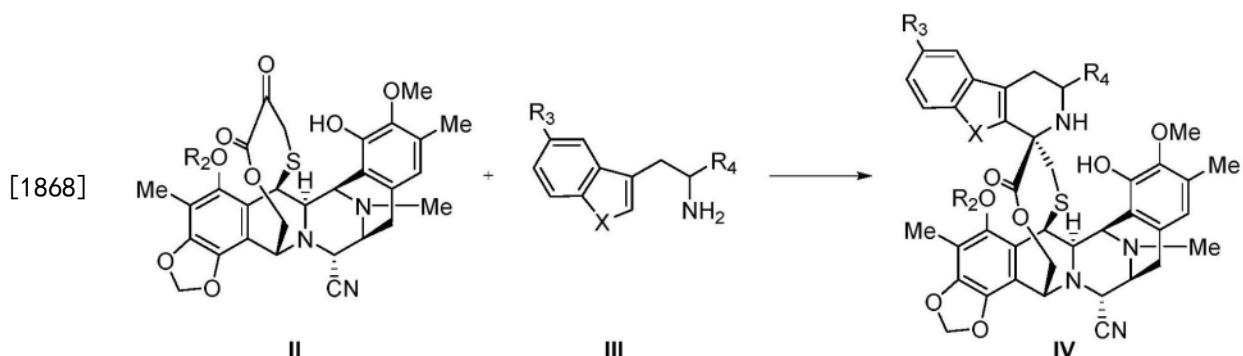
[1864] 37. 根据条目35所述的化合物或根据条目36所述的方法,其中所述癌症选自包括非小细胞肺癌和小细胞肺癌的肺癌、结肠癌、乳腺癌、胰腺癌、肉瘤、卵巢癌、前列腺癌和胃癌。

[1865] 38. 根据条目37所述的化合物或方法,其中所述癌症选自包括非小细胞肺癌和小细胞肺癌的肺癌、乳腺癌、胰腺癌和结直肠癌。

[1866] 39. 一种用于获得如条目1定义的式I化合物或其药学上可接受的盐或酯、如条目2定义的式IA化合物或其药学上可接受的盐或酯、如条目3定义的式IB化合物或其药学上可

接受的盐或酯的步骤:

[1867] 包括使式II化合物与式III化合物反应得到式IV化合物:



[1869] 其中:

[1870] X是-NH-或-O-;

[1871] R_2 是-C(=O) R^a 基团;

[1872] R_3 是氢或-OR^b基团;

[1873] R_4 选自氢、-CH₂OH、-CH₂OC(=O) R^c 和-CH₂NHProt^{NH};

[1874] R^a 选自氢、经取代或未经取代的C₁-C₁₂烷基、经取代或未经取代的C₂-C₁₂烯基以及经取代或未经取代的C₂-C₁₂炔基;

[1875] R^b 选自经取代或未经取代的C₁-C₁₂烷基、经取代或未经取代的C₂-C₁₂烯基以及经取代或未经取代的C₂-C₁₂炔基;

[1876] R^c 选自经取代或未经取代的C₁-C₁₂烷基、经取代或未经取代的C₂-C₁₂烯基以及经取代或未经取代的C₂-C₁₂炔基;及

[1877] Prot^{NH}是胺基保护基;

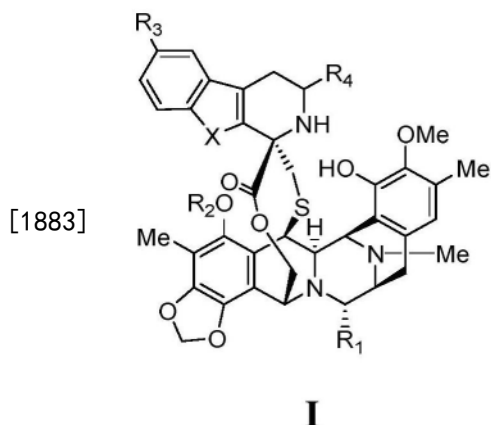
[1878] 条件是当 R_4 是氢时,则X是-O-。

[1879] 40. 根据条目39所述的步骤,包括用羟基取代式IV化合物中的氰基,以得到式I、IA或IB化合物的进一步的步骤,其中 R_1 为OH。

[1880] 41. 一种套组,其包含治疗有效量的根据条目1至32中任一项所述的化合物和药学上可接受的载剂。

[1881] 42. 根据条目41所述的套组,还包括使用化合物来治疗癌症的说明书,且较佳地,癌症选自包括非小细胞肺癌和小细胞肺癌的肺癌、结肠癌、乳腺癌、胰腺癌、肉瘤、卵巢癌、前列腺癌和胃癌。

[1882] 43. 一种式I化合物或其药学上可接受的盐或酯:



[1884] 其中:

[1885] X是-NH-或-O-;

[1886] R₁是-OH或-CN;

[1887] R₂是-C(=O)R^a基团;

[1888] R₃是氢或-OR^b基团;

[1889] R₄选自氢、-CH₂OH、-CH₂OC(=O)R^c、-CH₂NH₂和-CH₂NHProt^{NH};

[1890] R^a选自氢、经取代或未经取代的C₁-C₁₂烷基、经取代或未经取代的C₂-C₁₂烯基以及经取代或未经取代的C₂-C₁₂炔基;

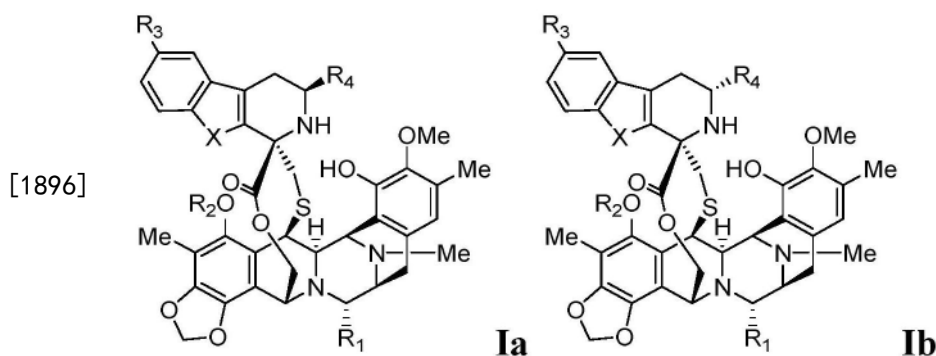
[1891] R^b选自经取代或未经取代的C₁-C₁₂烷基、经取代或未经取代的C₂-C₁₂烯基以及经取代或未经取代的C₂-C₁₂炔基;

[1892] R^c选自经取代或未经取代的C₁-C₁₂烷基、经取代或未经取代的C₂-C₁₂烯基以及经取代或未经取代的C₂-C₁₂炔基;及

[1893] Prot^{NH}是胺基保护基;

[1894] 条件是当R₄是氢时,则X是-O-。

[1895] 44. 根据条目43所述的化合物,选自式Ia或Ib,或其药学上可接受的盐或酯:



[1897] 其中:

[1898] X是-NH-或-O-;

[1899] R₁是-OH或-CN;

[1900] R₂是-C(=O)R^a基团;

[1901] R₃是氢或-OR^b基团;

[1902] R₄选自-CH₂OH、-CH₂OC(=O)R^c、-CH₂NH₂和-CH₂NHProt^{NH};

[1903] R^a选自氢、经取代或未经取代的C₁-C₁₂烷基、经取代或未经取代的C₂-C₁₂烯基以及

经取代或未经取代的 C_2-C_{12} 炔基；

[1904] R^b 选自经取代或未经取代的 C_1-C_{12} 烷基、经取代或未经取代的 C_2-C_{12} 烯基以及经取代或未经取代的 C_2-C_{12} 炔基；

[1905] R^c 选自经取代或未经取代的 C_1-C_{12} 烷基、经取代或未经取代的 C_2-C_{12} 烯基以及经取代或未经取代的 C_2-C_{12} 炔基；及

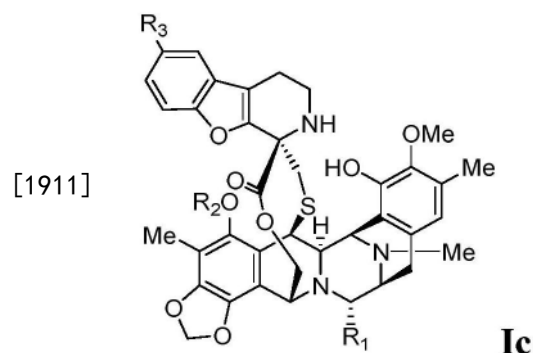
[1906] $Prot^{NH}$ 是氨基保护基。

[1907] 45. 根据条目43或条目44所述的化合物，其中X是-NH-。

[1908] 46. 根据条目43或条目44所述的化合物，其中X是-O-。

[1909] 47. 根据条目43或条目44所述的化合物，其中 R_4 选自 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OC(=O)R^c$ 、 $-CH_2NH_2$ 和 $-CH_2NHProt^{NH}$ ，其中 R^c 是经取代或未经取代的 C_1-C_6 烷基，较佳甲基；特比较佳地， R_4 是 $-CH_2OH$ 或 $-CH_2NH_2$ 。

[1910] 48. 根据条目43所述的化合物，具有式Ic或其药学上可接受的盐或酯：



[1912] 其中：

[1913] R_1 是-OH-或-CN；

[1914] R_2 是 $-C(=O)R^a$ 基团；

[1915] R_3 是氢或 $-OR^b$ 基团；

[1916] R^a 选自氢、经取代或未经取代的 C_1-C_{12} 烷基、经取代或未经取代的 C_2-C_{12} 烯基以及经取代或未经取代的 C_2-C_{12} 炔基；

[1917] R^b 选自经取代或未经取代的 C_1-C_{12} 烷基、经取代或未经取代的 C_2-C_{12} 烯基以及经取代或未经取代的 C_2-C_{12} 炔基。

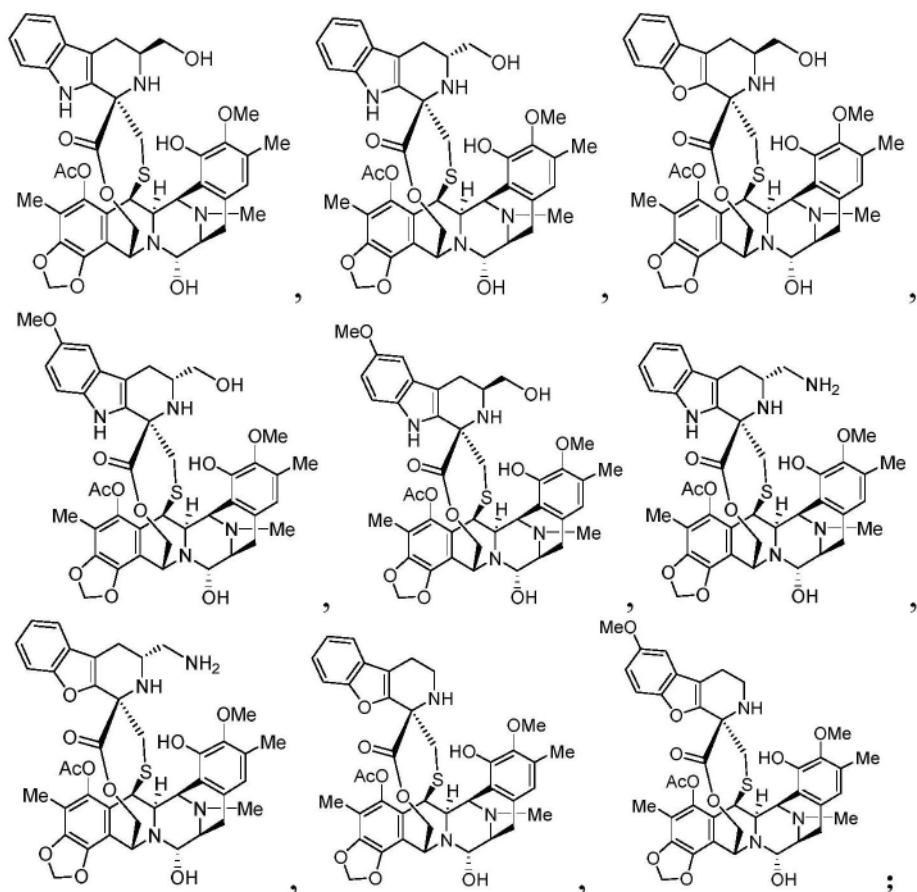
[1918] 49. 根据条目43至48中任一项所述的化合物，其中 R_1 是-OH；及/或其中 R_2 是 $-C(=O)R^a$ 基团，其中 R^a 是经取代的或未经取代的 C_1-C_6 烷基，较佳是乙酰基。

[1919] 50. 根据条目43至49中任一项所述的化合物，其中 R_3 是氢。

[1920] 51. 根据条目43至49中任一项所述的化合物，其中 R_3 是 $-OR^b$ 基团，较佳地，其中 R^b 是经取代的或未经取代的 C_1-C_6 烷基，更佳地其中 R^b 是甲氧基。

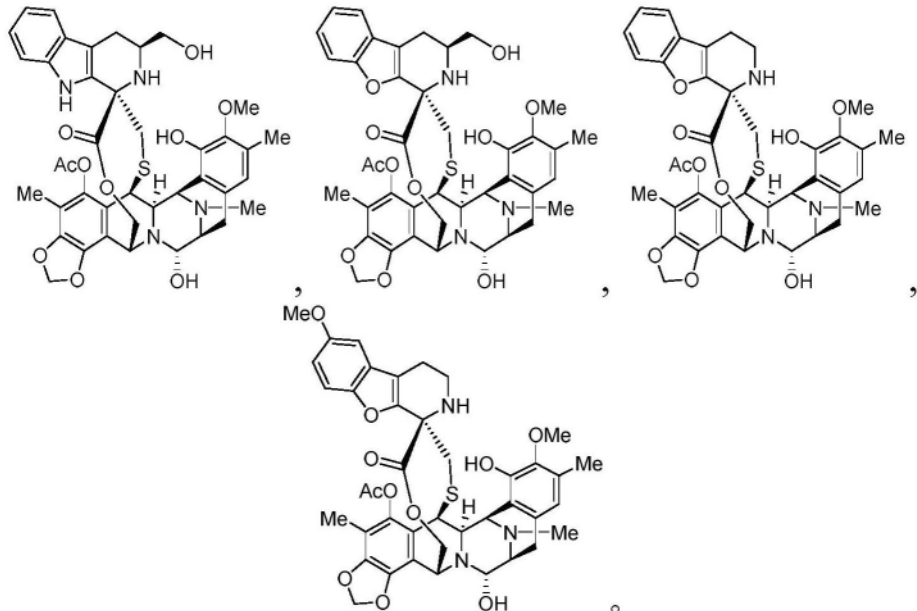
[1921] 52. 根据条目43所述的化合物，具有下式或其药学上可接受的盐或酯：

[1922]



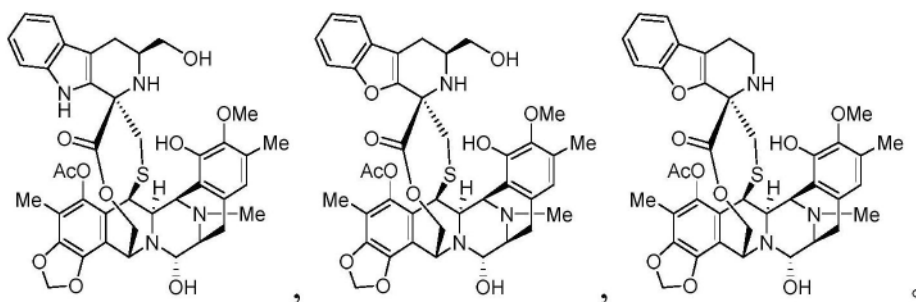
[1923] 较佳地,具有下式或其药学上可接受的盐或酯:

[1924]



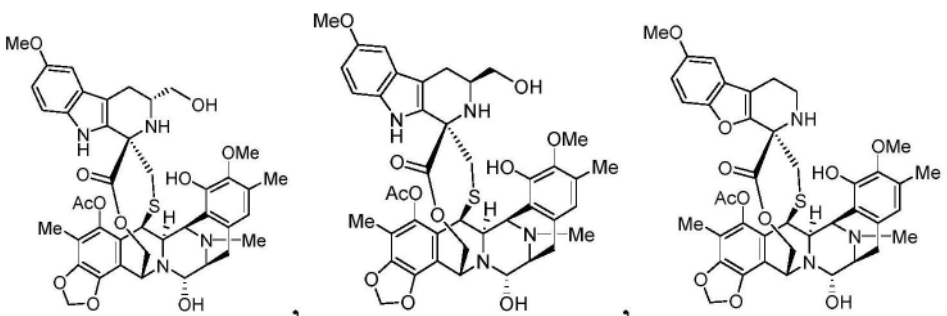
[1925] 53. 根据条目43所述的化合物,具有下式或其药学上可接受的盐或酯:

[1926]



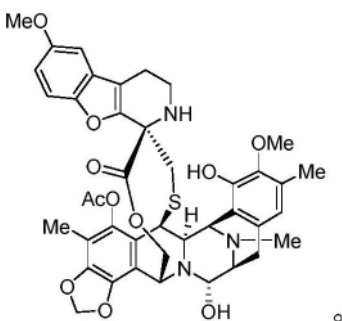
[1927] 54. 根据条目45所述的化合物,具有下式或其药学上可接受的盐或酯:

[1928]



[1929] 较佳地,具有下式或其药学上可接受的盐或酯:

[1930]



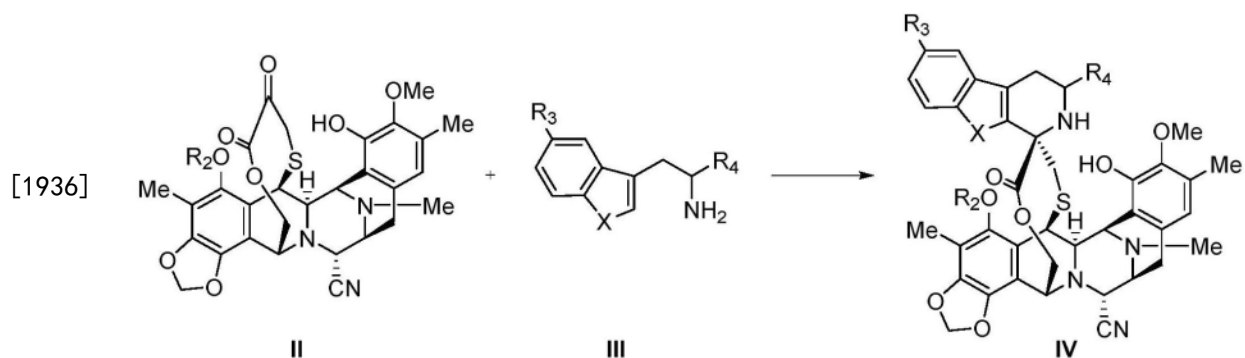
[1931] 55. 一种药物组合物,其包含根据条目43至53中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或酯和药学上可接受的载剂。

[1932] 56. 根据条目43至54中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或酯或根据条目55所述的组合物用作药物;或

[1933] 根据条目43至54中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或酯或根据条目55所述的组合物用于治疗癌症;较佳地,其中所述癌症选自包括非小细胞肺癌和小细胞肺癌的肺癌、结肠癌、乳腺癌、胰腺癌、肉瘤、卵巢癌、前列腺癌和胃癌;甚至更佳地,其中所述癌症选自包括非小细胞肺癌和小细胞肺癌的肺癌、乳腺癌、胰腺癌和结直肠癌。

[1934] 57. 一种用于获得如条目43定义的式I化合物或其药学上可接受的盐或酯的步骤:

[1935] 包括使式II化合物与式III化合物反应得到式IV化合物:



[1937] 其中：

[1938] X是-NH-或-O-；

[1939] R_2 是-C(=O) R^a 基团；

[1940] R_3 是氢或-OR^b基团；

[1941] R_4 选自氢、-CH₂OH、-CH₂OC(=O) R^c 和-CH₂NHProt^{NH}；

[1942] R^a 选自氢、经取代或未经取代的C₁-C₁₂烷基、经取代或未经取代的C₂-C₁₂烯基以及经取代或未经取代的C₂-C₁₂炔基；

[1943] R^b 选自经取代或未经取代的C₁-C₁₂烷基、经取代或未经取代的C₂-C₁₂烯基以及经取代或未经取代的C₂-C₁₂炔基；

[1944] R^c 选自经取代或未经取代的C₁-C₁₂烷基、经取代或未经取代的C₂-C₁₂烯基以及经取代或未经取代的C₂-C₁₂炔基；及

[1945] Prot^{NH}是胺基保护基；

[1946] 条件是当 R_4 是氢时，则X是-O-；

[1947] 该步骤视需要地包括用羟基取代式IV化合物中的氰基，以得到式I、IA或IB化合物的进一步的步骤，其中 R_1 为OH。

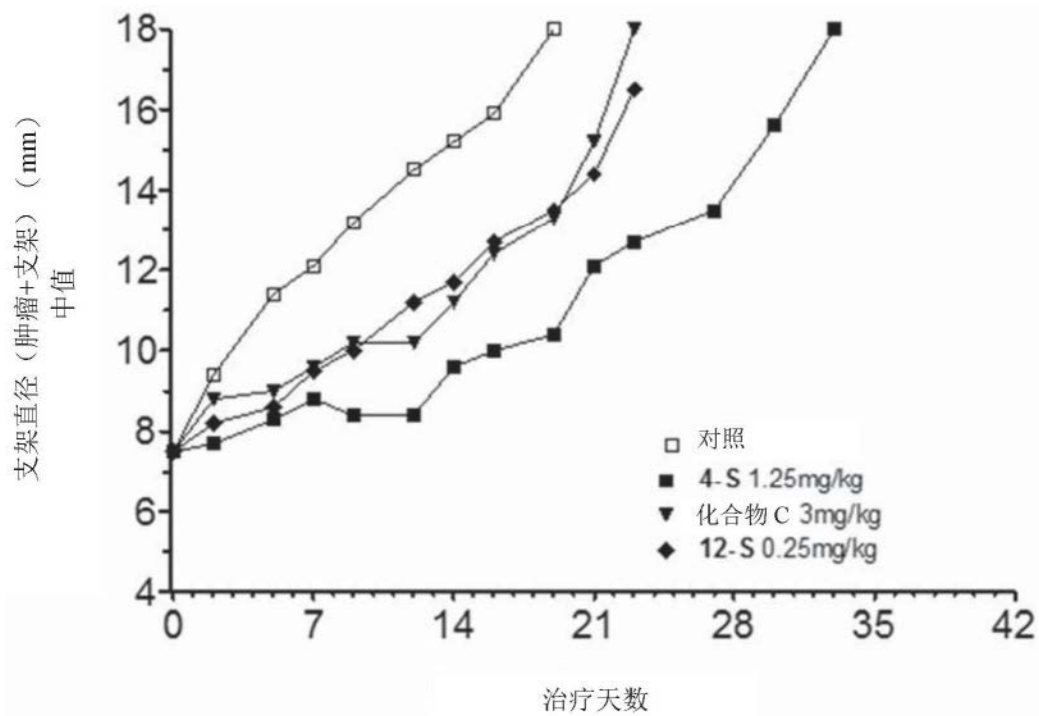


图1

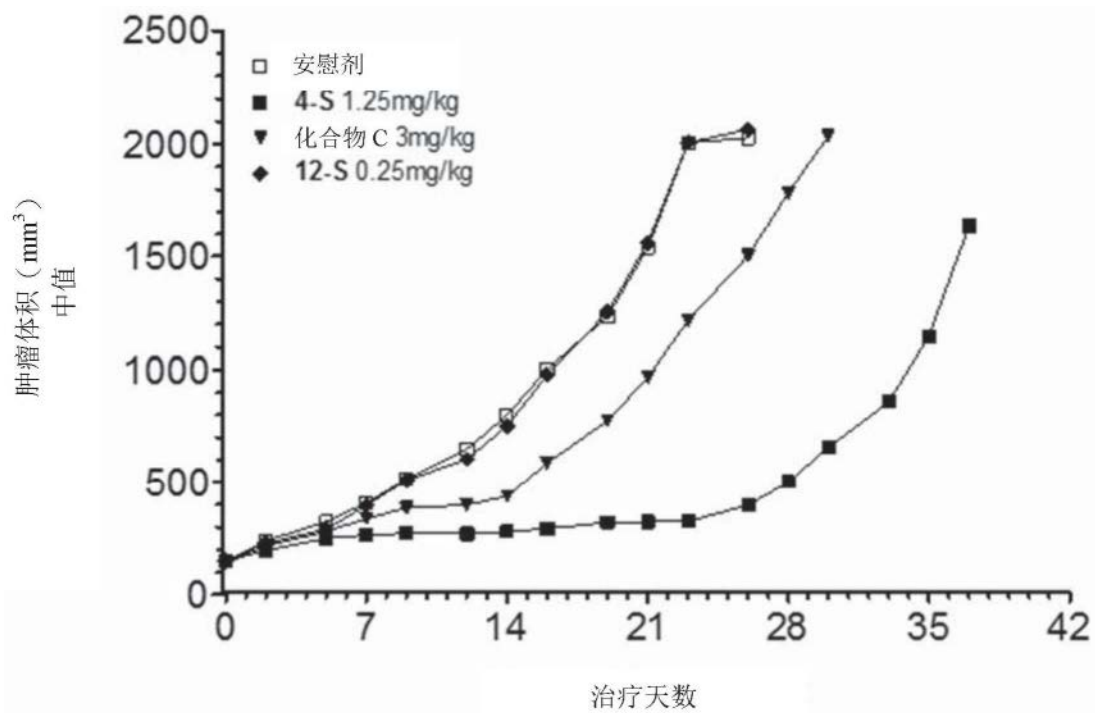


图2

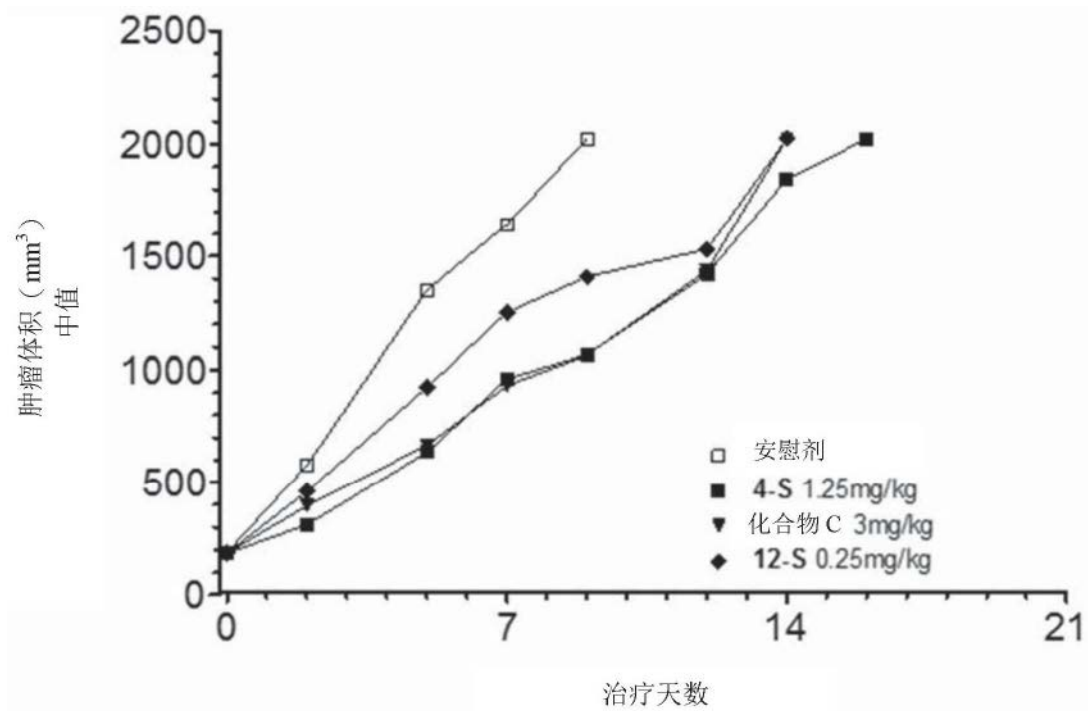


图3

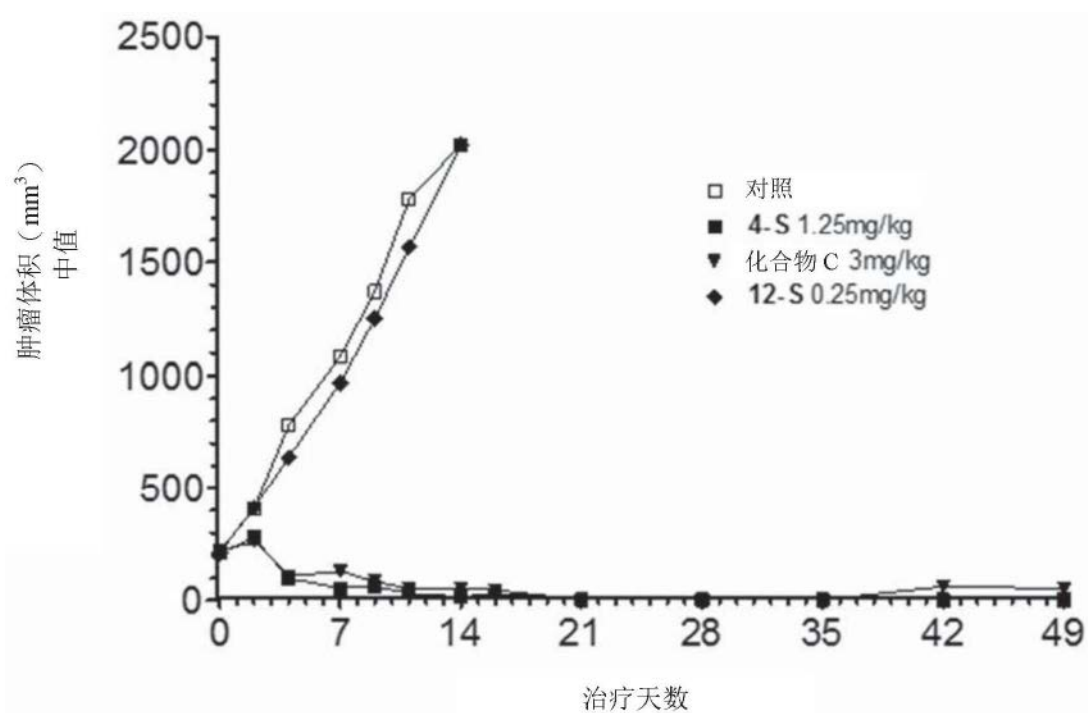


图4

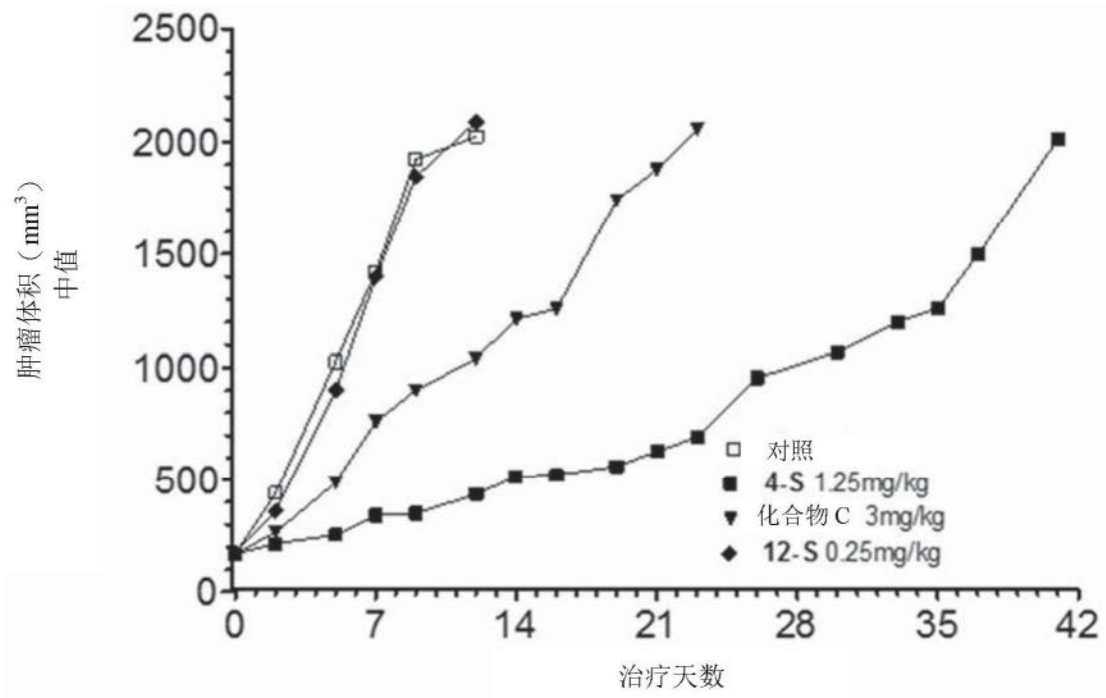


图5

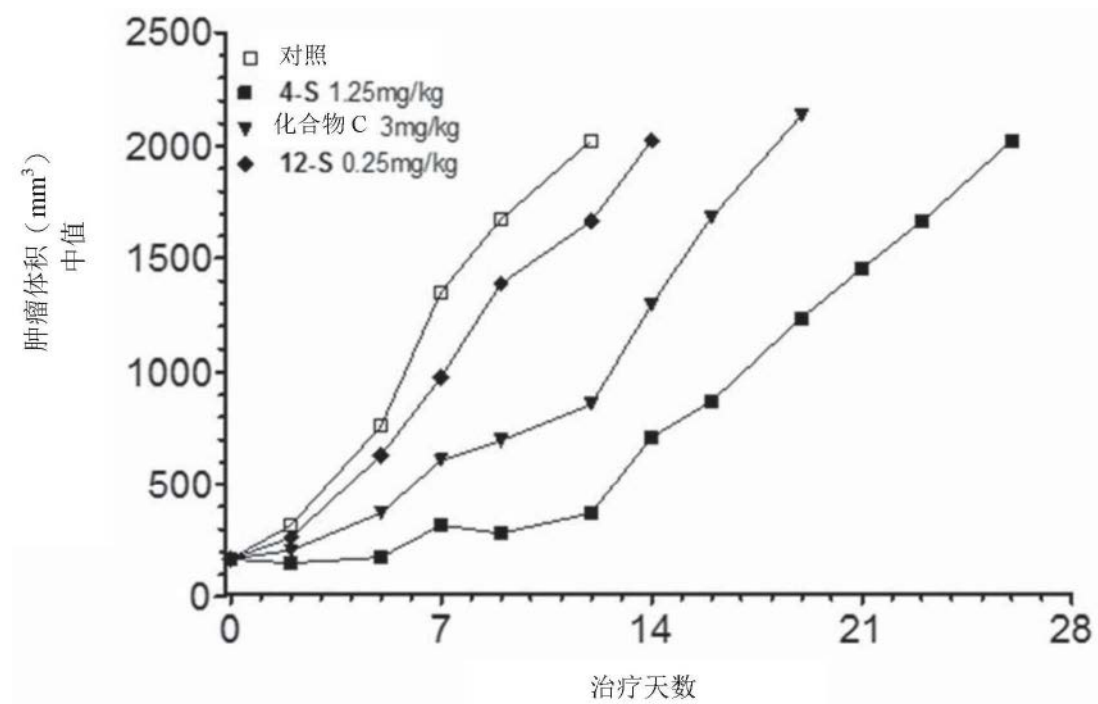


图6

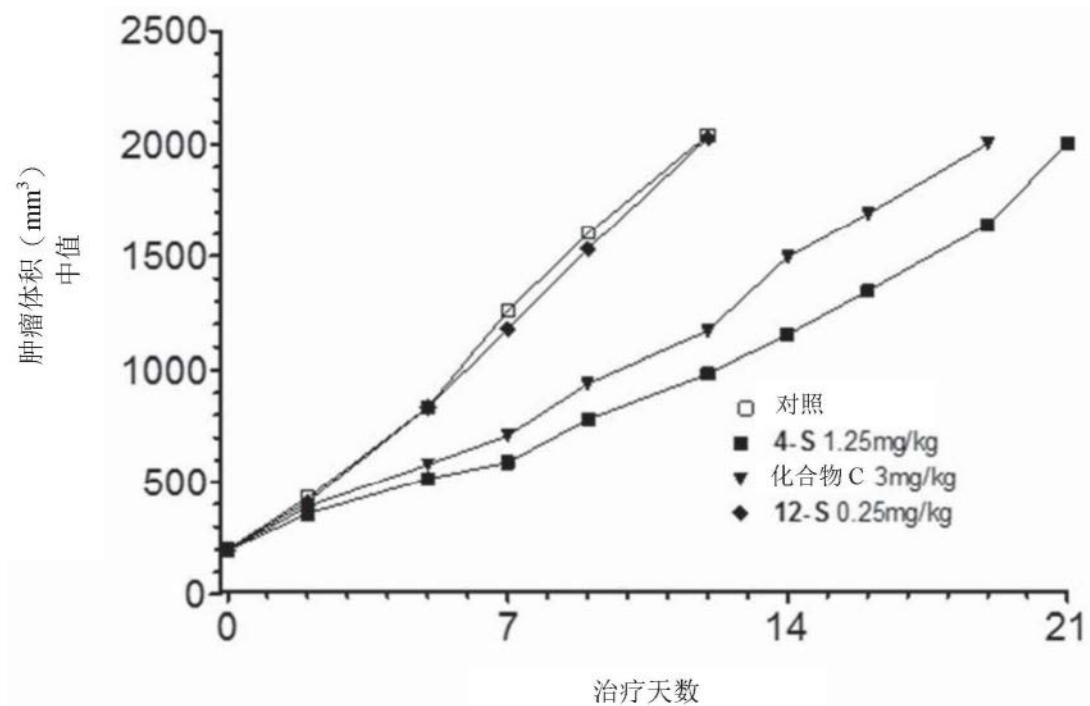


图7

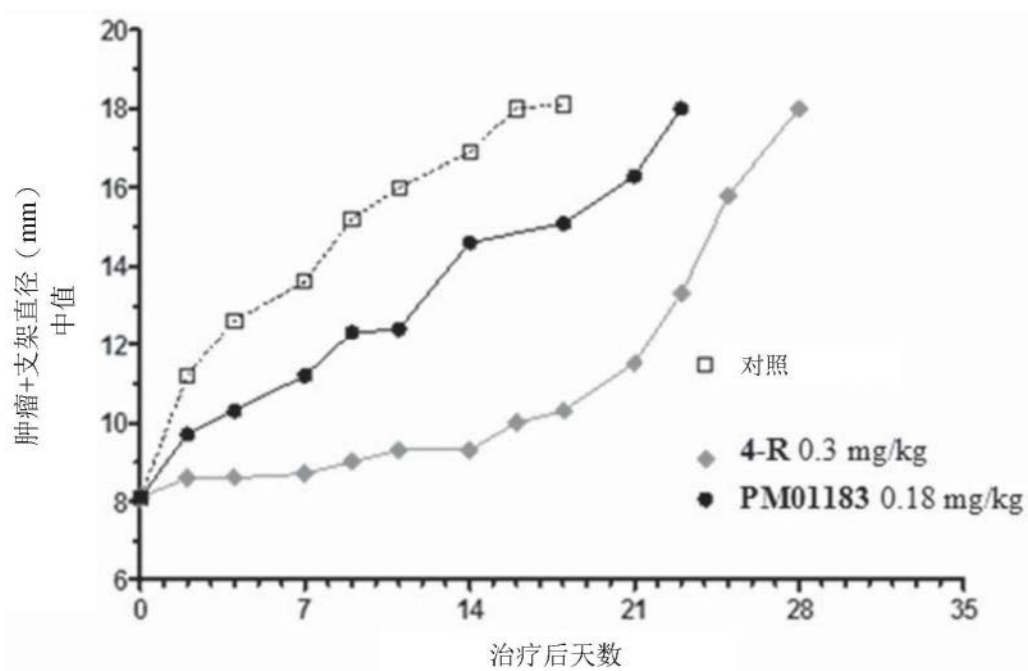


图8

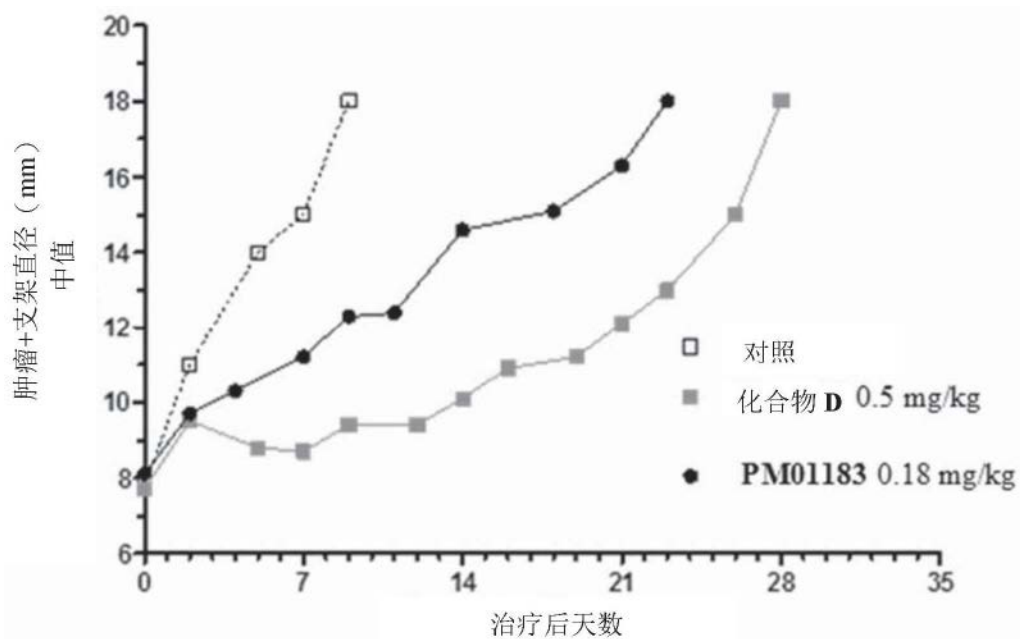


图9

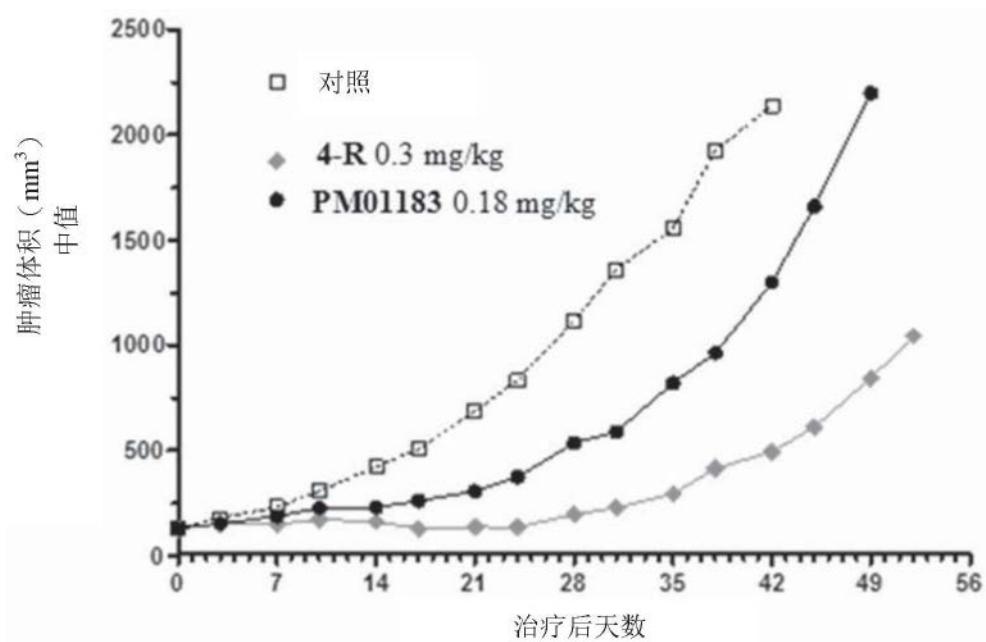


图10

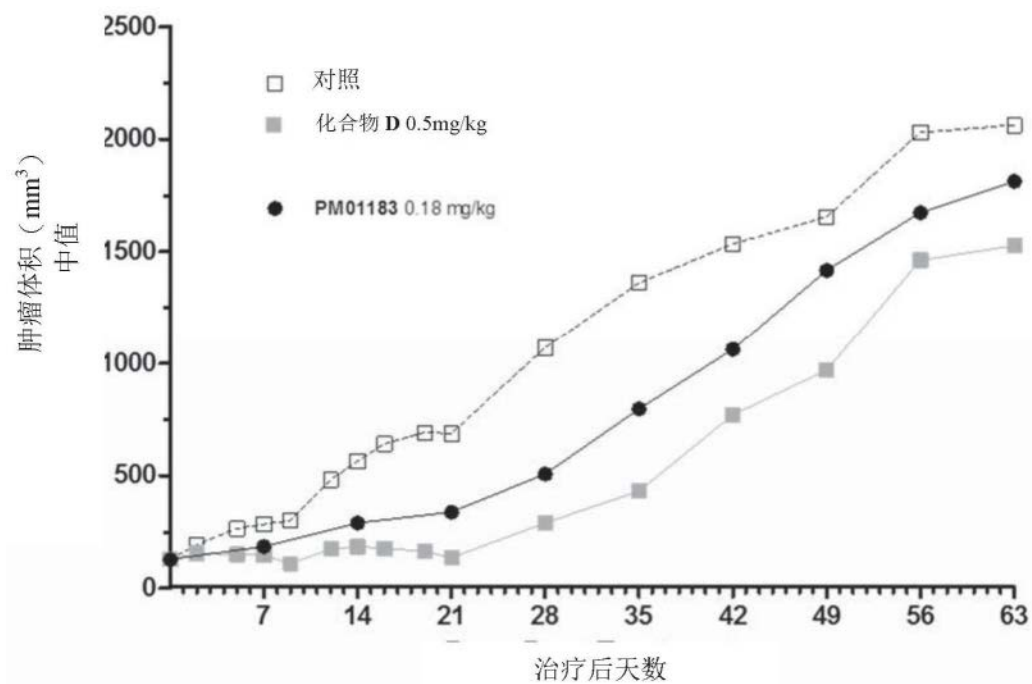


图11

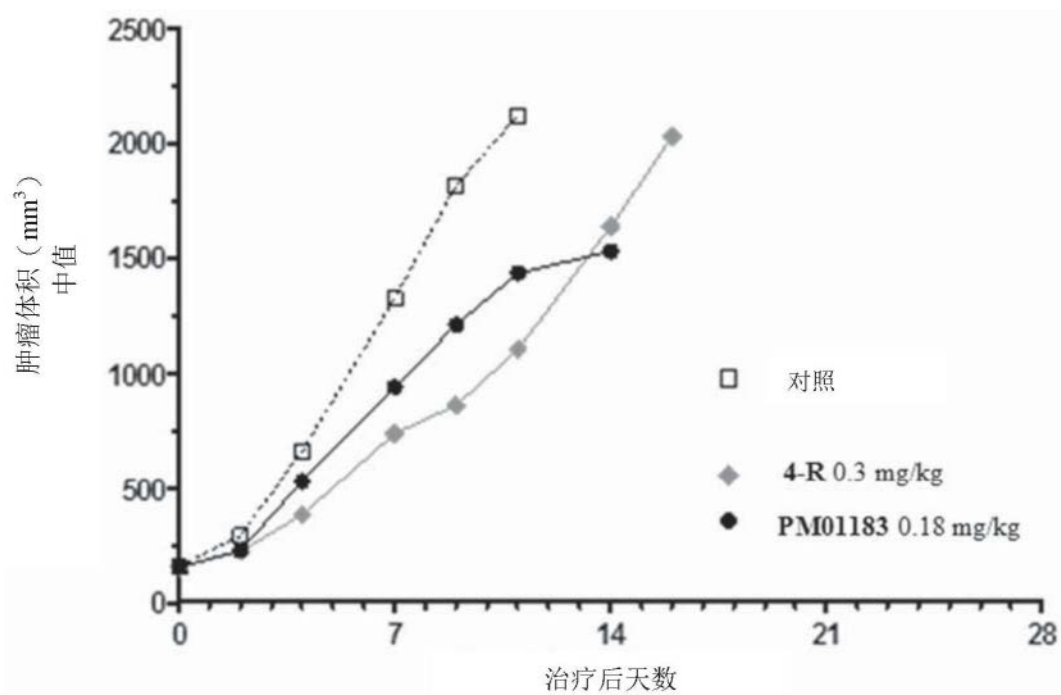


图12

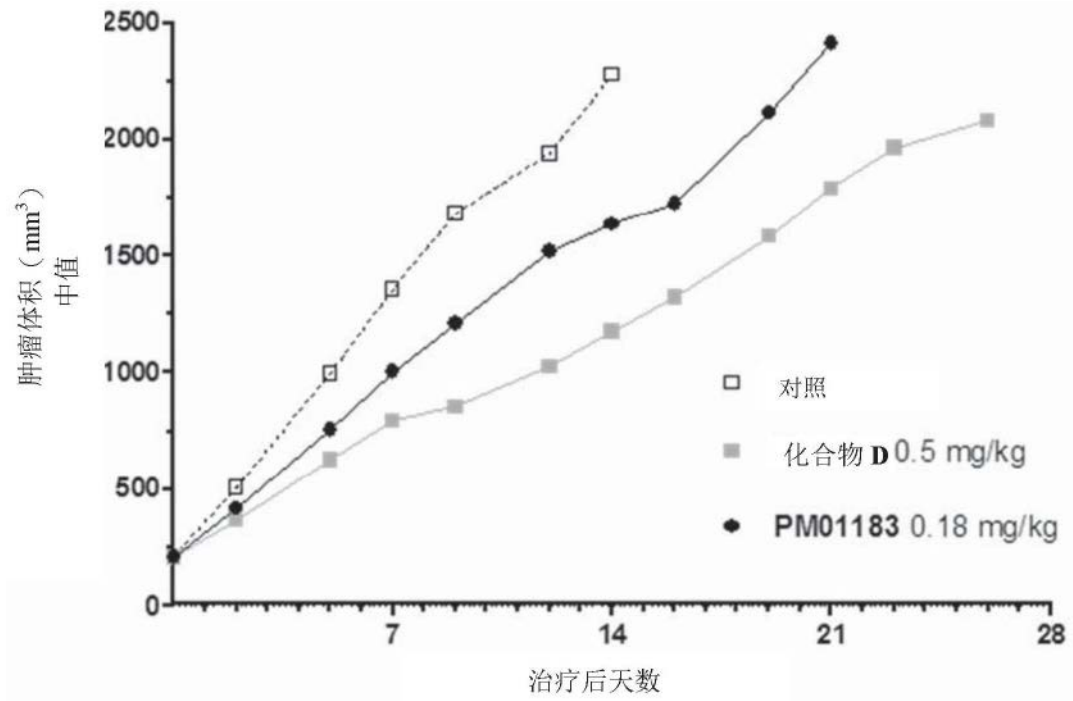


图13

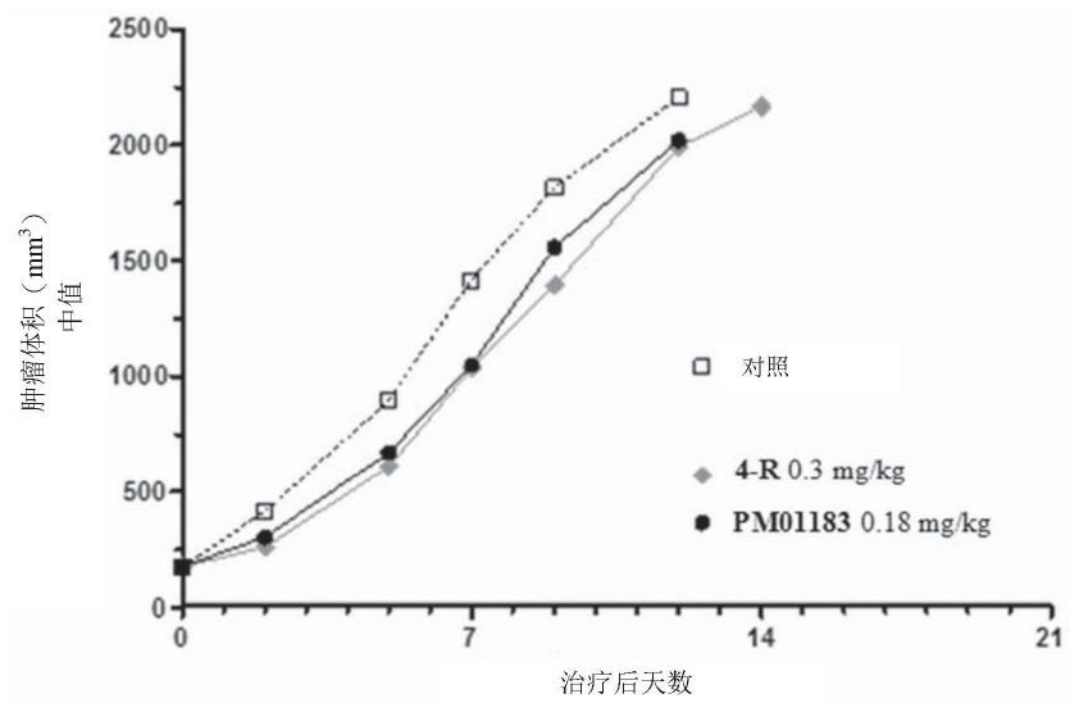


图14

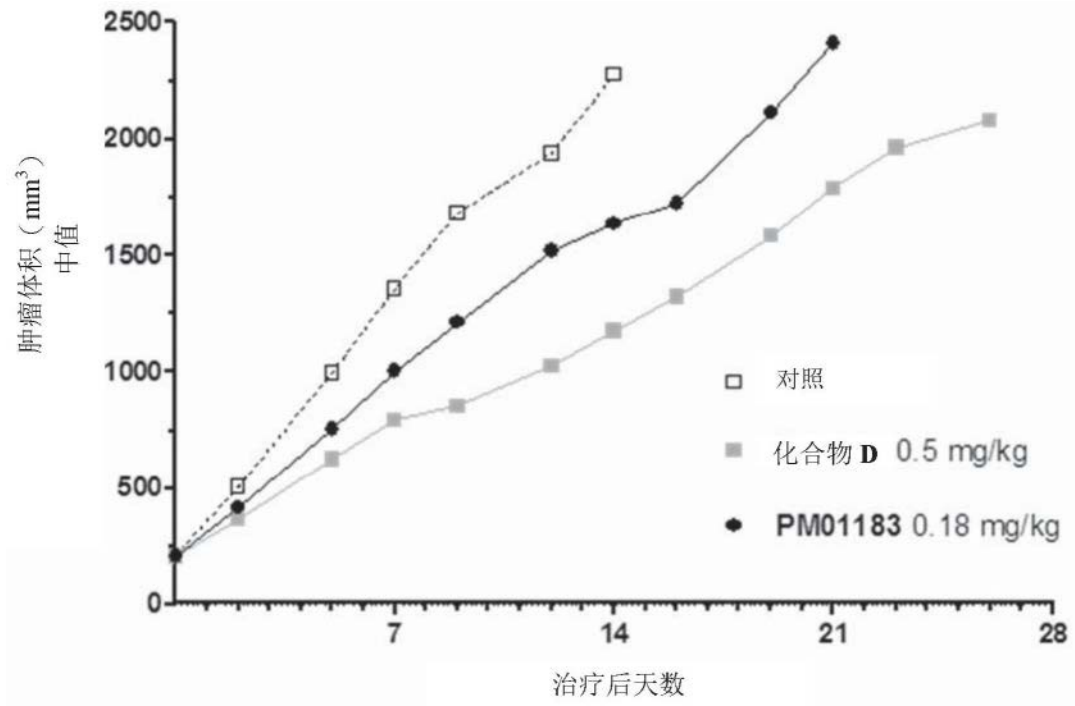


图15

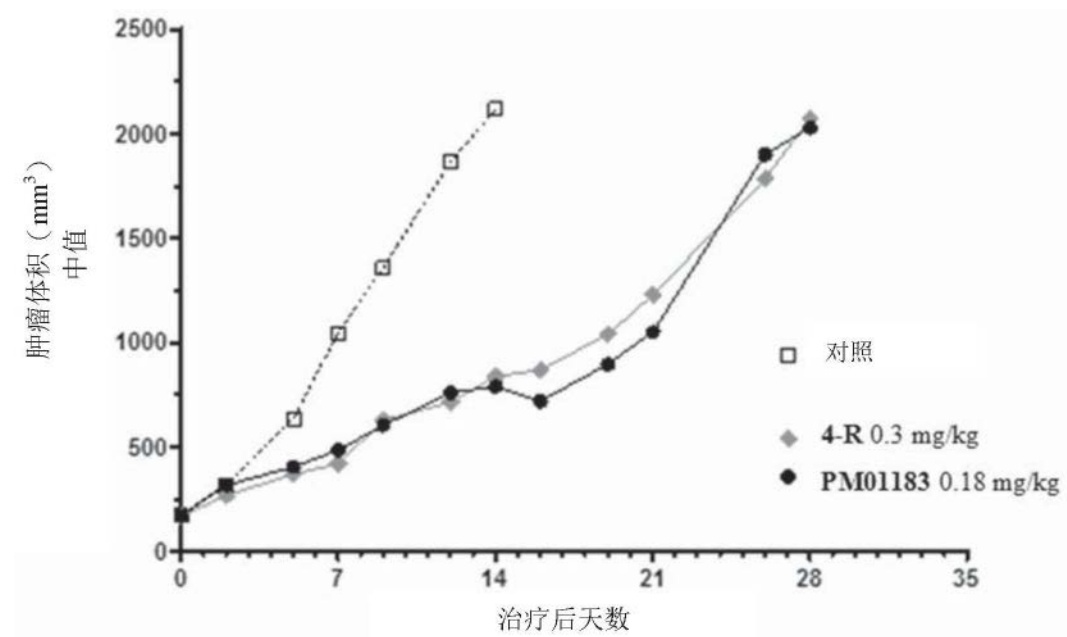


图16

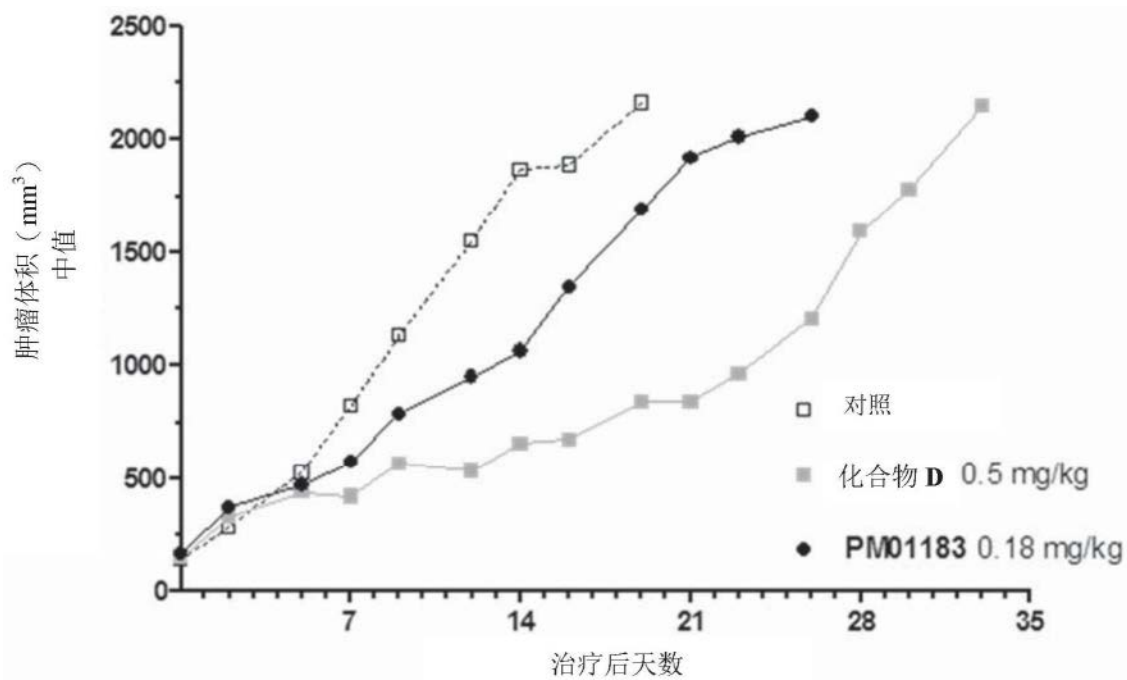


图17

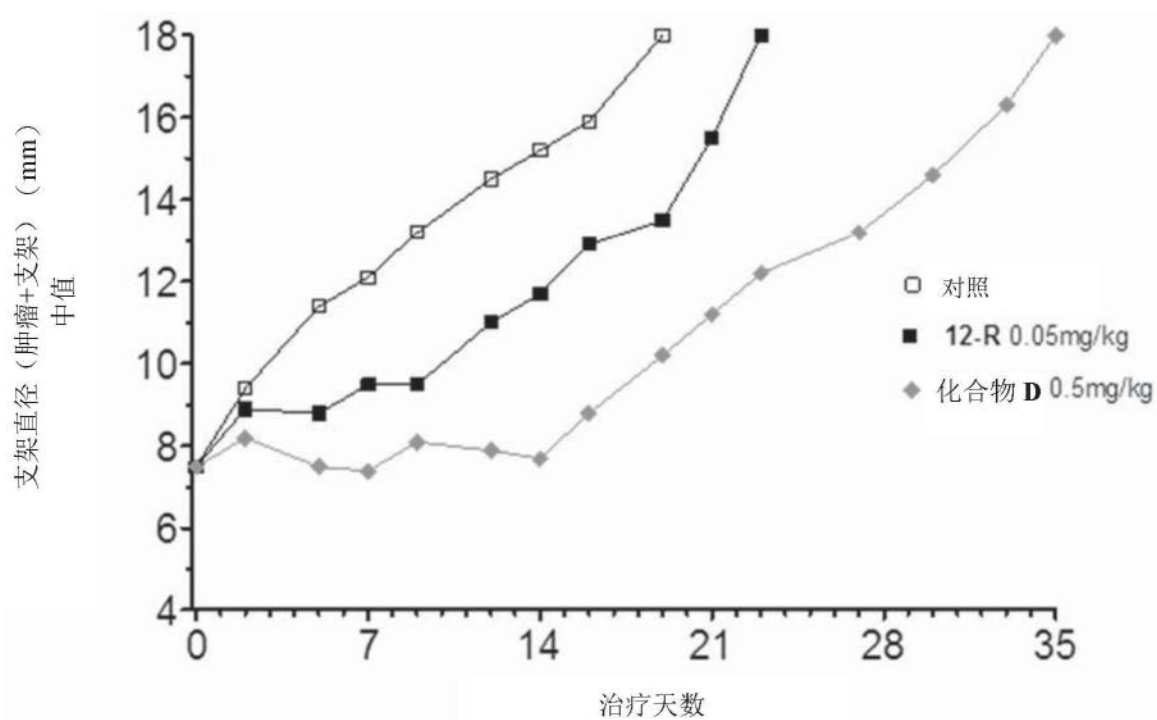


图18

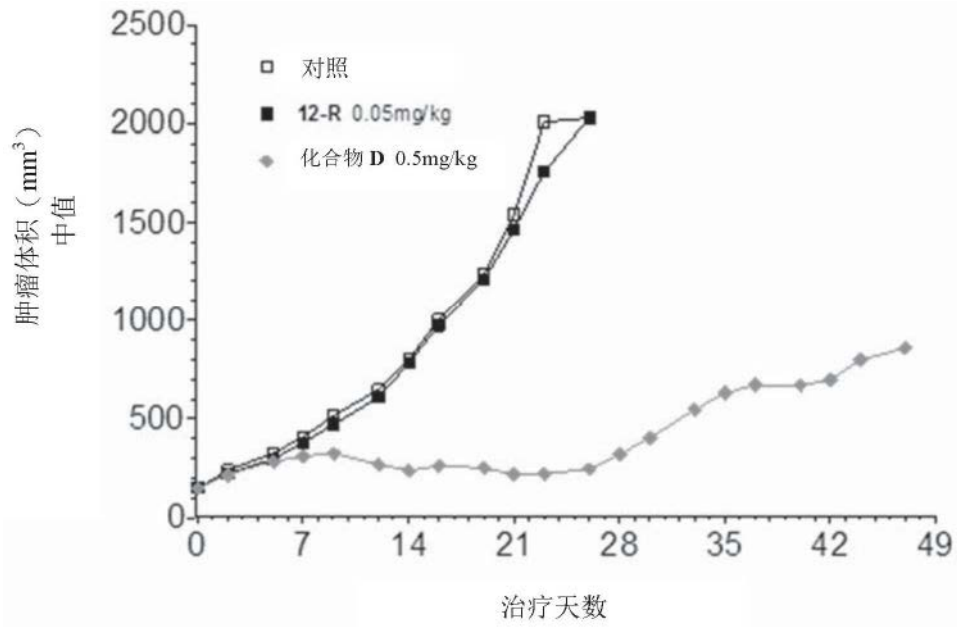


图19

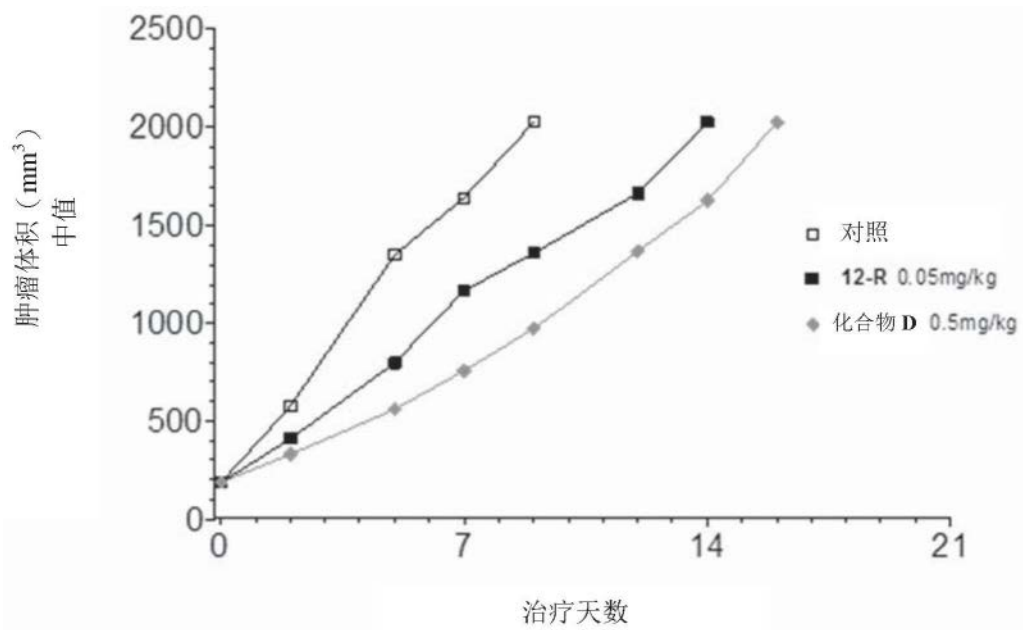


图20

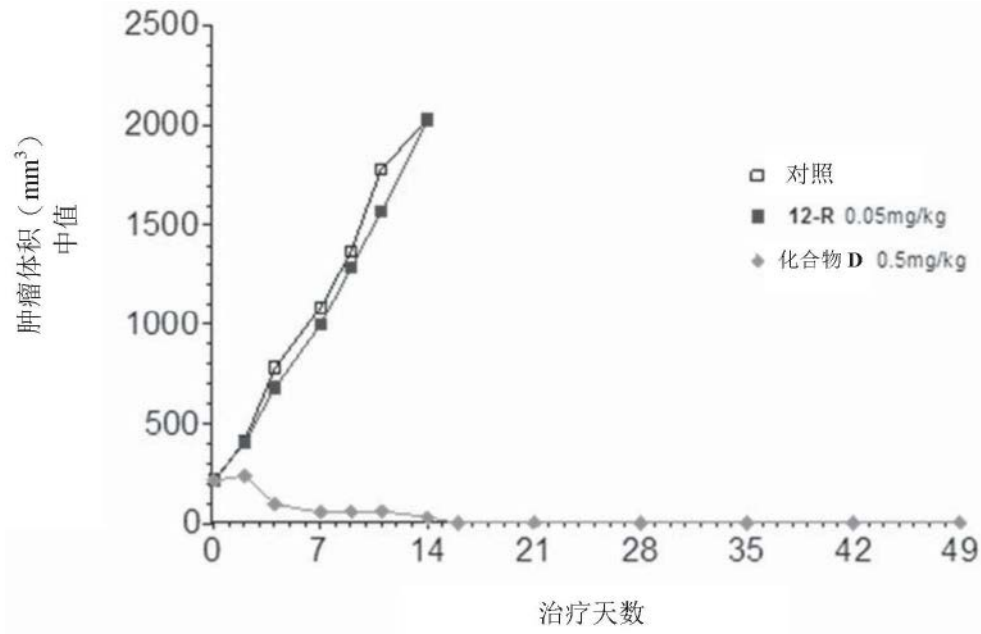


图21

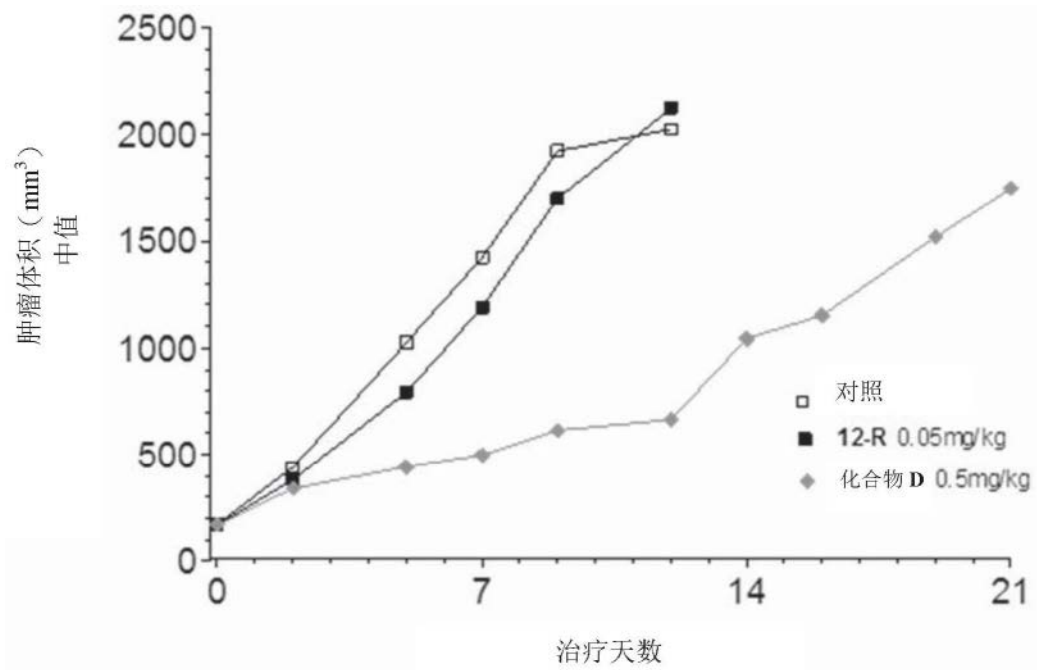


图22

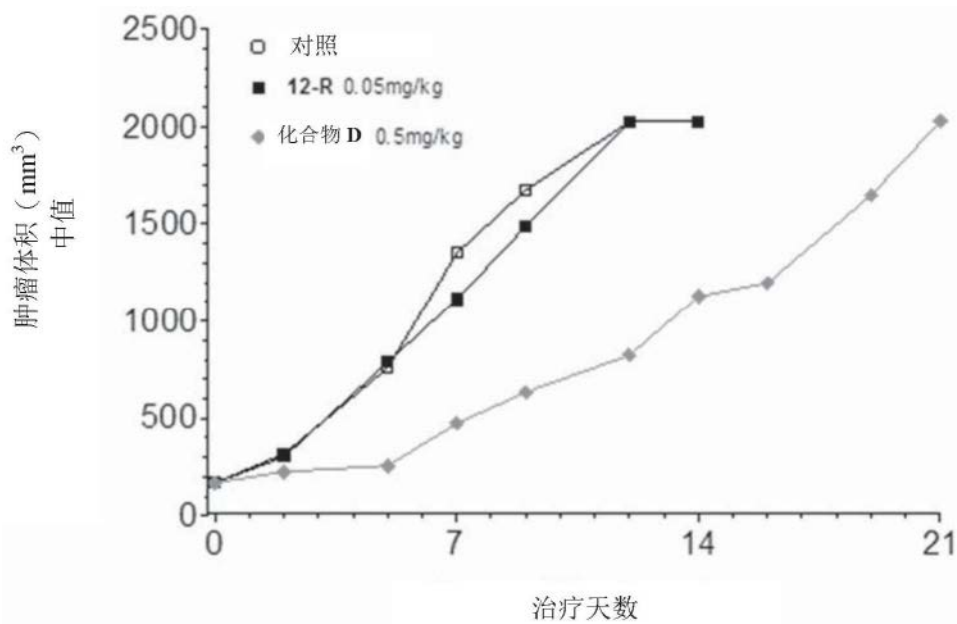


图23

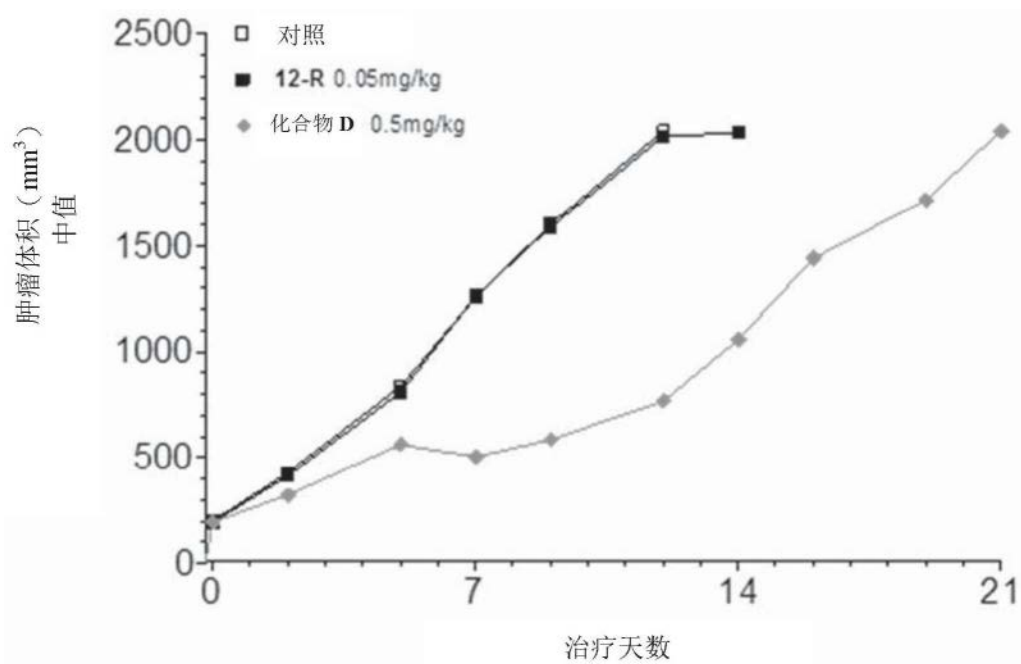


图24

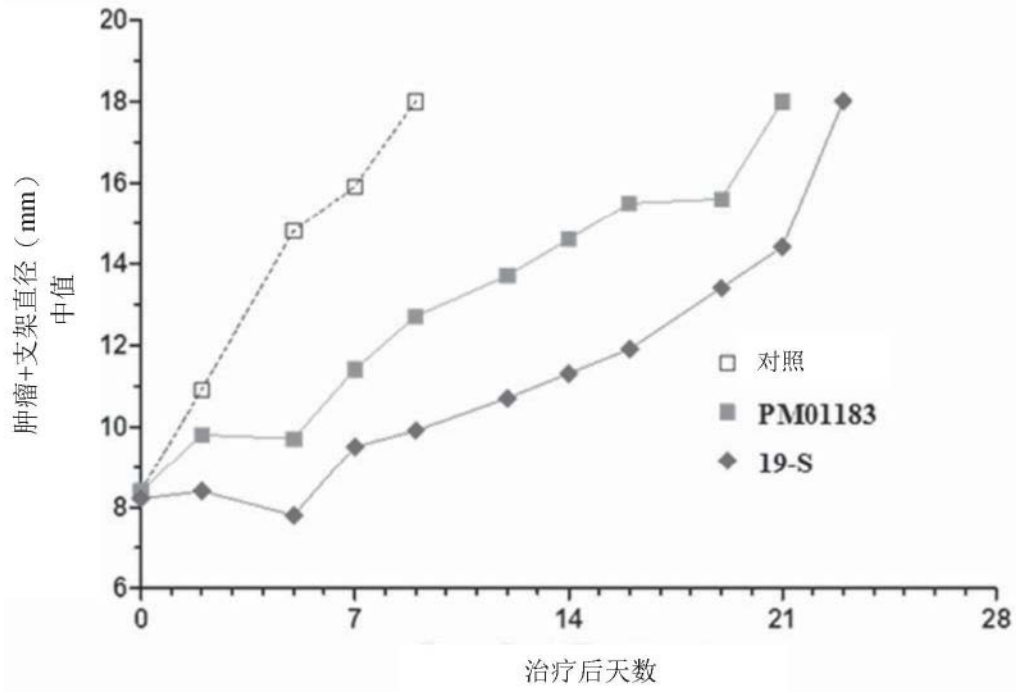


图25

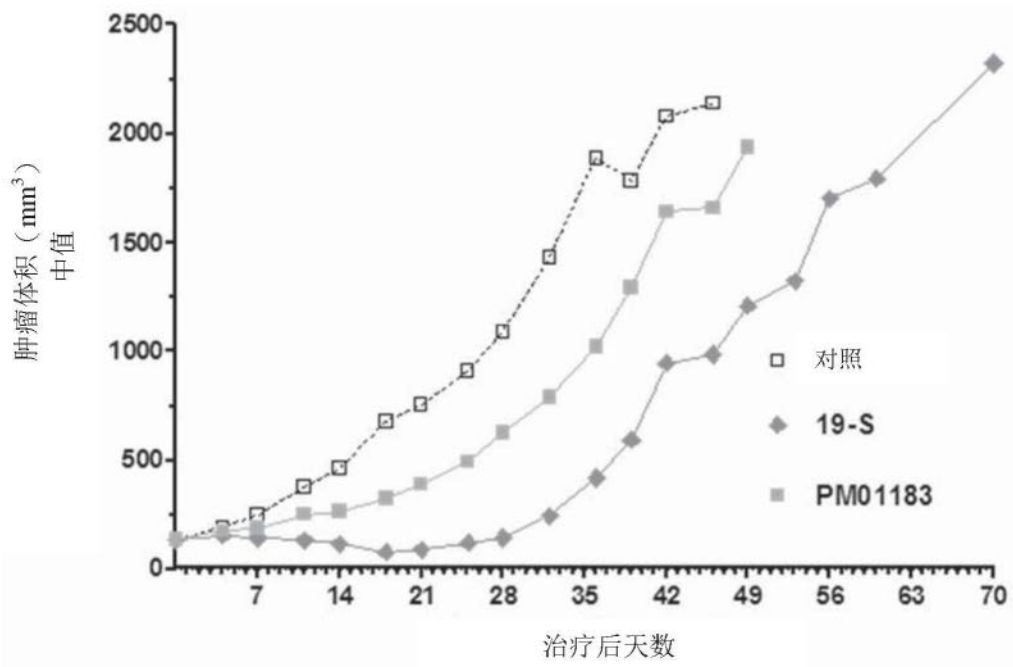


图26

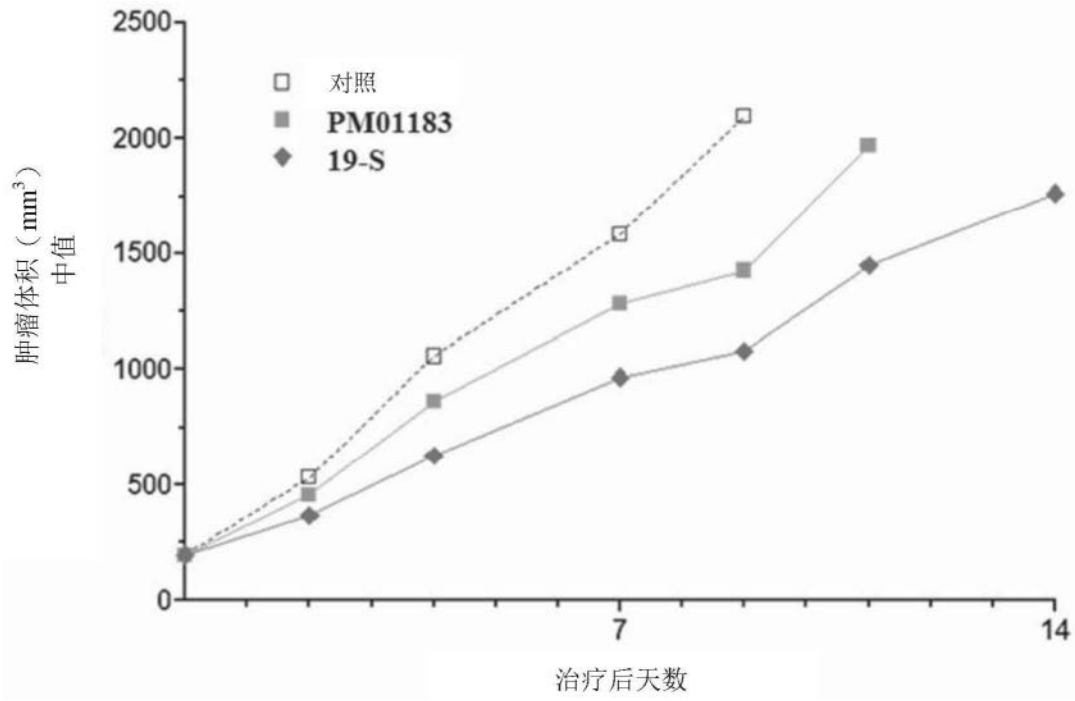


图27

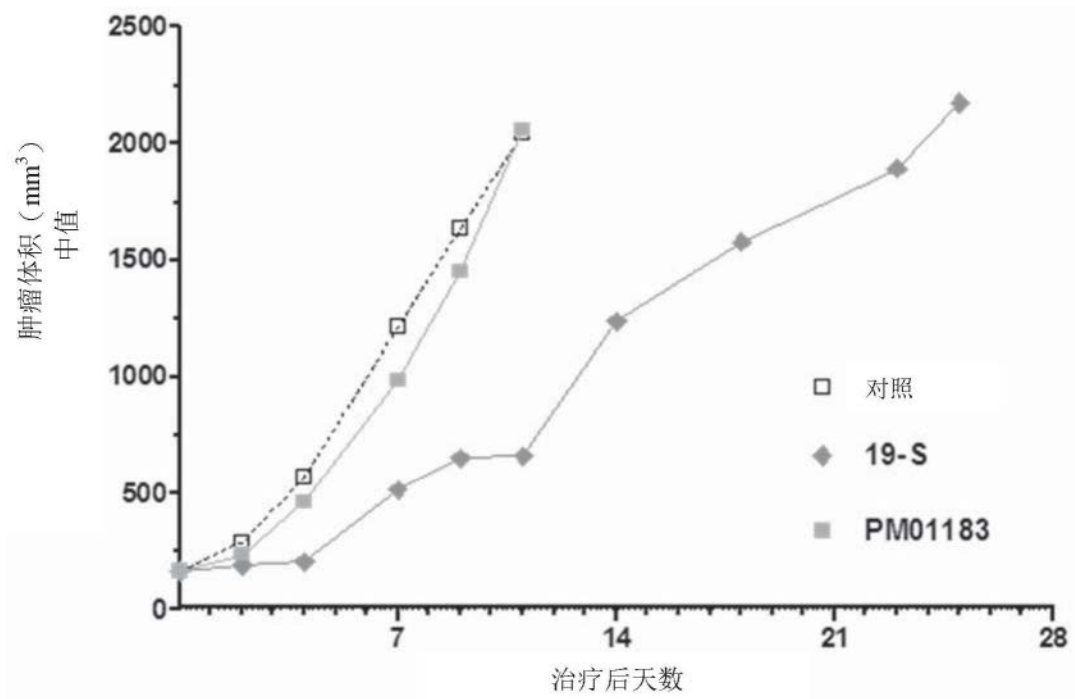


图28

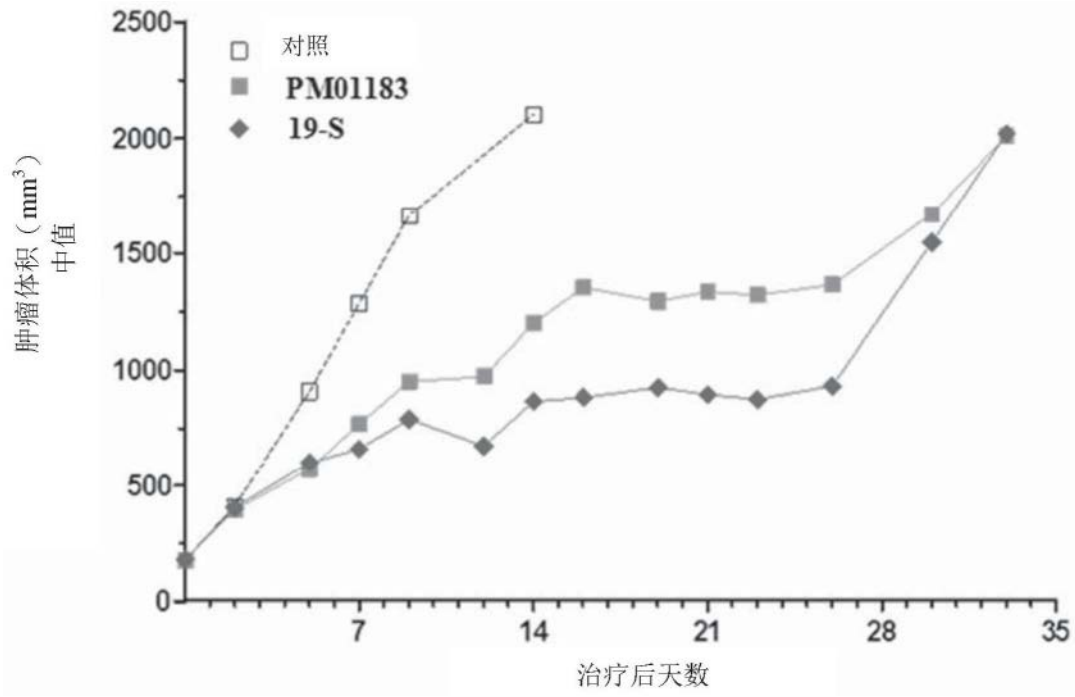


图29

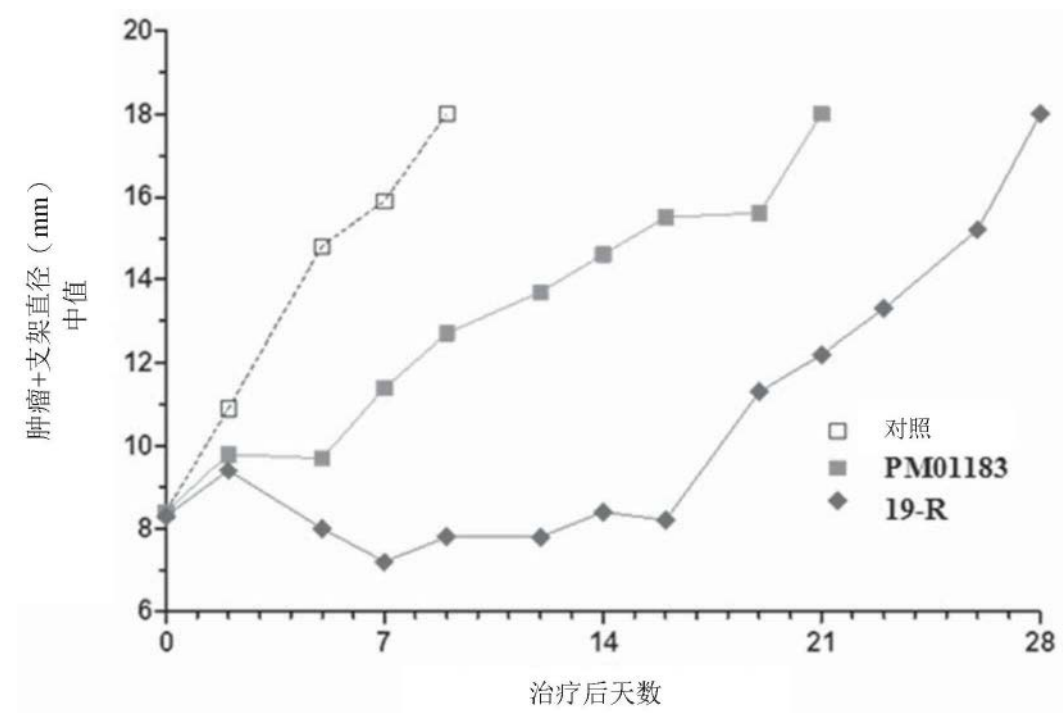


图30

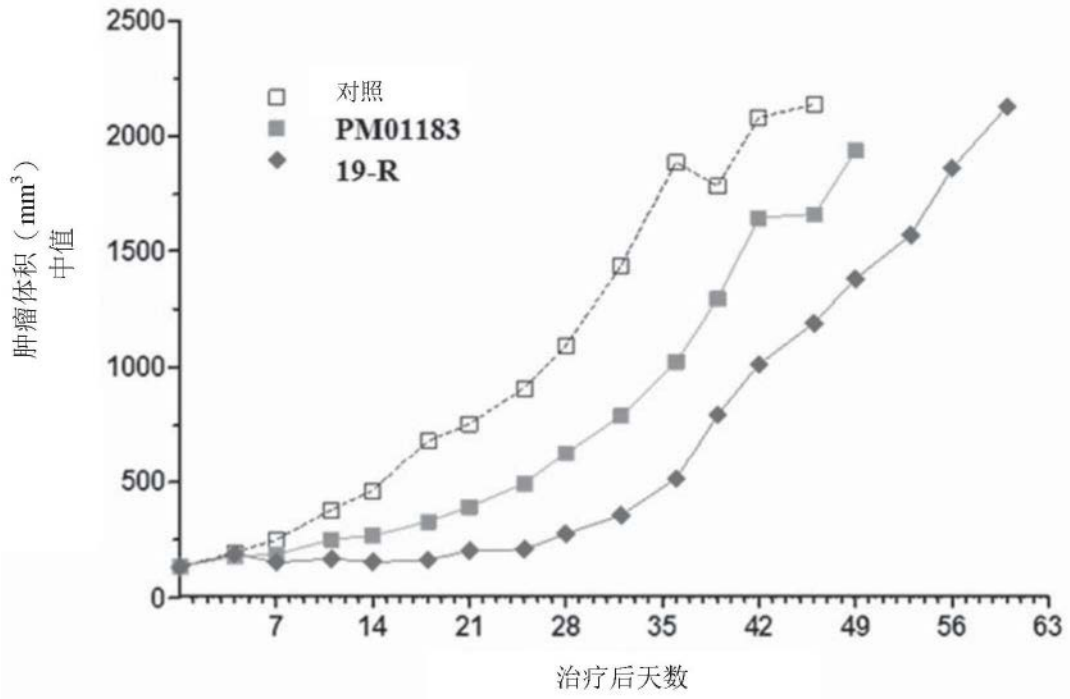


图31

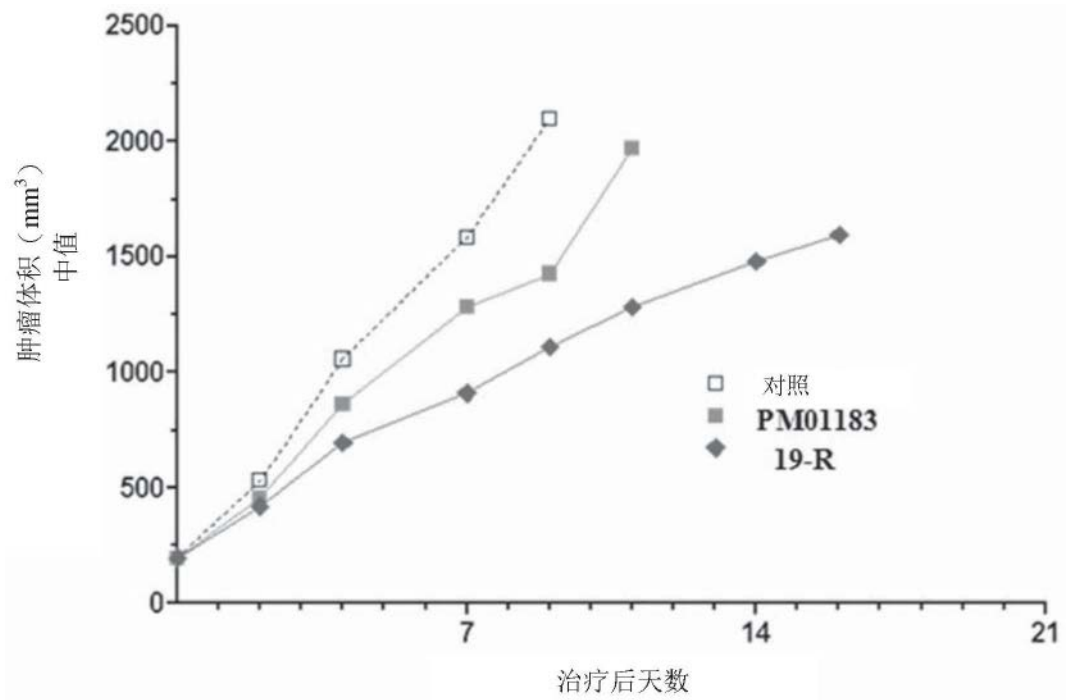


图32

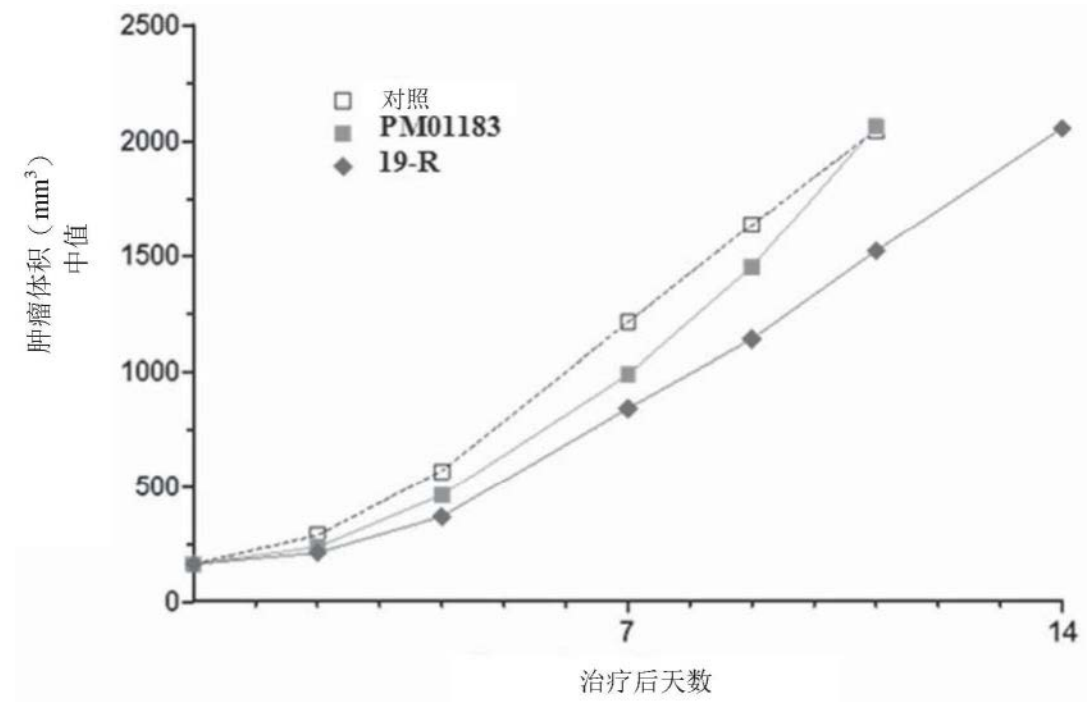


图33

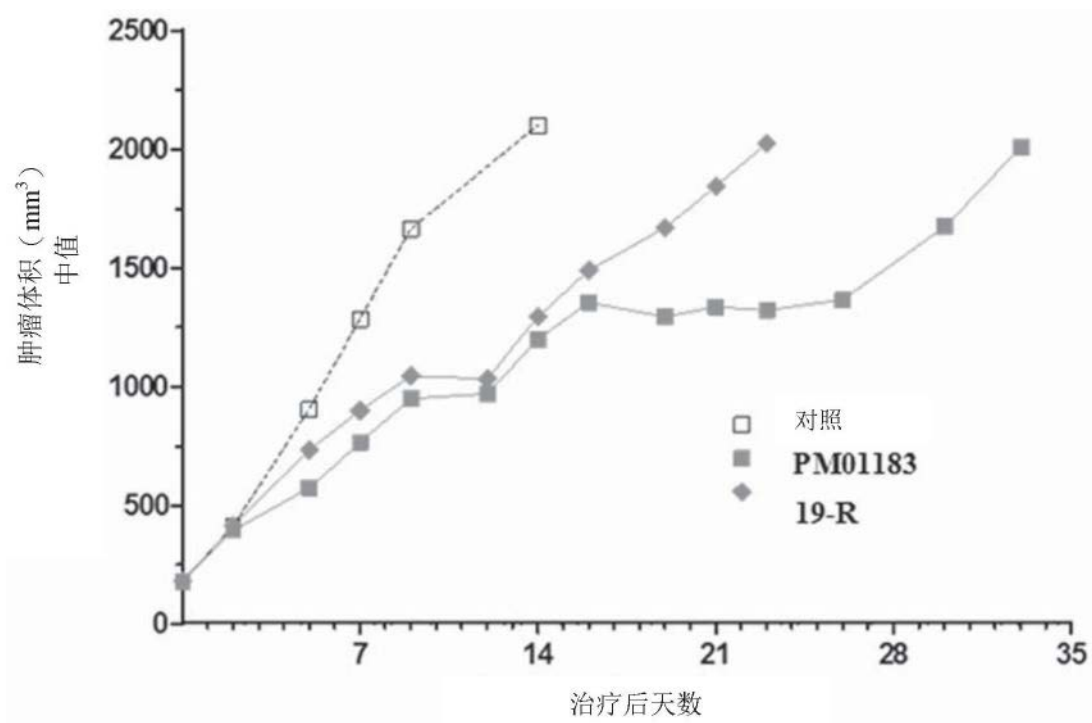


图34

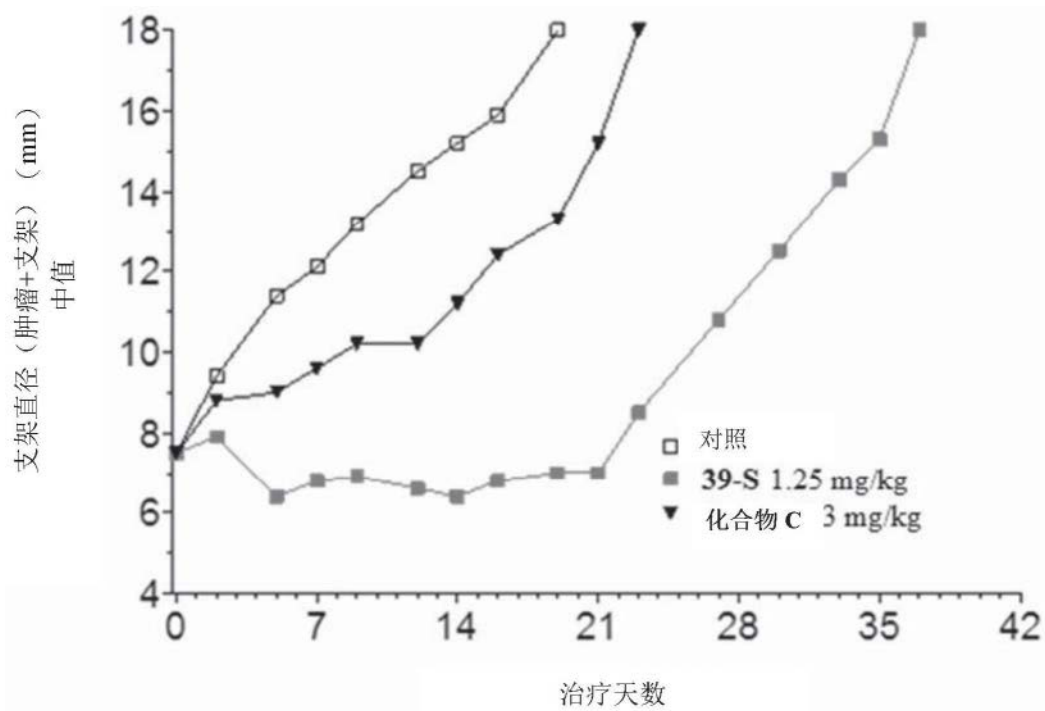


图35

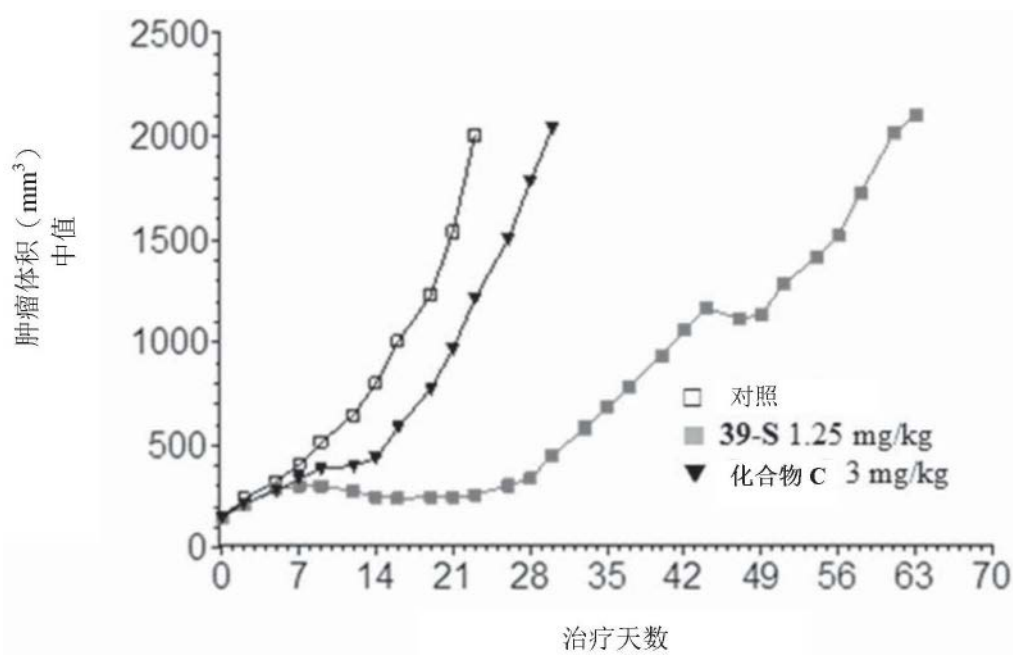


图36

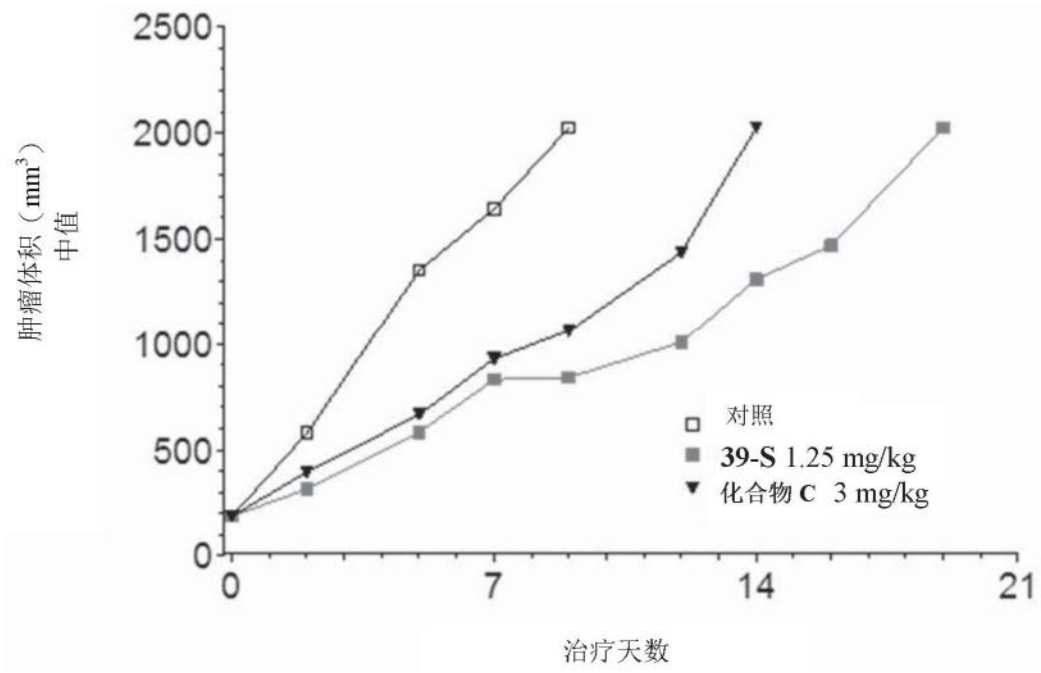


图37

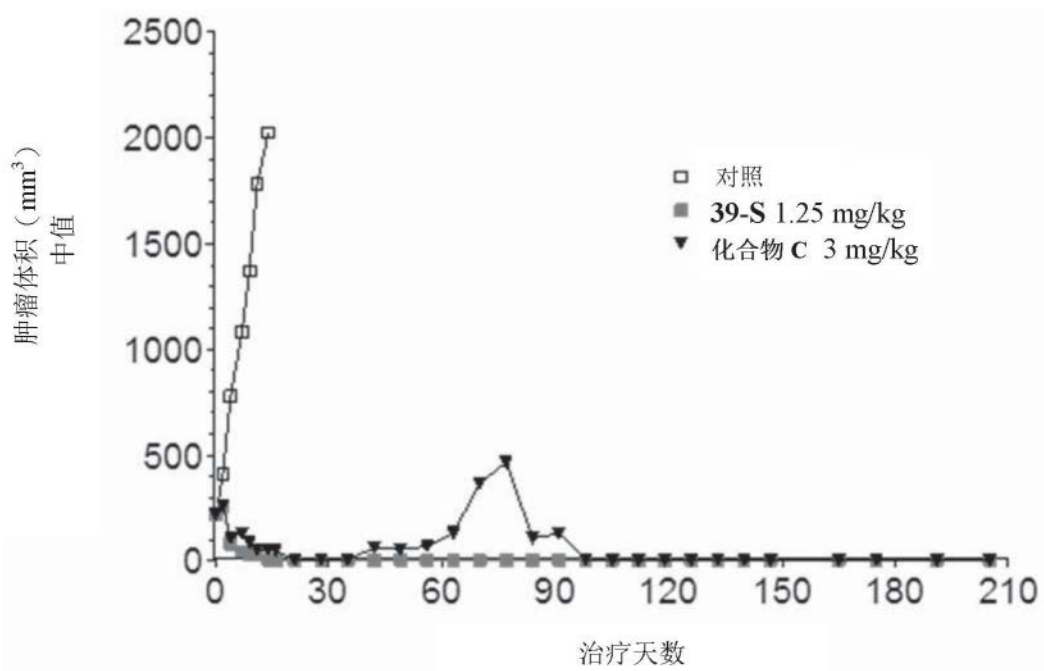


图38

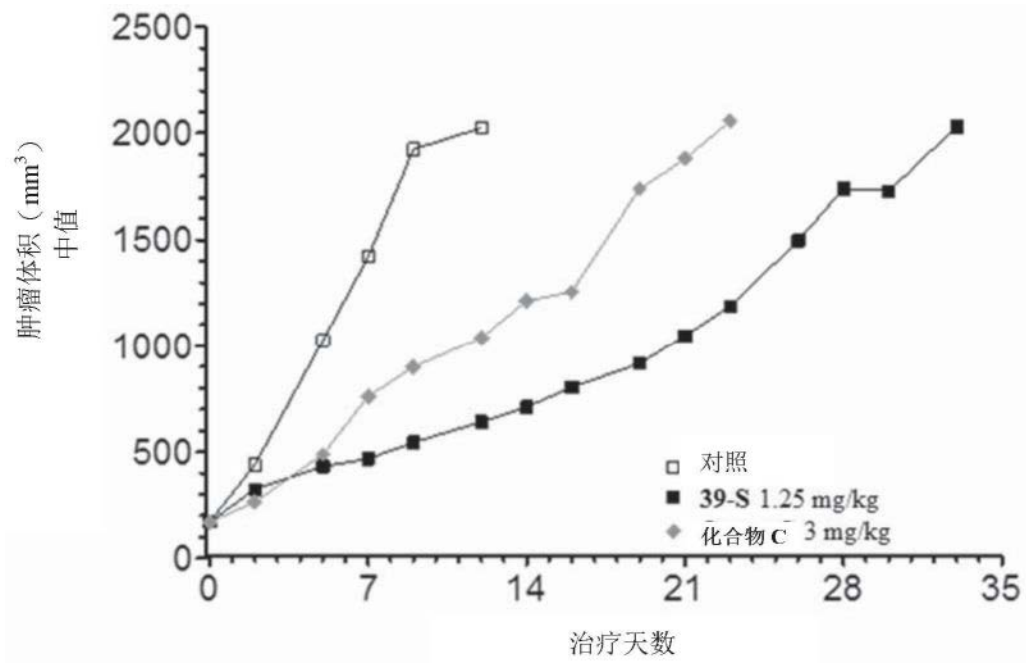


图39

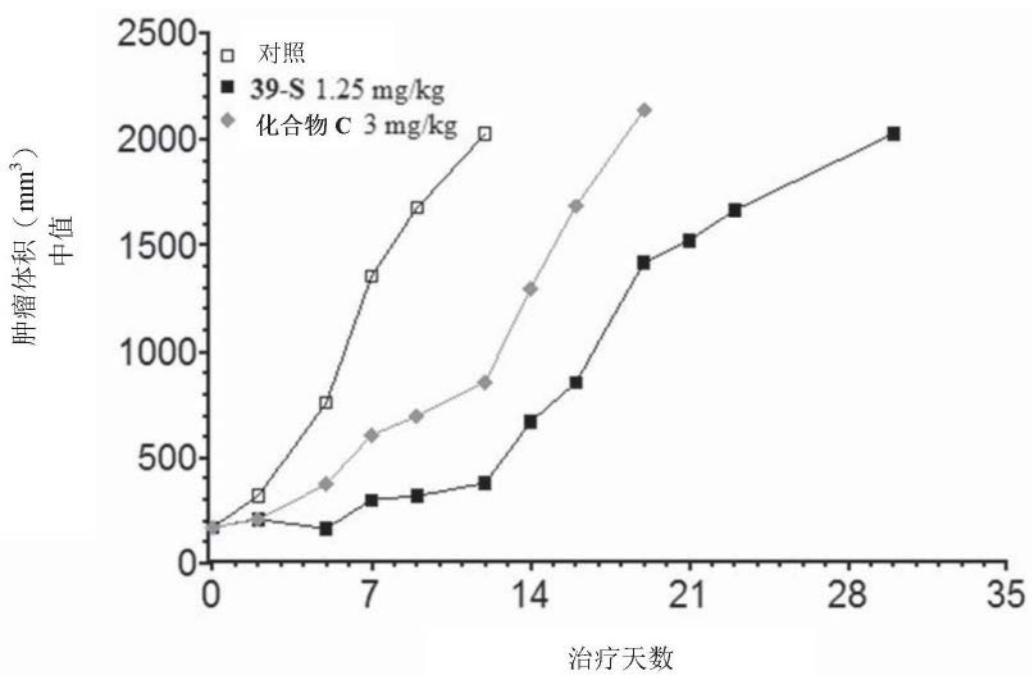


图40

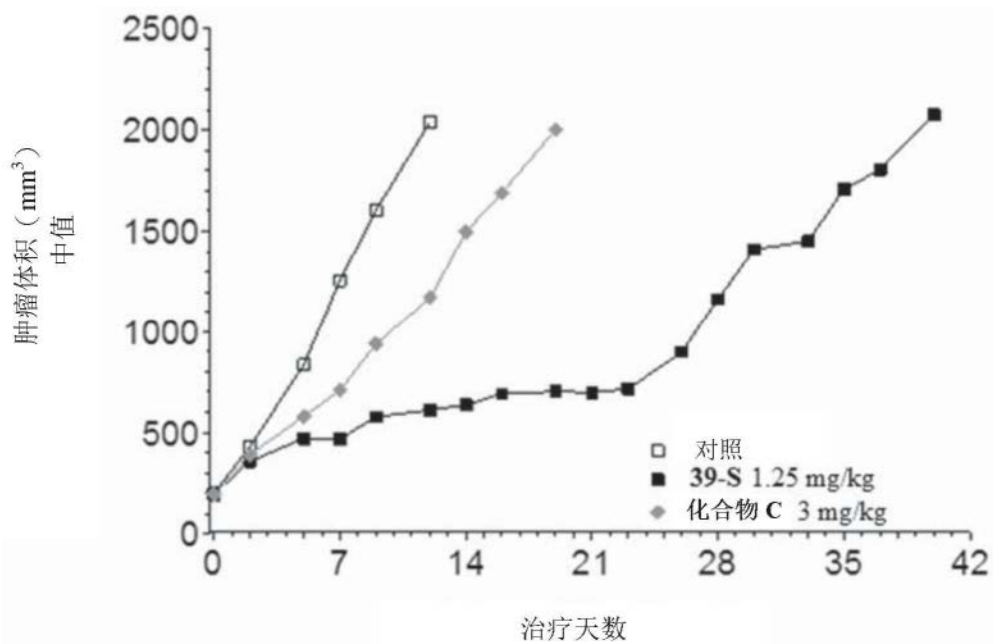


图41

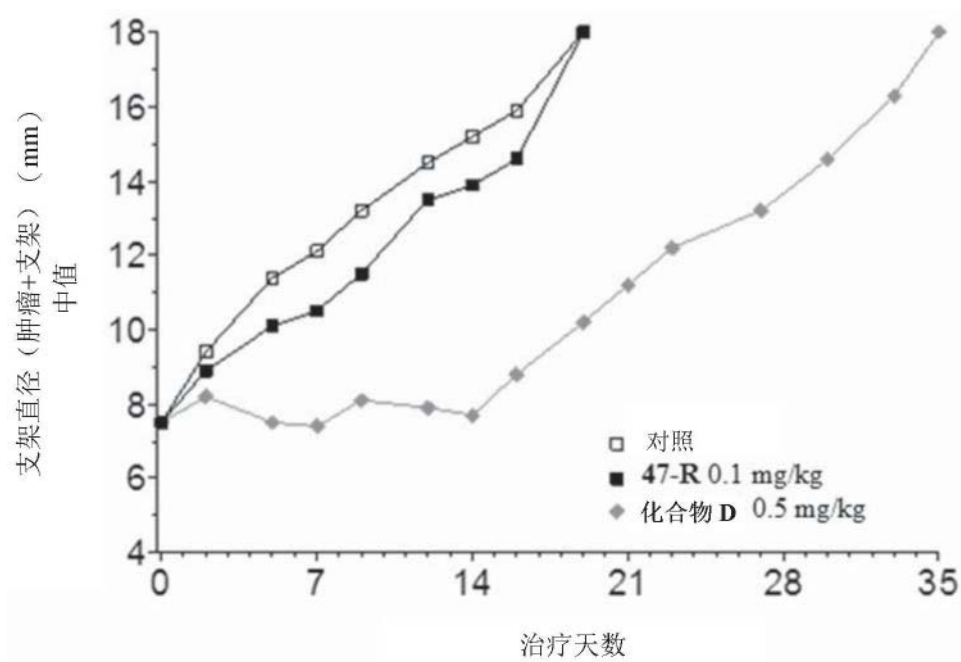


图42

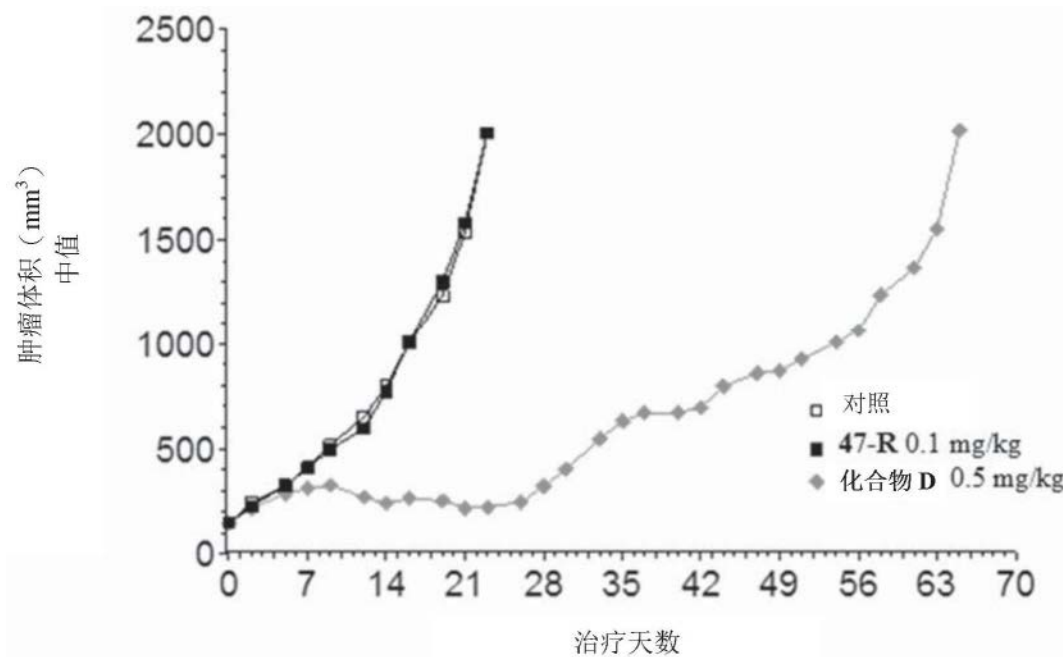


图43

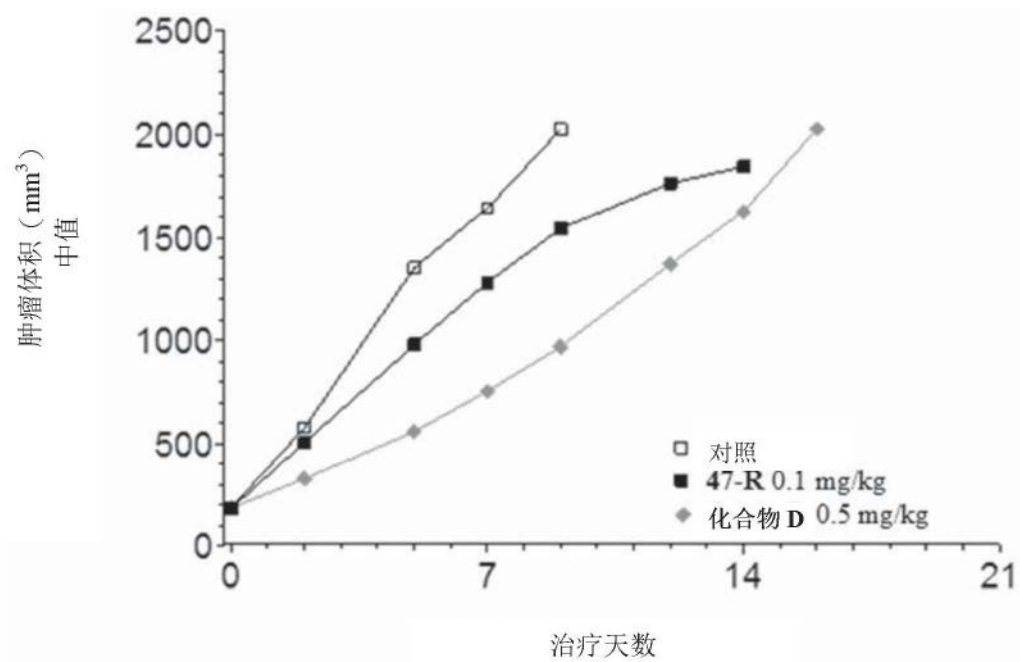


图44

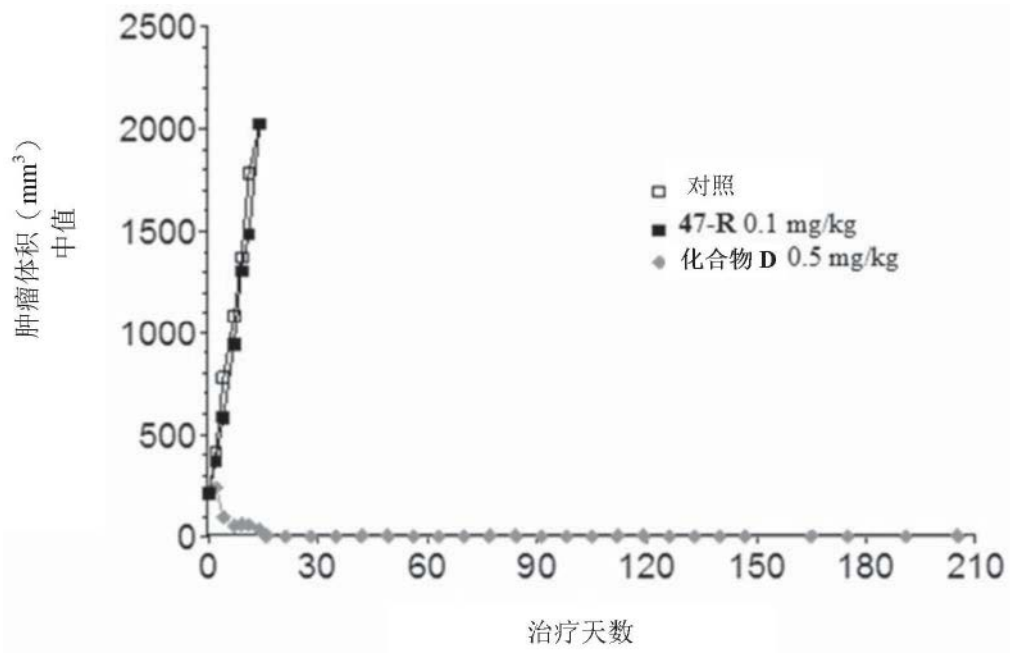


图45

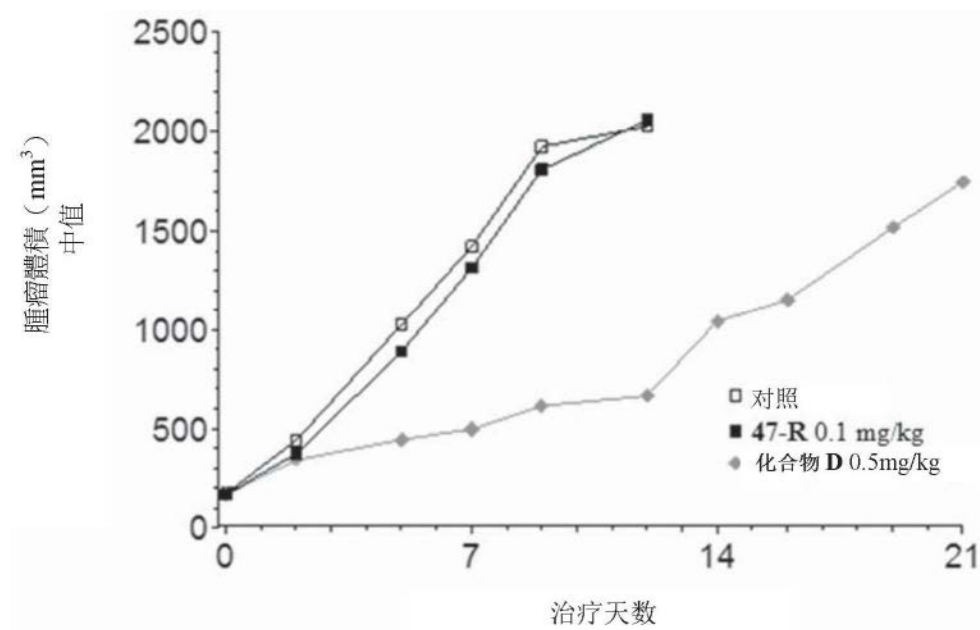


图46

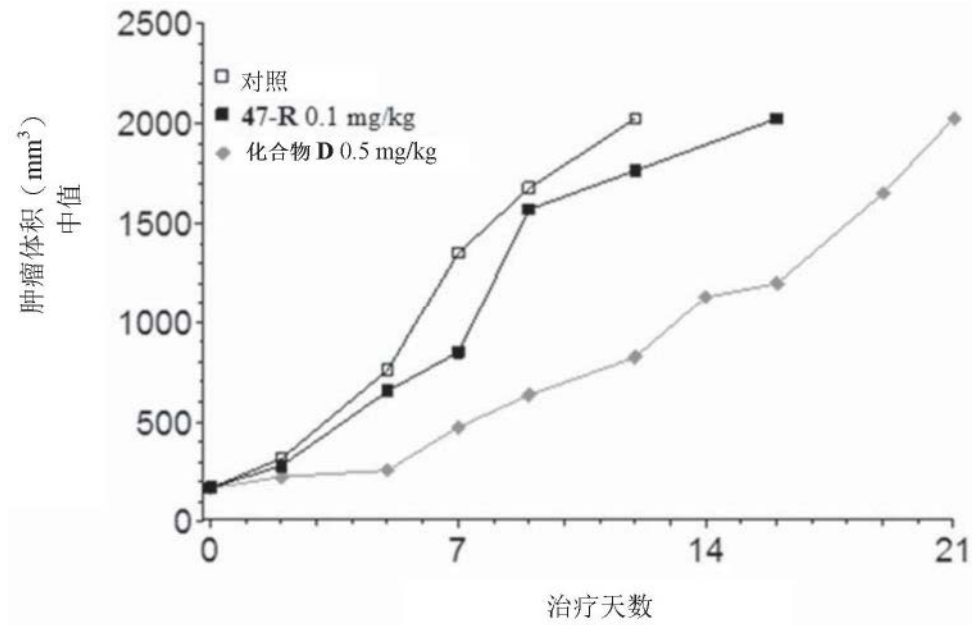


图47

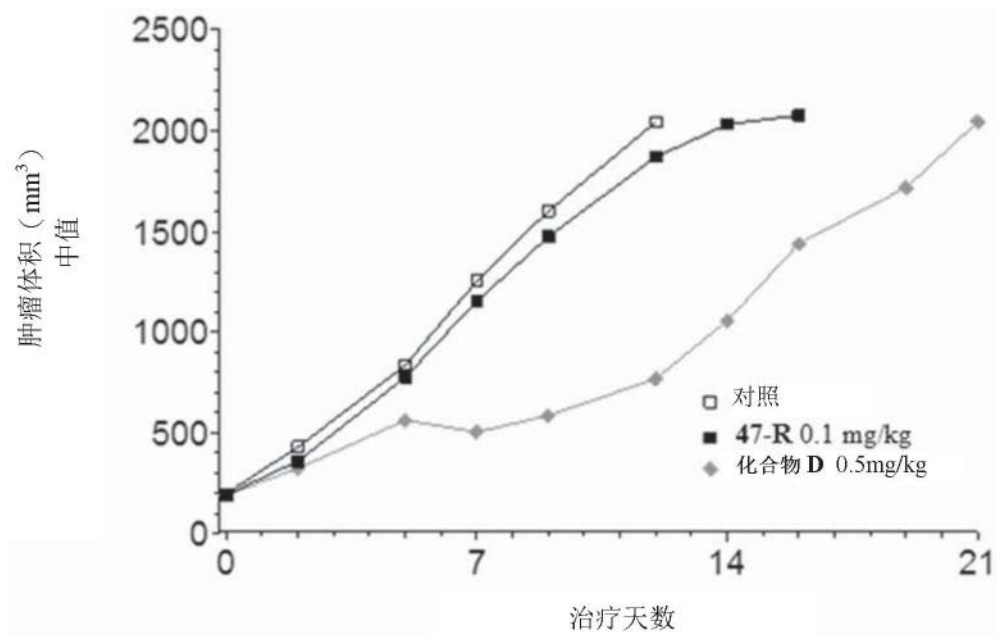


图48

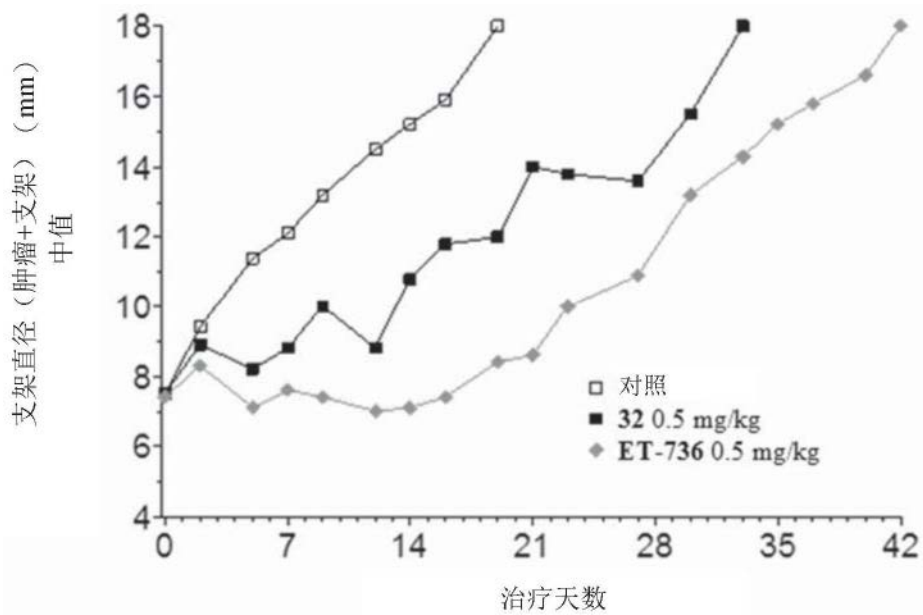


图49

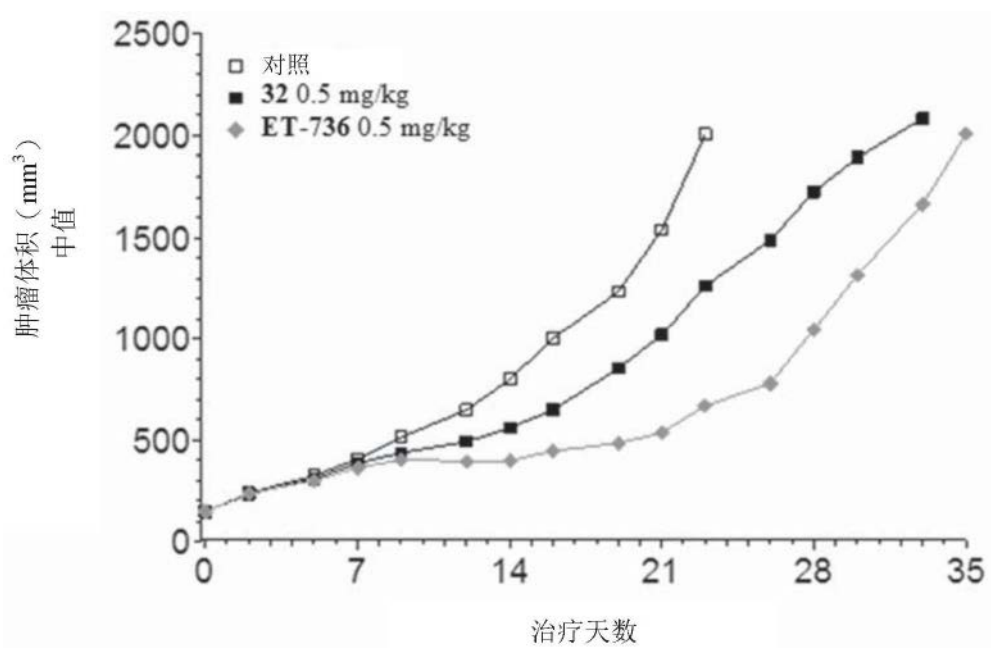


图50

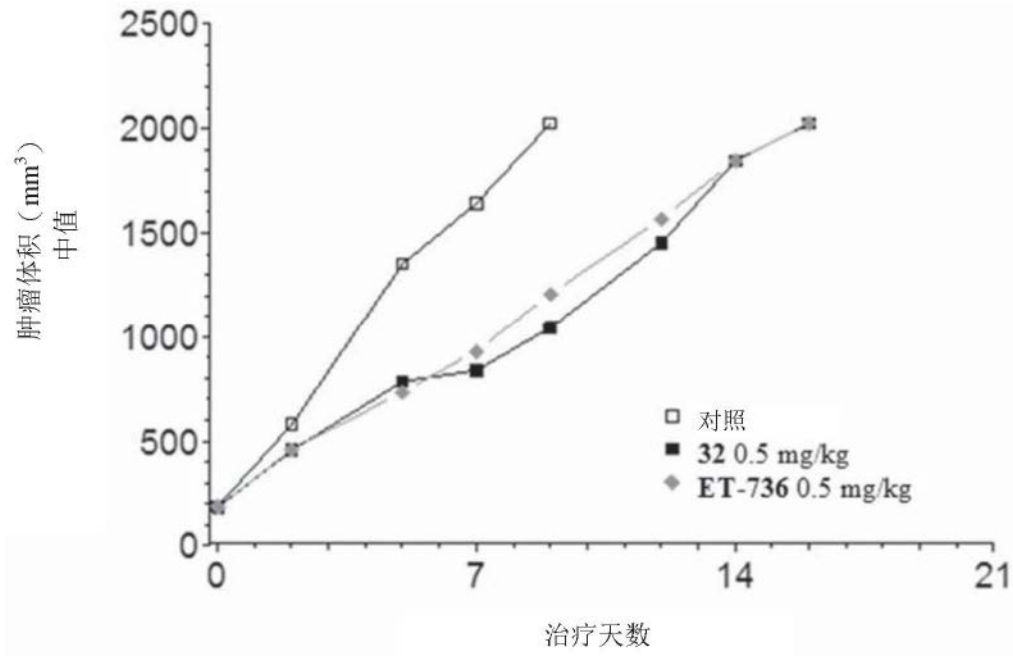


图51

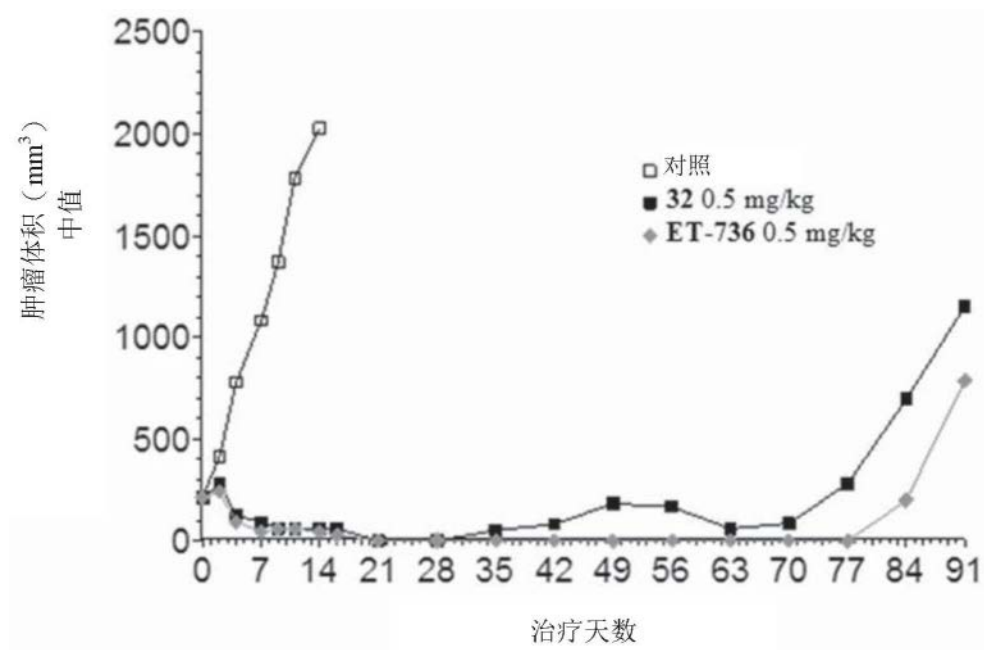


图52

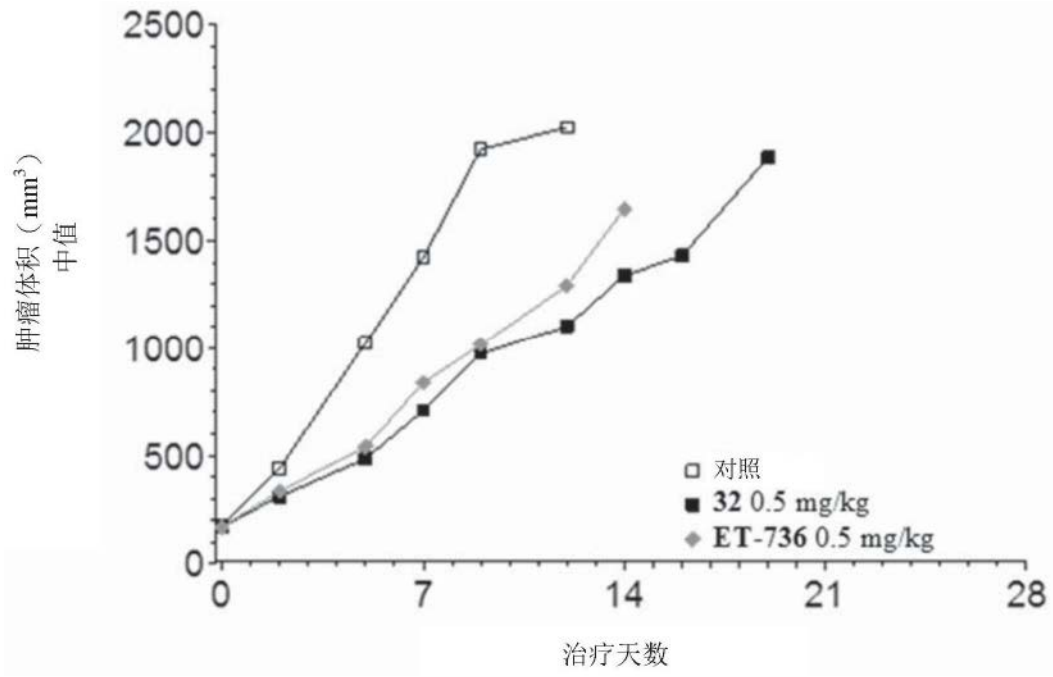


图53

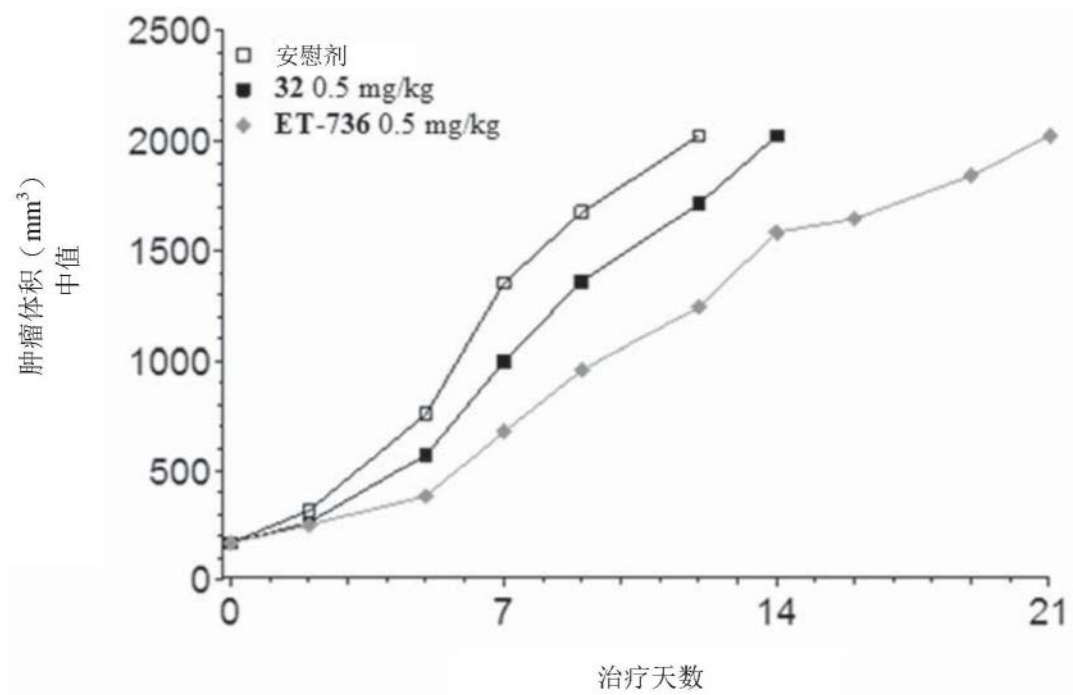


图54

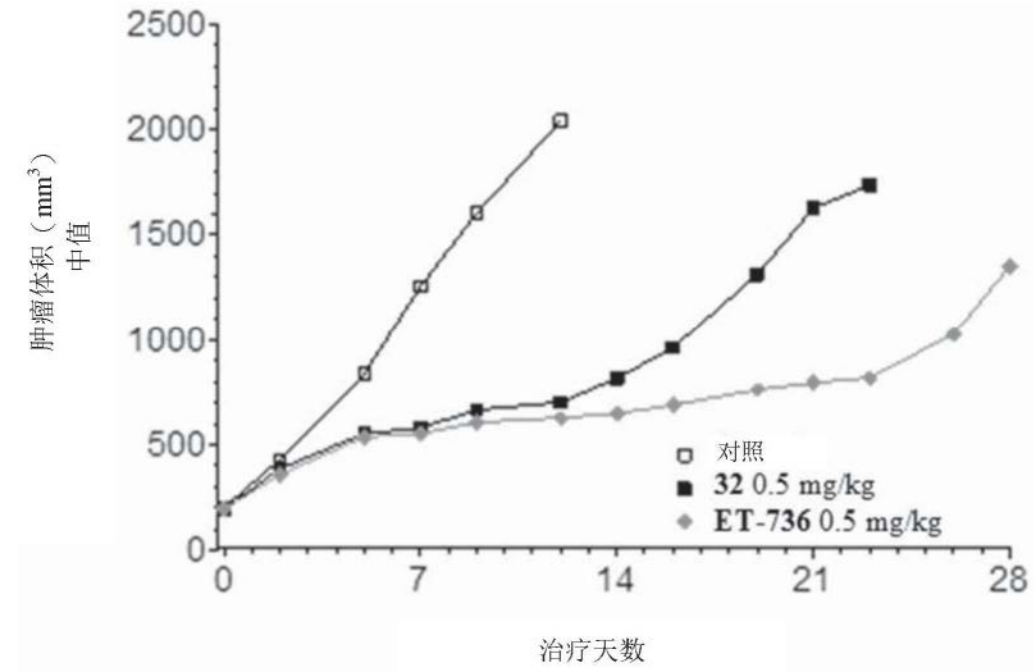


图55

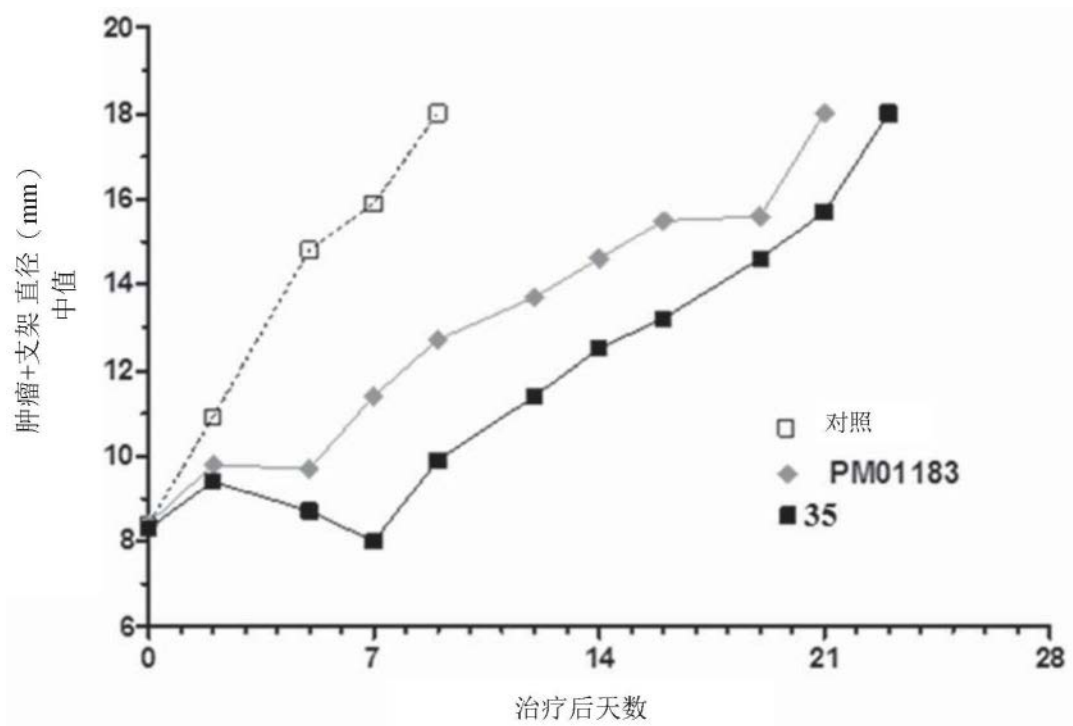


图56

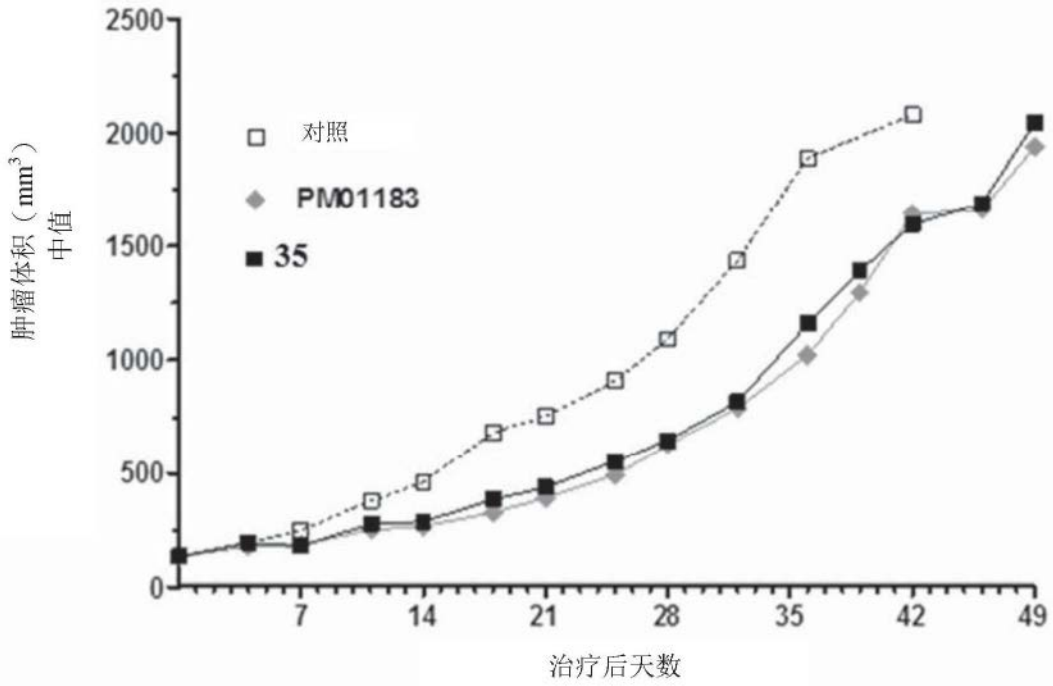


图57

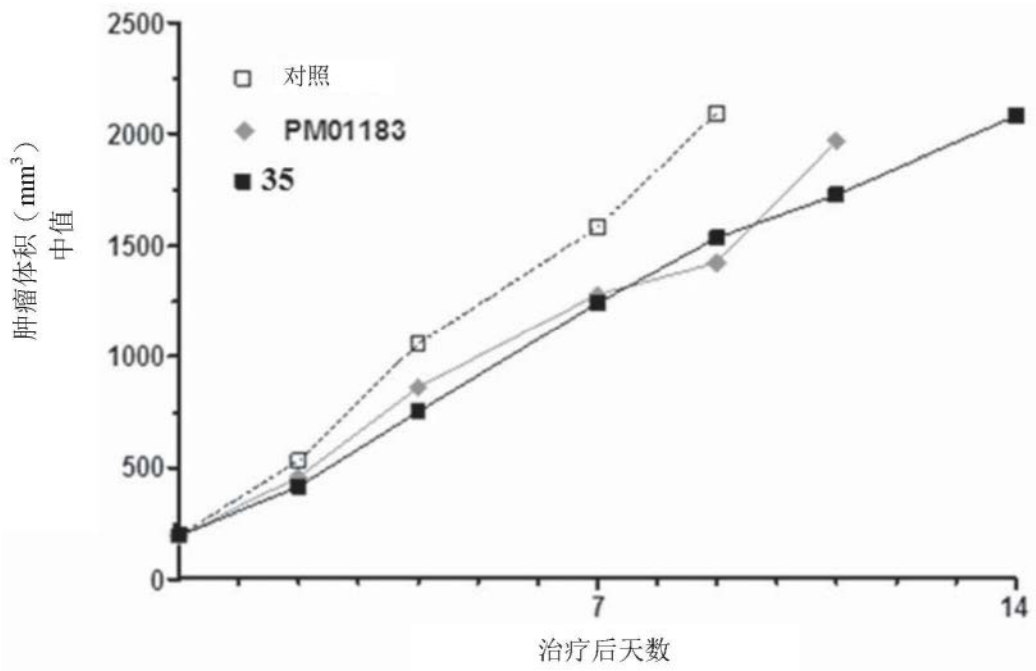


图58

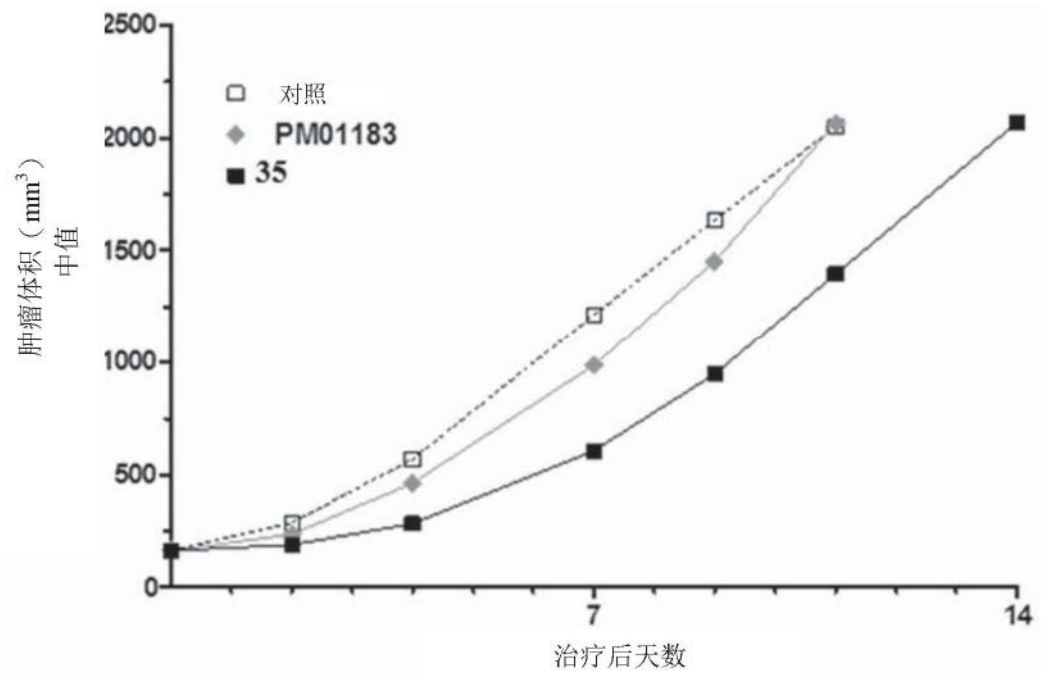


图59

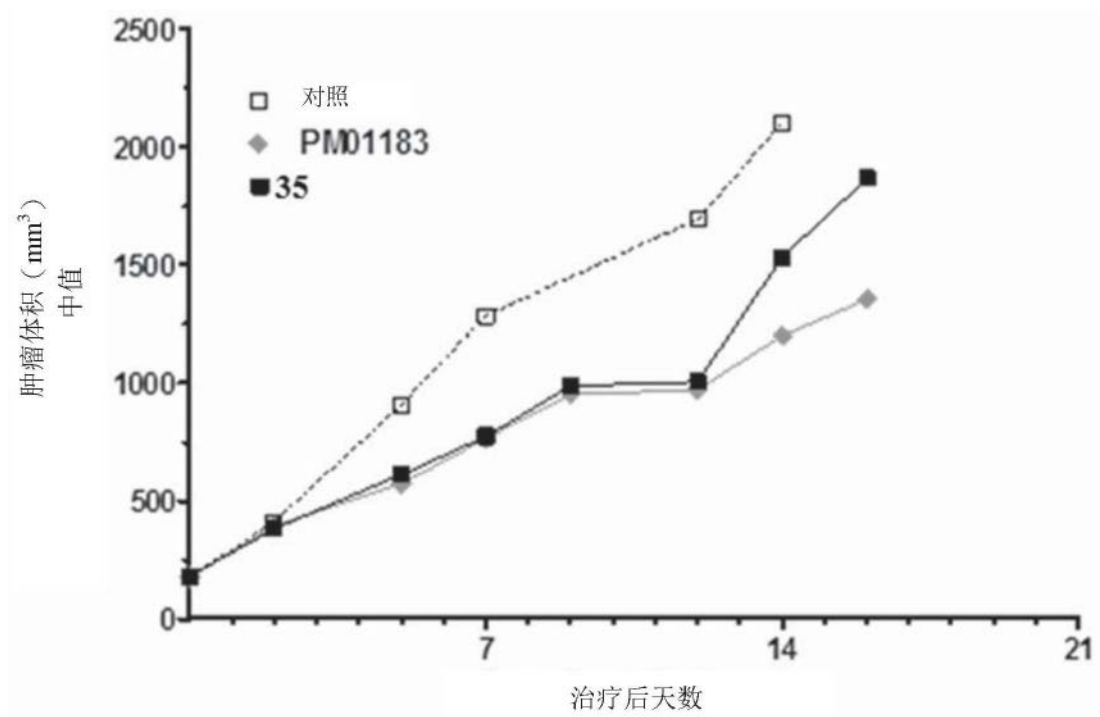


图60

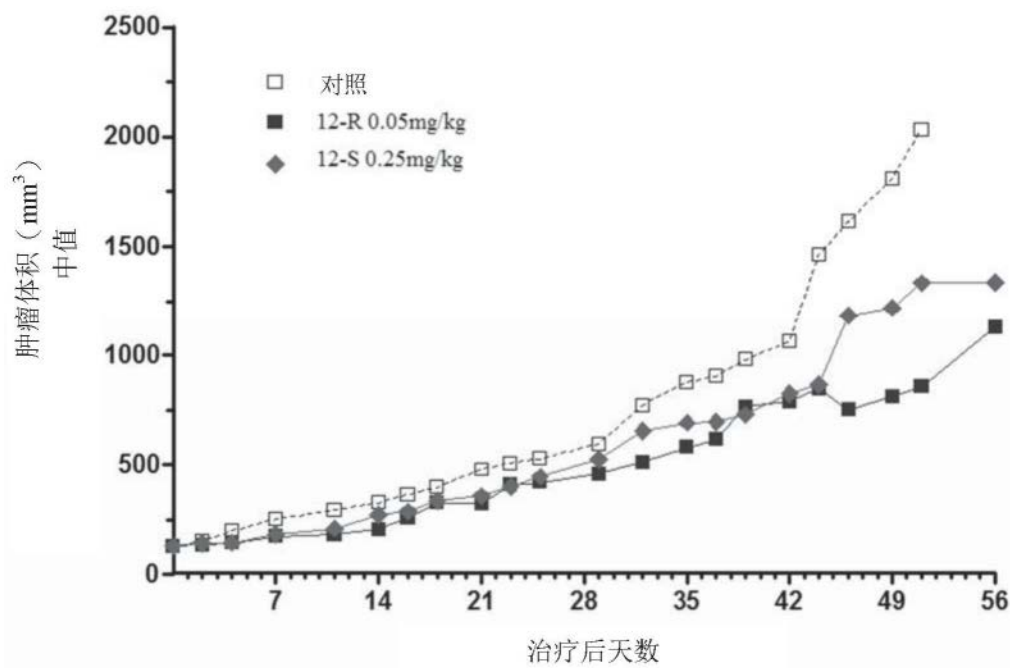


图61

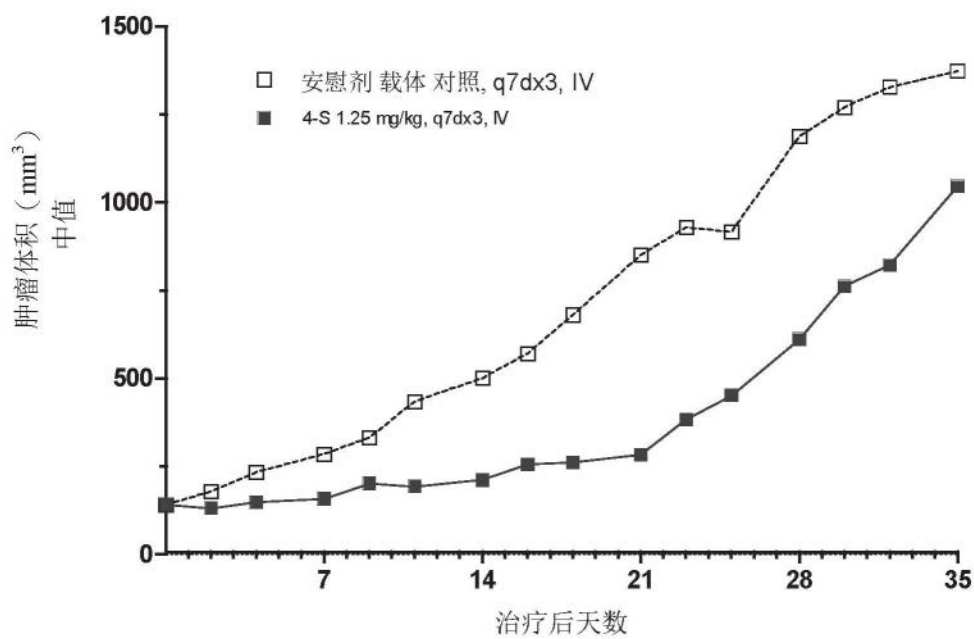


图62

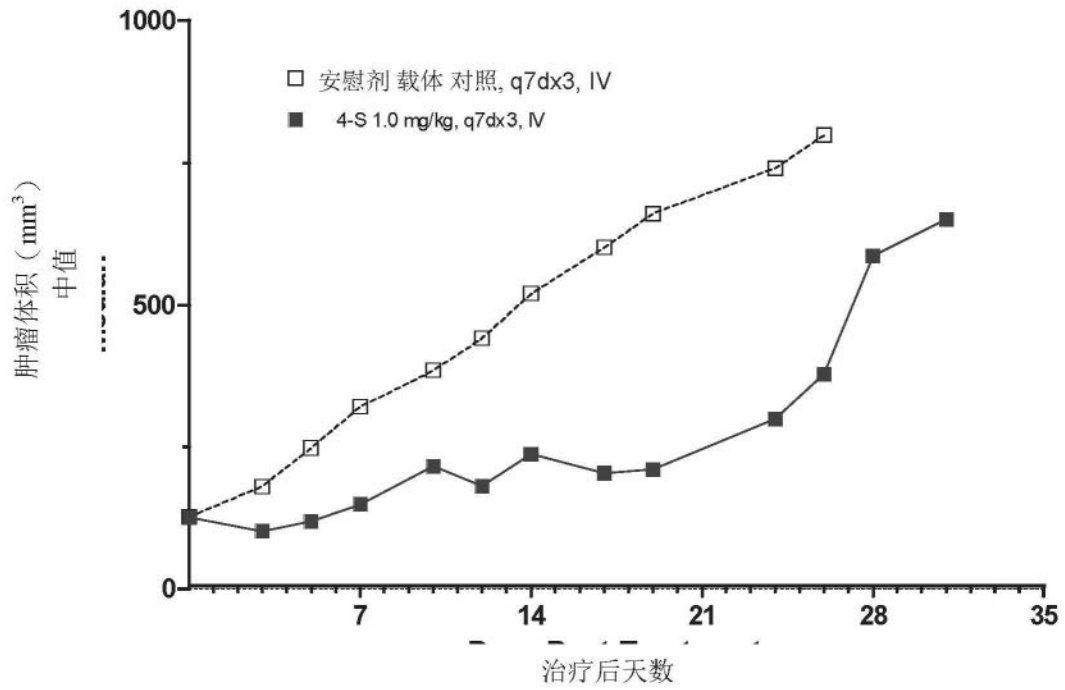


图63

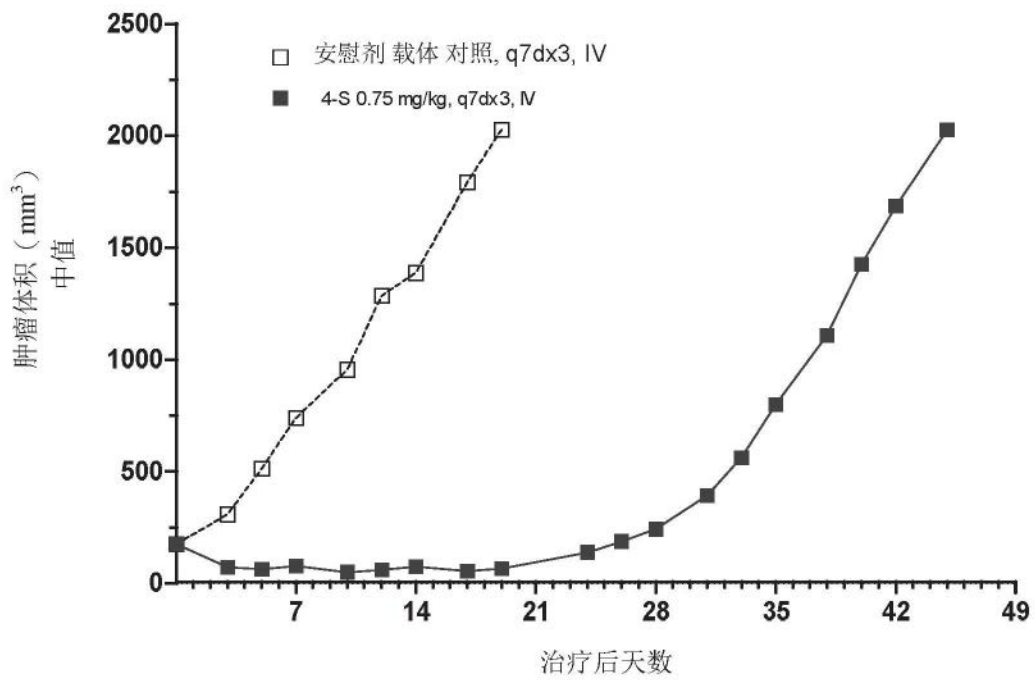


图64

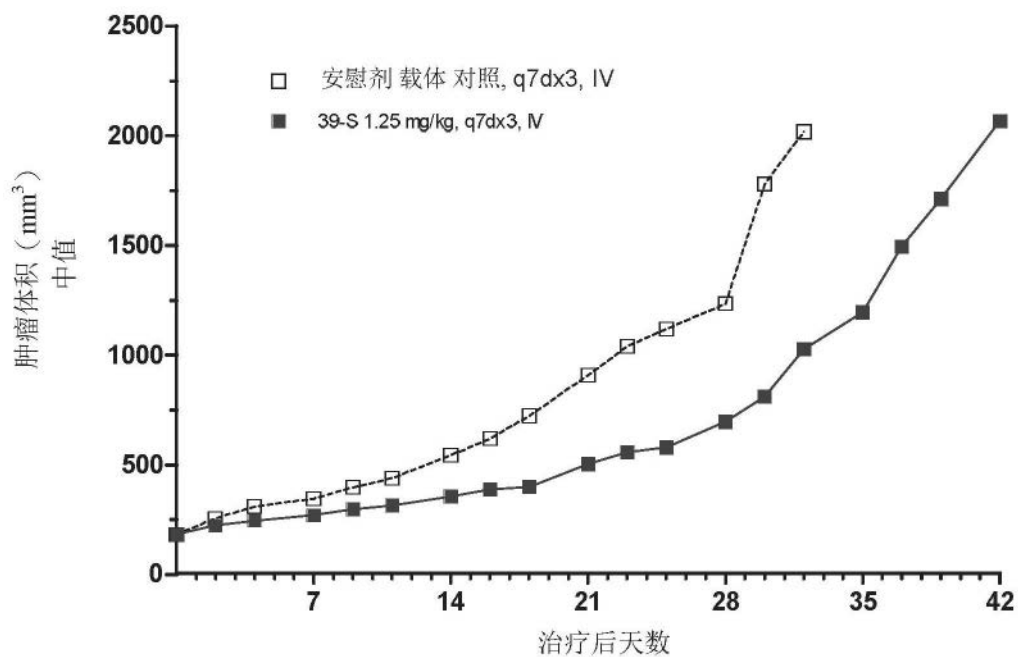


图65

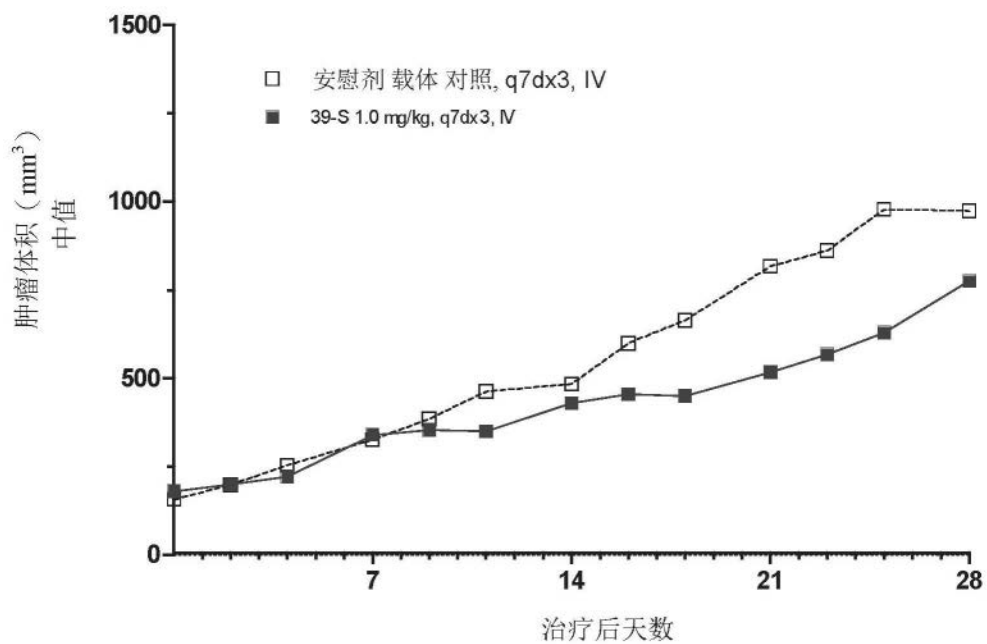


图66

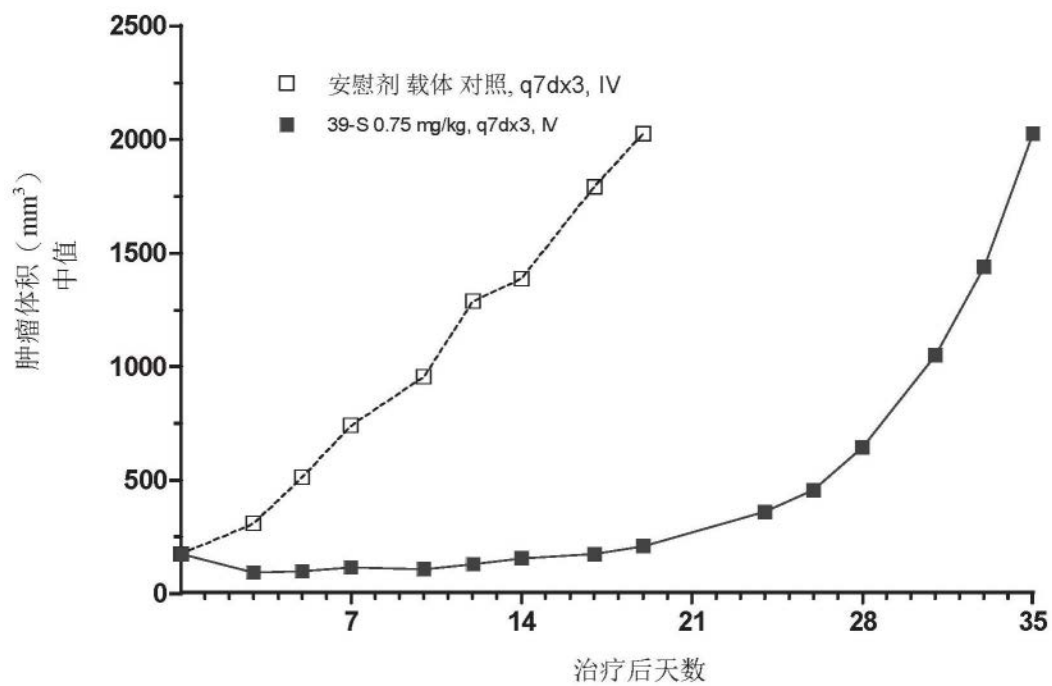


图67