



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102186855 A

(43) 申请公布日 2011. 09. 14

(21) 申请号 200980141148. 4

(22) 申请日 2009. 10. 16

(30) 优先权数据

0819095. 1 2008. 10. 17 GB

(85) PCT申请进入国家阶段日

2011. 04. 15

(86) PCT申请的申请数据

PCT/GB2009/002498 2009. 10. 16

(87) PCT申请的公布数据

W02010/043880 EN 2010. 04. 22

(71) 申请人 斯皮罗根有限公司

地址 英国怀特岛

(72) 发明人 P·W·霍华德 S·J·格雷格森

L·马斯特森

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 黄革生 林柏楠

(51) Int. Cl.

C07D 487/04 (2006. 01)

A61K 31/5517 (2006. 01)

A61P 35/00 (2006. 01)

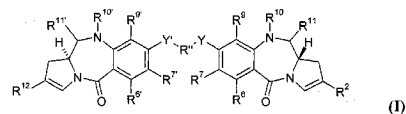
权利要求书 3 页 说明书 43 页

(54) 发明名称

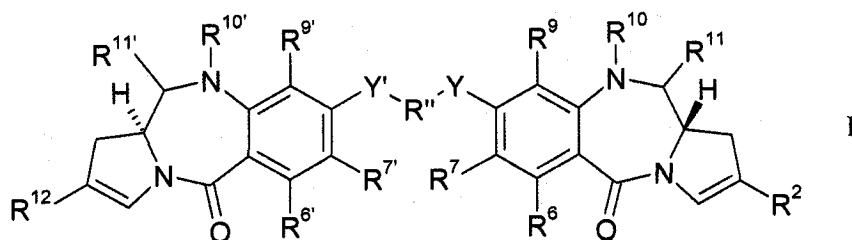
用于治疗增殖性疾病的非对称的吡咯并苯并
二氮杂萘-二聚体

(57) 摘要

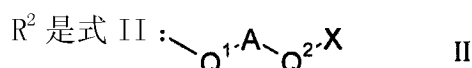
本发明要求保护式 (I) 的非对称的吡咯并苯并二氮杂萘-二聚体 (PBD-二聚体), 其为非对称的至少是由于变量 R^{12} 和 R^{12} 所代表的值。式 (I), 其中 R^2 是式 (II), 其中 A 是 C_{5-7} 芳基基团, X 选自 OH、SH、 CO_2H 、COH、 $N=C=O$ 、 NHR^N (其中 R^N 选自 H 和 C_{1-4} 烷基) 和 $(OC_2H_4)_mOCH_3$, 其中 m 是 1-3, 并且: (i) Q^1 是单键, 且 Q^2 是选自单键和 $-Z-(CH_2)_n-$, 其中 Z 选自单键、O、S 和 NH, 且 n 是 1-3; 或者 (ii) Q^1 是 $-CH=CH-$, 且 Q^2 是单键; R^{12} 是 C_{5-10} 芳基基团, 其任选地被一个或多个选自以下的基团取代: 卤素、硝基、氰基、醚、 C_{1-7} 烷基、 C_{3-7} 杂环基和二氧基- C_{1-3} 亚烷基。其他变量如权利要求中所定义。所述化合物可用于治疗增殖性疾病。



1. 式 I 化合物：



其中：



其中 A 是 C₅₋₇ 芳基基团，X 选自 OH、SH、CO₂H、COH、N = C = O、NHR^N，其中 R^N 选自 H 和 C₁₋₄ 烷基，和 (OC₂H₄)_mOCH₃，其中 m 是 1-3，且：

(i) Q¹ 是单键，且 Q² 是选自单键和 -Z-(CH₂)_n，其中 Z 选自单键、O、S 和 NH，且 n 是 1-3；或者

(ii) Q¹ 是 -CH = CH-，且 Q² 是单键；

R¹² 是 C₅₋₁₀ 芳基基团，其任选地被一个或多个选自以下的基团取代：卤素、硝基、氰基、醚、C₁₋₇ 烷基、C₃₋₇ 杂环基和二氧基 -C₁₋₃ 亚烷基；

R⁶ 和 R⁹ 独立地选自 H、R、OH、OR、SH、SR、NH₂、NHR、NRR'、硝基、Me₃Sn 和卤素；

其中 R 和 R' 独立地选自任选被取代的 C₁₋₁₂ 烷基、C₃₋₂₀ 杂环基和 C₅₋₂₀ 芳基基团；

R⁷ 选自 H、R、OH、OR、SH、SR、NH₂、NHR、NHR'、硝基、Me₃Sn 和卤素；

其中：

(a) R¹⁰ 是 H，且 R¹¹ 是 OH、OR^A，其中 R^A 是 C₁₋₄ 烷基；

(b) R¹⁰ 和 R¹¹ 在与它们所连接的氮和碳原子之间形成氮 - 碳双键；或者

(c) R¹⁰ 是 H 且 R¹¹ 是 SO_zM，其中 z 是 2 或 3 且 M 是单价的可药用阳离子；

R'' 是 C₃₋₁₂ 亚烷基基团，其链可以被一个或多个杂原子所间断，例如 O、S、NH，和 / 或芳香环，例如苯或吡啶；

Y 选自 O、S 或 NH；

R^{6'}、R^{7'}、R^{9'} 选自分别与 R⁶、R⁷ 和 R⁹ 相同的基团，且 R^{10'} 和 R^{11'} 是与 R¹⁰ 和 R¹¹ 相同的基团，其中如果 R¹¹ 和 R^{11'} 是 SO_zM，M 可以代表二价可药用阳离子。

2. 如权利要求 1 所述的化合物，其中 R⁷ 选自 H、OH 和 OR。

3. 如权利要求 2 所述的化合物，其中 R⁷ 是 C₁₋₄ 烷氧基基团。

4. 如权利要求 1-3 中任一项所述的化合物，其中 Y 是 O。

5. 如上述权利要求中任一项所述的化合物，其中 R'' 是 C₃₋₇ 亚烷基。

6. 如权利要求 1-5 中任一项所述的化合物，其中 R⁹ 是 H。

7. 如权利要求 1-6 中任一项所述的化合物，其中 R⁶ 选自 H 和卤素。

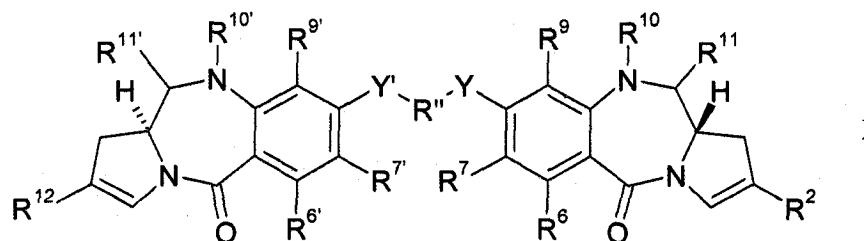
8. 如权利要求 1-7 中任一项所述的化合物，其中 A 是苯基。

9. 如权利要求 1-8 中任一项所述的化合物，其中 X 选自 OH、SH 或 NH₂。

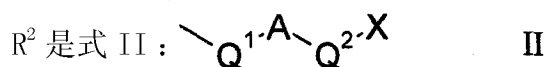
10. 如权利要求 1-9 中任一项所述的化合物，其中 Q¹ 是单键。

11. 如权利要求 10 所述的化合物，其中 Q² 是单键。

12. 如权利要求 10 所述的化合物,其中 Q^2 是 $-Z-(CH_2)_n-$, Z 是 O 或 S 且 n 是 1 或 2。
13. 如权利要求 1-9 中任一项所述的化合物,其中 Q^1 是 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 。
14. 如权利要求 1-13 中任一项所述的化合物,其中 R^{12} 是 C_{5-7} 芳基基团。
15. 如权利要求 14 所述的化合物,其中 R^{12} 是苯基。
16. 如权利要求 1-13 中任一项所述的化合物,其中 R^{12} 是 C_{8-10} 芳基基团。
17. 如权利要求 1-16 中任一项所述的化合物,其中 R^{12} 带有 1-3 个取代基基团。
18. 如权利要求 1-17 中任一项所述的化合物,其中 R^{10} 和 R^{11} 形成氮-碳双键。
19. 如权利要求 1-18 中任一项所述的化合物,其中 $R^{6'}$ 、 $R^{7'}$ 、 $R^{9'}$ 、 $R^{10'}$ 、 $R^{11'}$ 和 Y' 分别与 R^6 、 R^7 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 和 Y 相同。
20. 如权利要求 1-19 中任一项所述化合物在制备用于治疗增殖性疾病的药物中的用途。
21. 如权利要求 1-19 中任一项所述的化合物,其用于治疗增殖性疾病。
22. 式 II 化合物:



其中:



其中 A 是 C_{5-7} 芳基基团, X 选自 OH、SH、 CO_2H 、COH、 $\text{N}=\text{C}=\text{O}$ 、 NHR^N , 其中 R^N 选自 H 和 C_{1-4} 烷基, 和 $(\text{OC}_2\text{H}_4)_m\text{OCH}_3$, 其中 m 是 1-3, 且:

(i) Q^1 是单键, 且 Q^2 是选自单键和 $-Z-(CH_2)_n-$, 其中 Z 选自单键、O、S 和 NH, 且 n 是 1-3; 或者

(ii) Q^1 是 $-\text{CH}=\text{CH}-$, 且 Q^2 是单键;

R^{12} 是 C_{5-10} 芳基基团, 其任选地被一个或多个选自以下的基团取代: 卤素、硝基、氰基、醚、 C_{1-7} 烷基、 C_{3-7} 杂环基和二氧基 $-C_{1-3}$ 亚烷基;

R^6 和 R^9 独立地选自 H、R、OH、OR、SH、SR、 NH_2 、NHR、NRR'、硝基、 Me_3Sn 和卤素;

其中 R 和 R' 独立地选自任选被取代的 C_{1-12} 烷基、 C_{3-20} 杂环基和 C_{5-20} 芳基基团;

R^7 选自 H、R、OH、OR、SH、SR、 NH_2 、NHR、NHRR'、硝基、 Me_3Sn 和卤素;

其中:

(a) R^{10} 是氨基甲酸酯氮保护基团, 且 R^{11} 是 O-Prot⁰, 其中 Prot⁰ 是氧保护基团;

(b) R^{10} 是半缩醛胺氮保护基团, 且 R^{11} 是氧代基团;

R'' 是 C_{3-12} 亚烷基基团, 其链可以被一个或多个杂原子所间断, 例如 O、S、 NR^{N2} (其中 R^{N2} 是 H 或 C_{1-4} 烷基), 和 / 或芳香环, 例如苯或吡啶;

Y 和 Y' 选自 O、S 或 NH;

$R^{6'}$ 、 $R^{7'}$ 、 $R^{9'}$ 选自分别与 R^6 、 R^7 和 R^9 相同的基团, 且 $R^{10'}$ 和 $R^{11'}$ 是与 R^{10} 和 R^{11} 相同的基团。

23. 如权利要求 22 所述的化合物, 其中 R^7 选自 H、OH 和 OR。

24. 如权利要求 23 所述的化合物,其中 R^7 是 C_{1-4} 烷氧基基团。
25. 如权利要求 22-24 中任一项所述的化合物,其中 Y 是 O。
26. 如权利要求 22-25 中任一项所述的化合物,其中 R'' 是 C_{3-7} 亚烷基。
27. 如权利要求 22-26 中任一项所述的化合物,其中 R^9 是 H。
28. 如权利要求 22-27 中任一项所述的化合物,其中 R^6 选自 H 和卤素。
29. 如权利要求 22-28 中任一项所述的化合物,其中 A 是苯基。
30. 如权利要求 22-29 中任一项所述的化合物,其中 X 选自 OH、SH 或 NH_2 。
31. 如权利要求 22-30 中任一项所述的化合物,其中 Q^1 是单键。
32. 如权利要求 31 所述的化合物,其中 Q^2 是单键。
33. 如权利要求 31 所述的化合物,其中 Q^2 是 $-Z-(CH_2)_n-$, Z 是 O 或 S 且 n 是 1 或 2。
34. 如权利要求 22-30 中任一项所述的化合物,其中 Q^1 是 $-CH=CH-$ 。
35. 如权利要求 22-34 中任一项所述的化合物,其中 R^{12} 是 C_{5-7} 芳基基团。
36. 如权利要求 35 所述的化合物,其中 R^{12} 是苯基。
37. 如权利要求 22-36 中任一项所述的化合物,其中 R^{12} 是 C_{8-10} 芳基基团。
38. 如权利要求 22-37 中任一项所述的化合物,其中 R^{12} 带有 1-3 个取代基基团。
39. 如权利要求 22-38 中任一项所述的化合物,其中 R^{10} 是 Troc。
40. 如权利要求 22-39 中任一项所述的化合物,其中 R^{11} 是 OTBS。
41. 如权利要求 22-38 中任一项所述的化合物,其中 R^{11} 是氧代且 R^{10} 是 SEM。
42. 如权利要求 22-41 中任一项所述的化合物,其中 $R^{6'}$ 、 $R^{7'}$ 、 $R^{9'}$ 、 $R^{10'}$ 、 $R^{11'}$ 和 Y' 分别与 R^6 、 R^7 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 和 Y 相同。

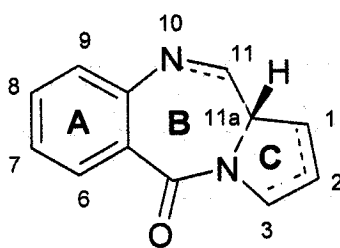
用于治疗增殖性疾病的非对称的吡咯并苯并二氮杂萘-二聚体

[0001] 本发明涉及吡咯并苯并二氮杂萘化合物 (PBD), 特别是在每个单体部分具有 C2-C3 双键和 C2 位的芳基基团的吡咯并苯并二氮杂萘二聚体。

[0002] 发明背景

[0003] 一些吡咯并苯并二氮杂萘化合物 (PBD) 能够识别 DNA 的特定序列并与之结合; 优选的序列是 PuG Pu。第一种 PBD 抗肿瘤抗生素, 即氨基蒽霉素, 在 1965 年被发现 (Leimgruber 等人, J. Am. Chem. Soc., 87, 5793-5795 (1965); Leimgruber 等人, J. Am. Chem. Soc., 87, 5791-5793 (1965))。自从那时起, 已经报道了很多天然存在的 PBD, 并且已经开发了 10 种以上的合成途径获得多种类似物 (Thurston 等人, Chem. Rev. 1994, 433-465 (1994))。家族成员包括 abbeymycin (Hochlowski 等人, J. Antibiotics, 40, 145-148 (1987))、chicamycin (Konishi 等人, J. Antibiotics, 37, 200-206 (1984))、DC-81 (日本专利 58-180487; Thurston 等人, Chem. Brit., 26, 767-772 (1990); Bose 等人, Tetrahedron, 48, 751-758 (1992))、甲基氨基蒽霉素 (Kuminoto 等人, J. Antibiotics, 33, 665-667 (1980))、新蒽霉素 A 和 B (Takeuchi 等人, J. Antibiotics, 29, 93-96 (1976))、porothramycin (Tsunakawa 等人, J. Antibiotics, 41, 1366-1373 (1988))、prothracarcin (Shimizu, 等人, J. Antibiotics, 29, 2492-2503 (1982); Langley 和 Thurston, J. Org. Chem., 52, 91-97 (1987))、西班牙米星 (DC-102) (Hara 等人, J. Antibiotics, 41, 702-704 (1988); Itoh 等人, J. Antibiotics, 41, 1281-1284 (1988))、西伯里亚霉素 (Leber 等人, J. Am. Chem. Soc., 110, 2992-2993 (1988)) 和托马霉素 (Arima 等人, J. Antibiotics, 25, 437-444 (1972))。PBD 具有如下通式:

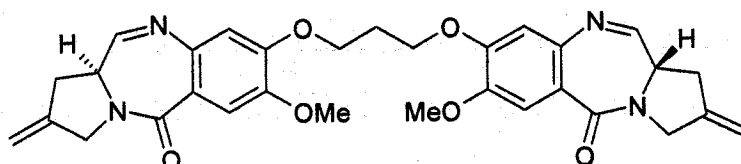
[0004]



[0005] 它们在其芳香环 A 和吡咯并环 C 上的取代基的数目、类型和位置方面以及在 C 环的饱和度方面不同。在 B 环中, 在作为负责使 DNA 烷基化的亲电子中心的 N10-C11 位置上具有亚胺 (N=C)、甲醇胺 (NH-CH(OH)) 或甲醇胺甲基醚 (NH-CH(OMe))。所有已知的天然产物均在手性 C11a 位置上具有 (S)- 构型, 这使得它们当从 C 环向 A 环看时具有右手螺旋。这导致它们具有对于与 B- 型 DNA 的小沟异螺旋性而言适当的三维形状, 导致在结合部位匹配 (Kohn, In Antibiotics III. Springer-Verlag, 纽约, 第 3-11 页 (1975); Hurley 和 Needham-VanDevanter, Acc. Chem. Res., 19, 230-237 (1986))。它们在小沟中形成加合物的能力使得它们能够干扰 DNA 加工, 因此使得它们可用作抗肿瘤剂。

[0006] 以前已经公开,可以通过它们的 C8/C' - 羟基官能团经由可弯曲的亚烷基连接体将两个 PBD 单元连接在一起来加强此类分子的生物活性 ((Bose, D. S. 等人, J. Am. Chem. Soc., 114, 4939-4941 (1992); Thurston, D. E. 等人, J. Org. Chem., 61, 8141-8147 (1996)))。认为 PBD 二聚体形成序列选择性的 DNA 损伤,例如复发的 5' -Pu-GATC-Py-3' 链间交联 (Smellie, M. 等人, Biochemistry, 42, 8232-8239 (2003); Martin, C. 等人, Biochemistry, 44, 4135-4147), 认为其是此类化合物生物活性的主要原因。PBD 二聚体的一个实例, SG2000 (SJG-136) :

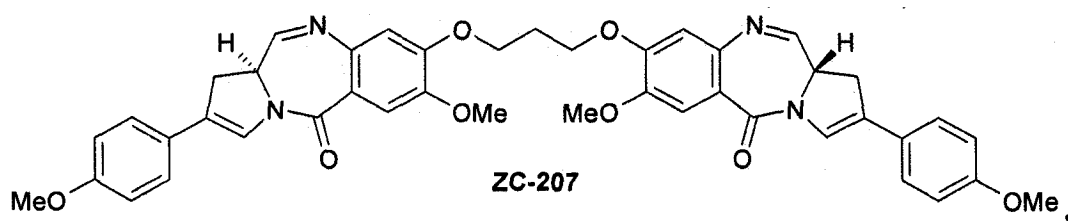
[0007]



[0008] 近期已经完成了肿瘤学领域的 I 期临床试验,且将进入 II 期临床试验 (Gregson, S. 等人, J. Med. Chem., 44, 737-748 (2001); Alley, M. C. 等人, Cancer Research, 64, 6700-6706 (2004); Hartley, J. A. 等人, Cancer Research, 64, 6693-6699 (2004))。

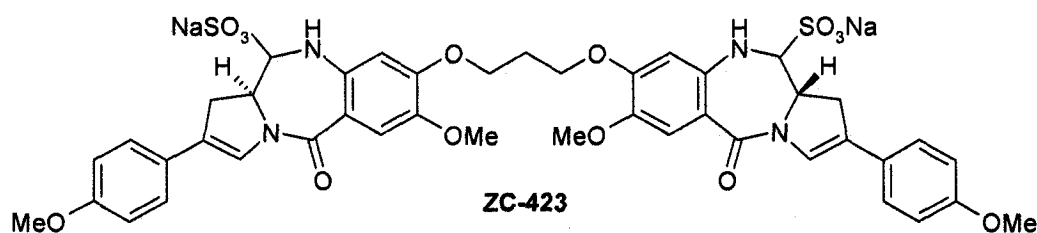
[0009] 更近以来,本发明人以前还已经在 WO 2005/085251 中公开了带有 C2 芳基取代基的二聚 PBD 化合物,例如 SG2202 (ZC-207) :

[0010]



[0011] 且在 WO2006/111759 中公开了此类 PBD 化合物的亚硫酸氢盐,例如 SG2285 (ZC-423) :

[0012]



[0013] 这些化合物已经显示是高度有效的细胞毒药物 (Howard, P. W. 等人, Bioorg. Med. Chem. (2009), doi :10.1016/j. bmcl. 2009. 09. 012)。

[0014] 由于这些高度有效的化合物在交联 DNA 中的作用方式,这些分子被对称地进行制备。这提供了直接合成,其通过同时构建已经形成二聚体链的 PBD 部分,或者将已经构建的 PBD 部分与二聚体链接基团进行反应的制备方法。

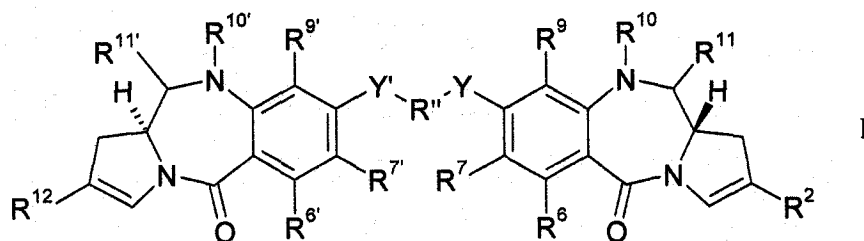
发明内容

[0015] 发明人还开发了在每个单体的 C2 位带有芳基基团的非对称的二聚 PBD 化合物,其中这些基团之一带有取代基,所述取代基被设计用做提供将化合物与其它部分相连接的

锚。

[0016] 本发明包括式 I 化合物：

[0017]



[0018] 其中：

[0019] R^2 是式 II： $\text{---}Q^1\text{---}A\text{---}Q^2\text{---}X$ II

[0020] 其中 A 是 C_{5-7} 芳基基团，X 选自 OH、SH、 CO_2H 、COH、 $N=C=O$ 、 NHR^N ，其中 R^N 选自 H 和 C_{1-4} 烷基，和 $(OC_2H_4)_mOCH_3$ ，其中 m 是 1-3，且：

[0021] (i) Q^1 是单键，且 Q^2 是选自单键和 $-Z-(CH_2)_n-$ ，其中 Z 选自单键、O、S 和 NH，且 n 是 1-3；或者

[0022] (ii) Q^1 是 $-CH=CH-$ ，且 Q^2 是单键；

[0023] R^{12} 是 C_{5-10} 芳基基团，其任选地被一个或多个选自以下的基团取代：卤素、硝基、氰基、醚、 C_{1-7} 烷基、 C_{3-7} 杂环基和二氧基 $-C_{1-3}$ 亚烷基；

[0024] R^6 和 R^9 独立地选自 H、R、OH、OR、SH、SR、 NH_2 、NHR、NRR'、硝基、 Me_3Sn 和卤素；

[0025] 其中 R 和 R' 独立地选自任选被取代的 C_{1-12} 烷基、 C_{3-20} 杂环基和 C_{5-20} 芳基基团；

[0026] R^7 选自 H、R、OH、OR、SH、SR、 NH_2 、NHR、NHR'、硝基、 Me_3Sn 和卤素；

[0027] 其中：

[0028] (a) R^{10} 是 H，且 R^{11} 是 OH、 OR^A ，其中 R^A 是 C_{1-4} 烷基；

[0029] (b) R^{10} 和 R^{11} 在与它们所连接的氮和碳原子之间形成氮-碳双键；或者

[0030] (c) R^{10} 是 H 且 R^{11} 是 SO_zM ，其中 z 是 2 或 3 且 M 是单价的可药用阳离子；

[0031] R'' 是 C_{3-12} 亚烷基基团，其链可以被一个或多个杂原子所间断，例如 O、S、 NR^{N2} （其中 R^{N2} 是 H 或 C_{1-4} 烷基），和 / 或芳香环，例如苯或吡啶；

[0032] Y 和 Y' 选自 O、S 或 NH；

[0033] $R^{6'}$ 、 $R^{7'}$ 、 $R^{9'}$ 选自分别与 R^6 、 R^7 和 R^9 相同的基团，且 $R^{10'}$ 和 $R^{11'}$ 是与 R^{10} 和 R^{11} 相同的基团，其中如果 R^{11} 和 $R^{11'}$ 是 SO_zM ，M 可以代表二价可药用阳离子。

[0034] 本发明的第二方面提供了本发明第一方面的化合物在制备用于治疗增殖性疾病的药物中的用途。第二方面还提供了用于治疗增殖性疾病的本发明第一方面的化合物。

[0035] 本领域的普通技术人员可容易地确定候选的偶联物是否能够治疗任何特定细胞类型的增殖性病症。例如，可以方便地用于评估特定化合物所产生的活性的分析实验在下文实施例中描述。

[0036] 术语“增殖性疾病”是指不需要的或失控的细胞过度增殖或不期望的异常细胞增殖，例如，无论体外或体内的肿瘤或增生性生长。

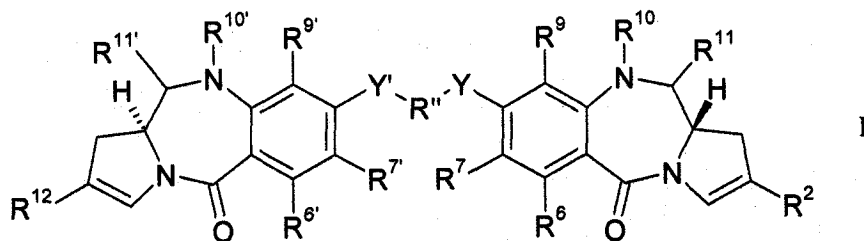
[0037] 增殖性病症的实例包括但不限于良性、恶化前和恶性的细胞增殖，包括但不限于肿瘤（例如组织细胞瘤、神经胶质瘤、星形细胞瘤、骨瘤）、癌症（例如肺癌、小细胞肺癌、胃

肠癌、肠癌、结肠癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、睾丸癌、肝癌、肾癌、膀胱癌、胰腺癌、脑癌、肉瘤、骨肉瘤、卡波西肉瘤、黑色素瘤)、白血病、银屑病、骨病、纤维增生性疾病(例如结缔组织疾病)和动脉粥样硬化。特别关注的癌症包括但不限于白血病和卵巢癌。

[0038] 可以治疗的任何细胞的类型,包括但不限于肺、胃肠道(包括例如肠、结肠)、乳腺(乳房)、卵巢、前列腺、肝脏(肝脏的)、肾脏(肾脏的)、膀胱、胰腺、脑和皮肤。

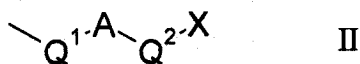
[0039] 本发明的第三方面包括式 II 化合物:

[0040]



[0041] 其中:

[0042] R^2 是式 II:



[0043] 其中 A 是 C_{5-7} 芳基基团, X 选自 OH、SH、 CO_2H 、 COH 、 $N=C=O$ 、 NHR^N , 其中 R^N 选自 H 和 C_{1-4} 烷基, 和 $(OC_2H_4)_mOCH_3$, 其中 m 是 1-3, 且:

[0044] (i) Q^1 是单键, 且 Q^2 是选自单键和 $-Z-(CH_2)_n-$, 其中 Z 选自单键、O、S 和 NH, 且 n 是 1-3; 或者

[0045] (ii) Q^1 是 $-CH=CH-$, 且 Q^2 是单键;

[0046] R^{12} 是 C_{5-10} 芳基基团, 其任选地被一个或多个选自以下的基团取代: 卤素、硝基、氰基、醚、 C_{1-7} 烷基、 C_{3-7} 杂环基和二氧基 $-C_{1-3}$ 亚烷基;

[0047] R^6 和 R^9 独立地选自 H、R、OH、OR、SH、SR、 NH_2 、NHR、NRR'、硝基、 Me_3Sn 和卤素;

[0048] 其中 R 和 R' 独立地选自任选被取代的 C_{1-12} 烷基、 C_{3-20} 杂环基和 C_{5-20} 芳基基团;

[0049] R^7 选自 H、R、OH、OR、SH、SR、 NH_2 、NHR、NRR'、硝基、 Me_3Sn 和卤素;

[0050] 其中:

[0051] (a) R^{10} 是氨基甲酸酯氮保护基团, 且 R^{11} 是 O-Prot⁰, 其中 Prot⁰ 是氧保护基团;

[0052] (b) R^{10} 是半缩醛胺氮保护基团, 且 R^{11} 是氧代基团;

[0053] R'' 是 C_{3-12} 亚烷基基团, 其链可以被一个或多个杂原子所间断, 例如 O、S、 NR^{N2} (其中 R^{N2} 是 H 或 C_{1-4} 烷基), 和 / 或芳香环, 例如苯或吡啶;

[0054] Y 和 Y' 选自 O、S 或 NH;

[0055] $R^{6'}$ 、 $R^{7'}$ 、 $R^{9'}$ 选自分别与 R^6 、 R^7 和 R^9 相同的基团, 且 $R^{10'}$ 和 $R^{11'}$ 是与 R^{10} 和 R^{11} 相同的基团。

[0056] 本发明的第四方面包括通过对亚胺键的脱保护从式 II 化合物来制备式 I 化合物的方法。

[0057] 本发明的非对称二聚 PBD 化合物是通过与以前所使用的制备对称二聚 PBD 化合物不同的策略进行制备。具体而言, 本发明人研发了包括在独立的方法步骤中将各个 C2 芳基取代基加到对称 PBD 二聚体核上的方法。因此, 本发明的第五方面提供了制备本发明第一

或第三方面的化合物的方法,其包括至少一个下文所列出的方法步骤。

[0058] 定义

[0059] 可药用阳离子

[0060] 可药用单价或二价阳离子的实例在 Berge 等人, J. Pharm. Sci., 66, 1-19 (1977) 中有描述,其并入本文作为参考。

[0061] 可药用阳离子可以是无机或有机的。

[0062] 可药用单价无机阳离子的实例包括但不限于碱金属离子,例如 Na^+ 和 K^+ 。可药用二价无机阳离子的实例包括但不限于碱土金属阳离子,例如 Ca^{2+} 和 Mg^{2+} 。可药用有机阳离子的实例包括但不限于铵离子 (即 NH_4^+) 和取代的铵离子 (例如 NH_3R^+ 、 NH_2R_2^+ 、 NHR_3^+ 、 NR_4^+)。一些合适的取代的铵离子实例是那些衍生自以下化合物的离子,即:乙胺、二乙胺、二环己胺、三乙胺、丁胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌嗪、苄胺、苯基苄胺、胆碱、葡甲胺和氨丁三醇,以及氨基酸,例如赖氨酸和精氨酸。普通季铵离子的实例是 $\text{N}(\text{CH}_3)_4^+$ 。

[0063] 取代基

[0064] 本文所用的短语“任选被取代的”,是指母基团 (parent group) 可以是未取代的或者可以是被取代的。

[0065] 除非另外指出,本文所用的术语“被取代的”是指带有一个或多个取代基的母基团。术语“取代基”在本文以常规意思使用,并指共价地连接到或者在合适时耦合到母基团上的化学基团。多种的取代基都是已知的,它们的形成以及引入到各种母基团上的方法也是熟知的。

[0066] 取代基的实例在下文中更加详细地描述。

[0067] C_{1-12} 烷基:如本文所用的术语“ C_{1-12} 烷基”,是指通过除去具有 1-12 个碳原子的烃化合物中碳原子上的一个氢原子所得到的单价基团,所述烃化合物可以是脂肪族或脂环族的,且可以是饱和或不饱和 (例如部分不饱和、全不饱和) 的。因此,术语“烷基”包含亚类如烯基、炔基、环烷基等,在下文中讨论。

[0068] 饱和烷基基团的实例包括但不限于甲基 (C_1)、乙基 (C_2)、丙基 (C_3)、丁基 (C_4)、戊基 (C_5)、己基 (C_6) 和庚基 (C_7)。

[0069] 饱和直链烷基基团的实例包括但不限于甲基 (C_1)、乙基 (C_2)、正丙基 (C_3)、正丁基 (C_4)、正戊基 (C_5)、正己基 (C_6) 和正庚基 (C_7)。

[0070] 饱和支链烷基基团的实例包括异丙基 (C_3)、异丁基 (C_4)、仲丁基 (C_4)、叔丁基 (C_4)、异戊基 (C_5) 和新戊基 (C_5)。

[0071] C_{2-12} 烯基:如本文所用的术语“ C_{2-12} 烯基”,是指具有一个或多个碳-碳双键的烷基基团。

[0072] 不饱和烯基基团的实例包括但不限于乙烯基 ($-\text{CH}=\text{CH}_2$)、1-丙烯基 ($-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$)、2-丙烯基 (烯丙基、 $-\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$)、异丙烯基 (1-甲基乙烯基、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$)、丁烯基 (C_4)、戊烯基 (C_5) 和己烯基 (C_6)。

[0073] C_{2-12} 炔基:如本文所用的术语“ C_{2-12} 炔基”是指具有一个或多个碳-碳叁键的烷基。

[0074] 不饱和炔基基团的实例包括但不限于乙炔基 ($-\text{C}\equiv\text{CH}$) 和 2-丙炔基 (炔丙基、 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$)。

[0075] C_{3-12} 环烷基:如本文所用的术语“ C_{3-12} 环烷基”,是指烷基基团,其还是环基团;即,

是指通过除去环烃（碳环）化合物的环原子上的一個氢原子所得到的单价基团，所述基团具有 3-7 个碳原子，包含 3-7 个环原子。

[0076] 环烷基基团的实例包括但不限于那些衍生自以下化合物的基团：

[0077] 饱和单环烃化合物：环丙烷 (C_3)、环丁烷 (C_4)、环戊烷 (C_5)、环己烷 (C_6)、环庚烷 (C_7)、甲基环丙烷 (C_4)、二甲基环丙烷 (C_5)、甲基环丁烷 (C_5)、二甲基环丁烷 (C_6)、甲基环戊烷 (C_6)、二甲基环戊烷 (C_7) 和甲基环己烷 (C_7)；

[0078] 不饱和单环烃化合物：

[0079] 环丙烯 (C_3)、环丁烯 (C_4)、环戊烯 (C_5)、环己烯 (C_6)、甲基环丙烯 (C_4)、二甲基环丙烯 (C_5)、甲基环丁烯 (C_5)、二甲基环丁烯 (C_6)、甲基环戊烯 (C_6)、二甲基环戊烯 (C_7) 和甲基环己烯 (C_7)；以及

[0080] 饱和多环烃化合物：

[0081] 降萘 (C_7)、原蒎烷 (C_7)、降蒎烷 (C_7)。

[0082] C_{3-20} 杂环基：如本文所用的术语“ C_{3-20} 杂环基”，是指通过除去杂环化合物中环原子上的一個氢原子所得到的单价基团，所述基团具有 3-20 个环原子，其中 1-10 个是环杂原子。优选地，每个环具有 3-7 个环原子，其中 1-4 个是环杂原子。

[0083] 在本文中，前缀（例如 C_{3-20} 、 C_{3-7} 、 C_{5-6} 等）是指环原子的个数，或者环原子个数的范围，不论碳原子还是杂原子。例如，如本文所用的术语“ C_{5-6} 杂环基”，是指具有 5 或 6 个环原子的杂环基基团。

[0084] 单环杂环基基团的实例包括但不限于那些衍生自以下化合物的基团：

[0085] N_1 ：氮丙啶 (C_3)、氮杂环丁烷 (C_4)、吡咯烷（四氢吡咯）(C_5)、吡咯啉（例如 3-吡咯啉、2,5-二氢吡咯）(C_5)、2H-吡咯或 3H-吡咯（异吡咯）(C_5)、哌啶 (C_6)、二氢吡啶 (C_6)、四氢吡啶 (C_6)、氮杂**革** (C_7)；

[0086] O_1 ：环氧乙烷 (C_3)、环氧丙烷 (C_4)、氧杂环戊烷（四氢呋喃）(C_5)、氧杂环戊烯（二氢呋喃）(C_5)、氧杂环己烷（四氢吡喃）(C_6)、二氢吡喃 (C_6)、吡喃 (C_6)、氧杂**革** (C_7)；

[0087] S_1 ：硫杂环丙烷 (C_3)、硫杂环丁烷 (C_4)、硫杂环戊烷（四氢噻吩）(C_5)、硫杂环己烷（四氢噻喃）(C_6)、硫杂环庚烷 (C_7)；

[0088] O_2 ：二氧戊环 (C_5)、二**噁**烷 (C_6) 和二氧杂环庚烷 (C_7)；

[0089] O_3 ：三**噁**烷 (C_6)；

[0090] N_2 ：咪唑烷 (C_5)、吡唑烷（二唑烷）(C_5)、咪唑啉 (C_5)、吡唑啉（二氢吡唑）(C_5)、哌嗪 (C_6)；

[0091] N_1O_1 ：四氢**噁**唑 (C_5)、二氢**噁**唑 (C_5)、四氢异**噁**唑 (C_5)、二氢异**噁**唑 (C_5)、吗啉 (C_6)、四氢**噁**嗪 (C_6)、二氢**噁**嗪 (C_6)、**噁**嗪 (C_6)；

[0092] N_1S_1 ：噻唑啉 (C_5)、噻唑烷 (C_5)、硫吗啉 (C_6)；

[0093] N_2O_1 ：氧二氮芑 (C_6)；

[0094] O_1S_1 ：氧杂硫杂环戊烯 (C_5) 和氧杂硫杂环己烷（噻**噁**烷）(C_6)；以及

[0095] $N_1O_1S_1$ ：**噁**噻嗪 (C_6)。

[0096] 被取代的单环杂环基基团的实例包括那些从环形式的糖类衍生的基团，所述糖类例如呋喃糖 (C_5)，如阿拉伯呋喃糖、来苏呋喃糖、呋喃核糖和呋喃木糖，以及吡喃糖 (C_6)，如

阿洛吡喃糖、阿卓吡喃糖、吡喃葡萄糖、甘露吡喃糖、古洛吡喃糖、艾杜吡喃糖、吡喃半乳糖和塔罗吡喃糖。

[0097] C_{5-20} 芳基：如本文所用的术语“ C_{5-20} 芳基”，是指通过除去芳香化合物中芳香环原子上的一个氢原子所得到的单价基团，所述基团具有 3-20 个环原子。优选地，每个环具有 5-7 个环原子。

[0098] 在本文中，前缀（例如 C_{3-20} 、 C_{5-7} 、 C_{5-6} 等）是指环原子的个数，或者环原子个数的范围，不论碳原子还是杂原子。例如，如本文所用的术语“ C_{5-6} 芳基”，是指具有 5 或 6 个环原子的芳基基团。

[0099] 所述环原子可以全部都是碳原子，例如在“碳芳基基团”中。

[0100] 碳芳基基团的实例包括但不限于那些衍生于以下化合物的基团：苯（即苯基）（ C_6 ）、萘（ C_{10} ）、萘（ C_{10} ）、蒽（ C_{14} ）、菲（ C_{14} ）、并四苯（ C_{18} ）和芘（ C_{16} ）。

[0101] 包含其中至少一个是芳香环的稠环的芳基基团的实例，包括但不限于那些衍生于以下化合物的基团：茚满（例如 2,3-二氢-1H-茚）（ C_9 ）、茚（ C_9 ）、异茚（ C_9 ）、四氢萘（1,2,3,4-四氢萘（ C_{10} ）、二氢茚（ C_{12} ）、茛（ C_{13} ）、非那烯（ C_{13} ）、醋菲（ C_{15} ）和醋蒽（ C_{16} ）。

[0102] 或者，所述环原子可以包含一个或多个杂原子，如在“杂芳基基团”中。单环杂芳基基团的实例包括但不限于那些衍生于以下化合物的基团：

[0103] N_1 ：吡咯（氮杂环戊二烯）（ C_5 ），吡啶（吡啶）（ C_6 ）；

[0104] O_1 ：呋喃（氧杂环戊二烯）（ C_5 ）；

[0105] S_1 ：噻吩（硫杂环戊二烯）（ C_5 ）；

[0106] N_1O_1 ：噁唑（ C_5 ），异噁唑（ C_5 ），异噁唑（ C_6 ）；

[0107] N_2O_1 ：噁二唑（呋咱）（ C_5 ）；

[0108] N_3O_1 ：噁三唑（ C_5 ）；

[0109] N_1S_1 ：噻唑（ C_5 ），异噻唑（ C_5 ）；

[0110] N_2 ：咪唑（1,3-二唑）（ C_5 ），吡唑（1,2-二唑）（ C_5 ），哒嗪（1,2-二嗪）（ C_6 ），嘧啶（1,3-二嗪）（ C_6 ）（例如胞嘧啶、胸腺嘧啶、尿嘧啶）、吡嗪（1,4-二嗪）（ C_6 ）；

[0111] N_3 ：三唑（ C_5 ），三嗪（ C_6 ）；和

[0112] N_4 ：四唑（ C_5 ）。

[0113] 包含稠环的杂芳基的实例，包括但不限于：

[0114] C_9 （有 2 个稠合的环），衍生自苯并呋喃（ O_1 ）、异苯并呋喃（ O_1 ）、吲哚（ N_1 ）、异吲哚（ N_1 ）、吲嗪（ N_1 ）、二氢吲哚（ N_1 ）、二氢异吲哚（ N_1 ）、嘌呤（ N_4 ）（例如腺嘌呤、鸟嘌呤）、苯并咪唑（ N_2 ）、吲唑（ N_2 ）、苯并噁唑（ N_1O_1 ）、苯并异噁唑（ N_1O_1 ）、苯并二氧杂环戊烯（ O_2 ）、苯并呋咱（ N_2O_1 ）、苯并三唑（ N_3 ）、苯并噻喃（ S_1 ）、苯并噻唑（ N_1S_1 ）、苯并噻二唑（ N_2S ）；

[0115] C_{10} （有 2 个稠合的环），衍生自色烯（ O_1 ）、异色烯（ O_1 ）、色烷（ O_1 ）、异色烷（ O_1 ）、苯并二噁烷（ O_2 ）、喹啉（ N_1 ）、异喹啉（ N_1 ）、喹嗪（ N_1 ）、苯并噁嗪（ N_1O_1 ）、苯并二嗪（ N_2 ）、吡啶并吡啶（ N_2 ）、喹噁啉（ N_2 ）、喹唑啉（ N_2 ）、噌啉（ N_2 ）、酞嗪（ N_2 ）、二氮杂萘（ N_2 ）、蝶啶（ N_4 ）；

[0116] C_{11} （有 2 个稠合的环），衍生自苯二氮杂卓（ N_2 ）；

[0117] C_{13} （有 3 个稠合的环），衍生自吡嗪（ N_1 ）、二苯并呋喃（ O_1 ）、二苯并噻吩（ S_1 ）、咪啉（ N_2 ）、萘嵌间二氮苯（perimidine）（ N_2 ）、嘧啶并吲哚（ N_2 ）；以及

[0118] C_{14} (有 3 个稠合的环), 衍生自吡啶 (N_1)、咕吨 (O_1)、噻吨 (S_1)、二氧杂蒽烯 (O_2)、吩噻噁 (O_1S_1)、吩嗪 (N_2)、吩噻嗪 (N_1O_1)、吩噻酮 (N_1S_1)、噻蒽 (S_2)、菲啶 (N_1)、二氮菲 (N_2)、吩嗪 (N_2)。

[0119] 上述基团, 无论单独或者作为其它取代基的一部分, 其自身可以任选地被一个或多个选自自身及下文列出的其它取代基所取代。

[0120] 卤素: $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 和 $-I$ 。

[0121] 羟基: $-OH$ 。

[0122] 醚: $-OR$, 其中 R 是醚取代基, 例如 C_{1-7} 烷基基团 (还指作 C_{1-7} 烷氧基基团, 下文讨论)、 C_{3-20} 杂环基基团 (还指作 C_{3-20} 杂环氧基基团) 或者 C_{5-20} 芳基基团 (还指作 C_{5-20} 芳氧基基团), 优选 C_{1-7} 烷基基团。

[0123] 烷氧基: $-OR$, 其中 R 是烷基基团, 例如 C_{1-7} 烷基基团。 C_{1-7} 烷氧基基团的实例包括但不限于 $-OMe$ (甲氧基)、 $-OEt$ (乙氧基)、 $-O$ (正丙基) (正丙氧基)、 $-O$ (异丙基) (异丙氧基)、 $-O$ (正丁基) (正丁氧基)、 $-O$ (仲丁基) (仲丁氧基)、 $-O$ (异丁基) (异丁氧基) 和 $-O$ (叔丁基) (叔丁氧基)。

[0124] 缩醛: $-CH(OR^1)(OR^2)$, 其中 R^1 和 R^2 是独立地是缩醛取代基, 例如 C_{1-7} 烷基基团、 C_{3-20} 杂环基基团或 C_{5-20} 芳基基团, 优选 C_{1-7} 烷基基团, 或者关于“环”缩醛基团, R^1 和 R^2 与它们所连接的两个氧原子, 以及它们所连接的碳原子一起, 形成具有 4-8 个环原子的杂环。缩醛基团的实例包括但不限于 $-CH(OMe)_2$ 、 $-CH(OEt)_2$ 和 $-CH(OMe)(OEt)$ 。

[0125] 半缩醛: $-CH(OH)(OR^1)$, 其中 R^1 是半缩醛取代基, 例如 C_{1-7} 烷基基团、 C_{3-20} 杂环基基团或 C_{5-20} 芳基基团, 优选 C_{1-7} 烷基基团。半缩醛基团的实例包括但不限于 $-CH(OH)(OMe)$ 和 $-CH(OH)(OEt)$ 。

[0126] 缩酮: $-CR(OR^1)(OR^2)$, 其中 R^1 和 R^2 如缩醛中所定义, 且 R 是除氢以外的缩酮取代基, 例如 C_{1-7} 烷基基团、 C_{3-20} 杂环基基团或 C_{5-20} 芳基基团, 优选 C_{1-7} 烷基基团。缩酮基团的实例包括但不限于 $-C(Me)(OMe)_2$ 、 $-C(Me)(OEt)_2$ 、 $-C(Me)(OMe)(OEt)$ 、 $-C(Et)(OMe)_2$ 、 $-C(Et)(OEt)_2$ 和 $-C(Et)(OMe)(OEt)$ 。

[0127] 半缩酮: $-CR(OH)(OR^1)$, 其中 R^1 如半缩醛中所定义, 且 R 是除氢以外的半缩酮取代基, 例如例如 C_{1-7} 烷基基团、 C_{3-20} 杂环基基团或 C_{5-20} 芳基基团, 优选 C_{1-7} 烷基基团。半缩酮基团的实例包括但不限于 $-C(Me)(OH)(OMe)$ 、 $-C(Et)(OH)(OMe)$ 、 $-C(Me)(OH)(OEt)$ 和 $-C(Et)(OH)(OEt)$ 。

[0128] 氧代 (酮、-酮): $=O$ 。

[0129] 硫酮: $=S$ 。

[0130] 亚胺基 (亚胺): $=NR$, 其中 R 是亚胺基取代基, 例如氢、 C_{1-7} 烷基基团、 C_{3-20} 杂环基基团或 C_{5-20} 芳基基团, 优选氢或 C_{1-7} 烷基基团。酯基团的实例包括但不限于 $=NH$ 、 $=NMe$ 、 $=Net$ 和 $=NPh$ 。

[0131] 甲酰基 (甲醛): $-C(=O)H$ 。

[0132] 酰基 (酮): $-C(=O)R$, 其中 R 是酰基取代基, 例如 C_{1-7} 烷基基团 (也称作 C_{1-7} 烷酰基)、 C_{3-20} 杂环基基团 (也称作 C_{3-20} 杂环基酰基) 或 C_{5-20} 芳基基团 (也称作 C_{5-20} 芳酰基), 优选 C_{1-7} 烷基基团。酰基基团的实例包括但不限于 $-C(=O)CH_3$ (乙酰基)、 $-C(=O)CH_2CH_3$ (丙酰基)、 $-C(=O)C(CH_3)_3$ (叔丁酰基) 和 $-C(=O)Ph$ (苯甲酰基、苯酮)。

[0133] 羧基（羧酸）： $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 。

[0134] 硫代羧基（硫代羧酸）： $-\text{C}(=\text{S})\text{SH}$ 。

[0135] 硫羟羧基（硫羟羧酸）： $-\text{C}(=\text{O})\text{SH}$ 。

[0136] 硫羰羧基（硫羰羧酸）： $-\text{C}(=\text{S})\text{OH}$ 。

[0137] 亚胺酸： $-\text{C}(=\text{NH})\text{OH}$ 。

[0138] 氧肟酸： $-\text{C}(=\text{NOH})\text{OH}$ 。

[0139] 酯（羧酸酯、氧基羰基）： $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}$ ，其中 R 是酯取代基，例如 C_{1-7} 烷基基团、 C_{3-20} 杂环基基团或 C_{5-20} 芳基基团，优选 C_{1-7} 烷基基团。酯基团的实例包括但不限于 $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 和 $-\text{C}(=\text{O})\text{OPh}$ 。

[0140] 酰氧基（反酯）： $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}$ ，其中 R 是酰氧基的取代基，例如 C_{1-7} 烷基基团、 C_{3-20} 杂环基基团或 C_{5-20} 芳基基团，优选 C_{1-7} 烷基基团。酰氧基基团的实例包括但不限于 $-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_3$ （乙酰氧基）、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{Ph}$ 和 $-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{Ph}$ 。

[0141] 氧基酰氧基： $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}$ ，其中 R 是酯取代基，例如 C_{1-7} 烷基基团、 C_{3-20} 杂环基基团或 C_{5-20} 芳基基团，优选 C_{1-7} 烷基基团。酯基团的实例包括但不限于 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 和 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OPh}$ 。

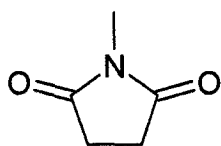
[0142] 氨基： $-\text{NR}^1\text{R}^2$ ，其中 R^1 和 R^2 是独立地是氨基取代基，例如氢、 C_{1-7} 烷基基团（也称作 C_{1-7} 烷基氨基或二 $-\text{C}_{1-7}$ 烷基氨基）、 C_{3-20} 杂环基基团或 C_{5-20} 芳基基团，优选 H 或 C_{1-7} 烷基基团，或者，关于“环”氨基基团， R^1 和 R^2 与它们所连接的氮原子一起形成具有 4-8 个环原子的杂环。氨基基团可以是伯胺（ $-\text{NH}_2$ ）、仲胺（ $-\text{NHR}^1$ ）或叔胺（ $-\text{NHR}^1\text{R}^2$ ）和阳离子形式，可以是季胺（ $-\text{NR}^1\text{R}^2\text{R}^3$ ）。氨基基团的实例包括但不限于 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{NHC}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ 和 $-\text{NHPh}$ 。环氨基基团的实例包括但不限于氮丙啶子基、氮杂环丁烷子基、吡咯烷子基、哌啶子基、哌嗪子基、吗啉代和硫代吗啉代。

[0143] 酰胺基（氨甲酰基、氨基羰基、甲酰胺）： $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$ ，其中 R^1 和 R^2 独立地是氨基取代基，如氨基基团所定义。酰胺基基团的实例包括但不限于 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 和 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ，以及其中 R^1 和 R^2 与它们所连接的氮原子一起形成杂环结构的酰胺基基团，例如哌啶子基羰基、吗啉代基羰基、硫代吗啉代基羰基和哌嗪子基羰基。

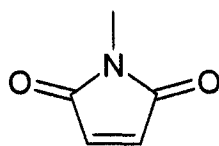
[0144] 硫代酰胺基（硫代氨甲酰基）： $-\text{C}(=\text{S})\text{NR}^1\text{R}^2$ ，其中 R^1 和 R^2 独立地是氨基取代基，如氨基基团所定义。酰胺基基团的实例包括但不限于 $-\text{C}(=\text{S})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 和 $-\text{C}(=\text{S})\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 。

[0145] 酰基酰胺（酰基氨基）： $-\text{NR}^1\text{C}(=\text{O})\text{R}^2$ ，其中 R^1 是酰基取代基，例如氢、 C_{1-7} 烷基基团、 C_{3-20} 杂环基基团或 C_{5-20} 芳基基团，优选氢或 C_{1-7} 烷基基团，且 R^2 是酰基取代基，例如 C_{1-7} 烷基基团、 C_{3-20} 杂环基基团或 C_{5-20} 芳基基团，优选氢或 C_{1-7} 烷基基团。酰基酰胺基团的实例包括但不限于 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 和 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{Ph}$ 。 R^1 和 R^2 可以一起形成环状结构，例如琥珀酰亚胺基、马来酰亚胺基和酞酰亚胺基：

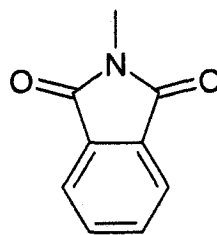
[0146]



琥珀酰亚胺基



马来酰亚胺基



酞酰亚胺基

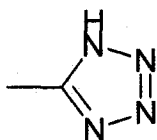
[0147] 氨基羰基氧基： $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$ ，其中 R^1 和 R^2 独立地是氨基取代基，如氨基基团所定义。氨基羰基氧基的实例包括但不限于 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NHMe}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NMe}_2$ 和 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NEt}_2$ 。

[0148] 脲基： $-\text{N}(\text{R}^1)\text{CONR}^2\text{R}^3$ ，其中 R^2 和 R^3 独立地是氨基取代基，如氨基基团所定义，且 R^1 是脲基取代基，例如氢、 C_{1-7} 烷基基团、 C_{3-20} 杂环基基团或 C_{5-20} 芳基基团，优选氢或 C_{1-7} 烷基基团。脲基基团的实例包括但不限于 $-\text{NHCONH}_2$ 、 $-\text{NHCONHMe}$ 、 $-\text{NHCONHEt}$ 、 $-\text{NHCONMe}_2$ 、 $-\text{NHCONEt}_2$ 、 $-\text{NMeCONH}_2$ 、 $-\text{NMeCONHMe}$ 、 $-\text{NMeCONHEt}$ 、 $-\text{NMeCONMe}_2$ 和 $-\text{NMeCONEt}_2$ 。

[0149] 胍基： $-\text{NH}-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 。

[0150] 四唑基：具有四个氮原子和一个碳原子的五元芳香环，

[0151]



[0152] 亚氨基： $=\text{NR}$ ，其中 R 是亚胺基取代基，例如氢、 C_{1-7} 烷基基团、 C_{3-20} 杂环基基团或 C_{5-20} 芳基基团，优选氢或 C_{1-7} 烷基基团。亚氨基基团的实例包括但不限于 $=\text{NH}$ 、 $=\text{NMe}$ 和 $=\text{NEt}$ 。

[0153] 脼（脼基）： $-\text{C}(=\text{NR})\text{NR}_2$ ，其中各个 R 是脼取代基，例如氢、 C_{1-7} 烷基基团、 C_{3-20} 杂环基基团或 C_{5-20} 芳基基团，优选 H 或 C_{1-7} 烷基基团。脼基基团的实例包括但不限于 $-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NH})\text{NMe}_2$ 和 $-\text{C}(=\text{NMe})\text{NMe}_2$ 。

[0154] 硝基： $-\text{NO}_2$ 。

[0155] 亚硝基： $-\text{NO}$ 。

[0156] 叠氮基： $-\text{N}_3$ 。

[0157] 氰基（腈、甲腈）： $-\text{CN}$ 。

[0158] 异氰基： $-\text{NC}$ 。

[0159] 氰酸基： $-\text{OCN}$ 。

[0160] 异氰酸基： $-\text{NCO}$ 。

[0161] 氰硫基（硫氰酸根合）： $-\text{SCN}$ 。

[0162] 异氰硫基（异硫氰酸根合）： $-\text{NCS}$ 。

[0163] 巯基（硫氢基、硫醇）： $-\text{SH}$ 。

[0164] 硫醚（硫化物）： $-\text{SR}$ ，其中 R 是硫醚取代基，例如， C_{1-7} 烷基基团（也称作 C_{1-7} 烷基基团）、 C_{3-20} 杂环基基团或 C_{5-20} 芳基基团，优选 C_{1-7} 烷基基团。 C_{1-7} 烷基基团的实例包括但不限于 $-\text{SCH}_3$ 和 $-\text{SCH}_2\text{CH}_3$ 。

[0165] 二硫醚： $-\text{SS}-\text{R}$ ，其中 R 是二硫醚取代基，例如， C_{1-7} 烷基基团、 C_{3-20} 杂环基基团或

C₅₋₂₀ 芳基基团, 优选 C₁₋₇ 烷基基团 (本文也称作 C₁₋₇ 烷基二硫醚)。C₁₋₇ 烷基二硫醚基团的实例包括但不限于 -SSCH₃ 和 -SSCH₂CH₃。

[0166] 亚磺酰 (Sulfine) (亚硫磺基、亚磺) : -S(=O)R, 其中 R 是亚磺酰基取代基, 例如 C₁₋₇ 烷基基团、C₃₋₂₀ 杂环基基团或 C₅₋₂₀ 芳基基团, 优选 C₁₋₇ 烷基基团。亚磺酰基基团的实例包括但不限于 -S(=O)CH₃ 和 -S(=O)CH₂CH₃。

[0167] 磺 (磺酰基) : -S(=O)₂R, 其中 R 是磺取代基, 例如, C₁₋₇ 烷基基团、C₃₋₂₀ 杂环基基团或 C₅₋₂₀ 芳基基团, 优选 C₁₋₇ 烷基基团, 包括, 例如氟代或全氟代的 C₁₋₇ 烷基基团。磺基基团的实例包括但不限于 -S(=O)₂CH₃ (甲磺酰基)、-S(=O)₂CF₃ (三氟甲磺酰基)、-S(=O)₂CH₂CH₃ (乙磺酰基)、-S(=O)₂C₄F₉ (九氟丁磺酰基)、-S(=O)₂CH₂CF₃ (三氟乙磺酰基)、-S(=O)₂CH₂CH₂NH₂ (牛磺酰基)、-S(=O)₂Ph (苯磺酰基)、4- 甲基苯磺酰基 (甲苯磺酰基)、4- 氯苯磺酰基 (氯苯磺酰基)、4- 溴苯磺酰基 (溴苯磺酰基)、4- 硝基苯基 (硝基苯磺酰基)、2- 萘磺酰基 (萘磺酰基) 和 5- 二甲基氨基 - 萘 -1- 基磺酸酯 (丹磺酰基)。

[0168] 亚磺酸 (亚磺酰基) : -S(=O)OH、-SO₂H。

[0169] 磺酸 (磺基) : -S(=O)₂OH、-SO₃H。

[0170] 亚磺酸酯 (亚磺酸酯) : -S(=O)OR; 其中 R 是亚磺酸酯取代基, 例如, C₁₋₇ 烷基基团、C₃₋₂₀ 杂环基基团或 C₅₋₂₀ 芳基基团, 优选 C₁₋₇ 烷基基团。亚磺酸酯基团的实例包括但不限于 -S(=O)OCH₃ (甲氧基亚磺酰基; 亚磺酸甲酯) 和 -S(=O)OCH₂CH₃ (乙氧基磺酰基; 亚磺酸乙酯)。

[0171] 磺酸酯 (磺酸酯) : -S(=O)₂OR, 其中 R 是磺酸酯取代基, 例如, C₁₋₇ 烷基基团、C₃₋₂₀ 杂环基基团或 C₅₋₂₀ 芳基基团, 优选 C₁₋₇ 烷基基团。磺酸酯基团的实例包括但不限于 -S(=O)₂OCH₃ (甲氧基磺酰基; 磺酸甲酯) 和 -S(=O)₂OCH₂CH₃ (乙氧基磺酰基; 磺酸乙酯)。

[0172] 亚磺酰基氧基 : -OS(=O)R, 其中 R 是亚磺酰基氧基取代基, 例如, C₁₋₇ 烷基基团、C₃₋₂₀ 杂环基基团或 C₅₋₂₀ 芳基基团, 优选 C₁₋₇ 烷基基团。亚磺酰基氧基基团的实例包括但不限于 -OS(=O)CH₃ 和 -OS(=O)CH₂CH₃。

[0173] 磺酰基氧基 (磺酰氧基) : -OS(=O)₂R, 其中 R 是磺酰基氧基取代基, 例如, C₁₋₇ 烷基基团、C₃₋₂₀ 杂环基基团或 C₅₋₂₀ 芳基基团, 优选 C₁₋₇ 烷基基团。磺酰基氧基基团的实例包括但不限于 -OS(=O)₂CH₃ (甲磺酸酯) 和 -OS(=O)₂CH₂CH₃ (乙磺酸酯)。

[0174] 硫酸酯 : -OS(=O)₂OR; 其中 R 是硫酸酯取代基, 例如, C₁₋₇ 烷基基团、C₃₋₂₀ 杂环基基团或 C₅₋₂₀ 芳基基团, 优选 C₁₋₇ 烷基基团。硫酸酯基团的实例包括但不限于 -OS(=O)₂OCH₃ 和 -SO(=O)₂OCH₂CH₃。

[0175] 氨基亚磺酰基 (氨基亚磺酰基; 亚磺酰胺; 亚磺酰胺) : -S(=O)NR¹R², 其中 R¹ 和 R² 独立地是氨基取代基, 如氨基基团所定义。氨基亚磺酰基基团的实例包括但不限于 :

[0176] -S(=O)NH₂、-S(=O)NH(CH₃)、-S(=O)N(CH₃)₂、-S(=O)NH(CH₂CH₃)、-S(=O)N(CH₂CH₃)₂ 和 -S(=O)NHPh。

[0177] 磺酰胺基 (氨基磺酰基; 磺酰胺; 磺酰胺) : -S(=O)₂NR¹R², 其中 R¹ 和 R² 独立地是氨基取代基, 如氨基基团所定义。磺酰胺基基团的实例包括但不限于 :

[0178] -S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NH(CH₃)、-S(=O)₂N(CH₃)₂、-S(=O)₂NH(CH₂CH₃)、-S(=O)₂N(CH₂CH₃)₂ 和 -S(=O)₂NHPh。

[0179] 磺氨基 : -NR¹S(=O)₂OH, 其中 R¹ 是氨基取代基, 如氨基基团所定义。磺氨基基团

的实例包括但不限于 $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{OH}$ 和 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$ 。

[0180] 磺酰基氨基： $-\text{NR}^1\text{S}(=\text{O})_2\text{R}$ ，其中 R^1 是氨基取代基，如氨基基团所定义，且 R 是磺酰基氨基取代基，例如， C_{1-7} 烷基基团、 C_{3-20} 杂环基基团或 C_{5-20} 芳基基团，优选 C_{1-7} 烷基基团。磺酰基氨基基团的实例包括但不限于 $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ 和 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{S}(=\text{O})_2\text{C}_6\text{H}_5$ 。

[0181] 亚磺酰基氨基： $-\text{NR}^1\text{S}(=\text{O})\text{R}$ ，其中 R^1 是氨基取代基，如氨基基团所定义，且 R 是亚磺酰基氨基取代基，例如， C_{1-7} 烷基基团、 C_{3-20} 杂环基基团或 C_{5-20} 芳基基团，优选 C_{1-7} 烷基基团。亚磺酰基氨基基团的实例包括但不限于 $-\text{NHS}(=\text{O})\text{CH}_3$ 和 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{S}(=\text{O})\text{C}_6\text{H}_5$ 。

[0182] 膦基（膦）： $-\text{PR}_2$ ，其中 R 是膦基取代基，例如 $-\text{H}$ 、 C_{1-7} 烷基基团、 C_{3-20} 杂环基基团或 C_{5-20} 芳基基团，优选 $-\text{H}$ 、 C_{1-7} 烷基基团或 C_{5-20} 芳基基团。膦基基团的实例包括但不限于 $-\text{PH}_2$ 、 $-\text{P}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{P}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{P}(\text{t-Bu})_2$ 和 $-\text{P}(\text{Ph})_2$ 。

[0183] 磷酰： $-\text{P}(=\text{O})_2$ 。

[0184] 膦酰基（氧化膦）： $-\text{P}(=\text{O})\text{R}_2$ ，其中 R 是膦酰基取代基，例如， C_{1-7} 烷基基团、 C_{3-20} 杂环基基团或 C_{5-20} 芳基基团，优选 C_{1-7} 烷基基团或 C_{5-20} 芳基基团。膦酰基基团的实例包括但不限于： $-\text{P}(=\text{O})(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{t-Bu})_2$ 和 $-\text{P}(=\text{O})(\text{Ph})_2$ 。

[0185] 膦酸（磷酰基）： $-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$ 。

[0186] 膦酸酯（膦酰基酯）： $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR})_2$ ，其中 R 是膦酸酯取代基，例如， $-\text{H}$ 、 C_{1-7} 烷基基团、 C_{3-20} 杂环基基团或 C_{5-20} 芳基基团，优选 $-\text{H}$ 、 C_{1-7} 烷基基团或 C_{5-20} 芳基基团。膦酸酯基团的实例包括但不限于 $-\text{P}(=\text{O})(\text{OCH}_3)_2$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{O-t-Bu})_2$ 和 $-\text{P}(=\text{O})(\text{OPh})_2$ 。

[0187] 磷酸（磷酰氧基）： $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OH})_2$ 。

[0188] 磷酸酯（膦酰氧基酯）： $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OR})_2$ ，其中 R 是磷酸酯取代基，例如 $-\text{H}$ 、 C_{1-7} 烷基基团、 C_{3-20} 杂环基基团或 C_{5-20} 芳基基团，优选 $-\text{H}$ 、 C_{1-7} 烷基基团或 C_{5-20} 芳基基团。磷酸酯基团的实例包括但不限于 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OCH}_3)_2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{O-t-Bu})_2$ 和 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OPh})_2$ 。

[0189] 亚磷酸： $-\text{OP}(\text{OH})_2$ 。

[0190] 亚磷酸酯： $-\text{OP}(\text{OR})_2$ ，其中 R 是亚磷酸酯取代基，例如 $-\text{H}$ 、 C_{1-7} 烷基基团、 C_{3-20} 杂环基基团或 C_{5-20} 芳基基团，优选 $-\text{H}$ 、 C_{1-7} 烷基基团或 C_{5-20} 芳基基团。亚磷酸酯基团的实例包括但不限于 $-\text{OP}(\text{OCH}_3)_2$ 、 $-\text{OP}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OP}(\text{O-t-Bu})_2$ 和 $-\text{OP}(\text{OPh})_2$ 。

[0191] 亚磷酰胺： $-\text{OP}(\text{OR}^1)-\text{NR}^2_2$ ，其中 R^1 和 R^2 是亚磷酰胺取代基，例如， $-\text{H}$ 、（任选被取代的） C_{1-7} 烷基基团、 C_{3-20} 杂环基基团或 C_{5-20} 芳基基团，优选 $-\text{H}$ 、 C_{1-7} 烷基基团或 C_{5-20} 芳基基团。亚磷酰胺基团的实例包括但不限于：

[0192] $-\text{OP}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OP}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)-\text{N}(\text{i-Pr})_2$ 和 $-\text{OP}(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CN})-\text{N}(\text{i-Pr})_2$ 。

[0193] 氨基磷酸酯： $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}^1)-\text{NR}^2_2$ ，其中 R^1 和 R^2 是氨基磷酸酯的取代基，例如， $-\text{H}$ 、（任选被取代的） C_{1-7} 烷基基团、 C_{3-20} 杂环基基团或 C_{5-20} 芳基基团，优选 $-\text{H}$ 、 C_{1-7} 烷基基团或 C_{5-20} 芳基基团。氨基磷酸酯基团的实例包括但不限于：

[0194] $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OCH}_2\text{CH}_3)-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OCH}_2\text{CH}_3)-\text{N}(\text{i-Pr})_2$ 和 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CN})-\text{N}(\text{i-Pr})_2$ 。

[0195] 亚烷基

[0196] C_{3-12} 亚烷基：如本文所用的术语“ C_{3-12} 亚烷基”，是指具有 3-12 个碳原子（除非另

外指明)的烃化合物通过在同一个碳原子除去两个氢原子,或者从两个不同碳原子上各除去一个氢原子所得到的二价基团,其可以是脂肪族或者脂环族的,且可以是饱和、部分饱和或全部不饱和的。因此,术语“亚烷基”包含亚类如亚烯基、亚炔基、亚环烷基等,下文中讨论。

[0197] 直链饱和 C_{3-12} 亚烷基基团的实例包括但不限于 $-(CH_2)_n-$, 其中 n 是 3-12 的整数,例如 $-CH_2CH_2CH_2-$ (亚丙基)、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ (亚丁基)、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$ (亚戊基)和 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$ (亚庚基)。

[0198] 支链饱和 C_{3-12} 亚烷基基团的实例包括但不限于: $-CH(CH_3)CH_2CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$ 、 $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2-$ 、 $-CH(CH_2CH_3)CH_2-$ 和 $-CH_2CH(CH_2CH_3)CH_2-$ 。

[0199] 直链的部分不饱和 C_{3-12} 亚烷基基团(C_{3-12} 亚烯基和亚炔基基团)包括但不限于:

[0200] $-CH=CH-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH=CH_2-$ 、 $-CH=CH-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH=CH-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH=CH-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH=CH-CH_2-$ 、 $-CH=CH-CH=CH-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH=CH-CH_2-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH_2-CH_2-CH=CH-$ 和 $-CH_2-C\equiv C-CH_2-$ 。

[0201] 支链的部分不饱和 C_{3-12} 亚烷基基团(C_{3-12} 亚烯基和亚炔基)的实例包括但不限于 $-C(CH_3)=CH-$ 、 $-C(CH_3)=CH-CH_2-$ 、 $-CH=CH-CH(CH_3)-$ 和 $-C\equiv C-CH(CH_3)-$ 。

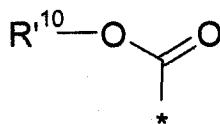
[0202] 脂环饱和 C_{3-12} 亚烷基基团(C_{3-12} 亚环烷基)的实例包括但不限于亚环戊基(例如环戊-1,3-亚基)和亚环己基(例如环己-1,4-亚基)。

[0203] 脂环部分不饱和 C_{3-12} 亚烷基基团(C_{3-12} 亚环烷基)的实例包括但不限于亚环戊烯基(例如 4-环戊烯-1,3-亚基)、亚环己烯基(例如 2-环己烯-1,4-亚基;3-环己烯-1,2-亚基;2,5-环己二烯-1,4-亚基)。

[0204] 氧保护基团:术语“氧保护基团”是指修饰羟基基团的基团,且这些基团都是本领域所熟知的。大量合适的基团在 Greene, T. W. 和 Wuts, G. M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第 3 版, John Wiley & Sons, Inc., 1999 中 23-200 页有描述,其合并于本文作为参考。特别感兴趣的类别包括硅烷基醚类(例如 TMS、TBDMS)、被取代的甲基醚类(例如 THP)和酯类(例如乙酸酯)。

[0205] 氨基甲酸酯氮保护基团:术语“氨基甲酸酯氮保护基团”是指修饰亚胺键中的氮的基团,且这些基团是本领域熟知的。这些基团具有以下结构:

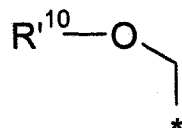
[0206]



[0207] 其中 R'^{10} 是如上文所定义的 R。多种合适的基团在 Greene, T. W. 和 Wuts, G. M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第 3 版, John Wiley & Sons, Inc., 1999 中第 503-549 页有描述,其合并于本文作为参考。

[0208] 半缩醛胺氮保护基团:术语“半缩醛胺氮保护基团”是指具有以下结构的基团:

[0209]



[0210] 其中 R'^{10} 是如上文所定义的 R。多种合适的基团在 Greene, T. W. 和 Wuts, G. M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第 3 版, John Wiley & Sons, Inc., 1999 中第 633-647 页作为酰胺保护基团有描述, 其合并于本文作为参考。

[0211] 治疗方法

[0212] 本发明化合物可以在治疗方法中使用。还提供了治疗的方法, 包括向需要治疗的个体施用治疗有效量的式 I 化合物。术语“治疗有效量”是对患者显示出益处的足够的量。该益处可以至少缓解至少一种症状。实际的给药量, 以及给药速率和给药时程, 则取决于所治疗疾病的性质和严重性。治疗处方, 例如剂量决策, 是开业医生和其它医生的职责。

[0213] 化合物可以单独给药或者与其它治疗药物组合, 根据所治疗的病症同时或先后给药。治疗方法的实例包括但不限于化学疗法 (施用活性药物, 包括例如药物; 外科手术; 以及放射疗法)。

[0214] 本发明的药物组合物以及按照本发明使用的药物组合物, 除活性成分即式 I 化合物以外, 可以包含可药用赋形剂、载体、缓冲剂、稳定剂或者其它本领域技术人员熟知的材料。这些材料应当是无毒且不会影响活性成分效能的。载体或其它材料准确的特性将取决于给药途径, 其可以是口服, 或注射, 例如皮肤注射、皮下注射或静脉注射。

[0215] 用于口服给药的药物组合物可以是片剂、胶囊、粉末或液体形式。片剂可以包含固体载体或佐剂。液体药物组合物一般包含液态载体例如水、石油、动物或植物油、矿物油或合成油。可以包含生理盐水溶液、葡萄糖或其它糖溶液或二醇类如乙二醇、丙二醇或聚乙二醇。胶囊可以包含固体载体如明胶。

[0216] 用于静脉、皮肤或皮下注射, 或者在痛苦位点注射时, 活性成分应当是胃肠外可接受的水性溶液形式, 其是无热原的且具有合适的 pH、等渗性和稳定性。这些领域内相关技术人员能够制备合适的溶液, 使用例如等张赋形剂, 例如氯化钠注射液、林格注射液、乳酸林格注射液。如果需要, 还可以包含防腐剂、稳定剂、缓冲剂、抗氧化剂和 / 或其它添加剂。

[0217] 包含其它形式

[0218] 除非另外指明, 上文包含熟知的这些取代基的离子、盐、溶剂合物以及被保护形式。例如, 提到羧酸 ($-COOH$), 还包括阴离子 (羧酸根) 形式 ($-COO^-$)、其盐或溶剂合物, 以及常规被保护形式。类似地, 提到氨基基团, 包含质子化形式 ($-NH^+HR^2$)、氨基基团的盐或溶剂合物, 例如盐酸盐, 以及氨基基团的常规被保护形式。类似地, 提到羟基基团, 也包括阴离子形式 ($-O^-$)、其盐或溶剂合物, 以及常规被保护形式。

[0219] 盐

[0220] 可以方便的或可期望的来制备、纯化和 / 或处理活性化合物对应的盐, 例如可药用盐。可药用盐的实例在 Berge 等人, *J. Pharm. Sci.*, 66, 1-19 (1977) 中有讨论。

[0221] 例如, 如果化合物是阴离子的, 或具有是阴离子的官能团 (例如 $-COOH$ 可以是 $-COO^-$), 那么可以与合适的阳离子形成盐。合适的无机阳离子的实例包括但不限于碱金属离子例如 Na^+ 和 K^+ , 碱土金属离子例如 Ca^{2+} 和 Mg^{2+} , 及其它阳离子例如 Al^{3+} 。合适的有机阳离子的实例包括但不限于铵离子 (即 NH_4^+) 和被取代的铵离子 (例如 NH_3R^+ 、 $NH_2R_2^+$ 、 NHR_3^+ 、 NR_4^+)。一些合适的被取代的铵离子的实例是那些衍生于以下化合物的离子: 乙胺、二乙胺、二环己胺、三乙胺、丁胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌嗪、苄胺、苯基苄胺、胆碱、葡甲胺和氮丁三醇, 以及氨基酸, 例如赖氨酸和精氨酸。普通季铵离子的实例是 $N(CH_3)_4^+$ 。

[0222] 如果化合物是阳离子的,或者具有是阳离子的官能团(例如 $-\text{NH}_2$ 可以是 $-\text{NH}_3^+$),那么可以与合适的阴离子形成盐。合适的无机阴离子的实例包括但不限于那些衍生于以下无机酸的离子:盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、亚硫酸、硝酸、亚硝酸、磷酸和亚磷酸。

[0223] 合适的有机阴离子的实例包括但不限于那些衍生于以下有机酸的离子:2-乙酰氧基苯甲酸、乙酸、抗坏血酸、天门冬氨酸、苯甲酸、樟脑磺酸、桂皮酸、柠檬酸、依地酸、乙二磺酸、乙磺酸、富马酸、葡庚酸、葡萄糖酸、谷氨酸、乙醇酸、羟基马来酸、羟基萘甲酸、羟乙磺酸、乳酸、乳糖酸、月桂酸、马来酸、苹果酸、甲磺酸、粘酸、油酸、草酸、棕榈酸、扑酸、泛酸、苯乙酸、苯磺酸、丙酸、丙酮酸、水杨酸、硬脂酸、琥珀酸、对氨基苯磺酸、酒石酸、甲苯磺酸和缬草酸。合适的多聚有机阴离子的实例包括但不限于那些衍生于以下多聚酸的离子:鞣酸、羧甲基纤维素。

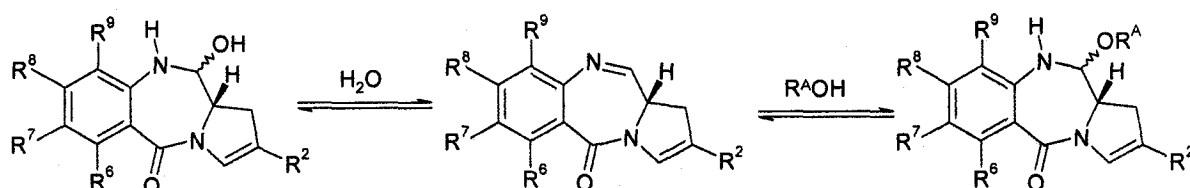
[0224] 溶剂合物

[0225] 可以方便的或可期望的来制备、纯化和/或处理活性化合物对应的溶剂合物。一般情况下本文所用的术语“溶剂合物”是指溶质(例如活性化合物、活性化合物的盐)和溶剂的复合物。如果溶剂是水,该溶剂合物可以方便地指作水合物,例如,单水合物、二水合物、三水合物等。

[0226] 甲醇胺

[0227] 本发明包含通过 PBD 部分的亚胺键添加溶剂的化合物,其在下文进行说明,其中的溶剂是水或醇(R^AOH ,其中 R^A 是 C_{1-4} 烷基):

[0228]



[0229] 这些形式可以称为 PBD 的甲醇胺和甲醇胺醚形式。这些均势的平衡取决于所发现化合物的情况,以及该部分自身的性质。

[0230] 这些特殊化合物可以以固体形式分离,例如,通过冻干的方法。

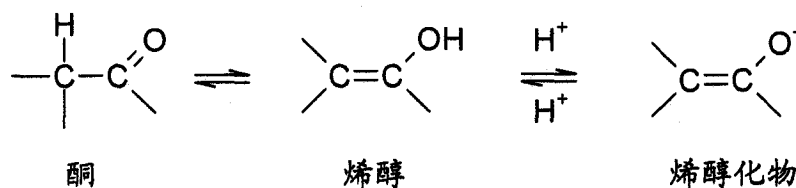
[0231] 异构体

[0232] 某些化合物可以以一种或多种特定的几何、光学、对映异构体、非对映异构体、差向异构体、阻转异构体、立体异构体、互变异构体、构象异构体或端基差向异构体形式存在,包括但不限于顺-和反-式;E-和Z-式;c-、t-和r-式;内-和外-式;R-、S-和内消旋-式;D-和L-式;d-和l-式;(+)和(-)式;酮-、烯醇-和烯醇化物-式;syn-和anti-式;顺错-和反错-式; α -和 β -式;直立键和平伏键形式;船-、椅-、扭曲-、信封-和半椅-式;及其组合,在本文中统称为“异构体”(或“异构体形式”)。

[0233] 应当指出,除了下文讨论的互变异构体之外,特别从如本文所用的术语“异构体”中排除的是结构异构体(即不是仅原子的空间位置不同,而且原子间的连接不同的异构体)。例如,提到甲氧基基团, $-\text{OCH}_3$,不解释为其结构异构体,羟基甲基基团, $-\text{CH}_2\text{OH}$ 。类似地,提到邻-氯苯基不解释为其结构异构体,间-氯苯基。然而,提到一类结构时可以包含属于该类别的结构异构体(例如 C_{1-7} 烷基包含正丙基和异丙基;丁基包含正、异、仲、和叔丁基;甲氧基苯基包含邻-、间-和对甲氧基苯基)。

[0234] 上述的排除不涉及互变异构体,例如酮-烯醇-和烯醇化物-式,例如在以下互变对中:酮/烯醇(下文说明)、亚胺/烯胺、酰胺/亚胺基醇、脒/脒、亚硝基/肟、硫酮/烯硫醇、N-亚硝基/羟偶氮和硝基/异硝基。

[0235]



[0236] 应当指出,特别包含在术语“异构体”之内的是具有一个或多个同位素置换的化合物。例如, H 可以是任何同位素形式,包括 ^1H 、 $^2\text{H}(\text{D})$ 和 $^3\text{H}(\text{T})$; C 可以是任何同位素形式,包括 ^{12}C 、 ^{13}C 和 ^{14}C ; O 可以是任何同位素形式,包括 ^{16}O 和 ^{18}O ; 等等。

[0237] 除非另外指明,提到具体化合物包括全部异构体形式,包括(全部或部分地)外消旋及其它的其混合物。此类异构体形式的制备(例如不对称合成)和分离(例如分步结晶和色谱法)方法是本领域已知的,或者通过以已知的方式调整本文所教导的方法或已知的方法来容易地获得。

[0238] 一般合成途径

[0239] PBD 化合物的合成方法在下述文献中有详细讨论,其讨论内容引入本文作为参考:

[0240] a) WO 00/12508 (第 14-30 页);

[0241] b) WO 2005/023814 (第 3-10 页);

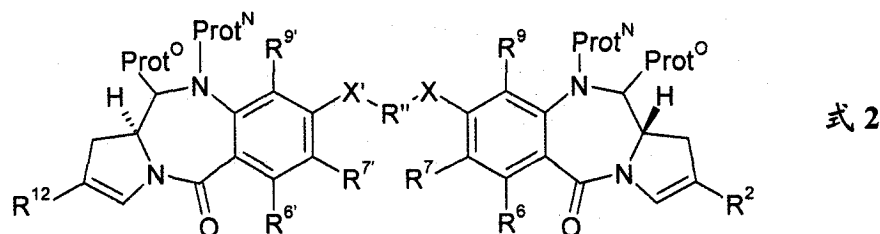
[0242] c) WO 2004/043963 (第 28-29 页); 和

[0243] d) WO 2005/085251 (第 30-39 页)。

[0244] 合成途径

[0245] 本发明化合物,其中 R^{10} 和 R^{11} 在它们所连接的氮和碳原子之间形成氮-碳双键,可以从式 2 化合物合成:

[0246]



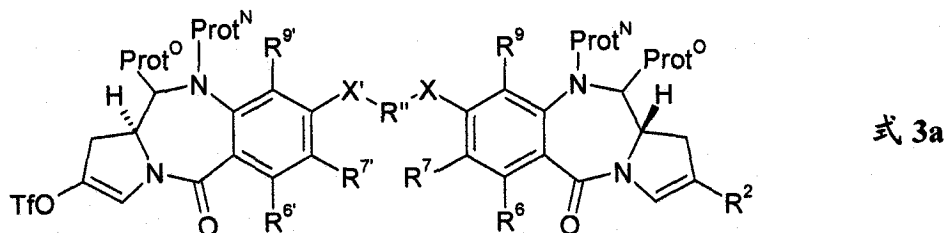
[0247] 其中 R^2 、 R^6 、 R^7 、 R^9 、 $\text{R}^{6'}$ 、 $\text{R}^{7'}$ 、 $\text{R}^{9'}$ 、 R^{12} 、 X 、 X' 和 R'' 如式 I 化合物所定义, Prot^{N} 是用于合成的氮保护基团,且 Prot^{O} 是用于合成的被保护的氧基团或氧代基团,通过标准方法对亚胺键进行脱保护。

[0248] 所制备的化合物可以是其甲醇胺或甲醇胺醚形式,取决于所使用的溶剂。例如,如果 Prot^{N} 是 Alloc 且 Prot^{O} 是用于合成的氧保护基团,那么使用钯来除去 N^{10} 保护基团,然后通过除去用于合成的氧保护基团来进行脱保护。如果 Prot^{N} 是 Troc 且 Prot^{O} 是用于合成的氧保护基团,那么使用 Cd/Pb 偶联获得式 (I) 化合物来进行脱保护。如果 Prot^{N} 是 SEM,或类似的基团,且 Prot^{O} 是氧代基团,那么可以通过还原去除氧代基团,导致被保护的甲醇

胺中间体,其可以随后处理除去 SEM 保护基团,然后通过消除水来脱保护。式 2 化合物的还原可以通过例如四硼氢化锂来进行,同时用除去 SEM 保护基团的合适的方法用硅胶进行处理。

[0249] 式 2 化合物可以从式 3a 化合物：

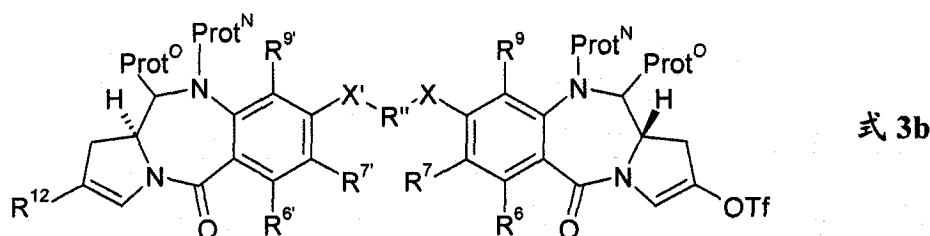
[0250]



[0251] 其中 R^2 、 R^6 、 R^7 、 R^9 、 $R^{6'}$ 、 $R^{7'}$ 、 $R^{9'}$ 、X、X' 和 R" 如式 2 化合物所定义,通过与包含 R^{12} 的有机金属衍生物,例如有机硼衍生物偶联来合成。所述有机硼衍生物可以是硼酸酯或硼酸。

[0252] 式 2 化合物可以从式 3b 化合物:

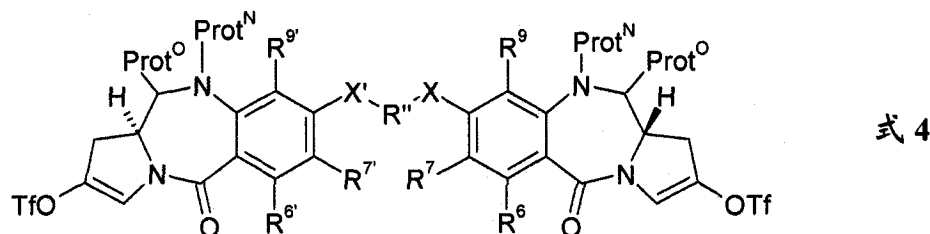
[0253]



[0254] 其中 R^{12} 、 R^6 、 R^7 、 R^9 、 $R^{6'}$ 、 $R^{7'}$ 、 $R^{9'}$ 、 X 、 X' 和 R'' 如式 2 化合物所定义, 通过与包含 R^2 的有机金属衍生物, 例如有机硼衍生物偶联来合成。所述有机硼衍生物可以是硼酸酯或硼酸。

[0255] 式 3a 和 3b 化合物可以从式 4 化合物：

[0256]



[0257] 其中 R^2 、 R^6 、 R^7 、 R^9 、 $R^{6'}$ 、 $R^{7'}$ 、 $R^{9'}$ 、 X 、 X' 和 R'' 如式 2 化合物所定义,通过与单个当量 (例如 0.9 或 1 至 1.1 或 1.2) 的包含 R^2 或 R^{12} 的有机金属衍生物,例如有机硼衍生物偶联来合成。

[0258] 上述偶联通常是在钯催化剂,例如 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 $\text{Pd}(\text{OCOCH}_3)_2$ 、 PdCl_2 、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 的存在下进行。该偶联可以在标准条件进行,或者也可以在微波条件下进行。

[0259] 两个偶联步骤通常依次进行。其可以在两个步骤之间进行或不进行纯化下进行。如果不进行纯化,那么两个步骤可以同一个反应瓶中进行。纯化通常需要在第二个偶联步骤之后进行。将所述化合物从不需要的副产物中进行纯化可以通过柱色谱或者离子交换分离来进行。

[0260] 其中 Prot⁰ 是氧代基团且 Prot^N 是 SEM 的式 4 化合物合成在 W000/12508 中有详细描述, 其合并于本文作为参考。具体而言, 参考第 24 页的流程 7, 其中上述化合物被命名为

中间体 P。该合成方法在 W02004/043963 中也有描述。

[0261] 其中 Prot^0 是用于合成的被保护的氧基团的式 4 化合物合成在 W02005/085251 中有描述,其合成方法合并于本文作为参考。

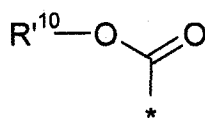
[0262] 其中 R^{10} 和 $\text{R}^{10'}$ 是 H 且 R^{11} 和 $\text{R}^{11'}$ 是 SO_2M 的式 I 化合物,可以从其中 R^{10} 和 R^{11} 与它们所连接的氮和碳原子形成氮-碳双键的式 I 化合物通过加入合适的亚硫酸氢盐或亚硫酸盐,然后进行合适的纯化步骤来合成。其它方法在 GB 2 053 894 中有描述,其合并于本文作为参考。

[0263] 用于合成的氮保护基团

[0264] 用于合成的氮保护基团是本领域所熟知的。在本发明中,特别感兴趣的保护基团是氨基甲酸酯氮保护基团和半缩醛胺氮保护基团。

[0265] 氨基甲酸酯氮保护基团具有以下结构:

[0266]



[0267] 其中 R'^{10} 如上文 R 所定义。大量合适的基团在 Greene, T.W. 和 Wuts, G.M., Protective Groups in Organic Synthesis, 第 3 版, John Wiley & Sons, Inc., 1999 中第 503-549 页有描述,其合并于本文作为参考。

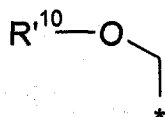
[0268] 特别优选的保护基团包括 Troc、Teoc、Fmoc、BOC、Doc、Hoc、TcBOC、1-Adoc 和 2-Adoc。

[0269] 其它可能的基团是硝基苄氧基羰基(例如 4-硝基苄氧基羰基)和 2-(苯磺酰基)乙氧基羰基。

[0270] 这些可以用钯催化剂去除的保护基团不是优选的保护基团,例如 Alloc。

[0271] 半缩醛胺氮保护基团具有以下结构:

[0272]



[0273] 其中 R'^{10} 如上文 R 所定义。大量合适的基团在 Greene, T.W. 和 Wuts, G.M., Protective Groups in Organic Synthesis, 第 3 版, John Wiley & Sons, Inc., 1999 中第 633-647 页作为酰胺保护基团有描述,其合并于本文作为参考。本文所公开的基团可以应用于本发明的化合物。此类基团包括但不限于 SEM、MOM、MTM、MEM、BOM、被硝基或甲氧基取代的 BOM、 $\text{Cl}_3\text{CCH}_2\text{OCH}_2-$ 。

[0274] 用于合成的被保护的氧基团

[0275] 用于合成的被保护的氧基团是本领域所熟知的。大量合适的氧保护基团在 Greene, T.W. 和 Wuts, G.M., Protective Groups in Organic Synthesis, 第 3 版, John Wiley & Sons, Inc., 1999 中的第 23-200 页有描述,其合并于本文作为参考。

[0276] 特别感兴趣的种类包括硅烷基醚、甲基醚、烷基醚、苄基醚、酯、乙酸酯、苯甲酸酯、碳酸酯和磺酸酯。

[0277] 优选的氧保护基团包括乙酸酯、TBS 和 THP。

[0278] 进一步优选

[0279] 以下优选方案可以应用于如上文所述本发明的所有方面,或者可以涉及单个方面。所述优选方案可以以任何组合组合在一起。

[0280] 在某些实施方案中, $R^{6'}$ 、 $R^{7'}$ 、 $R^{9'}$ 、 $R^{10'}$ 、 $R^{11'}$ 和 Y' 优选地分别与 R^6 、 R^7 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 和 Y 相同。

[0281] 二聚体连接

[0282] Y 和 Y' 优选地是 O 。

[0283] R'' 优选地是没有取代基的 C_{3-7} 亚烷基基团。 R'' 更加优选地是 C_3 、 C_5 或 C_7 亚烷基。

[0284] R^6 至 R^9

[0285] R^9 优选地是 H 。

[0286] R^6 优选地选自 H 、 OH 、 OR 、 SH 、 NH_2 、硝基和卤素,且更加优选的是 H 或卤素,且最优选是 H 。

[0287] R^7 优选地选自 H 、 OH 、 OR 、 SH 、 SR 、 NH_2 、 NHR 、 NRR' 和卤素,且更加优选地独立地选自 H 、 OH 和 OR ,其中 R 优选地选自任选被取代的 C_{1-7} 烷基、 C_{3-10} 杂环基和 C_{5-10} 芳基基团。 R 可以更加优选地是 C_{1-4} 烷基,其可以是或者不是被取代的。感兴趣的取代基是 C_{5-6} 芳基基团(例如苯基)。在 7- 位的特别优选的取代基是 OMe 和 OCH_2Ph 。

[0288] 这些优选方案分别应用于 $R^{9'}$ 、 $R^{6'}$ 和 $R^{7'}$ 。

[0289] R^2

[0290] R^2 中的 A 可以是苯基基团或者 C_{5-7} 杂芳基基团,例如呋喃基、噻吩基和吡啶基。在某些实施方案中, A 优选地是苯基。在其它实施方案中, A 优选地是噻吩基,例如,噻吩-2-基和噻吩-3-基。

[0291] X 是选自以下的基团: OH 、 SH 、 CO_2H 、 COH 、 $N=C=O$ 和 NHR^N ,其中 R^N 选自 H 和 C_{1-4} 烷基。 X 可以优选地是: OH 、 SH 、 CO_2H 、 $-N=C=O$ 或 NH_2 ,且可以更加优选地是: OH 、 SH 或 NH_2 ,且最优选 NH_2 。

[0292] Q^2-X 可以位于 C_{5-7} 芳基基团上任何一个可用的环原子上,但是优选地位于不与化合物剩余部分的键毗连的环原子上,即优选地位于化合物剩余部分的键的 β 或 γ 位。因此,当 C_{5-7} 芳基基团 (A) 是苯基时,取代基 (Q^2-X) 优选地位于间-或对-位,且更加优选地位于对位。

[0293] 在某些实施方案中, Q^1 是单键。在这些实施方案中, Q^2 选自单键和 $-Z-(CH_2)_n-$,其中 Z 选自单键、 O 、 S 和 NH ,且 n 是 1-3。在某些这些实施方案中, Q^2 是单键。在其它实施方案中, Q^2 是 $-Z-(CH_2)_n-$ 。在这些实施方案中, Z 可以是 O 或 S ,且 n 可以是 1 或者 n 可以是 2。在其它这些实施方案中, Z 可以是单键且 n 可以是 1。

[0294] 在其它实施方案中, Q^1 是 $-CH=CH-$ 。

[0295] 在某些实施方案中, R_2 可以是 $-A-CH_2-X$ 和 $-A-X$ 。在这些实施方案中, X 可以是 OH 、 SH 、 CO_2H 、 COH 和 NH_2 。在特别优选的实施方案中, X 可以是 NH_2 。

[0296] R^{12}

[0297] R^{12} 可以是 C_{5-7} 芳基基团。 C_{5-7} 芳基基团可以是苯基基团或者 C_{5-7} 杂芳基基团,例如呋喃基、噻吩基和吡啶基。在某些实施方案中, R^{12} 优选地是苯基。在其它实施方案中, R^{12} 优选地是噻吩基,例如噻吩-2-基和噻吩-3-基。

[0298] R^{12} 可以是 C_{8-10} 芳基, 例如喹啉基或异喹啉基基团。喹啉基或异喹啉基基团可以通过任何可用的环位置与 PBD 核心相连接。例如喹啉基可以是喹啉-2-基、喹啉-3-基、喹啉-4-基、喹啉-5-基、喹啉-6-基、喹啉-7-基和喹啉-8-基。其中喹啉-3-基和喹啉-6-基可以是优选的。异喹啉基可以是异喹啉-1-基、异喹啉-3-基、异喹啉-4-基、异喹啉-5-基、异喹啉-6-基、异喹啉-7-基和异喹啉-8-基。其中异喹啉-3-基和异喹啉-6-基可以是优选的。

[0299] R^{12} 可以带有任何个数的取代基基团。其优选带有 1-3 个取代基, 更加优选带有 1 和 2 个取代基, 且最优选是单取代的基团。所述取代基可以在任何位置。

[0300] 当 R^{12} 是 C_{5-7} 芳基基团时, 单个取代基优选地位于不与化合物剩余部分的键毗连的环原子上, 即优选地位于化合物剩余部分的键的 β 或 γ 位。因此, 当 C_{5-7} 芳基基团是苯基时, 所述取代基优选地位于间-或对-位, 且更加优选地位于对位。

[0301] 当 R^{12} 是 C_{8-10} 芳基基团时, 例如喹啉基或异喹啉基, 其可以在喹啉或异喹啉环的任何位置带有任何个数的取代基。在某些实施方案中, 其带有一个、两个或三个取代基, 且这些取代基可以位于近端和远端环上或者两者都有 (如果不止一个取代基)。

[0302] R^{12} 取代基

[0303] 如果 R^{12} 上的取代基是卤素, 其优选地是 F 或 Cl, 更加优选 Cl。

[0304] 如果 R^{12} 上的取代基是醚, 在某些实施方案中其可以烷氧基基团, 例 C_{1-7} 烷氧基基团 (例如甲氧基、乙氧基), 或者在某些实施方案中其可以是 C_{5-7} 芳氧基基团 (例如苯氧基、吡啶氧基、呋喃氧基)。所述烷氧基基团自身可以进一步被取代, 例如被氨基基团取代 (例如二甲基氨基)。

[0305] 如果 R^{12} 上的取代基是 C_{1-7} 烷基, 其可以优选地是 C_{1-4} 烷基基团 (例如甲基、乙基、丙基、丁基)。

[0306] 如果 R^{12} 上的取代基是 C_{3-7} 杂环基, 在某些实施方案中其可以是 C_6 含氮杂环基基团, 例如吗啉代、硫代吗啉代、哌啶基、哌嗪基。这些基团通过氮原子连接在 PBD 基团的剩余部分。这些基团可以进一步被取代, 例如被 C_{1-4} 烷基基团取代。如果 C_6 含氮杂环基基团是哌嗪基, 所述其它取代基可以位于第二个氮环原子上。

[0307] 如果 R^{12} 上的取代基是二氧基- C_{1-3} 亚烷基, 其优选地是二氧基亚甲基或二氧基亚乙基。

[0308] R^{12} 特别优选的取代基包括甲氧基、乙氧基、氟、氯、氰基、二氧基亚甲基、甲基-哌嗪基、吗啉代和甲基-噻吩基。 R^{12} 的其它特别优选的取代基是二甲基氨基丙氧基。

[0309] R^{12} 基团

[0310] 特别优选的被取代的 R^{12} 基团包括但不限于 4-甲氧基-苯基、3-甲氧基苯基、4-乙氧基-苯基、3-乙氧基-苯基、4-氟-苯基、4-氯-苯基、3,4-二氧基亚甲基-苯基、4-甲基噻吩基、4-氰基苯基、4-苯氧基苯基、喹啉-3-基和喹啉-6-基、异喹啉-3-基和异喹啉-6-基、2-噻吩基、2-呋喃基、甲氧基萘基和萘基。其它可能的被取代的 R^{12} 基团是 4-硝基苯基。

[0311] M 和 z

[0312] 优选地, M 和 M' 是单价可药用阳离子, 且更加优选 Na^+ 。

[0313] z 优选地是 3。

[0314] 第3方面

[0315] 上文所述第一方面的优选方案可以酌情应用于该方面的此类化合物。

[0316] 当 R¹⁰ 是氨基甲酸酯氮保护基团时,其可以优选地是 Teoc、Fmoc 和 Troc,且可以更加优选地是 Troc。

[0317] 当 R¹¹ 是 O-Prot⁰ 是,其中 Prot⁰ 是氧保护基团时,Prot⁰ 可以优选地是 TBS 或 THP,且可以更加优选地是 TBS。

[0318] 当 R¹⁰ 是半缩醛胺氮保护基团时,其可以优选地是 MOM、BOM 或 SEM,且可以更加优选地是 SEM。

实施例**[0319] 一般试验方法**

[0320] 旋光度是在 ADP 220 偏光计 (Bellingham Stanley 有限公司) 上测定,且浓度 (c) 以 g/100mL 表示。熔点使用数字熔点仪器 (Electrothermal) 进行测定。IR 光谱在 Perkin-Elmer Spectrum 1000FT IR 光谱仪上记录。¹H 和 ¹³C NMR 谱在 300K 下用 Bruker Avance NMR 波谱仪分别在 400 和 100MHz 下获得。化学位移相对于 TMS (δ = 0.0ppm) 记录,且信号用 s (单峰),d (双峰),t (三重峰),dt (双三重峰),dd (双二重峰),ddd (双二重二重峰) 或 m (多重峰),偶合常数以赫兹 Hertz (Hz) 表示。质谱 (MS) 数据使用与 Waters 2695 HPLC 和 Waters 2996PDA 偶联的 Waters Micromass ZQ 仪器收集。Waters Micromass ZQ 仪器所使用的参数:毛细管 (kV),3.38;锥电压 (V),35;检测器 (V),3.0;源温度 (°C),100;去溶剂化温度 (°C),200;锥流速 (L/h),50;去溶剂化流速 (L/h),250。高分辨质谱 (HRMS) 数据在 Waters Micromass QTOF Global 上记录,在阳极 W- 模式下使用金属涂覆的硼硅玻璃尖将样品加入仪器中。薄层色谱 (TLC) 在硅胶铝板 (Merck 60, F₂₅₄) 上进行,且快速色谱法使用硅胶 (Merck 60, 230-400 目 ASTM)。除 HOBt (NovaBiochem) 和固体支持试剂 (Argonaut) 外,全部其它化学试剂和溶剂都购自 Sigma-Aldrich,并按所提供的使用,不进行进一步纯化。无水溶剂是在无水氮气下在合适的干燥剂存在下通过蒸馏制备,并在 4Å 分子筛或钠线下储存。石油醚是指在 40-60°C 下沸腾的部分。

[0321] 化合物 1b 是按照 WO 00/012508 (化合物 210) 中所述方法合成,其合并于本文作为参考。

[0322] 一般 LC/MS 条件:HPLC (Waters Alliance 2695) 是使用水 (A) (甲酸 0.1%) 和乙腈 (B) (甲酸 0.1%) 作为流动相进行。梯度洗脱:历经 1 分钟的最初组合 5% B,然后 3 分钟内由 5% B 至 95% B。该组合在 95% B 保持 0.5 分钟,并随后在 0.3 分钟内恢复到 5% B。总梯度洗脱时间等于 5 分钟。流速 3.0mL/min,通过零死体积的 T 字管分离 400 μL,将其通入质谱仪。波长检测范围:220-400nm。功能类型:二极管阵列 (535 个扫描)。柱:Phenomenex® Onyx Monolithic C1850x 4.60mm

[0323] 特别针对于被 Troc 和 TBDMS 基团保护的化合物的 LC/MS 条件:被 Troc 和 TBDMS 保护的化合物的色谱分离是在 Waters Alliance 2695HPLC 系统上用来自 Phenomenex 公司的 Onyx Monolithic 反相柱 (3 μm 颗粒, 50x 4.6mm) 进行。流动相 A 包含 5% 乙腈-95% 水,包含 0.1% 甲酸,且流动相 B 包含 95% 乙腈-5% 水,包含 0.1% 甲酸。在 5% B 洗脱 1 分钟后,将 B 的比例在接下来的 2.5 分钟内升至 95% B,并保持在 95% B 持续另外 1 分钟,在 10

秒内恢复到 95% A,再平衡另外 50 秒后,得到总运行时间为 5.0 分钟。流速保持在 3.0mL/min。

[0324] 特别针对化合物 33 的 LC/MS 条件:LC 是在 Waters 2767 样品管理器与 Waters 2996 光电二极管阵列检测器和 Waters ZQ 单个四级质谱仪偶联下进行。所用柱是 Luna 苯基-己基 150x 4.60mm,5 μ m, Part no. 00F-4257-E0 (Phenomenex)。所用流动相是:

[0325] 流动相 A:100% HPLC 级水 (0.05%三乙胺), pH = 7

[0326] 流动相 B:20% HPLC 级水和 80% HPLC 级乙腈 (0.05%三乙胺), pH = 7

[0327] 所用梯度是:

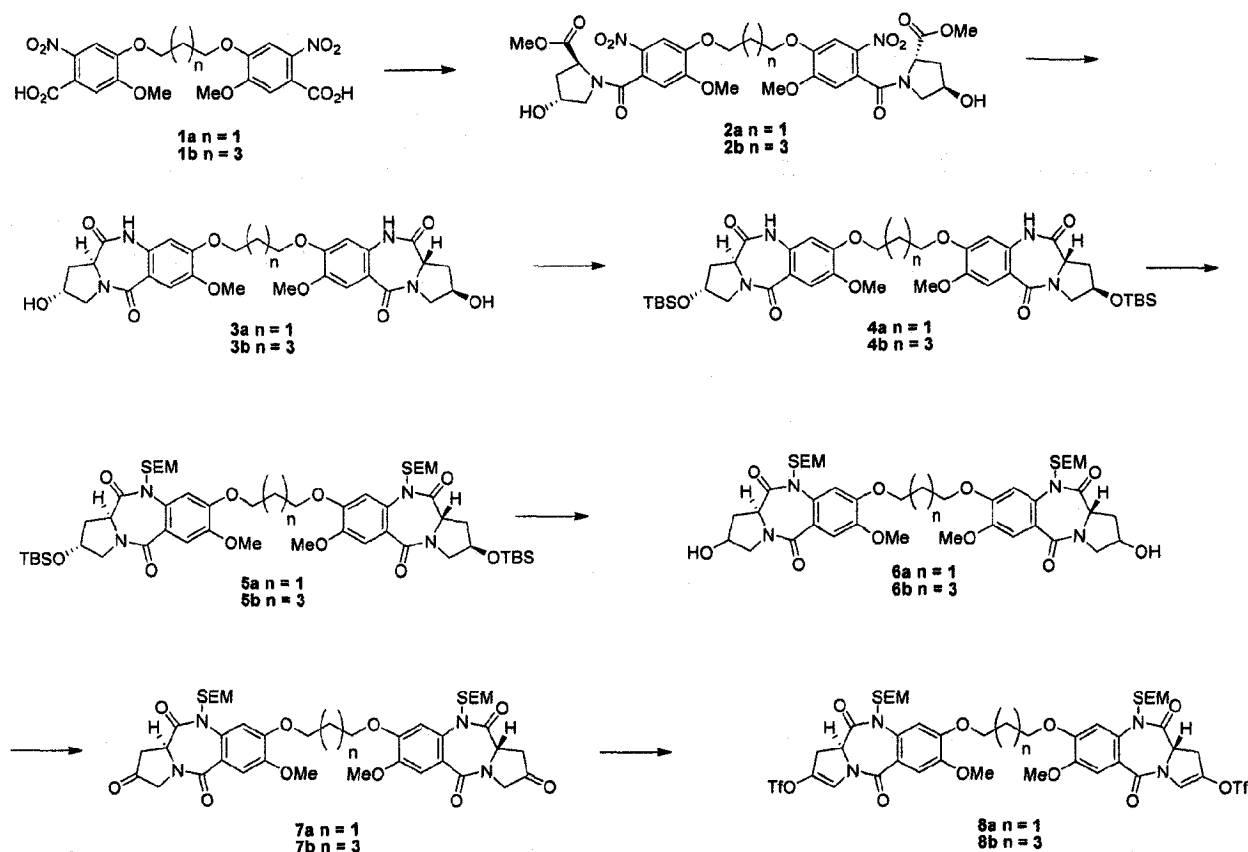
[0328]

时间 (min)	流速 (ml/min)	%A	%B
初始	1.50	90	10
1.0	1.50	90	10
16.0	1.50	64	36
30.0	1.50	5	95
31.0	1.50	90	10
32.0	1.50	90	10

[0329] 质谱是在阳离子模式和 SIR(选择性离子监测器)中进行,并且监测的离子是 $m/z = 727.2$ 。

[0330] 关键中间体的合成

[0331]



[0332] (a) 1,1'-[[[(丙烷-1,3-二基)二氧基]双[(5-甲氧基-2-硝基-1,4-亚苯基)羰基]]双[(2S,4R)-4-羟基吡咯烷-2-甲酸甲酯](2a)

[0333] 方法A: 将催化量的DMF(2滴)加入硝基-酸1a(1.0g, 2.15mmol)和草酰氯(0.95mL, 1.36g, 10.7mmol)在无水THF(20mL)中的搅拌溶液中。使反应混合物于室温搅拌16小时,通过真空蒸发除去溶剂。将所得残余物重新溶于无水THF(20mL)中,在氮气氛围下于-30℃(干冰/乙二醇)将酰氯溶液滴加至(2S,4R)-4-羟基吡咯烷-2-甲酸甲酯盐酸盐(859mg, 4.73mmol)和TEA(6.6mL, 4.79g, 47.3mmol)在THF(10mL)中的搅拌混合物中。使反应混合物温热至室温,搅拌另外3小时,然后TLC(95:5v/v CHCl₃/MeOH)和LC/MS(2.45min(ES+)m/z(相对强度)721([M+H]⁺, 20))显示产物形成。通过旋转蒸发除去过量的THF,将所得残余物溶于DCM(50mL)中。将有机层用1N HCl(2x 15mL)、饱和NaHCO₃(2x 15mL)、H₂O(20mL)、盐水(30mL)洗涤,干燥(MgSO₄)。过滤和蒸发溶剂,得到暗色油状的粗产物。经快速色谱法(梯度洗脱:100% CHCl₃至96:4v/v CHCl₃/MeOH)纯化,分离出纯酰胺2a,为橙色玻璃状物(840mg, 54%)。

[0334] 方法B: 将草酰氯(9.75mL, 14.2g, 111mmol)加入硝基-酸1a(17.3g, 37.1mmol)和DMF(2mL)在无水DCM(200mL)中的搅拌混悬液中。在开始的泡腾后,反应混悬液变为溶液,使混合物于室温搅拌16小时。通过用MeOH处理反应混合物样品证实转化为酰氯,通过LC/MS观察到所得双甲基酯。通过真空蒸发除去大部分溶剂,将所得浓溶液重新溶于最少量的无水DCM中,用乙醚研磨。过滤收集所得黄色沉淀,用冷的乙醚洗涤,在40℃真空烘箱中干燥1小时。于-40℃(干冰/CH₃CN)历经25分钟将固体酰氯逐批加入到(2S,4R)-4-羟基吡咯烷-2-甲酸甲酯盐酸盐(15.2g, 84.0mmol)和TEA(25.7mL, 18.7g, 185mmol)在DCM(150mL)中的搅拌混悬液中。通过LC/MS判断,反应立即完成(2.47min(ES+)m/z(相

对强度)721($[M+H]^+$,100)。将混合物用 DCM(150mL) 稀释,用 1N HCl(300mL)、饱和 $NaHCO_3$ (300mL)、盐水(300mL) 洗涤,过滤(经相分离器),真空蒸发溶剂,得到纯产物 2a,为橙色固体(21.8g,82%)。

[0335] 分析数据: $[\alpha]_D^{22} = -46.1^\circ$ ($c = 0.47$, $CHCl_3$); 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) (旋转异构体) δ 7.63(s,2H),6.82(s,2H),4.79-4.72(m,2H),4.49-4.28(m,6H),3.96(s,6H),3.79(s,6H),3.46-3.38(m,2H),3.02(d,2H, $J = 11.1$ Hz),2.48-2.30(m,4H),2.29-2.04(m,4H); ^{13}C NMR(100MHz, $CDCl_3$) (旋转异构体) δ 172.4,166.7,154.6,148.4,137.2,127.0,109.7,108.2,69.7,65.1,57.4,57.0,56.7,52.4,37.8,29.0;IR(ATR, $CHCl_3$) 3410(br),3010,2953,1741,1622,1577,1519,1455,1429,1334,1274,1211,1177,1072,1050,1008,871 cm^{-1} ;MS(ES^+) m/z (相对强度) 721($[M+H]^+$,47),388(80);HRMS $[M+H]^+$ 理论值 $C_{31}H_{36}N_4O_{16}$ m/z 721.2199,实测值 (ES^+) m/z 721.2227。

[0336] (a) 1,1'-[[[(戊烷-1,5-二基)二氧基]双[(5-甲氧基-2-硝基-1,4-亚苯基)羰基]]双[(2S,4R)-4-羟基吡咯烷-2-甲酸甲酯](2b)

[0337] 按照方法 B 从 1b 制备,得到纯产物,为橙色泡沫(75.5g,82%)。

[0338] 分析数据:(ES^+) m/z (相对强度) 749($[M+H]^+$,100)。

[0339] (b) 1,1'-[[[(丙烷-1,3-二基)二氧基]双(11aS,2R)-2-(羟基)-7-甲氧基-1,2,3,10,11,11a-六氢-5H-吡咯并[2,1-c][1,4]-苯并二氮杂革-5,11-二酮](3a)

[0340] 方法 A:将 10% Pd/C(7.5g,10% w/w) 在 DMF(40mL) 中的混悬液加入硝基-酯 2a(75g,104mmol) 在 DMF(360mL) 中的溶液中。将混悬液在 Parr 氢化装置中氢化 8 小时以上。在氢气吸收停止后通过 LC/MS 监测反应进程(2.12min(ES^+) m/z (相对强度) 597($[M+H]^+$,100), (ES^-) m/z (相对强度) 595($[M+H]^+$,100)。过滤除去固体 Pd/C,于 40°C 通过真空(低于 10mbar) 旋转蒸发将滤液浓缩,得到含有痕量 DMF 和残余炭的暗色油。于 40°C 在水浴(旋转蒸发浴) 上将残余物加入 EtOH(500mL) 中,将所得混悬液经硅藻土过滤,用乙醇(500mL) 洗涤,得到清澈的滤液。将水合肼(10mL,321mmol) 加入溶液中,将反应混合物于回流加热。20 分钟后,观察到形成白色沉淀,使回流继续进行另外 30 分钟。使混合物冷却至室温,过滤回收沉淀,用乙醚洗涤(2*1 体积的沉淀),在真空干燥器中干燥,得到 3a(50g,81%)。

[0341] 方法 B:将硝基-酯 2a(6.80g,9.44mmol) 在 MeOH(300mL) 中的溶液加入 Raney™ 镍(4 个大刮铲尖在 H_2O 中的~50%浆液) 中,将抗沸腾颗粒加入 3 颈圆底烧瓶中。将混合物于回流加热,然后用水合肼(5.88mL,6.05g,188mmol) 在 MeOH(50mL) 中的溶液逐滴处理,此时观察到剧烈泡腾。加入完成后(~30 分钟),小心加入另外的 Raney™ 镍直至泡腾停止,改变反应混合物的初始黄色。将混合物于回流加热另外 30 分钟,此时通过 TLC(90 : 10v/v $CHCl_3$ /MeOH) 和 LC/MS(2.12min(ES^+) m/z (相对强度) 597($[M+H]^+$,100)) 确定反应完全。使反应混合物冷却至约 40°C,然后在没有真空抽滤的情况下经烧结漏斗过滤除去过量的镍。通过真空蒸发减小滤液的体积,此时形成无色沉淀,过滤收集该沉淀,在真空干燥器中干燥,得到 3a(5.40g,96%)。

[0342] 分析数据: $[\alpha]_D^{27} = +404^\circ$ ($c = 0.10$, DMF); 1H NMR(400MHz, $DMSO-d_6$) δ 10.2(s,2H, NH),7.26(s,2H),6.73(s,2H),5.11(d,2H, $J = 3.98$ Hz, OH),4.32-4.27(m,2H),4.19-4.07(m,6H),3.78(s,6H),3.62(dd,2H, $J = 12.1, 3.60$ Hz),3.43(dd,2H, J

= 12.0, 4.72Hz), 2.67-2.57 (m, 2H), 2.26 (p, 2H, J = 5.90Hz), 1.99-1.89 (m, 2H); ^{13}C NMR (100MHz, DMSO- d_6) δ 169.1, 164.0, 149.9, 144.5, 129.8, 117.1, 111.3, 104.5, 54.8, 54.4, 53.1, 33.5, 27.5; IR (ATR, 净) 3438, 1680, 1654, 1610, 1605, 1516, 1490, 1434, 1379, 1263, 1234, 1216, 1177, 1156, 1115, 1089, 1038, 1018, 952, 870 cm^{-1} ; MS (ES^+) m/z (相对强度) 619 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 10), 597 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 52), 445 (12), 326 (11); HRMS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 理论值 $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_{10}$ m/z 597.2191, 实测值 (ES^+) m/z 597.2205。

[0343] (b) 1,1'-[[[(戊烷-1,5-二基)二氧基]双(11aS,2R)-2-(羟基)-7-甲氧基-1,2,3,10,11,11a-六氢-5H-吡咯并[2,1-c][1,4]-苯并二氮杂革-5,11-二酮](3b)

[0344] 按照方法 A 从 2b 制备, 得到产物, 为白色固体 (22.1g, 86%)。

[0345] 分析数据: MS (ES^-) m/z (相对强度) 623.3 ($[\text{M}-\text{H}]^-$, 100);

[0346] (c) 1,1'-[[[(丙烷-1,3-二基)二氧基]双(11aS,2R)-2-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-7-甲氧基-1,2,3,10,11,11a-六氢-5H-吡咯并[2,1-c][1,4]-苯并二氮杂革-5,11-二酮](4a)

[0347] 将 TBSCl (317mg, 2.1mmol) 和咪唑 (342mg, 5.03mmol) 加入四内酰胺 3a (250mg, 0.42mmol) 在无水 DMF (6mL) 中的浑浊溶液中。使混合物在氮气氛围下搅拌 3 小时, 然后反应被认为完全, 如通过 LC/MS (3.90min (ES^+) m/z (相对强度) 825 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100)) 所判断的那样。将反应混合物倒在冰 (~25mL) 上, 使之在搅拌下温热至室温。通过真空过滤收集所得白色沉淀, 用水、乙醚洗涤, 在真空干燥器中干燥, 得到纯的 4a (252mg, 73%)。

[0348] 分析数据: $[\alpha]_D^{23} = +234^\circ$ (c = 0.41, CHCl_3); ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.65 (s, 2H, NH), 7.44 (s, 2H), 6.54 (s, 2H), 4.50 (p, 2H, J = 5.38Hz), 4.21-4.10 (m, 6H), 3.87 (s, 6H), 3.73-3.63 (m, 4H), 2.85-2.79 (m, 2H), 2.36-2.29 (m, 2H), 2.07-1.99 (m, 2H), 0.86 (s, 18H), 0.08 (s, 12H); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 170.4, 165.7, 151.4, 146.6, 129.7, 118.9, 112.8, 105.3, 69.2, 65.4, 56.3, 55.7, 54.2, 35.2, 28.7, 25.7, 18.0, -4.82 和 -4.86; IR (ATR, CHCl_3) 3235, 2955, 2926, 2855, 1698, 1695, 1603, 1518, 1491, 1446, 1380, 1356, 1251, 1220, 1120, 1099, 1033 cm^{-1} ; MS (ES^+) m/z (相对强度) 825 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 62), 721 (14), 440 (38); HRMS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 理论值 $\text{C}_{41}\text{H}_{60}\text{N}_4\text{O}_{10}\text{Si}_2$ m/z 825.3921, 实测值 (ES^+) m/z 825.3948。

[0349] (c) 1,1'-[[[(戊烷-1,5-二基)二氧基]双(11aS,2R)-2-(叔丁基二甲基硅烷基氧基)-7-甲氧基-1,2,3,10,11,11a-六氢-5H-吡咯并[2,1-c][1,4]-苯并二氮杂革-5,11-二酮](4b)

[0350] 按照上述方法从 3b 制备, 得到产物, 为白色固体 (27.3g, 93%)。

[0351] 分析数据: MS (ES^+) m/z (相对强度) 853.8 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100), (ES^-) m/z (相对强度) 851.6 ($[\text{M}-\text{H}]^-$, 100)。

[0352] (d) 1,1'-[[[(丙烷-1,3-二基)二氧基]双(11aS,2R)-2-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-7-甲氧基-10-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1,2,3,10,11,11a-六氢-5H-吡咯并[2,1-c][1,4]-苯并二氮杂革-5,11-二酮](5a)

[0353] 于 -30°C (干冰/乙二醇) 在氮气氛围下将 n-BuLi (4.17mL 1.6M 在己烷中的溶液, 6.67mmol) 在无水 THF (10mL) 中的溶液滴加至四内酰胺 4a (2.20g, 2.67mmol) 在无水 THF (30mL) 中的搅拌混悬液中。使反应混合物在此温度下搅拌 1 小时 (现在为红橙色),

此时滴加 SEMCl (1.18mL, 1.11g, 6.67mmol) 在无水 THF (10mL) 中的溶液。使反应混合物缓慢升温至室温, 在氮气氛围下搅拌 16 小时。反应被确定为完全, 如通过 TLC(EtOAc) 和 LC/MS(4.77min(ES⁺)m/z (相对强度) 1085([M+H]⁺, 100)) 所判断的那样。通过真空蒸发除去 THF, 将所得残余物溶于 EtOAc (60mL) 中, 用水 (20mL)、盐水 (20mL) 洗涤, 干燥 (MgSO₄), 过滤, 真空蒸发, 得到粗产物。通过快速色谱法纯化 (80 : 20v/v 己烷 /EtOAc), 得到纯 N10-SEM- 保护的 4-内酰胺 5a, 为油 (2.37g, 82%)。

[0354] 分析数据: $[\alpha]_D^{23} = +163^\circ$ (c = 0.41, CHCl₃); ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.33 (s, 2H), 7.22 (s, 2H), 5.47 (d, 2H, J = 9.98Hz), 4.68 (d, 2H, J = 9.99Hz), 4.57 (p, 2H, J = 5.77Hz), 4.29-4.19 (m, 6H), 3.89 (s, 6H), 3.79-3.51 (m, 8H), 2.87-2.81 (m, 2H), 2.41 (p, 2H, J = 5.81Hz), 2.03-1.90 (m, 2H), 1.02-0.81 (m, 22H), 0.09 (s, 12H), 0.01 (s, 18H); ¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ 170.0, 165.7, 151.2, 147.5, 133.8, 121.8, 111.6, 106.9, 78.1, 69.6, 67.1, 65.5, 56.6, 56.3, 53.7, 35.6, 30.0, 25.8, 18.4, 18.1, -1.24, -4.73; IR (ATR, CHCl₃) 2951, 1685, 1640, 1606, 1517, 1462, 1433, 1360, 1247, 1127, 1065cm⁻¹; MS (ES⁺)m/z (相对强度) 1113([M+Na]⁺, 48), 1085([M+H]⁺, 100), 1009(5), 813(6); HRMS[M+H]⁺ 理论值 C₅₃H₈₈N₄O₁₂Si₄m/z 1085.5548, 实测值 (ES⁺)m/z 1085.5542。

[0355] (d) 1,1'-[[[(戊烷-1,5-二基)二氧基]双(11aS,2R)-2-(叔丁基二甲基硅烷基氧基)-7-甲氧基-10-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1,2,3,10,11,11a-六氢-5H-吡咯并[2,1-c][1,4]-苯并二氮杂~~革~~-5,11-二酮](5b)

[0356] 按照上述方法从 4b 制备, 得到产物, 为淡橙色泡沫 (46.9g, 100%), 其不经进一步纯化直接使用。

[0357] 分析数据: MS (ES⁺)m/z (相对强度) 1114([M+H]⁺, 90), (ES⁻)m/z (相对强度) 1158([M+2Na]⁻, 100)。

[0358] (e) 1,1'-[[[(丙烷-1,3-二基)二氧基]双(11aS,2R)-2-羟基-7-甲氧基-10-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1,2,3,10,11,11a-六氢-5H-吡咯并[2,1-c][1,4]-苯并二氮杂~~革~~-5,11-二酮](6a)

[0359] 于室温将 TBAF 溶液 (5.24mL 1.0M 在 THF 中的溶液, 5.24mmol) 加入双-甲硅烷基醚 5a (2.58g, 2.38mmol) 在 THF (40mL) 中的搅拌溶液中。搅拌 3.5 小时后, 通过 TLC (95 : 5v/v CHCl₃/MeOH) 分析反应混合物, 显示反应完全。将反应混合物倒入饱和 NH₄Cl 溶液 (100mL) 中, 用 EtOAc (3x 30mL) 萃取。将所合并的有机层用盐水 (60mL) 洗涤, 干燥 (MgSO₄), 过滤, 真空蒸发, 得到粗品。经快速色谱法进行纯化 (梯度洗脱: 100% CHCl₃ 至 96 : 4v/v CHCl₃/MeOH), 得到纯的 4-内酰胺 6a, 为白色泡沫 (1.78g, 87%)。

[0360] 分析数据: $[\alpha]_D^{23} = +202^\circ$ (c = 0.34, CHCl₃); ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.28 (s, 2H), 7.20 (s, 2H), 5.44 (d, 2H, J = 10.0Hz), 4.72 (d, 2H, J = 10.0Hz), 4.61-4.58 (m, 2H), 4.25 (t, 4H, J = 5.83Hz), 4.20-4.16 (m, 2H), 3.91-3.85 (m, 8H), 3.77-3.54 (m, 6H), 3.01 (br s, 2H, OH), 2.96-2.90 (m, 2H), 2.38 (p, 2H, J = 5.77Hz), 2.11-2.05 (m, 2H), 1.00-0.91 (m, 4H), 0.00 (s, 18H); ¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ 169.5, 165.9, 151.3, 147.4, 133.7, 121.5, 111.6, 106.9, 79.4, 69.3, 67.2, 65.2, 56.5, 56.2, 54.1, 35.2, 29.1, 18.4, -1.23; IR (ATR, CHCl₃) 2956, 1684, 1625, 1604, 1518, 1464, 1434, 1361, 1238, 1058, 1021cm⁻¹; MS (ES⁺)m/z (相对强度) 885([M+29]⁺, 70), 857([M+H]⁺, 100), 711(8), 448(17); HRMS[M+H]⁺ 理论值

$C_{41}H_{60}N_4O_{12}Si_2$ m/z 857.3819, 实测值 (ES⁺) m/z 857.3826。

[0361] (e) 1,1'-[[[(戊烷-1,5-二基)二氧基]双[(11aS,2R)-2-羟基-7-甲氧基-10-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1,2,3,10,11,11a-六氢-5H-吡咯并[2,1-c][1,4]-苯并二氮杂~~革~~-5,11-二酮]](6b)

[0362] 按照上述方法从 5b 制备,得到产物,为白色泡沫(15.02g)。

[0363] 分析数据:MS (ES⁺) m/z (相对强度) 886 ([M+H]⁺, 10), 739.6 (100), (ES⁻) m/z (相对强度) 884 ([M-H]⁻, 40)。

[0364] (f) 1,1'-[[[(丙烷-1,3-二基)二氧基]双[(11aS)-11-磺基-7-甲氧基-2-氧代-10-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1,2,3,10,11,11a-六氢-5H-吡咯并[2,1-c][1,4]苯并二氮杂~~革~~-5,11-二酮]](7a)

[0365] 方法 A: 于 0℃ 将 0.37M 次氯酸钠溶液(142.5mL, 52.71mmol, 2.4 当量)滴加至二醇 6a(18.8g, 21.96mmol, 1 当量)、TEMPO(0.069g, 0.44mmol, 0.02 当量)和 0.5M 溴化钾溶液(8.9mL, 4.4mmol, 0.2 当量)在 DCM(115mL) 中的剧烈搅拌的混合物中。通过调节滴加速度使温度维持在 0℃ 至 5℃ 之间。将所得黄色乳液于 0℃ 至 5℃ 搅拌 1 小时。TLC(EtOAc) 和 LC/MS[3.53min. (ES⁺) m/z (相对强度) 875 ([M+Na]⁺, 50), (ES⁻) m/z (相对强度) 852 ([M-H]⁻, 100)] 表明反应完全。

[0366] 将反应混合物过滤,分离有机层,将水层用 DCM(x 2) 反萃取。将所合并的有机部分用盐水(x 1)洗涤,干燥(MgSO₄),蒸发,得到黄色泡沫。经快速柱色谱法(梯度洗脱 35/65v/v 正己烷/EtOAc, 30/70 至 25/75v/v 正己烷/EtOAc)纯化,得到二酮 7a,为白色泡沫(14.1g, 75%)。

[0367] 使用可以以 10-13% 氯获得的试剂级别的次氯酸钠溶液。这假定为 10% (100g 中有 10g NaClO), 计算为在 NaClO 中的 1.34M。通过用水将其稀释至 0.37M, 由此制得储备液。这得到约 pH14 的溶液。通过加入固体 NaHCO₃ 将 pH 调节至 9.3 至 9.4。然后使用该储备液的等分试样以便给出 2.4mol 当量用于反应。

[0368] 当加入漂白溶液时,观察到温度开始升高。控制加入速率以维持温度在 0℃ 至 5℃ 之间。反应混合物形成粘稠的柠檬黄色乳液。

[0369] 氧化是 Thomas Fey 等人, J. Org. Chem., 2001, 66, 8154-8159 中所述方法的修改方法。

[0370] 方法 B: 于 0℃ (冰/丙酮) 将固体 TCCA(10.6g, 45.6mmol) 逐批加入醇 6a(18.05g, 21.1mmol) 和 TEMPO(123mg, 0.78mmol) 在无水 DCM(700mL) 中的搅拌溶液中。在氮气氛围下将反应混合物于 0℃ 搅拌 15 分钟, 此后 TLC(EtOAc) 和 LC/MS[3.57min (ES⁺) m/z (相对强度) 875 ([M+Na]⁺, 50)] 显示反应完全。将反应混合物经硅藻土过滤, 用饱和 NaHCO₃ 水溶液(400mL)、盐水(400mL)洗涤, 干燥(MgSO₄), 过滤, 真空蒸发, 得到粗品。经快速柱色谱法(80 : 20v/v EtOAc/己烷)纯化, 得到二酮 7a, 为泡沫(11.7g, 65%)。

[0371] 方法 C: 历经 25 分钟在氮气氛围下于 -60℃ (液 N₂/CHCl₃) 将无水 DMSO(0.72mL, 0.84g, 10.5mmol) 在无水 DCM(18mL) 中的溶液滴加至草酰氯(2.63mL 2.0M 在 DCM 中的溶液, 5.26mmol) 的搅拌溶液中。于 -55℃ 搅拌 20 分钟后, 历经 30 分钟将底物 6a(1.5g, 1.75mmol) 在无水 DCM(36mL) 中的浆状液滴加至反应混合物中。于 -55℃ 搅拌另外 50 分钟后, 历经 20 分钟将 TEA(3.42mL, 2.49g ; 24.6mmol) 在无水 DCM(18mL) 中的溶液滴加至反应

混合物中。使搅拌的反应混合物温热至室温(~1.5小时),然后用DCM(50mL)稀释。将有机溶液用1N HCl(2x 25mL)、H₂O(30mL)、盐水(30mL)洗涤,干燥(MgSO₄)。过滤并真空蒸发溶剂,得到粗品,将其经快速柱色谱法(80 : 20v/v EtOAc/ 己烷)纯化,得到二酮7a,为泡沫(835mg,56%)。

[0372] 分析数据:[α]_D²⁰ = +291° (c = 0.26, CHCl₃); ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.32(s, 2H), 7.25(s, 2H), 5.50(d, 2H, J = 10.1Hz), 4.75(d, 2H, J = 10.1Hz), 4.60(dd, 2H, J = 9.85, 3.07Hz), 4.31-4.18(m, 6H), 3.89-3.84(m, 8H), 3.78-3.62(m, 4H), 3.55(dd, 2H, J = 19.2, 2.85Hz), 2.76(dd, 2H, J = 19.2, 9.90Hz), 2.42(p, 2H, J = 5.77Hz), 0.98-0.91(m, 4H), 0.00(s, 18H); ¹³C NMR(100MHz, CDCl₃) δ 206.8, 168.8, 165.9, 151.8, 148.0, 133.9, 120.9, 111.6, 107.2, 78.2, 67.3, 65.6, 56.3, 54.9, 52.4, 37.4, 29.0, 18.4, -1.24; IR(ATR, CHCl₃) 2957, 1763, 1685, 1644, 1606, 1516, 1457, 1434, 1360, 1247, 1209, 1098, 1066, 1023cm⁻¹; MS(ES⁺)m/z(相对强度) 881([M+29]⁺, 38), 853([M+H]⁺, 100), 707(8), 542(12); HRMS [M+H]⁺ 理论值 C₄₁H₅₆N₄O₁₂Si₂m/z 853.3506, 实测值(ES⁺)m/z 853.3502。

[0373] (f) 1,1'-[[[(戊烷-1,5-二基)二氧基]双[(11aS)-11-磺基-7-甲氧基-2-氧代-10-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)1,2,3,10,11,11a-六氢-5H-吡咯并[2,1-c][1,4]苯并二氮杂~~革~~-5,11-二酮]](7b)

[0374] 按照方法C从6b制备,得到产物,为白色泡沫(10.5g,76%)。

[0375] 分析数据:MS(ES⁺)m/z(相对强度) 882([M+H]⁺, 30), 735(100), (ES⁻)m/z(相对强度) 925([M+45]⁻, 100), 880([M-H]⁻, 70)。

[0376] (g) 1,1'-[[[(丙烷-1,3-二基)二氧基]双[(11aS)-7-甲氧基-2-[[[(三氟甲基)磺酰基]氧基]-10-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1,10,11,11a-四氢-5H-吡咯并[2,1-c][1,4]-苯并二氮杂~~革~~-5,11-二酮]](8a)

[0377] 在氮气氛围下于-45℃(干冰/乙腈冷却浴)将无水2,6-二甲基吡啶(5.15mL, 4.74g, 44.2mmol)一次性注入二酮7a(6.08g, 7.1mmol)在无水DCM(180mL)中的剧烈搅拌的溶液中。快速滴入取自新打开的安瓿的无水三氟甲磺酸酐(7.2mL, 12.08g, 42.8mmol),同时维持温度在-40℃或以下。将反应混合物于-45℃搅拌1小时,此时TLC(50/50v/v n-己烷/EtOAc)表明原料消耗完全。将冷的反应混合物立即用DCM(200mL)稀释,在剧烈振摇下用水(1x 100mL)、5%柠檬酸溶液(1x 200mL)、饱和NaHCO₃(200mL)、盐水(100mL)洗涤,干燥(MgSO₄)。过滤并真空蒸发溶剂,得到粗品,将其经快速柱色谱法(梯度洗脱:90 : 10v/v n-己烷/EtOAc至70 : 30v/v 正己烷/EtOAc)纯化,得到双烯醇三氟甲磺酸酯8a,为黄色泡沫(5.5g,70%)。

[0378] 分析数据:[α]_D²⁴ = +271° (c = 0.18, CHCl₃); ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.33(s, 2H), 7.26(s, 2H), 7.14(t, 2H, J = 1.97Hz), 5.51(d, 2H, J = 10.1Hz), 4.76(d, 2H, J = 10.1Hz), 4.62(dd, 2H, J = 11.0, 3.69Hz), 4.32-4.23(m, 4H), 3.94-3.90(m, 8H), 3.81-3.64(m, 4H), 3.16(ddd, 2H, J = 16.3, 11.0, 2.36Hz), 2.43(p, 2H, J = 5.85Hz), 1.23-0.92(m, 4H), 0.02(s, 18H); ¹³C NMR(100MHz, CDCl₃) δ 167.1, 162.7, 151.9, 148.0, 138.4, 133.6, 120.2, 118.8, 111.9, 107.4, 78.6, 67.5, 65.6, 56.7, 56.3, 30.8, 29.0, 18.4, -1.25; IR(ATR, CHCl₃) 2958, 1690, 1646, 1605, 1517, 1456, 1428, 1360, 1327, 1207, 1136, 1096, 1060, 1022, 938, 913cm⁻¹; MS(ES⁺)m/z(相对强度) 1144([M+28]⁺, 100),

1117 ($[M+H]^+$, 48), 1041 (40), 578 (8); HRMS $[M+H]^+$ 理论值 $C_{43}H_{54}N_4O_{16}Si_2S_2F_6m/z$ 1117.2491, 实测值 $(ES^+)m/z$ 1117.2465。

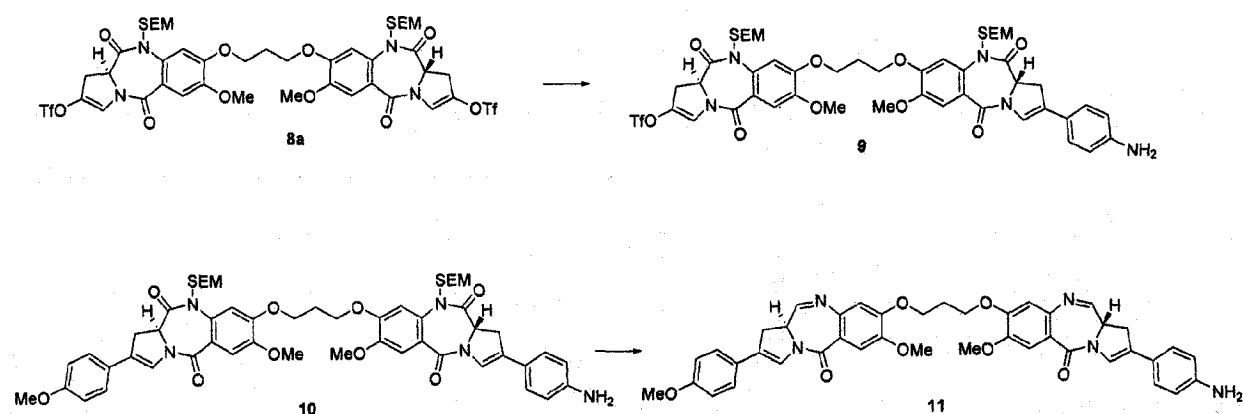
[0379] (g) 1,1'-[[[(戊烷-1,5-二基)二氧基]双(11aS)-7-甲氧基-2-[[[(三氟甲基)磺酰基]氧基]-10-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1,10,11,11a-四氢-5H-吡咯并[2,1-c][1,4]-苯并二氮杂革-5,11-二酮]](8b)

[0380] 按照上述方法从 7b 制备, 得到二烯醇三氟甲磺酸酯, 为浅黄色泡沫 (6.14g, 82%)。

[0381] 分析数据: $(ES^+)m/z$ (相对强度) 1146 ($[M+H]^+$, 85)。

[0382] 实施例 1

[0383]



[0384] (a) (S)-2-(4-氨基苯基)-7-甲氧基-8-(3-((S)-7-甲氧基-2-(三氟甲基磺酰基)-5,11-二氧代-10-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-5,10,11,11a-四氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]-苯并二氮杂革-8-基氧基)丙氧基)-10-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]-苯并二氮杂革-5,11(10H,11aH)-二酮 (9)

[0385] 将固体 $Pd(PPh_3)_4$ (20.18mg, 17.46mmol) 加入搅拌过的三氟磺酸酯 8a (975mg, 0.87mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯胺 (172mg, 0.79mmol) 和 Na_2CO_3 (138mg, 3.98mmol) 在甲苯 (13mL)、EtOH (6.5mL) 和 H_2O (6.5mL) 的溶液中。将该深色溶液在氮气中搅拌 24 小时, 之后经 TLC (EtOAc) 和 LC/MS 显示形成需要的单偶联产物, 以及存在未反应的起始原料。在减压下经旋转蒸发除去溶剂, 并将所得残余物在 H_2O (100mL) 和 EtOAc (100mL) 之间分配, 最终分离各层后, 将水相再次用 EtOAc 萃取 (2x 25mL)。将合并的有机层用 H_2O (50mL)、盐水 (60mL) 洗涤, 干燥 ($MgSO_4$), 过滤并真空蒸发, 得到粗的 Suzuki 产物。将该粗的 Suzuki 产物用快速色谱法纯化 (40% EtOAc/60% 己烷 $\rightarrow$ 70% EtOAc, 30% 己烷)。减压下经旋转蒸发除去过量洗脱剂, 得到所需产物 9 (399mg), 产率 43%。

[0386] ^1H-NMR : ($CDCl_3$, 400MHz) δ 7.40 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.27 (bs, 3H), 7.24 (d, 2H, $J = 8.5Hz$), 7.15 (t, 1H, $J = 2.0Hz$), 6.66 (d, 2H, $J = 8.5Hz$), 5.52 (d, 2H, $J = 10.0Hz$), 4.77 (d, 1H, $J = 10.0Hz$), 4.76 (d, 1H, $J = 10.0Hz$), 4.62 (dd, 1H, $J = 3.7, 11.0Hz$), 4.58 (dd, 1H, $J = 3.4, 10.6Hz$), 4.29 (t, 4H, $J = 5.6Hz$), 4.00-3.85 (m, 8H), 3.80-3.60 (m, 4H), 3.16 (ddd, 1H, $J = 2.4, 11.0, 16.3Hz$), 3.11 (ddd, 1H, $J = 2.2, 10.5, 16.1Hz$), 2.43 (p,

2H, $J = 5.9\text{Hz}$), 1.1-0.9(m, 4H), 0.2(s, 18H). $^{13}\text{C-NMR}$: (CDCl_3 , 100MHz) δ 169.8, 168.3, 164.0, 162.7, 153.3, 152.6, 149.28, 149.0, 147.6, 139.6, 134.8, 134.5, 127.9(次甲基), 127.5, 125.1, 123.21, 121.5, 120.5(次甲基), 120.1(次甲基), 116.4(次甲基), 113.2(次甲基), 108.7(次甲基), 79.8(亚甲基), 79.6(亚甲基), 68.7(亚甲基), 68.5(亚甲基), 67.0(亚甲基), 66.8(亚甲基), 58.8(次甲基), 58.0(次甲基), 57.6(甲氧基), 32.8(亚甲基), 32.0(亚甲基), 30.3(亚甲基), 19.7(亚甲基), 0.25(甲基)。

[0387] (b) (S)-2-(4-氨基苯基)-7-甲氧基-8-(3-((S)-7-甲氧基-2-(4-甲氧基苯基)-5,11-二氧化-10-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-5,10,11,11a-四氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]苯并二氮杂 革 -8-基氧基)丙氧基)-10-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]苯并二氮杂 革 -5,11(10H, 11aH)-二酮(10)

[0388] 在室温下将固体 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (10mg, 8.69 μmol) 加入搅拌过的单三氟磺酸酯 9 (230mg, 0.22mmol) 在甲苯 (3mL)、EtOH (10mL) 的溶液中, 该溶液含有 4-甲氧基苯基硼酸 (43mg, 0.28mmol)、 Na_2CO_3 (37mg, 0.35mmol) 在 H_2O (1.5mL) 中的溶液。将该反应混合物在氮气中搅拌 20 小时, 在此时经 LC/MS 和 TLC (EtOAc) 判断认为反应完全。经真空下减压旋转蒸发除去溶剂, 并将所得残余物在 EtOAc (75mL) 和 H_2O (75mL) 之间分配。将水相用 EtOAc (3x 30mL) 萃取, 并将合并的有机层用 H_2O (30mL)、盐水 (40mL) 洗涤, 干燥 (MgSO_4), 过滤并蒸发, 得到粗产物。将该粗产物经快速色谱法纯化 (60% 己烷: 40% EtOAc $\rightarrow$ 80% EtOAc: 20% 己烷), 得到纯二聚体, 为橙色泡沫。减压除去过量洗脱剂, 得到所需产物 10 (434mg), 产率 74%。

[0389] $^1\text{H-NMR}$: (CDCl_3 , 400MHz) δ 7.38(s, 2H), 7.34(d, 2H, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.30(bs, 1H), 7.26-7.24(m, 3H), 7.22(d, 2H, $J = 8.5\text{Hz}$), 6.86(d, 2H, $J = 8.8\text{Hz}$), 6.63(d, 2H, $J = 8.5\text{Hz}$), 5.50(d, 2H, $J = 10.0\text{Hz}$), 4.75(d, 1H, $J = 10.0\text{Hz}$), 4.74(d, 1H, $J = 10.0\text{Hz}$), 4.56(td, 2H, $J = 3.3, 10.1\text{Hz}$), 4.27(t, 2H, $J = 5.7\text{Hz}$), 4.00-3.85(m, 8H), 3.80(s, 3H), 3.77-3.60(m, 4H), 3.20-3.00(m, 2H), 2.42(p, 2H, $J = 5.7\text{Hz}$), 0.96(t, 4H, $J = 8.3\text{Hz}$), 0.00(s, 18H). $^{13}\text{C-NMR}$: (CDCl_3 , 100MHz) δ 169.8, 169.7, 162.9, 162.7, 160.6, 152.7, 152.6, 149.0, 147.5, 134.8, 127.8(次甲基), 127.4, 126.8, 125.1, 123.1, 123.0, 121.5(次甲基), 120.4(次甲基), 116.4(次甲基), 115.5(次甲基), 113.1(次甲基), 108.6(次甲基), 79.6(亚甲基), 68.5(亚甲基), 66.9(亚甲基), 58.8(次甲基), 57.6(甲氧基), 56.7(甲氧基), 32.8(亚甲基), 30.3(亚甲基), 19.7(亚甲基), 0.0(甲基)。

[0390] (c) (S)-2-(4-氨基苯基)-7-甲氧基-8-(3-((S)-7-甲氧基-2-(4-甲氧基苯基)-5-氧代-5,11a-二氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]苯并二氮杂 革 -8-基氧基)丙氧基)-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]苯并二氮杂 革 -5(11aH)-酮(11)

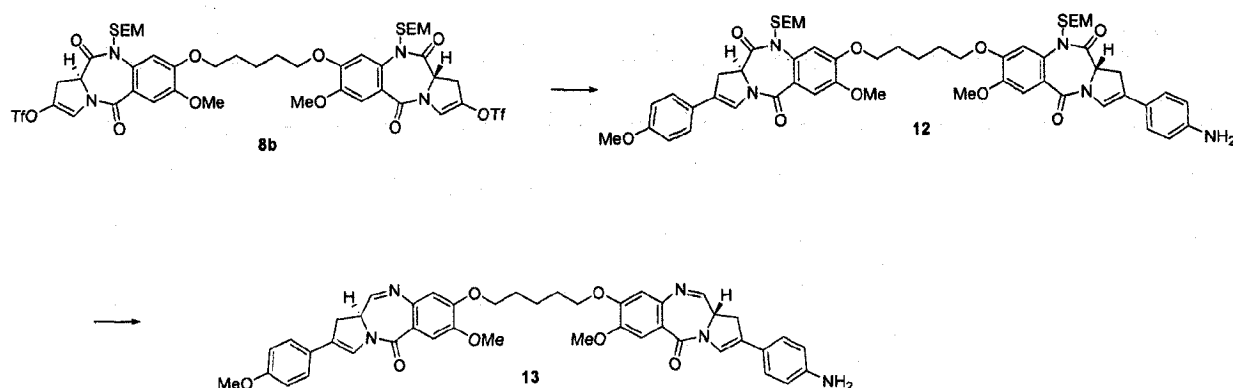
[0391] 在室温下将新鲜的 LiBH_4 (183mg, 8.42mmol) 加入搅拌过的 SEM-二内酰胺 10 (428mg, 0.42mmol) 在 THF (5mL) 和 EtOH (5mL) 的溶液中。10 分钟后, 观察到延迟的剧烈泡腾现象, 需要将反应瓶置于冰浴中。移去冰浴后, 将该混合物在室温下搅拌 1 小时。此时 LC/MS 分析显示起始原料全部消耗以及非常少量的单还原产物。将反应混合物倒入冰 (100mL) 中, 并在搅拌下加温至室温。将该水性混合物用 DCM (3x30mL) 萃取, 并将合并的有机层用 H_2O (20mL)、盐水 (30mL) 洗涤, 并真空浓缩。将所得残余物用 DCM (5mL)、EtOH (14mL)、

H₂O(7mL) 和硅胶 (10g) 处理。将该粘稠混合物在室温下搅拌 3 天。将该混合物缓慢经烧结漏斗过滤, 并将硅胶残余物用 90% CHCl₃ : 10% MeOH (~ 250mL) 洗涤, 直至洗脱液的 UV 活性完全消失。将有机相用 H₂O(50mL)、盐水 60mL) 洗涤, 干燥 (MgSO₄), 过滤并真空蒸发, 得到粗物质。将粗产物经快速色谱法纯化 (97% CHCl₃ : 3% MeOH), 得到纯的 C2/C2' 芳基 PBD 二聚体 11 (185mg), 产率 61%。

[0392] ¹H-NMR : (CDCl₃, 400MHz) δ 7.88 (d, 1H, J = 4.0Hz), 7.87 (d, 1H, J = 4.0Hz), 7.52 (s, 2H), 7.39 (bs, 1H), 7.37-7.28 (m, 3H), 7.20 (d, 2H, J = 8.5Hz), 6.89 (d, 2H, J = 8.8Hz), 6.87 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.67 (d, 2H, J = 8.5Hz), 4.40-4.20 (m, 6H), 3.94 (s, 6H), 3.82 (s, 3H), 3.61-3.50 (m, 2H), 3.40-3.30 (m, 2H), 2.47-2.40 (m, 2H). ¹³C-NMR : (CDCl₃, 100MHz) δ 162.5 (亚胺次甲基), 161.3, 161.1, 159.3, 156.0, 151.1, 148.1, 146.2, 140.3, 126.2 (次甲基), 123.2, 122.0, 120.5 (次甲基), 119.4, 115.2 (次甲基), 114.3 (次甲基), 111.9 (次甲基), 111.2 (次甲基), 65.5 (亚甲基), 56.2 (甲氧基), 55.4 (甲氧基), 53.9 (次甲基), 35.6 (亚甲基), 28.9 (亚甲基)。

[0393] 实施例 2

[0394]



[0395] (a) (S)-2-(4-氨基苯基)-7-甲氧基-8-(5-((S)-7-甲氧基-2-(4-甲氧基苯基)-5,11-二氧代-10-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-5,10,11,11a-四氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]苯并二氮杂^革-8-基氧基)戊基氧基)-10-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]苯并二氮杂^革-5,11(10H,11aH)-二酮 (12)

[0396] 在 30 °C 下将固体 Pd(PPh₃)₄ (32mg, 27.7 μmol) 加入搅拌过的二-三氟磺酸酯 8b (1.04g, 0.91mmol) 在甲苯 (10mL)、EtOH (5mL) 的含有 4-甲氧基苯基硼酸 (0.202g, 1.32mmol)、Na₂CO₃ (0.169g, 1.6mmol) 在 H₂O (5mL) 中的溶液的溶液中。将反应混合物在氮气中搅拌 20 小时。再加入固体 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯胺 (0.203g, 0.93mmol) 和 Na₂CO₃ (0.056g, 0.53mmol), 然后加入固体 Pd(PPh₃)₄ (10mg, 8.6 μmol)。将反应混合物在氮气中再搅拌 20 小时。LC/MS 显示产生了所需的产物。加入 EtOAc (100mL) 和 H₂O (100mL), 分离水相, 并用 EtOAc (3x 30mL) 萃取。将合并的有机层用 H₂O (100mL)、盐水 (100mL) 洗涤, 干燥 (MgSO₄), 过滤并蒸发, 得到深褐色油状物。将该油状物溶于 DCM 中, 并载入用 DCM (1 体积) 预平衡过的 10g SCX-2 柱上。将该柱用 DCM (3 体积)、MeOH (3 体积) 洗涤, 并用 2M NH₃ 在 MeOH (2 体积) 中的溶液洗脱粗产物。经快速色谱法 (50% 正己烷 : 50% EtOAc → 20% 正己烷 : 80% EtOAc) 纯化, 得到纯的二聚体 12, 为黄

色泡沫 (0.16g, 34%)。

[0397] 分析数据: $[\alpha]_D^{23} = +388^\circ$ ($c = 0.22$, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$: (CDCl_3 , 400MHz) δ 7.39 (s, 2H), 7.35 (d, 2H, $J = 12.8\text{Hz}$), 7.32 (bs, 1H), 7.26-7.23 (m, 5H), 6.89 (d, 2H, $J = 8.8\text{Hz}$), 6.66 (d, 2H, $J = 8.5\text{Hz}$), 5.55 (d, 2H, $J = 10.0\text{Hz}$), 4.73 (d, 1H, $J = 10.0\text{Hz}$), 4.72 (d, 1H, $J = 10.0\text{Hz}$), 4.62 (td, 2H, $J = 3.2, 10.4\text{Hz}$), 4.15-4.05 (m, 4H), 4.00-3.85 (m, 8H), 3.82 (s, 3H), 3.77-3.63 (m, 4H), 3.20-3.05 (m, 2H), 2.05-1.95 (m, 4H), 1.75-1.67 (m, 2H), 1.01-0.95 (m, 4H), 0.03 (s, 18H); MS (ES^+) m/z (相对强度) 1047 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 45)。

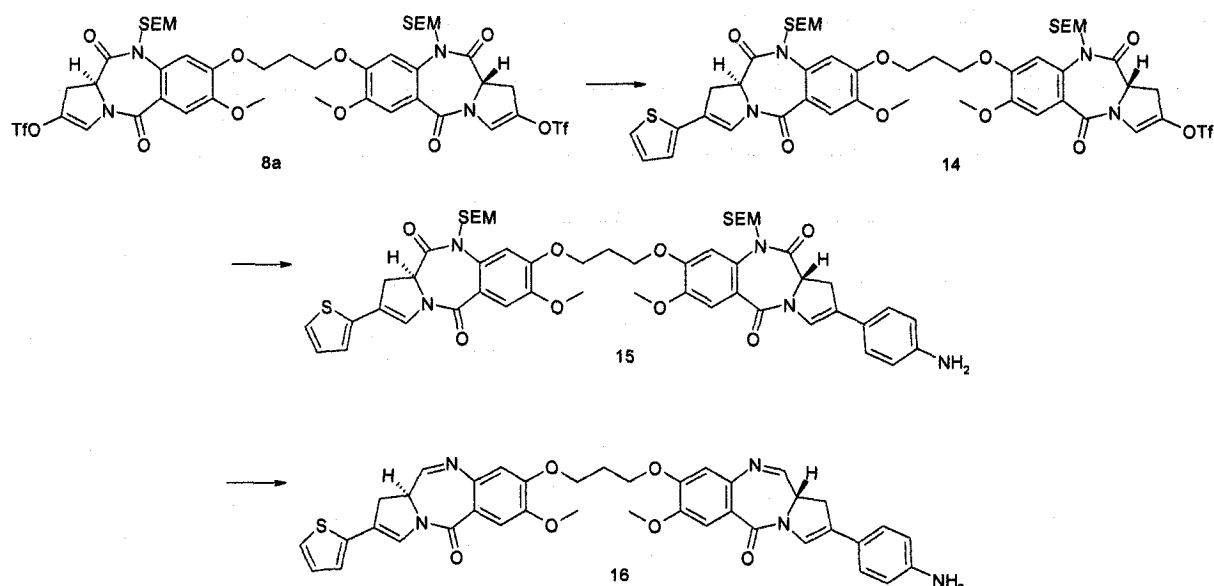
[0398] (b) (S)-2-(4-氨基苯基)-7-甲氧基-8-(5-((S)-7-甲氧基-2-(4-甲氧基苯基)-5-氧代-5,11a-二氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]苯并二氮杂革-8-基氧基)戊基氧基)-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]苯并二氮杂革-5(11aH)-酮 (13)

[0399] 在 0°C (冰浴) 下将新鲜的 LiBH_4 (66mg, 3.04mmol) 加入搅拌过的 SEM-二内酰胺 12 (428mg, 0.42mmol) 在 THF (3mL) 和 EtOH (3mL) 的溶液中。移去冰浴, 并将反应混合物加热至室温 (剧烈泡腾现象)。2 小时后, LC/MS 分析显示起始原料全部消耗。将反应混合物倒入冰 (50mL) 中, 并在搅拌中加热至室温。将该水性混合物用 DCM (3x50mL) 萃取, 并将合并的有机层用 H_2O (50mL)、盐水 (50mL) 洗涤, 干燥 (MgSO_4) 并真空浓缩。将所得残余物用 DCM (2mL)、EtOH (5mL)、 H_2O (2.5mL) 和硅胶 (3.7g) 处理。将该粘稠混合物在室温下搅拌 3 天。将该混合物经烧结漏斗过滤, 并将该硅胶残余物用 90% CHCl_3 : 10% MeOH ($\sim 250\text{mL}$) 洗涤, 直至洗脱液的 UV 活性完全消失。将有机相干燥 (MgSO_4), 过滤并真空浓缩, 得到粗的物质。将粗产物经快速色谱法纯化 (99.5% CHCl_3 : 0.5% MeOH 至 97.5% CHCl_3 : 2.5% MeOH, 有 0.5% 增量), 得到纯的 C2/C2' 芳基 PBD 二聚体 13 (59mg, 52%)。

[0400] 分析数据: $[\alpha]_D^{28} = +760^\circ$ ($c = 0.14$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.89 (d, 1H, $J = 4.0\text{Hz}$), 7.87 (d, 1H, $J = 4.0\text{Hz}$), 7.52 (s, 2H), 7.39 (bs, 1H), 7.37-7.28 (m, 3H), 7.22 (d, 2H, $J = 8.4\text{Hz}$), 6.91 (d, 2H, $J = 8.8\text{Hz}$), 6.815 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.68 (d, 2H, $J = 8.4\text{Hz}$), 4.45-4.35 (m, 2H), 4.2-4.0 (m, 4H), 3.94 (s, 6H), 3.85-3.7 (s, 3H), 3.65-3.50 (m, 2H), 3.45-3.3 (m, 2H), 2.05-1.9 (m, 4H), 1.75-1.65 (m, 2H); MS (ES^+) (相对强度) 754.6 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100), (ES^-) (相对强度) 752.5 ($[\text{M}-\text{H}]^-$, 100)。

[0401] 实施例 3

[0402]



[0403] (a) (S)-2-(噻吩-2-基)-7-甲氧基-8-(3-((S)-7-甲氧基-2-(三氟甲磺酰基氧基)-5,11-二氧代-10-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-5,10,11,11a-四氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]苯并二氮杂^革-8-基氧基)丙氧基)-10-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]苯并二氮杂^革-5,11(10H,11aH)-二酮 (14)

[0404] 将固体 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (41mg, 0.036mmol) 加入搅拌过的二-三氟磺酸酯 8a (1g, 0.9mmol) 在甲苯 (10mL)、EtOH (5mL) 的含有噻吩-2-基硼酸 (149mg, 1.16mmol)、 Na_2CO_3 (152mg, 1.43mmol) 在 H_2O (5mL) 中的溶液的溶液中。将反应混合物在氮气中于室温下搅拌过夜。经真空蒸发除去溶剂, 并将所得残余物在 H_2O (100mL) 和 EtOAc (100mL) 之间分配。将水层用 EtOAc (2x 30mL) 萃取, 并将合并的有机层用 H_2O (50mL)、盐水 (50mL) 洗涤, 干燥 (MgSO_4), 过滤并真空蒸发, 得到粗产物, 其经快速色谱法纯化 (80 己烷: 20EtOAc $\rightarrow$ 50 己烷: 50EtOAc), 得到二聚体 14 (188mg, 20%) 产率

[0405] 分析数据: LC-MS RT 4.27 分钟, 1051 (M+H); $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.36 (s, 1H), 7.31 (bs, 1H), 7.27 (bs, 1H), 7.26-7.23 (m, 2H), 7.22-7.17 (m, 1H), 7.12 (bs, 1H), 7.02-6.96 (m, 2H), 5.50 (d, $J = 10.0\text{Hz}$, 2H), 7.75 (d, $J = 10.0\text{Hz}$, 2H), 4.65-4.55 (m, 2H), 4.37-4.13 (m, 4H), 4.00-3.85 (m, 8H), 3.8-3.6 (m, 4H), 3.20-3.10 (m, 2H), 2.50-2.35 (m, 2H), 1.0-0.9 (m, 4H), 0 (s, 18H)。

[0406] (b) (S)-2-(噻吩-2-基)-7-甲氧基-8-(3-((S)-7-甲氧基-2-(三氟甲磺酰基氧基)-5,11-二氧代-10-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-5,10,11,11a-四氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]苯并二氮杂^革-8-基氧基)戊基氧基)-10-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]苯并二氮杂^革-5,11(10H,11aH)-二酮 (15)

[0407] 在室温下将固体 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (7.66mg, 6.63 μmol) 加入搅拌过的 14 (174mg, 0.17mmol)、 Na_2CO_3 (28mg, 0.22mmol) 和 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯胺 (47mg, 0.22mmol) 在甲苯 (2-5mL)、EtOH (1.25mL) 和 H_2O (125mL) 的浑浊溶液中。将反应混合物在 N_2 气中搅拌 24 小时, 此时经 LC/MS 主峰 (@3.97min, FW = 1016, M+Na) 和 TLC (EtOAc) 检测认为反应完全。真空蒸发除去溶剂, 并将所得残余物在 EtOAc (60mL) 和

H₂O(30mL) 之间分配。分离各层,并将有机相用 H₂O(20mL)、盐水(30mL) 洗涤,干燥(MgSO₄),过滤并真空蒸发,得到粗产物 123mg,产率 75%。

[0408] 分析数据:LC-MS RT 3.98 分钟,100 % 面积,994(M+H);¹H-NMR(400MHZ, CDCl₃) δ 7.40(d, J = 5.3Hz, 2H), 7.30(t, J = 1.70Hz, 1H), 7.29-7.27(m, 3H), 7.25(d, J = 8.5Hz, 2H), 7.21(dd, J = 1.4, 4.73Hz, 1H), 7.03-6.97(m, 2H), 6.66(d, J = 8.5Hz, 2H), 5.52(d, J = 10.0Hz, 2H), 4.78(d, J = 10.0Hz, 1H), 4.77(d, J = 10.0Hz, 1H), 4.62(dd, J = 3.4, 10.5Hz, 1H), 4.59(dd, J = 3.40, 10.6Hz, 1H), 4.30(t, J = 5.85Hz, 4H), 3.85-4.03(m, 8H), 3.84-3.64(m, 6H), 3.18(ddd, J = 2.2, 10.5, 16.0Hz, 1H), 3.11(ddd, J = 2.2, 10.5, 16.0Hz, 1H), 2.44(p, J = 5.85Hz, 2H), 0.98(t, J = 1.5Hz, 4H), 0(s, 18H)。

[0409] (c) (S)-2-(噻吩-2-基)-7-甲氧基-8-(3-((S)-7-甲氧基-2-(4-氨基苯基)-5-氧代-5,11a-二氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]苯并二氮杂~~革~~-8-基氧基)丙氧基)-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]苯并二氮杂~~革~~-5(11aH)-酮(16)

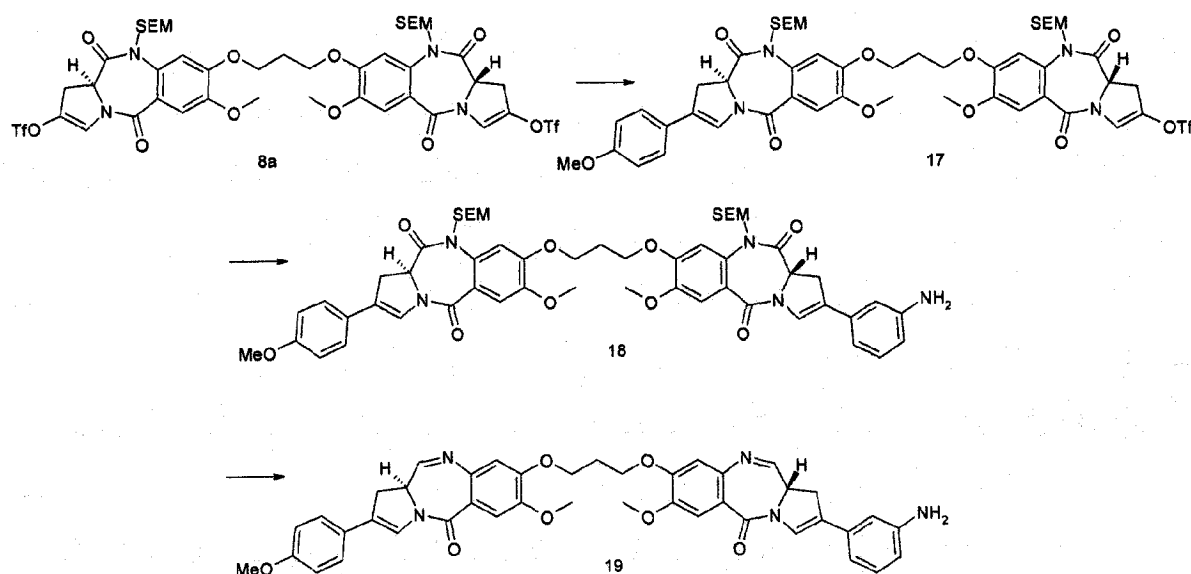
[0410] 在 0℃(冰浴)下将新鲜的 LiBH₄(47mg, 2, 22mmol) 加入搅拌过的 SEM-二内酰胺 15(110mg, 0.11mmol) 在无水 THF(3mL) 和 EtOH(3mL) 的溶液中。移去冰浴,并将反应混合物在 N₂ 在氮气中搅拌 1 小时。反应物经 LC/MS 分析显示形成了所需产物(Pk@2.57min)(I = 69.32), FW = 702, M+H) 和半亚胺。将反应混合物再搅拌 1 小时,其后经 LC/MS 观察反应无进一步进展。将反应混合物倒入冰中,搅拌并加温至室温。随后在 DCM(50mL) 和水(50mL) 之间分配,将水相用 DCM(3x 20mL) 萃取。将合并的有机层用 H₂O(50mL)、盐水(50mL) 洗涤,并在减压下真空蒸发除去溶剂。

[0411] 将所得残余物溶于 DCM(5mL)、EtOH(15mL) 和 H₂O(7mL) 中,随后用硅胶(5g) 处理。将该反应物在室温下搅拌 48 小时。经烧结漏斗过滤除去硅胶,并将残余物用 90 : 10CHCl₃ : MeOH(100mL) 冲洗。将 H₂O(50mL) 加入该滤液中,并分离各层(震荡后)。将水层用 CHCl₃(2x 30mL) 和 H₂O(50mL)、盐水(50mL) 萃取,干燥(MgSO₄),过滤并真空蒸发,得到粗产物。快速色谱法纯化(CHCl₃ → 98% CHCl₃ : 2% MeOH),得到产物(41mg, 53%)。

[0412] 分析数据:LC-MS RT 2.55 分钟,702(M+H)

[0413] 实施例 4

[0414]



[0415] (a) (S)-2-(4-甲氧基苯基)-7-甲氧基-8-(3-((S)-7-甲氧基-2-(三氟甲磺酰基)-5,11-二氧代-10-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-5,10,11,11a-四氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]苯并二氮杂^革-8-基氧基)丙氧基)-10-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]苯并二氮杂^革-5,11(10H,11aH)-二酮 (17)

[0416] 将固体 4-甲氧基苯硼酸 (0.388g, 2.55mmol) 加入 SEM 保护的二三氟磺酸酯 (8a) (3.0g, 2.69mmol)、碳酸钠 (426mg, 4.02mmol) 和钨四三苯基膦 (0.08mmol) 在甲苯 (54.8mL)、乙醇 (27mL) 和水 (27mL) 的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌 3 小时。随后将反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配。将有机层用水和盐水洗涤, 并经硫酸镁干燥。在减压下经旋转蒸发除去过滤溶剂, 并将所得残余物经快速色谱法 (硅胶; 梯度洗脱: EtOAc/己烷 30/70 → 35/65 → 40/60 → 45/55) 以除去未反应的二-三氟磺酸酯 (0.6g)。从选择的流份中除去过量洗脱剂, 得到 4-甲氧基苯基偶联产物 (1.27g, 1.18mmol, 41%)。

[0417] LC-MS RT 4.30 分钟, 1076 (M+H); ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.41 (s, 1H), 7.39 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.34 (bs, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.16 (t, J = 1.9Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.8Hz, 2H), 5.53 (d, J = 10.0Hz, 2H), 4.79 (d, J = 10.0Hz, 1H), 4.78 (d, J = 10.0Hz, 1H), 4.66-4.60 (m, 2H), 4.30 (t, J = 5.7Hz, 4H), 4.0-3.94 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.83-3.60 (m, 4H), 3.22-3.10 (m, 2H), 2.45 (t, J = 5.9Hz, 2H), 1.05-0.94 (m, 4H), 0 (s, 18H)。

[0418] (b) (S)-2-(3-氨基苯基)-7-甲氧基-8-(3-((S)-7-甲氧基-2-(4-甲氧基苯基)-5,11-二氧代-10-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-5,10,11,11a-四氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]苯并二氮杂^革-8-基氧基)丙氧基)-10-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]苯并二氮杂^革-5,11(10H,11aH)-二酮 (18)

[0419] 将固体 3-氨基苯硼酸 (0.143g, 0.92mmol) 加入单三氟磺酸酯 (17) (0.619g, 0.58mmol)、碳酸钠 (195mg, 1.84mmol) 和钨四三苯基膦 (26.6mg, 0.023mmol) 在甲苯 (10mL)、乙醇 (5mL) 和水 (5mL) 的溶液中。将反应混合物在 30°C 下在室温下搅拌过夜。随后将反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配。将有机层用水和盐水洗涤, 并经硫酸镁干燥。在减压下经旋转蒸发除去过量溶剂, 并将所得残余物经快速柱色谱法纯化 (硅胶; 梯度洗脱

EtOAc/ 己烷 70/30 $\rightarrow$ 85/15)。从选择的流份中除去过量洗脱剂,得到所需产物 (0.502g, 0.49mmol, 85%)。

[0420] LC-MS RT 4.02 分钟, 1019 (M+H); $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.38-7.35 (m, 4H), 7.33 (bs, 1H), 7.30 (bs, 1H), 7.25 (s, 2H), 7.10 (t, J = 7.8Hz, 1H), 6.88-6.80 (m, 3H), 6.72 (bs, 1H), 6.57 (dd, J = 7.9, 1.8Hz, 1H), 5.50 (d, J = 10.0Hz, 2H), 4.75 (d, 10.0Hz, 2H), 4.58 (dd, J = 10.6, 3.3Hz, 2H), 4.27 (t, J = 5.8Hz, 4H), 3.95-3.91 (m, 2H), 3.90 (s, 6H), 3.80 (s, 3H), 3.77-3.60 (m, 6H), 3.15-3.05 (m, 2H), 2.41 (p, J = 5.8Hz, 2H), 0.95 (t, = 8.25Hz, 4H), 0 (s, 18H)。

[0421] (c) (S)-2-(3-氨基苯基)-7-甲氧基-8-(3-((S)-7-甲氧基-2-(4-甲氧基苯基)-5-氧代-5,11a-二氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]苯并二氮杂革-8-基氧基)丙氧基)-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]苯并二氮杂革-5(11aH)-酮 (19)

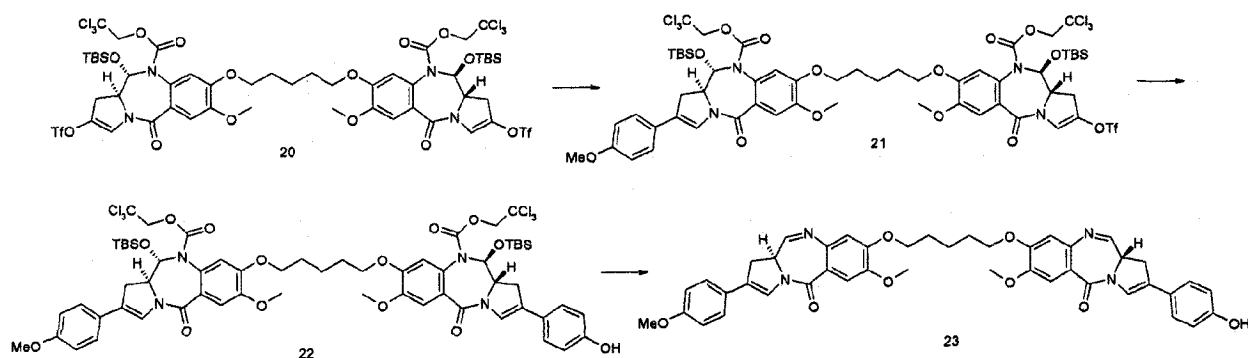
[0422] 在氮气中在 -78°C 下将 superhydride (0.56mL, 0.56mmol, 1.0M 的 THF 溶液) 溶液逐滴加入 SEM 二内酰胺 (18) (0.271g, 0.27mmol) 在无水 THF (10mL) 的溶液中。1 小时后加入另一份 superhydride 溶液 (0.13mL, 0.13mmol), 并将反应混合物在搅拌 0.5 小时, 此时 LC-MS 显示反应完全。将反应混合物用水稀释, 并加温至室温。将反应混合物在氯仿和水之间分配, 分离各层, 并将水层用额外的氯仿 (乳状液) 萃取。最后将合并的有机相用盐水洗涤, 并经硫酸镁干燥。将该还原产物溶于甲醇、氯仿和水中, 并在硅胶的存在下搅拌 72 小时。

[0423] 将粗产物经快速色谱法纯化 (甲醇/氯仿梯度洗脱), 从所选择的流份中除去过量洗脱剂后得到所需亚胺产物 (150mg, 0.21mmol, 77%)。

[0424] LC-MS RT 2.63 分钟, 97% 面积, 726 (M+H); $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.85 (d, J = 3.9Hz, 1H), 7.84 (d, J = 3.9Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.32 (d, J = 7.3Hz, 2H), 7.11 (t, (d, J = 7.8Hz, 1H), 6.90-6.80 (m, 4H), 6.77 (d, J = 7.9Hz, 1H), 4.40-4.20 (m, 6H), 3.92 (s, 6H), 3.80 (s, 3H), 3.60-3.27 (m, 6H), 2.48-2.29 (m, 2H)

[0425] 实施例 5

[0426]



[0427] (a) (11S, 11aS)-2,2,2-三氯乙基-11-(叔丁基二甲基硅烷基氧基)-8-(5-((11S, 11aS)-11-(叔丁基二甲基硅烷基氧基)-7-甲氧基-2-(4-甲氧基苯基)-5-氧代-10-((2,2,2-三氯乙氧基)羰基)-5,10,11,11a-四氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]苯并二氮杂革-8-基氧基)戊基氧基)-7-甲氧基-5-氧代-2-(三氟甲基磺酰基氧基)-11,11a-二氢-吡

咯并 [2,1-c] [1,4] 苯并二氮杂~~革~~-10 (5H)- 甲酸酯 21

[0428] 将固体 4- 甲氧基苯硼酸 (59mg, 0.39mmol) 加入 Troc 保护的二三氟磺酸酯 (化合物 44, WO 2006/111759) (600mg, 0.41mmol)、碳酸钠 (65mg, 0.61mmol) 和钨四 - 三苯基膦 (0.012mmol) 在甲苯 (10.8mL)、乙醇 (5.4mL) 和水 (5.4mL) 的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌过夜。随后将反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配。将有机层用水和盐水洗涤, 并经硫酸镁干燥。在减压下经旋转蒸发除去过量溶剂, 并将所得残余物经快速色谱法 (硅胶; 梯度洗脱 EtOAc/ 己烷 20/80 → 30/70 → 40/60 → 60/40) 以除去未反应的二三氟磺酸酯。从选择的流份中除去过量的洗脱剂, 得到 4- 甲氧基苯基偶联产物 (261mg, 0.18mmol, 46%)。

[0429] LC-MS RT 4.17 分钟, 1427 (M+H); ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.38 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.20 (bs, 1H), 6.92 (d, J = 8.6Hz, 2H), 6.77 (d, J = 8.7Hz, 2H), 6.0-5.90 (m, 2H), 5.25 (d, J = 12.0Hz, 1H), 5.24 (d, J = 12.0Hz, 1H), 4.24 (d, J = 12.0Hz, 1H), 4.22 (d, J = 12.0Hz, 1H), 4.18-4.08 (m, 2H), 4.07-3.89 (m, 10H), 3.81 (s, 3H), 3.44-3.25 (m, 2H), 2.85 (d, J = 16.6Hz, 2H), 2.05-1.90 (m, 4H), 1.76-1.64 (m, 2H), 0.93 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 0.30 (s, 6H), 0.26 (s, 6H)。

[0430] (b) (11S, 11aS)-2,2,2- 三氯乙基 11-(叔丁基二甲基硅烷基氧基)-8-(5-((11S, 11aS)-11-(叔丁基二甲基硅烷基氧基)-2-(4-羟基苯基)-7-甲氧基-5-氧代-10-((2,2,2-三氯乙氧基)羰基)-5,10,11,11a-四氢-1H-吡咯并 [2,1-c] [1,4] 苯并二氮杂~~革~~-8-基氧基)戊基氧基)-7-甲氧基-2-(4-甲氧基苯基)-5-氧代-11,11a-二氢-1H-吡咯并 [2,1-c] [1,4] 苯并二氮杂~~革~~-10 (5H)- 甲酸酯 22

[0431] 在步骤 (a) 中所述的 Suzuki 偶联方法用于合成化合物 21。在 30℃ 下将化合物 20 (62.5mg 0.044mmol,) 用 1 当量的 4-羟基苯硼酸 (10mg) 处理过夜, 经硅胶垫过滤后得到所需化合物 (40mg, 0.029mmol, 66% 产率)。该化合物直接用于下一步骤。

[0432] LC-MS RT 4.27 分钟, 1371 (M+H)

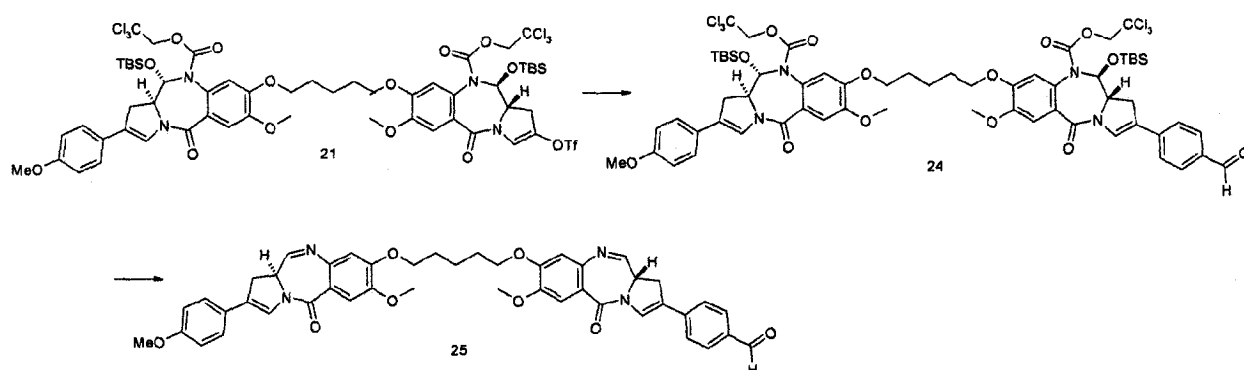
[0433] (c) (S)-2-(4-羟基苯基)-7-甲氧基-8-(5-((S)-7-甲氧基-2-(4-甲氧基苯基)-5-氧代-5,11a-二氢-1H-吡咯并 [2,1-c] [1,4] 苯并二氮杂~~革~~-8-基氧基)戊基氧基)-1H-吡咯并 [2,1-c] [1,4] 苯并二氮杂~~革~~-5 (11aH)- 酮 23

[0434] 将镉 / 铅偶联 (100mg, Q Dong 等人 Tetrahedron Letters vol 36, issue 32, 5681-5682, 1995) 加入 21 (40mg, 0.029mmol) 在 THF (1mL) 和乙酸铵 (1N, 1mL) 的溶液中, 并将反应混合物搅拌 1 小时。将反应混合物在氯仿和水之间分配, 分离各相, 并将水相用氯仿萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 并经硫酸镁干燥。减压下旋转蒸发, 得到粗产物, 将其经柱色谱纯化 (硅胶, 0 → 4% MeOH/CHCl₃)。经减压下旋转蒸发除去过量洗脱剂, 得到所需产物 (17mg 0.023mmol 79%)。

[0435] LC-MS RT 2.20 分钟, 755 (M+H); ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.89 (d, J = 3.94Hz, 1H), 7.89 (d, J = 4.00Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.38 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.6Hz, 2H), 7.28 (s, 1H), 6.90 (d, J = 8.7Hz, 2H), 6.84 (d, J = 8.6Hz, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.68 (bs, 1H), 4.50-4.30 (m, 2H), 4.22-4.00 (m, 4H), 3.93 (s, 6H), 3.82 (s, 3H), 3.69-3.45 (m, 2H), 3.44-3.28 (m, 2H), 2.64-1.88 (m, 4H), 1.77-1.62 (m, 2H)。

[0436] 实施例 6

[0437]



[0438] (a) (11S,11aS)-2,2,2-三氯乙基 11-(叔丁基二甲基硅烷基氧基)-8-(5-((11S,11aS)-11-(叔丁基二甲基硅烷基氧基)-2-(4-甲酰基苯基)-7-甲氧基-5-氧代-10-((2,2,2-三氯乙氧基)羰基)-5,10,11,11a-四氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]苯并二氮杂~~革~~-8-基氧基)戊基氧基)-7-甲氧基-2-(4-甲氧基苯基)-5-氧代-11,11a-二氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]苯并二氮杂~~革~~-10(5H)-甲酸酯 24

[0439] 在实施例 5 的步骤 (a) 中所述的 Suzuki 偶联方法用于合成化合物 24。在室温下将化合物 21 (62.5mg, 0.044mmol) 用 1 当量的 4-甲酰基苯硼酸 (10.5mg) 处理过夜, 经硅胶垫过滤后得到所需化合物 (45mg, 0.033mmol, 75% 产率)。该化合物直接用于下一步骤。

[0440] LC-MS RT 4.42 分钟, 1383 (M+H)

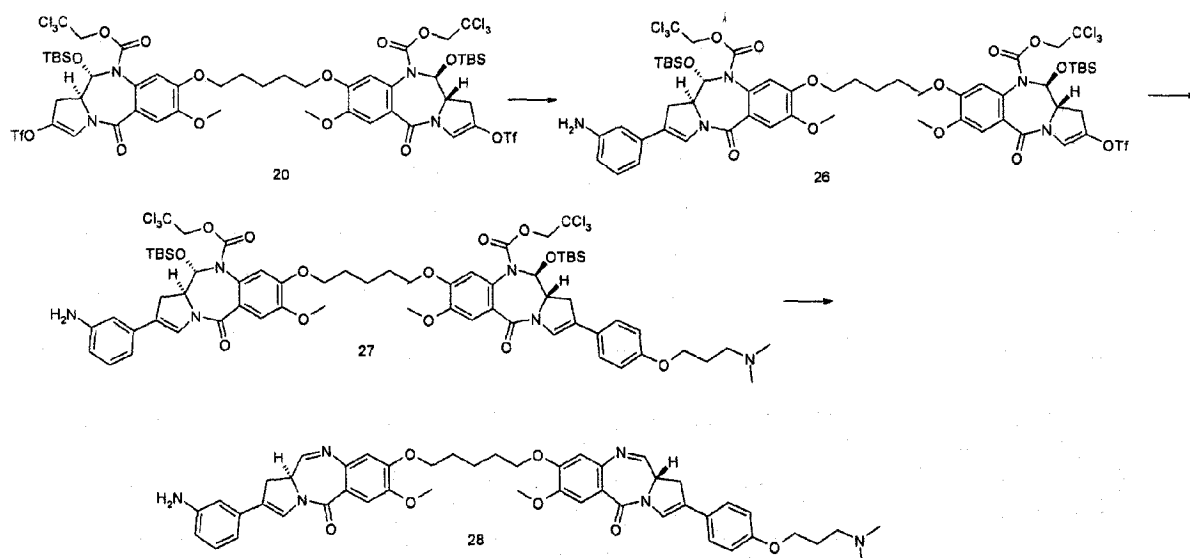
[0441] (b) 4-((S)-7-甲氧基-8-(5-((S)-7-甲氧基-2-(4-甲氧基苯基)-5-氧代-5,11a-二氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]苯并二氮杂~~革~~-8-基氧基)戊基氧基)-5-氧代-5,11a-二氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]苯并二氮杂~~革~~-2-基)苯甲醛 25

[0442] 经实施例 5 的步骤 (c) 所述的方法将化合物 24 脱保护, 得到所需化合物 (18mg, 0.023mmol, 79%)。

[0443] LC-MS RT 3.18 分钟, 768 (M+H); $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 9.98 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 3.90\text{Hz}$, 1H), 7.90-7.80 (m, 3H), 7.68 (s, 1H), 7.60-7.45 (m, 4H), 7.39 (s, 1H), 7.33 (d, $J = 8.7\text{Hz}$, 1H), 6.90 (d, $J = 8.7\text{Hz}$, 2H), 6.83 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.55-4.44 (m, 1H), 4.43-4.36 (m, 1H), 4.23-4.00 (m, 4H), 3.95 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.66-3.51 (m, 2H), 3.50-3.34 (m, 2H), 2.05-1.87 (m, 4H), 1.76-1.64 (m, 2H)。

[0444] 实施例 7

[0445]



[0446] (a) (11S,11aS)-2,2,2-三氯乙基 2-(3-氨基苯基)-11-(叔丁基二甲基硅烷基氧基)-8-(5-((11S,11aS)-11-(叔丁基二甲基硅烷基氧基)-7-甲氧基-5-氧代-10-((2,2,2-三氯乙氧基)羰基)-2-(三氟甲磺酰基氧基)-5,10,11,11a-四氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]苯并二氮杂^革-8-基氧基)戊基氧基)-7-甲氧基-5-氧代-11,11a-二氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]苯并二氮杂^革-10(5H)-甲酸酯 26

[0447] 在实施例 5 的步骤 (a) 中所述的 Suzuki 偶联方法用于合成化合物 26, 使用 3-氨基苯硼酸, 得到所述化合物, 产率 41% (230mg, 0.163mmol)

[0448] LC-MS RT 4.28 分钟, 1411 (M+H)⁺; ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.44 (bs, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.16 (t, J = 7.9Hz, 1H), 6.84-6.73 (m, 3H), 6.70 (bs, 1H), 6.62 (dd, J = 7.9, 1.7Hz, 1H), 6.66-6.58 (m, 2H), 5.25 (d, J = 12.0Hz, 1H), 5.24 (d, J = 12.0Hz, 1H), 4.24 (d, J = 12.0Hz, 1H), 4.22 (d, J = 12.0Hz, 1H), 4.17-4.07 (m, 2H), 4.08-3.89 (m, 10H), 3.43-3.28 (m, 2H), 2.85 (d, J = 1.65Hz, 2H), 2.07-1.90 (m, 4H), 1.78-1.63 (m, 2H), 0.94 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 0.30 (s, 6H), 0.27 (s, 6H)。

[0449] (b) (11S,11aS)-2,2,2-三氯乙基 2-(3-氨基苯基)-11-(叔丁基二甲基硅烷基氧基)-8-(5-((11S,11aS)-11-(叔丁基二甲基硅烷基氧基)-2-(4-(3-(二甲基氨基)丙氧基)苯基)-7-甲氧基-5-氧代-10-((2,2,2-三氯乙氧基)羰基)-5,10,11,11a-四氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]苯并二氮杂^革-8-基氧基)戊基氧基)-7-甲氧基-5-氧代-11,11a-二氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]苯并二氮杂^革-10(5H)-甲酸酯 27

[0450] 将固体 4-[3-(二甲基氨基)丙氧基]苯硼酸频那醇酯 (25mg, 0.082mmol) 加入 26 (73mg, 0.052mmol)、碳酸钠 (18mg, 0.17mmol) 和钯四三苯基膦 (3mg) 在甲苯 (1mL)、乙醇 (0.5mL) 和水 (0.5mL) 的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌过夜。随后将反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配。将有机层用水和盐水洗涤, 并经硫酸镁干燥。在减压下经旋转蒸发除去过量溶剂, 并将所得残余物经硅胶柱用氯仿/甲醇洗脱。除去所选择流份中过量的洗脱剂, 得到 4-甲氧基苯基偶联产物 (50mg, 0.035mmol, 67%)。

[0451] LC-MS RT 4.12 分钟, 1440 (M+H)⁺

[0452] (c) (S)-2-(3-氨基苯基)-8-(5-((S)-2-(4-(3-(二甲基氨基)丙氧基)苯基)-7-甲氧基-5-氧代-10-((2,2,2-三氯乙氧基)羰基)-5,10,11,11a-四氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]苯并二氮杂^革-8-基氧基)戊基氧基)-7-甲氧基-5-氧代-11,11a-二氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]苯并二氮杂^革-10(5H)-甲酸酯 28

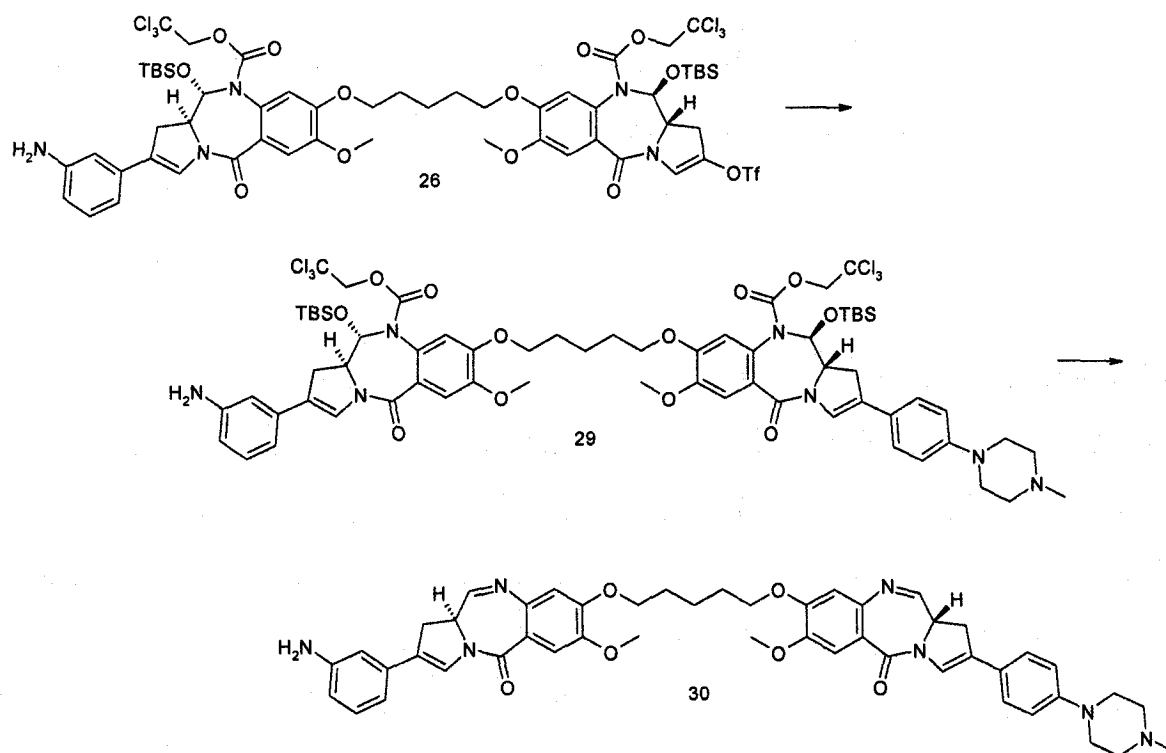
基)-7-甲氧基-5-氧代-5,11a-二氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]苯并二氮杂~~革~~-8-基氧基)戊基氧基)-7-甲氧基-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]苯并二氮杂~~革~~-5(11aH)-酮 28

[0453] 经实施例 5 的步骤 (c) 中所述的方法将化合物 27 脱保护, 得到所需化合物。将反应混合物在 DCM 和碳酸氢钠水溶液 (乳状液) 之间分配, 并将粗产物经梯度硅胶柱色谱纯化 (5% 甲醇/氯仿 → 35% 甲醇 / 氯仿), 得到所需非对称 PBD 亚胺 (50mg, 0.018mmol, 58%)

[0454] LC-MS RT 2.55 分钟, 826 (M+H); $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.92-7.82 (m, 2H), 7.52 (bs, 2H), 7.45 (bs, 1H), 7.39 (bs, 1H), 7.31 (d, $J = 8.6\text{Hz}$, 2H), 7.14 (t, $J = 7.8\text{Hz}$, 1H), 6.89 (d, $J = 8.6\text{Hz}$, 2H), 6.85-6.75 (m, 3H), 6.72 (bs, 1H), 6.60 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 4.46-4.33 (m, 2H), 4.21-3.98 (m, 6H), 3.94 (s, 6H), 3.63-3.50 (m, 2H), 3.43-3.29 (m, 2H), 2.64-2.48 (m, 2H), 2.34 (s, 6H), 2.10-1.89 (m, 6H), 1.57 (m, 2H)。

[0455] 实施例 8

[0456]



[0457] (a) (11S, 11aS)-2,2,2-三氯乙基 2-(3-氨基苯基)-11-(叔丁基二甲基硅烷基氧基)-8-(5-((11S, 11aS)-11-(叔丁基二甲基硅烷基氧基)-7-甲氧基-2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-5-氧代-10-((2,2,2-三氯乙氧基)羰基)-5,10,11,11a-四氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]苯并二氮杂~~革~~-8-基氧基)戊基氧基)-7-甲氧基-5-氧代-11,11a-二氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]苯并二氮杂~~革~~-10(5H)-甲酸酯 29

[0458] 进行实施例 7 的步骤 (b), 并经硅胶柱过滤 (用 1/3 甲醇 / 氯仿), 减压下经旋转蒸发除去过量溶剂后, 得到所需产物 (58mg, 0.040mmol, 78%)。

[0459] LC-MS RT 4.08 分钟, 1439 (M+H)

[0460] (b) (S)-2-(3-氨基苯基)-7-甲氧基-8-(5-((S)-7-甲氧基-2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-5-氧代-5,11a-二氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]苯并二氮杂~~革~~-8-基

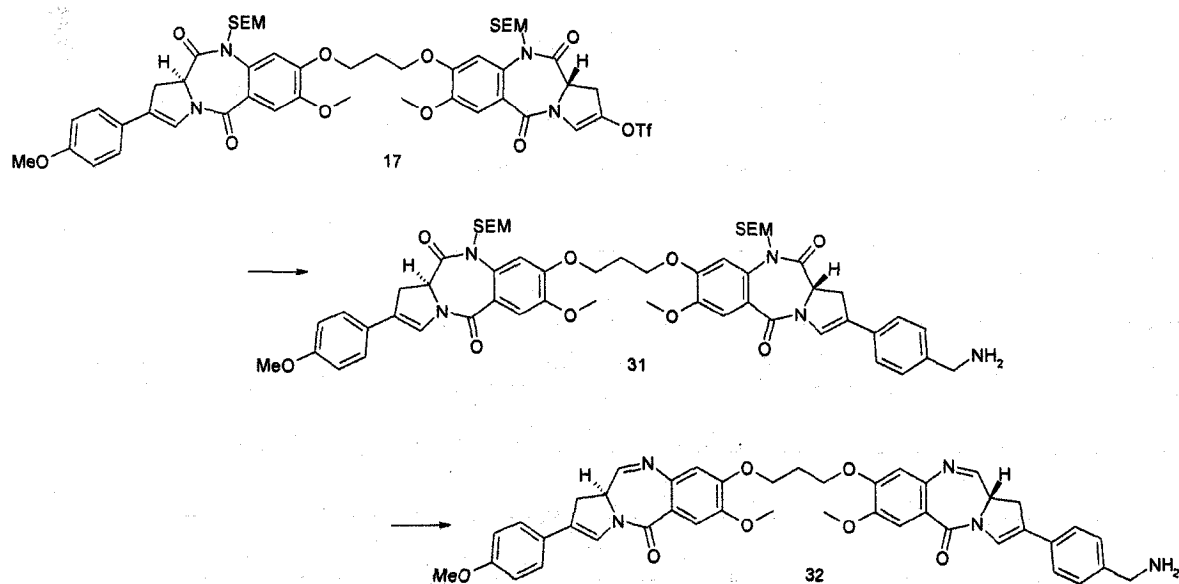
氧基) 戊基氧基)-1H-吡咯并[2,1-c][1,4] 苯并二氮杂~~革~~-5(11aH)-酮 30

[0461] 使用实施例 7 的步骤 (c) 对化合物 29 脱保护。将粗产物经硅胶梯度色谱纯化 (2% 甲醇/氯仿 → 35% 甲醇 / 氯仿), 得到所需非对称 PBD 亚胺 (18mg, 0.022mmol, 59%)

[0462] LC-MS RT 2.52 分钟, 823(M+H); ¹H-NMR(400MHZ, CDCl₃) δ 7.80(d, J = 3.8Hz, 2H), 7.45(s, 2H), 7.38(s, 1H), 7.30(s, 1H), 7.23(d, J = 8.6Hz, 2H), 7.07(t, J = 7.8Hz, 1H), 6.83(d, J = 8.6Hz, 2H), 6.79-6.89(m, 3H), 6.65(s, 1H), 6.54(d, J = 7.9Hz, 1H), 4.40-4.24(m, 2H), 4.15-3.93(m, 4H), 3.87(s, 6H), 3.56-3.42(m, 2H), 3.37-3.23(m, 2H), 3.22-3.08(m, 4H), 2.61-2.41(m, 4H), 2.29(s, 3H), 1.98-1.80(m, 4H), 1.67-1.54(m, 2H)。

[0463] 实施例 9

[0464]



[0465] (a) (S)-2-(4-(氨基甲基) 苯基)-7-甲氧基-8-(3-((S)-7-甲氧基-2-(4-甲氧基苯基)-5,11-二氧化-10-((2-(三甲基硅烷基) 乙氧基) 甲基)-5,10,11,11a-四氢-1H-苯并[e]吡咯并[1,2-a][1,4] 二氮杂~~革~~-8-基氧基) 丙氧基)-10-((2-(三甲基硅烷基) 乙氧基) 甲基)-1H-吡咯并[2,1-c][1,4] 苯并二氮杂~~革~~-5,11(10H, 11aH)-二酮 31

[0466] 将固体 4-氨基甲基苯硼酸盐氯化物 (0.111g, 0.59mmol) 加入 17 (0.394g, 0.37mmol)、碳酸钠 (175mg, 1.654mmol) 和钨四三苯基膦 (28.0mg, 0.024mmol) 在甲苯 (10mL)、乙醇 (5mL) 和水 (5mL) 的溶液中。将反应混合物在 30℃ 下搅拌过夜。在第二天将反应混合物在 70℃ 加热 3 小时。随后将反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配。将有机层用水和盐水洗涤, 并经硫酸镁干燥。减压下经旋转蒸发除去过量溶剂, 并将所得残余物经快速色谱法纯化 (硅胶; 梯度洗脱 EtOAc/ 己烷 2/98 → 15/85)。除去所选择流份中的过量洗脱剂, 得到所需产物 (0.230mg, 0.22mmol, 61%)。

[0467] LC-MS RT 3.63 分钟, 1034(M+2H); ¹H-NMR(400MHZ, DMSO d₆) δ 7.52(d, J = 8.2Hz, 2H), 7.48(d, J = 8.7Hz, 2H), 7.40(s, 1H), 7.50(d, J = 8.1Hz, 2H), 7.38-7.19(m, 5H), 6.93(d, J = 8.7Hz, 2H), 5.40(d, J = 2.13Hz, 1H), 5.38(d, J = 2.12Hz, 1H), 5.32(d, J = 10.6Hz, 2H), 5.25(d, J = 10.6Hz, 2H), 4.87-4.72(m, 2H), 4.35-4.15(m,

4H), 3.85 (s, 6H), 3.79 (s, 3H), 3.73-3.56 (m, 2H), 3.55-3.39 (m, 4H), 3.22-3.02 (m, 2H), 2.39-2.23 (m, 2H), 0.94-0.67 (m, 4H), -0.06 (s, 18H)。

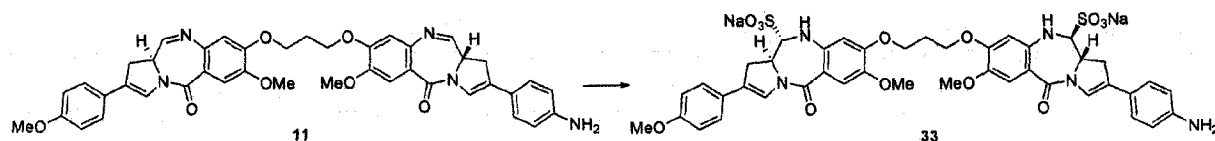
[0468] (b) (S)-2-(4-(氨基甲基)苯基)-7-甲氧基-8-(3-((S)-7-甲氧基-2-(4-甲氧基苯基))-5-氧代-5,11a-二氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]苯并二氮杂革-8-基氧基)丙氧基)-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]苯并二氮杂革-5(11aH)-酮 32

[0469] 按照实施例 1 的步骤 (c) 的方法对化合物 31 进行脱保护。将粗产物经梯度柱色谱纯化 (5/95 → 30/70MeOH/CHCl₃), 得到产物, 为亚胺和甲醇胺甲基醚的混合物。

[0470] LC-MS RT 2.58 分钟, 740 (M+H)。

[0471] 实施例 10

[0472]



[0473] (S)-2-(4-氨基苯基)-7-甲氧基-11(S)-磺基-8-(3-((S)-7-甲氧基-11(S)-磺基-2-(4-甲氧基苯基))-5-氧代-5,10,11,11a-四氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]苯并二氮杂革-8-基氧基)丙氧基)-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]苯并二氮杂革-5(11aH)-酮二钠盐 33

[0474] 将亚硫酸氢钠 (8.5mg, 3.1 当量) 加入搅拌过的二亚胺 11 (20mg, 0.036mmol) 在异丙醇 (4mL) 和水 (2mL) 的混悬液中。将反应混合物剧烈搅拌并最终变澄清 (约 1 小时)。将反应混合物转移至漏斗中并经棉花层过滤 (并随后用 2mL 水洗涤)。将滤液快速冷冻 (液体和放入浴中) 并冻干, 得到定量产率的所需产物 33。

[0475] LC-MS RT 11.77 分钟, 727.2 (M+H) (母体化合物的分子量, 亚硫酸氢盐加合物在质谱中不稳定); ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.66-7.55 (m, 5H), 7.43 (s, 1H), 7.39 (d, J = 8.66Hz, 2H), 7.06 (m, 2H), 6.93 (d, J = 8.84Hz, 2H), 6.54 (m, 2H), 5.29-5.21 (m, 2H), 4.32-4.28 (m, 2H), 4.14-4.20 (m, 4H), 3.96-3.83 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.73 (m, 6H), 3.52-3.43 (m, 2H), 3.30-3.08 (m, 2H), 2.24-2.21 (m, 2H)。

[0476] 实施例 11: 体外细胞毒性测定

[0477] K562 试验

[0478] 在 37°C 下在包含有 5% CO₂ 的潮湿空气中将 K562 人类慢性髓性白血病细胞保存在添加有 10% 胎牛血清和 2mM 谷氨酰胺的 RPMI 1640 培养基中, 并用特定剂量的药物在黑暗中于 37°C 下孵育 1 小时或 96 小时。通过离心 (5min, 300g) 来终止孵育, 并将所述细胞用不含药物的培养基洗涤一次。用合适的药物处理后, 将细胞转移至 96 微孔板 (每孔 10⁴ 个细胞, 每个样品 8 个孔)。随后将板子置于黑暗中于 37°C 下的包含有 5% CO₂ 的潮湿空气中。该试验基于活细胞将黄色可溶的四唑盐, 即 3-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2,5-二苯基-2H-四唑鎓溴化物 (MTT, Aldrich-Sigma) 还原为不溶的紫色甲臞沉淀的能力。孵育所述板子 4 天后 (使得对照细胞数量增加约 10 倍), 在每孔加入 20 μL 的 MTT 溶液 (5mg/mL 在磷酸盐缓冲盐水中的溶液), 并将板子再孵育 5 小时。随后将板子在 300g 离心 5 分钟, 并大部分培养基从细胞沉淀中吸出, 每孔剩余 10-20 μL。在每孔中加入 DMSO (200 μL), 并搅

动样品以确保完全混合。随后在 550nm 下在 Titertek Multiscan ELISA 读板仪上读出光密度,并构建剂量-反应曲线。在每个曲线中,根据将最终光密度降低至对照值的 50% 的所需剂量来读取 IC_{50} 值。

[0479] 在该试验中,化合物 13 具有 30pM 的 IC_{50} 值。

[0480] A2780 试验

[0481] 将 A2780 亲本细胞系在含有 ~ 10% 胎牛血清 (FCS) 和 ~ 1% 200mM 的 L- 谷氨酰胺溶液的达尔伯克改良伊格尔培养基中生长,并生长在 CorningCellbind 75cm² 培养瓶中。

[0482] 在 96 孔板 (Nunc 96F 平底 TC 板) 的第 2-11 列的每孔中加入 190 μ l 细胞混悬液 (1×10^4)。在 1 和 12 列的每孔中加入 190 μ l 培养基。所述培养基是达尔伯克改良伊格尔培养基 (DMEM) (其中包含 ~ 10% 胎牛血清 (FCS) 和 ~ 1% 200mM 的 L- 谷氨酰胺溶液)。

[0483] 将板子在 37°C 下孵育过夜,如果细胞粘连则随后加入药物。将 200 μ M 的试验化合物溶液 (在 100% DMSO 中的溶液) 在 96 孔板中连续稀释。每个所得的点随后进一步按 1/10 稀释入无菌蒸馏水 (SDW) 中。

[0484] 向细胞阴性空白和化合物阴性对照孔中,加入 5% v/v 的 10% DMSO。将试验板在 37°C 下于 5% CO₂ 中在潮湿的培养箱中孵育 72 小时。孵育后,在每孔中加入 MTT 溶液至最终浓度为 1.5 μ M。然后将板子在 37°C 下于 5% CO₂ 中在潮湿的培养箱中进一步孵育 4 小时。随后除去培养基,并将染料溶于 200 μ l DMSO (99.99%) 中。

[0485] 将板子使用 Envision 读板仪读取在 540nm 下的吸收度。使用 Microsoft Excel 和 GraphPad Prism 分析数据,并获得 IC_{50} 值。

[0486] 在该试验中,化合物 11 具有 11.7pM 的 IC_{50} 值。