[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
C07D 401/06 (2006.01)
C07D 223/12 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200480027798.3

[43] 公开日 2006 年 11 月 1 日

[11] 公开号 CN 1856486A

[22] 申请日 2004.7.23
[21] 申请号 200480027798.3
[30] 优先权
[32] 2003.7.25 [33] US [31] 60/490,415
[86] 国际申请 PCT/EP2004/008284 2004.7.23
[87] 国际公布 WO2005/014574 英 2005.2.17
[85] 进入国家阶段日期 2006.3.24
[71] 申请人 诺瓦提斯公司
地址 瑞士巴塞尔
[72] 发明人 K·W·贝尔 F·R·小欣德
R·W·弗塞斯

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所
代理人 黄革生 贾士聪

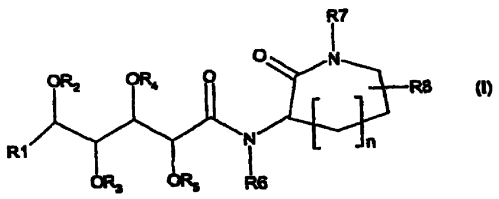
权利要求书 18 页 说明书 53 页

[54] 发明名称

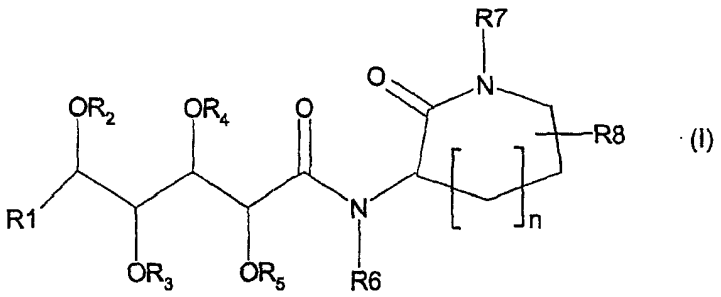
取代的内酰胺和它们作为抗癌剂的用途

[57] 摘要

本发明涉及某些式(I)的取代的内酰胺化合物，特别是己内酰胺化合物，其可用于治疗癌症。



1. 式 I 的化合物



或其盐，其中：

n 为 0、1 或 2；

R1 为 H，X_1-(C_{1-6})烷基-，(C_{1-12})烷基 C(O)-，X_2-(C_{2-4})亚链烯基-，X_2-(C_{2-4})亚炔基-，X_1-(C_{3-9})环烷基-，X_2-(C_{3-9})环烯烃-，X_1-芳基-，X_1-(C_{3-7})环烷烃-(C_{1-6})亚烷基-，X_2-(C_{3-7})环烯烃-(C_{1-6})亚烷基-，或 X_1-芳基-(C_{1-6})亚烷基-；

X_1 为 H，(C_{1-14})烷基，(C_{3-7})环烷基，被(C_{3-7})环烷基、-OR_a、-SR_a、-NO_2、卤素或(C_{1-6})烷基 C(O)-取代的(C_{1-14})烷基；芳基，芳基-(C_{1-12})烷基-，-OR_a，-SR_a，-NO_2，卤素，(C_{1-12})烷基-C(O)-，单-或二-(C_{1-4})烷基氨基，氨基(C_{1-16})烷基-，或单-或二-(C_{1-4})烷基氨基(C_{1-16})烷基；

X_2 为 H，(C_{1-14})烷基，(C_{3-7})环烷基，被(C_{3-7})环烷基、-OR_a、-SR_a、-NO_2、卤素或(C_{1-6})烷基-C(O)-取代的(C_{1-14})烷基；芳基，芳基-(C_{1-12})烷基-，氨基(C_{1-16})烷基-，或单-或二-(C_{1-4})烷基氨基(C_{1-16})烷基；

R_a 为 H，(C_{1-18})烷基，芳基，或被(C_{3-7})环烷基、芳基、-OH、-O-(C_{1-6})烷基或卤素取代的(C_{1-18})烷基；

R_2、R_3、R_4 和 R_5 独立地为氢或(C_{1-18})烷基，R_5 还为苯基或被苯基取代的(C_{1-16})烷基，其中在 R_2、R_3、R_4 和 R_5 烷基取代基组合中有总计不超过 18 个碳原子，或者 R_2 和 R_4 一起或 R_3 和 R_5 一起形成缩醛基；

R6 为氢或(C_{1-6})烷基；

R7 为 H，(C_{1-18})烷基，苯基，吡啶基，被(C_{3-7})环烷基、-OR_x、N_3、卤素、

$-N(R_x)_2$、R_x、$-O-(C_{1-6})$烷基、$-OC(O)-(C_{1-16})$烷基或吡啶基取代的(C_{1-18})烷基；$-Y-R_b$或式 IIa 或 IIIa 的取代基



IIa IIIa

其中：

R9 为 0 至 3 个选自(C_{1-6})烷基、$-OR_a$、$-SR_a$、$-NO_2$、卤素、$-N_3$、(C_{1-12})烷基 C(O)-、单-或二-(C_{1-4})烷基氨基、氨基(C_{1-16})烷基-、单-或二-(C_{1-4})烷基氨基(C_{1-16})烷基、$(CH_2)_{0-2}-C_{5-7}$环烷基、$(CH_2)_{0-2}-$杂环基、$(CH_2)_{0-2}-C_{5-7}$芳基或$(CH_2)_{0-2}-$杂芳基的取代基；

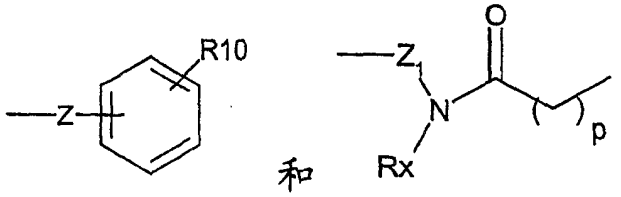
Y 为选自$-(C_{1-10})$烷基-、$-(C_{0-10})$亚烷基-CO-$N(R_x)-(C_{0-10})$亚烷基-、$-(C_{0-10})$亚烷基-$N(R_x)-CO-(C_{0-10})$亚烷基-、$-(C_{0-10})$亚烷基-CO-O-(C_{0-10})亚烷基-、$-(C_{1-10})$亚烷基-O-C(O)-(C_{1-10})亚烷基-、$-(C_{0-10})$亚烷基-CO-(C_{0-10})亚烷基-、$-(C_{0-10})$亚烷基$-(R_x)N-CO-O-(C_{0-10})$亚烷基-、$-(C_{0-10})$亚烷基-O-CO-$(R_x)N-(C_{0-10})$亚烷基-或$-(C_{0-18})$亚烷基-亚芳基$-(C_{0-18})$亚烷基-的连接基团；

R_x 为 H，(C_{1-4})烷基或苯基；

R_b 为(C_{1-16})烷基或被(C_{3-7})环烷基、$-OR_x$、N_3、卤素、$-N(R_x)_2$、$-O-(C_{1-6})$烷基、$-OC(O)-(C_{1-16})$烷基或吡啶基取代的(C_{1-16})烷基；

R8 为 H，卤素，$-N_3$，(C_{1-16})烷基，$-Z-(C_{1-16})$烷基，被(C_{3-7})环烷基、$-N_3$、$-N(R_x)_2$、-Z-het、$-OR_a$或$-SR_a$取代的(C_{1-16})烷基，被(C_{3-7})环烷基、$-N_3$、$-N(R_x)_2$、-Z-het、$-OR_a$或$-SR_a$取代的$-Z-(C_{1-16})$烷基，$-O(C_{1-16})$亚烷基$-N_3$，$-O(C_{1-16})$亚烷基$-N(R_x)_2$，$-(C_{0-6})$亚烷基-OC(O)-(C_{1-16})烷基，$-(C_{0-6})$亚烷基-(O)C-O-(C_{1-16})烷基，$-(C_{0-6})$亚烷基-OC(O)-(C_{3-7})环烷基，$-(C_{0-6})$亚烷基$-(O)C-O-(C_{3-7})$环烷基，吡啶基，$-OC(O)O(C_{1-12})$烷基，-O-CO-X-R_z，或-O-CO-$(CH_2)_m-O-(CH_2)_m-X-R_z$，其中 X 为直连键、$(C_{1-12})$亚烷基、$(C_{1-12})$亚链烯基或$(C_{1-12})$亚炔基，$R_z$ 为 H、(C_{3-9})环烷基、

苯基、被一个或多个氯、甲氧基、(C_{1-18})烷基或(C_{1-18})烷氧基取代的苯基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、吲哚基、苯并呋喃基、苯并噻吩基或吡啶基，且每个 m 独立地为 0 至 13 的数字，-Z-het，-OR_a，-SR_a，单-或二-(C_{1-4})烷基氨基，氨基(C_{1-16})烷基-，单-或二-(C_{1-4})烷基氨基(C_{1-16})烷基，-Z-Si((C_{1-6})烷基)$_3$或选自下列两式的取代基:



和

Z 为直连键，-(C_{1-12})亚烷基-，-(C_{1-12})亚烷基-O-，-O-(C_{1-12})亚烷基-，-(C_{1-12})亚烷基-N(R_x)-，-N(R_x)-，-N(R_x)-(C_{1-12})亚烷基-，-N(R_x)-C(O)-，-N(R_x)-C(O)-(C_{1-12})亚烷基-，-(C_{1-12})亚烷基-N(R_x)-C(O)-，-(C_{1-8})亚烷基-N(R_x)-C(O)-(C_{1-8})亚烷基-，-(C_{1-12})亚烷基-CO-N(R_x)-，-CO-N(R_x)-(C_{1-12})亚烷基-，-(C_{1-8})亚烷基-CO-N(R_x)-(C_{1-8})亚烷基-，-CO-N(R_x)-，-(C_{1-12})亚烷基-CO-O-，-(C_{1-12})亚烷基-O-C(O)-，-OC(O)-(C_{1-12})亚烷基-，-C(O)-O-(C_{1-12})亚烷基-，-(C_{1-12})亚烷基-CO-，-(C_{1-8})亚烷基-CO-(C_{1-8})亚烷基-，-CO-(C_{1-12})亚烷基-，-C(O)-，-N(R_x)-C(O)-O-，-N(R_x)-C(O)-O-(C_{1-12})亚烷基-，-(C_{1-12})亚烷基-N(R_x)-C(O)-O-，-(C_{1-8})亚烷基-N(R_x)-C(O)-O-(C_{1-8})亚烷基-，-(C_{1-12})亚烷基-O-CO-N(R_x)-，-O-CO-N(R_x)-(C_{1-12})亚烷基-，-(C_{1-8})亚烷基-O-CO-N(R_x)-(C_{1-8})亚烷基-，-O-CO-N(R_x)-，-O-CO-O-，-(C_{1-12})亚烷基-O-CO-O-，-O-CO-O-(C_{1-12})亚烷基-或-(C_{1-8})亚烷基-O-C(O)-O-(C_{1-8})亚烷基-;

Z_1 为直连键，-(C_{1-12})亚烷基-，-O-(C_{1-12})亚烷基-，-N(R_x)-(C_{1-12})亚烷基-，-N(R_x)-C(O)-(C_{1-12})亚烷基-，-(C_{1-8})亚烷基-N(R_x)-C(O)-(C_{1-8})亚烷基-，-CO-N(R_x)-(C_{1-12})亚烷基-，-(C_{1-8})亚烷基-CO-N(R_x)-(C_{1-8})亚烷基-，-OC(O)-(C_{1-12})亚烷基-，-C(O)-O-(C_{1-12})亚烷基-，-(C_{1-8})亚烷基-CO-(C_{1-8})亚烷基-，-CO-(C_{1-12})亚烷基-，-C(O)-，-N(R_x)-C(O)-O-(C_{1-12})亚烷基-，-(C_{1-8})亚烷基-N(R_x)-C(O)-O-(C_{1-8})亚烷基-，

-O-CO-N(R_x)-(C_{1-12})亚烷基-，-(C_{1-8})亚烷基-O-CO-N(R_x)-(C_{1-8})亚烷基-，-O-CO-O-(C_{1-12})亚烷基-或-(C_{1-8})亚烷基-O-C(O)-O-(C_{1-8})亚烷基-；

R10 为 0 至 3 个选自羟基、卤素、-(C_{1-17})烷基、-O-(C_{1-17})烷基、-(CH_2)$_{1-6}$-C_{3-7}-环烷基、-(CH_2)$_{0-10}$-芳基或-(CH_2)$_{0-10}$-het 的取代基；

het为杂环或杂芳环；

p 为 1-18；

条件是当 n 为 2 且 R_1 为(C_{1-6})烷基-CH=CH-或(C_{3-6})环烷基-CH=CH-时，R_7 不为 H 或(C_{1-8})烷基或者 R_8 不为 -O-CO-X-R_Z 或 -O-CO-(CH_2)$_m$-O-(CH_2)$_m$-X-R_Z，其中 X 为直连键、(C_{1-12})亚烷基、(C_{1-12})亚链烯基或(C_{1-12})亚炔基，R_z 为 H、(C_{3-9})环烷基、苯基、被一个或多个氯、甲氧基、(C_{1-18})烷基或(C_{1-18})烷氧基取代的苯基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、吲哚基、苯并呋喃基、苯并噻吩基或吡啶基，且每个 m 独立地为 0 至 13 的数字，另一个条件是当 n 为 2，R_7 为 H 或甲基且 R_1 为 3-甲基丁-1-亚烯基时，R_8 不为-OH。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物或其盐，其中：

n 为 2；

R1 为 X_1-(C_{1-6})烷基-，X_2-(C_{2-4})亚链烯基-，X_1-(C_{3-7})环烷基-，或 X_1-(C_{3-7})环烷烃-(C_{1-3})亚烷基-；

X_1 为 H，(C_{1-12})烷基，(C_{3-7})环烷基，被(C_{3-7})环烷基、-OR_a、-SR_a、-NO_2、卤素或(C_{1-12})烷基 C(O)-取代的-(C_{1-12})烷基；芳基，芳基-(C_{1-12})烷基-或-OR_a；

X_2 为 H，(C_{1-12})烷基，(C_{3-7})环烷基，被(C_{3-7})环烷基、-OR_a、-SR_a、-NO_2、卤素或(C_{1-12})烷基 C(O)-取代的-(C_{1-12})烷基，芳基，芳基-(C_{1-12})烷基-；

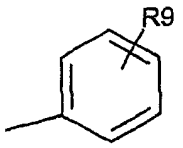
R_a 为 H，(C_{1-18})烷基，芳基-，或被(C_{3-7})环烷基或芳基取代的(C_{1-18})烷基；

R_2、R_3、R_4 和 R_5 独立地为氢或(C_{1-4})烷基，其中在 R_2、R_3、R_4 和 R_5 烷基取代基组合中有总计不超过 8 个碳原子，尤其是不超过 4 个碳原子；

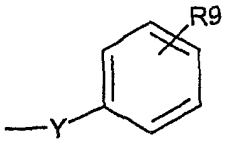
R6 为氢或(C_{1-6})烷基；

R7 为 H，(C_{1-8})烷基，R_x，被(C_{3-7})环烷基、-OR_x、N_3、卤素、-N(R_x)$_2$、-O-(C_{1-6})

烷基、-OC(O)-(C_{1-16})烷基或吡啶基取代的(C_{1-18})烷基；或式 IIa 或 IIIa 的取代基



IIa



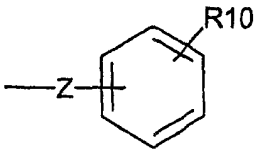
IIIa

R9 为 0 至 3 个选自(C_{1-6})烷基、-OR_a、-SR_a、-NO_2、卤素或-N_3的取代基；

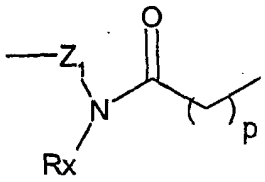
Y 为选自-C(O)N(R_x)-、-CO-O-、-(C_{1-12})亚烷基-CO-O-、-CO-O-(C_{1-12})亚烷基-、-(C_{1-10})亚烷基-CO-O-(C_{1-10})亚烷基-、-(C_{1-10})亚烷基-O-C(O)-(C_{1-10})亚烷基-、-CO-、-(C_{1-12})亚烷基-CO-、-CO-(C_{1-12})亚烷基-、-(C_{1-10})亚烷基-CO-(C_{1-10})亚烷基-、-(C_{1-12})亚烷基-(R_x)N-CO-、-(C_{1-10})亚烷基-(R_x)N-CO-O-(C_{1-10})亚烷基-或-(C_{0-12})亚烷基-亚芳基-(C_{0-12})亚烷基-的连接基团；

R_x 为 H，(C_{1-4})烷基或苯基；

R8 为-N_3，(C_{1-16})烷基，-Z-(C_{1-16})烷基，被(C_{3-7})环烷基、-N_3或-N(R_x)$_2$取代的(C_{1-16})烷基；在烷基部分被(C_{3-7})环烷基、-N_3或-N(R_x)$_2$取代的-Z-(C_{1-16})烷基，-(C_{0-6})亚烷基-(O)C-O-(C_{1-16})烷基，或选自下列两式的取代基：



或



Z 为直连键，-(C_{1-12})亚烷基-，-N(R_x)-C(O)-，-N(R_x)-C(O)-(C_{1-12})亚烷基-，-(C_{1-12})亚烷基-N(R_x)-C(O)-，-(C_{1-8})亚烷基-N(R_x)-C(O)-(C_{1-8})亚烷基-，-(C_{1-12})亚烷基-CO-N(R_x)-，-CO-N(R_x)-(C_{1-12})亚烷基-，-(C_{1-8})亚烷基-CO-N(R_x)-(C_{1-8})亚烷基-，-CO-N(R_x)-，-C(O)-O-(C_{1-12})亚烷基-，-CO-(C_{1-12})亚烷基-，-C(O)-，-N(R_x)-C(O)-O-，-N(R_x)-C(O)-O-(C_{1-12})亚烷基-，-(C_{1-12})亚烷基-N(R_x)-C(O)-O-，-(C_{1-8})亚烷基-N(R_x)-C(O)-O-(C_{1-8})亚烷基-，-(C_{1-12})亚烷基-O-CO-N(R_x)-，

-O-CO-N(R_x)-(C_{1-12})亚烷基-，-(C_{1-8})亚烷基-O-CO-N(R_x)-(C_{1-8})亚烷基-或-O-CO-N(R_x)-；

Z_1 为直连键，-(C_{1-12})亚烷基-或-C(O)-；

R10 为 0 至 3 个选自羟基、卤素、-(C_{1-17})烷基、-O-(C_{1-17})烷基、-(CH_2)$_{1-6}$-C_{3-7}-环烷基、-(CH_2)$_{0-10}$-芳基或-(CH_2)$_{0-10}$-het 的取代基；且 het为吡啶基。

3. 根据权利要求 1 所述的化合物或其盐，其中：

R1 为(C_{1-6}烷基)-亚乙烯基-；

R_2、R_3和 R_4独立地为氢或(C_{1-4})烷基，其中在 R_2、R_3、R_4和 R_5烷基取代基组合中有总计不超过 4 个碳原子；

R_5 为(C_{1-4})烷基；

R6 为氢或甲基；

R7 为 H 或(C_{1-6})烷基；

R8 为 H，-N_3，(C_{1-16})烷基，-Z-(C_{1-16})烷基，被(C_{3-7})环烷基、-N_3或-N(R_x)$_2$取代的(C_{1-16})烷基，或在烷基部分被(C_{3-7})环烷基、-N_3或-N(R_x)$_2$取代的-Z-(C_{1-16})烷基；

R9 为(CH_2)$_{0-2}$-C_{5-7} 环烷基，(CH_2)$_{0-2}$-C_{5-7} 杂环基，(CH_2)$_{0-2}$-C_{5-7} 芳基，或(CH_2)$_{0-2}$-C_{5-7} 杂芳基；

X 为(C_{1-12})亚烷基或(C_{2-12})亚链烯基；

R10 为 0 至 3 个选自羟基、卤素、-(C_{1-8})烷基、-O-(C_{1-8})烷基、-(CH_2)$_{1-6}$-C_{3-7}-环烷基、-(CH_2)$_{0-10}$-芳基或-(CH_2)$_{0-10}$-het 的取代基；

het 为吡啶基；

n 为 2。

4. 根据权利要求 1 所述的化合物或其盐，其中：

R1 为–CH=CH-异丙基或–CH=CH-叔丁基；

X_2 为 H；

R_2、R_3、R_4和 R_5独立地为氢或甲基；

R6 为氢；

R7 为 H 或(C_{1-3})烷基；且

n 为 2。

5. 根据权利要求 1 所述的化合物或其盐，其中：

R_1 为 X_1-(C_{3-7})环烷烃-(C_{1-6})亚烷基-或 X_2-(C_{3-9})环烯烃-；

X_1 为氢；

X_2 为氢；

R_2、R_3、R_4 和 R_5 独立地为氢或甲基；

R_6 为氢；

R_7 为 H 或(C_{1-3})烷基；

R_8 为氢；且

n 为 2。

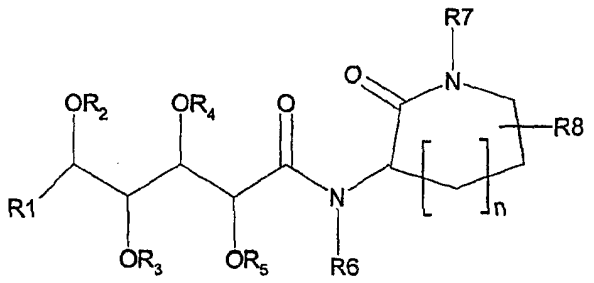
6. 药物组合物，其包含权利要求 1-5 中任意一项所述的式 I 化合物或其可药用盐。

7. 根据权利要求 6 所述的药物组合物，其包含可药用的载体或稀释剂。

8. 权利要求 1-5 中任意一项所述的式 I 化合物或其可药用盐用于治疗癌症的用途。

9. 权利要求 1-5 中任意一项所述的式 I 化合物或其可药用盐在制备治疗癌症的药物组合物中的用途。

10. 制备式 I 化合物或其盐的方法，



其中：

n 为 0、1 或 2；

R1 为 H，X_1-(C_{1-6})烷基-，(C_{1-12})烷基 C(O)-，X_2-(C_{2-4})亚链烯基-，X_2-(C_{2-4})亚炔基-，X_1-(C_{3-9})环烷基-，X_2-(C_{3-9})环烯烃-，X_1-芳基-，X_1-(C_{3-7})环

烷烃-(C_{1-6})亚烷基-，X_2-(C_{3-7})环烯烃-(C_{1-6})亚烷基-，或 X_1-芳基-(C_{1-6})亚烷基-；

X_1 为 H，(C_{1-14})烷基，(C_{3-7})环烷基，被(C_{3-7})环烷基、-OR_a、-SR_a、-NO_2、卤素或(C_{1-6})烷基 C(O)-取代的(C_{1-14})烷基；芳基，芳基-(C_{1-12})烷基-，-OR_a，-SR_a，-NO_2，卤素，(C_{1-12})烷基-C(O)-，单-或二-(C_{1-4})烷基氨基，氨基(C_{1-16})烷基-，或单-或二-(C_{1-4})烷基氨基(C_{1-16})烷基；

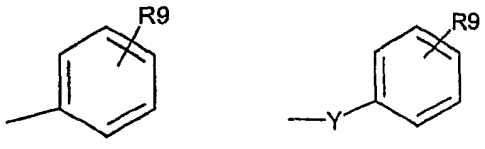
X_2 为 H，(C_{1-14})烷基，(C_{3-7})环烷基，被(C_{3-7})环烷基、-OR_a、-SR_a、-NO_2、卤素或(C_{1-6})烷基-C(O)-取代的(C_{1-14})烷基；芳基，芳基-(C_{1-12})烷基-，氨基(C_{1-16})烷基-，或单-或二-(C_{1-4})烷基氨基(C_{1-16})烷基；

R_a 为 H，(C_{1-18})烷基，芳基，或被(C_{3-7})环烷基、芳基、-OH、-O-(C_{1-6})烷基或卤素取代的(C_{1-18})烷基；

R_2、R_3、R_4 和 R_5 独立地为氢或(C_{1-18})烷基，R_5 还为苯基或被苯基取代的(C_{1-16})烷基，其中在 R_2、R_3、R_4 和 R_5 烷基取代基组合中有总计不超过 18 个碳原子，或者 R_2 和 R_4 一起或 R_3 和 R_5 一起形成缩醛基；

R6 为氢或(C_{1-6})烷基；

R7 为 H，(C_{1-18})烷基，苯基，吡啶基，被(C_{3-7})环烷基、-OR_x、N_3、卤素、-$N(R_x)_2$、R_x、-O-(C_{1-6})烷基、-OC(O)-(C_{1-16})烷基或吡啶基取代的(C_{1-18})烷基；-Y-R_b 或式 IIa 或 IIIa 的取代基



IIa IIIa

其中：

R9 为 0 至 3 个选自(C_{1-6})烷基、-OR_a、-SR_a、-NO_2、卤素、-N_3、(C_{1-12})烷基 C(O)-、单-或二-(C_{1-4})烷基氨基、氨基(C_{1-16})烷基-、单-或二-(C_{1-4})烷基氨基(C_{1-16})烷基、$(CH_2)_{0-2}$-C_{5-7} 环烷基、$(CH_2)_{0-2}$-杂环基、$(CH_2)_{0-2}$-C_{5-7} 芳基或$(CH_2)_{0-2}$-杂芳基的取代基；

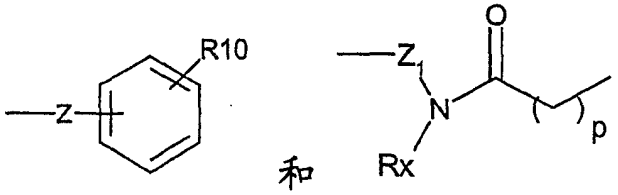
Y 为选自-(C_{1-10})烷基-、-(C_{0-10})亚烷基-CO-N(R_x)-(C_{0-10})亚烷基-、-(C_{0-10})亚

烷基-$N(R_x)$-CO-(C_{0-10})亚烷基-、-(C_{0-10})亚烷基-CO-O-(C_{0-10})亚烷基-、-(C_{1-10})亚烷基-O-C(O)-(C_{1-10})亚烷基-、-(C_{0-10})亚烷基-CO-(C_{0-10})亚烷基-、-(C_{0-10})亚烷基-(R_x)N-CO-O-(C_{0-10})亚烷基-、-(C_{0-10})亚烷基-O-CO-(R_x)N-(C_{0-10})亚烷基-或-(C_{0-18})亚烷基-亚芳基-(C_{0-18})亚烷基-的连接基团;

R_x 为 H，(C_{1-4})烷基或苯基;

R_b 为(C_{1-16})烷基或被(C_{3-7})环烷基、-OR_x、N_3、卤素、-$N(R_x)_2$、-O-(C_{1-6})烷基、-OC(O)-(C_{1-16})烷基或吡啶基取代的(C_{1-16})烷基;

R8 为 H，卤素，-N_3，(C_{1-16})烷基，-Z-(C_{1-16})烷基，被(C_{3-7})环烷基、-N_3、-$N(R_x)_2$、-Z-het、-OR_a 或-SR_a 取代的(C_{1-16})烷基，被(C_{3-7})环烷基、-N_3、-$N(R_x)_2$、-Z-het、-OR_a 或-SR_a 取代的-Z-(C_{1-16})烷基，-O(C_{1-16})亚烷基-N_3，-O(C_{1-16})亚烷基-$N(R_x)_2$，-(C_{0-6})亚烷基-OC(O)-(C_{1-16})烷基，-(C_{0-6})亚烷基-(O)C-O-(C_{1-16})烷基，-(C_{0-6})亚烷基-OC(O)-(C_{3-7})环烷基，-(C_{0-6})亚烷基-(O)C-O-(C_{3-7})环烷基，吡啶基，-OC(O)O(C_{1-12})烷基，-O-CO-X-R_z，或-O-CO-$(CH_2)_m$-O-$(CH_2)_m$-X-R_z，其中 X 为直连键、(C_{1-12})亚烷基、(C_{1-12})亚链烯基或(C_{1-12})亚炔基，R_z 为 H、(C_{3-9})环烷基、苯基、被一个或多个氯、甲氧基、(C_{1-18})烷基或(C_{1-18})烷氧基取代的苯基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、吲哚基、苯并呋喃基、苯并噻吩基或吡啶基，且每个 m 独立地为 0 至 13 的数字，-Z-het，-OR_a，-SR_a，单-或二-(C_{1-4})烷基氨基，氨基(C_{1-16})烷基-，单-或二-(C_{1-4})烷基氨基(C_{1-16})烷基，-Z-Si((C_{1-6})烷基)$_3$ 或选自下列两式的取代基:



Z 为直连键，-(C_{1-12})亚烷基-，-(C_{1-12})亚烷基-O-，-O-(C_{1-12})亚烷基-，-(C_{1-12})亚烷基-$N(R_x)$-，-$N(R_x)$-，-$N(R_x)$-(C_{1-12})亚烷基-，-$N(R_x)$-C(O)-，-$N(R_x)$-C(O)-(C_{1-12})亚烷基-，-(C_{1-12})亚烷基-$N(R_x)$-C(O)-，-(C_{1-8})亚烷基-$N(R_x)$-C(O)-(C_{1-8})亚烷基-，-(C_{1-12})亚烷基-CO-$N(R_x)$-，

-CO-N(R_x)-(C_{1-12})亚烷基-，-(C_{1-8})亚烷基-CO-N(R_x)-(C_{1-8})亚烷基-，-CO-N(R_x)-，-(C_{1-12})亚烷基-CO-O-，-(C_{1-12})亚烷基-O-C(O)-，-OC(O)-(C_{1-12})亚烷基-，-C(O)-O-(C_{1-12})亚烷基-，-(C_{1-12})亚烷基-CO-，-(C_{1-8})亚烷基-CO-(C_{1-8})亚烷基-，-CO-(C_{1-12})亚烷基-，-C(O)-，-N(R_x)-C(O)-O-，-N(R_x)-C(O)-O-(C_{1-12})亚烷基-，-(C_{1-12})亚烷基-N(R_x)-C(O)-O-，-(C_{1-8})亚烷基-N(R_x)-C(O)-O-(C_{1-8})亚烷基-，-(C_{1-12})亚烷基-O-CO-N(R_x)-，-O-CO-N(R_x)-(C_{1-12})亚烷基-，-(C_{1-8})亚烷基-O-CO-N(R_x)-(C_{1-8})亚烷基-，-O-CO-N(R_x)-，-O-CO-O-，-(C_{1-12})亚烷基-O-CO-O-，-O-CO-O-(C_{1-12})亚烷基-或-(C_{1-8})亚烷基-O-C(O)-O-(C_{1-8})亚烷基-；

Z_1 为直连键，-(C_{1-12})亚烷基-，-O-(C_{1-12})亚烷基-，-N(R_x)-(C_{1-12})亚烷基-，-N(R_x)-C(O)-(C_{1-12})亚烷基-，-(C_{1-8})亚烷基-N(R_x)-C(O)-(C_{1-8})亚烷基-，-CO-N(R_x)-(C_{1-12})亚烷基-，-(C_{1-8})亚烷基-CO-N(R_x)-(C_{1-8})亚烷基-，-OC(O)-(C_{1-12})亚烷基-，-C(O)-O-(C_{1-12})亚烷基-，-(C_{1-8})亚烷基-CO-(C_{1-8})亚烷基-，-CO-(C_{1-12})亚烷基-，-C(O)-，-N(R_x)-C(O)-O-(C_{1-12})亚烷基-，-(C_{1-8})亚烷基-N(R_x)-C(O)-O-(C_{1-8})亚烷基-，-O-CO-N(R_x)-(C_{1-12})亚烷基-，-(C_{1-8})亚烷基-O-CO-N(R_x)-(C_{1-8})亚烷基-，-O-CO-O-(C_{1-12})亚烷基-或-(C_{1-8})亚烷基-O-C(O)-O-(C_{1-8})亚烷基-；

R10 为 0 至 3 个选自羟基、卤素、-(C_{1-17})烷基、-O-(C_{1-17})烷基、-$(CH_2)_{1-6}$-C_{3-7}-环烷基、-$(CH_2)_{0-10}$-芳基或-$(CH_2)_{0-10}$-het 的取代基；

het为杂环或杂芳环；

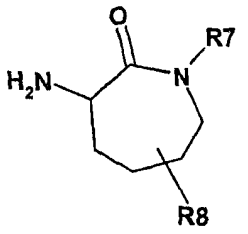
p 为 1-18；

条件是当 n 为 2 且 R_1 为(C_{1-6})烷基-CH=CH-或(C_{3-6})环烷基-CH=CH-时，R_7 不为 H 或(C_{1-8})烷基或者 R_8 不为 -O-CO-X-R_Z 或 -O-CO-$(CH_2)_m$-O-$(CH_2)_m$-X-R_Z，其中 X 为直连键、(C_{1-12})亚烷基、(C_{1-12})亚链烯基或(C_{1-12})亚炔基，R_Z 为 H、(C_{3-9})环烷基、苯基、被一个或多个氯、甲氧基、(C_{1-18})烷基或(C_{1-18})烷氧基取代的苯基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、吲哚基、苯并呋喃基、苯并噻吩基或吡啶基，且每个 m

独立地为 0 至 13 的数字，另一个条件是当 n 为 2，R_7 为 H 或甲基且 R_1 为 3-甲基丁-1-亚烯基时，R_8 不为-OH;

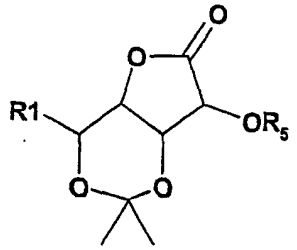
其包括以下步骤:

(a) 使其中 R_7 和 R_8 如上文所定义的式 VI 的化合物或其酸加成盐



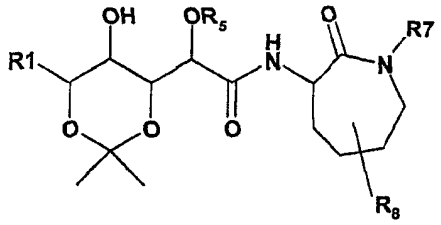
VI

与其中 R_1 和 R_5 如上文所定义的式 VII 的化合物反应，



VII

生成式 VIII 的化合物

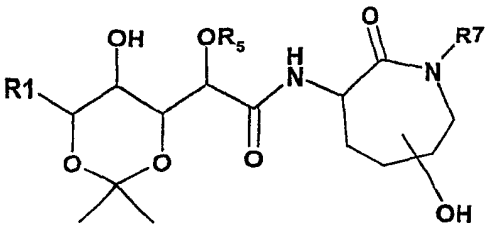


VIII ; 和

(b) 将式 VIII 的化合物水解。

11. 根据权利要求 10 所述的方法，其中步骤(a)在极性有机溶剂中或在弱碱和极性有机溶剂的存在下进行。

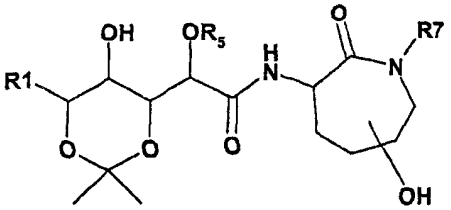
12. 根据权利要求 10 所述的方法，其中式 VIII 的化合物是通过使其中 R_1、R_5 和 R_7 如权利要求 10 中所定义的式 XI 的化合物



与酰氯在碱和溶剂的存在下进行反应而制备的。

13. 根据权利要求 12 所述的方法，其中酰氯为式 $R_{12}COCl$ 的酰氯，其中 R_{12} 为基于 R_8 的定义的适当的取代基；碱为三乙胺，溶剂为二氯甲烷。

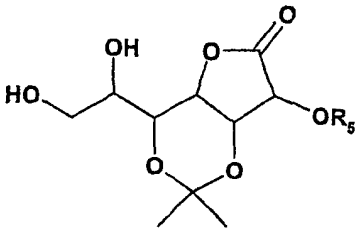
14. 根据权利要求 10 所述的方法，其中式 VIII 的化合物是通过使其中 R_1、R_5 和 R_7 如权利要求 11 中所定义的式 XI 的化合物



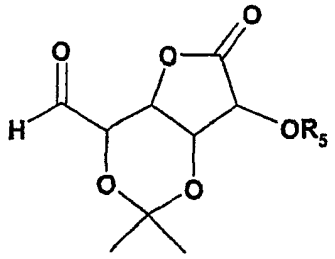
与羧酸在羧酸偶联剂和活化剂的存在下进行反应而制备的。

15. 根据权利要求 14 所述的方法，其中羧酸为式 $R_{12}COOH$ 的羧酸，其中 R_{12} 为基于 R_8 的定义的适当的取代基；羧酸偶联剂为 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐，活化剂为 4-二甲氨基吡啶。

16. 根据权利要求 10 所述的方法，其中式 VII 的化合物是通过以下方法制备的：将其中 R_5 如权利要求 10 中所定义的式 XXXIII 的化合物裂解，



得到化合物 XXXIV，



；和

使式 XXXIV 的化合物与有机金属化合物在溶剂混合物的存在下进行反应。

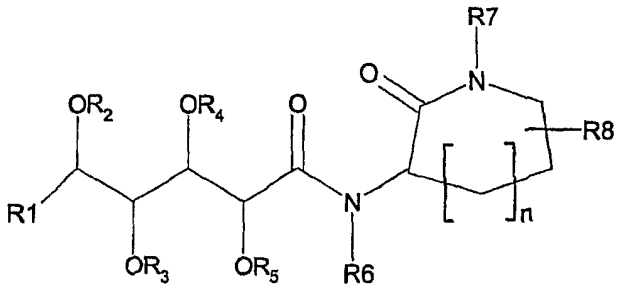
17. 根据权利要求 16 所述的方法，其中式 XXXIII 的化合物的裂解是在高碘酸盐的存在下在溶剂中进行的。

18. 根据权利要求 17 所述的方法，其中高碘酸盐为高碘酸钠，溶剂为甲醇。

19. 根据权利要求 16 所述的方法，其中有机金属化合物为有机铬化合物，溶剂混合物包含极性有机溶剂和惰性有机溶剂。

20. 根据权利要求 19 所述的方法，其中极性有机溶剂为 N,N-二甲基甲酰胺，惰性有机溶剂为四氢呋喃。

21. 制备式 I 化合物或其盐的方法，



其中：

n 为 0、1 或 2;

R1 为 H，X_1-(C_{1-6})烷基-，(C_{1-12})烷基 C(O)-，X_2-(C_{2-4})亚链烯基-，X_2-(C_{2-4})亚炔基-，X_1-(C_{3-9})环烷基-，X_2-(C_{3-9})环烯烃-，X_1-芳基-，X_1-(C_{3-7})环烷烃-(C_{1-6})亚烷基-，X_2-(C_{3-7})环烯烃-(C_{1-6})亚烷基-，或 X_1-芳基-(C_{1-6})亚烷基-;

X_1 为 H，(C_{1-14})烷基，(C_{3-7})环烷基，被(C_{3-7})环烷基、-OR_a、-SR_a、-NO_2、卤素或(C_{1-6})烷基 C(O)-取代的(C_{1-14})烷基；芳基，芳基-(C_{1-12})烷基-，-OR_a，-SR_a，-NO_2，卤素，(C_{1-12})烷基-C(O)-，单-或二-(C_{1-4})烷基氨基，氨基(C_{1-16})烷基-，或单-或二-(C_{1-4})烷基氨基(C_{1-16})烷基;

X_2 为 H，(C_{1-14})烷基，(C_{3-7})环烷基，被(C_{3-7})环烷基、-OR_a、-SR_a、-NO_2、卤素或(C_{1-6})烷基-C(O)-取代的(C_{1-14})烷基；芳基，芳基-(C_{1-12})烷基-，

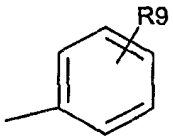
氨基(C_{1-16})烷基-，或单-或二-(C_{1-4})烷基氨基(C_{1-16})烷基；

R_a 为 H，(C_{1-18})烷基，芳基，或被(C_{3-7})环烷基、芳基、-OH、-O-(C_{1-6})烷基或卤素取代的(C_{1-18})烷基；

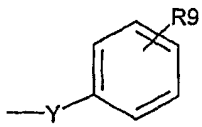
R_2、R_3、R_4 和 R_5 独立地为氢或(C_{1-18})烷基，R_5 还为苯基或被苯基取代的(C_{1-16})烷基，其中在 R_2、R_3、R_4 和 R_5 烷基取代基组合中有总计不超过 18 个碳原子，或者 R_2 和 R_4 一起或 R_3 和 R_5 一起形成缩醛基；

R6 为氢或(C_{1-6})烷基；

R7 为 H，(C_{1-18})烷基，苯基，吡啶基，被(C_{3-7})环烷基、-OR_x、N_3、卤素、-$N(R_x)_2$、R_x、-O-(C_{1-6})烷基、-OC(O)-(C_{1-16})烷基或吡啶基取代的(C_{1-18})烷基；-Y-R_b 或式 IIa 或 IIIa 的取代基



IIa



IIIa

其中：

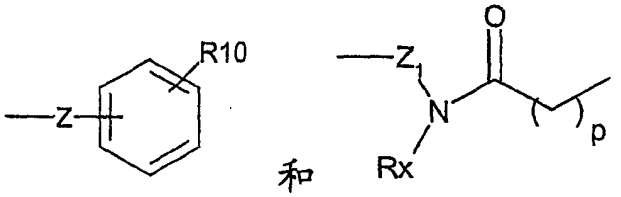
R9 为 0 至 3 个选自(C_{1-6})烷基、-OR_a、-SR_a、-NO_2、卤素、-N_3、(C_{1-12})烷基 C(O)-、单-或二-(C_{1-4})烷基氨基、氨基(C_{1-16})烷基-、单-或二-(C_{1-4})烷基氨基(C_{1-16})烷基、$(CH_2)_{0-2}$-C_{5-7} 环烷基、$(CH_2)_{0-2}$-杂环基、$(CH_2)_{0-2}$-C_{5-7} 芳基或$(CH_2)_{0-2}$-杂芳基的取代基；

Y 为选自-(C_{1-10})烷基-、-(C_{0-10})亚烷基-CO-N(R_x)-(C_{0-10})亚烷基-、-(C_{0-10})亚烷基-N(R_x)-CO-(C_{0-10})亚烷基-、-(C_{0-10})亚烷基-CO-O-(C_{0-10})亚烷基-、-(C_{1-10})亚烷基-O-C(O)-(C_{1-10})亚烷基-、-(C_{0-10})亚烷基-CO-(C_{0-10})亚烷基-、-(C_{0-10})亚烷基-(R_x)N-CO-O-(C_{0-10})亚烷基-、-(C_{0-10})亚烷基-O-CO-(R_x)N-(C_{0-10})亚烷基-或-(C_{0-18})亚烷基-亚芳基-(C_{0-18})亚烷基-的连接基团；

R_x 为 H，(C_{1-4})烷基或苯基；

R_b 为(C_{1-16})烷基或被(C_{3-7})环烷基、-OR_x、N_3、卤素、-$N(R_x)_2$、-O-(C_{1-6})烷基、-OC(O)-(C_{1-16})烷基或吡啶基取代的(C_{1-16})烷基；

R8 为 H，卤素，$-N_3$，(C_{1-16})烷基，$-Z-(C_{1-16})$烷基，被(C_{3-7})环烷基、$-N_3$、$-N(R_x)_2$、-Z-het、$-OR_a$或$-SR_a$取代的(C_{1-16})烷基，被(C_{3-7})环烷基、$-N_3$、$-N(R_x)_2$、-Z-het、$-OR_a$或$-SR_a$取代的$-Z-(C_{1-16})$烷基，$-O(C_{1-16})$亚烷基$-N_3$，$-O(C_{1-16})$亚烷基$-N(R_x)_2$，$-(C_{0-6})$亚烷基$-OC(O)-(C_{1-16})$烷基，$-(C_{0-6})$亚烷基$-(O)C-O-(C_{1-16})$烷基，$-(C_{0-6})$亚烷基$-OC(O)-(C_{3-7})$环烷基，$-(C_{0-6})$亚烷基$-(O)C-O-(C_{3-7})$环烷基，吡啶基，$-OC(O)O(C_{1-12})$烷基，$-O-CO-X-R_z$，或$-O-CO-(CH_2)_m-O-(CH_2)_m-X-R_z$，其中 X 为直连键、$(C_{1-12})$亚烷基、$(C_{1-12})$亚链烯基或$(C_{1-12})$亚炔基，$R_z$为 H、$(C_{3-9})$环烷基、苯基、被一个或多个氯、甲氧基、$(C_{1-18})$烷基或$(C_{1-18})$烷氧基取代的苯基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、吲哚基、苯并呋喃基、苯并噻吩基或吡啶基，且每个 m 独立地为 0 至 13 的数字，-Z-het，$-OR_a$，$-SR_a$，单-或二-(C_{1-4})烷基氨基，氨基(C_{1-16})烷基-，单-或二-(C_{1-4})烷基氨基(C_{1-16})烷基，$-Z-Si((C_{1-6})烷基)_3$或选自下列两式的取代基：



和

Z 为直连键，$-(C_{1-12})$亚烷基-，$-(C_{1-12})$亚烷基-O-，$-O-(C_{1-12})$亚烷基-，$-(C_{1-12})$亚烷基$-N(R_x)-$，$-N(R_x)-$，$-N(R_x)-(C_{1-12})$亚烷基-，$-N(R_x)-C(O)-$，$-N(R_x)-C(O)-(C_{1-12})$亚烷基-，$-(C_{1-12})$亚烷基$-N(R_x)-C(O)-$，$-(C_{1-8})$亚烷基$-N(R_x)-C(O)-(C_{1-8})$亚烷基-，$-(C_{1-12})$亚烷基$-CO-N(R_x)-$，$-CO-N(R_x)-(C_{1-12})$亚烷基-，$-(C_{1-8})$亚烷基$-CO-N(R_x)-(C_{1-8})$亚烷基-，$-CO-N(R_x)-$，$-(C_{1-12})$亚烷基$-CO-O-$，$-(C_{1-12})$亚烷基$-O-C(O)-$，$-OC(O)-(C_{1-12})$亚烷基-，$-C(O)-O-(C_{1-12})$亚烷基-，$-(C_{1-12})$亚烷基-CO-，$-(C_{1-8})$亚烷基$-CO-(C_{1-8})$亚烷基-，$-CO-(C_{1-12})$亚烷基-，$-C(O)-$，$-N(R_x)-C(O)-O-$，$-N(R_x)-C(O)-O-(C_{1-12})$亚烷基-，$-(C_{1-12})$亚烷基$-N(R_x)-C(O)-O-$，$-(C_{1-8})$亚烷基$-N(R_x)-C(O)-O-(C_{1-8})$亚烷基-，$-(C_{1-12})$亚烷基$-O-CO-N(R_x)-$，$-O-CO-N(R_x)-(C_{1-12})$亚烷基-，$-(C_{1-8})$亚烷基$-O-CO-N(R_x)-(C_{1-8})$亚烷基-，$-O-CO-N(R_x)-$，$-O-CO-O-$，$-(C_{1-12})$亚烷

基-O-CO-O-，-O-CO-O-(C_{1-12})亚烷基-或-(C_{1-8})亚烷基-O-C(O)-O-(C_{1-8})亚烷基-；

Z_1 为直连键，-(C_{1-12})亚烷基-，-O-(C_{1-12})亚烷基-，-N(R_x)-(C_{1-12})亚烷基-，-N(R_x)-C(O)-(C_{1-12})亚烷基-，-(C_{1-8})亚烷基-N(R_x)-C(O)-(C_{1-8})亚烷基-，-CO-N(R_x)-(C_{1-12})亚烷基-，-(C_{1-8})亚烷基-CO-N(R_x)-(C_{1-8})亚烷基-，-OC(O)-(C_{1-12})亚烷基-，-C(O)-O-(C_{1-12})亚烷基-，-(C_{1-8})亚烷基-CO-(C_{1-8})亚烷基-，-CO-(C_{1-12})亚烷基-，-C(O)-，-N(R_x)-C(O)-O-(C_{1-12})亚烷基-，-(C_{1-8})亚烷基-N(R_x)-C(O)-O-(C_{1-8})亚烷基-，-O-CO-N(R_x)-(C_{1-12})亚烷基-，-(C_{1-8})亚烷基-O-CO-N(R_x)-(C_{1-8})亚烷基-，-O-CO-O-(C_{1-12})亚烷基-或-(C_{1-8})亚烷基-O-C(O)-O-(C_{1-8})亚烷基-；

R10 为 0 至 3 个选自羟基、卤素、-(C_{1-17})烷基、-O-(C_{1-17})烷基、-(CH_2)$_{1-6}$-C_{3-7}-环烷基、-(CH_2)$_{0-10}$-芳基或-(CH_2)$_{0-10}$-het 的取代基；

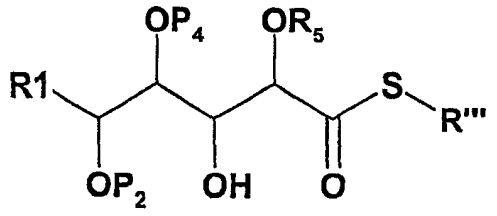
het为杂环或杂芳环；

p 为 1-18；

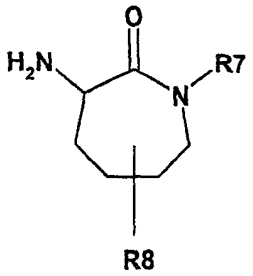
条件是当 n 为 2 且 R_1 为(C_{1-6})烷基-CH=CH-或(C_{3-6})环烷基-CH=CH-时，R_7 不为 H 或(C_{1-8})烷基或者 R_8 不为 -O-CO-X-R_Z 或 -O-CO-(CH_2)$_m$-O-(CH_2)$_m$-X-R_Z，其中 X 为直连键、(C_{1-12})亚烷基、(C_{1-12})亚链烯基或(C_{1-12})亚炔基，R_z 为 H、(C_{3-9})环烷基、苯基、被一个或多个氯、甲氧基、(C_{1-18})烷基或(C_{1-18})烷氧基取代的苯基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、吲哚基、苯并呋喃基、苯并噻吩基或吡啶基，且每个 m 独立地为 0 至 13 的数字，另一个条件是当 n 为 2，R_7 为 H 或甲基且 R_1 为 3-甲基丁-1-亚烯基时，R_8 不为-OH；

其包括以下步骤：

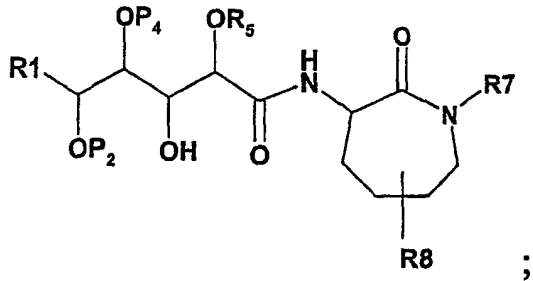
(a) 使其中 R_1 和 R_5 如上文所定义、P_2 和 P_4 为保护基且 R'''为(C_{1-6})烷基的式 XLI 的化合物



与其中 R_7 和 R_8 如上文所定义的式 VI 的化合物反应，



生成式 XLII 的化合物

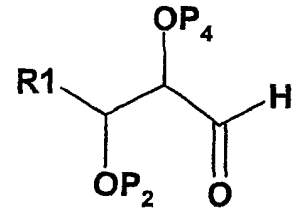


；和

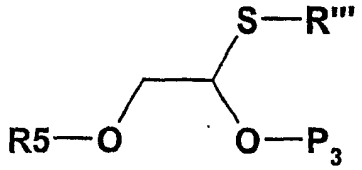
(b) 将式 XLII 的化合物去保护。

22. 根据权利要求 21 所述的方法，其中 R'''为乙基，P_2 为叔丁基二甲基硅烷基，且 P_4 选自苄基或萘基甲基醚。

23. 根据权利要求 21 所述的方法，其中式 XLI 的化合物是通过使其中 R_1、P_2 和 P_4 如权利要求 21 中所定义的式 XL 的化合物



与其中 R_5 和 R'''如权利要求 21 中所定义且 P_3 为保护基的下式化合物反应而制备的：



。

24. 根据权利要求 **23** 所述的方法，其中反应在路易斯酸和溶剂的存在下进行。

25. 根据权利要求 **24** 所述的方法，其中路易斯酸为 $SnCl_4$，溶剂为 CH_2Cl_2 和庚烷的混合物。

取代的内酰胺和它们作为抗癌剂的用途

本发明涉及用于治疗癌症的治疗剂领域。更具体地，本发明涉及某些取代的内酰胺、包含所述的内酰胺化合物的药物组合物、用所述的内酰胺化合物治疗癌症的方法以及制备所述的内酰胺化合物的方法。

发明背景

癌症是全世界的健康难题。因此，为了开发适于治疗和减轻人类癌症的治疗方法，人们付出了大量的研究努力。已经进行了旨在开发可有效对抗各类癌症的抗癌剂的研究。通常，不幸的是，开发出来的发现可有效对抗癌细胞的抗癌剂对正常细胞也具有毒性。这种毒性表现为体重减轻、恶心、呕吐、头发减少、疲劳、搔痒、幻觉、食欲减退和其它不良反应。

另外，常规使用的癌症治疗剂常常不具有希望的疗效或者不能如所希望的那样对不同类型的癌症广泛有效。因此，非常需要不仅可更有效对抗多种类型的癌症、而且对杀伤癌细胞具有更高选择性但对正常的健康细胞没有或只有微小影响的治疗剂。另外，需要高度有效且具有选择性的抗癌剂，特别是对抗结肠癌、膀胱癌、前列腺癌、胃癌、胰腺癌、乳腺癌、肺癌、肝癌、脑癌、睾丸癌、卵巢癌、宫颈癌、皮肤癌、外阴癌、小肠癌、淋巴腺癌和血细胞癌的抗癌剂。而且，特别需要对抗结肠癌、乳腺癌、肺癌、胰腺癌和前列腺癌以及黑素瘤的抗癌活性，因为目前缺乏任何特别有效的治疗。

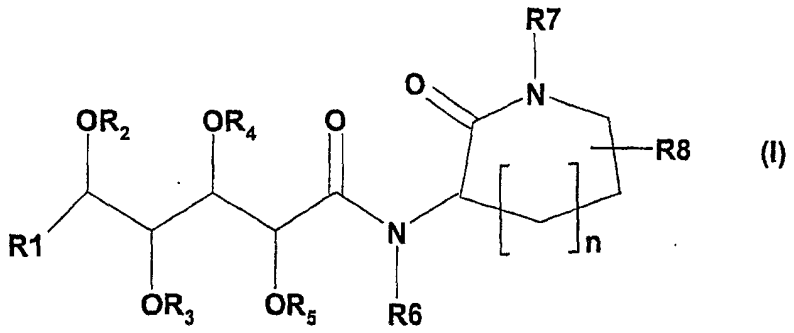
发明概述

本发明提供了新的抗癌剂，其可有效对抗多种癌细胞，特别是对抗在施用对象中发生的所有液体和实体癌症，包括结肠癌、膀胱癌、前列腺癌、

胃癌、胰腺癌、乳腺癌、肺癌、肝癌、脑癌、睾丸癌、卵巢癌、宫颈癌、皮肤癌、外阴癌、小肠癌、淋巴腺癌和血细胞癌。更具体地，本发明涉及某些取代的内酰胺，其在杀伤癌细胞方面显示出高度选择性。

发明详述

本发明涉及可用于治疗癌症的式 I 的药用化合物：



(I)

其中：

n 为 0、1 或 2；

R1 为 H，X_1-(C_{1-6})烷基-，(C_{1-12})烷基 C(O)-，X_2-(C_{2-4})亚链烯基-，X_2-(C_{2-4})亚炔基-，X_1-(C_{3-9})环烷基-，X_2-(C_{3-9})环烯烃-，X_1-芳基-，X_1-(C_{3-7})环烷烃-(C_{1-6})亚烷基-，X_2-(C_{3-7})环烯烃-(C_{1-6})亚烷基-，或 X_1-芳基-(C_{1-6})亚烷基-；

X_1 为 H，(C_{1-14})烷基，(C_{3-7})环烷基，被(C_{3-7})环烷基、-OR_a、-SR_a、-NO_2、卤素或(C_{1-6})烷基 C(O)-取代的(C_{1-14})烷基；芳基，芳基-(C_{1-12})烷基-，-OR_a，-SR_a，-NO_2，卤素，(C_{1-12})烷基-C(O)-，单-或二-(C_{1-4})烷基氨基，氨基(C_{1-16})烷基-，或单-或二-(C_{1-4})烷基氨基(C_{1-16})烷基；

X_2 为 H，(C_{1-14})烷基，(C_{3-7})环烷基，被(C_{3-7})环烷基、-OR_a、-SR_a、-NO_2、卤素或(C_{1-6})烷基-C(O)-取代的(C_{1-14})烷基；芳基，芳基-(C_{1-12})烷基-，氨基(C_{1-16})烷基-或单-或二-(C_{1-4})烷基氨基(C_{1-16})烷基；

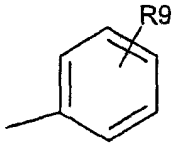
R_a 为 H，(C_{1-18})烷基，芳基，或被(C_{3-7})环烷基、芳基、-OH、-O-(C_{1-6})烷基或卤素取代的(C_{1-18})烷基；

R_2、R_3、R_4 和 R_5 独立地为氢或(C_{1-18})烷基，R_5 还为苯基或被苯基取代的(C_{1-16})烷基，其中在 R_2、R_3、R_4 和 R_5 烷基取代基组合中有总计不超过 18 个碳原

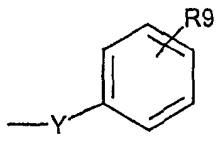
子，或者 R_2 和 R_4 一起或 R_3 和 R_5 一起形成缩醛基；

R6 为氢或(C_{1-6})烷基；

R7 为 H，(C_{1-18})烷基，苯基，吡啶基，被(C_{3-7})环烷基、$-OR_x$、N_3、卤素、$-N(R_x)_2$、R_x、-O-(C_{1-6})烷基、-OC(O)-(C_{1-16})烷基或吡啶基取代的(C_{1-18})烷基；$-Y-R_b$ 或式 IIa 或 IIIa 的取代基



IIa



IIIa

其中：

R9 为 0 至 3 个选自(C_{1-6})烷基、$-OR_a$、$-SR_a$、$-NO_2$、卤素、$-N_3$、(C_{1-12})烷基 C(O)-、单-或二-(C_{1-4})烷基氨基、氨基(C_{1-16})烷基-、单-或二-(C_{1-4})烷基氨基(C_{1-16})烷基、$(CH_2)_{0-2}$-C_{5-7} 环烷基、$(CH_2)_{0-2}$-杂环基、$(CH_2)_{0-2}$-C_{5-7} 芳基或$(CH_2)_{0-2}$-杂芳基的取代基；

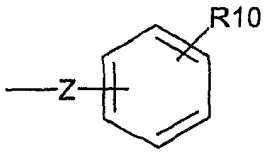
Y 为选自-(C_{1-10})烷基-、-(C_{0-10})亚烷基-CO-$N(R_x)$-(C_{0-10})亚烷基-、-(C_{0-10})亚烷基-$N(R_x)$-CO-(C_{0-10})亚烷基-、-(C_{0-10})亚烷基-CO-O-(C_{0-10})亚烷基-、-(C_{1-10})亚烷基-O-C(O)-(C_{1-10})亚烷基-、-(C_{0-10})亚烷基-CO-(C_{0-10})亚烷基-、-(C_{0-10})亚烷基-(R_x)N-CO-O-(C_{0-10})亚烷基-、-(C_{0-10})亚烷基-O-CO-(R_x)N-(C_{0-10})亚烷基-或-(C_{0-18})亚烷基-亚芳基-(C_{0-18})亚烷基-的连接基团；

R_x 为 H，(C_{1-4})烷基或苯基；

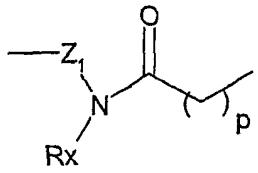
R_b 为(C_{1-16})烷基或被(C_{3-7})环烷基、$-OR_x$、N_3、卤素、$-N(R_x)_2$、-O-(C_{1-6})烷基、-OC(O)-(C_{1-16})烷基或吡啶基取代的(C_{1-16})烷基；

R8 为 H，卤素，$-N_3$，(C_{1-16})烷基，-Z-(C_{1-16})烷基，被(C_{3-7})环烷基、$-N_3$、$-N(R_x)_2$、-Z-het、$-OR_a$ 或$-SR_a$ 取代的(C_{1-16})烷基，被(C_{3-7})环烷基、$-N_3$、$-N(R_x)_2$、-Z-het、$-OR_a$ 或$-SR_a$ 取代的-Z-(C_{1-16})烷基，$-O(C_{1-16})$亚烷基-N_3，$-O(C_{1-16})$亚烷基-$N(R_x)_2$，-(C_{0-6})亚烷基-OC(O)-(C_{1-16})烷基，-(C_{0-6})亚烷基-(O)C-O-(C_{1-16})烷基，-(C_{0-6})亚烷基-OC(O)-(C_{3-7})环烷基，-(C_{0-6})亚烷基-(O)C-O-(C_{3-7})环烷基，吡啶基，$-OC(O)O(C_{1-12})$烷基，-O-CO-X-R_z，或

-O-CO-$(CH_2)_m$-O-$(CH_2)_m$-X-R_z，其中 X 为直连键、(C_{1-12})亚烷基、(C_{1-12})亚链烯基或(C_{1-12})亚炔基，R_z为 H、(C_{3-9})环烷基、苯基、被一个或多个氯、甲氧基、(C_{1-18})烷基或(C_{1-18})烷氧基取代的苯基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、吲哚基、苯并呋喃基、苯并噻吩基或吡啶基，且每个 m 独立地为 0 至 13 的数字，-Z-het，-OR_a，-SR_a，单-或二-(C_{1-4})烷基氨基，氨基(C_{1-16})烷基-，单-或二-(C_{1-4})烷基氨基(C_{1-16})烷基，-Z-Si((C_{1-6})烷基)$_3$或选自下列两式的取代基:



和



Z 为直连键，-(C_{1-12})亚烷基-，-(C_{1-12})亚烷基-O-，-O-(C_{1-12})亚烷基-，-(C_{1-12})亚烷基-N(R_x)-，-N(R_x)-，-N(R_x)-(C_{1-12})亚烷基-，-N(R_x)-C(O)-，-N(R_x)-C(O)-(C_{1-12})亚烷基-，-(C_{1-12})亚烷基-N(R_x)-C(O)-，-(C_{1-8})亚烷基-N(R_x)-C(O)-(C_{1-8})亚烷基-，-(C_{1-12})亚烷基-CO-N(R_x)-，-CO-N(R_x)-(C_{1-12})亚烷基-，-(C_{1-8})亚烷基-CO-N(R_x)-(C_{1-8})亚烷基-，-CO-N(R_x)-，-(C_{1-12})亚烷基-CO-O-，-(C_{1-12})亚烷基-O-C(O)-，-OC(O)-(C_{1-12})亚烷基-，-C(O)-O-(C_{1-12})亚烷基-，-(C_{1-12})亚烷基-CO-，-(C_{1-8})亚烷基-CO-(C_{1-8})亚烷基-，-CO-(C_{1-12})亚烷基-，-C(O)-，-N(R_x)-C(O)-O-，-N(R_x)-C(O)-O-(C_{1-12})亚烷基-，-(C_{1-12})亚烷基-N(R_x)-C(O)-O-，-(C_{1-8})亚烷基-N(R_x)-C(O)-O-(C_{1-8})亚烷基-，-(C_{1-12})亚烷基-O-CO-N(R_x)-，-O-CO-N(R_x)-(C_{1-12})亚烷基-，-(C_{1-8})亚烷基-O-CO-N(R_x)-(C_{1-8})亚烷基-，-O-CO-N(R_x)-，-O-CO-O-，-(C_{1-12})亚烷基-O-CO-O-，-O-CO-O-(C_{1-12})亚烷基-或-(C_{1-8})亚烷基-O-C(O)-O-(C_{1-8})亚烷基-;

Z_1 为直连键，-(C_{1-12})亚烷基-，-O-(C_{1-12})亚烷基-，-N(R_x)-(C_{1-12})亚烷基-，-N(R_x)-C(O)-(C_{1-12})亚烷基-，-(C_{1-8})亚烷基-N(R_x)-C(O)-(C_{1-8})亚烷基-，-CO-N(R_x)-(C_{1-12})亚烷基-，-(C_{1-8})亚烷基-CO-N(R_x)-(C_{1-8})亚烷基-，-OC(O)-(C_{1-12})亚烷基-，-C(O)-O-(C_{1-12})亚烷基-，-(C_{1-8})亚烷基-CO-(C_{1-8})亚烷基-，-CO-(C_{1-12})亚烷基-，-C(O)-，-N(R_x)-C(O)-O-(C_{1-12})亚烷基-，-(C_{1-8})

亚烷基-$N(R_x)$-C(O)-O-(C_{1-8})亚烷基-，-O-CO-$N(R_x)$-(C_{1-12})亚烷基-，-(C_{1-8})亚烷基-O-CO-$N(R_x)$-(C_{1-8})亚烷基-，-O-CO-O-(C_{1-12})亚烷基-或-(C_{1-8})亚烷基-O-C(O)-O-(C_{1-8})亚烷基-；

R10 为 0 至 3 个选自羟基、卤素、-(C_{1-17})烷基、-O-(C_{1-17})烷基、-$(CH_2)_{1-6}$-C_{3-7}-环烷基、-$(CH_2)_{0-10}$-芳基或-$(CH_2)_{0-10}$-het 的取代基；

het为杂环或杂芳环；

p 为 1-18；

或其可药用盐；

条件是当 n 为 2 且 R_1 为(C_{1-6})烷基-CH=CH-或(C_{3-6})环烷基-CH=CH-时，R_7 不为 H 或 (C_{1-8}) 烷基或者 R_8 不为 -O-CO-X-R_Z 或 -O-CO-$(CH_2)_m$-O-$(CH_2)_m$-X-R_Z，其中 X 为直连键、(C_{1-12})亚烷基、(C_{1-12})亚链烯基或(C_{1-12})亚炔基，R_z 为 H、(C_{3-9})环烷基、苯基、被一个或多个氯、甲氧基、(C_{1-18})烷基或(C_{1-18})烷氧基取代的苯基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、吲哚基、苯并呋喃基、苯并噻吩基或吡啶基，且每个 m 独立地为 0 至 13 的数字，另一个条件是当 n 为 2，R_7 为 H 或甲基且 R_1 为 3-甲基丁-1-亚烯基时，R_8 不为-OH。

本发明进一步还涉及可用于治疗癌症的式I的化合物，其中：

n 为 0、1 或 2；

n 为 0、1 或 2；

R1 为 X_1-(C_{1-6})烷基-，X_2-(C_{2-4})亚链烯基-，X_2-(C_{2-4})亚炔基-，X_1-(C_{3-9})环烷基-，X_2-(C_{3-9})环烯烃-，X_1-芳基-，X_1-(C_{3-7})环烷烃-(C_{1-6})亚烷基-，X_2-(C_{3-7})环烯烃-(C_{1-6})亚烷基-，或 X_1-芳基-(C_{1-6})亚烷基-；

X_1 为 H，(C_{1-14})烷基，(C_{3-7})环烷基，被(C_{3-7})环烷基、-OR_a、-SR_a、-NO_2、卤素或(C_{1-6})烷基 C(O)-取代的(C_{1-14})烷基；芳基，芳基-(C_{1-12})烷基-，-OR_a，-SR_a，-NO_2，卤素，(C_{1-12})烷基-C(O)-，单-或二-(C_{1-4})烷基氨基，氨基(C_{1-16})烷基-，或单-或二-(C_{1-4})烷基氨基(C_{1-16})烷基；

X_2 为 H，(C_{1-14})烷基，(C_{3-7})环烷基，被(C_{3-7})环烷基、-OR_a、-SR_a、-NO_2、卤素或(C_{1-6})烷基-C(O)-取代的(C_{1-14})烷基；芳基，芳基-(C_{1-12})烷基-，氨基

(C_{1-16})烷基-或单-或二-(C_{1-4})烷基氨基(C_{1-16})烷基；

R_a 为 H，(C_{1-18})烷基，芳基，或被(C_{3-7})环烷基、芳基、-OH、-O-(C_{1-6})烷基或卤素取代的(C_{1-18})烷基；

R_2、R_3、R_4和 R_5独立地为氢或(C_{1-18})烷基，R_5还为苯基或被苯基取代的(C_{1-16})烷基，其中在 R_2、R_3、R_4和 R_5烷基取代基组合中有总计不超过 18 个碳原子，或者 R_2和 R_4一起或 R_3和 R_5一起形成缩醛基；

R6 为氢或(C_{1-6})烷基；

R7 为 H，(C_{1-18})烷基，苯基，吡啶基，被(C_{3-7})环烷基、-OR_x、N_3、卤素、-$N(R_x)_2$、-O-(C_{1-6})烷基、-OC(O)-(C_{1-16})烷基或吡啶基取代的(C_{1-18})烷基；

-Y-R_b或式 IIa 或 IIIa 的取代基



IIa IIIa

其中：

R9 为 0 至 3 个选自(C_{1-6})烷基、-OR_a、-SR_a、-NO_2、卤素、-N_3、(C_{1-12})烷基 C(O)-、单-或二-(C_{1-4})烷基氨基、氨基(C_{1-16})烷基-或单-或二-(C_{1-4})烷基氨基(C_{1-16})烷基的取代基；

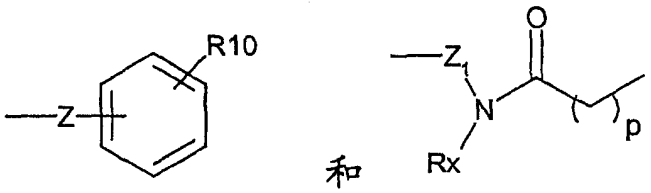
Y 为选自-(C_{1-10})烷基-、-(C_{0-10})亚烷基-CO-N(R_x)-(C_{0-10})亚烷基-、-(C_{0-10})亚烷基-N(R_x)-CO-(C_{0-10})亚烷基-、-(C_{0-10})亚烷基-CO-O-(C_{0-10})亚烷基-、-(C_{1-10})亚烷基-O-C(O)-(C_{1-10})亚烷基-、-(C_{0-10})亚烷基-CO-(C_{0-10})亚烷基-、-(C_{0-10})亚烷基-(R_x)N-CO-O-(C_{0-10})亚烷基-、-(C_{0-10})亚烷基-O-CO-(R_x)N-(C_{0-10})亚烷基-或-(C_{0-18})亚烷基-亚芳基-(C_{0-18})亚烷基-的连接基团；

R_x 为 H，(C_{1-4})烷基或苯基；

R_b 为(C_{1-16})烷基或被(C_{3-7})环烷基、-OR_x、N_3、卤素、-$N(R_x)_2$、-O-(C_{1-6})烷基、-OC(O)-(C_{1-16})烷基或吡啶基取代的(C_{1-16})烷基；

R8 为 H，卤素，-N_3，(C_{1-16})烷基，-Z-(C_{1-16})烷基，被(C_{3-7})环烷基、-N_3、-$N(R_x)_2$、-Z-het、-OR_a 或-SR_a 取代的(C_{1-16})烷基，被(C_{3-7})环烷基、-N_3、

-$N(R_x)_2$、-Z-het、-OR_a或-SR_a取代的-Z-(C_{1-16})烷基，-O(C_{1-16})亚烷基-N_3，-O(C_{1-16})亚烷基-$N(R_x)_2$，-(C_{0-6})亚烷基-OC(O)-(C_{1-16})烷基，-(C_{0-6})亚烷基-(O)C-O-(C_{1-16})烷基，-(C_{0-6})亚烷基-OC(O)-(C_{3-7})环烷基，-(C_{0-6})亚烷基-(O)C-O-(C_{3-7})环烷基，吡啶基，-OC(O)O(C_{1-12})烷基，-Z-het，-OR_a，-SR_a，单-或二-(C_{1-4})烷基氨基，氨基(C_{1-16})烷基-，单-或二-(C_{1-4})烷基氨基(C_{1-16})烷基，-Z-Si((C_{1-6})烷基)$_3$或选自下列两式的取代基：



Z为直连键，-(C_{1-12})亚烷基-，-(C_{1-12})亚烷基-O-，-O-(C_{1-12})亚烷基-，-(C_{1-12})亚烷基-$N(R_x)$-，-$N(R_x)$-，-$N(R_x)$-(C_{1-12})亚烷基-，-$N(R_x)$-C(O)-，-$N(R_x)$-C(O)-(C_{1-12})亚烷基-，-(C_{1-12})亚烷基-$N(R_x)$-C(O)-，-(C_{1-8})亚烷基-$N(R_x)$-C(O)-(C_{1-8})亚烷基-，-(C_{1-12})亚烷基-CO-$N(R_x)$-，-CO-$N(R_x)$-(C_{1-12})亚烷基-，-(C_{1-8})亚烷基-CO-$N(R_x)$-(C_{1-8})亚烷基-，-CO-$N(R_x)$-，-(C_{1-12})亚烷基-CO-O-，-(C_{1-12})亚烷基-O-C(O)-，-OC(O)-(C_{1-12})亚烷基-，-C(O)-O-(C_{1-12})亚烷基-，-(C_{1-12})亚烷基-CO-，-(C_{1-8})亚烷基-CO-(C_{1-8})亚烷基-，-CO-(C_{1-12})亚烷基-，-C(O)-，-$N(R_x)$-C(O)-O-，-$N(R_x)$-C(O)-O-(C_{1-12})亚烷基-，-(C_{1-12})亚烷基-$N(R_x)$-C(O)-O-，-(C_{1-8})亚烷基-$N(R_x)$-C(O)-O-(C_{1-8})亚烷基-，-(C_{1-12})亚烷基-O-CO-$N(R_x)$-，-O-CO-$N(R_x)$-(C_{1-12})亚烷基-，-(C_{1-8})亚烷基-O-CO-$N(R_x)$-(C_{1-8})亚烷基-，-O-CO-$N(R_x)$-，-O-CO-O-，-(C_{1-12})亚烷基-O-CO-O-，-O-CO-O-(C_{1-12})亚烷基-或-(C_{1-8})亚烷基-O-C(O)-O-(C_{1-8})亚烷基-；

Z_1为直连键，-(C_{1-12})亚烷基-，-O-(C_{1-12})亚烷基-，-$N(R_x)$-(C_{1-12})亚烷基-，-$N(R_x)$-C(O)-(C_{1-12})亚烷基-，-(C_{1-8})亚烷基-$N(R_x)$-C(O)-(C_{1-8})亚烷基-，-CO-$N(R_x)$-(C_{1-12})亚烷基-，-(C_{1-8})亚烷基-CO-$N(R_x)$-(C_{1-8})亚烷基-，-OC(O)-(C_{1-12})亚烷基-，-C(O)-O-(C_{1-12})亚烷基-，-(C_{1-8})亚烷基-CO-(C_{1-8})亚烷基-，-CO-(C_{1-12})亚烷基-，-C(O)-，-$N(R_x)$-C(O)-O-(C_{1-12})亚烷基-，-(C_{1-8})

亚烷基-N(R_x)-C(O)-O-(C_{1-8})亚烷基-，-O-CO-N(R_x)-(C_{1-12})亚烷基-，-(C_{1-8})亚烷基-O-CO-N(R_x)-(C_{1-8})亚烷基-，-O-CO-O-(C_{1-12})亚烷基-或-(C_{1-8})亚烷基-O-C(O)-O-(C_{1-8})亚烷基-；

R10 为 0 至 3 个选自羟基、卤素、-(C_{1-17})烷基、-O-(C_{1-17})烷基、-(CH_2)$_{1-6}$-C_{3-7}-环烷基、-(CH_2)$_{0-10}$-芳基或-(CH_2)$_{0-10}$-het 的取代基；

het为杂环或杂芳环；

p 为 1-18；

或其可药用盐；

条件是当 n 为 2 且 R_1 为(C_{1-6})烷基-CH=CH-或(C_{3-6})环烷基-CH=CH-时，R_7 不为 H 或(C_{1-8})烷基或者 R_8 不为 -O-CO-X-R_Z 或 -O-CO-(CH_2)$_m$-O-(CH_2)$_m$-X-R_Z，其中 X 为直连键、(C_{1-12})亚烷基、(C_{1-12})亚链烯基或(C_{1-12})亚炔基，R_z 为 H、(C_{3-9})环烷基、苯基、被一个或多个氯、甲氧基、(C_{1-18})烷基或(C_{1-18})烷氧基取代的苯基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、吲哚基、苯并呋喃基、苯并噻吩基或吡啶基，且每个 m 独立地为 0 至 13 的数字，另一个条件是当 n 为 2，R_7 为 H 或甲基且 R_1 为 3-甲基丁-1-亚烯基时，R_8 不为-OH。

值得关注的式 I 化合物是这样的化合物，其中：

n 为 2；和/或

R1 为 X_1-(C_{1-6})烷基-，X_2-(C_{2-4})亚链烯基-，X_1-(C_{3-7})环烷基-，或 X_1-(C_{3-7})环烷烃-(C_{1-3})亚烷基-；和/或

X_1 为 H，(C_{1-12})烷基，尤其是支链的(C_{1-6})烷基；(C_{3-7})环烷基，被(C_{3-7})环烷基、-OR_a、-SR_a、-NO_2、卤素或(C_{1-12})烷基 C(O)-取代的-(C_{1-12})烷基；芳基，芳基-(C_{1-12})烷基-或-OR_a；和/或

X_2 为 H，(C_{1-12})烷基，(C_{3-7})环烷基，被(C_{3-7})环烷基、-OR_a、-SR_a、-NO_2、卤素或(C_{1-12})烷基 C(O)-取代的-(C_{1-12})烷基，芳基，芳基-(C_{1-12})烷基-；和/或

R_a 为 H，(C_{1-18})烷基，芳基-，或被(C_{3-7})环烷基或芳基取代的(C_{1-18})烷基；

R_2、R_3、R_4 和 R_5 独立地为氢或(C_{1-4})烷基，其中在 R_2、R_3、R_4 和 R_5 烷基

取代基组合中有总计不超过 8 个碳原子，尤其是不超过 4 个碳原子；和/或

R6 为氢或(C_{1-6})烷基；和/或

R7 为 H，(C_{1-8})烷基，R_x，被(C_{3-7})环烷基、$-OR_x$、N_3、卤素、$-N(R_x)_2$、-O-(C_{1-6})烷基、-OC(O)-(C_{1-16})烷基或吡啶基取代的(C_{1-18})烷基；尤其是 3-吡啶基，或式 IIa 或 IIIa 的取代基



IIa IIIa

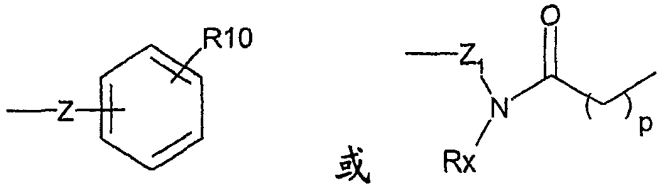
和/或

R9 为 0 至 3 个选自(C_{1-6})烷基、$-OR_a$、$-SR_a$、$-NO_2$、卤素或$-N_3$的取代基；和/或

Y 为选自$-C(O)N(R_x)-$、-CO-O-、-(C_{1-12})亚烷基-CO-O-、-CO-O-(C_{1-12})亚烷基-、-(C_{1-10})亚烷基-CO-O-(C_{1-10})亚烷基-、-(C_{1-10})亚烷基-O-C(O)-(C_{1-10})亚烷基-、-CO-、-(C_{1-12})亚烷基-CO-、-CO-(C_{1-12})亚烷基-、-(C_{1-10})亚烷基-CO-(C_{1-10})亚烷基-、-(C_{1-12})亚烷基$-(R_x)N-CO-$、-(C_{1-10})亚烷基$-(R_x)N-CO-O-(C_{1-10})$亚烷基-或-(C_{0-12})亚烷基-亚芳基-(C_{0-12})亚烷基-的连接基团；和/或

R_x 为 H，(C_{1-4})烷基或苯基；

R8 为$-N_3$，(C_{1-16})烷基，-Z-(C_{1-16})烷基，被(C_{3-7})环烷基、$-N_3$或$-N(R_x)_2$取代的(C_{1-16})烷基；在烷基部分被(C_{3-7})环烷基、$-N_3$或$-N(R_x)_2$取代的-Z-(C_{1-16})烷基，-(C_{0-6})亚烷基-(O)C-O-(C_{1-16})烷基，或选自下列两式的取代基：



和/或

Z 为直连键，-(C_{1-12})亚烷基-，-N(R_x)-C(O)-，-N(R_x)-C(O)-(C_{1-12})亚烷基-，-(C_{1-12})亚烷基-N(R_x)-C(O)-，-(C_{1-8})亚烷基-N(R_x)-C(O)-(C_{1-8})亚烷基-，-(C_{1-12})亚烷基-CO-N(R_x)-，-CO-N(R_x)-(C_{1-12})亚烷基-，-(C_{1-8})亚烷基-CO-N(R_x)-(C_{1-8})亚烷基-，-CO-N(R_x)-，-C(O)-O-(C_{1-12})亚烷基-，-CO-(C_{1-12})亚烷基-，-C(O)-，-N(R_x)-C(O)-O-，-N(R_x)-C(O)-O-(C_{1-12})亚烷基-，-(C_{1-12})亚烷基-N(R_x)-C(O)-O-，-(C_{1-8})亚烷基-N(R_x)-C(O)-O-(C_{1-8})亚烷基-，-(C_{1-12})亚烷基-O-CO-N(R_x)-，-O-CO-N(R_x)-(C_{1-12})亚烷基-，-(C_{1-8})亚烷基-O-CO-N(R_x)-(C_{1-8})亚烷基-或-O-CO-N(R_x)-；和/或

Z_1 为直连键，-(C_{1-12})亚烷基-或-C(O)-；和/或

R10 为 0 至 3 个选自羟基、卤素、-(C_{1-17})烷基、-O-(C_{1-17})烷基、-(CH_2)$_{1-6}$-C_{3-7}-环烷基、-(CH_2)$_{0-10}$-芳基或-(CH_2)$_{0-10}$-het 的取代基；和/或

het为吡啶基。

另外的值得关注的化合物是这样的式 I 化合物，其中：

R1 为(C_{1-6} 烷基)-亚乙烯基-；尤其是其中烷基为支链烷基和双键为反式的(C_{1-6} 烷基)-亚乙烯基-；和/或

R_2、R_3 和 R_4 独立地为氢或(C_{1-4})烷基，其中在 R_2、R_3、R_4 和 R_5 烷基取代基组合中有总计不超过 4 个碳原子；和/或

R_5 为(C_{1-4})烷基，尤其是甲基，和/或

R6 为氢或甲基；和/或

R7 为 H 或(C_{1-6})烷基；和/或

R8 为 H，-N_3，(C_{1-16})烷基，-Z-(C_{1-16})烷基，被(C_{3-7})环烷基、-N_3 或-N(R_x)$_2$ 取代的(C_{1-16})烷基，或在烷基部分被(C_{3-7})环烷基、-N_3 或-N(R_x)$_2$ 取代的-Z-(C_{1-16})烷基，

R9 为(CH_2)$_{0-2}$-C_{5-7} 环烷基，(CH_2)$_{0-2}$-C_{5-7} 杂环基，(CH_2)$_{0-2}$-C_{5-7} 芳基，或(CH_2)$_{0-2}$-C_{5-7} 杂芳基；

X 为(C_{1-12})亚烷基或(C_{2-12})亚链烯基；和/或

R10 为 0 至 3 个选自羟基、卤素、-(C_{1-8})烷基、-O-(C_{1-8})烷基、-(CH_2)$_{1-6}$-C_{3-7}-环烷基、-(CH_2)$_{0-10}$-芳基或-(CH_2)$_{0-10}$-het 的取代基；和/或

het 为吡啶基;

尤其是其中 n 为 2 的那些。

另外的值得关注的化合物是这样的式 I 化合物，其中:

R1 为–CH=CH-异丙基或–CH=CH-叔丁基，尤其为几何构型为反式的–CH=CH-异丙基或–CH=CH-叔丁基;

X_2 为 H;

R_2、R_3、R_4 和 R_5 独立地为氢或甲基;

R6 为氢;

R7 为 H 或(C_{1-3})烷基;

尤其是其中 n 为 2 的那些。

另外的值得关注的化合物是这样的式 I 化合物，其中:

R_1 为 X_1-(C_{3-7})-环烷烃-(C_{1-6})亚烷基-或 X_2-(C_{3-9})环烯烃-;

X_1 为氢;

X_2 为氢;

R_2、R_3、R_4 和 R_5 独立地为氢或甲基;

R_6 为氢;

R_7 为 H 或(C_{1-3})烷基;

R_8 为 H; 且

n 为 2。

在另一个实施方案中，本发明提供了药物组合物，尤其是用于治疗施用对象、尤其是人的癌症的药物组合物，其包含可药用的载体或稀释剂和抗肿瘤有效剂量的上述式 I 化合物或如果可能，其可药用盐。

在另一个实施方案中，本发明提供了治疗癌症的方法，其包括对需要这类治疗的施用对象、尤其是人施用治疗有效量的上述式 I 化合物，或者如果可能，其可药用盐。用于这类治疗的本发明化合物的有效剂量可包括从每天每千克体重约 0.01 毫克至每天每千克体重约 0.02 克的范围。

在另一个实施方案中，本发明涉及式 I 化合物或这类化合物的可药用盐在制备药物组合物中的用途，所述药物组合物用于癌症的化疗。

此外，本发明还涉及式 I 化合物或这类化合物的可药用盐用于癌症化疗的用途。

在上述定义中：

除非另有说明，否则包括取代基例如烷氧基中的任何烷基部分在内的烷基为直链或支链的，后者的例子包括异丙基、异丁基、叔丁基、异戊基、新戊基、异己基、3-甲基戊基、2,2-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基和 1,1,2,2-四甲基乙基。

本文中所用的术语“亚烷基”意指仅由碳和氢组成的直链或支链。“亚烷基”的例子包括亚甲基、亚乙基、亚丙基、亚丁基、亚戊基和 3-甲基亚戊基。

本文中所用的术语“亚链烯基”意指仅由碳和氢组成的、含有至少一个碳-碳双键的直链或支链。“亚链烯基”的例子包括亚乙烯基、亚丙烯基、亚丁烯基、3,3-二甲基丁-1-亚烯基、3-甲基丁-1-亚烯基、亚戊烯基、3-甲基亚戊烯基和丁二烯。

本文中所用的术语“亚炔基”意指仅由碳和氢组成的、含有至少一个碳-碳三键的直链或支链二价基团。“亚炔基”的例子包括亚乙炔基、亚丙炔基、亚丁炔基、亚戊炔基、3-甲基亚戊炔基。

如果 R_2 和 R_4 一起或 R_3 和 R_5 一起形成缩醛基团，则 R_2 和 R_4 一起或 R_3 和 R_5 一起优选形成式-C(R')(R'')-的基团，其中 R'和 R''相互独立地选自 X_1-(C_{1-6})烷基-、X_2-(C_{2-4})链烯基-、X_1-(C_{3-7})环烷基-或 X_1-(C_{3-7})环烷烃-(C_{1-3})烷基-，其中 X_1 如本文中所定义。

本文中所用的术语“直连键”意指将两个部分连接在一起的单键、双键或三键共价键。

卤素为氯、溴、碘或氟，尤其是氯、溴或碘。

取代基 het 优选为含有 1 至 3 个选自氮、硫和氧的杂原子的 3 至 9 元脂肪族环，例如 4 至 7 元脂肪族环，或者 het 为含有一个或多个、例如 1 至 4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5 至 7 元芳族环，或者 het 为二环和三环稠环系统，其中每个环可独立地为 5 或 6 元环，且含有一个或多个、例

如 1、2、3 或 4 个选自 O、N 或 S 的杂原子，从而导致该稠环系统为芳香性的。合适的 het 取代基的例子包括吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、哌啶基、哌嗪基、四氢吡喃基、吗啉代、1,3-二氮杂环庚烷、1,4-二氮杂环庚烷、1,4-氧氮杂环庚烷、1,4-氧硫杂环庚烷、呋喃基、噻吩基、吡咯、吡唑、三唑、噻唑、噁唑、吡啶、嘧啶、异噁唑基、吡嗪、喹啉、异喹啉、吡啶并吡嗪、吡咯并吡啶、呋喃并吡啶、吲哚、苯并呋喃、苯并噻吩、苯并吲哚、苯并噁唑和吡咯并喹啉。Het 优选为吡啶基。

在 het 为含氮环的情况下，包括 N-取代的化合物。合适的 N-取代基包括(C_{1-14})烷基，例如 N-甲基或 N-乙基；$-C(O)C_{1-12}$ 烷基，例如甲基酰氨基或乙基酰氨基；$-C(O)-O-(C_{1-14})$烷基，例如甲氧羰基或乙氧羰基；或苯基。

het 还包括在一个或多个碳上带有取代基的上述环。合适的 C-取代基包括(C_{1-14})烷基，例如甲基或乙基；$-OR_a$，例如甲氧基和乙氧基；$-SR_a$；卤素；$-N(R_x)_2$ 等。

芳基包括苯基和萘基取代基。

“杂芳基”基团为单-、二-或三-环基团，包含 3-24 个、优选 4-16 个环原子，并且最优选为包含 5-7 个环原子、其中至少一个或更多个、优选 1 至 4 个环碳被选自 O、N 或 S 的杂原子替换的单环基团，例如氮杂环丙烯基(azirinyl)、咪唑基、噻吩基、呋喃基、吲哚基、吡喃基、噻喃基、噻蒽基、异苯并呋喃基、苯并呋喃基、2*H*-吡咯基、吡咯基、苯并咪唑基、吡唑基、吡嗪基、噻唑基、异噻唑基、二噻唑基、噁唑基、异噁唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、中氮茚基、异吲哚基、3*H*-吲哚基、苯并咪唑基、苯并噻唑基和苯并[1,2,5]噻二唑基、thiacumaryl、吲唑基、三唑基、四唑基、嘌呤基、4*H*-喹嗪基、异喹啉基、喹啉基、苯并呋喃基、二苯并呋喃基、苯并噻吩基、二苯并噻吩基、2,3-二氮杂萘基、1,5-二氮杂萘基、喹喔啉基、喹唑啉基、噌啉基、蝶啶基、卡唑基、卡啉基、菲啶基、吖啶基、萘嵌间二氮杂苯基、菲咯啉基、呋咱基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基、苯并吡喃基、异苯并二氢吡喃基和苯并二氢吡喃基，这些基团各自是未取代的或被 1 至 2 个取代基取代。

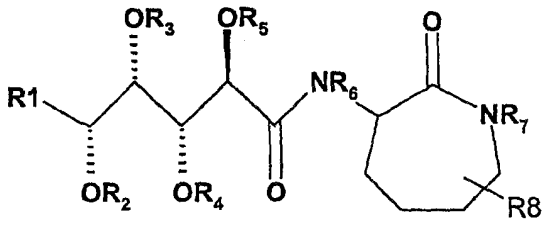
“杂环基”意指含有 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子的杂环基团(例如哌嗪基、低级烷基-哌嗪基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶子基、吗啉基、咪唑啉基)。杂环基团优选为不饱和的、饱和的或在键合环上部分饱和的;具有 3-24 个、更优选 4-16 个环原子,其中至少在键合环中有一个或多个、优选 1-4 个、尤其是 1 或 2 个环碳原子被选自氮、氧和硫的杂原子所替换,键合环优选具有 4-12 个、尤其是 4-7 个环原子;杂环基是未取代的或被一个或多个、尤其是 1-4 个取代基所取代,并且杂环基尤其选自吲哚基、四氢呋喃基、苯并呋喃基、噻吩基、吡啶基、咪唑啉基、吗啉基、硫吗啉基、哌嗪基、哌啶子基、哌啶基、吡咯烷基、环氧乙烷基、1,2-氧硫杂环戊烷基、吡咯啉基、咪唑烷基、吡唑烷基和氮杂环丁烷基,哌嗪基是特别优选的。

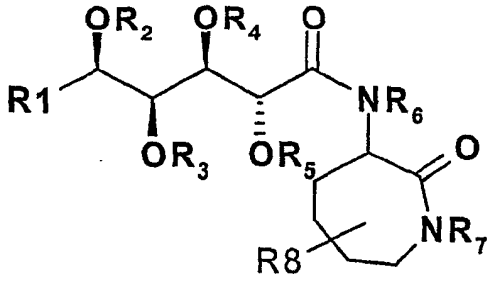
考虑到游离形式的新化合物与它们的盐(包括那些可用作中间体的盐,例如在新化合物的纯化或鉴定中用作中间体的盐)形式的密切关系,当适当和有利时,在上文和下文中任何提及游离化合物之处,都应被理解为也提及了相应的盐。

所述的盐尤其是式 I 化合物的可药用盐。

式 I 化合物的盐可以是与有机或无机酸或碱形成的可药用的酸或碱加成盐。尽管优选的酸加成盐是盐酸和甲磺酸的酸加成盐,也可以使用例如硫酸、磷酸、柠檬酸、富马酸、马来酸、苯甲酸、苯磺酸、琥珀酸、酒石酸、乳酸和乙酸的盐。

优选地,在立体化学形式的式 Ia 和 Ib 中,R_2、R_3、R_4和 R_5以相对于彼此的立体化学构象的形式被描述:

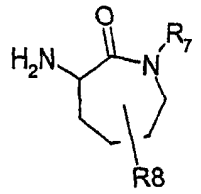




(Ib)

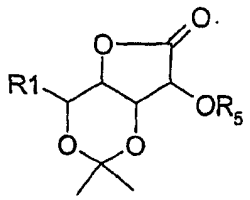
。

式 I 的内酰胺可以按照如下描述制备：



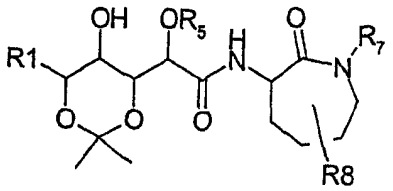
VI

+



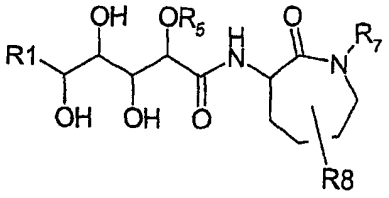
VII

步骤 A 酰化



VIII

步骤 B 水解



I

其中 R1、R_5、R_7和 R8 各自如上文所定义。

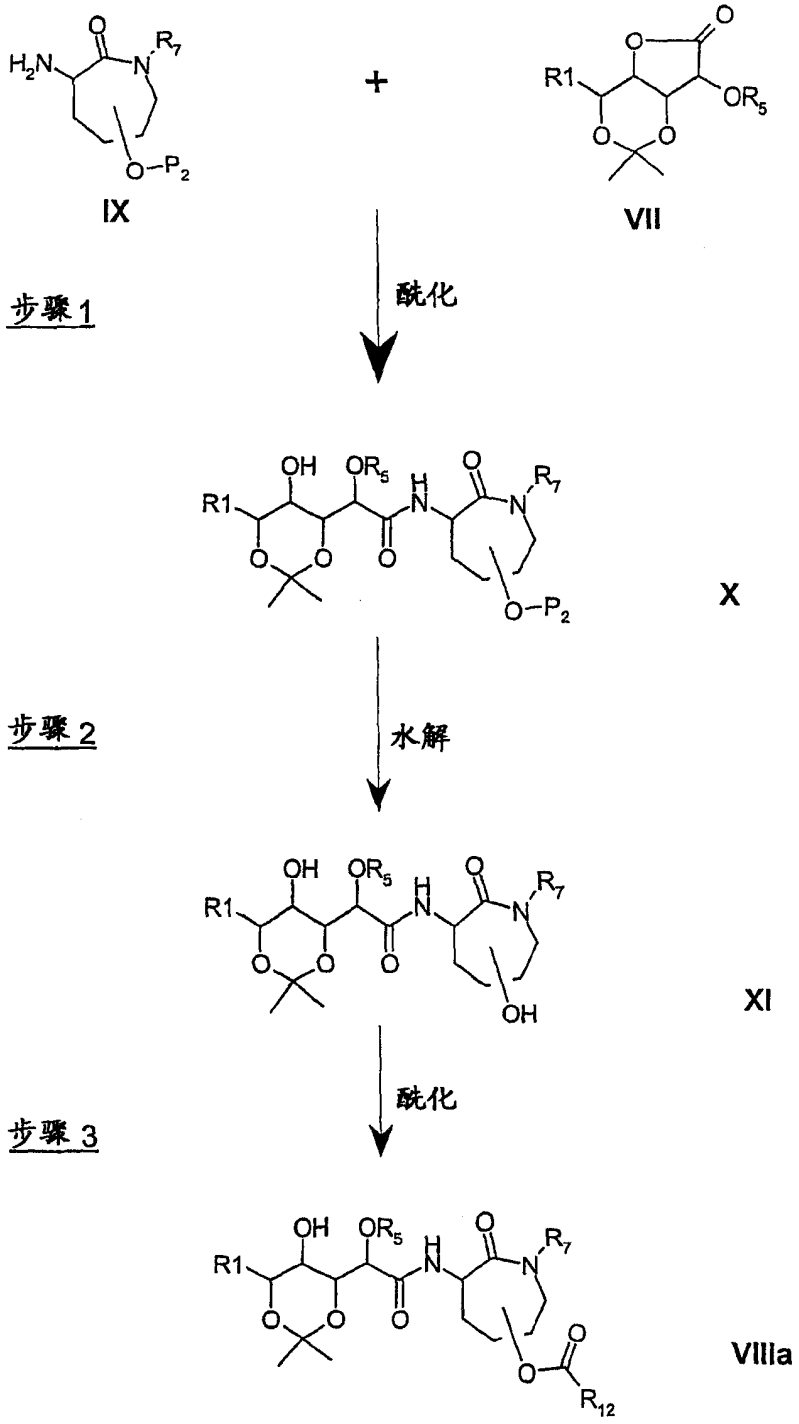
关于各个步骤，步骤 A 涉及将式 VI 的氨基内酰胺用式 VII 的内酯化

合物酰化，得到式 VIII 的二酰胺化合物。该酰化在极性有机溶剂、优选质子性极性溶剂例如异丙醇中、在略低于所用溶剂回流温度的温度下或在所用溶剂的回流温度下进行 4 至 48 小时。

或者，步骤 A 中用式 VII 的内酯化合物进行的式 VI 的氨基内酰胺或其酸加成盐的酰化可以于以下物质存在下、在 0℃至 50℃的温度下、优选在 25℃下进行 1 小时至 7 天、优选 20 小时：1)弱碱，优选羧酸盐，例如 2-乙基己酸钠，和 2)极性有机溶剂，优选醚，例如四氢呋喃。

步骤 B 涉及将式 VIII 的二酰胺化合物中共同具有的 1,3-二噁烷基团水解，得到式 I 的取代的内酰胺化合物。该水解通常是通过在 0℃至 25℃的温度下将该二酰胺溶解在由下述物质组成的溶剂混合物中达 5 分钟至 2 小时来进行的：1)质子酸，优选有机酸，例如三氟乙酸，2)质子性溶剂，优选水，和 3)惰性有机溶剂，优选环醚，例如四氢呋喃。

或者，式 VIIIa 的二酰胺化合物可以根据以下的 3-步反应流程图来制备：



其中 R_1、R_5和 R_7如上文所定义，R_{12}为基于上文的 R8 的定义的适当取代基，且 P_2为醇保护基。优选地，P_2为硅烷基，例如叔丁基二甲基硅烷基。

关于各个步骤，步骤 1 涉及将式 IX 的氨基内酰胺用式 VII 的内酯化合物酰化，得到式 X 的二酰胺化合物。该酰化于碱、优选烷基胺碱例如二异丙基乙基胺和极性有机溶剂、优选质子性极性溶剂例如异丙醇存在下、在略低于所用溶剂回流温度的温度下或在所用溶剂的回流温度下进行 4 至

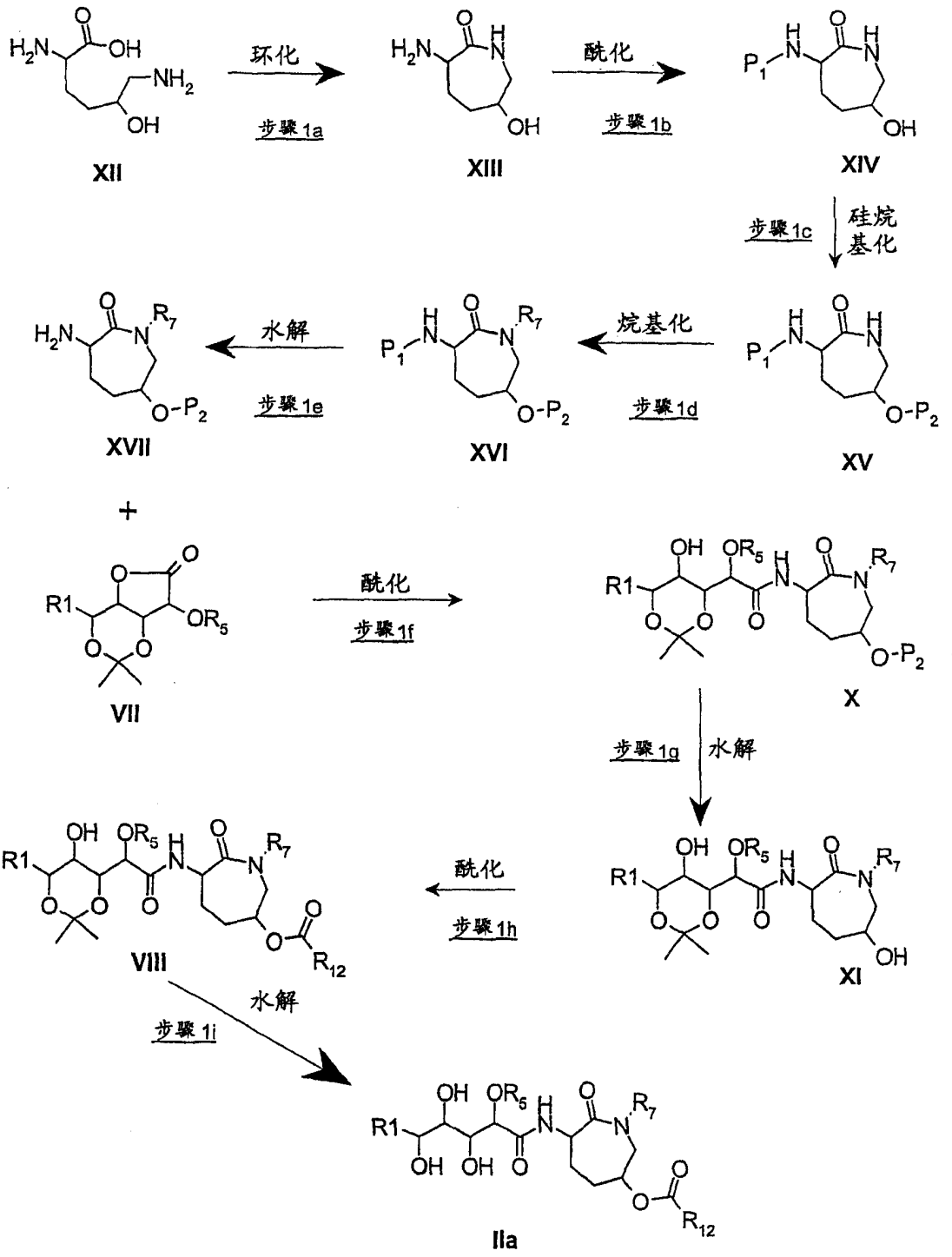
48 小时。

步骤 2 涉及将式 X 的二酰胺化合物中共同具有的 P_2 基团水解，得到式 XI 的羟基内酰胺化合物。该水解通常于氟化物、优选氟化物盐例如四丁基氟化铵和惰性有机溶剂、优选环醚例如四氢呋喃存在下、在 0 至 25℃的温度下进行 5 分钟至 2 小时。

步骤 3 涉及通过使其与式 $R_{12}COCl$ 的酰氯(其中 R_{12} 如上文所定义)反应而将式 XI 的羟基内酰胺化合物酰化，得到式 VIIIa 的二酰胺化合物。该酰化于碱、优选烷基胺碱例如三乙胺和惰性有机溶剂、优选氯代烷烃例如二氯甲烷存在下、在-78℃至 25℃的温度下进行 1 至 24 小时。

或者，步骤 3 中的式 XI 的羟基内酰胺化合物的酰化可以用式 $R_{12}COCl$ 的羧酸(其中 R_{12} 如上文所定义)于羧酸偶联试剂、优选二酰亚胺例如 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐和二酰亚胺偶联反应通用的适合活化剂、优选取代的吡啶例如 4-二甲氨基吡啶以及惰性有机溶剂、优选氯代烷烃例如二氯甲烷的存在下、在-78℃至 25℃的温度下进行 1 至 24 小时。

式 Ia 的氨基内酰胺化合物可以按照如下描述制备:



其中 R1、R_5、R_7和 R_{12}各自如上文所定义，P_1为含羰基的基团。优选地，P_1为烷氧基羰基，例如叔丁氧基羰基。P_2为醇保护基。优选地，P_2为硅烷基，例如叔丁基二甲基硅烷基。

关于各个步骤，步骤 1a 涉及将羟基赖氨酸(或其任何盐或水合物制品) XII 环化，得到羟基环赖氨酸 XIII。该环化通常于偶联试剂、优选二酰亚

胺例如 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐和二酰亚胺偶联反应通用的适合活化剂、优选 *N*-羟基化合物例如 1-羟基苯并三唑水合物和碱、优选烷基胺碱例如三乙胺以及极性有机溶剂、优选酰胺例如 *N*,*N*-二甲基甲酰胺的存在下、在 0℃至 40℃的温度下进行 12 至 72 小时。

步骤 1b 涉及将羟基环赖氨酸 XIII 进行 *N*-酰化，得到式 XIV 的 *N*-酰基羟基环赖氨酸化合物。酰化剂通常为酰氯或酸酐。当 P_1 为叔丁氧基羰基时，酰化剂为二碳酸二叔丁酯。该反应于碱、优选烷基胺碱例如三乙胺以及极性有机溶剂、优选酰胺例如 *N*,*N*-二甲基甲酰胺的存在下、在 0℃至 40℃的温度下进行 1 至 24 小时。

步骤 1c 涉及将式 XIV 的 *N*-酰基羟基环赖氨酸化合物进行 *O*-硅烷基化，得到式 XV 的硅烷基醚化合物。硅烷化剂通常为硅烷基氯化物或三氟甲磺酸硅烷基酯。当 P_2 为叔丁基二甲基硅烷基时，硅烷化剂为氯化叔丁基二甲基硅烷。该反应于碱、优选温和的碱例如咪唑以及极性有机溶剂、优选酰胺例如 *N*,*N*-二甲基甲酰胺的存在下、在 0℃至 40℃的温度下进行 1 至 24 小时。

步骤 1d 涉及将式 XV 的硅烷基醚化合物用烷基(如上文对 R_7 所定义的那样)卤化物或磺酸酯进行 *N*-烷基化，得到式 XVI 的 *N*-烷基内酰胺化合物。该烷基化于强碱、优选碱金属氨化物例如双(三甲基硅烷基)氨基钠以及惰性有机溶剂、优选环醚例如四氢呋喃的存在下、在-100℃至 25℃的温度下进行 5 分钟至 2 小时。

步骤 1e 涉及将式 XVI 的 N-烷基内酰胺化合物上的基团 P_1 进行水解。该水解通常于质子酸、优选有机酸例如三氟乙酸、氢或硅烷基卤化物、优选硅烷基碘化物例如碘化三甲基硅烷以及惰性有机溶剂、优选氯代烷烃例如二氯甲烷的存在下、在-100℃至 25℃的温度下进行 1 分钟至 2 小时。

步骤 1f 包括将式 XVII 的氨基内酰胺用式 VII 的内酯化合物酰化，得到式 X 的二酰胺化合物。该酰化于碱、优选烷基胺碱例如二异丙基乙基胺和极性有机溶剂、优选质子性极性溶剂例如异丙醇的存在下、在略低于所用溶剂回流温度的温度下或在所用溶剂的回流温度下进行 4 至 48 小时。

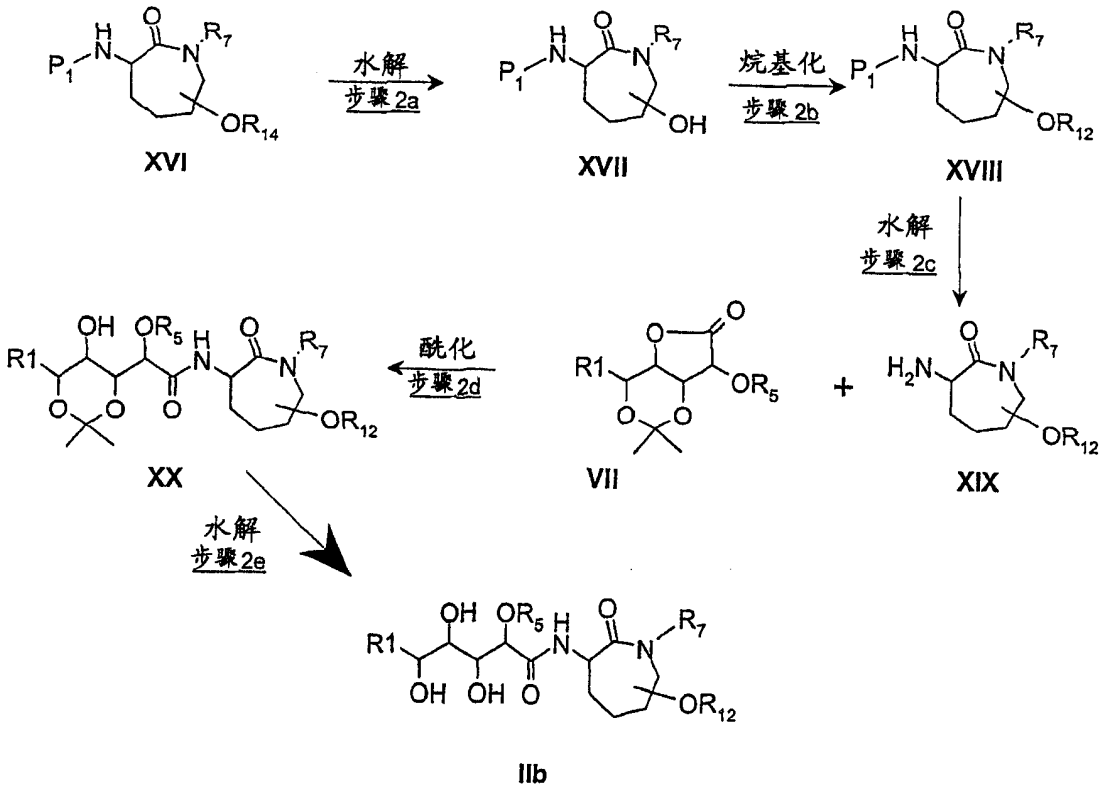
步骤 1g 涉及将式 X 的 N-烷基内酰胺化合物共同具有的 P_2 基团水解，得到式 XI 的羟基内酰胺化合物。该水解通常于氟化物、优选氟化物盐例如四丁基氟化铵以及惰性有机溶剂、优选环醚例如四氢呋喃的存在下、在 0℃至 25℃的温度下进行 5 分钟至 6 小时。

步骤 1h 涉及通过使其与式 $R_{12}COCl$ 的酰氯(其中 R_{12} 如上文所定义)反应而将式 XI 的羟基内酰胺化合物进行酰化，得到式 VIII 的二酰胺化合物。该酰化于碱、优选烷基胺碱例如三乙胺以及惰性有机溶剂、优选氯代烷烃例如二氯甲烷的存在下、在-78℃至 25℃的温度下进行 1 至 24 小时。

步骤 1i 涉及将式 VIII 化合物的 1,3-二噁烷基团进行水解，得到式 I 的取代的内酰胺化合物。该水解通常通过将在 0℃至 25℃的温度下将该二酰胺溶解在由下述物质组成的溶剂混合物中达 5 分钟至 2 小时来进行：1)质子酸，优选有机酸，例如三氟乙酸，2)质子溶剂，优选水，和 3)惰性有机溶剂，优选环醚，例如四氢呋喃。

或者，步骤 1h 中的式 XI 的羟基内酰胺化合物的酰化可以用式 $R_{12}COOH$ 的羧酸(其中 R_{12} 如上文所定义)于羧酸偶联试剂、优选二酰亚胺例如 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐和二酰亚胺偶联反应通用的合适的活化剂、优选取代的吡啶例如 4-二甲氨基吡啶以及惰性有机溶剂、优选氯代烷烃例如二氯甲烷的存在下、在-78℃至 25℃的温度下进行 1 至 24 小时。

式 IIb 的氨基内酰胺化合物可以按照如下描述制备：



XVI XVII XVIII XIX XX VII IIb

R_{14}为离去基团。

其中 R1、R_5、R_7和 R_{12}各自如上文所定义，且 P_1为含羰基的基团。优选地，P_1为烷氧基羰基，例如叔丁氧基羰基。P_2为醇保护基。优选地，P_2为硅烷基，例如叔丁基二甲基硅烷基。

步骤 2a 涉及将式 XVI 的 N-烷基内酰胺化合物共同具有的 P_2基团进行水解，得到式 XVII 的羟基内酰胺化合物。该水解通常于氟化物、优选氟化物盐例如四丁基氟化铵以及惰性有机溶剂、优选环醚例如四氢呋喃的存在下、在 0℃至 25℃的温度下进行 5 分钟至 6 小时。

步骤 2b 涉及将式 XVII 的化合物用烷基(如上文对 R_{12}所定义的那样)卤化物或磺酸酯进行 *O*-烷基化，得到式 XVI 的 *O*-烷基内酰胺化合物。该烷基化在强碱、优选碱金属氨化物例如双(三甲基硅烷基)氨基钠以及惰性有机溶剂、优选环醚例如四氢呋喃的存在下、在-100℃至 25℃的温度下进行 5 分钟至 6 小时。

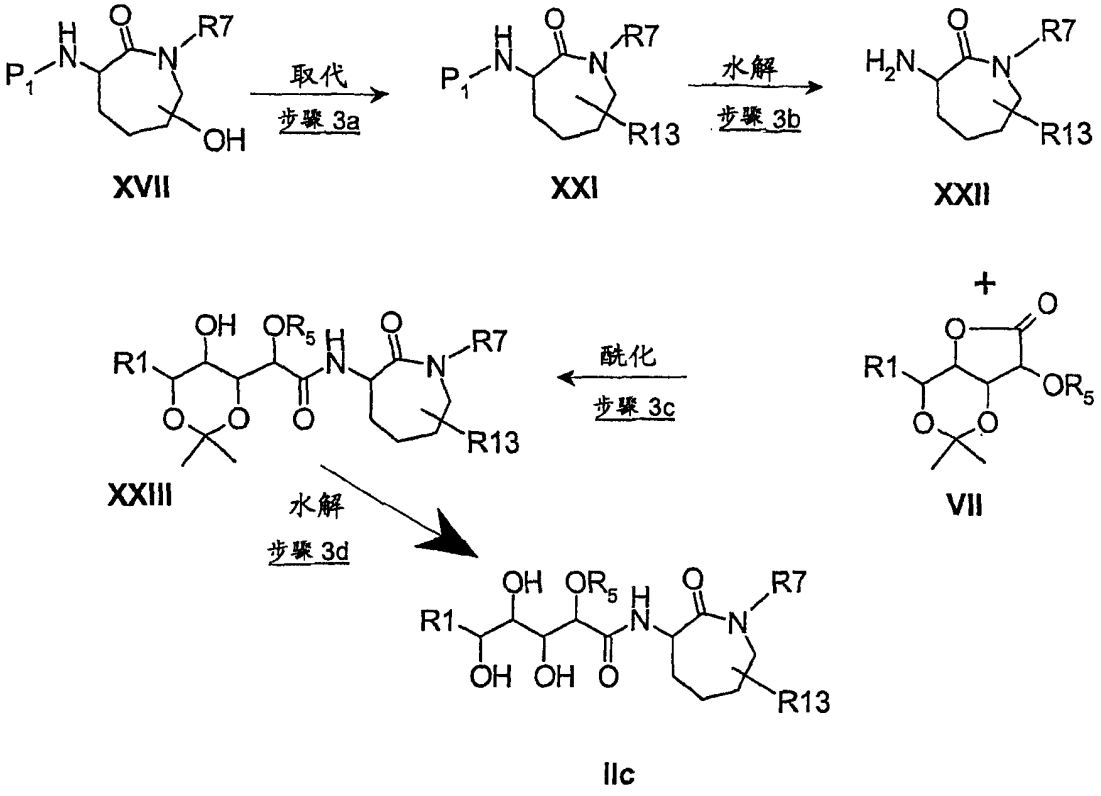
步骤 2c 涉及将式 XVIII 的 N-烷基内酰胺化合物上的 P_1基团进行水解。该水解通常于质子酸、优选有机酸例如三氟乙酸、氢或硅烷基卤化物、优

选硅烷基碘化物例如碘化三甲基硅烷以及惰性有机溶剂、优选氯代烷烃例如二氯甲烷的存在下、在-100℃至25℃的温度下进行1分钟至2小时。

步骤2d涉及将式XIX的氨基内酰胺用式VII的内酯化合物进行酰化，得到式XX的二酰胺化合物。该酰化于碱、优选烷基胺碱例如二异丙基乙基胺以及极性有机溶剂、优选质子性极性溶剂例如异丙醇的存在下、在略低于所用溶剂回流温度的温度下或在所用溶剂的回流温度下进行4至48小时。

步骤2e涉及将式XX的化合物的1,3-二噁烷基团进行水解，得到式I的取代的内酰胺化合物。该水解通常通过在0℃至25℃的温度下将该二酰胺溶解在由下述物质组成的溶剂混合物中达5分钟至2小时来进行：1)质子酸，优选有机酸，例如三氟乙酸，2)质子溶剂，优选水，和3)惰性有机溶剂，优选环醚，例如四氢呋喃。

式IIc的氨基内酰胺化合物可以按照如下描述制备：



XVII　XXI　XXII

XXIII　VII

IIc

其中R1、R_5、R7各自如上文所定义，R13为基于上文R_8的定义的适当的取代基，且P_1为含羰基的基团。

优选地，P_1为烷氧基羰基，例如叔丁氧基羰基。

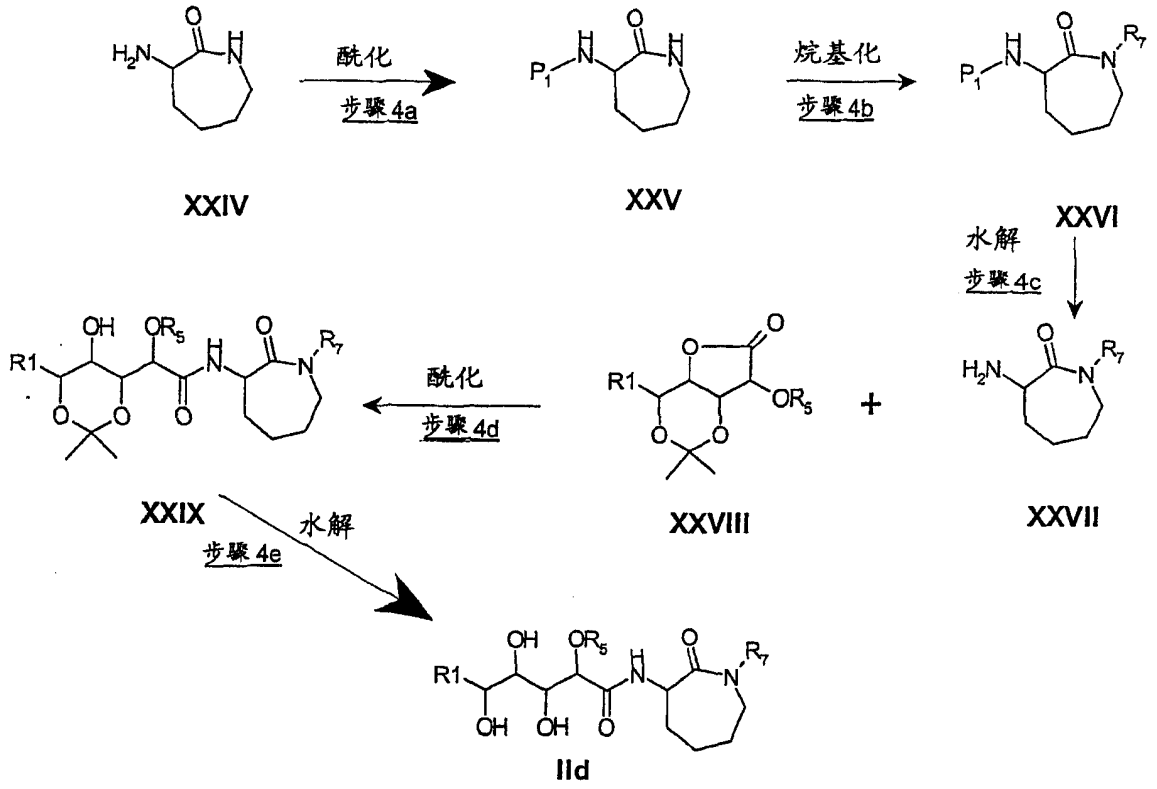
步骤 3a 涉及将式 XVII 的化合物的羟基替换为杂原子(如上文对 Y 所定义的那样)，优选伴有构型转化，最优选通过 Mitsunobu 型反应(参考文献)进行，其涉及三烷基或三芳基取代的膦、偶氮二甲酸二酯和亲核试剂源，例如二苯基磷酰基叠氮化物。或者，可以将羟基转化为适合置换的磺酸酯基团或卤素基团。

步骤 3b 涉及将式 XXI 的 N-烷基内酰胺化合物上的 P_1基团水解。该水解通常于质子酸、优选有机酸例如三氟乙酸、氢或硅烷基卤化物、优选硅烷基碘化物例如碘化三甲基硅烷以及惰性有机溶剂、优选氯代烷烃例如二氯甲烷的存在下、在-100℃至 25℃的温度下进行 1 分钟至 2 小时。

步骤 3c 涉及将式 XXII 的氨基内酰胺用式 VII 的内酯化合物进行酰化，得到式 XXIII 的二酰胺化合物。该酰化于碱、优选烷基胺碱例如二异丙基乙基胺以及极性有机溶剂、优选质子性极性溶剂例如异丙醇的存在下、在略低于所用溶剂回流温度的温度下或在所用溶剂的回流温度下进行 4 至 48 小时。

步骤 3d 涉及将式 XXIII 的化合物的 1,3-二噁烷基团水解，得到式 I 的取代的内酰胺化合物。该水解通常通过在 0℃至 25℃的温度下将该二酰胺溶解在由下述物质组成的溶剂混合物中达 5 分钟至 2 小时来进行：1)质子酸，优选有机酸，例如三氟乙酸，2)质子溶剂，优选水，和 3)惰性有机溶剂，优选环醚，例如四氢呋喃。

式 IId 的氨基内酰胺化合物可以按照如下描述制备：



其中 R1、R_5 和 R_7 各自如上文所定义，且 P_1 为含羰基的基团。优选地，P_1 为烷氧基羰基，例如叔丁氧基羰基。

步骤 4a 涉及将环赖氨酸 XXIV 进行 *N*-酰化，得到式 XXV 的 *N*-酰基环赖氨酸化合物。酰化剂通常为酰氯或酸酐。当 P_1 为叔丁氧基羰基时，酰化剂为二碳酸二叔丁酯。该反应于碱、优选烷基胺碱例如三乙胺以及极性有机溶剂、优选酰胺例如 *N*,*N*-二甲基甲酰胺的存在下、在 0℃至 40℃的温度下进行 1 至 24 小时。

步骤 4b 涉及将式 XXV 的 *N*-酰基环赖氨酸化合物用烷基(如上述对 R_7 所定义的那样)卤化物或磺酸酯进行 *N*-烷基化，得到式 XXVI 的 *N*-烷基内酰胺化合物。该烷基化于强碱、优选碱金属氨化物例如双(三甲基硅烷基)氨基钠以及惰性有机溶剂、优选环醚例如四氢呋喃的存在下、在-100℃至 25℃的温度下进行 5 分钟至 2 小时。

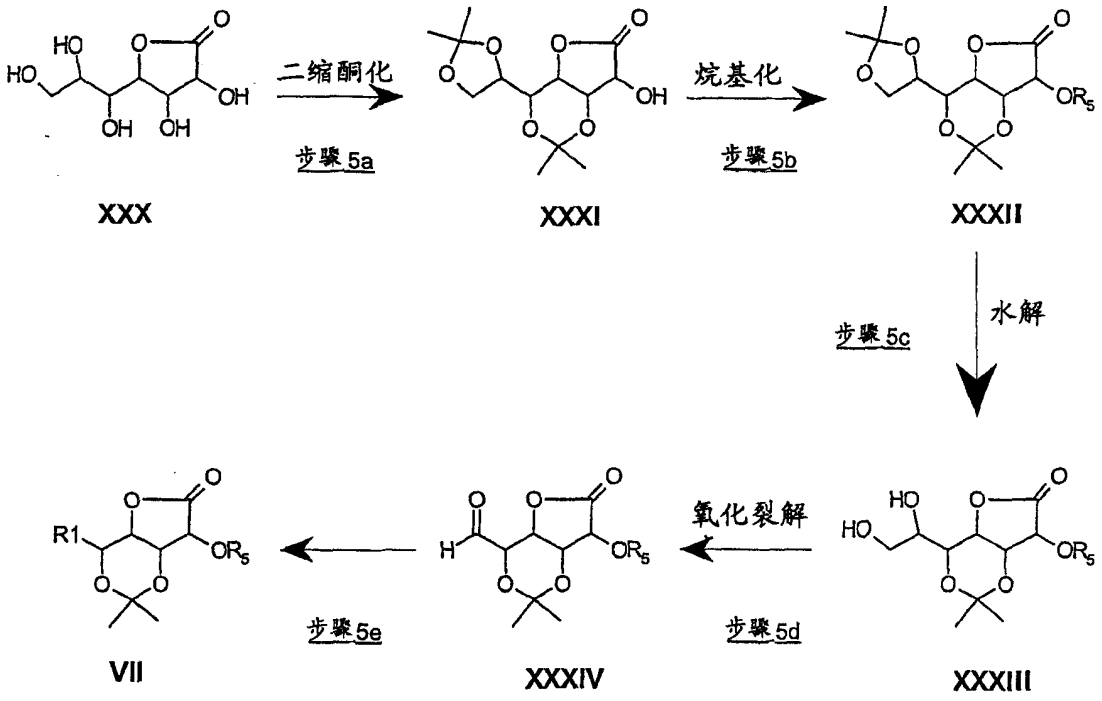
步骤 4c 涉及将式 XXVI 的 N-烷基内酰胺化合物上的 P_1 基团水解。该水解通常于质子酸、优选有机酸例如三氟乙酸、氢或硅烷基卤化物、优选硅烷基碘化物例如碘化三甲基硅烷以及惰性有机溶剂、优选氯代烷烃例如

二氯甲烷的存在下、在-100℃至25℃的温度下进行1分钟至2小时。

步骤4d涉及将式XVII的氨基内酰胺用式XXVII的内酯化合物进行酰化，得到式XXIX的二酰胺化合物。该酰化于碱、优选烷基胺碱例如二异丙基乙基胺以及极性有机溶剂、优选质子性极性溶剂例如异丙醇的存在下、在略低于所用溶剂回流温度的温度下或在所用溶剂的回流温度下进行4至48小时。

步骤4e涉及将式XXIX的化合物的1,3-二噁烷基团水解，得到式Id的取代的内酰胺化合物。该水解通常通过在0℃至25℃的温度下将该二酰胺溶解在由下述物质组成的溶剂混合物中达5分钟至2小时来进行：1)质子酸，优选有机酸，例如三氟乙酸，2)质子溶剂，优选水，和3)惰性有机溶剂，优选环醚，例如四氢呋喃。

式VII的内酯化合物可以按照如下描述制备：



其中R1和R_5如上文所定义。

关于各个步骤，步骤5a涉及将式XXX的多羟基化内酯用丙酮进行二缩酮化(diketalization)，得到双(丙酮化物)XXXI。该二缩酮化以丙酮为溶剂、使用催化剂例如碘、在0℃至回流温度的温度下进行2至48小时。

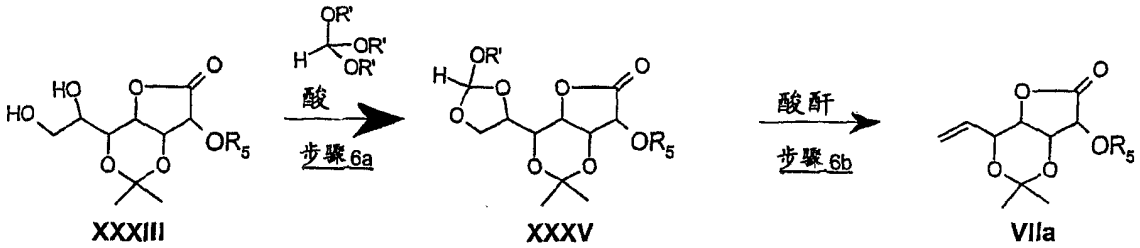
步骤 5b 涉及将双(丙酮化物) XXXI 用烷基化剂例如烷基(如上文对 R_5 所定义的那样)卤化物、磺酸酯或硫酸酯进行烷基化，得到醚 XXXII。该烷基化于水和碱、优选金属氧化物例如氧化银以及惰性有机溶剂、优选氯代烷烃例如二氯甲烷的存在下、在 0℃至回流温度的温度下进行 12 小时至 7 天。

步骤 5c 涉及将烷基醚 XXXII 进行水解，得到式 XXXIII 的二羟基化合物。该水解于水和质子酸、优选羧酸例如乙酸的存在下、在 5℃至 35℃的温度下进行 1 至 24 小时。

步骤 5d 涉及将二羟基化合物 XXXIII 进行氧化裂解，得到醛 XXXIV。该反应于氧化剂、优选高碘酸盐例如高碘酸钠的存在下、在质子溶剂、优选链烷醇例如甲醇中、在 0℃至 25℃的温度下进行 10 分钟至 4 小时。

步骤 5e 涉及将醛 XXXIV 进行烯烃化，得到式 VII 的内酯化合物。该烯烃化于有机金属化合物、优选有机铬化合物例如由氯化铬(II)和二碘代烷烃(定义为 R_1CHI_2，其中 R_1 如上文所定义)生成的过渡物质的存在下、于由下述物质组成的溶剂混合物存在下、在-80℃至 25℃的温度下进行 5 分钟至 4 小时：1)极性有机溶剂，优选酰胺，例如 *N*,*N*-二甲基甲酰胺，和 2)惰性有机溶剂，优选环醚，例如四氢呋喃。

或者，式 VIIa 的内酯化合物可以按照如下描述制备：



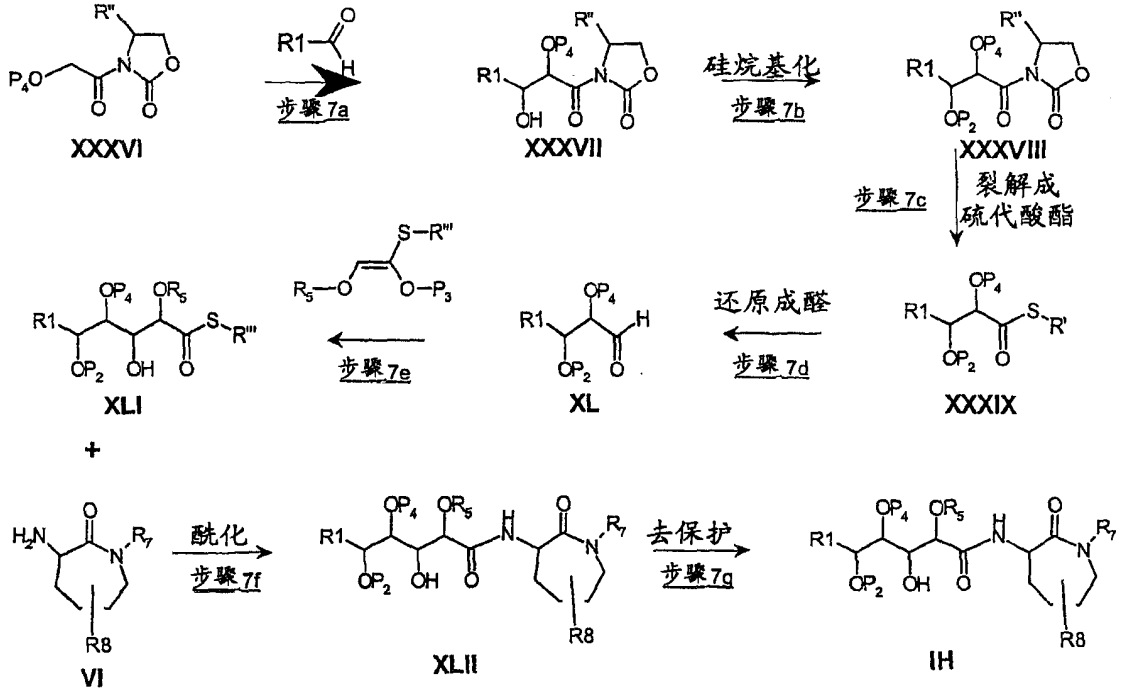
XXXIII XXXV VIIa

其中 R_5 如上文所定义且 R'为 $C_{(1-6)}$烷基。

步骤 6a 涉及通过酸催化的酯交换用烷基原酸酯、优选原甲酸三乙酯和对甲苯磺酸将 XXXIII 转化为原酸酯 XXXV。该反应可以用过量的烷基原酸酯作为溶剂进行，或者也可以使用惰性有机溶剂，反应在 20℃至 80℃的温度下进行，反应时间为 1 至 24 小时。

步骤 6b 涉及消除原酸酯 XXXV，得到烯烃 VIIa。该反应在有机酸酸酐、优选乙酸酐中、在 20℃至 100℃的温度下进行 1 至 24 小时。

或者，式 I 的内酰胺可以按照如下描述制备：



其中 R1、R_5、R_7、R_9和 X 各自如上文所定义，R"为 $C_{(3-9)}$支链烷基或苯基取代的 $C_{(1-3)}$烷基，优选苄基，且 R"'为 $C_{(1-6)}$烷基，优选乙基。P_2和 P_3为醇保护基，分别优选硅烷基例如叔丁基二甲基硅烷基和三甲基硅烷基。P_4为醇保护基，优选苄基或 2-萘基甲基醚。

步骤 7a 涉及将氧亚酰胺(oxyimide) XXXVI 与醛进行 Evans 型羟醛缩合，得到 XXXVII。该反应于路易斯酸、优选二乙基硼三氟甲磺酸盐(diethylborontriflate)和有机碱、优选二异丙基乙基胺的存在下、在惰性有机溶剂例如 CH_2Cl_2 中、在-100℃至 0℃的温度下进行 1-24 小时。

步骤 7b 涉及将化合物 XXXVII 进行 *O*-硅烷基化，得到式 XXXVIII 的硅烷基醚化合物。硅烷化剂通常为硅烷基氯化物或三氟甲磺酸硅烷基酯。

当 P_2为叔丁基二甲基硅烷基时，硅烷化剂为氯化叔丁基二甲基硅烷。该反应于碱、优选温和的碱例如咪唑以及极性有机溶剂、优选酰胺例如 *N,N*-二甲基甲酰胺的存在下、在 0℃至 40℃的温度下进行 1 至 24 小时。

步骤 7c 涉及通过与硫醚的碱金属盐、优选 LiSEt 在惰性溶剂、优选

THF 中于-100℃至 0℃的温度下反应 1-24 小时由 XXXVIII 形成硫代酸酯 XXXIX。

步骤 7d 涉及通过用金属氢化物、优选二异丁基氢化铝在惰性溶剂、优选 CH_2Cl_2 中于-100℃至 0℃的温度下还原 10 分钟至 1 小时而将硫代酸酯 XXXIX 转化为醛 XL。

步骤 7e 涉及醛 XL 与硫代乙烯基醚(thiovinylether)的 Gennari 型偶联，得到硫代酸酯 XLI。该反应于路易斯酸、优选 $SnCl_4$ 存在下、在惰性溶剂、优选 CH_2Cl_2 和庚烷的混合物中、在-100℃至 0℃的温度下进行 1-24 小时。

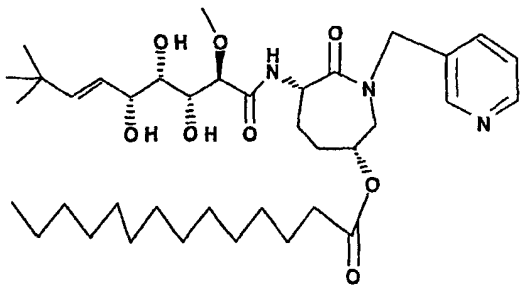
步骤 7f 涉及将硫代酸酯 XLI 用胺 VI 进行酰化，得到二酰胺 XLII。该反应在惰性溶剂、优选二噁烷中、于室温至 100℃的温度下进行 1-48 小时。

步骤 7g 涉及将二酰胺 XLII 去保护，得到化合物 I。所采用的方法取决于所用的 P_2 和 P_5 基团，优选当 P_2 为叔丁基二甲基硅烷基且 P_4 为 2-萘基甲基醚时，采用一个两步的方法，在湿 CH_3OH 和 CH_2Cl_2 的混合物中使用 DDQ 处理，然后在 THF 中用四丁基氟化铵处理，得到化合物 I。

以下的具体实施例目的在于对本发明进一步进行举例说明，但是不限制本发明。

实施例

实施例 1：十四烷酸(3R,6S)-7-氧代-1-吡啶-3-基甲基-6-((2R,3R,4S,5R)-(E)-3,4,5-三羟基-2-甲氧基-8,8-二甲基-壬-6-烯酰基氨基)-氮杂环庚烷-3-基酯



a) 3,5:6,7-双-*O*-(1-甲基亚乙基)-α-D-葡庚糖酸 γ-内酯的制备

将 α-D-葡庚糖酸 γ-内酯(500 g, 2.4 mol)加入到在 5 加仑塑料桶中的 9 L

丙酮中。将混合物进行机械搅拌，直至大部分固体溶解(15-20 分钟)。历经 5-10 分钟将碘(60g, 0.236 mol)分批加入该内酯溶液中。将得到的混合物搅拌过夜。将 $Na_2S_2O_3$ 饱和溶液(1.3 L)加入到碘溶液中以淬灭反应。将得到的溶液在真空下浓缩至最初体积的一半，加入盐水溶液(5 L)。将得到的混合物用 3 × 1.2 L EtOAc 萃取。合并所有的有机层并蒸发至干。将固体用醚和己烷(3:7)的混合物形成浆液并过滤。用 Et_2O (50 mL)洗涤滤饼并将其风干，得到 599 g 所需的化合物，为白色粉末(86.5%): ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 4.62 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.35 (m, 2H), 4.07 (m, 1H), 3.93 (m, 1H), 3.82 (dd, 1H), 3.08 (d, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.35 (s, 3H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 174.4, 109.4, 98.6, 72.8, 71.4, 69.3, 68.4, 67.8, 66.7, 28.6, 26.7, 24.6, 19.3。

b) 2-*O*-甲基-3,5:6,7-双-*O*-(1-甲基亚乙基)-α-D-葡庚糖酸 γ-内酯的制备

将 3,5:6,7-双-*O*-(1-甲基亚乙基)-α-D-葡庚糖酸 γ-内酯(719 g, 2.49 mol)加入到在 5 加仑塑料桶中的 4.5 L CH_2Cl_2 中。将混合物在氮气氛下进行搅拌。加入碘甲烷(2500 g, 17.6 mol)，随后立刻加入氧化银(I)(1750 g, 7.58 mol)。向反应混合物中加入水(30 mL)。使用冰浴将反应温度保持在 15-30℃。在避光的条件下将反应搅拌 18 小时。在用 1.5 L CH_2Cl_2 稀释反应混合物后，过滤固体，用另外的 2.2 L CH_2Cl_2 洗涤。弃去不需要的固体，将滤液蒸发至干。将残余物在 Et_2O (1.5 L)中形成浆液，过滤并干燥，得到 618 g 产物(82%): ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 4.75 (m, 1H), 4.33 (m, 1H), 4.29 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.96 (dd, 1H), 3.83 (dd, 1H), 3.65 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.42 (s, 6H), 1.35 (s, 3H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 172.5, 109.6, 98.5, 79.0, 73.1, 69.5, 68.6, 67.5, 66.9, 59.1, 28.9, 26.9, 24.9, 19.4。

c) 2-*O*-甲基-3,5-*O*-(1-甲基亚乙基)-α-D-葡庚糖酸 γ-内酯的制备

历经 30 分钟将 2-*O*-甲基-3,5:6,7-双-*O*-(1-甲基亚乙基)-α-D-葡庚糖酸 γ-内酯(618 g, 2.05 mol)溶解在 8 L 乙酸和水(1:1)的混合物中。将该溶液在环境温度下搅拌过夜。将溶液在真空下蒸发至干。将固体在 3-5 L 热丙酮中形成浆液并过滤。在烘箱中于 20-30℃干燥后，得到 363 g 所需的化合物

(67.6%)。^{1}H NMR($CDCL_3$): δ 4.92 (d, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.47 (d, 1H), 4.42 (t, 1H), 4.39 (m, 1H), 3.95 (dd, 1H), 3.75 (m, 2H), 3.4 (s, 3H), 2.5 (m, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.22 (s, 3H)。

d) 2,4-*O*-(1-甲基亚乙基)-5-*O*-甲基-L-葡糖醛酸γ-内酯的制备

将 2-*O*-甲基-3,5-*O*-(1-甲基亚乙基)-α-D-葡庚糖酸 γ-内酯(200 g, 0.76 mol)溶解在甲醇和水 1:1 混合物(3.6 L)中。将搅拌的混合物在冰水浴中冷却至 8℃。分批加入固体 $NaIO_4$ (213 g, 0.98 mol)。通过薄层色谱法(TLC)(硅胶, 在 CH_2Cl_2 中的 5%甲醇, 15% EtOAc)显示在 40 分钟内反应完全。向反应混合物中加入固体 NaCl 以使甲醇溶液饱和。过滤固体并用 2 L CH_2Cl_2 洗涤。将滤液用 7 × 500 mL CH_2Cl_2 萃取。将合并的有机层用 Na_2SO_4 干燥，过滤并浓缩至糖浆状，加入己烷后形成沉淀。过滤固体并用 Et_2O 洗涤。将部分粗产物(50 g)溶解在 3 L $CHCl_3$ 中，加热至回流。在大气压下旋转蒸发 2.1 L $CHCl_3$ (通过与 $CHCl_3$ 共蒸发从该体系中除去甲醇)后，将残余物蒸发至干。真空干燥过夜后，得到 44 g 所需的产物，为固体。^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 9.60 (s, 1H), 4.78 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.15 (dd, 1H), 3.65 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.55 (s, 3H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 198.8, 171.9, 99.0, 78.4, 74.4, 72.9, 68.4, 67.4, 59.2, 28.7, 19.0。

e) (6*E*)-6,7,8,9-四脱氧-8,8-二甲基-2-*O*-甲基-3,5-*O*-(1-甲基亚乙基)-gulo-壬-6-烯酸内酯的制备

向 2 L 的圆底烧瓶中加入 $CrCl_2$ (50 g, 41 mmol)、无水 THF (750 mL)和 DMF (32 mL)。将该混合物在氮气氛下搅拌 1 小时。向反应混合物中缓慢加入 2,4-*O*-(1-甲基亚乙基)-5-*O*-甲基-L-葡糖醛酸γ-内酯(12 g, 50 mmol)、1,1-二碘-2,2-二甲基丙烷(15 mL)和 500 mL 无水 THF。加入之后，将反应混合物在环境温度下搅拌 1.5 小时。用饱和 NH_4Cl 水溶液将反应淬灭。将残余物用 EtOAc/水进行分配并进行色谱处理(5% EtOAc - CH_2Cl_2)，得到 9g (63%)所需的化合物，为白色结晶性固体: ^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ 5.82 (d, 1H), 5.58 (q, 1H), 4.71 (m, 1H), 4.46 (m, 1H), 4.10 (dd, 1H), 4.0 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.07 (s, 9H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ

172.5, 147.0, 120.2, 98.7, 79.1, 71.9, 70.3, 67.6, 59.2, 33.2, 29.3, 19.3。

f) (3*S*, 6*R*)-3-(叔丁氧基羰基)氨基六氢-6-羟基-2*H*-氮杂䓬-2-酮的制备

在 1 L 的烧瓶中，在搅拌下将(5*R*)-5-羟基-L-赖氨酸(10 g, 0.040 mol)、1-羟基苯并三唑水合物(8.2 g, 0.060 mol)和 1-[3-(二甲氨基)丙基]-3-乙基碳二亚胺-HCl (11.6 g, 0.060 mol)加入到 500 mL DMF 中。0.5 小时后，加入三乙胺(16.8 mL, 0.120 mol)。将反应在室温下搅拌 48 小时。加入二碳酸二叔丁酯(17.6 g, 0.080 mol)和三乙胺(16.8 mL, 0.120 mol)。继续搅拌 16 小时。过滤反应混合物以除去三乙胺-HCl，通过在高真空下旋转蒸发除去溶剂，得到稠的油状物。将该油状物溶解在 150 mL CH_2Cl_2 中，施加到硅胶柱(150 g, 40 × 250 mm)上。用在 CH_2Cl_2 中的 3%的甲醇洗脱该柱，得到粗产物，为固体。将粗品固体溶解在 120 mL 热 CH_2Cl_2 中并冷却至-20℃达 1 小时。过滤得到的固体，用 50 mL CH_2Cl_2 洗涤。将合并的滤液蒸发至干。向该残余物中加入 CH_2Cl_2 (40 mL)，将得到的浆液在室温下搅拌 0.5 小时。过滤浆液并将固体用 25 mL CH_2Cl_2 洗涤。合并固体，得到 5.57 g (3*S*, 6*R*)-3-(叔丁氧基羰基)氨基六氢-6-羟基-2*H*-氮杂䓬-2-酮。300 MHz ^{1}H NMR (DMSO) δ 7.42 (1H, t, J = 5.1 Hz), 6.38 (1H, d, J = 6.6 Hz), 4.60 (1H, d, J = 4.2 Hz), 4.07 (1H, m), 3.74 (1H, m), 3.32 (1H, m), 3.03 (1H, m), 1.8-1.5 (4H, m), 1.39 (9H, s)。

g) (3*S*,6*R*)-3-(叔丁氧基羰基)氨基六氢-6-叔丁基-二甲基硅烷基氧基-2*H*-氮杂䓬-2-酮的制备

向搅拌的(3*S*,6*R*)-3-(叔丁氧基羰基)氨基六氢-6-羟基-2*H*-氮杂䓬-2-酮(25 g, 102 mmol)在 DMF (60 mL)中的溶液中加入氯化叔丁基二甲基硅烷(23.16 g, 153 mmol)和咪唑(10.45 g, 153 mmol)。将反应在室温下搅拌 18 小时，用 1 L 水稀释，并用乙酸乙酯和己烷 1:1 混合物(2 × 200 mL)萃取。合并所有的有机层，用盐水洗涤，用 $NaSO_4$ 干燥并在真空下浓缩。通过用乙酸乙酯/己烷结晶纯化残余物，得到 28.5 g (78%) (3*S*, 6*R*)-3-(叔丁氧基羰基)氨基六氢-6-叔丁基二甲基硅烷基氧基-2*H*-氮杂䓬-2-酮，为白色固体，熔点：65-66℃；^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 5.86 (d, J=6 Hz, 1H), 5.58 (t, J=6 Hz, 1H), 4.18

(m, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.35 (dd, J=6 Hz 和 16 Hz, 1H), 3.07 (m, 1H), 1.80 (m, 4H), 1.40 (s, 9H), 0.83 (s, 9H), 0.004 (s, 6H)。

h) [(3S,6R)-6-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-2-氧代-1-吡啶-3-基甲基-氮杂环庚烷-3-基]-氨基甲酸叔丁酯的制备

向在-78℃的搅拌的[(3S,6R)-6-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-2-氧代-氮杂环庚烷-3-基]-氨基甲酸叔丁酯(4.0 g, 11.1 mmol)在 THF (30 mL)中的溶液中缓慢加入 $KN(Si(CH_3)_3)_2$ (45.0 mL 1M THF, 45.0 mmol)。将混合物在室温下搅拌20分钟,冷却至-78℃,分批加入3-氯甲基-吡啶盐酸盐(2.75 g, 16.7 mmol)。将反应升温至室温并搅拌16小时，加入 H_2O (20 mL)，将混合物用 H_2O/乙醚进行分配，分离有机层，用 Na_2SO_4 干燥并蒸发，得到白色固体，5.0g (定量) [(3S,6R)-6-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-2-氧代-1-吡啶-3-基甲基-氮杂环庚烷-3-基]-氨基甲酸叔丁酯。MS (ESI) 899.3 $(2M+H)^+$。

i) (3S,6R)-3-氨基-6-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-1-吡啶-3-基甲基-氮杂环庚烷-2-酮的制备

向在-78℃的搅拌的[(3S,6R)-6-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-2-氧代-1-吡啶-3-基甲基-氮杂环庚烷-3-基]-氨基甲酸叔丁酯(5.0 g, 11.1 mmol)在 CH_2Cl_2 (50 mL)中的溶液中加入纯的碘化三甲基硅烷(2.8 g, 14.0 mmol)。30分钟后，使反应溶液升温至0℃并搅拌15分钟。将反应用 CH_3OH (25 mL)和 NH_4HCO_3 (10 mL, 饱和水溶液)溶液淬灭，在 H_2O/CH_2Cl_2 中分配。将 CH_2Cl_2 部分用 Na_2SO_4 干燥并蒸发至胶状物，在硅胶上进行色谱处理(95% CH_2Cl_2 / 5% CH_3OH)，得到 3.6 g (92.6%) (3S,6R)-3-氨基-6-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-1-吡啶-3-基甲基-氮杂环庚烷-2-酮，为白色固体。MS (ESI) 350.2 $(M+H)^+$。

j) (R)-N-[(3S,6R)-6-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-2-氧代-1-吡啶-3-基甲基-氮杂环庚烷-3-基]-2-[(4R,5R,6R)-6-((E)-3,3-二甲基-丁-1-烯基)-5-羟基-2,2-二甲基-[1,3]二噁烷-4-基]-2-甲氧基-乙酰胺的制备

将(3S,6R)-3-氨基-6-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-1-吡啶-3-基甲基-氮杂环庚烷-2-酮(1.84 g, 5.3 mmol)、(4R,4aR)-4-((E)-3,3-二甲基-丁-1-烯基)-7-

甲氧基-2,2-二甲基-四氢-呋喃并[3,2-d][1,3]二噁烯-6-酮(1.0 g, 3.5 mmol)和二异丙基乙基胺(1.37 g, 11.0 mmol)在异丙醇(10 mL)中的溶液回流 16 小时。蒸发溶液，在硅胶上进行色谱处理(95% CH_2Cl_2 / 5% CH_3OH)，得到 1.27 g (57.0%) (R)-N-[(3S,6R)-6-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-2-氧代-1-吡啶-3-基甲基-氮杂环庚烷-3-基]-2-[(4R,5R,6R)-6-((E)-3,3-二甲基-丁-1-烯基)-5-羟基-2,2-二甲基-[1,3]二噁烷-4-基]-2-甲氧基-乙酰胺，为白色固体。MS (ESI) 634.3 $(M+H)^+$。

k) (R)-2-[(4R,5R,6R)-6-((E)-3,3-二甲基-丁-1-烯基)-5-羟基-2,2-二甲基-[1,3]二噁烷-4-基]-N-((3S,6R)-6-羟基-2-氧代-1-吡啶-3-基甲基-氮杂环庚烷-3-基)-2-甲氧基-乙酰胺的制备

向在室温下的搅拌的(R)-N-[(3S,6R)-6-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-2-氧代-1-吡啶-3-基甲基-氮杂环庚烷-3-基]-2-[(4R,5R,6R)-6-((E)-3,3-二甲基-丁-1-烯基)-5-羟基-2,2-二甲基-[1,3]二噁烷-4-基]-2-甲氧基-乙酰胺(1.2 g, 1.9 mmol)的溶液中加入四丁基氟化铵(5.68 mL, 1 M THF, 5.68 mmol)。2 小时后，蒸发溶液并在硅胶上进行色谱处理(95% CH_2Cl_2 / 5% CH_3OH)，得到 0.74 g (75.2%) (R)-2-[(4R,5R,6R)-6-((E)-3,3-二甲基-丁-1-烯基)-5-羟基-2,2-二甲基-[1,3]二噁烷-4-基]-N-((3S,6R)-6-羟基-2-氧代-1-吡啶-3-基甲基-氮杂环庚烷-3-基)-2-甲氧基-乙酰胺，为白色固体。^1H NMR 300MHz δ 8.52 (m, 2H), 7.69 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 5.77 (d, 1H), 5.54 (dd, 1H), 4.69 (m, 2H), 4.29 (m, 2H), 4.10 (m, 2H), 3.92 (d, 1H), 3.54 (m, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.33 (m, 2H), 2.15 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.67 (m, 3H), 1.46 (m, 4H), 1.04 (s, 9H), 1.00 (t, 2H); MS (ESI) 520.2 $(M+H)^+$。

l) 十四烷酸(3R,6S)-6-{(R)-2-[(4R,5R,6R)-6-((E)-3,3-二甲基-丁-1-烯基)-5-羟基-2,2-二甲基-[1,3]二噁烷-4-基]-2-甲氧基-乙酰基氨基}-7-氧代-1-吡啶-3-基甲基-氮杂环庚烷-3-基酯的制备

在室温下，向搅拌的十四烷酸(0.39 g 1.7 mmol)和 4-二甲氨基吡啶(0.21 g, 1.7 mmol)在 CH_2Cl_2 (15 mL)中的溶液中加入 1-乙基-3-[3-(二甲氨基)丙基]-碳二亚胺盐酸盐(0.34 g, 1.7 mmol)。30 分钟后，加入

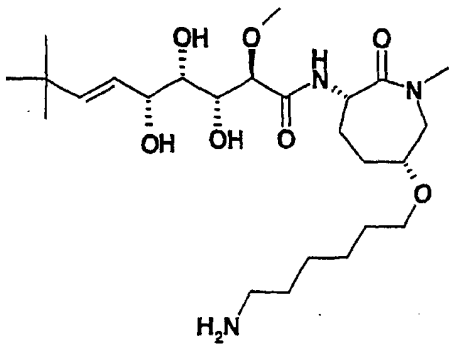
(R)-2-[(4R,5R,6R)-6-((E)-3,3-二甲基-丁-1-烯基)-5-羟基-2,2-二甲基-[1,3]二噁烷-4-基]-N-((3S,6R)-6-羟基-2-氧代-1-吡啶-3-基甲基-氮杂环庚烷-3-基)-2-甲氧基-乙酰胺(0.74 g, 1.4 mmol)并搅拌 16 小时。浓缩反应，在硅胶上进行色谱处理(98% CH_2Cl_2 / 2% CH_3OH)，得到 0.3 g (28.8%)十四烷酸(3R,6S)-6-{(R)-2-[(4R,5R,6R)-6-((E)-3,3-二甲基-丁-1-烯基)-5-羟基-2,2-二甲基-[1,3]二噁烷-4-基]-2-甲氧基-乙酰基氨基}-7-氧代-1-吡啶-3-基甲基-氮杂环庚烷-3-基酯，为白色固体。^{1}H NMR 300MHz δ 8.54 (s, 2H), 7.88 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.29 (m, 1H), 5.77 (d, 1H), 5.54 (dd, 1H), 5.06 (d, 1H), 4.75 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.29 (m, 2H), 4.08 (d, 1H), 3.90 (d, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.50 (m, 1H), 3.25 (d, 1H), 2.27 (t, 2H), 2.15 (m, 2H), 2.00 (m, 1H), 1.60 (m, 3H), 1.46 (d, 2H), 1.25 (m, 24H), 1.04 (s, 9H), 0.88 (t, 3H); MS (ESI) 730.3 $(M+H)^+$。

m) 标题化合物十四烷酸(3R,6S)-7-氧代-1-吡啶-3-基甲基-6-((2R,3R,4S,5R)-(E)-3,4,5-三羟基-2-甲氧基-8,8-二甲基-壬-6-烯酰基氨基)-氮杂环庚烷-3-基酯的制备

向在 0℃下的 TFA/THF/H_2O(3/3/2)(30 mL)的溶液中加入十四烷酸(3R,6S)-6-{(R)-2-[(4R,5R,6R)-6-((E)-3,3-二甲基-丁-1-烯基)-5-羟基-2,2-二甲基-[1,3]二噁烷-4-基]-2-甲氧基-乙酰基氨基}-7-氧代-1-吡啶-3-基甲基-氮杂环庚烷-3-基酯(0.3 g, 0.42 mmol)。30 分钟后，在高真空下蒸发反应，加入甲苯(20 mL)并在高真空下蒸发以除去残余的 TFA。在 0℃下，将残余物溶解在 CH_2Cl_2 中，通过滴加 NH_4OH 对其进行中和。浓缩溶液，在硅胶上进行色谱处理(98% CH_2Cl_2 / 2% CH_3OH)，得到 0.2 g (70.7%)十四烷酸(3R,6S)-7-氧代-1-吡啶-3-基甲基-6-((2R,3R,4S,5R)-(E)-3,4,5-三羟基-2-甲氧基-8,8-二甲基-壬-6-烯酰基氨基)-氮杂环庚烷-3-基酯，为白色固体。^{1}H NMR 300MHz δ 8.62 (s, 2H), 8.17 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.33 (m, 1H), 5.83 (d, 1H), 5.42 (dd, 1H), 4.69 (m, 1H), 4.54 (m, 1H), 4.33 (d, 1H), 4.32 (t, 1H), 3.83 (dd, 2H), 3.67 (d, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.17 (m, 1H), 2.94 (d, 1H), 2.29 (t, 2H), 2.13 (m, 2H), 2.00 (m, 1H), 1.60 (m, 3H), 1.29 (m, 24H), 1.04 (s, 9H), 0.89 (t,

3H); MS (ESI) 690.3 $(M+H)^+$。

实施例 2: (E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-三羟基-2-甲氧基-8,8-二甲基-壬-6-烯酸[(3S,6R)-6-(6-氨基-己基氧基)-1-甲基-2-氧代-氮杂环庚烷-3-基]-酰胺



a) [(3S,6R)-6-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-1-甲基-2-氧代-氮杂环庚烷-3-基]-氨基甲酸叔丁酯的制备

按照实施例 1(f)-1(h)的方法进行制备，不同的是用 CH_3-I 代替 2-氯甲基-吡啶和在步骤 1(h)中使用 1 当量的 $KN(Si(CH_3)_3)_2$，得到产物，为油状物。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.05 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.87 (s, 9H), 1.44 (s, 9H), 1.8 (m, 4H), 3.06 (s, 3H), 3.2 (dd, 1H), 3.7 (d, 1H), 4.0 (m, 1H). 4.28 (dd, 1H), 6.0 (d, 1H)。

b) ((3S,6R)-6-羟基-1-甲基-2-氧代-氮杂环庚烷-3-基)-氨基甲酸叔丁酯的制备

在室温下，向[(3S,6R)-6-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-1-甲基-2-氧代-氮杂环庚烷-3-基]-氨基甲酸叔丁酯(0.85 g, 2.27 mmol)在 THF(40 mL)中的溶液中加入四丁基氟化铵(3 mL 1M THF, 3 mmol)。将反应溶液搅拌 4 小时，然后加入 H_2O (40 mL)，在真空下浓缩溶液至其体积的½，用 CH_2Cl_2 (40 mL)萃取 3 次。将合并的 CH_2Cl_2 萃取液吸收到硅胶上并进行色谱处理(5% CH_3OH/ CH_2Cl_2)，得到 0.568 g (72%) ((3S,6R)-6-羟基-1-甲基-2-氧代-氮杂环庚烷-3-基)-氨基甲酸叔丁酯，为白色固体。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.44 (s, 9H), 1.7-2.05 (m, 4H), 3.1 (s, 3H), 3.37 (dd, 1H), 3.73 (d, 1H), 4.07 (m, 1H), 4.31 (m, 1H), 6.0 (d, 1H)。

c) [(3S,6R)-6-(6-叠氮基-己基氧基)-1-甲基-2-氧代-氮杂环庚烷-3-基]-氨基甲酸叔丁酯的制备

向冷却至-78℃的搅拌的((3S,6R)-6-羟基-1-甲基-2-氧代-氮杂环庚烷-3-基)-氨基甲酸叔丁酯(0.70 g, 2.6 mmol)在 THF (5 mL)中的溶液中加入 $NaN(Si(CH_3)_3)_2$ (2.8 mL 1M THF, 2.8 mmol)。10 分钟后，加入纯的三氟-甲磺酸 6-叠氮基-己基酯(0.76 g, 3.1 mmol)，在-78℃下搅拌 10 分钟，然后升温，在室温下搅拌 1 小时。加入 $NaHCO_3$ (5 mL 1M H_2O)，将溶液用 H_2O/EtOAc 进行分配，将 EtOAc 萃取液用 Na_2SO_4 干燥并蒸发，得到油状物。将该油状物吸收到硅胶上并进行色谱处理(20% EtOAc/ CH_2Cl_2)，得到 0.32 g (32%) [(3S,6R)-6-(6-叠氮基-己基氧基)-1-甲基-2-氧代-氮杂环庚烷-3-基]-氨基甲酸叔丁酯，为油状物。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.34 (s, 9H), 1.24-2.1 (m, 12H), 2.95 (s, 3H), 3.1-3.35 (m, 6H), 3.44 (m, 1H), 3.55 (d, 1H), 4.2 (m, 1H)。

d) (3S,6R)-3-氨基-6-(6-叠氮基-己基氧基)-1-甲基-氮杂环庚烷-2-酮的制备

在室温下，向搅拌的[(3S,6R)-6-(6-叠氮基-己基氧基)-1-甲基-2-氧代-氮杂环庚烷-3-基]-氨基甲酸叔丁酯(0.32 g, 0.83 mmol)在 CH_2Cl_2 (4 mL)中的溶液中加入 TFA (1 mL)。1 小时后，将反应在真空下蒸发，加入甲苯(20 mL)，在真空下蒸发以除去残余的 TFA。将残余物溶解在用 NH_3 饱和的 CH_2Cl_2 (20 mL)中，吸收到硅胶上并进行色谱处理(50% EtOAc/CH_2Cl_2/NH_3 然后 10% CH_3OH/CH_2Cl_2/NH_3)，得到 0.207 g (88%) (3S,6R)-3-氨基-6-(6-叠氮基-己基氧基)-1-甲基-氮杂环庚烷-2-酮，为油状物。MS (ESI) 284.2 $(M+H)^+$。

d) (R)-N-[(3S,6R)-6-(6-叠氮基-己基氧基)-1-甲基-2-氧代-氮杂环庚烷-3-基]-2-[(4R,5R,6R)-6-((E)-3,3-二甲基-丁-1-烯基)-5-羟基-2,2-二甲基-[1,3]二噁烷-4-基]-2-甲氧基-乙酰胺的制备

向(3S,6R)-3-氨基-6-(6-叠氮基-己基氧基)-1-甲基-氮杂环庚烷-2-酮(0.207 g, 0.73 mmol)在异丙醇(1 mL)中的溶液中加入(4R,4aR)-4-((E)-3,3-二甲基-丁-1-烯基)-7-甲氧基-2,2-二甲基-四氢-呋喃并[3,2-d][1,3]二噁烯-6-

酮(0.3 g, 1 mmol)并加热至回流达 18 小时。在真空下蒸发溶液，吸收到硅胶上并进行色谱处理(CH_2Cl_2 至 EtOAc 梯度)，得到 0.245 g (59%) (R)-N-[(3S,6R)-6-(6-叠氮基-己基氧基)-1-甲基-2-氧代-氮杂环庚烷-3-基]-2-[(4R,5R,6R)-6-((E)-3,3-二甲基-丁-1-烯基)-5-羟基-2,2-二甲基-[1,3]二噁烷-4-基]-2-甲氧基-乙酰胺，为固体。(ESI) 568.1 $(M+H)^+$。

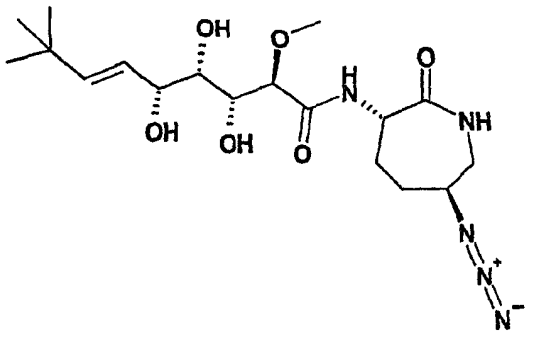
f) (E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-三羟基-2-甲氧基-8,8-二甲基-壬-6-烯酸[(3S,6R)-6-(6-叠氮基-己基氧基)-1-甲基-2-氧代-氮杂环庚烷-3-基]-酰胺的制备

按照实施例 1m)的方法进行制备，不同的是用(R)-N-[(3S,6R)-6-(6-叠氮基-己基氧基)-1-甲基-2-氧代-氮杂环庚烷-3-基]-2-[(4R,5R,6R)-6-((E)-3,3-二甲基-丁-1-烯基)-5-羟基-2,2-二甲基-[1,3]二噁烷-4-基]-2-甲氧基-乙酰胺代替十四烷酸(3R,6S)-6-{(R)-2-[(4R,5R,6R)-6-((E)-3,3-二甲基-丁-1-烯基)-5-羟基-2,2-二甲基-[1,3]二噁烷-4-基]-2-甲氧基-乙酰基氨基}-7-氧代-1-吡啶-3-基甲基-氮杂环庚烷-3-基酯。MS (ESI) 528.0 $(M+H)^+$。

g) 标题化合物(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-三羟基-2-甲氧基-8,8-二甲基-壬-6-烯酸[(3S,6R)-6-(6-氨基-己基氧基)-1-甲基-2-氧代-氮杂环庚烷-3-基]-酰胺的制备

向搅拌的(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-三羟基-2-甲氧基-8,8-二甲基-壬-6-烯酸[(3S,6R)-6-(6-叠氮基-己基氧基)-1-甲基-2-氧代-氮杂环庚烷-3-基]-酰胺(0.13 g, 0.25 mmol)在 THF (2 mL)中的溶液中加入 H_2O 和三苯基膦(0.120 g, 0.5 mmol)。8 小时后，在真空下蒸发反应溶液，得到半固体残余物，将其溶解在 CH_2Cl_2 (10 mL)中，吸收到硅胶上并进行色谱处理(CH_2Cl_2/NH_3 至 25% $CH_3OH/CH_2Cl_2/NH_3$ 梯度)，得到 0.106 g (85%) (E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-三羟基-2-甲氧基-8,8-二甲基-壬-6-烯酸[(3S,6R)-6-(6-氨基-己基氧基)-1-甲基-2-氧代-氮杂环庚烷-3-基]-酰胺，为白色固体。MS (ESI) 502.1 $(M+H)^+$。

实施例 3: (E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-三羟基-2-甲氧基-8,8-二甲基-壬-6-烯酸((3S,6S)-6-叠氮基-2-氧代-氮杂环庚烷-3-基)-酰胺



a) ((3S,6S)-6-叠氮基-2-氧代-氮杂环庚烷-3-基)-氨基甲酸叔丁酯的制备

向在 0℃下的搅拌的((3S,6R)-6-羟基-2-氧代-氮杂环庚烷-3-基)-氨基甲酸叔丁酯(3 g, 12.3 mmol 实施例 1f)和三苯基膦(3.75 g, 14.1 mmol)在 THF (200 mL)中的溶液中以使温度保持在<5℃的速度加入偶氮二甲酸二乙酯(2.2 mL, 13.5 mmol)，随后立刻加入二苯基磷酰基叠氮化物(2.9 mL, 13.5 mmol)。将反应在室温、黑暗中搅拌 60 小时，在真空下除去溶剂，将残余物在硅胶上进行色谱处理(己烷至乙醚梯度)，得到 2.33 g (70%) ((3S,6S)-6-叠氮基-2-氧代-氮杂环庚烷-3-基)-氨基甲酸叔丁酯，为固体。MS (ESI) 270 $(M+H)^+$。

b) (3S,6S)-3-氨基-6-叠氮基-氮杂环庚烷-2-酮的制备

按照实施例 2d)的方法进行制备，用((3S,6S)-6-叠氮基-2-氧代-氮杂环庚烷-3-基)-氨基甲酸叔丁酯代替[(3S,6R)-6-(6-叠氮基-己基氧基)-1-甲基-2-氧代-氮杂环庚烷-3-基]-氨基甲酸叔丁酯，得到(3S,6S)-3-氨基-6-叠氮基-氮杂环庚烷-2-酮。MS (ESI) 170 $(M+H)^+$。

c) (R)-N-((3S,6S)-6-叠氮基-2-氧代-氮杂环庚烷-3-基)-2-[(4R,5R,6R)-6-((E)-3,3-二甲基-丁-1-烯基)-5-羟基-2,2-二甲基-[1,3]二噁烷-4-基]-2-甲氧基-乙酰胺的制备

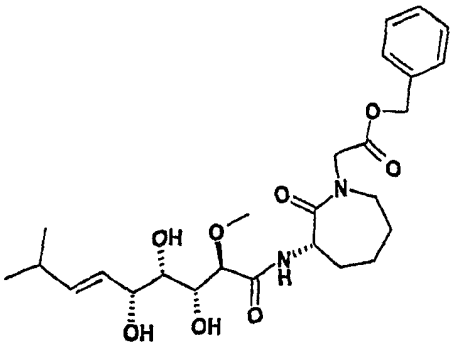
按照实施例 2e)的方法进行制备，用(3S,6S)-3-氨基-6-叠氮基-氮杂环庚烷-2-酮代替(3S,6R)-3-氨基-6-(6-叠氮基-己基氧基)-1-甲基-氮杂环庚烷-2-酮，得到(R)-N-((3S,6S)-6-叠氮基-2-氧代-氮杂环庚烷-3-基)-2-[(4R,5R,6R)-

6-((E)-3,3-二甲基-丁-1-烯基)-5-羟基-2,2-二甲基-[1,3]二噁烷-4-基]-2-甲氧基-乙酰胺。MS (ESI) 454.2 $(M+H)^+$。

d) 标题化合物(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-三羟基-2-甲氧基-8,8-二甲基-壬-6-烯酸((3S,6S)-6-叠氮基-2-氧代-氮杂环庚烷-3-基)-酰胺的制备

按照实施例 1m)的方法进行制备，用(R)-N-((3S,6S)-6-叠氮基-2-氧代-氮杂环庚烷-3-基)-2-[(4R,5R,6R)-6-((E)-3,3-二甲基-丁-1-烯基)-5-羟基-2,2-二甲基-[1,3]二噁烷-4-基]-2-甲氧基-乙酰胺代替十四烷酸(3R,6S)-6-{(R)-2-[(4R,5R,6R)-6-((E)-3,3-二甲基-丁-1-烯基)-5-羟基-2,2-二甲基-[1,3]二噁烷-4-基]-2-甲氧基-乙酰基氨基}-7-氧代-1-吡啶-3-基甲基-氮杂环庚烷-3-基酯，得到标题化合物。MS (ESI) 414.2 $(M+H)^+$。

实施例 4: [(S)-2-氧代-3-((2R,3R,4S,5R)-(E)-3,4,5-三羟基-2-甲氧基-8-甲基-壬-6-烯酰基氨基)-氮杂环庚烷-1-基]-乙酸苄酯



a) (4R,4aR)-7-甲氧基-2,2-二甲基-4-((E)-3-甲基-丁-1-烯基)-四氢-呋喃并[3,2-d][1,3]二噁烯-6-酮的制备

按照实施例 1a) - e)的方法进行制备，不同的是用 1,1-二碘-2-甲基-丙烷代替 1,1-二碘-2,2-二甲基-丙烷，得到(4R,4aR)-7-甲氧基-2,2-二甲基-4-((E)-3-甲基-丁-1-烯基)-四氢-呋喃并[3,2-d][1,3]二噁烯-6-酮，为白色固体。^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ 5.85 (dd, J=15.6, 6.22 Hz, 1H), 5.64 (ddd, J= 15.6, 7.5, 1.27 Hz, 1H), 4.74 (dd, J= 3.79, 2.09 Hz, 1H), 4.48 (dd, J= 7.49, 1.78 Hz, 1H), 4.12 (d, J= 3.86 Hx, 1H), 4.02 (t, J= 2.02 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.36 (m, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.04 (d, J= 1.9 Hz, 3H), 1.03 (d, J= 1.9 Hz, 3H); ^{13}C

NMR ($CDCl_3$) δ 172.8, 143.2, 122.0, 98.7, 79.0, 71.7, 70.0, 67.6, 59.2, 30.7, 29.2, 21.9, 21.8, 19.2。HRMS: ($C_{14}H_{22}O_5Na$)的$(M+Na)^+$计算值：293.1365，实测值：293.1355。

b) ((S)-3-氨基-2-氧代-氮杂环庚烷-1-基)-乙酸苄酯的制备

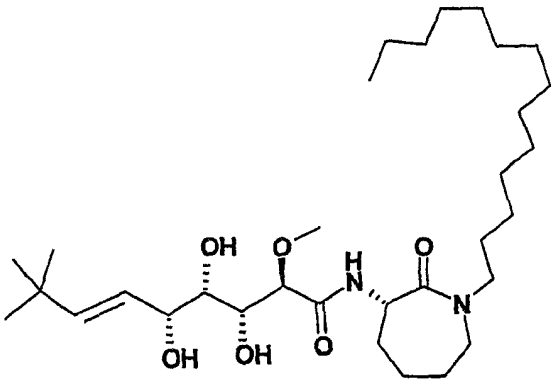
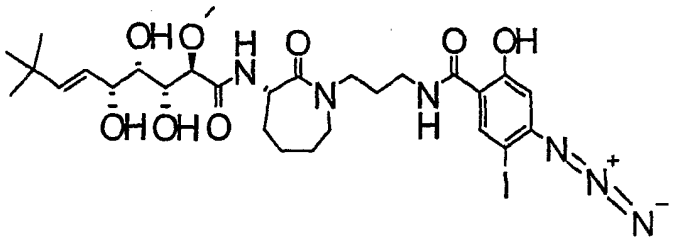
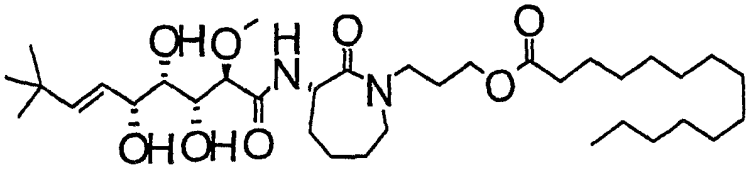
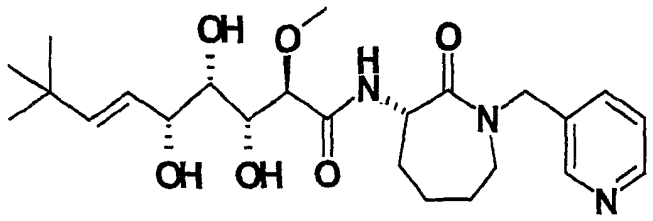
按照实施例 1h)的方法进行制备，不同的是用((S)-2-氧代-氮杂环庚烷-3-基)-氨基甲酸叔丁酯代替[(3S,6R)-6-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-2-氧代-氮杂环庚烷-3-基]-氨基甲酸叔丁酯，用溴乙酸苄酯代替 2-氯甲基-吡啶和 1 当量的 $KN(Si(CH_3)_3)_2$ 碱，得到((S)-3-叔丁氧基羰基氨基-2-氧代-氮杂环庚烷-1-基)-乙酸苄酯。通过方法 2d)除去 Boc 基团，得到((S)-3-氨基-2-氧代-氮杂环庚烷-1-基)-乙酸苄酯。

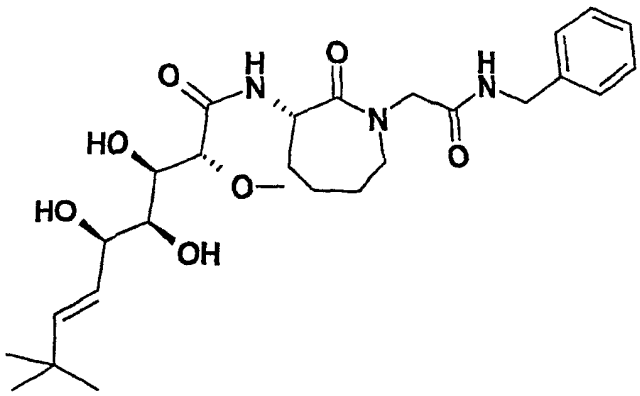
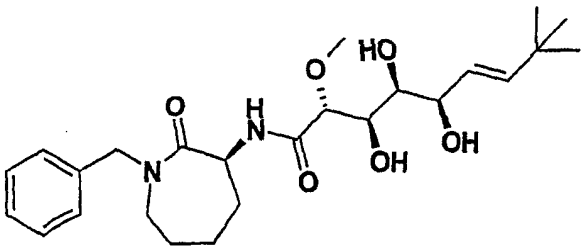
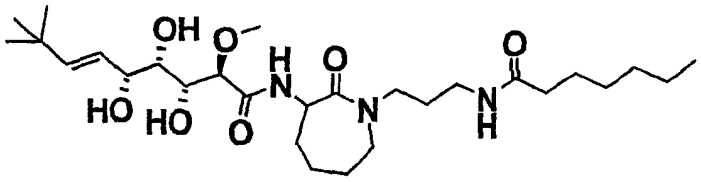
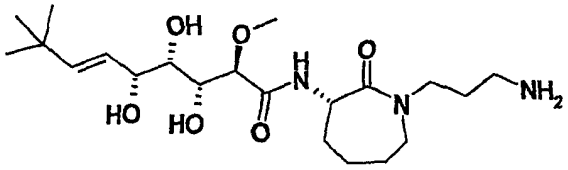
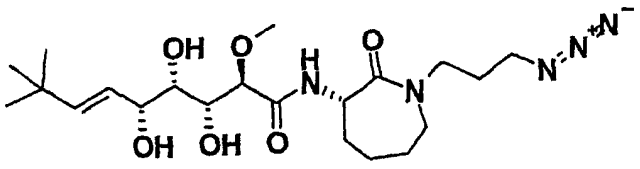
c) 标题化合物[(S)-2-氧代-3-((2R,3R,4S,5R)-(E)-3,4,5-三羟基-2-甲氧基-8-甲基-壬-6-烯酰基氨基)-氮杂环庚烷-1-基]-乙酸苄酯的制备

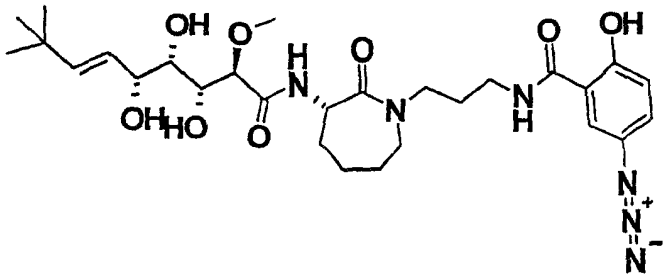
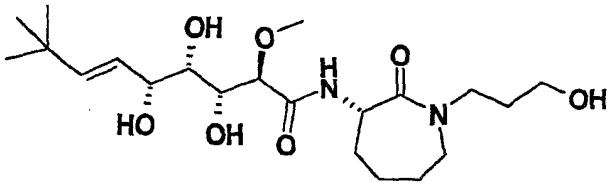
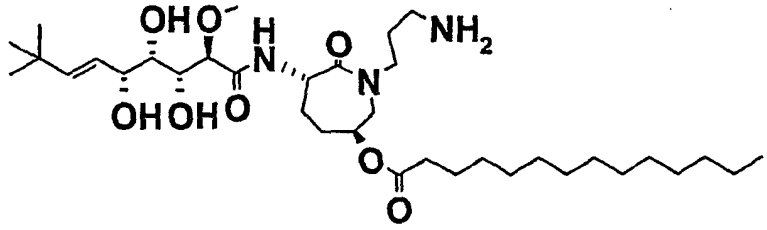
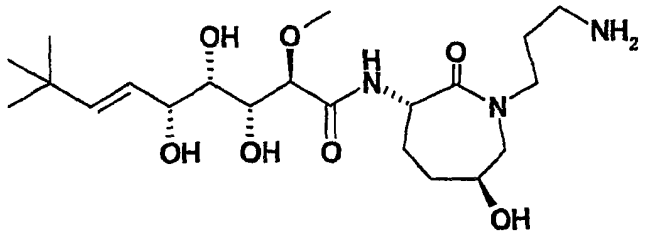
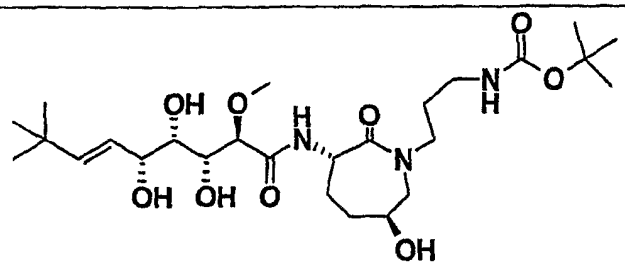
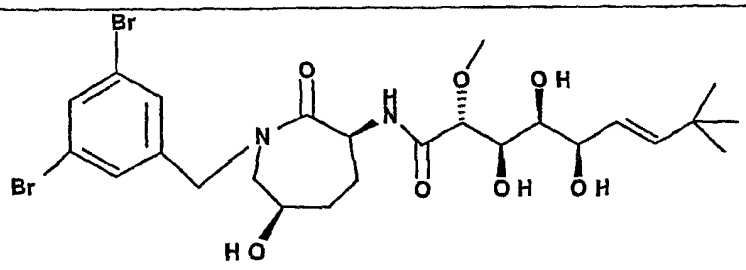
将 4b)的产物用实施例 2e)– f)的方法处理，得到标题化合物，为白色固体。

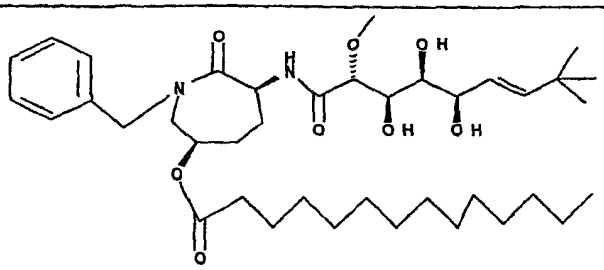
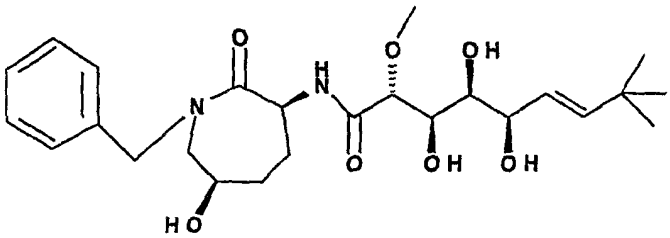
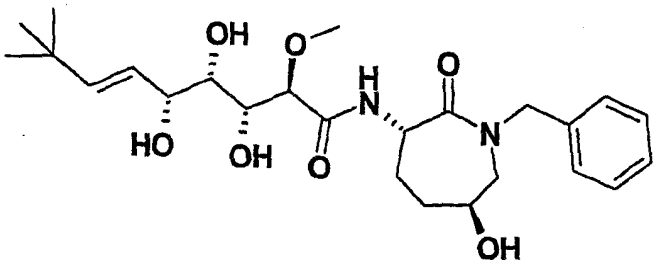
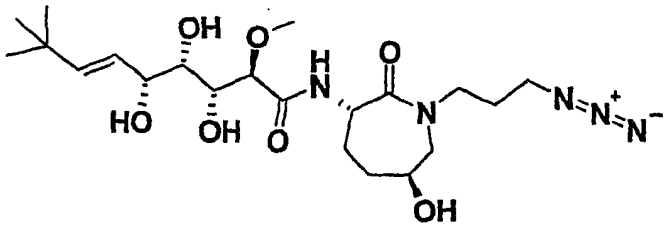
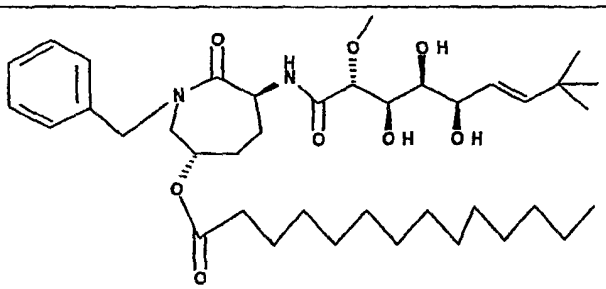
实施例 5-59

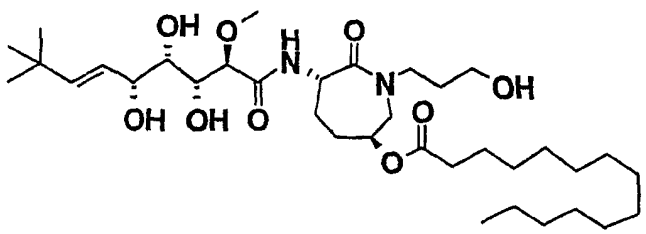
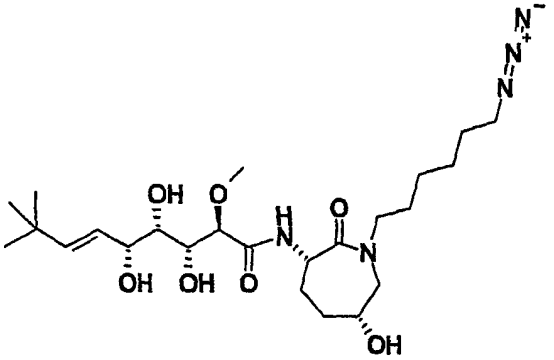
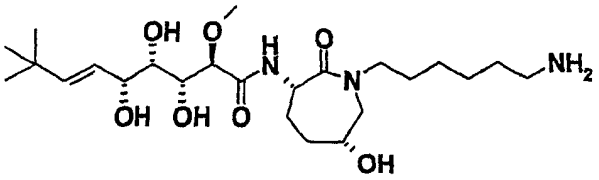
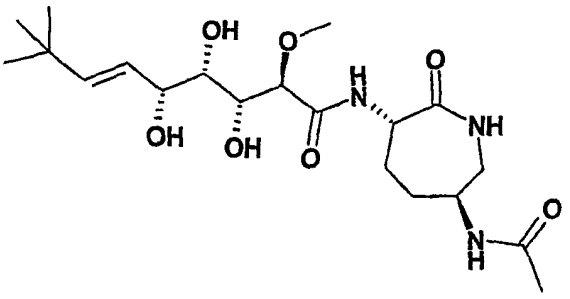
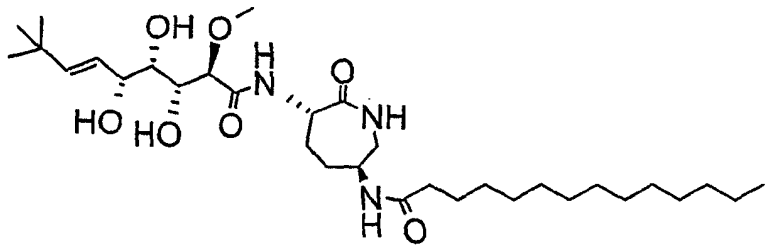
通过相似的方法利用类似的起始原料制备了下列化合物：

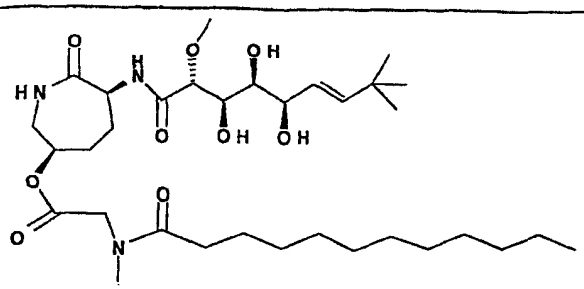
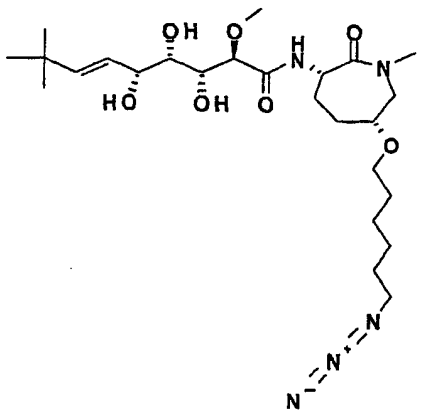
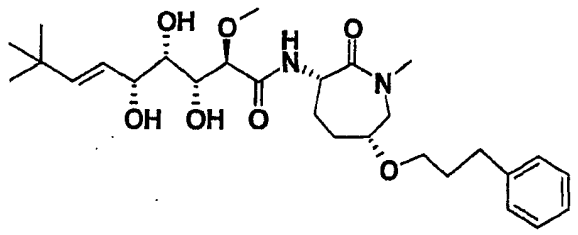
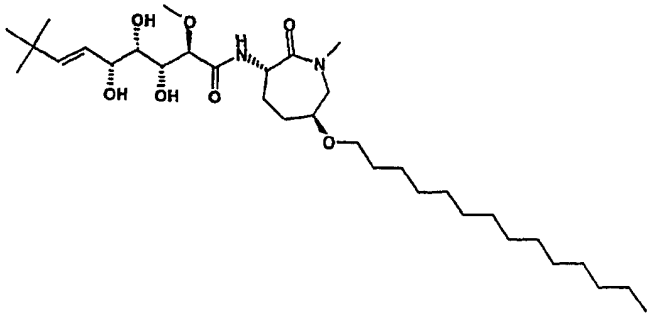
	实施例 5 MS ESI 569.3 $(M+H)^+$
	实施例 6 MS ESI 717.2 $(M+H)^+$
	实施例 7 MS ESI 641.5 $(M+H)^+$
	实施例 8 MS ESI 464.4 $(M+H)^+$

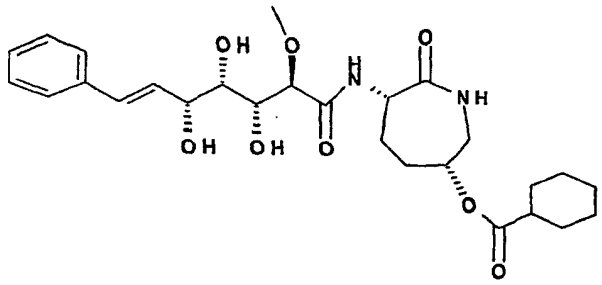
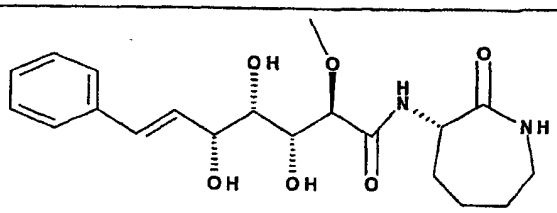
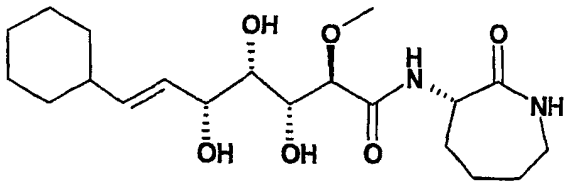
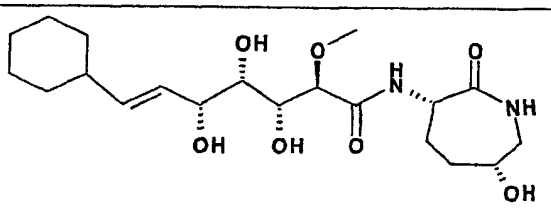
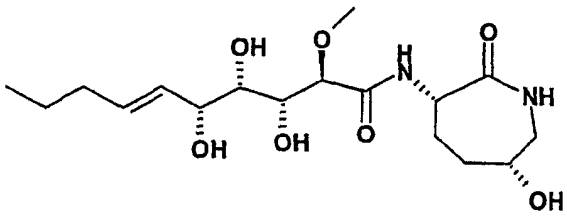
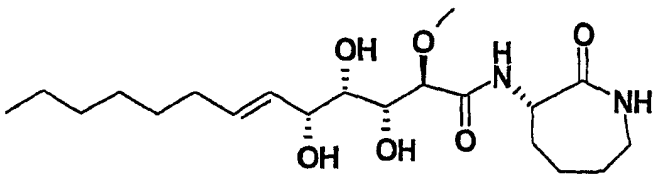
	实施例 9 MS ESI 542.3 $(M+Na)^+$
	实施例 10 MS ESI 463.3 $(M+H)^+$
	实施例 11 MS ESI 542.3 $(M+H)^+$
	实施例 12 MS ESI 430.2 $(M+H)^+$
	实施例 13 MS ESI 472.3 $(M+H)^+$

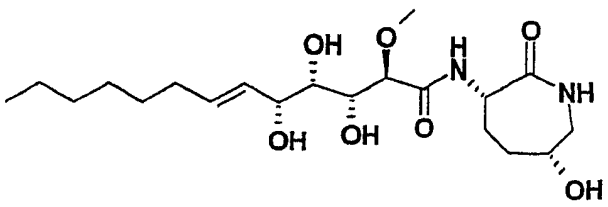
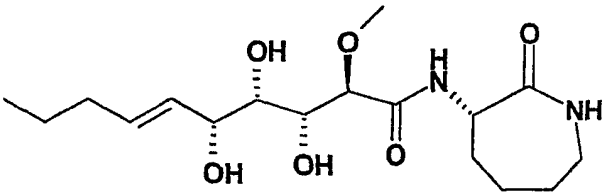
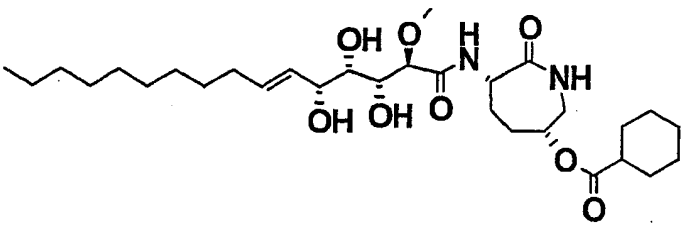
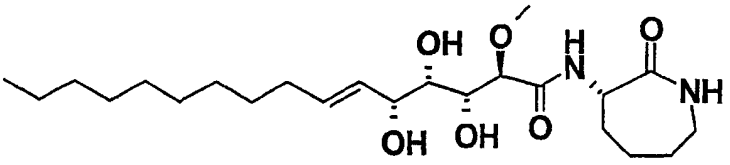
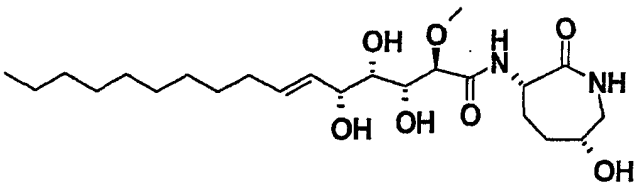
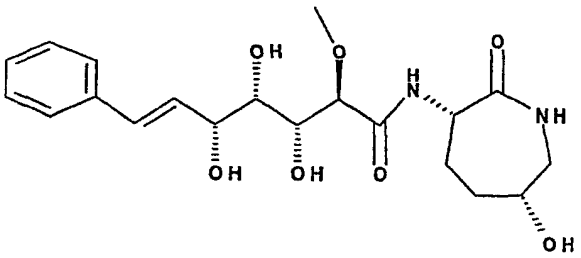
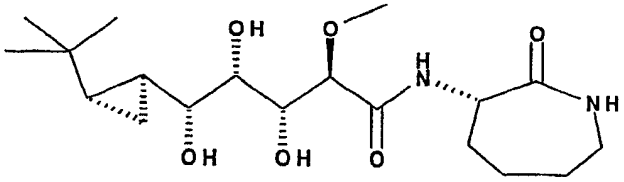
	实施例 14 MS ESI 591.2 $(M+H)^+$
	实施例 15 MS ESI 431.2 $(M+H)^+$
	实施例 16 MS ESI 656.4 $(M+H)^+$
	实施例 17 MS ESI 446.2 $(M+H)^+$
	实施例 18 MS ESI 546.3 $(M+H)^+$
	实施例 19 MS ESI 637.1 $(M+H)^+$

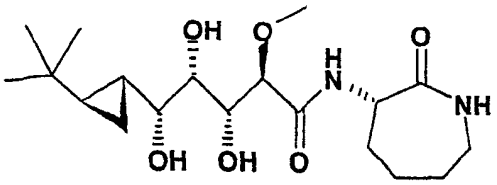
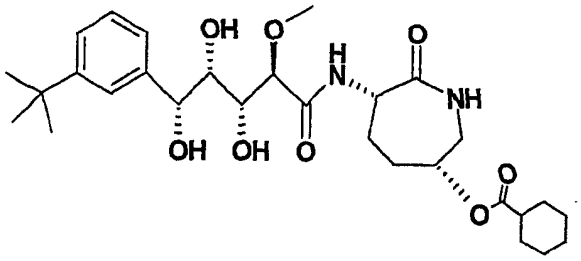
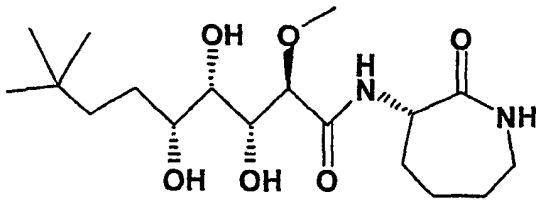
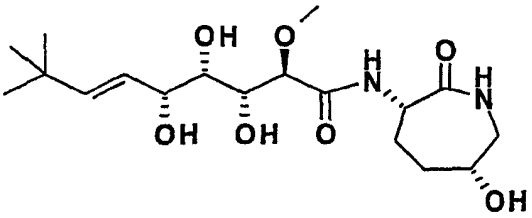
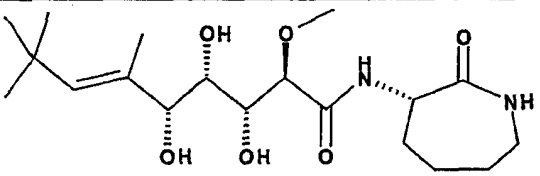
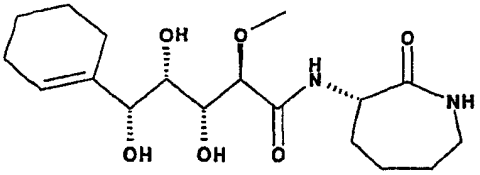
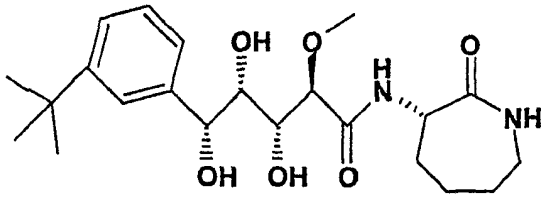
	实施例 20 MS ESI 689.4 $(M+H)^+$
	实施例 21 MS ESI 479.2 $(M+H)^+$
	实施例 22 MS ESI 479.2 $(M+H)^+$
	实施例 23 MS ESI 472.2 $(M+H)^+$
	实施例 24 MS ESI 689.2 $(M+H)^+$

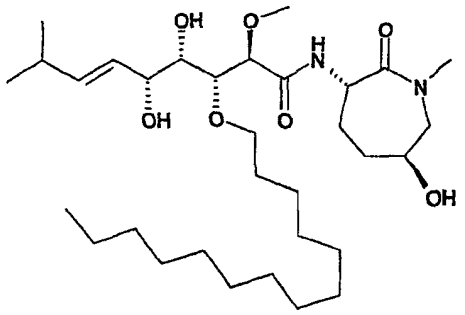
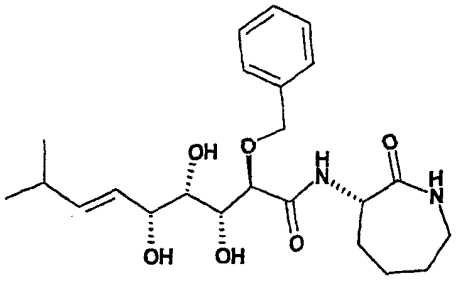
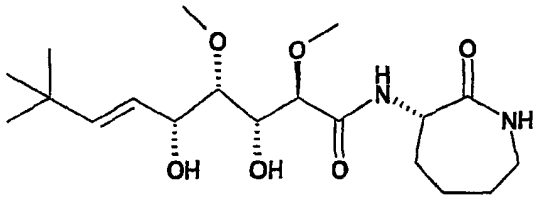
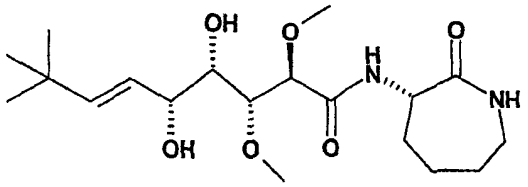
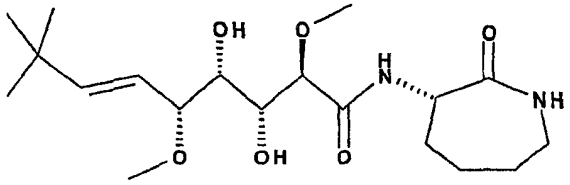
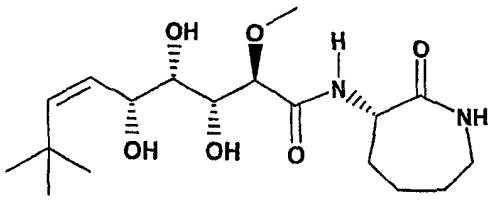
	实施例 25 MS ESI 657.3 $(M+H)^+$
	实施例 26 MS ESI 514.1 $(M+H)^+$
	实施例 27 MS ESI 488.1 $(M+H)^+$
	实施例 28 MS ESI 430.2 $(M+H)^+$
	实施例 29 MS ESI 598.2 $(M+H)^+$

	实施例 30 MS ESI 642.3 $(M+H)^+$
	实施例 31 MS ESI 528.0 $(M+H)^+$
	实施例 32 MS ESI 521.2 $(M+H)^+$
	实施例 33 MS ESI 1197.4 $(2M+H)^+$

	实施例 34 MS ESI 519.0 $(M+H)^+$
	实施例 35 MS ESI 393.0 $(M+H)^+$
	实施例 36 MS ESI 398.5 (M+H)+
	实施例 37
	实施例 38 MS ESI 375.1 $(M+H)^+$
	实施例 39 MS ESI 401.21 $(M+H)^+$

	实施例 40 MS ESI 417.1 $(M+H)^+$
	实施例 41 MS ESI 359.3 $(M+H)^+$
	实施例 42 MS ESI 569.5 $(M+H)^+$
	实施例 43 MS ESI 443.4 $(M+H)^+$
	实施例 44 MS ESI 459.4 $(M+H)^+$
	实施例 45 MS ESI 409.3 $(M+H)^+$
	实施例 46 MS ESI 387.3 $(M+H)^+$

	实施例 47 MS ESI 387.3 $(M+H)^+$
	实施例 48 MS ESI 549.3 $(M+H)^+$
	实施例 49 MS ESI 375.3 $(M+H)^+$
	实施例 50 MS ESI $(M+H)^+$
	实施例 51 MS ESI 387.3 $(M+H)^+$
	实施例 52 MS ESI 371.2 $(M+H)^+$
	实施例 53 MS ESI 423.2 $(M+H)^+$

	实施例 54 MS ESI 585.4 $(M+H)^+$
	实施例 55 MS ESI 435.0 $(M+H)^+$
	实施例 56 MS ESI 387.2 $(M+H)^+$
	实施例 57 MS ESI 387.3 $(M+H)^+$
	实施例 58 MS ESI 387.2 $(M+H)^+$
	实施例 59

可以采用贴壁依赖性生长单层测定法(Anchorage Dependent Growth Monolayer Assay (ADGMA))来证明式 I 化合物的抗肿瘤活性，所述测定法可测定供试化合物对粘附细胞单层的增殖的抑制作用。该测定法是对美国

国家癌症研究所(National Cancer Research, NCI)使用的 60 细胞系测定法进行如下修改而得到的：1)使用代表重要肿瘤类型、例如 MDA-MB-435 乳腺癌和 A549 非小细胞肺癌的细胞系；和 2)使用四唑鎓盐衍生物、即 MTS 来测定细胞密度。

ADGMA对暴露于供试化合物三天后的存活细胞数与加入供试化合物时存在的细胞数进行比较。使用四唑鎓盐衍生物、即 3-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-5-(3-羧基甲氧基苯基)-2-(4-磺基苯基)-2H-四唑鎓内盐(MTS)测定细胞的生存力，在电子偶联试剂(PMS; 吩嗪硫酸甲酯)的存在下 MTS 被活细胞代谢还原成水溶性的甲臜衍生物。甲臜衍生物在 490 nm 的吸光度(A_{490})与活细胞数具有比例关系。供试化合物的 IC_{50} 是将最终细胞数减少至最终对照细胞数的 50%所需的化合物浓度。

MDA-MB-435 乳腺癌细胞系从美国典型培养物保藏中心(ATCC)获得，解冻后传代 4-20 次使用。将 MDA-MB-435 乳腺癌细胞维持和接种在含有 10% 胎牛血清、15 mM HEPES (pH=7.4)、青霉素 100 单位/mL 和链霉素 100 微克/mL 的 DME/F12 培养基中。

A549 非小细胞肺癌细胞系从美国典型培养物保藏中心(ATCC)获得，解冻后传代 4-20 次使用。将 A549 细胞维持在含有 5% FBS、5 mg/mL 胰岛素、5 mg/mL transferring、5 mg/mL 亚硒酸、1 nM β-雌二醇、1 nM 睾酮、100 单位/mL 青霉素和 100 ug/mL 链霉素的 RPMI 1640 中。

将细胞系进行胰蛋白酶消化，用 Coulter 计数器计数以确定接种密度。然后，在 96 孔板上将细胞以下列密度接种到它们各自的维持培养基中(100 μL/孔)：MDA-MB-435, 3,000 个细胞/孔；A549, 700 个细胞/孔。在初步实验中确定的细胞板数导致接种后 4 天细胞密度为 75-90%汇合。接种后 1 天所测定的初始细胞密度比培养基空白高大约 0.15-0.20 个吸收单位。在第 0 天进行 96 孔板接种，在第 1 天加入供试化合物。为每个细胞系制备对照板，其在 A 行中仅接受培养基，在 B 行中接受细胞。在接种后一天，向试验板中加入供试化合物(终体积为 100 μL)。对照板接受 10 μL MTS 混合物(在加入细胞板的当天新鲜制备，比例为 10 μL 0.92 mg/mL PMS 溶液对 190

μL 2 mg/mL MTS 溶液)和 100 μL 培养基。加入 MTS 4 小时后，读取对照板的 A_{490} 值，以确定各细胞系的初始细胞密度值。加入供试化合物后三天，向试验板中加入 10μL/孔的 MTS 混合物，4 小时后读取 A_{490} 值。用培养基吸收校正含细胞的孔的 A_{490} 值，然后相对于初始密度读数进行标准化以确定净生长百分比。从作为化合物浓度函数的净生长百分比图中确定 IC_{50} 值。按照(细胞+药物 A_{490}–初始 A_{490}/细胞+药物赋形剂 A_{490}–初始 A_{490})来计算净生长百分比。

实施例 1-59 的每种化合物在 ADGMA 中对至少一种癌细胞系显示出 0.001 μM 至 100 μM 的 IC_{50} 值。