



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113573779 A

(43) 申请公布日 2021. 10. 29

(21) 申请号 201980086676.8

(22) 申请日 2019.11.18

(30) 优先权数据

62/769383 2018.11.19 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2021.06.25

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2019/062030 2019.11.18

(87) PCT国际申请的公布数据

W02020/106627 EN 2020.05.28

(71) 申请人 齐卡尼治疗股份有限公司

地址 美国马萨诸塞州

申请人 哈佛理事会

(72) 发明人 R·B·克拉克 R·阿尔姆

W·F·奥斯汀 P·霍根

I·杰维特 S·D·拉希里

J·F·劳伦斯 X·李 S·史

W·王 Y·市川 A·G·迈尔斯

Z·张 P·N·卡尔森 A·桑切斯

G·丹达帕尼 T·尼提帕利

M·A·拉赫曼 T·莱皮特尔

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

代理人 封新琴

(51) Int.Cl.

A61P 31/04 (2006.01)

A61K 31/7048 (2006.01)

C07H 17/08 (2006.01)

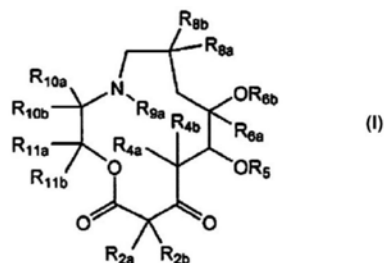
权利要求书23页 说明书255页

(54) 发明名称

 C_{10} -亚烷基取代的13元大环内酯及其用途

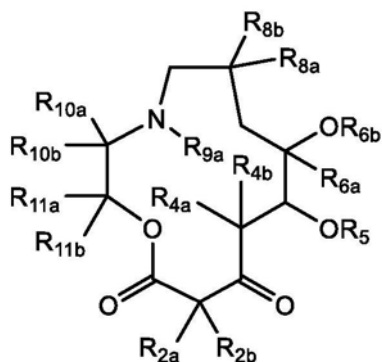
(57) 摘要

提供用于治疗感染性疾病的13元大环内酯。本文所述的13元大环内酯为氮杂酮内酯。还提供用于制备所述13元大环内酯的方法、包含所述13元大环内酯的药物组合物以及使用所公开的大环内酯治疗感染性疾病且特别是由革兰氏阴性细菌引起的疾病的方法。式(I)



(I)

1. 一种式I化合物:

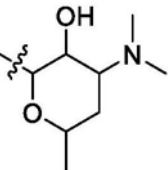


I

或其药学上可接受的盐,其中:

R_{2a} 和 R_{2b} 中的一个选自由H、卤基、任选取代的 C_{1-10} 烷基、任选取代的 C_{1-10} 烷氧基和任选取代的 C_{1-10} 烯基组成的组,其中 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 烷氧基和 C_{1-10} 烯基任选被一个或多个选自由卤基、芳基、氨基、烷基、杂烷基、杂烯基、杂环烷基和杂芳基组成的组的基团取代;并且 R_{2a} 和 R_{2b} 中的另一个选自由卤基、任选取代的 C_{1-10} 烷基、任选取代的 C_{1-10} 烷氧基和任选取代的 C_{1-10} 烯基组成的组,其中 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 烷氧基和 C_{1-10} 烯基任选被一个或多个选自由卤基、芳基、氨基、取代的氨基、烷基、杂烷基、杂烯基、杂环烷基和杂芳基组成的组的基团取代;

R_{4a} 和 R_{4b} 中的每一个独立地选自由H和任选取代的 C_{1-10} 烷基组成的组;

R_5 选自由H、氧保护基和组成的组,其中“~”指示连接点;

R_{6a} 为任选取代的 C_{1-10} 烷基;

R_{6b} 为H、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 羟烷基、烯丙基、卤代烷基、芳基、杂烯基、杂环烷基或杂芳基,其中的任一个可任选地被一个或多个选自由卤基、芳基、氨基、杂烷基、杂烯基、杂环烷基和杂芳基组成的组的基团取代;

R_{8a} 和 R_{8b} 各自独立地选自由H和任选取代的 C_{1-10} 烷基组成的组;

R_{9a} 选自由H、任选取代的 C_{1-10} 烷基、羟烷基、任选取代的 C_{1-10} 亚烷基- $NR_T R_T$ 、任选取代的 C_{1-10} 亚烷基-环烷基- $NR_T R_T$ 和任选取代的烷氧基烷基组成的组;其中 R_T 和 R_T 各自独立地选自由H、任选取代的烷基和任选取代的 C_{1-10} 亚烷基-杂环烷基组成的组;

R_{10a} 和 R_{10b} 中的一个选自由H、任选取代的 C_{1-10} 烷基、任选取代的 C_{1-10} 烷氧基组成的组,且 R_{10a} 和 R_{10b} 中的另一个选自由 $-CO_2H$ 、 $-CO_2$ -任选取代的烷基、 $-CON(R_z)$ (R_z)、任选取代的 C_{1-10} 亚烷基- R_{101} 、任选取代的 C_{2-10} 亚烯基- R_{101} 和任选取代的 C_{2-10} 亚炔基- R_{101} 组成的组;其中:

R_{101} 选自由H、(C_{1-6} 烷基)-S-、(C_{1-6} 烷基)-SO-、(C_{1-6} 烷基)-SO₂-、-OH、任选取代的-O- (C_{1-6} 烷基)、 $-NR_x R_x$ 、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基组成的组;其中:

R_z 和 R_z 各自独立地为H或任选取代的烷基;

R_x 和 R_x 各自独立地选自由H、任选取代的烷基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环烷

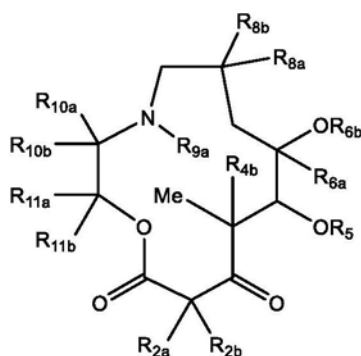
基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的亚烷基-环烷基、任选取代的亚烷基-杂环烷基、任选取代的亚烷基-芳基、任选取代的亚烷基-杂芳基、-C(=O)-烷基和-C(=O)-亚烷基-N(R_y) (R_y)组成的组,其中R_y和R_y各自独立地为H或任选取代的烷基;或

R_x和R_x连同其所连接的原子一起形成任选地含有选自O、S、SO、SO₂、NR_y和N-C₁-C₁₀烷基组成的组的额外杂原子的任选取代的3元、4元、5元、6元或7元环;并且其中

每个R_y独立地选自-H和任选取代的C₁₋₁₀烷基组成的组;并且

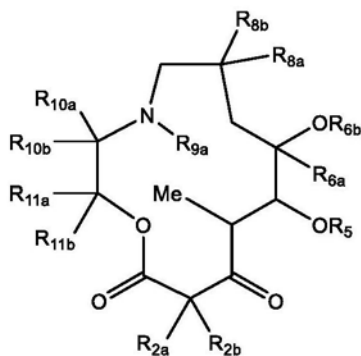
R_{11a}和R_{11b}各自独立地选自-H和任选取代的C₁₋₁₀烷基组成的组。

2. 如权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其为式IA化合物:



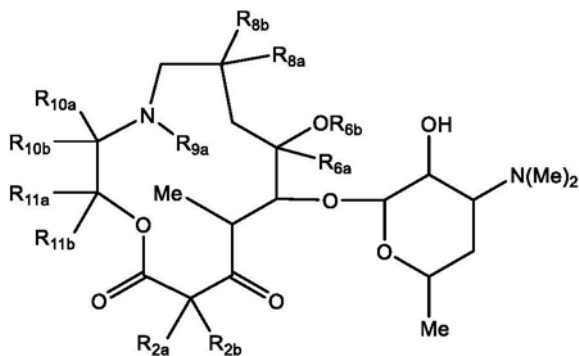
IA。

3. 如权利要求1或2所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其为式IB化合物:



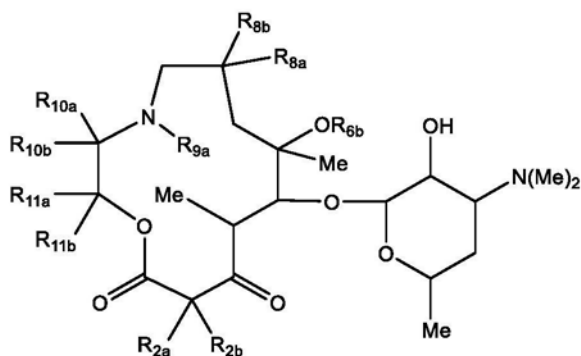
IB。

4. 如权利要求1-3中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其为式IC化合物:



IC。

5. 如权利要求1-4中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其为式ID化合物:

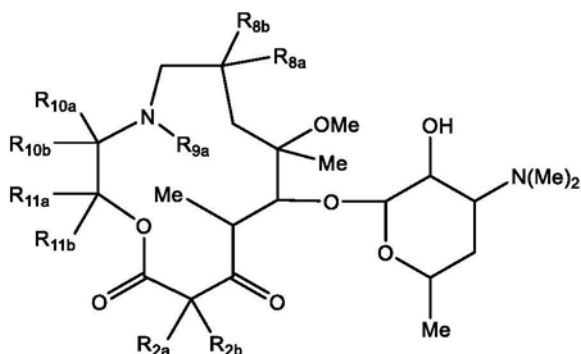


ID。

6. 如权利要求5所述的化合物,其中R_{6b}选自由-H、C₁任选取代的C₁₀烷基、任选取代的C₁-C₁₀羟烷基和任选取代的烯丙基组成的组。

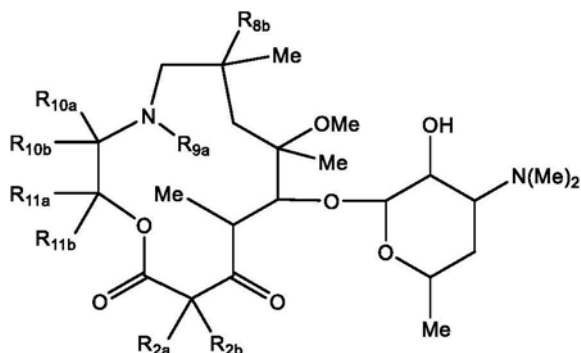
7. 如权利要求6所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R_{6b}选自由甲基、羟甲基、羟乙基、羟丙基、羟丁基、羟戊基、羟己基、-CH₂CHOHCH₂OH和烯丙基组成的组。

8. 如权利要求1-7中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其为式IE化合物:



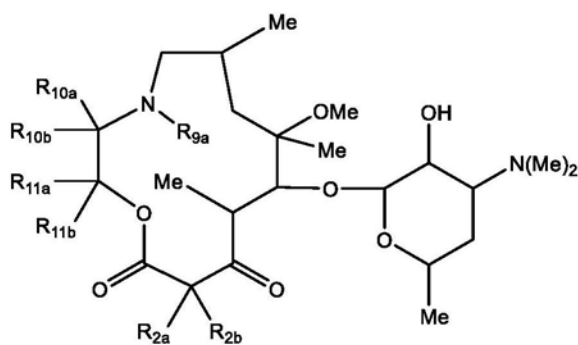
IE。

9. 如权利要求1-8中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其为式IF化合物:



IF。

10. 如权利要求1-9中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其为式IG化合物:



IG.

11. 如权利要求1-10中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 R_{9a} 为-H或 C_{1-4} 烷基。

12. 如权利要求1-11中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 R_{11a} 和 R_{11b} 为-H。

13. 如权利要求1-11中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 R_{11a} 和 R_{11b} 中的一个为-H且另一个为任选取代的 C_{1-10} 烷基。

14. 如权利要求1-11中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 R_{11a} 和 R_{11b} 中的一个为-H且另一个为甲基。

15. 如权利要求1-11中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 R_{11a} 和 R_{11b} 各自独立地为任选取代的 C_{1-10} 烷基。

16. 如权利要求1-11中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 R_{11a} 和 R_{11b} 各自为甲基。

17. 如权利要求1-16中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 R_{2a} 和 R_{2b} 中的一个为任选取代的 C_{1-10} 烷基。

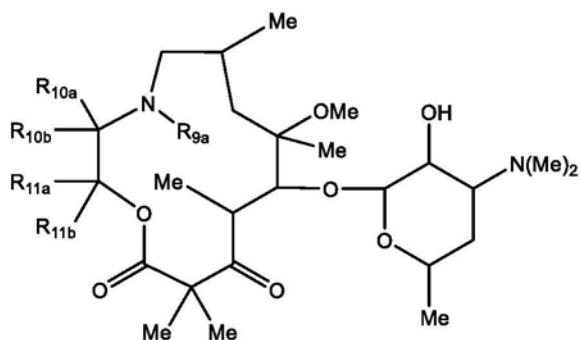
18. 如权利要求1-16中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 R_{2a} 和 R_{2b} 中的一个为甲基且 R_{2a} 和 R_{2b} 中的另一个为H,或者 R_{2a} 和 R_{2b} 两者都为甲基。

19. 如权利要求1-16中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 R_{2a} 和 R_{2b} 中的一个为甲基且另一个为卤基且更具体地为氟或氯。

20. 如权利要求1-16中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 R_{2a} 和 R_{2b} 中的一个为甲基且另一个为任选取代的 C_{1-10} 烷基。

21. 如权利要求1-16中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 R_{2a} 和 R_{2b} 中的一个为甲基且另一个选自由任选取代的 C_{1-10} 烷基、任选取代的 C_{1-10} 烷氧基和任选取代的 C_{1-10} 烯基组成的组,其中任选取代的 C_{1-10} 烷基、任选取代的 C_{1-10} 烷氧基和任选取代的 C_{1-10} 烯基任选被一个或多个选自由卤基、芳基和杂芳基组成的组的基团取代。

22. 如权利要求1-21中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其为式IH化合物:



I H.

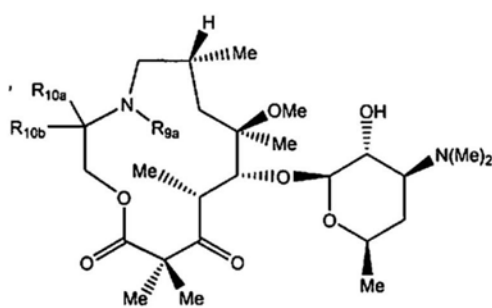
23. 如权利要求1-22中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R_{9a}为-H或C₁₋₄烷基且R_{10a}和R_{10b}中的一个为-H或任选取代的C₁₋₁₀烷基。

24. 如权利要求1-22中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R_{10a}和R_{10b}中的一个为-H。

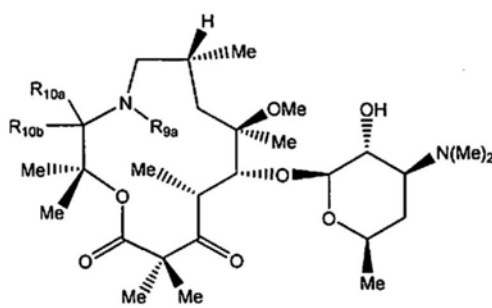
25. 如权利要求1-22中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R_{10a}和R_{10b}中的一个为任选取代的C₁₋₁₀烷基。

26. 如权利要求1-22中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R_{10a}和R_{10b}中的一个为甲基。

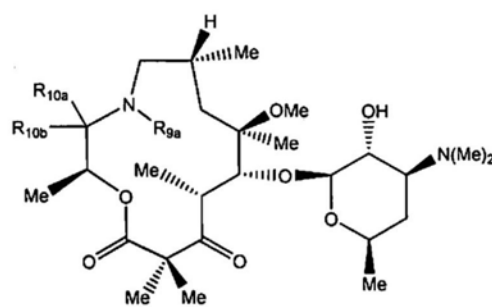
27. 如权利要求1-26中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其为式IIA、IIB、IIC或IID化合物:



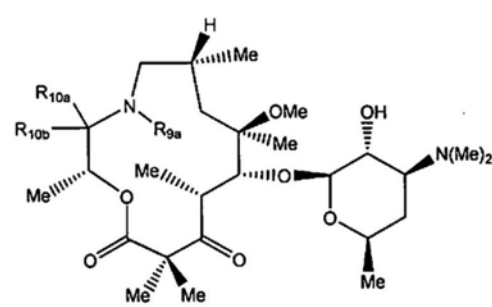
IIA;



IIB;



IIC;



IID;

R_{10a}和R_{10b}中的一个选自由H和任选取代的C₁₋₁₀烷基组成的组;并且
 R_{10a}和R_{10b}中的另一个选自由-CO₂H、-CO₂-任选取代的烷基、-CON(R_z) (R_z)、任选取代的C₁₋₁₀亚烷基-R₁₀₁、C₂₋₁₀亚烯基-R₁₀₁和C₂₋₁₀亚炔基-R₁₀₁组成的组;其中
 R₁₀₁选自由H、(C₁₋₆烷基)-S-、(C₁₋₆烷基)-SO-、(C₁₋₆烷基)-SO₂-、-OH、-O-烷基、-NR_xR_x、任

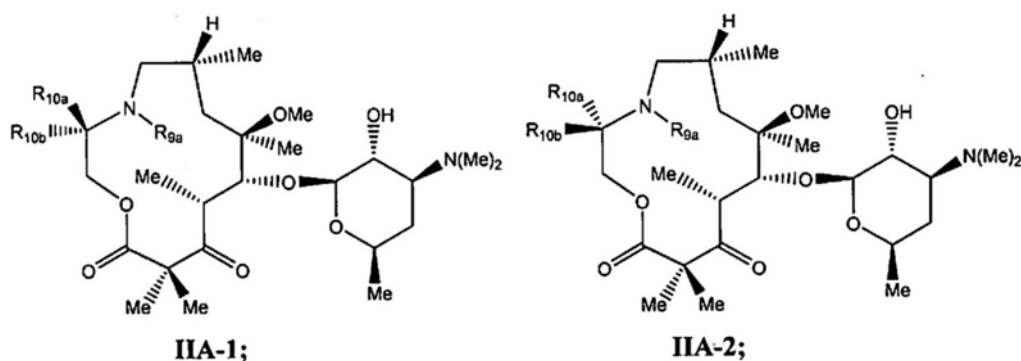
选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基组成的组；

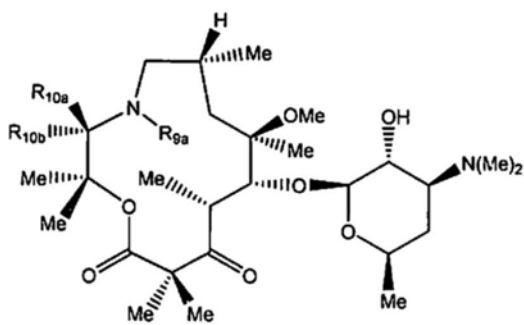
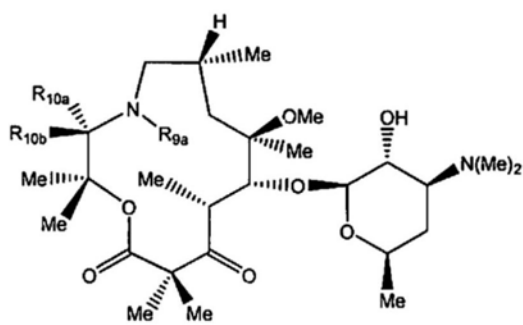
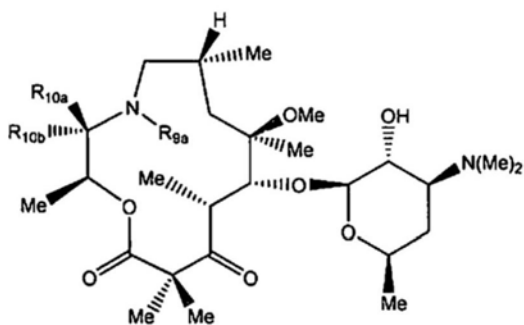
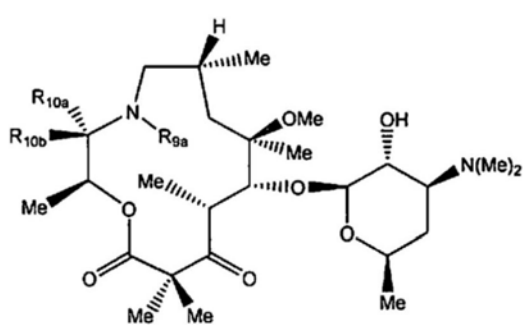
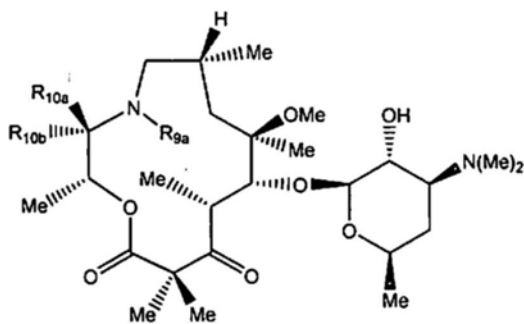
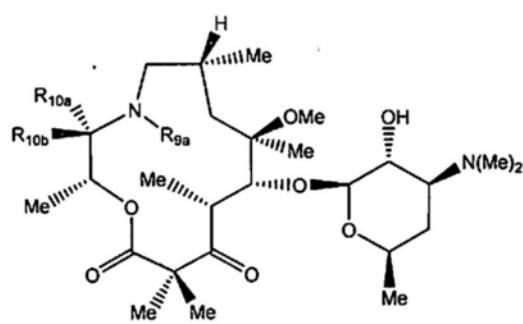
R_x 和 R_y , 各自独立地选自由 -H、任选取代的烷基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的亚烷基-环烷基、任选取代的亚烷基-杂环烷基、任选取代的亚烷基-芳基、任选取代的亚烷基-杂芳基、-C(=O)-烷基和 -C(=O)-亚烷基- $N(R_y)$ (R_y) 组成的组；或

R_x 和 R_y 连同其所连接的原子一起形成任选地含有选自由 O、S、SO、SO₂、NR_y 和 N-C₁-C₁₀ 烷基组成的组的额外杂原子的任选取代的 3 元、4 元、5 元、6 元或 7 元环；并且其中：

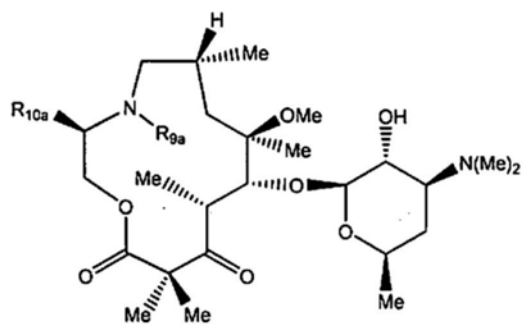
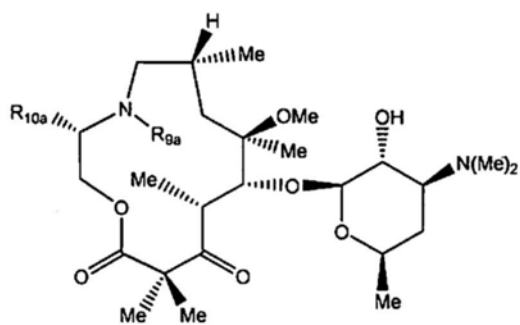
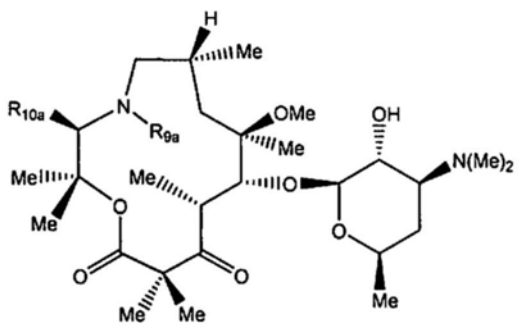
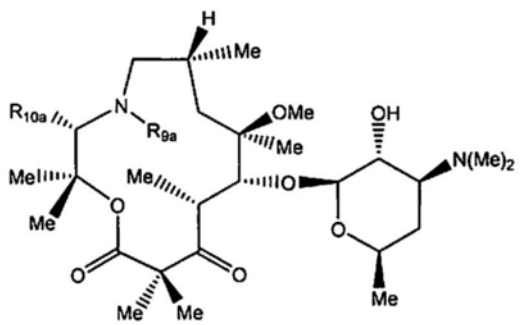
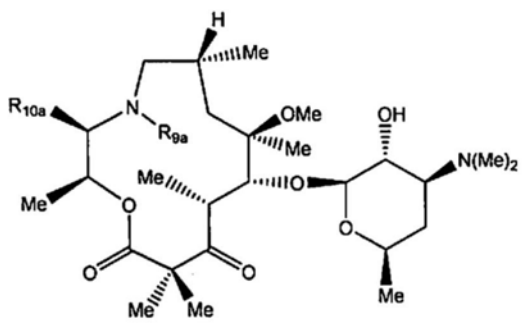
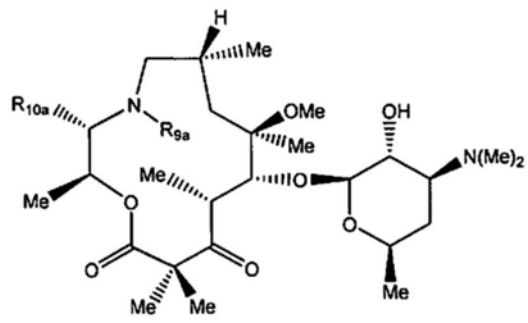
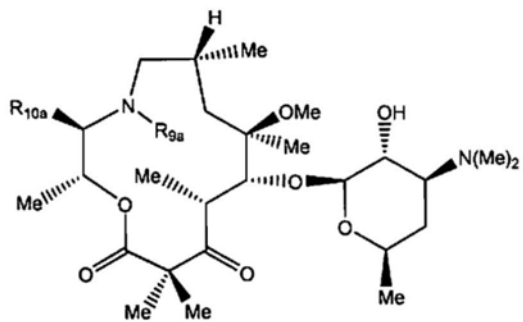
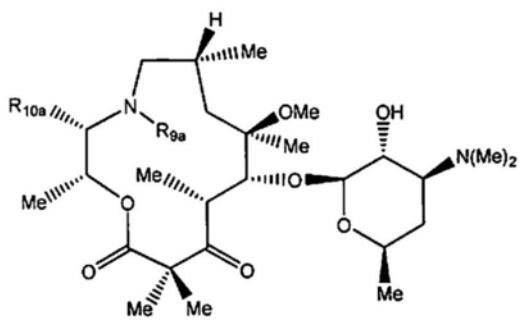
每个 R_y 独立地选自由 H 和任选取代的 C₁₋₁₀ 烷基组成的组。

28. 如权利要求 1-26 中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其为式 IIA-1、IIA-2、IIB-1、IIB-2、IIC-1、IIC-2、IID-1 或 IID-2 化合物：

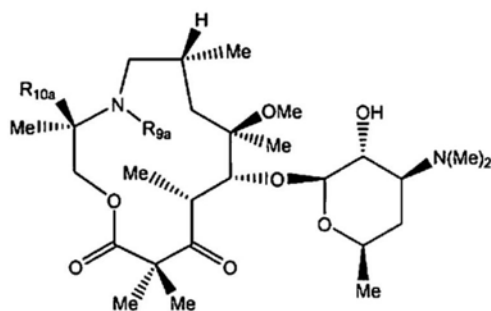


**IIB-1;****IIB-2;****IIC-1;****IIC-2;****IID-1;****IID-2。**

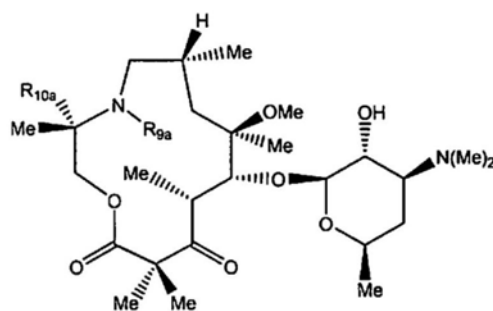
29. 如权利要求1-26中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其为式IIA-1a、IIA-2a、IIB-1a、IIB-2a、IIC-1a、IIC-2a、IID-1a或IID-2a化合物:

**IIA-1a;****IIA-2a;****IIB-1a;****IIB-2a;****IIC-1a;****IIC-2a;****IID-1a;****IID-2a。**

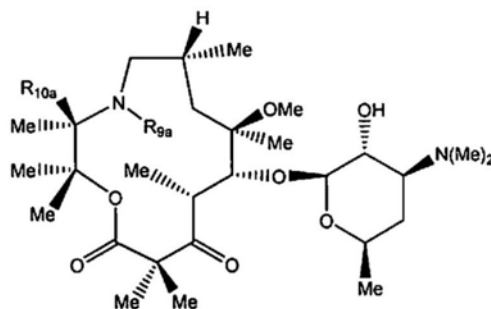
30. 如权利要求1-26中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其为式IIA-1b、IIA-2b、IIB-1b、IIB-2b、IIC-1b、IIC-2b、IID-1b或IID-2b化合物:



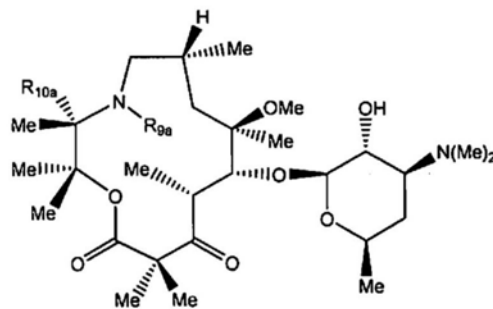
IIA-1b;



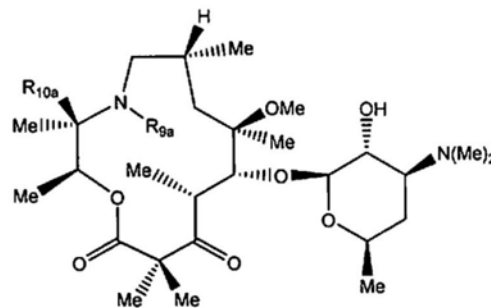
IIA-2b;



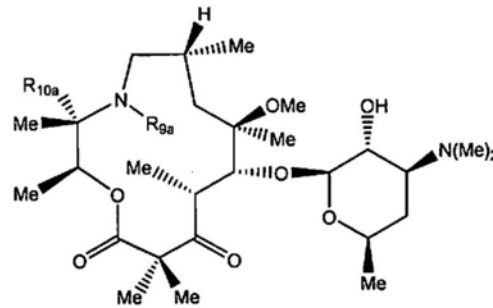
IIB-1b;



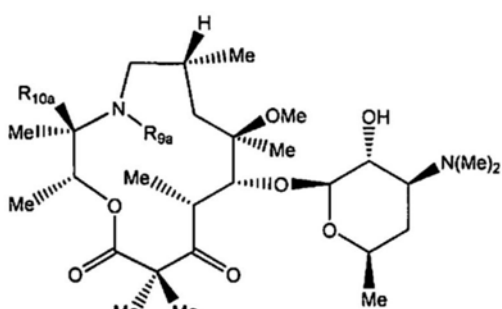
IIB-2b;



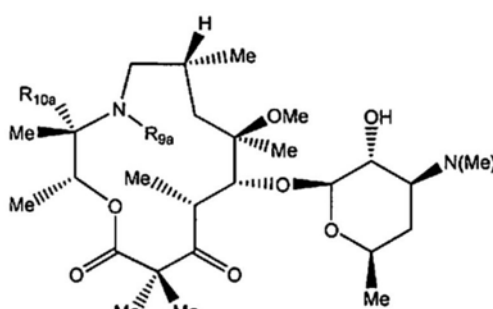
IIC-1b;



IIC-2b;



IID-1b;



IID-2b.

31. 如权利要求27-30中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 R_{9a} 为-H、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基或异丁基。

32. 如权利要求27-31中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 R_{10a} 选自由任取代的 C_{1-10} 亚烷基- R_{101} 、 C_{2-10} 亚烯基- R_{101} 和 C_{2-10} 亚炔基- R_{101} 组成的组;其中

R_{101} 选自由H、-OH、-O-烷基、-NR_xR_x、任取代的环烷基、任取代的杂环烷基、任取代的芳基和任取代的杂芳基组成的组;其中 R_{101} 选自由H、-OH、-O-烷基、-NR_xR_x、任取代

的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基组成的组；

R_x 和 R_x , 各自独立地选自由-H、任选取代的烷基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的亚烷基-环烷基、任选取代的亚烷基-杂环烷基、任选取代的亚烷基-芳基、任选取代的亚烷基-杂芳基、-C(=O)-烷基和-C(=O)-亚烷基-N(R_y) (R_y) 组成的组；或

R_x 和 R_x 连同其所连接的原子一起形成任选地含有选自由O、S、SO、SO₂、NR_y和N-C₁-C₁₀烷基组成的组的额外杂原子的任选取代的3元、4元、5元、6元或7元环；并且其中：

每个 R_y 独立地选自由H和任选取代的C₁₋₁₀烷基组成的组；并且

R_{10a} 选自由H和任选取代的C₁₋₁₀烷基、-CO₂H和-CO₂-烷基组成的组。

33. 如权利要求27-32中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中：

R_{10a} 为-C₁-C₁₀亚烷基-R_{101a}；

R_{101} 选自由H、(C₁₋₆烷基)-S-、(C₁₋₆烷基)-SO-、(C₁₋₆烷基)-SO₂-、-OH、-O-烷基、-NR_xR_x、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基组成的组；其中 R_x 和 R_x , 各自独立地选自由H、任选取代的烷基、任选取代的羟烷基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的亚烷基-环烷基、任选取代的亚烷基-杂环烷基、任选取代的亚烷基-芳基、任选取代的亚烷基-杂芳基、-C(=O)-烷基和-C(=O)-亚烷基-N(R_y) (R_y) 组成的组；或 R_x 和 R_x 连同其所连接的原子一起形成任选地含有选自由O、S、SO、SO₂、NR_y和N-C₁-C₁₀烷基组成的组的额外杂原子的任选取代的3元、4元、5元、6元或7元环；并且其中每个 R_y 独立地选自由-H和任选取代的C₁₋₁₀烷基组成的组。

34. 如权利要求33所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中：

R_{10a} 为任选取代的C₃亚烷基-R₁₀₁；

R_{101} 选自由-H、-OH、-O-烷基、-NR_xR_x、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基组成的组；其中

R_x 和 R_x , 各自独立地选自由-H、任选取代的烷基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的亚烷基-环烷基、任选取代的亚烷基-杂环烷基、任选取代的亚烷基-芳基、任选取代的亚烷基-杂芳基、-C(=O)-烷基和-C(=O)-亚烷基-N(R_y) (R_y) 组成的组；或

R_x 和 R_x 连同其所连接的原子一起形成任选地含有选自由O、S、SO、SO₂、NR_y和N-C₁-C₁₀烷基组成的组的额外杂原子的任选取代的3元、4元、5元、6元或7元环；并且其中

每个 R_y 独立地选自由-H和任选取代的C₁₋₁₀烷基组成的组。

35. 如权利要求34所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中：

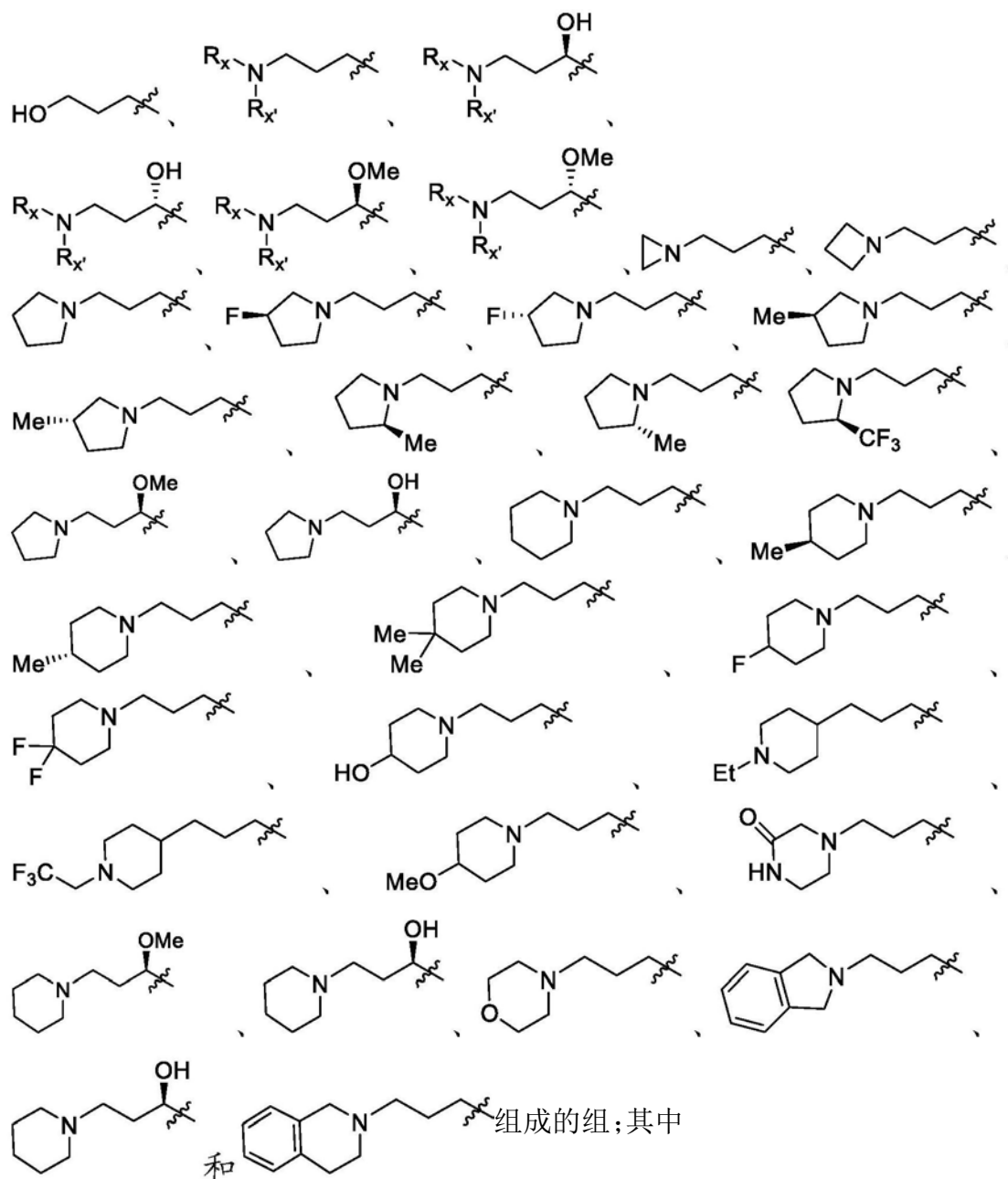
R_{10a} 选自由任选取代的R₁₀₁-CH₂CH₂CH₂-、任选取代的R₁₀₁-CH₂CH₂CH-OH-和任选取代的R₁₀₁-CH₂CH₂CH-OMe-组成的组。

36. 如权利要求35所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中：

R_{101} 选自由-H、-OH、-O-烷基、-N(Me)(Et)、-N(Me)₂、-N(Me)(t-Bu)、-N(Me)(iPr)、-NH(Me)、-NH(iPr)、-N(Et)₂、-N(Me)(环丙基)、-NH(环丙基)、-N(Me)(环丁基)、-NH(环丁基)、-N(Me)(环戊基)、-NH(环戊基)、-N(Me)(环己基)、-NH(环己基)、任选取代的氮丙啶基、任选取代的氮杂环丁烷基、任选取代的吡咯烷基、任选取代的哌啶基、任选取代的哌嗪基、任选取代的吗啉基、任选取代的哌嗪基-2-酮、任选取代的四氢异喹啉基、任选取代的吡啶基

和任选取代的异吡啶基组成的组。

37. 如权利要求32-36中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R_{10a}选自自由



NR_xR_x选自由-N(Me)(Et)、-N(Me)₂、-N(Me)(t-Bu)、-N(Me)(iPr)、-NH(Me)、-NH(iPr)、-N(Et)₂、-N(Me)(环丙基)、-NH(环丙基)、-N(Me)(环丁基)、-NH(环丁基)、-N(Me)(环戊基)、-NH(环戊基)、-N(Me)(环己基)和-NH(环己基)组成的组;并且其中“”指示连接点。

38. 如权利要求27-32中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中:

R_{10a} 为任选取代的C₂亚烷基-R_{101a1};

R₁₀₁选自自由H、(C₁₋₆烷基)-S-、(C₁₋₆烷基)-SO-、(C₁₋₆烷基)-SO₂-、-OH、-O-烷基、-NR_xR_x、任选取代的环境烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基组成的组；其中：

R_x和R_{x'}各自独立地选自由-H、任选取代的烷基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的亚烷基-环烷基、任选取代的亚烷基-

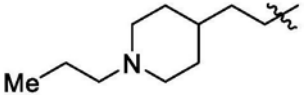
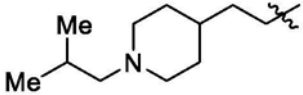
杂环烷基、任选取代的亚烷基-芳基、任选取代的亚烷基-杂芳基、-C(=O)-烷基和-C(=O)-亚烷基-N(R_y) (R_y)组成的组;或

R_x和R_x连同其所连接的原子一起形成任选地含有选自O、S、SO、SO₂、NR_y和N-C₁-C₁₀烷基组成的组的额外杂原子的任选取代的3元、4元、5元、6元或7元环;并且其中:

每个R_y独立地选自-H和任选取代的C₁₋₁₀烷基组成的组。

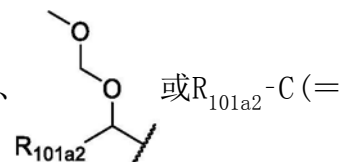
39. 如权利要求38所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R_{10a}为任选取代的R_{101a1}-CH₂CH₂-。

40. 如权利要求39所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R_{101a1}为任选取代的杂环烷基。

41. 如权利要求38-40中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R_{10a}选自MeSCH₂CH₂-、MeSOCH₂CH₂-、MeSO₂CH₂CH₂-、和组成的组,其中“~”指示连接点。

42. 如权利要求27-32中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中:

R_{10a}为任选取代的R_{101a2}-CH₂-、R_{101a2}-CH(OH)-、R_{101a2}-CH(OMe)-、



或R_{101a2}-C(=O)-,其中“~”指示连接点;并且

R_{101a2}选自-H、-OH、-O-烷基、-NR_xR_x、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基组成的组;其中R_x和R_x各自独立地选自H、任选取代的烷基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的亚烷基-环烷基、任选取代的亚烷基-杂环烷基、任选取代的亚烷基-芳基、任选取代的亚烷基-杂芳基、-C(=O)-烷基和-C(=O)-亚烷基-N(R_y) (R_y)组成的组;或R_x和R_x连同其所连接的原子一起形成任选地含有选自O、S、SO、SO₂、NR_y和N-C₁-C₁₀烷基组成的组的额外杂原子的任选取代的3元、4元、5元、6元或7元环;并且其中每个R_y独立地选自H和任选取代的C₁₋₁₀烷基组成的组。

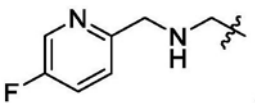
43. 如权利要求41所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中:

R_{101a2}选自-NHR_z和-NMeR_z组成的组,其中:

R_z为任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的-CH₂-环烷基、任选取代的-CH₂-杂环烷基、任选取代的-CH₂-芳基、任选取代的-CH₂-杂芳基、-C(=O)-环烷基或-C(=O)-亚烷基-NR_zR_z;其中R_z和R_z各自独立地为H或烷基;或

R_z为任选取代的亚烷基-R_{101a2},其中R_{101a2}为任选取代的杂芳基。

44. 如权利要求43所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中:

R_{101a2}-CH₂-为-CH₂NHMe、-CH₂N(Me)₂、-CH₂N(Me)(环丙基)、-CH₂NH(氧杂环丁烷基)、-CH₂NHCH₂(环丙基)和其中“~”指示连接点。

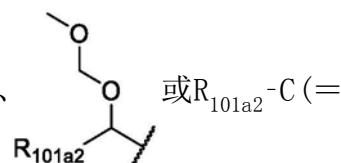
45. 如权利要求27-32中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中:

R_{10a} 为 $R_{101a2}-CH_2-$; 并且

R_{101a2} 选自由任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基组成的组。

46. 如权利要求42所述的化合物, 或其药学上可接受的盐, 其中:

R_{10a} 为任选取代的 $R_{101a2}-CH_2-$ 、 $R_{101a2}-CH(OH)-$ 、 $R_{101a2}-CH(OMe)-$ 、



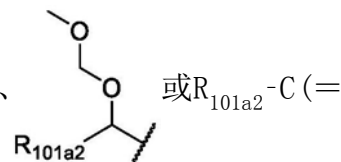
或 $R_{101a2}-C(=$

$O)-$, 其中“ $\sim$ ”指示连接点; 并且

R_{101a2} 为任选取代的哌啶基或任选取代的哌嗪基。

47. 如权利要求46所述的化合物, 或其药学上可接受的盐, 其中:

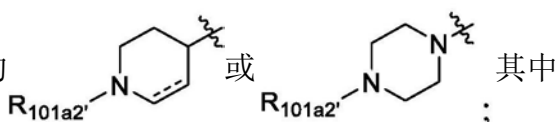
R_{10a} 为任选取代的 $R_{101a2}-CH_2-$ 、 $R_{101a2}-CH(OH)-$ 、 $R_{101a2}-CH(OMe)-$ 、



或 $R_{101a2}-C(=$

$O)-$, 其中“ $\sim$ ”指示连接点; 并且

R_{101a2} 为任选取代的

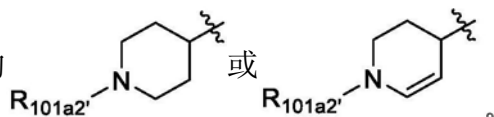


其中

R_{101a2} 为 H、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的环烷基、任选取代的环烯基、任选取代的杂环烷基、 $-C(=O)-H$ 、 $-C(=O)-$ 任选取代的环烷基、 $-C(=O)-$ 任选取代的亚烷基- R_{101a2}' 、任选取代的亚烷基- R_{101a2}' , 其中 R_{101a2}' 选自由 H、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基和任选取代的烯基组成的组, 并且其中“ $\sim$ ”指示连接点。

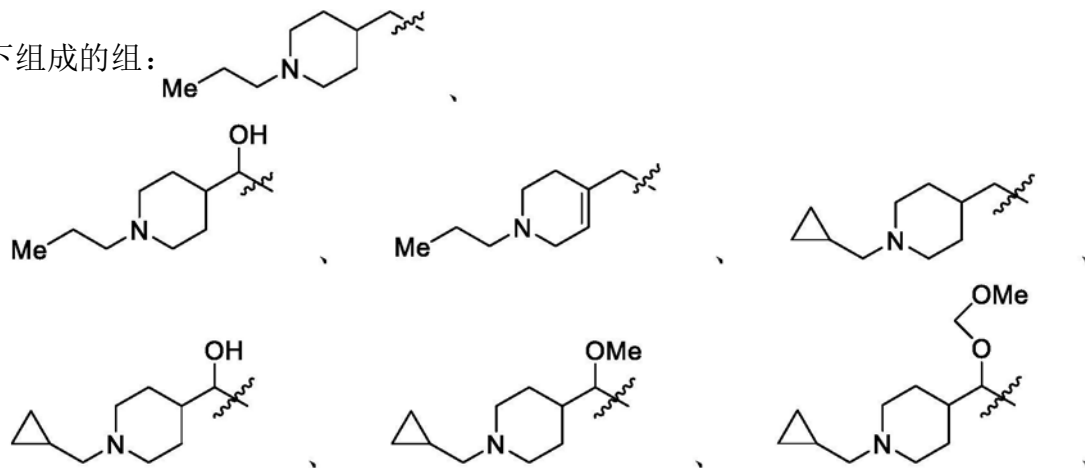
48. 如权利要求47所述的化合物, 或其药学上可接受的盐, 其中

R_{10a} 为任选取代的

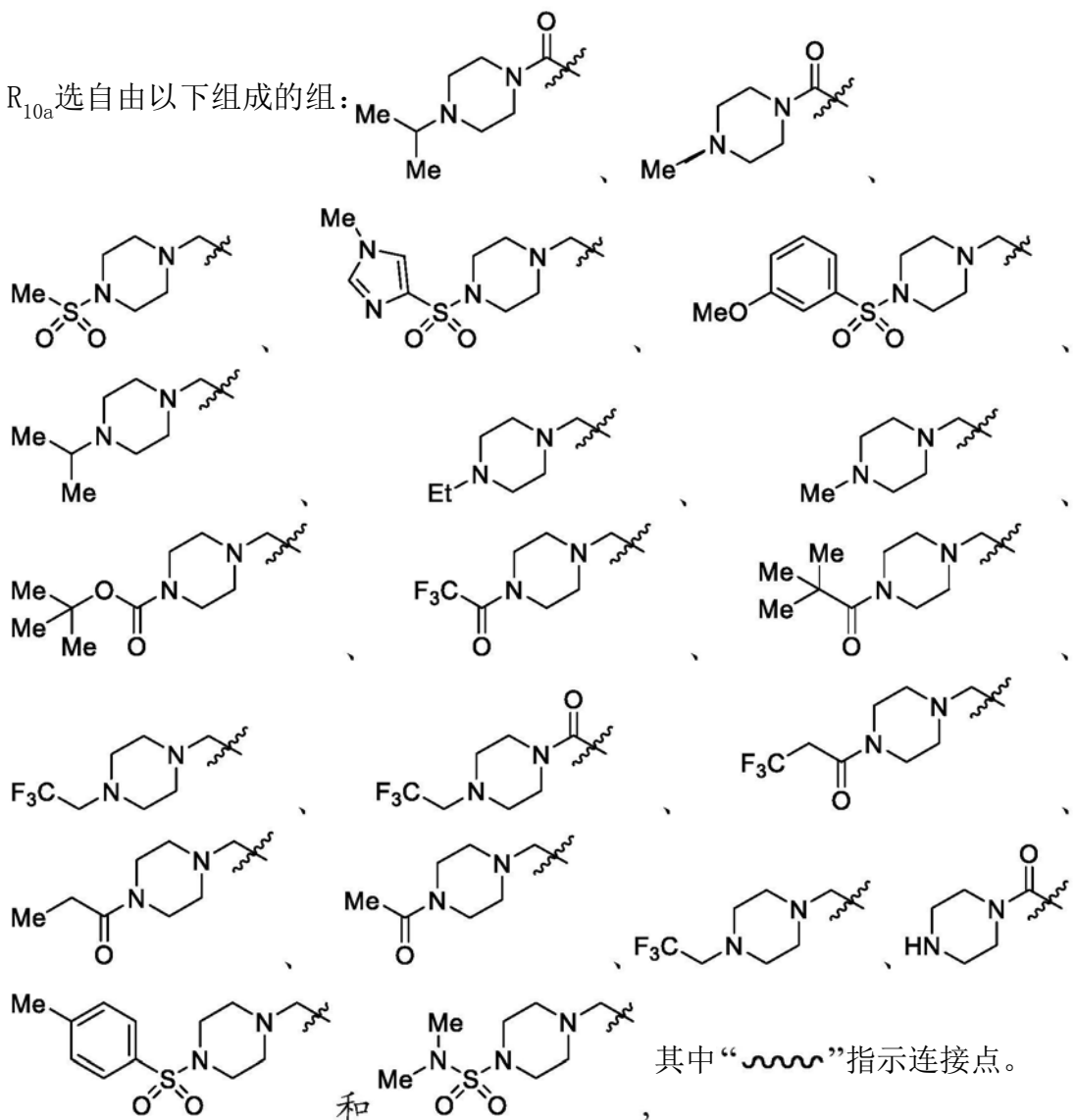


49. 如权利要求47-48中任一项所述的化合物, 或其药学上可接受的盐, 其中 R_{101a} 选自由

以下组成的组:

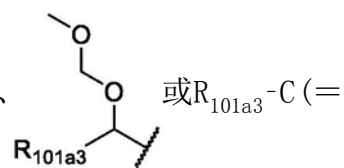


R_{10a} 选自由以下组成的组:



52. 如权利要求45所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中:

R_{10a} 为任选取代的 R_{101a3}-CH₂-、R_{101a3}-CH(OH)-、R_{101a3}-CH(OMe)-、

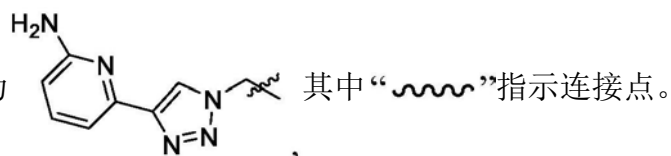


0)-, 其中“~”指示连接点; 并且

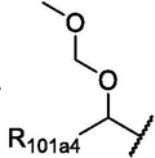
R_{101a3} 为任选取代的杂芳基。

53. 如权利要求52所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中:

R_{10a} 为任选取代的三唑基-CH₂-, 其为



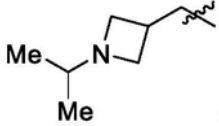
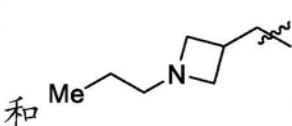
54. 如权利要求45所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中:

R_{10a} 为任选取代的 R_{101a4} -CH₂-、 R_{101a4} -CH(OH)-、 R_{101a4} -CH(OMe)-、 或 R_{101a4} -C(=

0)-, 其中“”指示连接点; 并且

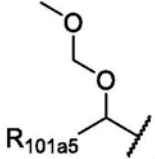
R_{101a4} 为任选取代的氮杂环丁烷基。

55. 如权利要求54所述的化合物, 或其药学上可接受的盐, 其中:

R_{10a} 为任选取代的氮杂环丁烷基-CH₂-, 其选自由  和 

组成的组, 其中“”指示连接点。

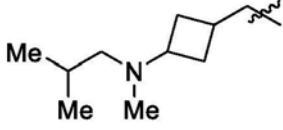
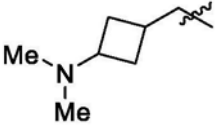
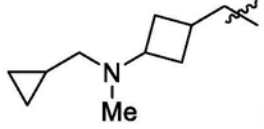
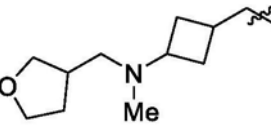
56. 如权利要求45所述的化合物, 或其药学上可接受的盐, 其中:

R_{10a} 为任选取代的 R_{101a5} -CH₂-、 R_{101a5} -CH(OH)-、 R_{101a5} -CH(OMe)-、 或 R_{101a5} -C(=

0)-, 其中“”指示连接点; 并且

R_{101a5} 为任选取代的环丁基。

57. 如权利要求56所述的化合物, 或其药学上可接受的盐, 其中:

R_{101} -CH₂- 为任选取代的环丁基, 其选自由 , ,  和  组成的组, 其中“”指

示连接点。

58. 如权利要求27-32中任一项所述的化合物, 或其药学上可接受的盐, 其中:

R_{10a} 为任选取代的C₂₋₁₀亚烯基- R_{101} ;

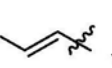
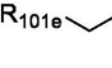
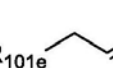
R_{101} 选自由-H、-OH、-O-烷基、-NR_xR_x、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基组成的组; 其中

R_x 和 R_x 各自独立地选自由-H、任选取代的烷基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的亚烷基-环烷基、任选取代的亚烷基-杂环烷基、任选取代的亚烷基-芳基、任选取代的亚烷基-杂芳基、-C(=O)-烷基和-C(=O)-亚烷基-N(R_y)(R_y)组成的组; 或

R_x 和 R_x 连同其所连接的原子一起形成任选地含有选自由O、S、SO、SO₂、NR_y和N-C₁-C₁₀烷基组成的组的额外杂原子的任选取代的3元、4元、5元、6元或7元环; 并且其中

每个 R_y 独立地选自由-H和任选取代的C₁₋₁₀烷基组成的组。

59. 如权利要求58所述的化合物, 或其药学上可接受的盐, 其中 R_{10a} 为任选取代的C₂₋₅亚

烯基- R_{101} , 其选自由 R_{101e} 、 R_{101e}  和 R_{101e}  组成的组, 其中

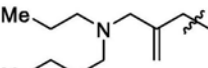
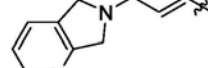
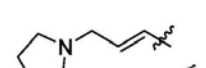
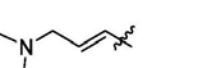
R_{101e} 选自H、任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基和 NR_xR_x , R_x 和 R_x 各自独立地选自由H、任选取代的烷基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的亚烷基-环烷基、任选取代的亚烷基-杂环烷基、任选取代的亚烷基-芳基、任选取代的亚烷基-杂芳基、 $-C(=O)-$ 烷基和 $-C(=O)-$ 亚烷基- $N(R_y)$ (R_y) 组成的组; 或

R_x 和 R_x 连同其所连接的原子一起形成任选地含有选自由O、S、SO、SO₂、NR_y和N-C₁-C₁₀烷基组成的组的额外杂原子的任选取代的3元、4元、5元、6元或7元环; 并且其中

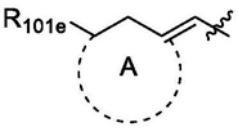
每个 R_y 独立地选自由-H和任选取代的C₁₋₁₀烷基组成的组; 并且

其中“”指示连接点。

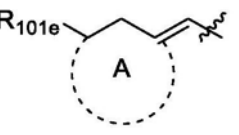
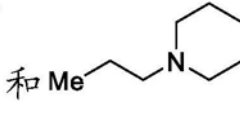
60. 如权利要求59所述的化合物, 或其药学上可接受的盐, 其中 R_{10a} 为任选取代的C₂₋₅亚

烯基- R_{101} , 其选自由 、、、 和  组成的组。

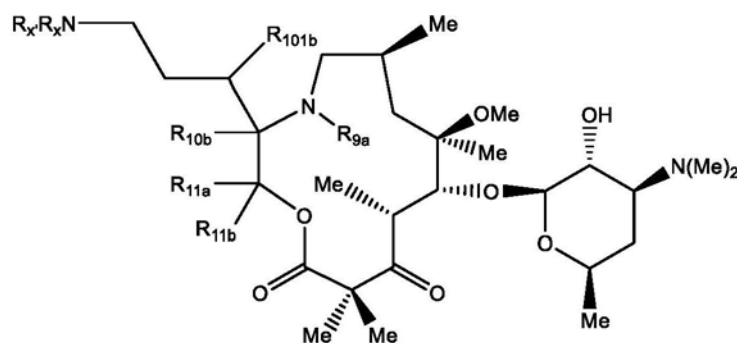
61. 如权利要求59所述的化合物, 或其药学上可接受的盐, 其中 R_{10a} 为任选取代的亚烯

基- R_{101} , 其为  其中A为任选取代的环烷基或杂环烷基, 且 R_{101e} 选自由-H、烷基和 $-NR_xR_x$ 组成的组, 其中 R_x 和 R_x 各自独立地选自由-H和任选取代的烷基组成的组, 并且其中“”指示连接点。

62. 如权利要求58所述的化合物, 或其药学上可接受的盐, 其中 R_{10a} 为任选取代的亚烯

基- R_{101}  其选自由  和  组成的组。

63. 如权利要求27所述的化合物, 其为式III化合物:



III

或其药学上可接受的盐, 其中:

R_{101b} 为-H、甲基或甲氧基;

R_{10b} 为-H或烷基;

R_{11a} 和 R_{11b} 独立地选自由-H和甲基组成的组;

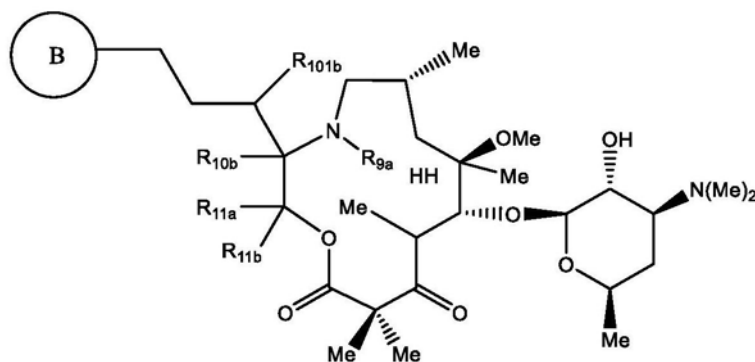
R_x 和 R_y 各自独立地选自由-H、任选取代的烷基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的亚烷基-环烷基、任选取代的亚烷基-杂环烷基、任选取代的亚烷基-芳基、任选取代的亚烷基-杂芳基、-C(=O)-烷基和-C(=O)-亚烷基- $N(R_y)_2$ 组成的组;或

R_x 和 R_y 连同其所连接的原子一起形成任选地含有选自由O、S、SO、SO₂、NR_y和N-C₁-C₁₀烷基组成的组的额外杂原子的任选取代的3元、4元、5元、6元或7元环;并且其中

每个 R_y 独立地选自由-H和任选取代的C₁₋₁₀烷基组成的组。

64. 如权利要求63所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 NR_xR_x 选自由-N(Me)(Et)、-N(Me)₂、-N(Me)(t-Bu)、-N(Me)(iPr)、-NH(Me)、-NH(iPr)、-N(Et)₂、-N(Me)(环丙基)、-NH(环丙基)、-N(Me)(环丁基)、-NH(环丁基)、-N(Me)(环戊基)、-NH(环戊基)、-N(Me)(环己基)和NH(环己基)组成的组。

65. 如权利要求27所述的化合物,其为式IV化合物:



IV

或其药学上可接受的盐,其中:

R_{101b} 为-H、甲基或甲氧基;

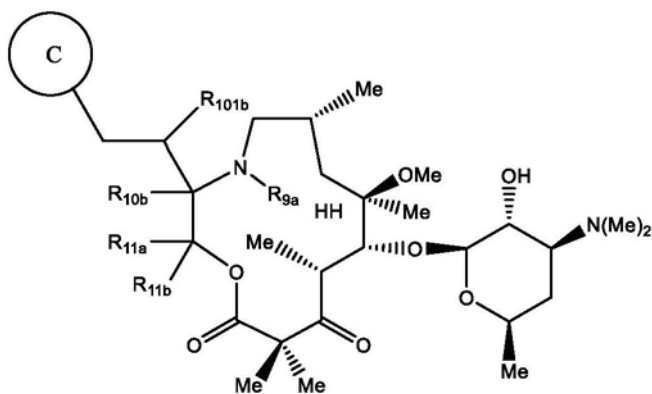
R_{10b} 为-H或烷基;

R_{11a} 和 R_{11b} 独立地选自由-H和甲基组成的组;并且

$\textcircled{B}$ 选自由任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基组成的组。

66. 如权利要求65所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 $\textcircled{B}$ 选自由任选取代的氮丙啶基、任选取代的氮杂环丁烷基、任选取代的吡咯烷基、任选取代的哌啶基、任选取代的哌嗪基、任选取代的吗啉基、任选取代的哌嗪基-2-酮、任选取代的四氢异喹啉基、任选取代的吲哚啉基和任选取代的异吲哚啉基组成的组。

67. 如权利要求27所述的化合物,其为式V化合物:



V

或其药学上可接受的盐,其中:

R_{101b} 为-H、甲基或甲氧基;

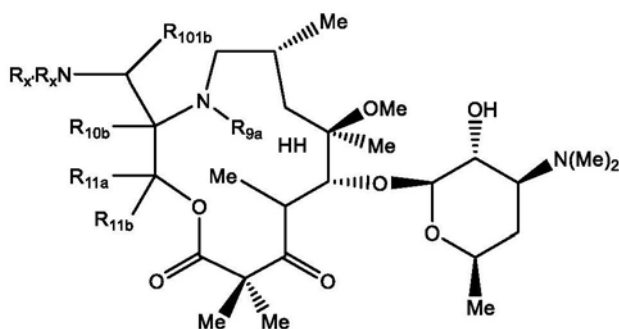
R_{10b} 为-H或烷基;

R_{11a} 和 R_{11b} 独立地选自由-H和甲基组成的组;并且

(c) 选自由任选取代的杂环烷基组成的组。

68. 如权利要求67所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中(c)为任选取代的哌啶基。

69. 如权利要求27所述的化合物,其为式VI化合物:



VI

或其药学上可接受的盐,其中:

R_{101b} 为-H;

R_{10b} 为-H或烷基;

R_{11a} 和 R_{11b} 独立地选自由-H和甲基组成的组;并且

R_x 和 R_x 各自独立地选自由-H、任选取代的烷基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的亚烷基-环烷基、任选取代的亚烷基-杂环烷基、任选取代的亚烷基-芳基、任选取代的亚烷基-杂芳基、-C(=O)-烷基和-C(=O)-亚烷基-N(R_y)(R_y)组成的组;或

R_x 和 R_x 连同其所连接的原子一起形成任选地含有选自由O、S、SO、SO₂、NR_y和N-C₁-C₁₀烷

基组成的组的额外杂原子的任选取代的3元、4元、5元、6元或7元环；并且其中

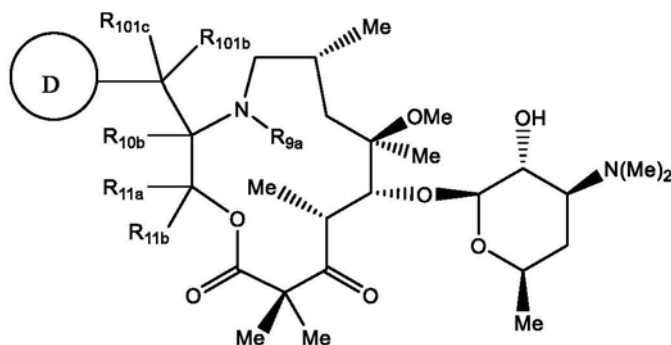
每个 R_y 独立地选自由-H和任选取代的 C_{1-10} 烷基组成的组；或

R_x 和 R_x 中的一个为-H或烷基且另一个为 R_z ，其中

R_z 为-(C=O)-环烷基或-(C=O)-亚烷基- NR_z ， R_z ；其中 R_z 和 R_z 各自独立地为-H或烷基；或

R_z 为-亚烷基- R_{101a} ，其中 R_{101a} 为任选取代的杂芳基。

70. 如权利要求27所述的化合物，其为式VII化合物：



VII

或其药学上可接受的盐，其中：

R_{101c} 为-H；

R_{101b} 为-H、-OH、-OMe或- OCH_2OMe ；或

R_{101b} 和 R_{101c} 形成C=O；并且

R_{101} 选自由任选取代的环丁基、任选取代的氮杂环丁烯基、任选取代的吡咯烷基、任选取代的哌啶基、任选取代的哌嗪基、任选取代的吗啉基和任选取代的三唑基组成的组；

R_{10b} 为-H或烷基；

R_{11a} 和 R_{11b} 独立地选自由-H和甲基组成的组；并且

D 选自由任选取代的环丁基、任选取代的氮杂环丁烯基、任选取代的吡咯烷基、任选取代的哌啶基、任选取代的哌嗪基、任选取代的吗啉基和任选取代的三唑基组成的组。

71. 如权利要求63-70中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中 R_{9a} 为-H或 C_{1-4} 烷基； R_{10b} 为H或甲基；并且 R_{11a} 和 R_{11b} 各自独立地为H或甲基。

72. 如权利要求71所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中 R_{9a} 为-H、甲基或乙基； R_{10b} 为H；并且 R_{11a} 和 R_{11b} 各自独立地为H。

73. 一种表A中所绘的化合物或其药学上可接受的盐。

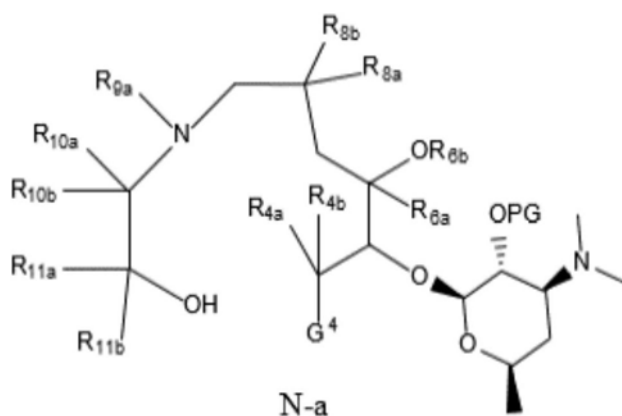
74. 一种药物组合物，其包含如权利要求1-73中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的赋形剂。

75. 一种药盒，其包含如权利要求1-73中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或如权利要求74所述的药物组合物以及用于向有需要的受试者施用的说明书。

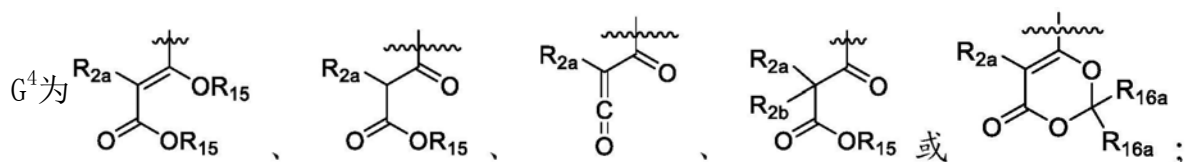
76. 一种治疗感染性疾病的方法，其包括向有需要的受试者施用有效量的如权利要求1-73中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，或如权利要求74所述的药物组合物。

77. 如权利要求76所述的方法，其中所述感染性疾病为细菌感染。

78. 如权利要求76所述的方法,其中所述细菌感染为革兰氏阳性细菌感染。
79. 如权利要求76所述的方法,其中所述细菌感染为革兰氏阴性细菌感染。
80. 如权利要求76所述的方法,其中所述细菌感染为葡萄球菌感染、不动杆菌感染、克雷伯氏菌感染、埃希氏菌感染或假单胞菌感染。
81. 如权利要求76所述的方法,其中所述感染性疾病为寄生虫感染。
82. 如权利要求1-73中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或如权利要求74所述的药物组合物,其向有需要的受试者施用,用于治疗有需要的受试者的感染性疾病。
83. 如权利要求82所述的化合物,其中所述感染性疾病为细菌感染。
84. 如权利要求82所述的化合物,其中所述细菌感染为革兰氏阳性细菌感染。
85. 如权利要求82所述的化合物,其中所述细菌感染为革兰氏阴性细菌感染。
86. 如权利要求82所述的化合物,其中所述细菌感染为葡萄球菌感染、不动杆菌感染、克雷伯氏菌感染、埃希氏菌感染或假单胞菌感染。
87. 如权利要求82所述的化合物,其中所述感染性疾病为寄生虫感染。
88. 一种式N-a化合物:



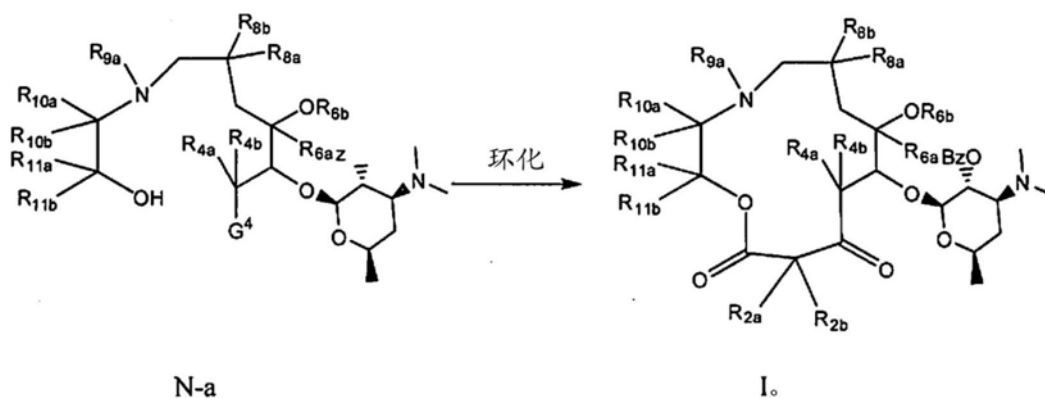
或其盐,其中 R_{4a} 、 R_{4b} 、 R_5 、 R_{6a} 、 R_{6b} 、 R_{8a} 、 R_{8b} 、 R_{10a} 、 R_{10b} 、 R_{11a} 和 R_{11b} 如权利要求1中所定义;



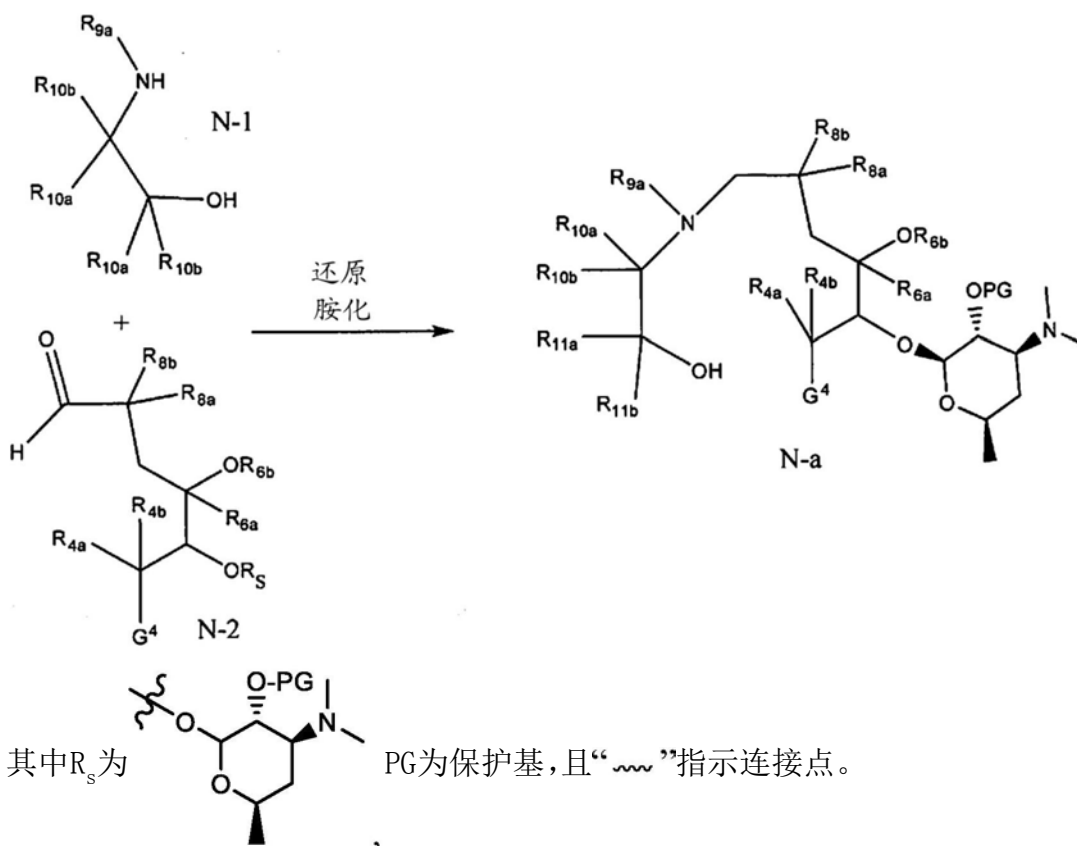
R^{15} 的每种情况独立地为甲硅烷基、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基,或者两个 R^{15} 基团连接以形成任选取代的杂环基或杂芳基环;并且

R^{16a} 的每种情况独立地为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;并且PG为保护基。

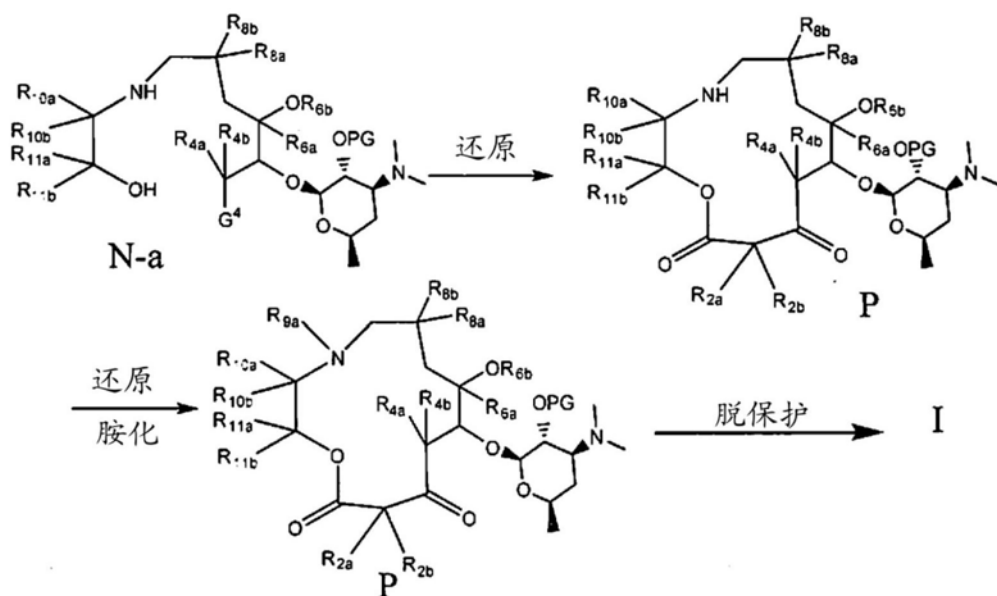
89. 一种制备如权利要求1所述的式I化合物的方法,其包括将式N-a化合物环化:



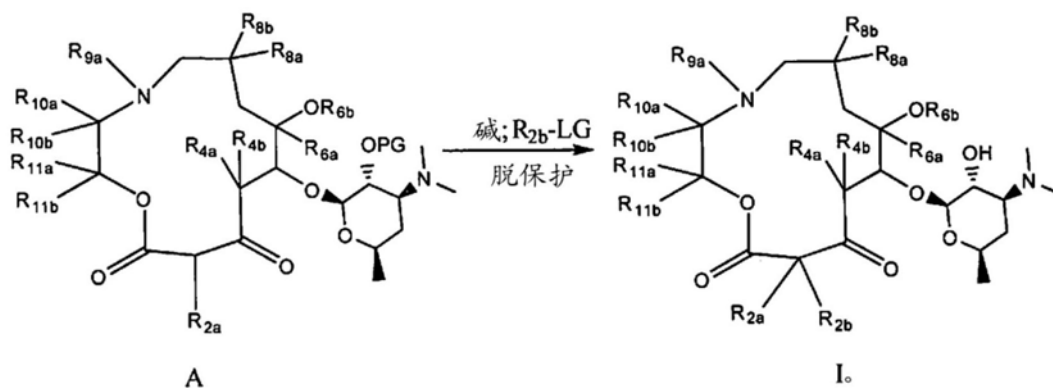
90. 如权利要求88所述的方法,其还包括通过在还原胺化条件下将N-1与N-2组合来制备式N-a化合物的步骤:



91. 一种制备如权利要求1所述的式I化合物的方法;其包括使式N-a化合物环化,其中 R_{9a} 为H,以提供式P化合物,其中 R_{9a} 为H;然后进行还原胺化和脱保护以提供式I化合物,其中 R_{9a} 为 C_{1-10} 烷基、羟烷基或烷氧基烷基



92. 一种制备如权利要求1所述的式I化合物的方法,其包括在碱的存在下用R_{2b}-LG将式A化合物烷基化,其中LG为离去基团,以在脱保护后提供式I化合物



C₁₀-亚烷基取代的13元大环内酯及其用途

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请根据美国法典第35篇第119条(e)款要求2018年11月19日提交的美国临时申请62/769,383的优先权。此在先申请的公开被认为是本申请的公开的一部分,并且通过引用的方式整体并入本文。

背景技术

[0003] 新发的对现有抗生素的抗性作为全球范围的危机,尤其是对于源自耐药性革兰氏阴性细菌的感染而迅速发展。病原菌可垂直地(向其后代)和水平地(向不同谱系的相邻细菌)传递编码抗生素抗性的基因,并且因此抗生素抗性可以快速发展(特别是在医院内(医院)环境中)。参见,例如Wright,Chem.Commun. (2011) 47:4055-4061。在美国每年有多于99,000人死于与保健相关的感染,多于由车祸、HIV和乳腺癌引起的所有伤亡,造成美国保健费用估计高达450亿美元的负担。参见,例如Klevens等人,Public Health Rep (2007) 122:160-166。目前的危机由于大多数主要制药公司在新抗生素开发方面的研究减少而加剧。参见,例如Projan,Curr.Opin.Microbiol. (2003) 6:427-430。目前新抗生素的引入率不足以解决日益增长的抗性,并且由于国际旅行的便利和人口密度的递增,对这个领域创新的需求前所未有地高。

[0004] 大环内酯是少数几个主要的临床上重要的抗生素类别之一,其唯一的实际接入已经通过半合成或化学操纵结构复杂的发酵产物,路线长达16个步骤。参见,例如Paterson,Tetrahedron (1985) 41:3569-3624;Omura编,Macrolide Antibiotics:Chemistry, Biology, and Practice,第二版;Academic Press,2002。自从60多年前发现红霉素以来,大环内酯类抗生素已被证明在对抗病原菌的战斗中是安全且有效的。参见,例如Wu等人,Curr.Med.Chem. (2001) 8:1727-1758。红霉素对革兰氏阳性细菌显示与青霉素类似的抗菌活性谱,但诱导过敏性相互作用的倾向较小,并且其已被常规地处方用于上下呼吸道感染和泌尿生殖器感染。参见,例如Washington等人,Mayo.Clin.Proc. (1985) 60:189-203;Washington等人,Mayo.Clin.Proc. (1985) 60:271-278。然而,已知红霉素在肠道中经历酸促进的内部缩酮化(C6和C12羟基环化到C9酮上),这导致不利的胃肠道事件。参见,例如Kurath等人,Experientia (1971) 27:362。第二代大环内酯抗生素克拉霉素和阿奇霉素解决了酸不稳定性的问题,并且在4-6个步骤中由红霉素半合成制备,所述红霉素易于通过大规模发酵得到。参见,例如,Ma等人,Curr.Med.Chem. (2011) 18:1993-2015;Wu等人,Curr.Pharm.Des. (2000) 6:181-223;Ma等人,Mini-Rev.Med.Chem. (2010) 10:272-286;Asaka等人,Curr.Top.Med.Chem. (Sharjah,United Arab Emirates) (2003) 3:961-989;Morimoto等人,J.Antibiot. (1990) 43:286-294;Morimoto等人,J.Antibiot. (1984) 37:187-189;Watanabe等人,J.Antibiot. (1993) 46:1163-1167;Watanabe等人,J.Antibiot. (1993) 46:647-660;Bright等人,J.Antibiot. (1988) 41:1029-1047;Djokic等人,J.Antibiot. (1987) 40:1006-1015;Mutak等人,J.Antibiot. (2007) 60:85-122;以及Retsema等人,Antimicrob.Agents Chemother. (1987) 31:1939-1947。已经显示阿奇霉素对

革兰氏阴性细菌表现出显著改善的功效,并且与其他大环内酯抗生素相比,其具有更长的半衰期和更高的组织分布,认为这与其含有叔胺的15元环相关。参见,例如Ferwerda等人, *J. Antimicrob. Chemother.* (2001) 47:441-446; Girard等人, *Antimicrob. Agents Chemother.* (1987) 31:1948-1954。天然产物泰乐菌素(用于兽药的16元大环内酯)已通过X射线晶体学显示占据与红霉素和阿奇霉素相同的结合口袋,表明对大环化合物的环大小和组成的可变性具有高耐受性。

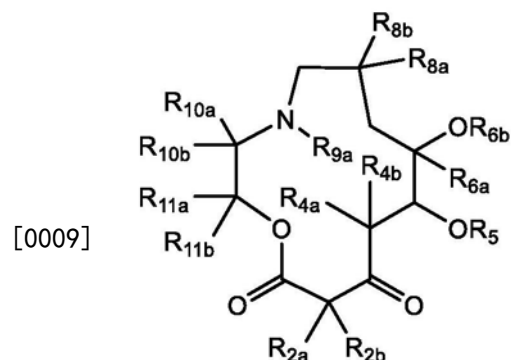
[0005] 细菌生物中对大环内酯的抗性的三个主要原因是:由erm基因编码的核糖体甲基化、核糖体RNA或肽中的突变以及由mef和msr基因介导的细胞外排。参见,例如Leclercq等人, *Antimicrob. Agents Chemother.* (1991) 35:1273-1276; Leclercq等人, *Antimicrob. Agents Chemother.* (1991) 35:1267-1272; Weisblum, *Antimicrob. Agents Chemother.* (1995) 39:577-585; Vester等人, *Antimicrob. Agents Chemother.* (2001) 45:1-12; Prunier等人, *Antimicrob. Agents Chemother.* (2002) 46:3054-3056; Li等人, *J. Antimicrob. Chemother.* (2011) 66:1983-1986; Sutcliffe等人, *Antimicrob. Agents Chemother.* (1996) 40:1817-1824; Wondrack等人, *Antimicrob. Agents Chemother.* (1996) 40:992-998。酮内酯如泰利霉素和索利霉素通过用羰基置换C3克拉定糖使抗性的外排机制失效(因此命名为“酮内酯”),并且被认为由于新型芳基-烷基侧链与核糖体之间的有利相互作用而表现出大大增加的结合。参见,例如Ma等人, *Curr. Med. Chem.* (2011) 18:1993-2015; Ma等人, *Mini-Rev. Med. Chem.* (2010) 10:272-286。尽管大大改善了核糖体结合,但是酮内酯如泰利霉素和索利霉素还没有解决在医院内环境中发展的大环内酯抗性的几种最新形式,尤其是核糖体甲基化和RNA点突变。

[0006] 因此,有效对抗耐药细菌,尤其是革兰氏阴性细菌的新抗生素的发现和开发代表目前未满足的医学需要。

发明内容

[0007] 本文公开了化合物,其为新型的合成可得到的13元大环内酯。所述化合物为抗微生物活性出乎意料地强力的新型抗生素。

[0008] 在一个方面中,本公开提供式(I)化合物:



I

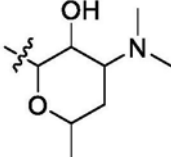
[0010] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0011] R_{2a} 和 R_{2b} 中的一个选自由H、卤基、任选取代的 C_{1-10} 烷基、任选取代的 C_{1-10} 烷氧基和

任选取代的 C_{1-10} 烯基组成的组,其中 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 烷氧基和 C_{1-10} 烯基任选被一个或多个选自由卤基、芳基、氨基、烷基、杂烷基、杂烯基、杂环烷基和杂芳基组成的组的基团取代;并且

[0012] R_{2a} 和 R_{2b} 中的另一个选自由卤基、任选取代的 C_{1-10} 烷基、任选取代的 C_{1-10} 烷氧基和任选取代的 C_{1-10} 烯基组成的组,其中 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 烷氧基和 C_{1-10} 烯基任选被一个或多个选自由卤基、芳基、氨基、取代的氨基、烷基、杂烷基、杂烯基、杂环烷基和杂芳基组成的组的基团取代;

[0013] R_{4a} 和 R_{4b} 中的每一个独立地选自由H和任选取代的 C_{1-10} 烷基组成的组;

[0014] R_5 选自由H、氧保护基和组成的组,其中“~”指示连接点;

[0015] R_{6a} 为任选取代的 C_{1-10} 烷基;

[0016] R_{6b} 为H、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 羟烷基、烯丙基、卤代烷基、芳基、杂烯基、杂环烷基或杂芳基,其中的任一个可任选地被一个或多个选自由卤基、芳基、氨基、杂烷基、杂烯基、杂环烷基和杂芳基组成的组的基团取代;

[0017] R_{8a} 和 R_{8b} 各自独立地选自由H和任选取代的 C_{1-10} 烷基组成的组;

[0018] R_{9a} 选自由H、任选取代的 C_{1-10} 烷基、羟烷基、任选取代的 C_{1-10} 亚烷基- $NR_T R_T$ 、任选取代的 C_{1-10} 亚烷基-环烷基- $NR_T R_T$ 和任选取代的烷氧基烷基组成的组;其中 R_T 和 R_T 各自独立地选自由H、任选取代的烷基和任选取代的 C_{1-10} 亚烷基-杂环烷基组成的组;

[0019] R_{10a} 和 R_{10b} 中的一个选自由H、任选取代的 C_{1-10} 烷基、任选取代的 C_{1-10} 烷氧基组成的组,且 R_{10a} 和 R_{10b} 中的另一个选自由 $-CO_2H$ 、 $-CO_2$ -任选取代的烷基、 $-CON(R_z)$ (R_z)、任选取代的 C_{1-10} 亚烷基- R_{101} 、任选取代的 C_{2-10} 亚烯基- R_{101} 和任选取代的 C_{2-10} 亚炔基- R_{101} 组成的组;其中:

[0020] R_{101} 选自由H、(C_{1-6} 烷基)-S-、(C_{1-6} 烷基)-SO-、(C_{1-6} 烷基)-SO₂-、-OH、任选取代的-O- (C_{1-6} 烷基)、- $NR_x R_x$ 、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基组成的组;其中:

[0021] R_z 和 R_z 各自独立地为H或任选取代的烷基;

[0022] R_x 和 R_x 各自独立地选自由H、任选取代的烷基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的亚烷基-环烷基、任选取代的亚烷基-杂环烷基、任选取代的亚烷基-芳基、任选取代的亚烷基-杂芳基、-C(=O)-烷基和-C(=O)-亚烷基-N(R_y) (R_y)组成的组,其中 R_y 和 R_y 各自独立地为H或任选取代的烷基;或

[0023] R_x 和 R_x 连同其所连接的原子一起形成任选地含有选自由O、S、SO、SO₂、 NR_y 和N- C_{1-10} 烷基组成的组的额外杂原子的任选取代的3元、4元、5元、6元或7元环;并且其中

[0024] 每个 R_y 独立地选自由-H和任选取代的 C_{1-10} 烷基组成的组;并且

[0025] R_{11a} 和 R_{11b} 各自独立地选自由-H和任选取代的 C_{1-10} 烷基组成的组。

[0026] 所公开的化合物具有抗微生物活性且可用于治疗和/或预防感染性疾病。本文提供了所述化合物的药物组合物,以及使用所述化合物或其组合物治疗和预防的方法。可用本发明的化合物治疗的感染性疾病包括但不限于由葡萄球菌属、不动杆菌属、克雷伯氏菌属、埃希氏菌属和假单胞菌属引起的细菌感染。

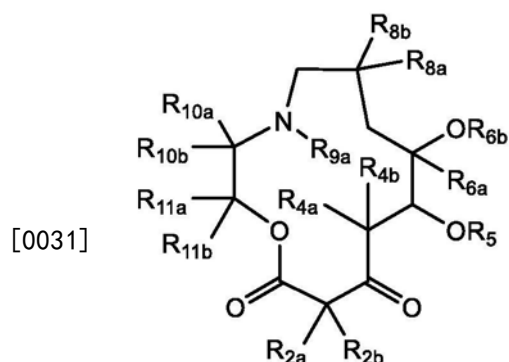
[0027] 本文还提供了制备所述化合物的方法。本公开还提供了制备本文所述的化合物的中间体。

[0028] 本发明的某些实施方案的细节阐述于具体实施方式中,如下所述。本发明的其他特点、目的和优点将从定义、附图、实施例和权利要求中显而易见。

具体实施方式

[0029] 本文公开的化合物包括13元氮杂酮内酯。与已知的大环内酯相比,所公开的化合物可具有降低的结构复杂性,提供可通过与其他大环内酯所需的路线相比要求较少的合成路线来获得的化合物。尽管其具有降低的结构复杂性,但所公开的13元氮杂酮内酯提供出乎意料且强力的抗各种微生物(包括革兰氏阴性细菌)的活性。还公开了用于制备所述化合物、包含所述化合物的药物组合物和使用所述化合物(例如,治疗感染性疾病)的方法。

[0030] 在某些实施方案中,提供式I化合物:



I

[0032] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0033] R_{2a} 和 R_{2b} 中的一个选自由H、卤基、任选取代的 C_{1-10} 烷基、任选取代的 C_{1-10} 烷氧基和任选取代的 C_{1-10} 烯基组成的组,其中 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 烷氧基和 C_{1-10} 烯基任选被一个或多个选自由卤基、芳基、氨基、烷基、杂烷基、杂烯基、杂环烷基和杂芳基组成的组的基团取代;并且

[0034] R_{2a} 和 R_{2b} 中的另一个选自由卤基、任选取代的 C_{1-10} 烷基、任选取代的 C_{1-10} 烷氧基和任选取代的 C_{1-10} 烯基组成的组,其中 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 烷氧基和 C_{1-10} 烯基任选被一个或多个选自由卤基、芳基、氨基、取代的氨基、烷基、杂烷基、杂烯基、杂环烷基和杂芳基组成的组的基团取代;

[0035] R_{4a} 和 R_{4b} 中的每一个独立地选自由H和任选取代的 C_{1-10} 烷基组成的组;

[0036] R_5 选自由H、氧保护基和

组成的组,其中“~”指示连接点;

[0037] R_{6a} 为任选取代的 C_{1-10} 烷基;

[0038] R_{6b} 为H、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 羟烷基、烯丙基、卤代烷基、芳基、杂烯基、杂环烷基或杂芳基,其中的任一个可任选地被一个或多个选自由卤基、芳基、氨基、杂烷基、杂烯基、杂环烷基和杂芳基组成的组的基团取代;

[0039] R_{8a} 和 R_{8b} 各自独立地选自由H和任选取代的 C_{1-10} 烷基组成的组；

[0040] R_{9a} 选自由H、任选取代的 C_{1-10} 烷基、羟烷基、任选取代的 C_{1-10} 亚烷基- $NR_T R_T$ 、任选取代的 C_{1-10} 亚烷基-环烷基- $NR_T R_T$ 和任选取代的烷氧基烷基组成的组；其中 R_T 和 R_T 各自独立地选自由H、任选取代的烷基和任选取代的 C_{1-10} 亚烷基-杂环烷基组成的组；

[0041] R_{10a} 和 R_{10b} 中的一个选自由H、任选取代的 C_{1-10} 烷基、任选取代的组成的组，且 R_{10a} 和 R_{10b} 中的另一个选自由 $-CO_2H$ 、 $-CO_2$ -任选取代的烷基、 $-CON(R_z)$ (R_z)、任选取代的 C_{1-10} 亚烷基- R_{101} 、任选取代的 C_{2-10} 亚烯基- R_{101} 和任选取代的 C_{2-10} 亚炔基- R_{101} 组成的组；其中：

[0042] R_{101} 选自由H、(C_{1-6} 烷基)-S-、(C_{1-6} 烷基)-SO-、(C_{1-6} 烷基)- SO_2 -、-OH、任选取代的-O- (C_{1-6} 烷基)、 $-NR_x R_x$ 、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基组成的组；其中：

[0043] R_z 和 R_z 各自独立地为H或任选取代的烷基；

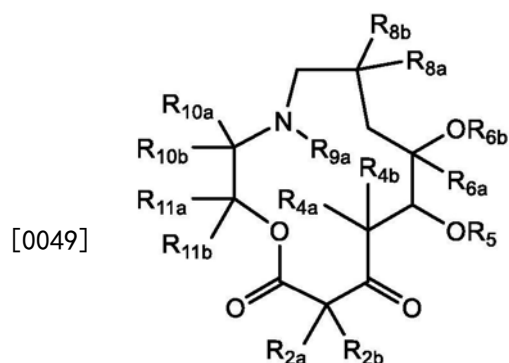
[0044] R_x 和 R_x 各自独立地选自由H、任选取代的烷基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的亚烷基-环烷基、任选取代的亚烷基-杂环烷基、任选取代的亚烷基-芳基、任选取代的亚烷基-杂芳基、 $-C(=O)$ -烷基和 $-C(=O)$ -亚烷基- $N(R_y)$ (R_y)组成的组，其中 R_y 和 R_y 各自独立地为H或任选取代的烷基；或

[0045] R_x 和 R_x 连同其所连接的原子一起形成任选地含有选自由O、S、SO、 SO_2 、 NR_y 和 $N-C_{1-10}$ 烷基组成的组的额外杂原子的任选取代的3元、4元、5元、6元或7元环；并且其中

[0046] 每个 R_y 独立地选自由-H和任选取代的 C_{1-10} 烷基组成的组；并且

[0047] R_{11a} 和 R_{11b} 各自独立地选自由-H和任选取代的 C_{1-10} 烷基组成的组。

[0048] 在某些实施方案中，提供式I化合物：



I

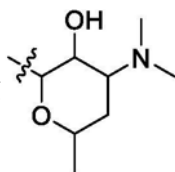
[0050] 或其药学上可接受的盐，其中：

[0051] R_{2a} 和 R_{2b} 中的一个选自由H、卤基、任选取代的 C_{1-10} 烷基、任选取代的 C_{1-10} 烷氧基和任选取代的 C_{1-10} 烯基组成的组，其中 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 烷氧基和 C_{1-10} 烯基任选被一个或多个选自由卤基、芳基、氨基、烷基、杂烷基、杂烯基、杂环烷基和杂芳基组成的组的基团取代；并且

[0052] R_{2a} 和 R_{2b} 中的另一个选自由卤基、任选取代的 C_{1-10} 烷基、任选取代的 C_{1-10} 烷氧基和任选取代的 C_{1-10} 烯基组成的组，其中 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 烷氧基和 C_{1-10} 烯基任选被一个或多个选自由卤基、芳基、氨基、烷基、杂烷基、杂烯基、杂环烷基和杂芳基组成的组的基团取代；

[0053] R_{4a} 和 R_{4b} 中的每一个独立地选自由H和任选取代的 C_{1-10} 烷基组成的组；

[0054] R_5 选自自由H、氧保护基和



组成的组,其中“~”指示连接点;

[0055] R_{6a} 为任选取代的 C_{1-10} 烷基;

[0056] R_{6b} 为H、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 羟烷基、烯丙基、卤代烷基、芳基、杂烯基、杂环烷基或杂芳基,其中的任一个可任选地被一个或多个选自自由卤基、芳基、氨基、杂烷基、杂烯基、杂环烷基和杂芳基组成的组的基团取代;

[0057] R_{8a} 和 R_{8b} 各自独立地选自自由H和任选取代的 C_{1-10} 烷基组成的组;

[0058] R_{9a} 选自自由H、任选取代的 C_{1-10} 烷基、羟烷基和任选取代的烷氧基烷基组成的组;

[0059] R_{10a} 和 R_{10b} 中的一个选自自由H、任选取代的 C_{1-10} 烷基、任选取代的组成的组,且 R_{10a} 和 R_{10b} 中的另一个选自自由 $-CO_2H$ 、 $-CO_2$ -任选取代的烷基、 $-CON(R_z)$ (R_z)、任选取代的 C_{1-10} 亚烷基- R_{101} 、任选取代的 C_{2-10} 亚烯基- R_{101} 和任选取代的 C_{2-10} 亚炔基- R_{101} 组成的组;其中:

[0060] R_{101} 选自自由H、(C_{1-6} 烷基)-S-、(C_{1-6} 烷基)-SO-、(C_{1-6} 烷基)- SO_2 -、-OH、任选取代的-O- (C_{1-6} 烷基)、 $-NR_xR_x$ 、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基组成的组;其中:

[0061] R_z 和 R_z 各自独立地为H或任选取代的烷基;

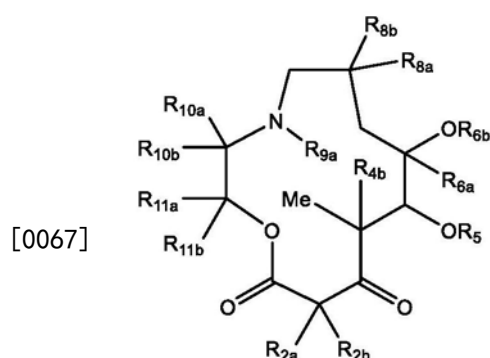
[0062] R_x 和 R_x 各自独立地选自自由H、任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的亚烷基-环烷基、任选取代的亚烷基-杂环烷基、任选取代的亚烷基-芳基、任选取代的亚烷基-杂芳基、 $-C(=O)$ -烷基和 $-C(=O)$ -亚烷基- $N(R_y)$ (R_y)组成的组,其中 R_y 和 R_y 各自独立地为H或任选取代的烷基;或

[0063] R_x 和 R_x 连同其所连接的原子一起形成任选地含有选自自由O、S、SO、 SO_2 、 NR_y 和 $N-C_{1-10}$ 烷基组成的组的额外杂原子的3元、4元、5元、6元或7元环;并且其中

[0064] 每个 R_y 独立地选自自由-H和任选取代的 C_{1-10} 烷基组成的组;并且

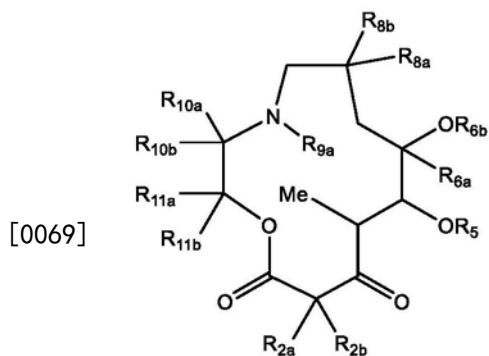
[0065] R_{11a} 和 R_{11b} 各自独立地选自自由-H和任选取代的 C_{1-10} 烷基组成的组。

[0066] 式I化合物的一个实施方案为式IA化合物:



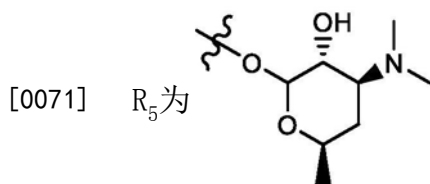
IA。

[0068] 式I和IA化合物的另一个实施方案为式IB化合物:

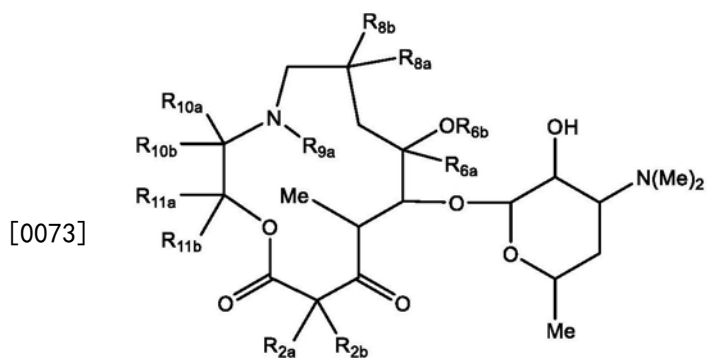


IB。

[0070] 在式I、IA和IB化合物的某些实施方案中，

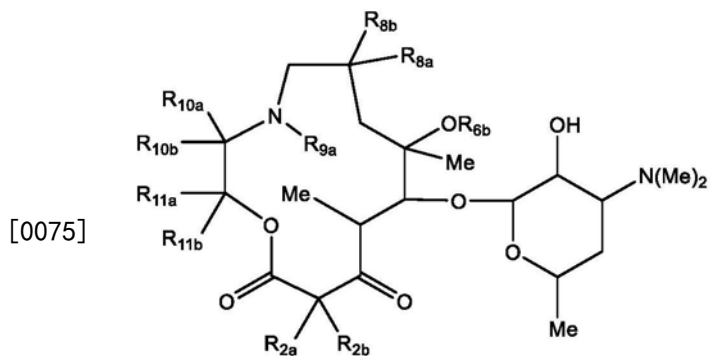


[0072] 式I、IA和IB化合物的另一个实施方案为式IC化合物：



IC。

[0074] 式I、IA、IB和IC化合物的另一个实施方案为式ID化合物：

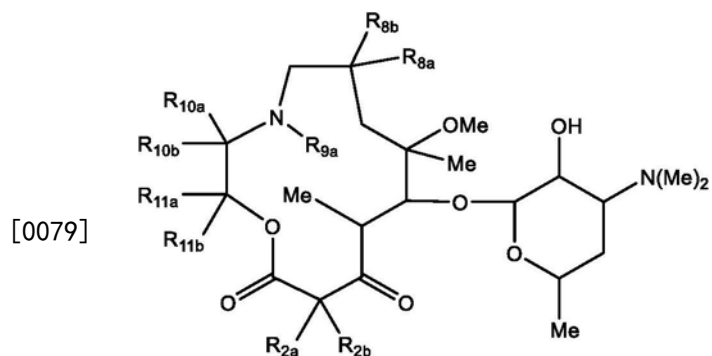


ID。

[0076] 在式I、IA、IB、IC和ID化合物的另一个实施方案中， R_{6b} 选自由-H、任选取代的 C_1-C_{10} 烷基、任选取代的 C_1-C_{10} 羟烷基和烯丙基组成的组。

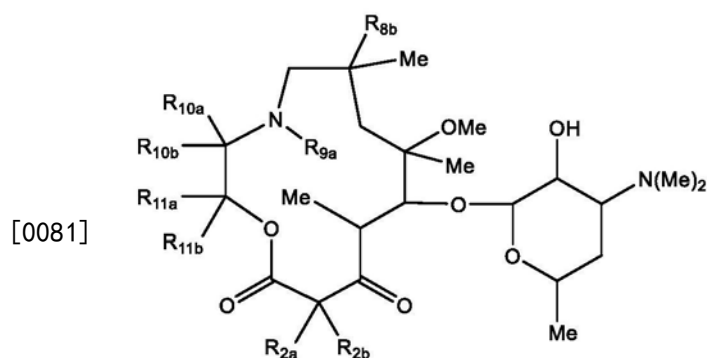
[0077] 在式I、IA、IB、IC和ID化合物的另一个实施方案中, R_{6b} 选自由甲基、羟甲基、羟乙基、羟丙基、羟丁基、羟戊基、羟己基、 $-\text{CH}_2\text{CHOHCH}_2\text{OH}$ 和烯丙基组成的组。

[0078] 式I、IA、IB、IC和ID化合物的另一个实施方案为式IE化合物:



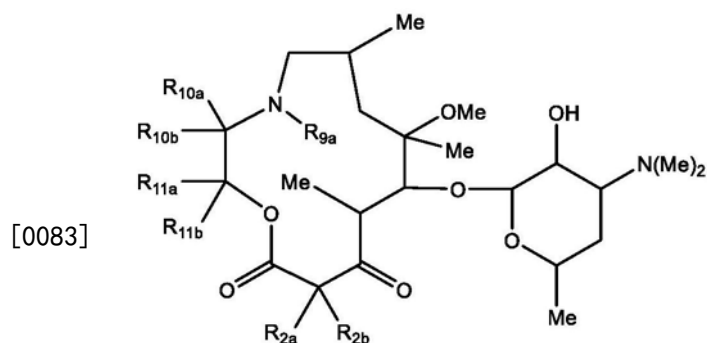
IE。

[0080] 式I、IA、IB、IC、ID和IE化合物的另一个实施方案为式IF化合物:



IF。

[0082] 式I、IA、IB、IC、ID、IE和IF化合物的另一个实施方案为式IG化合物:



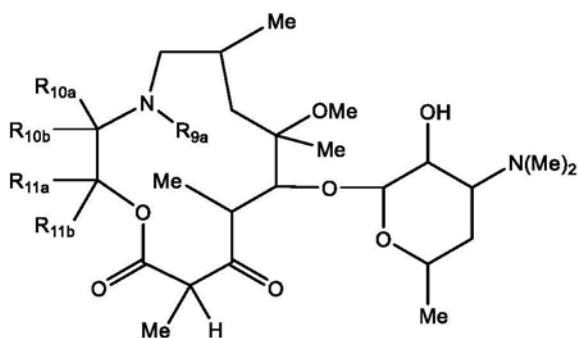
IG。

[0084] 在式I、IA、IB、IC、ID、IE、IF或IG化合物的另一个实施方案中, R_{9a} 为-H或任选取代的 C_{1-4} 烷基。

[0085] 在式I、IA、IB、IC、ID、IE、IF或IG化合物的另一个实施方案中, R_{9a} 为-H、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基或异丁基。在式I、IA、IB、IC、ID、IE、IF和IG化合物的另一个实施方案中, R_{9a} 为-H或甲基。

- [0086] 在式I、IA、IB、IC、ID、IE、IF或IG化合物的另一个实施方案中， R_{11a} 和 R_{11b} 为-H。
- [0087] 在式I、IA、IB、IC、ID、IE、IF或IG化合物的另一个实施方案中， R_{11a} 和 R_{11b} 中的一个为-H且另一个为任选取代的 C_{1-10} 烷基。
- [0088] 在式I、IA、IB、IC、ID、IE、IF或IG化合物的另一个实施方案中， R_{11a} 和 R_{11b} 中的一个为-H且另一个为甲基。
- [0089] 在式I、IA、IB、IC、ID、IE、IF或IG化合物的另一个实施方案中， R_{11a} 和 R_{11b} 各自独立地为任选取代的 C_{1-10} 烷基。
- [0090] 在式I、IA、IB、IC、ID、IE、IF或IG化合物的另一个实施方案中， R_{11a} 和 R_{11b} 各自为甲基。
- [0091] 在式I、IA、IB、IC、ID、IE、IF或IG化合物的另一个实施方案中， R_{2a} 和 R_{2b} 中的一个为任选取代的 C_{1-10} 烷基。
- [0092] 在式I、IA、IB、IC、ID、IE、IF或IG化合物的另一个实施方案中， R_{2a} 和 R_{2b} 中的一个为任选取代的氨基烷基。
- [0093] 在式I、IA、IB、IC、ID、IE、IF或IG化合物的另一个实施方案中， R_{2a} 和 R_{2b} 中的一个为任选取代的 C_{1-10} 烷基且 R_{2a} 和 R_{2b} 中的另一个为H。
- [0094] 在式I、IA、IB、IC、ID、IE、IF或IG化合物的另一个实施方案中， R_{2a} 和 R_{2b} 两者都为任选取代的 C_{1-10} 烷基。
- [0095] 在式I、IA、IB、IC、ID、IE、IF或IG化合物的另一个实施方案中， R_{2a} 和 R_{2b} 中的一个为甲基。
- [0096] 在式I、IA、IB、IC、ID、IE、IF或IG化合物的另一个实施方案中， R_{2a} 和 R_{2b} 中的一个为甲基且 R_{2a} 和 R_{2b} 中的另一个为H。
- [0097] 在式I、IA、IB、IC、ID、IE、IF或IG化合物的另一个实施方案中， R_{2a} 和 R_{2b} 两者都为甲基。
- [0098] 在式I、IA、IB、IC、ID、IE、IF或IG化合物的另一个实施方案中， R_{2a} 和 R_{2b} 中的一个为甲基且另一个为卤基。在另一个实施方案中，卤基选自由F和Cl组成的组。
- [0099] 在式I、IA、IB、IC、ID、IE、IF或IG化合物的另一个实施方案中， R_{2a} 和 R_{2b} 中的一个为甲基且另一个为任选取代的 C_{1-10} 烷基。
- [0100] 在式I、IA、IB、IC、ID、IE、IF或IG化合物的另一个实施方案中， R_{2a} 和 R_{2b} 中的一个为甲基且另一个选自由任选取代的 C_{1-10} 烷基、任选取代的 C_{1-10} 烷氧基和任选取代的 C_{1-10} 烯基组成的组，其中 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 烷氧基和 C_{1-10} 烯基任选被一个或多个选自卤基、芳基和杂芳基的基团取代。
- [0101] 式I、IA、IB、IC、ID、IE、IF或IG化合物的另一个实施方案为式IG-1化合物。

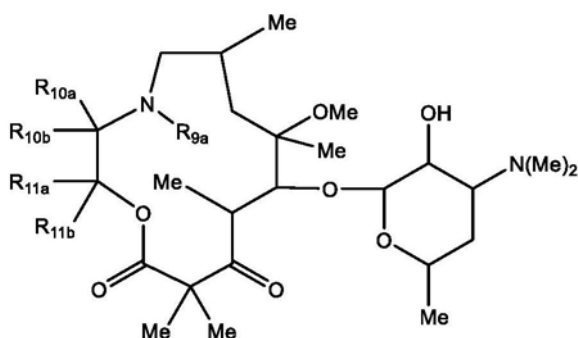
[0102]



IG-1

[0103] 式I、IA、IB、IC、ID、IE、IF或IG化合物的另一个实施方案为式IH-1化合物。

[0104]



IH。

[0105] 在式I、IA、IB、IC、ID、IE、IF、IG、IG-1或IH化合物的另一个实施方案中, R_{9a} 为-H、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基或异丁基。在式I、IA、IB、IC、ID、IE、IF和IG化合物的另一个实施方案中, R_{9a} 为-H或甲基。

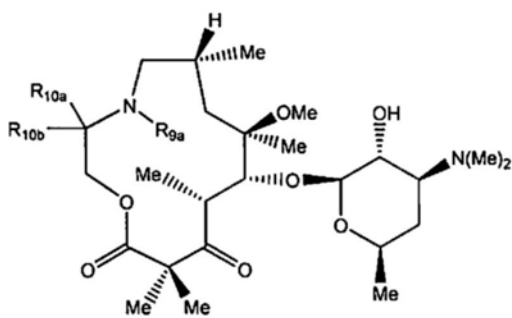
[0106] 在式I、IA、IB、IC、ID、IE、IF、IG、IG-1或IH化合物的另一个实施方案中, R_{10a} 和 R_{10b} 中的一个为H或任选取代的 C_{1-10} 烷基。

[0107] 在式I、IA、IB、IC、ID、IE、IF、IG、IG-1或IH化合物的另一个实施方案中, R_{10a} 和 R_{10b} 中的一个为H。

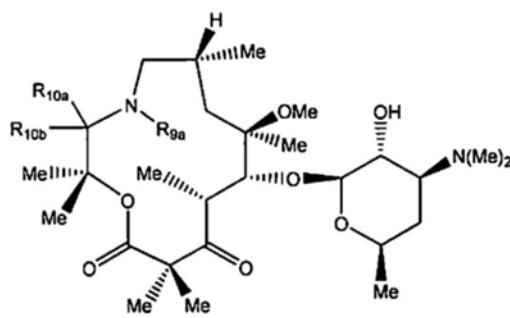
[0108] 在式I、IA、IB、IC、ID、IE、IF、IG、IG-1或IH化合物的另一个实施方案中, R_{10a} 和 R_{10b} 中的一个为任选取代的 C_{1-10} 烷基。

[0109] 在式I、IA、IB、IC、ID、IE、IF、IG、IG-1或IH化合物的另一个实施方案中, R_{10a} 和 R_{10b} 中的一个为甲基。

[0110] 式I、IA、IB、IC、ID、IE、IF、IG或IH化合物的另一个实施方案为式IIA、IIB、IIC或IID化合物:

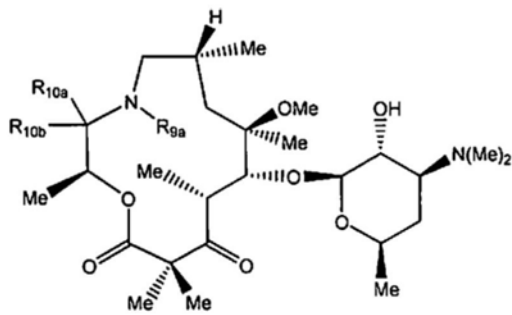


IIA;

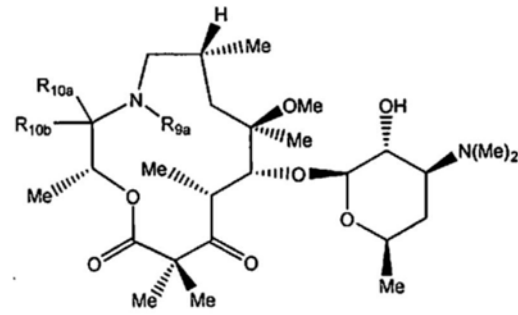


IIB;

[0111]



IIC;



IID;

[0112] 其中 R_{10a} 和 R_{10b} 中的一个选自由H和任选取代的 C_{1-10} 烷基组成的组;并且

[0113] R_{10a} 和 R_{10b} 中的另一个选自由 $-CO_2H$ 和 $-CO_2$ -烷基、任选取代的 C_{1-10} 亚烷基- R_{101} 、 C_{2-10} 亚烯基- R_{101} 和 C_{2-10} 亚炔基- R_{101} 组成的组;其中

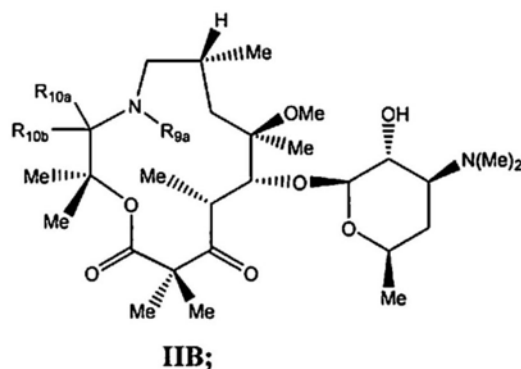
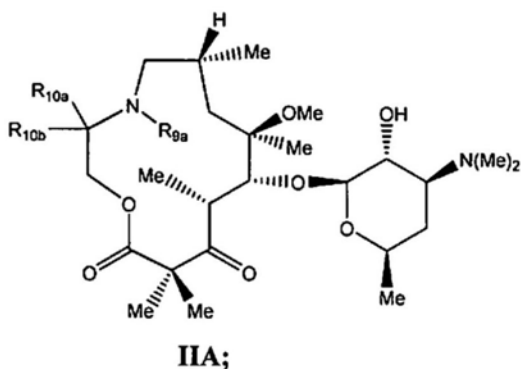
[0114] R_{101} 选自由H、 $(C_{1-6}$ 烷基)-S-、 $(C_{1-6}$ 烷基)-SO-、 $(C_{1-6}$ 烷基)-SO₂-、-OH、-O-烷基、-NR_xR_x、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基组成的组;

[0115] R_x 和 R_x 各自独立地选自由-H、任选取代的烷基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的亚烷基-环烷基、任选取代的亚烷基-杂环烷基、任选取代的亚烷基-芳基、任选取代的亚烷基-杂芳基、-C(=O)-烷基和-C(=O)-亚烷基-N(R_y)(R_y)组成的组;或

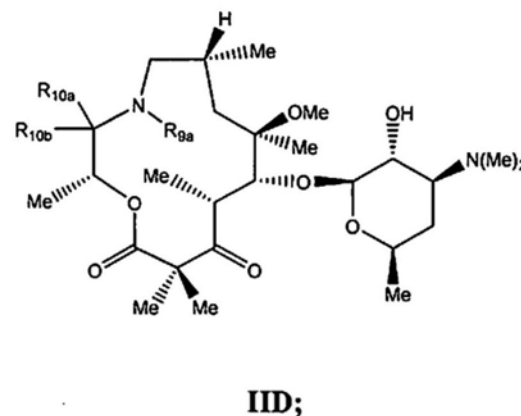
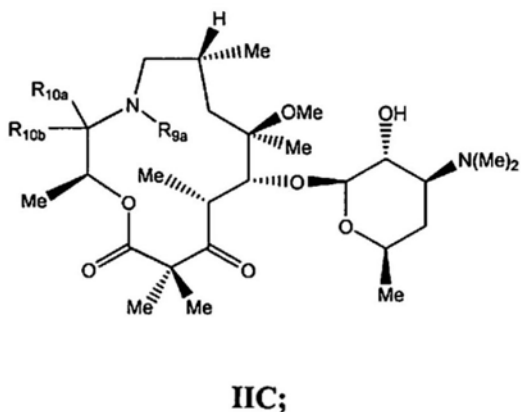
[0116] R_x 和 R_x 连同其所连接的原子一起形成任选地含有选自由O、S、SO、SO₂、NR_y和N-C_{1-C10}烷基组成的组的额外杂原子的任选取代的3元、4元、5元、6元或7元环;并且其中:

[0117] 每个 R_y 独立地选自由H和任选取代的 C_{1-10} 烷基组成的组。

[0118] 式I、IA、IB、IC、ID、IE、IF、IG或IH化合物的另一个实施方案为式IIA、IIB、IIC或IID化合物:



[0119]



[0120] 其中 R_{10a} 和 R_{10b} 中的一个选自由H和任选取代的 C_{1-10} 烷基组成的组;并且

[0121] R_{10a} 和 R_{10b} 中的另一个选自由 $-CO_2H$ 和 $-CO_2$ -烷基、任选取代的 C_{1-10} 亚烷基- R_{101} 、 C_{2-10} 亚烯基- R_{101} 和 C_{2-10} 亚炔基- R_{101} 组成的组;其中

[0122] R_{101} 选自由H、(C_{1-6} 烷基)-S-、(C_{1-6} 烷基)-SO-、(C_{1-6} 烷基)-SO₂-、-OH、-O-烷基、-NR_xR_x、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基组成的组;

[0123] R_x和R_x各自独立地选自由-H、任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的亚烷基-环烷基、任选取代的亚烷基-杂环烷基、任选取代的亚烷基-芳基、任选取代的亚烷基-杂芳基、-C(=O)-烷基和-C(=O)-亚烷基-N(R_y)(R_y)组成的组;或

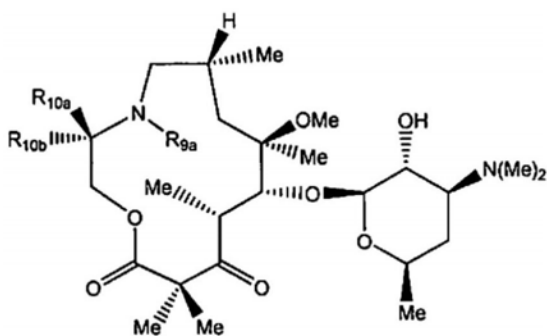
[0124] R_x和R_x连同其所连接的原子一起形成任选地含有选自由O、S、SO、SO₂、NR_y和N-C₁-C₁₀烷基组成的组的额外杂原子的3元、4元、5元、6元或7元环;并且其中:

[0125] 每个R_y独立地选自由H和任选取代的 C_{1-10} 烷基组成的组。

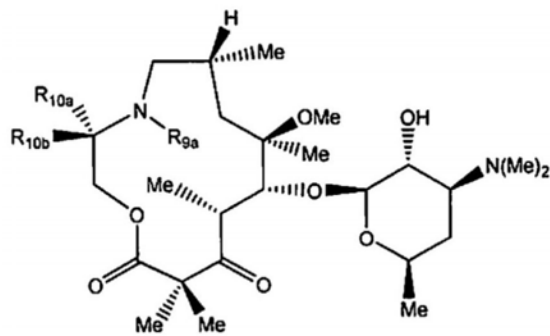
[0126] 在式IIA、IIB、IIC和IID化合物的一个实施方案中, R_{9a} 为-H、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基或异丁基。在式IIA、IIB、IIC和IID化合物的另一个实施方案中, R_{9a} 为-H或甲基。

[0127] 式IIA、IIB、IIC和IID化合物的另一个实施方案为式IIA-1、IIA-2、IIB-1、IIB-2、IIC-1、IIC-2、IID-1或IID-2化合物:

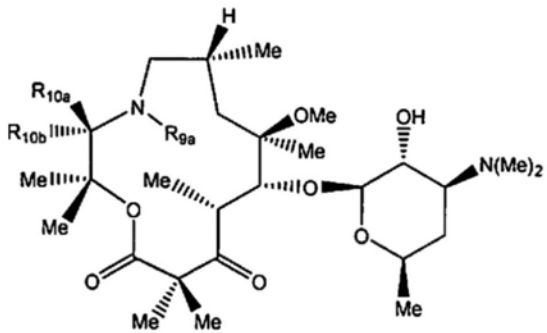
[0128]



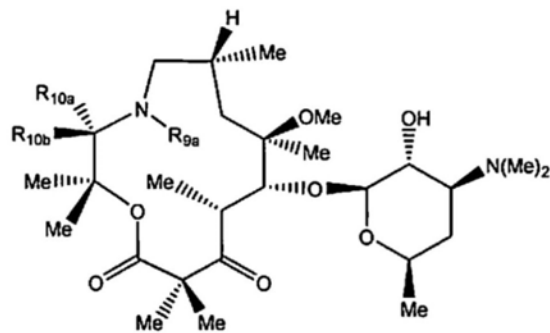
IIA-1;



IIA-2;

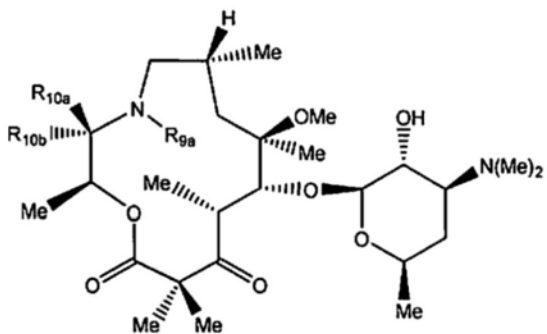


IIB-1;

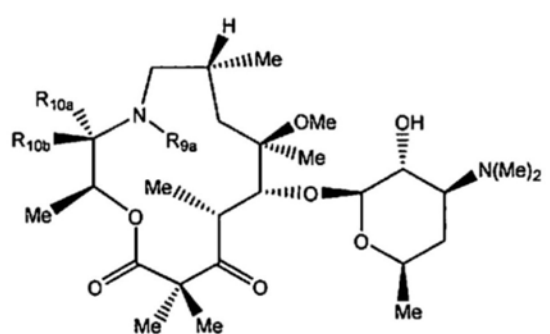


IIB-2;

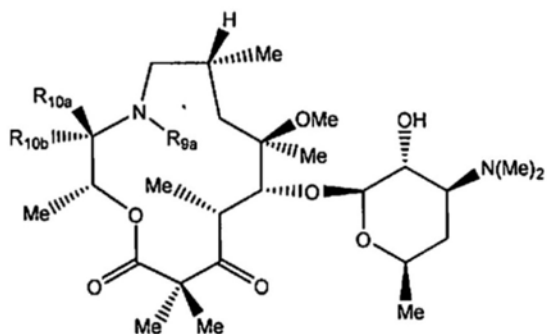
[0129]



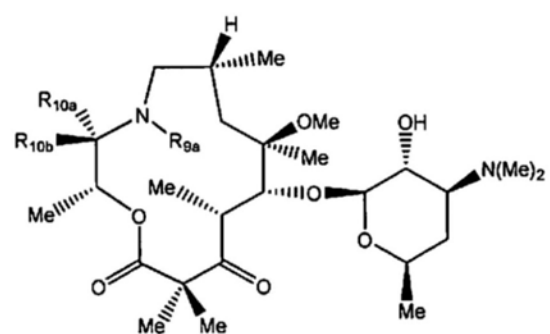
IIC-1;



IIC-2;



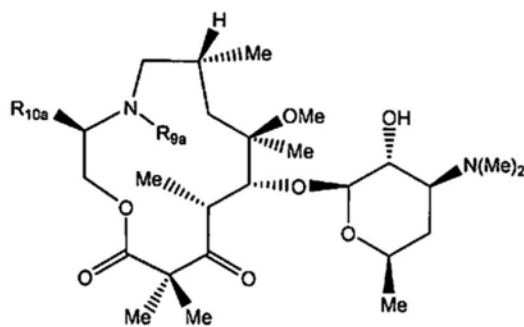
IID-1;



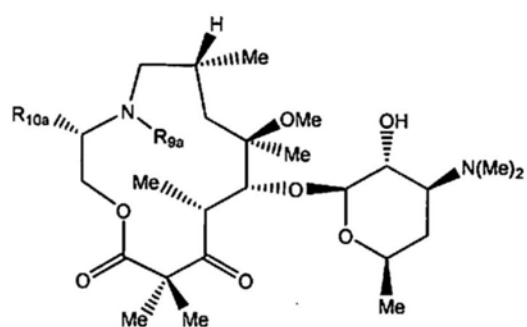
IID-2.

[0130] 在式IIA-1、IIA-2、IIB-1、IIB-2、IIC-1、IIC-2、IID-1或IID-2化合物的一个实施方案中, R_{9a} 为-H、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基或异丁基。在式IIA-1、IIA-2、IIB-1、IIB-2、IIC-1、IIC-2、IID-1或IID-2化合物的另一个实施方案中, R_{9a} 为-H或甲基。

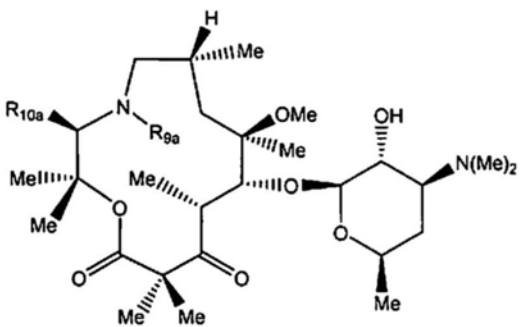
[0131] 式IIA、IIB、IIC和IID化合物的另一个实施方案为式IIA-1a、IIA-2a、IIB-1a、IIB-2a、IIC-1a、IIC-2a、IID-1a或IID-2a化合物:



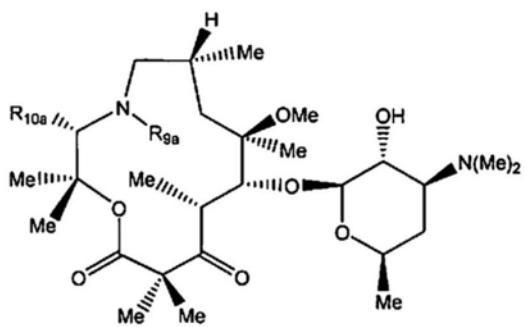
IIA-1a;



IIA-2a;

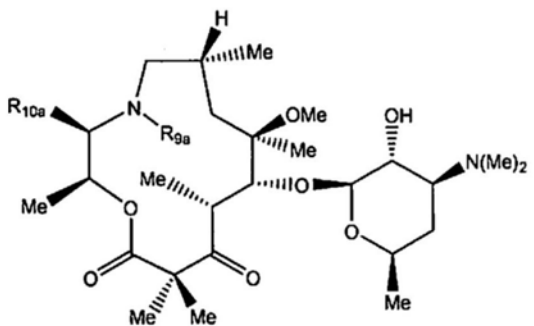


IIB-1a;

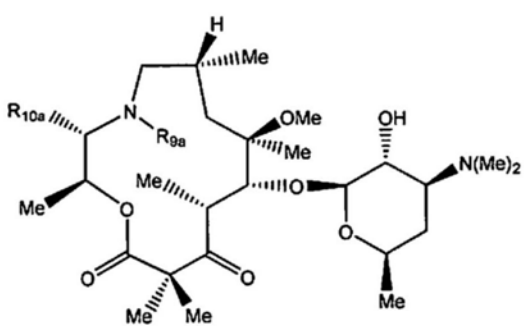


IIB-2a;

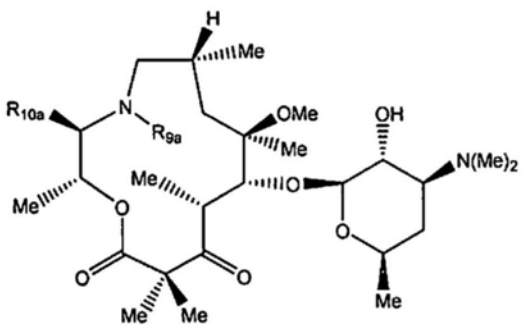
[0132]



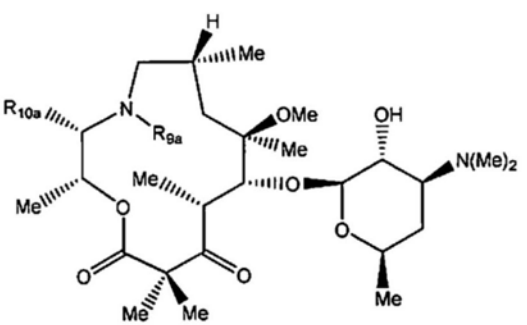
IIC-1a;



IIC-2a;



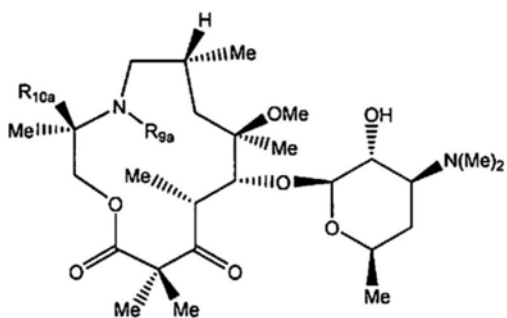
IID-1a;



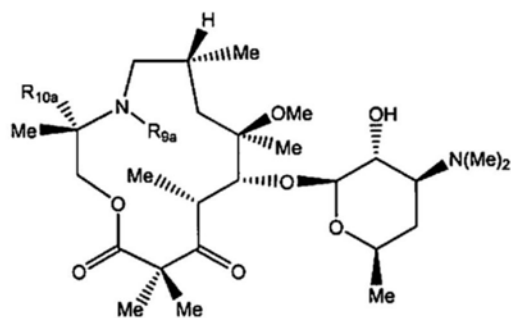
IID-2a。

[0133] 在式IIA-1a、IIA-2a、IIB-1a、IIB-2a、IIC-1a、IIC-2a、IID-1a或IID-2a化合物的一个实施方案中， R_{9a} 为-H、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基或异丁基。在式IIA-1a、IIA-2a、IIB-1a、IIB-2a、IIC-1a、IIC-2a、IID-1a或IID-2a化合物的另一个实施方案中， R_{9a} 为-H或甲基。

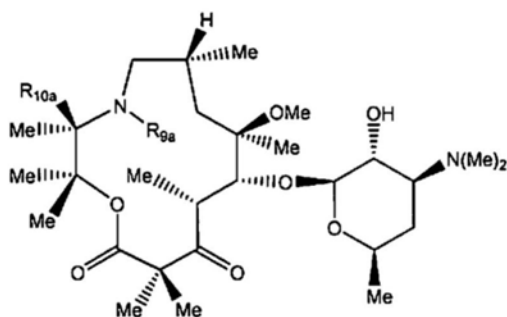
[0134] 式IIA、IIB、IIC和IID化合物的另一个实施方案为式IIA-1b、IIA-2b、IIB-1b、IIB-2b、IIC-1b、IIC-2b、IID-1b或IID-2b化合物：



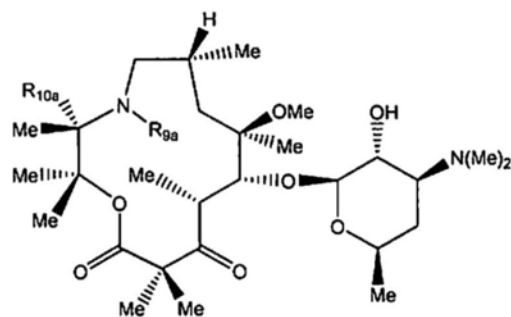
IIA-1b;



IIA-2b;

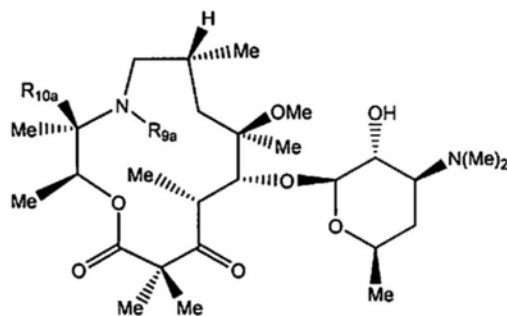


IIB-1b;

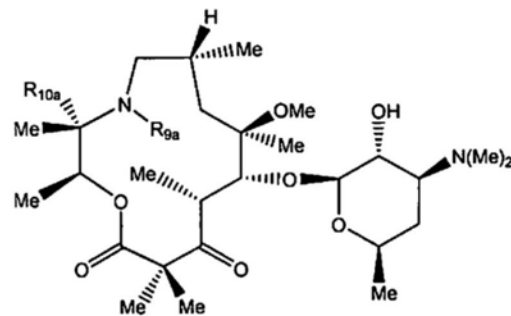


IIB-2b;

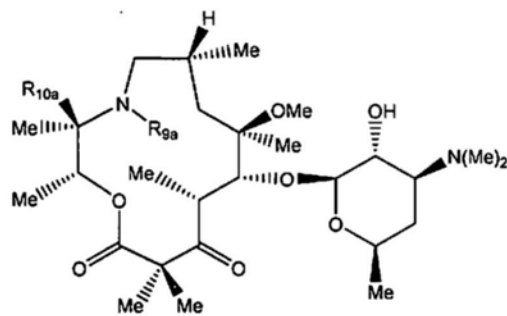
[0135]



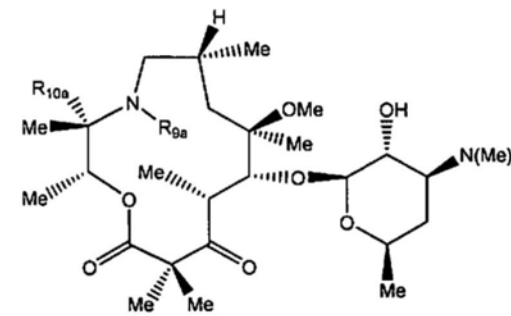
IIC-1b;



IIC-2b;



IID-1b;



IID-2b;

[0136] 在式IIA-1b、IIA-2b、IIB-1b、IIB-2b、IIC-1b、IIC-2b、IID-1b或IID-2b化合物的一个实施方案中， R_{9a} 为-H、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基或异丁基。在式IIA-1b、IIA-2b、IIB-1b、IIB-2b、IIC-1b、IIC-2b、IID-1b或IID-2b化合物的另一个实施方案中， R_{9a} 为-H或甲基。

[0137] 在式IIA、IIB、IIC、IID、IIA-1a、IIA-2a、IIB-1a、IIB-2a、IIC-1a、IIC-2a、IID-1a、IID-2a、IIA-1b、IIA-2b、IIB-1b、IIB-2b、IIC-1b、IIC-2b、IID-1b或IID-2b化合物的一个实

施方案中:

[0138] R_{10a} 为 $-C_1-C_{10}$ 亚烷基- R_{101a} ;

[0139] R_{101a} 选自由 $-H$ 、 $(C_{1-6}$ 烷基) $-S-$ 、 $(C_{1-6}$ 烷基) $-SO-$ 、 $(C_{1-6}$ 烷基) $-SO_2-$ 、 $-OH$ 、 $-O-$ 烷基、 $(C_{1-6}$ 烷基) $-S-$ 、 $(C_{1-6}$ 烷基) $-SO-$ 、 $(C_{1-6}$ 烷基) $-SO_2-$ 、 $-NR_xR_x$ 、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基组成的组;其中 R_x 和 R_x 各自独立地选自由 H 、任选取代的烷基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的亚烷基-环烷基、任选取代的亚烷基-杂环烷基、任选取代的亚烷基-芳基、任选取代的亚烷基-杂芳基、 $-C(=O)-$ 烷基和 $-C(=O)-$ 亚烷基- $N(R_y)(R_y)$ 组成的组;或 R_x 和 R_x 连同其所连接的原子一起形成任选地含有选自由 O 、 S 、 SO 、 SO_2 、 NR_y 和 $N-C_1-C_{10}$ 烷基组成的组的额外杂原子的任选取代的 3 元、4 元、5 元、6 元或 7 元环;并且其中每个 R_y 独立地选自由 $-H$ 和任选取代的 C_{1-10} 烷基组成的组。

[0140] 在另一个实施方案中:

[0141] R_{10a} 为任选取代的 C_3 亚烷基- R_{101a} ;

[0142] R_{101a} 选自由 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-O-$ 烷基、 $(C_{1-6}$ 烷基) $-S-$ 、 $(C_{1-6}$ 烷基) $-SO-$ 、 $(C_{1-6}$ 烷基) $-SO_2-$ 、 $-NR_xR_x$ 、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基组成的组;其中 R_x 和 R_x 各自独立地选自由 H 、任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的亚烷基-环烷基、任选取代的亚烷基-杂环烷基、任选取代的亚烷基-芳基、任选取代的亚烷基-杂芳基、 $-C(=O)-$ 烷基和 $-C(=O)-$ 亚烷基- $N(R_y)(R_y)$ 组成的组;或 R_x 和 R_x 连同其所连接的原子一起形成任选地含有选自由 O 、 S 、 SO 、 SO_2 、 NR_y 和 $N-C_1-C_{10}$ 烷基组成的组的额外杂原子的任选取代的 3 元、4 元、5 元、6 元或 7 元环;并且其中每个 R_y 独立地选自由 $-H$ 和任选取代的 C_{1-10} 烷基组成的组。

[0143] 在另一个实施方案中:

[0144] R_{10a} 选自由任选取代的 $R_{101a}-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $R_{101a}-CH_2CH_2CH(OH)-$ 和 $R_{101a}-CH_2CH_2CH(OMe)-$ 组成的组;并且

[0145] R_{101a} 选自由 H 、 $-OH$ 、 $-O-$ 任选取代的烷基、 $-N(Me)(Et)$ 、 $-N(Me)_2$ 、 $-N(Me)(t-Bu)$ 、 $-N(Me)(iPr)$ 、 $-NH(Me)$ 、 $-NH(iPr)$ 、 $-N(Et)_2$ 、 $-N(Me)$ (环丙基)、 $-NH$ (环丙基)、 $-N(Me)$ (环丁基)、 $-NH$ (环丁基)、 $-N(Me)$ (环戊基)、 $-NH$ (环戊基)、 $-N(Me)$ (环己基)、 $-NH$ (环己基)、任选取代的氮丙啶基、任选取代的氮杂环丁烷基、任选取代的吡咯烷基、任选取代的哌啶基、任选取代的哌嗪基、任选取代的吗啉基、任选取代的哌嗪基-2-酮、任选取代的四氢异喹啉基、任选取代的吲哚啉基和任选取代的异吲哚啉基组成的组。

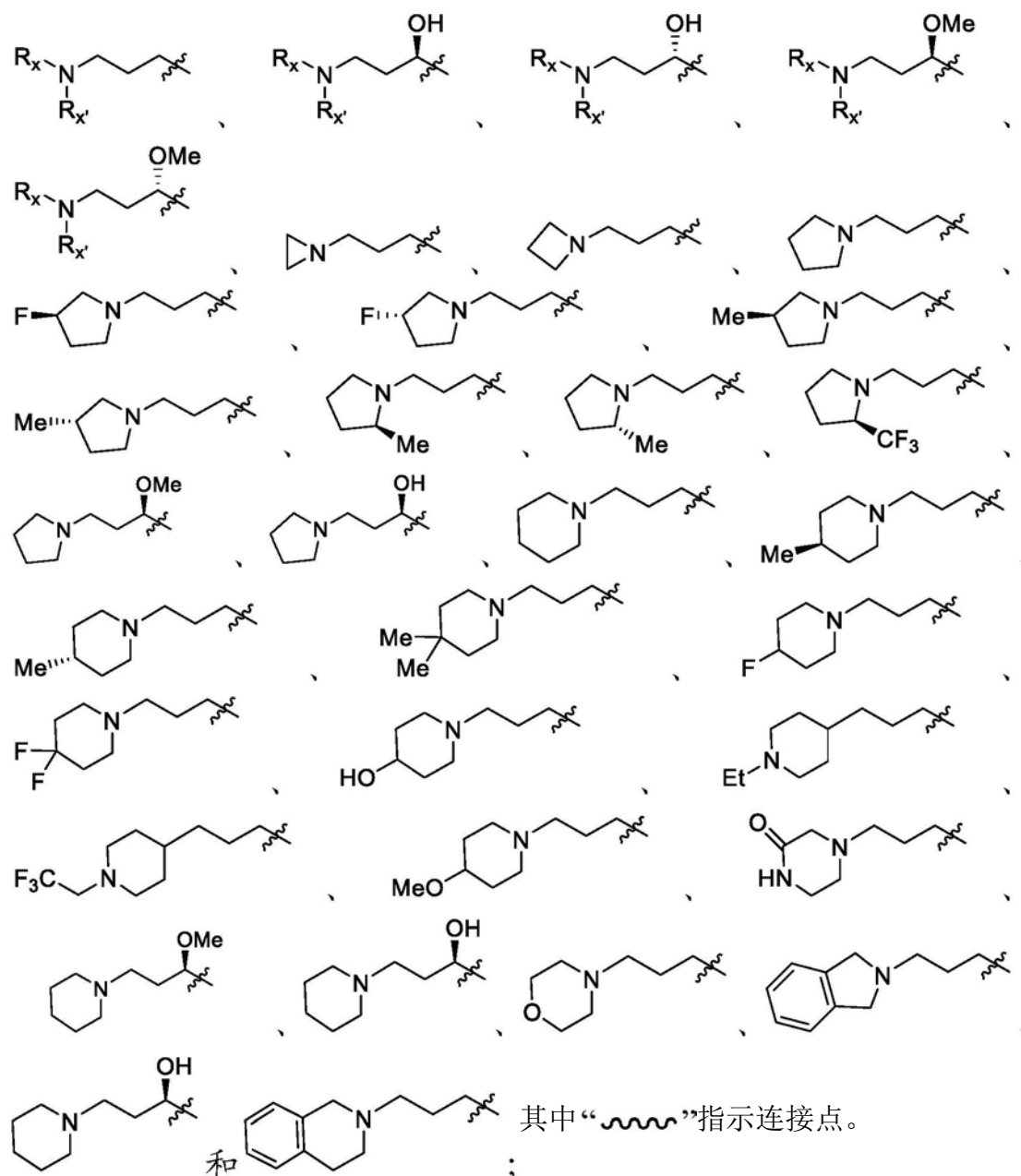
[0146] 在另一个实施方案中:

[0147] R_{10a} 选自由任选取代的 $R_{101a}-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $R_{101a}-CH_2CH_2CH(OH)-$ 和 $R_{101a}-CH_2CH_2CH(OMe)-$ 组成的组;并且

[0148] R_{101a} 为 NR_xR_x , 其中 R_x 和 R_x 中的一个为 H 、甲基或乙基, 且 R_x 和 R_x 中的另一个为 H 、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、新戊基或 $-CH_2C(CH_3)_3$ 。在另一个实施方案中, R_x 和 R_x 中的一个为 H 、甲基或乙基, 且 R_x 和 R_x 中的另一个为 $-C(=O)-CH_2-N(R_y)(R_y)$, 其中 R_y 和 R_y 各自独立地为 H 或甲基。在另一个实施方案中, R_x 和 R_x 中的一个为 H 、甲基或乙基, 且 R_x 和 R_x 中的另一个为 $-C(=O)-CH_2-N(R_y)(R_y)$, 其中 R_y 和 R_y 中的一个为 H 或甲基, 且

R_y 和 R_y 中的另一个为 H、甲基、环丙基或 $-\text{CH}_2$ -环丙基。在另一个实施方案中, NR_xR_x 选自由 $-\text{N}(\text{Me})(\text{Et})$ 、 $-\text{N}(\text{Me})_2$ 、 $-\text{N}(\text{Me})(t\text{-Bu})$ 、 $-\text{N}(\text{Me})(i\text{Pr})$ 、 $-\text{NH}(\text{Me})$ 、 $-\text{NH}(i\text{Pr})$ 、 $-\text{N}(\text{Et})_2$ 、 $-\text{N}(\text{Me})(\text{环丙基})$ 、 $-\text{NH}(\text{环丙基})$ 、 $-\text{N}(\text{Me})(\text{环丁基})$ 、 $-\text{NH}(\text{环丁基})$ 、 $-\text{N}(\text{Me})(\text{环戊基})$ 、 $-\text{NH}(\text{环戊基})$ 、 $-\text{N}(\text{Me})(\text{环己基})$ 和 $-\text{NH}(\text{环己基})$ 组成的组。

[0149] 在另一个实施方案中, R_{10a} 选自由以下组成的组: $\text{HO}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$



[0150] 在式IIA、IIB、IIC或IID化合物的另一个实施方案中:

[0151] R_{10a} 为任选取代的 $-\text{C}_2$ 亚烷基- R_{101a1} ;

[0152] R_{101a1} 选自由 H、 $(\text{C}_{1-6}$ 烷基)-S-、 $(\text{C}_{1-6}$ 烷基)-SO-、 $(\text{C}_{1-6}$ 烷基)-SO₂-、-OH、-O-任选取代的烷基、 $-\text{NR}_x\text{R}_x$ 、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基组成的组; 其中 R_x 和 R_x 各自独立地选自由 -H、任选取代的烷基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的亚烷基-环烷基、任

选取代的亚烷基-杂环烷基、任选取代的亚烷基-芳基、任选取代的亚烷基-杂芳基、-C(=O)-烷基和-C(=O)-亚烷基-N(R_y) (R_y)组成的组;或R_x和R_x连同其所连接的原子一起形成任选地含有选自由O、S、SO、SO₂、NR_y和N-C₁-C₁₀烷基组成的组的额外杂原子的任选取代的3元、4元、5元、6元或7元环;并且其中每个R_y独立地选自由-H和任选取代的C₁₋₁₀烷基组成的组。

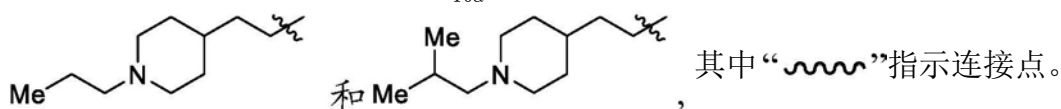
[0153] 在另一个实施方案中,R_{10a}为任选取代的R_{101a1}-CH₂CH₂-。

[0154] 在另一个实施方案中,R_{101a1}为-S(Me)、-SO(Me)或-SO₂(Me)。

[0155] 在另一个实施方案中,R_{10a}为MeSCH₂CH₂-、MeSOCH₂CH₂-或MeSO₂CH₂CH₂-。

[0156] 在另一个实施方案中,R_{101a1}为任选取代的杂环烷基。

[0157] 在另一个实施方案中,R_{10a}选自由以下组成的组:



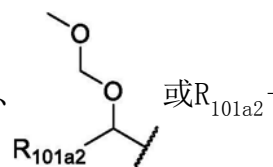
[0158] 在式IIA、IIB、IIC和IID化合物的另一个实施方案中:

[0159] R_{10a}为任选取代的C₁亚烷基-R_{101a2};

[0160] R_{101a2}选自由-H、-OH、-O-烷基、-NR_xR_x、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基组成的组;其中R_x和R_x各自独立地选自由H、任选取代的烷基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的亚烷基-环烷基、任选取代的亚烷基-杂环烷基、任选取代的亚烷基-芳基、任选取代的亚烷基-杂芳基、-C(=O)-烷基和-C(=O)-亚烷基-N(R_y) (R_y)组成的组;或R_x和R_x连同其所连接的原子一起形成任选地含有选自由O、S、SO、SO₂、NR_y和N-C₁-C₁₀烷基组成的组的额外杂原子的任选取代的3元、4元、5元、6元或7元环;并且其中每个R_y独立地选自由H和任选取代的C₁₋₁₀烷基组成的组。

[0161] 在另一个实施方案中:

[0162] R_{10a}为任选取代的R_{101a2}-CH₂-、R_{101a2}-CH(OH)-、R_{101a2}-CH(OMe)-、



C(=O)-,其中“~”指示连接点;并且

[0163] R_{101a2}选自由-H、-OH、-O-烷基、-NR_xR_x、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基组成的组;其中R_x和R_x各自独立地选自由H、任选取代的烷基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的亚烷基-环烷基、任选取代的亚烷基-杂环烷基、任选取代的亚烷基-芳基、任选取代的亚烷基-杂芳基、-C(=O)-烷基和-C(=O)-亚烷基-N(R_y) (R_y)组成的组;或R_x和R_x连同其所连接的原子一起形成任选地含有选自由O、S、SO、SO₂、NR_y和N-C₁-C₁₀烷基组成的组的额外杂原子的任选取代的3元、4元、5元、6元或7元环;并且其中每个R_y独立地选自由H和任选取代的C₁₋₁₀烷基组成的组。

[0164] 在另一个实施方案中:

[0165] R_{10a}为R_{101a2}-CH₂-;并且

[0166] R_{101a2}为NR_xR_x,其中R_x和R_x各自独立地选自由H、任选取代的烷基、任选取代的环烷

基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的亚烷基-环烷基、任选取代的亚烷基-杂环烷基、任选取代的亚烷基-芳基和任选取代的亚烷基-杂芳基和-C(=O)-亚烷基-N(R_y) (R_y)组成的组。

[0167] 在另一个实施方案中：

[0168] R_{10a}为任选取代的R_{101a2}-CH₂-；并且

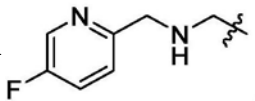
[0169] R_{101a2}选自由-NHR_z和-NMeR_z组成的组，其中：

[0170] R_z为任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的-CH₂-环烷基、任选取代的-CH₂-杂环烷基、任选取代的-CH₂-芳基、任选取代的-CH₂-杂芳基、-(C=O)-环烷基或-(C=O)-亚烷基-NR_z,R_z；其中R_z和R_z各自独立地为H或烷基；或

[0171] R_z为任选取代的亚烷基-R_{101a2}，其中R_{101a2}为任选取代的杂芳基。

[0172] 在另一个实施方案中，R_{101a2}-CH₂-为-(CH₂)₆-杂芳基。在另一个实施方案中，R_{101c}-CH₂-为-(CH₂)₆-三唑基。

[0173] 在另一个实施方案中，R_{101a2}-CH₂-为-CH₂NHMe、-CH₂N(Me)₂、-CH₂N(Me)(环丙基)、-

CH₂NH(氧杂环丁烷基)、-CH₂NHCH₂(环丙基)或-, 其中“~”指示连接点，

[0174] 在另一个实施方案中：

[0175] R_{10a}为任选取代的R_{101a2}-CH₂-；并且

[0176] R_{101a2}为-(C=O)-环烷基或-(C=O)-亚烷基-NR_z,R_z；其中R_z和R_z各自独立地为H或烷基。

[0177] 在另一个实施方案中：

[0178] R_{10a}为任选取代的R_{101a2}-CH₂-；并且

[0179] R_{101a2}为-(C=O)-CH₂-NR_z,R_z；其中R_z和R_z各自独立地为H或烷基。

[0180] 在另一个实施方案中：

[0181] R_{10a}为任选取代的R_{101a2}-CH₂-；并且

[0182] R_{101a2}为-(C=O)-CH₂-NH₂、-(C=O)-CH₂-NHMe或-(C=O)-CH₂-N(M

[0183] e)₂。

[0184] 在另一个实施方案中：

[0185] R_{10a}为R_{101a2}-CH₂-；并且

[0186] R_{101a2}选自由任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基组成的组。

[0187] 在另一个实施方案中：

[0188] R_{10a}为R_{101a2}-CH₂-；并且

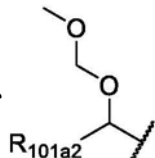
[0189] R_{101a2}选自由任选取代的环丁基、任选取代的氮杂环丁烯基、任选取代的吡咯烷基、任选取代的哌啶基、任选取代的哌嗪基、任选取代的吗啉基和任选取代的三唑基组成的组。

[0190] 在另一个实施方案中：

[0191] R_{10a}为R_{101a2}-CH₂-；并且

[0192] R_{101a2}选自由任选取代的环丁基、任选取代的氮杂环丁烯基、任选取代的吡咯烷基、任选取代的哌啶基、任选取代的哌嗪基、任选取代的吗啉基和任选取代的三唑基组成的组。

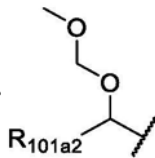
[0193] 在另一个实施方案中:

[0194] R_{10a} 为任选取代的 $R_{101a2}-CH_2-$ 、 $R_{101a2}-CH(OH)-$ 、 $R_{101a2}-CH(OMe)-$ 、 或 $R_{101a2}-$

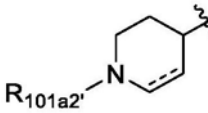
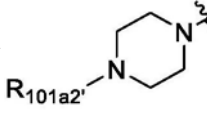
$C(=O)-$, 其中“”指示连接点; 并且

[0195] $R_{101a2'}$ 为任选取代的哌啶基或任选取代的哌嗪基。

[0196] 在另一个实施方案中:

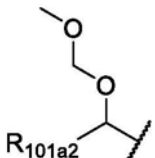
[0197] R_{10a} 为任选取代的 $R_{101a2}-CH_2-$ 、 $R_{101a2}-CH(OH)-$ 、 $R_{101a2}-CH(OMe)-$ 、 或 $R_{101a2}-$

$C(=O)-$, 其中“”指示连接点; 并且

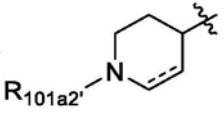
[0198] $R_{101a2'}$ 为任选取代的  或任选取代的 , 其中 $R_{101a2'}$ 为

H、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的环烷基、任选取代的环烯基、任选取代的杂环烷基、 $-C(=O)-H$ 、 $-C(=O)-$ 任选取代的环烷基、 $-C(=O)-$ 任选取代的亚烷基- $R_{101a2'}$ 或任选取代的亚烷基- $R_{101a2'}$, 其中 $R_{101a2'}$ 选自由 H、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基和任选取代的烯基组成的组, 并且其中“”指示连接点。

[0199] 在另一个实施方案中:

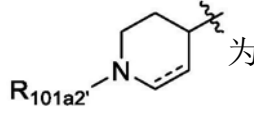
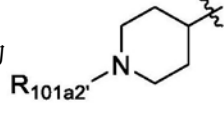
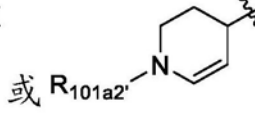
[0200] R_{10a} 为 $R_{101a2}-CH_2-$ 、 $R_{101a2}-CH(OH)-$ 、 $R_{101a2}-CH(OMe)-$ 、 或 $R_{101a2}-C(=O)-$; 并

且

[0201] R_{101a2} 为 , 其中 $R_{101a2'}$ 为 H、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选

取代的环烷基、任选取代的环烯基、任选取代的杂环烷基、 $-C(=O)-H$ 、 $-C(=O)-$ 任选取代的环烷基、 $-C(=O)-$ 任选取代的亚烷基- $R_{101a2'}$ 或任选取代的亚烷基- $R_{101a2'}$, 其中 $R_{101a2'}$ 选自由 H、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基和任选取代的烯基组成的组, 并且其中“”指示连接点。

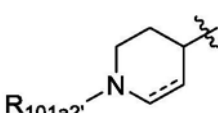
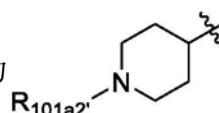
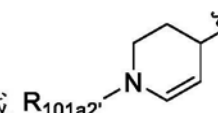
[0202] 在另一个实施方案中:

[0203]  为  或 ; 并且

[0204] $R_{101a2'}$ 选自由 - 亚烷基-OH 和 - 亚烷基O-烷基组成的组。在另一个实施方案中, $R_{101a2'}$ 选自由 $-(CH_2)_3-OH$ 、 $-(CH_2)_3-OMe$ 、 $-(CH_2)_2-OH$ 和 $-(CH_2)_2-OMe$ 组成的组, 并且其中“”指示连

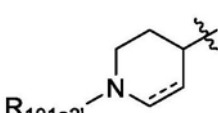
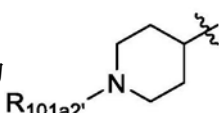
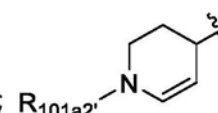
接点。

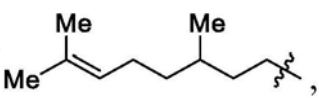
[0205] 在另一个实施方案中：

[0206]  为  或  并且 ;

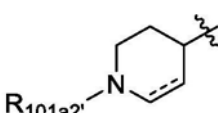
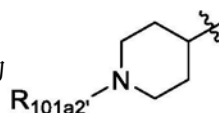
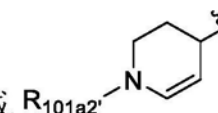
[0207] $R_{101a2'}$ 选自由H、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、新戊基、 $\text{CH}_2(\text{Me})_3$ 己基和庚基组成的组,其中“~”指示连接点。

[0208] 在另一个实施方案中：

[0209]  为  或  并且 ;

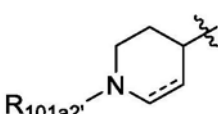
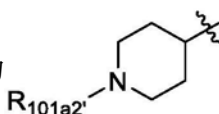
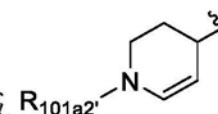
[0210] $R_{101a2'}$ 为烯基。在另一个实施方案中, R_{101a} 为  , 其中“~”指示连接点。

[0211] 在另一个实施方案中：

[0212]  为  或  并且 ;

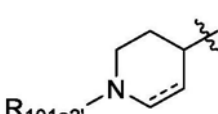
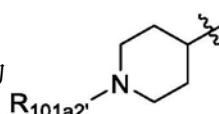
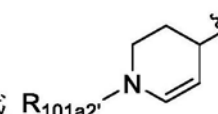
[0213] $R_{101a2'}$ 选自由环丙基、环丁基、环戊基和环己基组成的组,其中“~”指示连接点。

[0214] 在另一个实施方案中：

[0215]  为  或  并且 ;

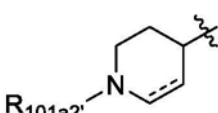
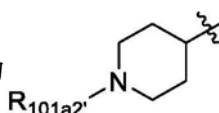
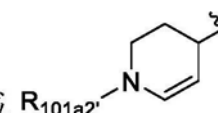
[0216] $R_{101a2'}$ 为任选取代的亚烷基-环烷基。在另一个实施方案中, R_{101a} 为任选取代的- CH_2 -环烷基。在另一个实施方案中, R_{101a} 为任选取代的- CH_2 -环丙基、任选取代的- CH_2 -环丁基、任选取代的- CH_2 -环戊基和任选取代的- CH_2 -环己基,其中“~”指示连接点。

[0217] 在另一个实施方案中：

[0218]  为  或  并且 ;

[0219] $R_{101a2'}$ 为- $\text{C}(=\text{O})$ -环烷基。

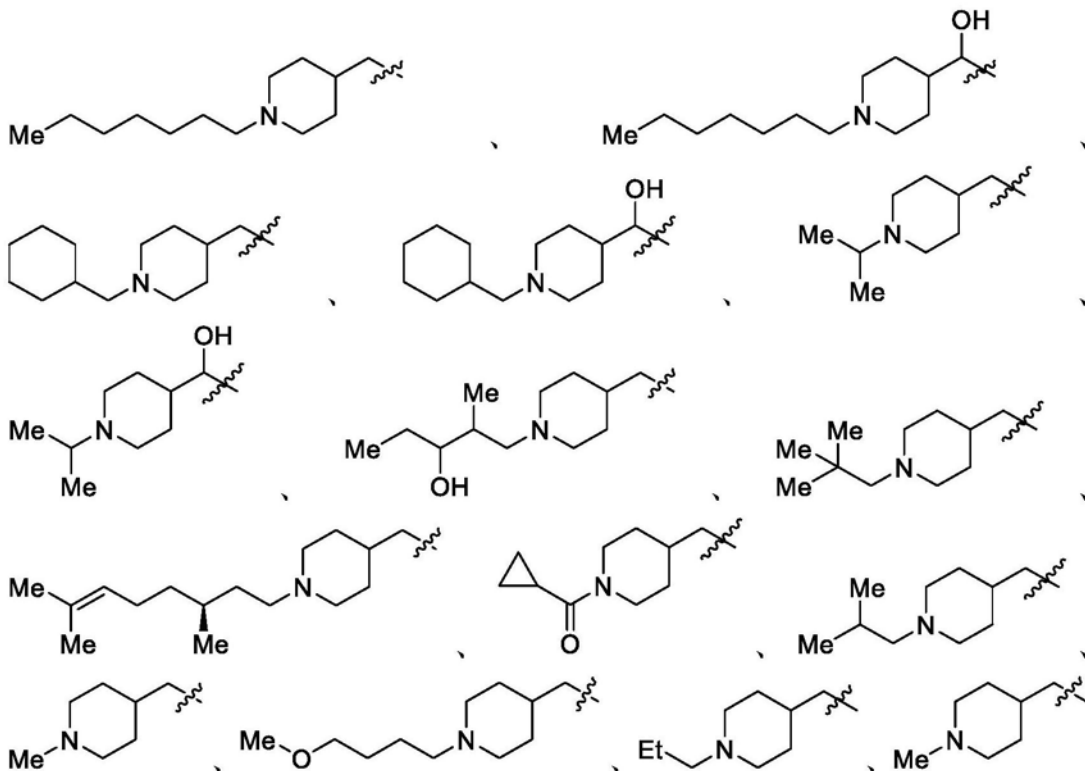
[0220] 在另一个实施方案中：

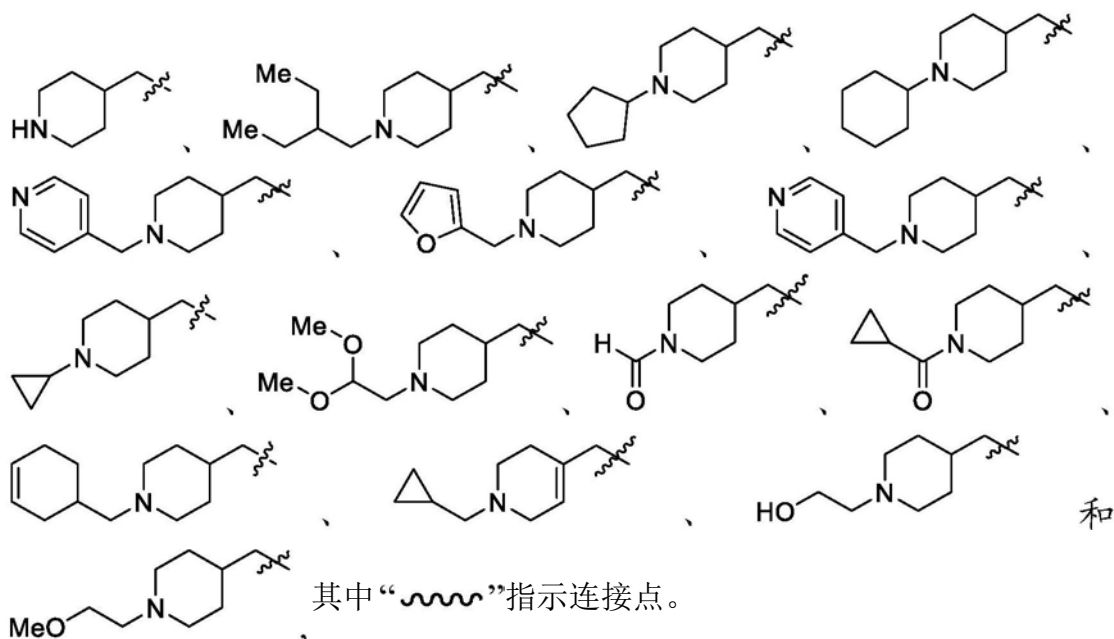
[0221]  为  或  并且 ;

[0222] $R_{101a2'}$ 为- $\text{C}(=\text{O})$ -环丙基、- $\text{C}(=\text{O})$ -环丁基、- $\text{C}(=\text{O})$ -环戊基或- $\text{C}(=\text{O})$ -环己基,并且其中“~”指示连接点。

[0223] 在另一个实施方案中：

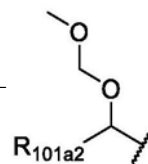
[0226] 在另一个实施方案中, R_{10a} 选自由以下组成的组:





[0228] 在另一个实施方案中：

[0229] R_{10a} 为 $R_{101a2}-CH_2-$ 、 $R_{101a2}-CH(OH)-$ 、 $R_{101a2}-CH(OMe)-$ 或 $R_{101a2}-C(=O)-$ ；并



且

[0230] R_{101a2} 为 $R_{101a2'}-N$ ，其中 $R_{101a2'}$ 为 H、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的环烷基、任选取代的环烯基、任选取代的杂环烷基、 $-C(=O)-H$ 、 $-C(=O)-$ 任选取代的环烷基、 $-C(=O)-$ 任选取代的亚烷基- R_{101a2} 或任选取代的亚烷基- R_{101a2} ，其中 R_{101a2} 选自由 H、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基和任选取代的烯基组成的组，并且其中“~”指示连接点。

[0231] 在另一个实施方案中：

[0232] R_{10a} 为 $R_{101a2'}-N$ 并且

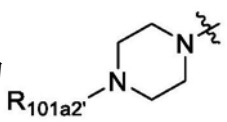
[0233] $R_{101a2'}$ 选自由 - 亚烷基-OH 和 - 亚烷基O-烷基组成的组。

[0234] 在另一个实施方案中：

[0235] R_{10a} 为 $R_{101a2'}-N$ 并且

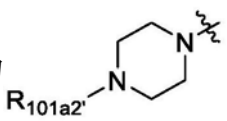
[0236] $R_{101a2'}$ 选自由 $-(CH_2)_3-OH$ 、 $-(CH_2)_3-OMe$ 、 $-(CH_2)_2-OH$ 和 $-(CH_2)_2-OMe$ 组成的组，

[0237] 在另一个实施方案中：

[0238] R_{10a} 为  并且

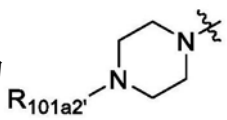
[0239] $R_{101a2'}$ 选自由 H、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、新戊基、 $\text{CH}_2(\text{Me})_3$ 己基和庚基组成的组, 其中“”指示连接点。

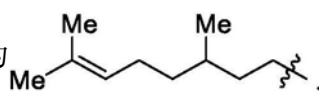
[0240] 在另一个实施方案中:

[0241] R_{10a} 为  并且

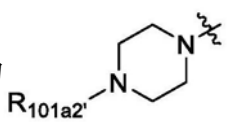
[0242] $R_{101a2'}$ 为烯基。

[0243] 在另一个实施方案中:

[0244] R_{10a} 为  并且

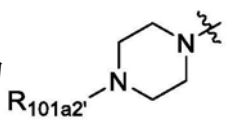
[0245] $R_{101a2'}$ 为  其中“”指示连接点。

[0246] 在另一个实施方案中:

[0247] R_{10a} 为  并且

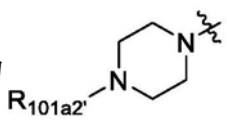
[0248] $R_{101a2'}$ 选自由环丙基、环丁基、环戊基和环己基组成的组, 其中“”指示连接点。

[0249] 在另一个实施方案中:

[0250] R_{10a} 为  并且

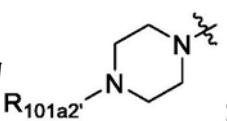
[0251] $R_{101a2'}$ 为任选取代的亚烷基-环烷基。

[0252] 在另一个实施方案中:

[0253] R_{10a} 为  并且

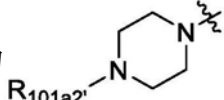
[0254] $R_{101a2'}$ 为任选取代的 $-\text{CH}_2-$ 环丙基、任选取代的 $-\text{CH}_2-$ 环丁基、任选取代的 $-\text{CH}_2-$ 环戊基或任选取代的 $-\text{CH}_2-$ 环己基, 其中“”指示连接点。

[0255] 在另一个实施方案中:

[0256] R_{10a} 为  并且

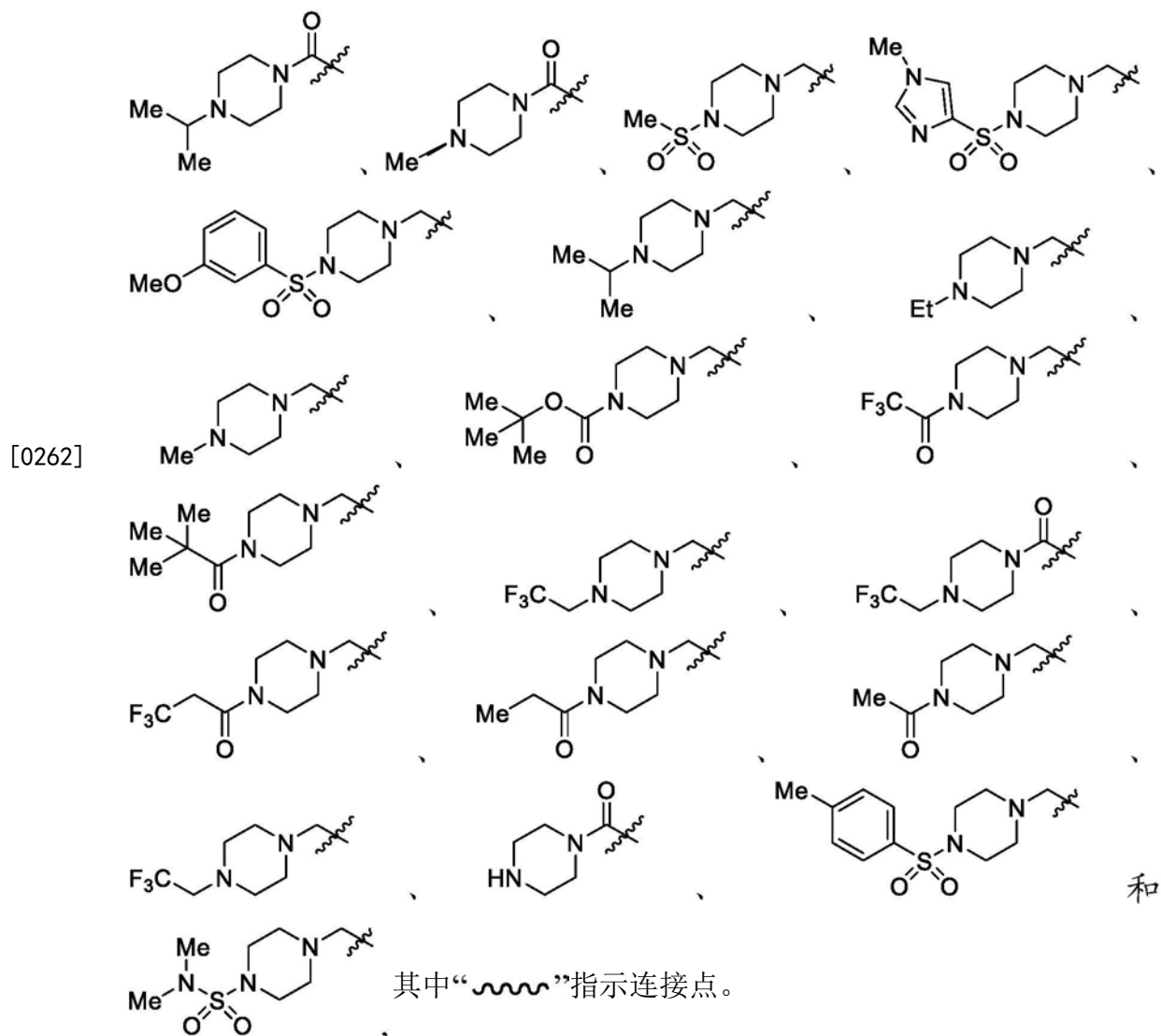
[0257] $R_{101a2'}$ 为 $-\text{C}(=\text{O})-$ 环烷基。在另一个实施方案中, $R_{101a2'}$ 为 $-\text{C}(=\text{O})-$ 环丙基、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 环丁基、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 环戊基或 $-\text{C}(=\text{O})-$ 环己基, 其中“”指示连接点。

[0258] 在另一个实施方案中:

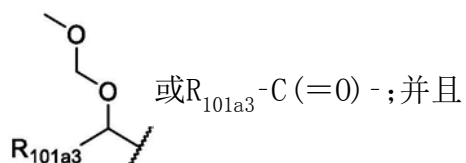
[0259] R_{10a} 为 $R_{101a2'}$ - 并且

[0260] $R_{101a2'}$ 为任选取代的亚烷基-芳基或任选取代的- CH_2 -芳基。在另一个实施方案中, R_{101a} 为- CH_2 -苯基、- CH_2 -呋喃基、- CH_2 -吡啶基、任选取代的- CH_2 -环丁基、任选取代的- CH_2 -环戊基或任选取代的- CH_2 -环己基, 其中“”指示连接点, 其中“”指示连接点。

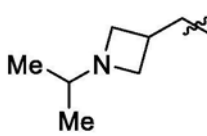
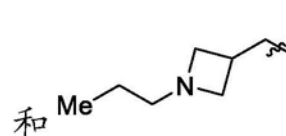
[0261] 在另一个实施方案中, R_{10a} 选自由以下组成的组:



[0263] 在另一个实施方案中: R_{10a} 为 R_{101a3} - CH_2 -、 R_{101a3} -CH(OH)-、 R_{101a3} -CH(OMe)-、

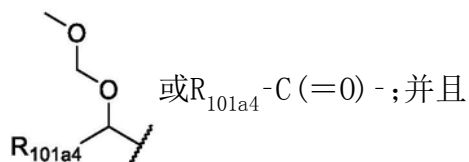


[0264] R_{101a3} 为任选取代的氮杂环丁烷基。

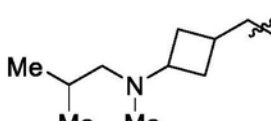
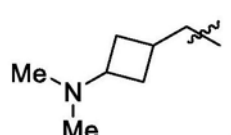
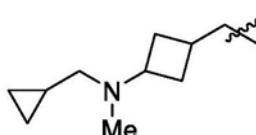
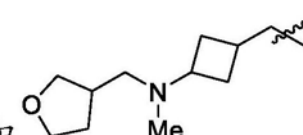
[0265] 在另一个实施方案中, R_{10a} 选自由  和  组成的组,

其中“”指示连接点。

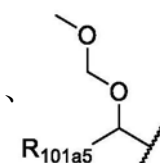
[0266] 在另一个实施方案中: R_{10a} 为 $R_{101a4}-CH_2-$ 、 $R_{101a4}-CH(OH)-$ 、 $R_{101a4}-CH(OMe)-$



[0267] R_{101a5} 为任选取代的环丁基。

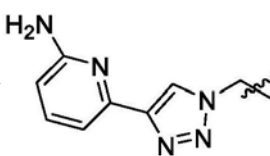
[0268] 在另一个实施方案中, R_{10a} 选自由 、、 和  组成的组, 其中“”指示连接点。

[0269] 在另一个实施方案中:

[0270] R_{10a} 为 $R_{101a5}-CH_2-$ 、 $R_{101a5}-CH(OH)-$ 、 $R_{101a5}-CH(OMe)-$ 、 或 $R_{101a5}-C(=O)-$; 并

且

[0271] R_{101a5} 为任选取代的三唑基。

[0272] 在另一个实施方案中, R_{10a} 为  其中“”指示连接点。

[0273] 在另一个实施方案中, R_{10a} 为任选取代的 C_{2-10} 亚烯基- R_{101} , 其中 R_{101} 选自由 H、-OH、-O-烷基、-NR_xR_x、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基组成的组; 其中:

[0274] R_x 和 R_x 各自独立地选自由 H、任选取代的烷基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的亚烷基-环烷基、任选取代的亚烷基-杂环烷基、任选取代的亚烷基-芳基、任选取代的亚烷基-杂芳基、-C(=O)-烷基和 -C(=O)-亚烷基-N(R_y) (R_y) 组成的组; 或

[0275] R_x 和 R_x 连同其所连接的原子一起形成任选地含有选自由 O、S、SO、SO₂、NR_y 和 N-C₁-C₁₀ 烷基组成的组的额外杂原子的任选取代的 3 元、4 元、5 元、6 元或 7 元环; 并且其中

[0276] 每个 R_y 独立地选自由 -H 和任选取代的 C₁₋₁₀ 烷基组成的组。

[0277] 在另一个实施方案中, R_{10a} 为任选取代的 C_{2-5} 亚烯基- R_{101e} , 其选自由



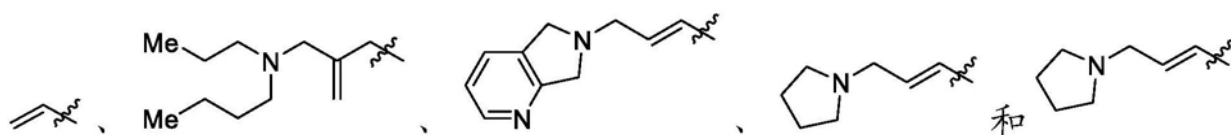
[0278] R_{101e} 选自 H、任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基和 NR_xR_x , R_x 和 R_x 各自独立地选自由 H、任选取代的烷基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的亚烷基-环烷基、任选取代的亚烷基-杂环烷基、任选取代的亚烷基-芳基、任选取代的亚烷基-杂芳基、-C(=O)-烷基和 -C(=O)-亚烷基- $N(R_y)$ (R_y) 组成的组; 或

[0279] R_x 和 R_x 连同其所连接的原子一起形成任选地含有选自由 O、S、SO、SO₂、NR_y 和 N-C₁-C₁₀ 烷基组成的组的额外杂原子的任选取代的 3 元、4 元、5 元、6 元或 7 元环; 并且其中

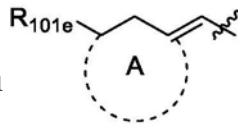
[0280] 每个 R_y 独立地选自由 H 和任选取代的 C₁₋₁₀ 烷基组成的组; 并且

[0281] 其中“”指示连接点。

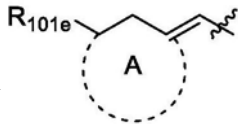
[0282] 在另一个实施方案中, R_{10a} 为任选取代的 C₂₋₅ 亚烯基- R_{101} , 其选自由

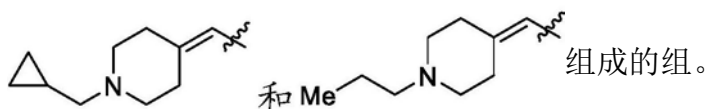


组成的组, 其中“”指示连接点。

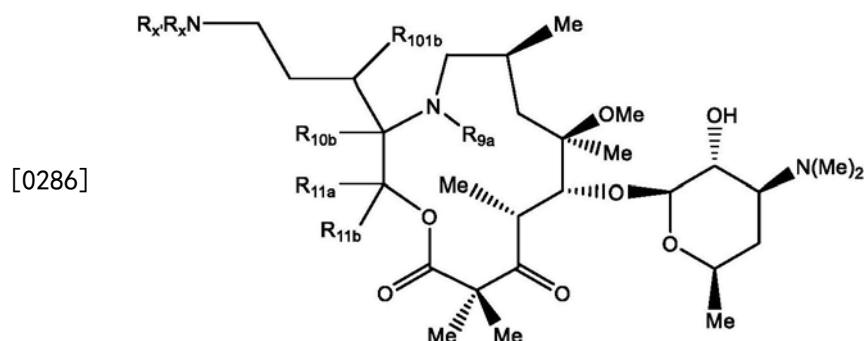
[0283] 在另一个实施方案中, R_{10a} 为任选取代的亚烯基- R_{101}  其中 A 为任

选取代的环烷基或杂环烷基, 且 R_{101e} 选自由 H、卤基、烷基、卤代烷基和 -NR_xR_x 组成的组, 其中 R_x 和 R_x 各自独立地选自由 H 和任选取代的烷基组成的组, 并且其中“”指示连接点。

[0284] 在另一个实施方案中, R_{10a} 为任选取代的亚烯基- R_{101}  其选自由



[0285] 式 I 化合物的另一个实施方案为式 III 化合物:



[0287] III

[0288] 或其药学上可接受的盐, 其中:

[0289] R_{101b} 为 H、任选取代的烷基或烷氧基;

[0290] R_{10b} 为-H或烷基；

[0291] R_{11a} 和 R_{11b} 独立地选自由H和甲基组成的组；

[0292] R_x 和 R_x , 各自独立地选自由-H、任选取代的烷基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的亚烷基-环烷基、任选取代的亚烷基-杂环烷基、任选取代的亚烷基-芳基、任选取代的亚烷基-杂芳基、-C(=O)-烷基和-C(=O)-亚烷基- $N(R_y)_2$ 组成的组；或

[0293] R_x 和 R_x , 连同其所连接的原子一起形成任选地含有选自O、S、SO、SO₂、NR_y 和N-C₁-C₁₀ 烷基组成的组的额外杂原子的任选取代的3元、4元、5元、6元或7元环；并且其中

[0294] 每个 R_y 独立地选自由H和任选取代的C₁₋₁₀ 烷基组成的组。

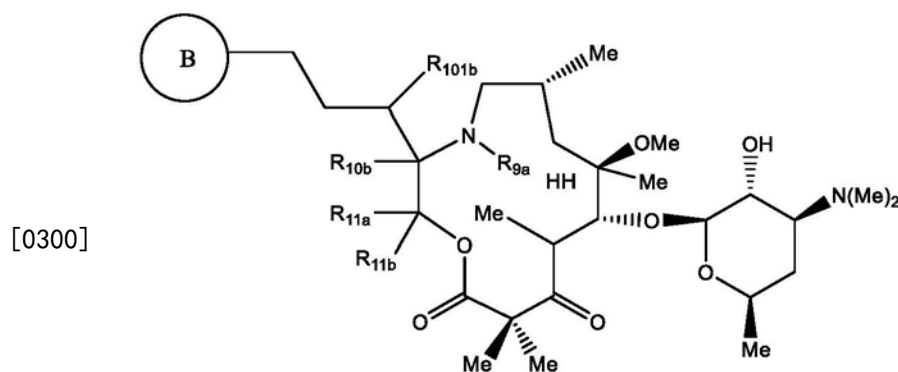
[0295] 在式III的一些实施方案中, R_{9a} 为-H、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基或异丁基。在一些实施方案中, R_{9a} 为-H或甲基；并且 R_{10b} 为H或甲基。在一些实施方案中, R_{11a} 和 R_{11b} 各自独立地为H或甲基。在一些实施方案中, R_{10b} 为H且 R_{11a} 和 R_{11b} 各自独立地为H。

[0296] 在一个实施方案中,

[0297] R_{101b} 为H、甲基或甲氧基；

[0298] 在式III的一个实施方案中, NR_xR_x 选自由-N(Me)(Et)、-N(Me)₂、-N(Me)(t-Bu)、-N(Me)(iPr)、-NH(Me)、-NH(iPr)、-N(Et)₂、-N(Me)(环丙基)、-NH(环丙基)、-N(Me)(环丁基)、-NH(环丁基)、-N(Me)(环戊基)、-NH(环戊基)、-N(Me)(环己基)和-NH(环己基)组成的组。

[0299] 式I化合物的另一个实施方案为式IV化合物：



IV

[0301] 或其药学上可接受的盐,其中：

[0302] R_{101b} 为H、任选取代的烷基或烷氧基；

[0303] R_{11a} 和 R_{11b} 独立地选自由-H和甲基组成的组；并且

[0304] $\textcircled{B}$ 选自由任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基组成的组。

[0305] 在式IV的一个实施方案中：

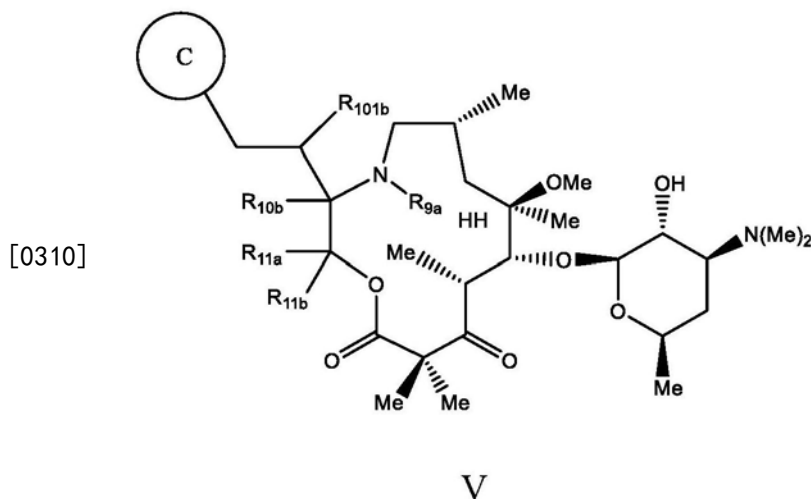
[0306] R_{101b} 为H、甲基或甲氧基；

[0307] $\textcircled{B}$ 选自由任选取代的氮丙啶基、任选取代的氮杂环丁烷基、任选取代的吡咯烷

基、任选取代的哌啶基、任选取代的哌嗪基、任选取代的吗啉基、任选取代的哌嗪基-2-酮、任选取代的四氢异喹啉基、任选取代的吲哚啉基和任选取代的异吲哚啉基组成的组。

[0308] 在式IV的一些实施方案中, R_{9a} 为-H、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基或异丁基。在一些实施方案中, R_{9a} 为-H或甲基; 并且 R_{10b} 为H或甲基。在一些实施方案中, R_{11a} 和 R_{11b} 各自独立地为H或甲基。在一些实施方案中, R_{10b} 为H; 并且 R_{11a} 和 R_{11b} 各自独立地为H。

[0309] 式I化合物的另一个实施方案为式V化合物:



[0311] 或其药学上可接受的盐, 其中:

[0312] R_{10b} 为H、任选取代的烷基或烷氧基;

[0313] R_{11a} 和 R_{11b} 独立地选自由 -H 和甲基组成的组; 并且

[0314] $\textcircled{C}$ 为任选取代的杂环烷基。

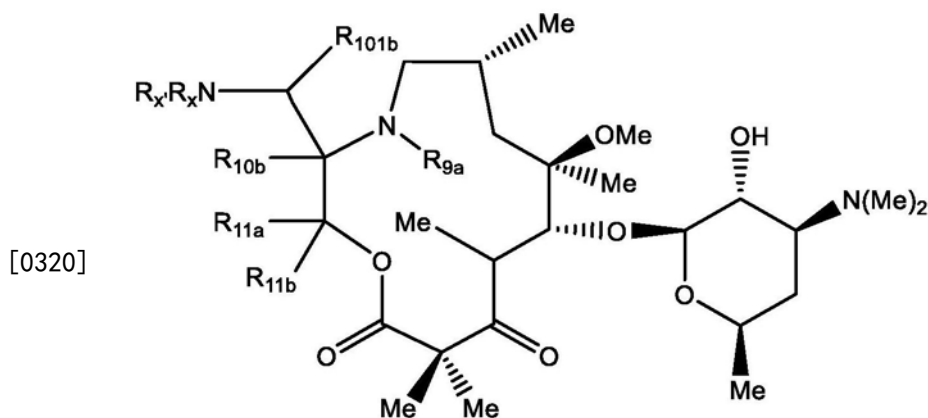
[0315] 在式V的一个实施方案中:

[0316] R_{10b} 为H或任选取代的烷基;

[0317] $\textcircled{C}$ 为任选取代的哌啶基。

[0318] 在式V的一些实施方案中, R_{9a} 为-H、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基或异丁基。在一些实施方案中, R_{9a} 为-H或甲基; R_{10b} 为H或甲基。在一些实施方案中, R_{11a} 和 R_{11b} 各自独立地为H或甲基。在一些实施方案中, R_{10b} 为H且 R_{11a} 和 R_{11b} 各自独立地为H。

[0319] 式I化合物的另一个实施方案为式VI化合物:



VI

[0321] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0322] R_{101b} 为H;

[0323] R_{10b} 为H或烷基;

[0324] R_{11a} 和 R_{11b} 独立地选自自由 -H 和甲基组成的组;并且

[0325] R_x 和 R_x , 各自独立地选自自由 -H、任选取代的烷基、任选取代的羟烷基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的亚烷基-环烷基、任选取代的亚烷基-杂环烷基、任选取代的亚烷基-芳基、任选取代的亚烷基-杂芳基、-C(=O)-烷基和 -C(=O)-亚烷基- $N(R_y)_2$ 组成的组;或

[0326] R_x 和 R_x , 连同其所连接的原子一起形成任选地含有选自自由O、S、SO、SO₂、NR_y 和 N-C₁-C₁₀ 烷基组成的组的额外杂原子的任选取代的3元、4元、5元、6元或7元环;并且其中

[0327] 每个 R_y 独立地选自自由 -H 和任选取代的 C₁₋₁₀ 烷基组成的组;或

[0328] R_x 和 R_x , 中的一个为 -H 或烷基;并且另一个为 R_z , 其中

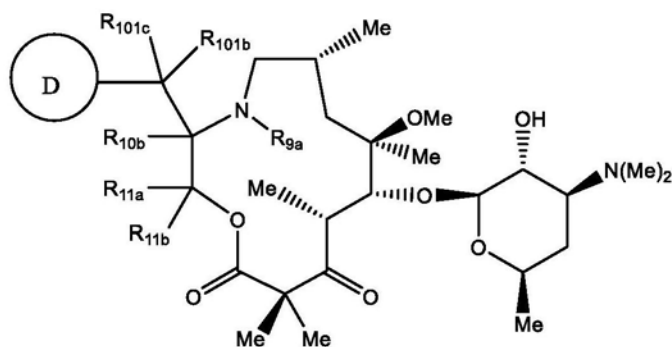
[0329] R_z 为 -C(=O)-环烷基或 -C(=O)-亚烷基-NR_{z'}R_{z''}; 其中 $R_{z'}$ 和 $R_{z''}$, 各自独立地为 -H 或烷基;或

[0330] R_z 为 -亚烷基-R_{101a}, 其中 R_{101a} 为任选取代的杂芳基。

[0331] 在式VI的一些实施方案中, R_{9a} 为 -H、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基或异丁基。在一些实施方案中, R_{9a} 为 -H 或甲基; R_{10b} 为 H 或甲基。在一些实施方案中, R_{11a} 和 R_{11b} 各自独立地为 H 或甲基。在一些实施方案中, R_{10b} 为 H 且 R_{11a} 和 R_{11b} 各自独立地为 H。

[0332] 式I化合物的另一个实施方案为式VII化合物:

[0333]



VII

[0334] 或其药学上可接受的盐,其中:

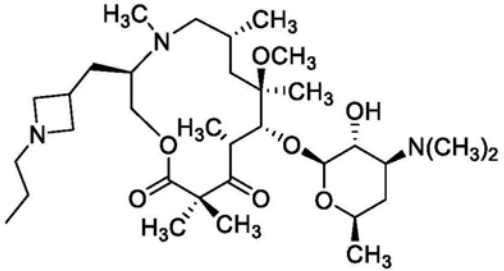
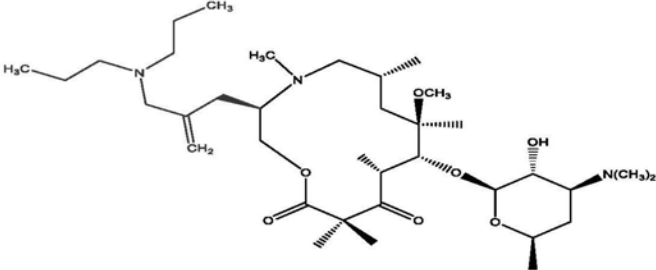
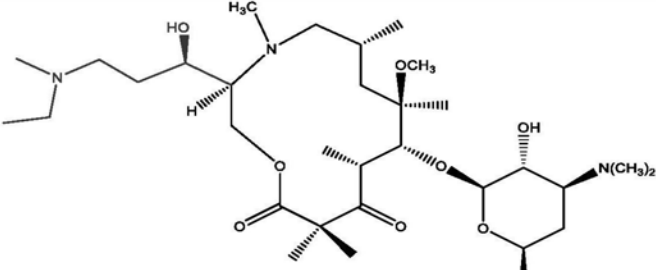
[0335] R_{101c} 为H;[0336] R_{101b} 为-H、-OH、-OMe或 $-OCH_2OMe$;或[0337] R_{101b} 和 R_{101c} 形成=O;并且[0338] R_{10b} 为-H或任选取代的烷基;[0339] R_{11a} 和 R_{11b} 独立地选自自由-H和甲基组成的组;并且

[0340] $\textcircled{D}$ 选自由任选取代的环丁基、任选取代的氮杂环丁烯基、任选取代的吡咯烷基、任选取代的哌啶基、任选取代的哌嗪基、任选取代的吗啉基和任选取代的三唑基组成的组。

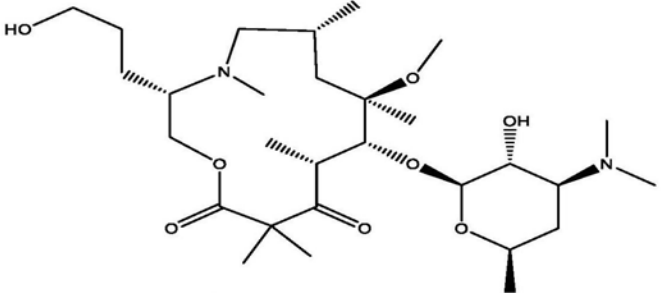
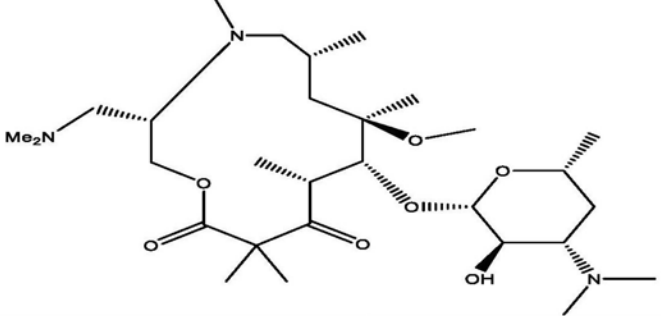
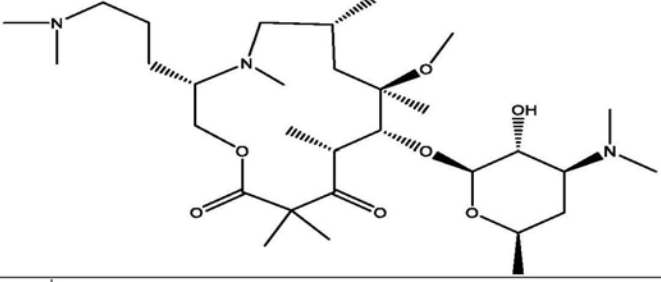
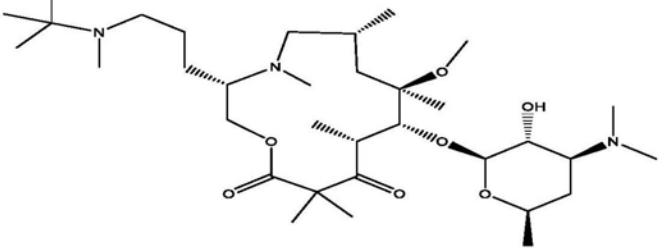
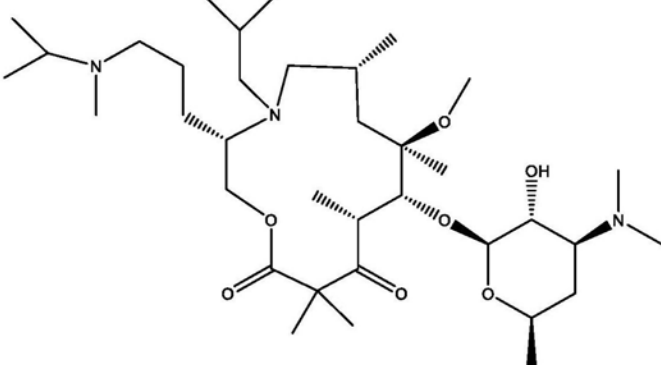
[0341] 在式VII的一些实施方案中, R_{9a} 为-H、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基或异丁基。在一些实施方案中, R_{9a} 为-H或甲基; R_{10b} 为H或甲基。在一些实施方案中, R_{11a} 和 R_{11b} 各自独立地为H或甲基。在一些实施方案中, R_{10b} 为H且 R_{11a} 和 R_{11b} 各自独立地为H。

[0342] 在另一个实施方案中,式I、II、III、IV、V、VI或VII化合物选自表A,或其药学上可接受的盐。

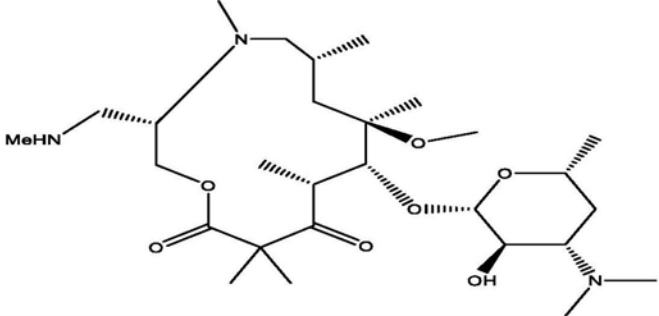
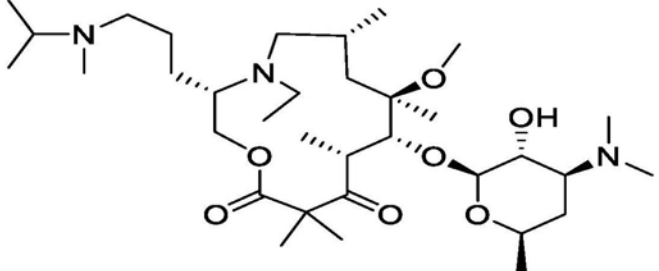
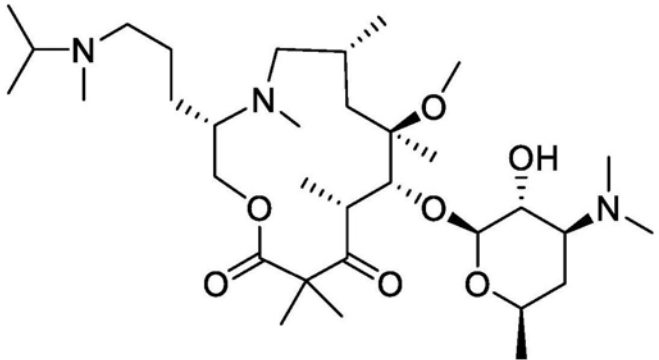
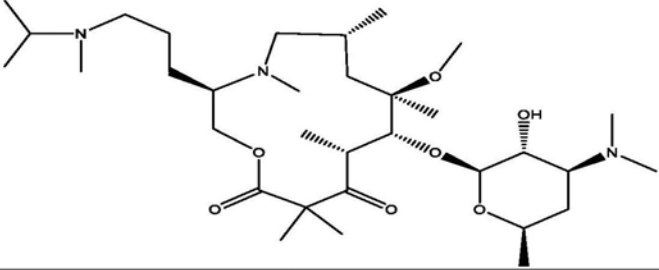
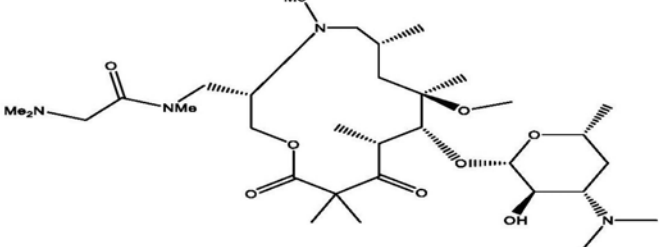
[0343] 表A

化合物编号	结构
1	
2	
3	

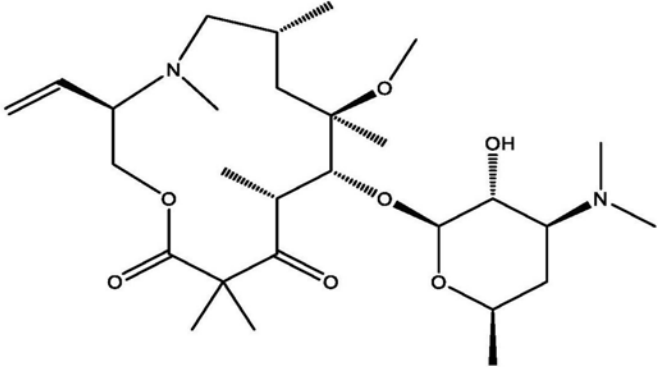
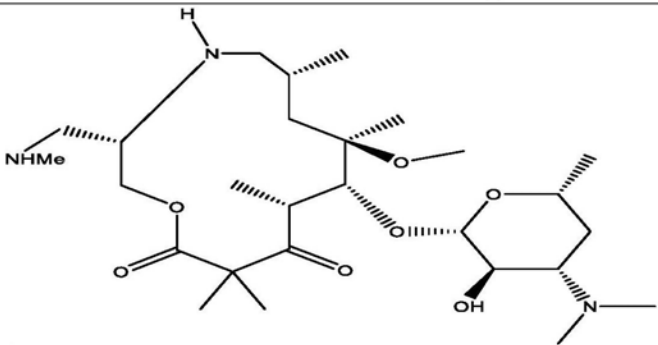
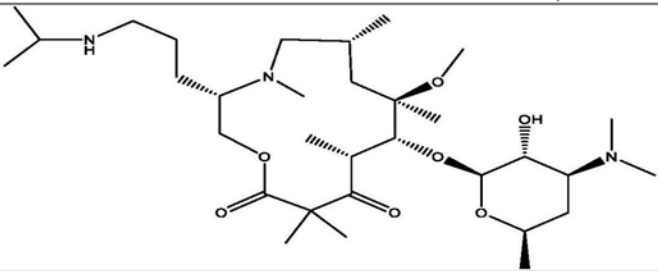
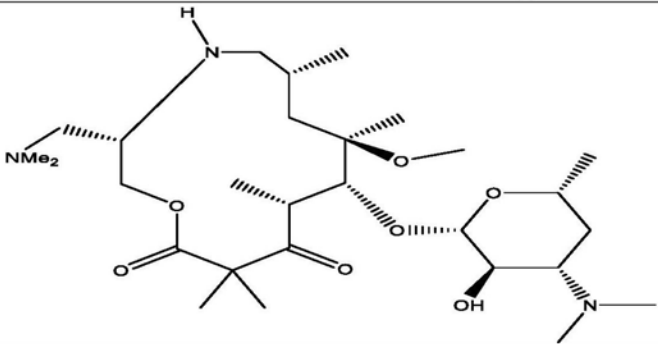
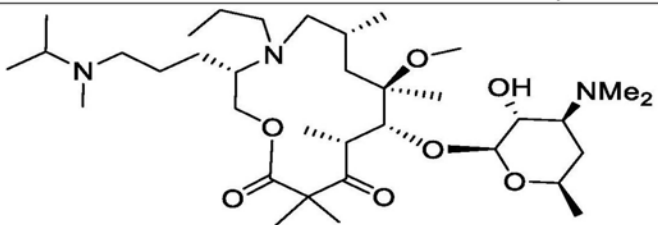
[0344]

化合物编号	结构
4	
5	
6	
7	
8	

[0345]

化合物编号	结构
9	
10	
11	
12	
13	

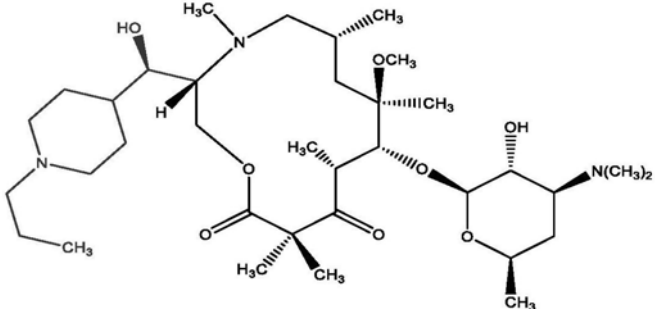
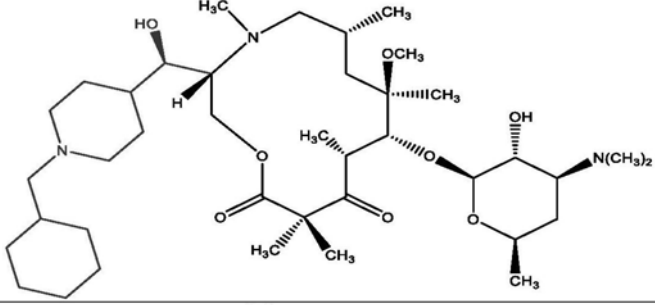
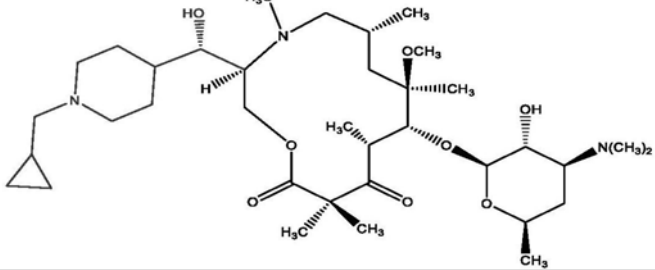
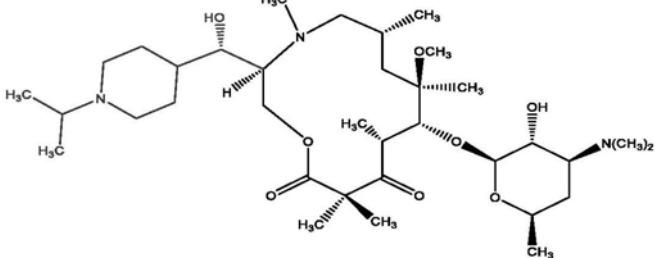
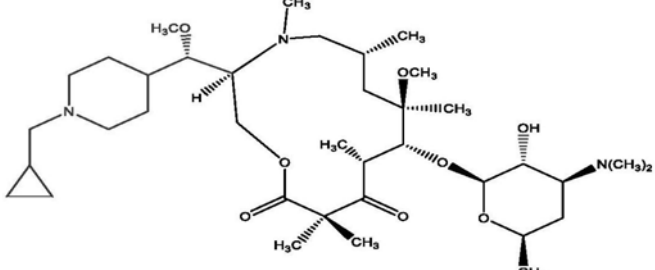
[0346]

化合物编号	结构
14	
15	
16	
17	
18	

[0347]

化合物编号	结构
19	
20	
21	
22	
23	

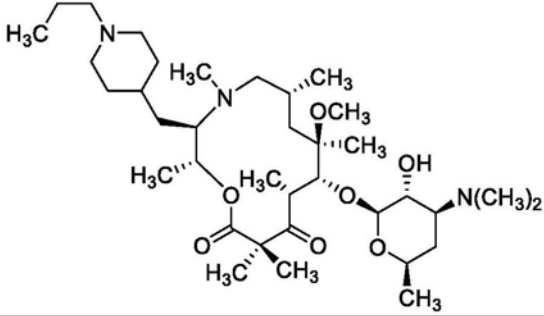
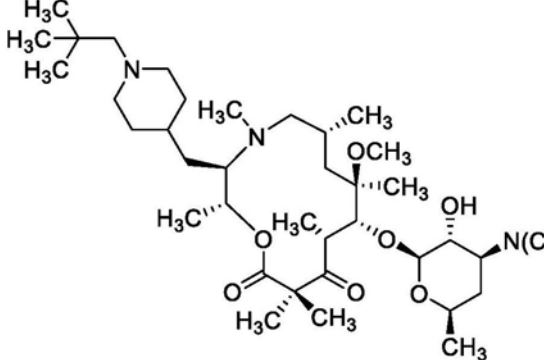
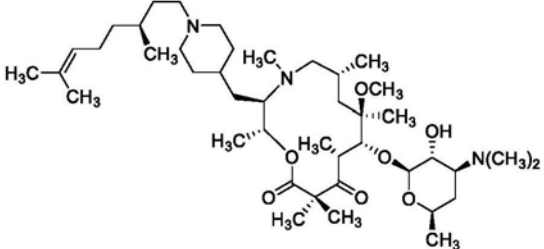
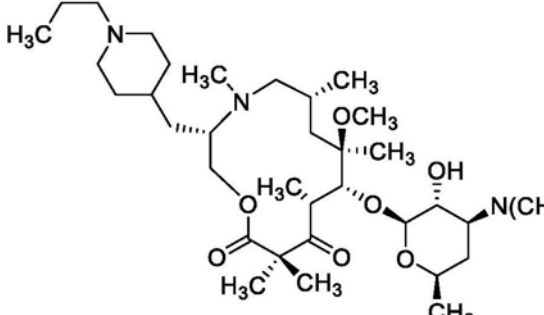
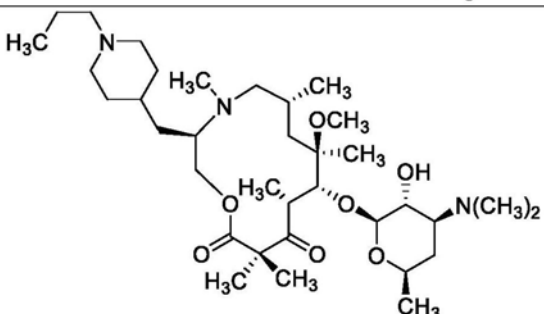
[0348]

化合物编号	结构
24	
25	
26	
27	
28	

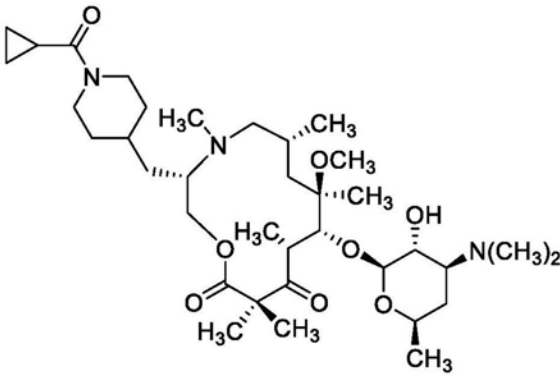
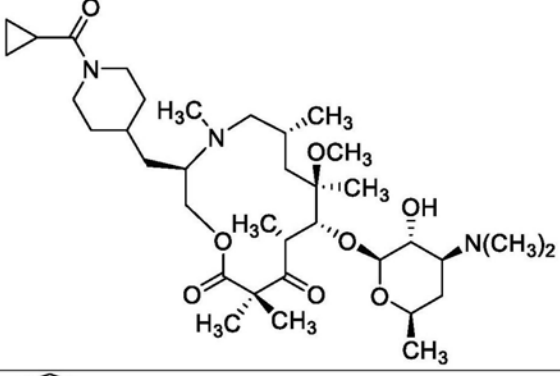
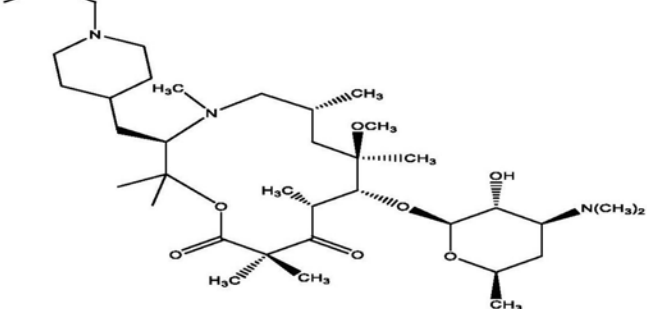
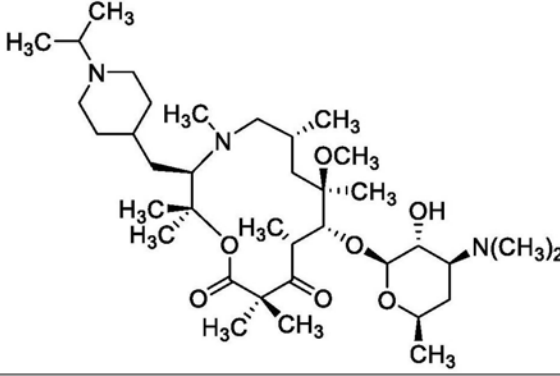
[0349]

化合物编号	结构
29	
35	
36	
37	

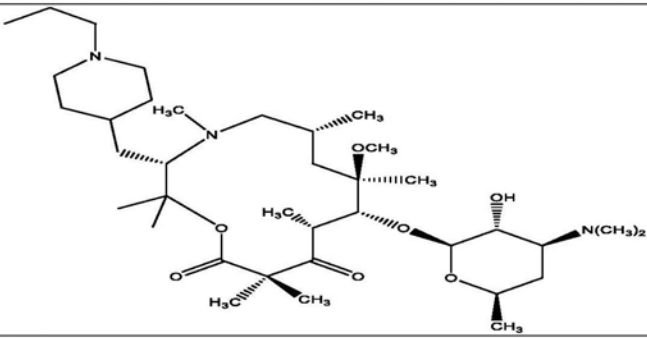
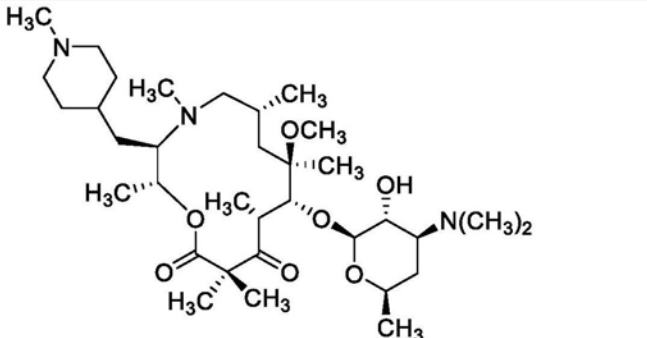
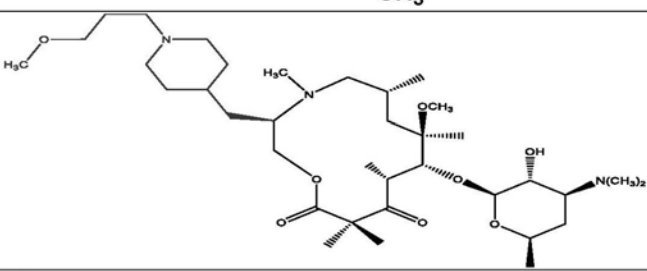
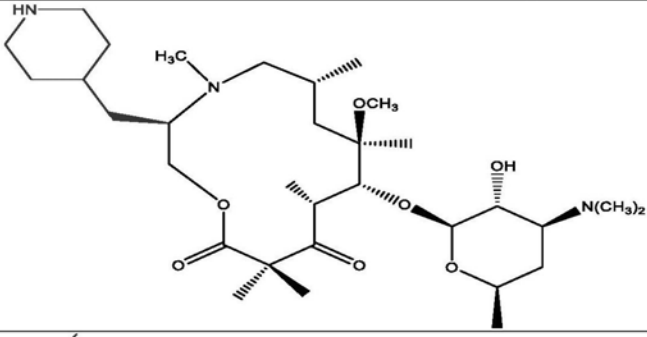
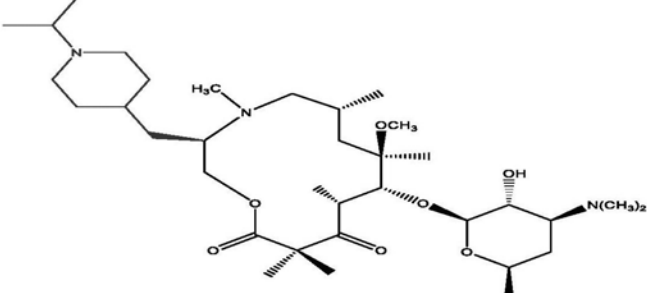
[0350]

化合物编号	结构
38	
39	
40	
41	
42	

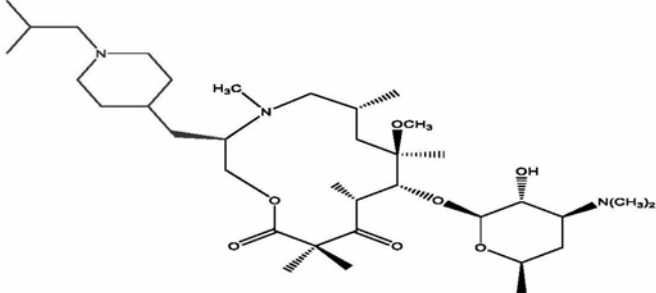
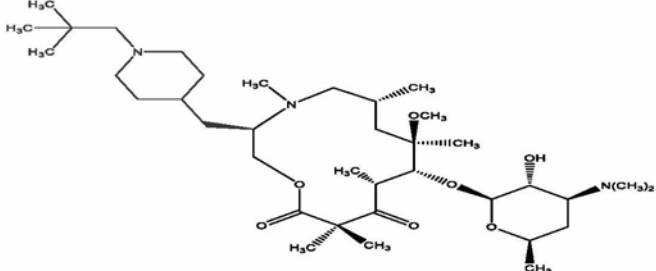
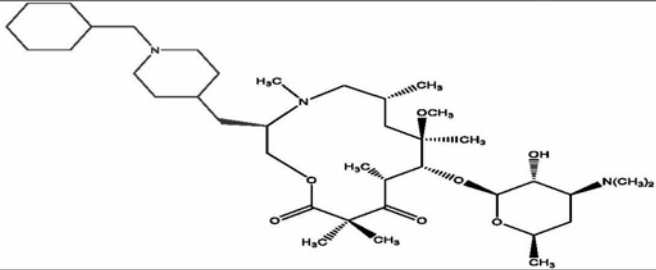
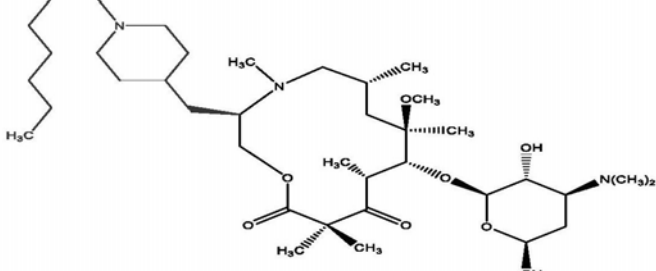
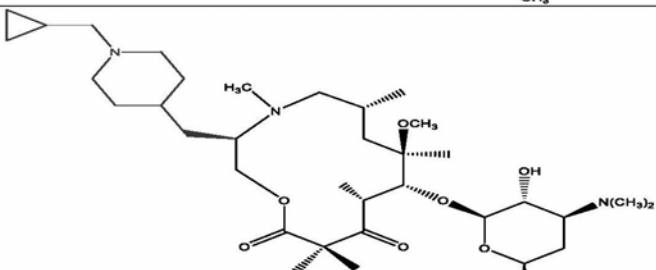
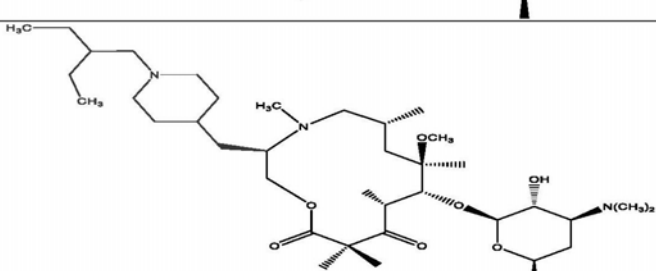
[0351]

化合物编号	结构
44	
45	
46	
47	

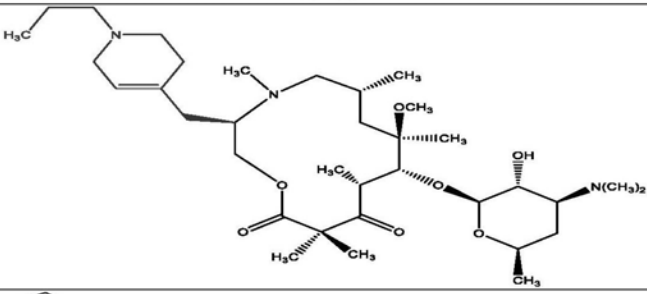
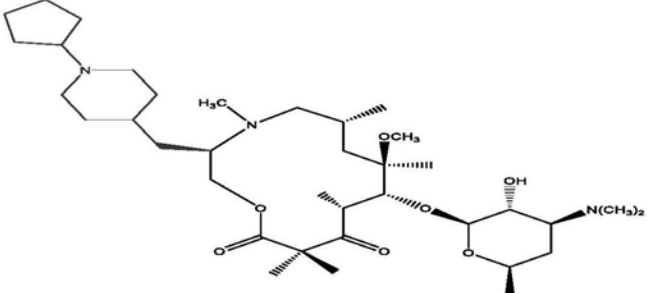
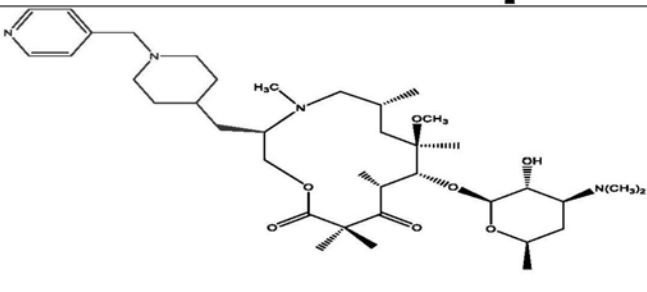
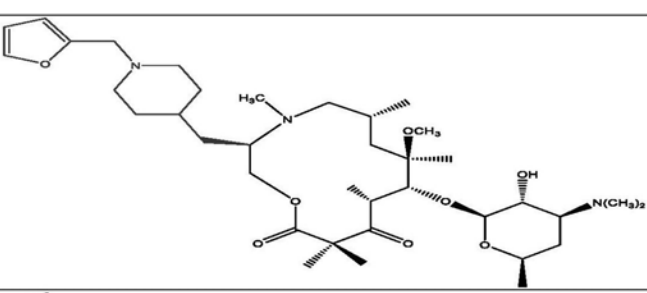
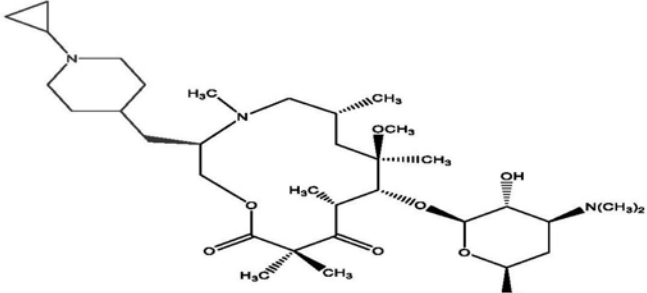
[0352]

化合物编号	结构
48	
49	
50	
51	
52	

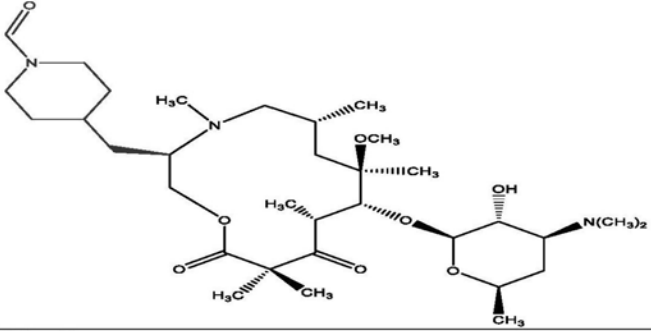
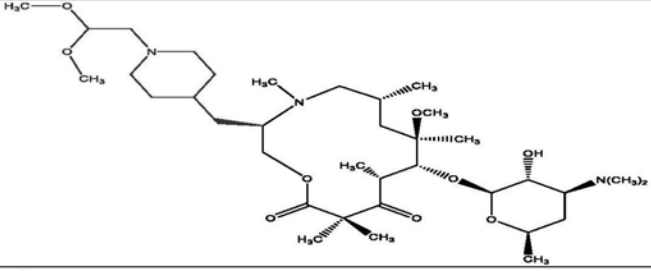
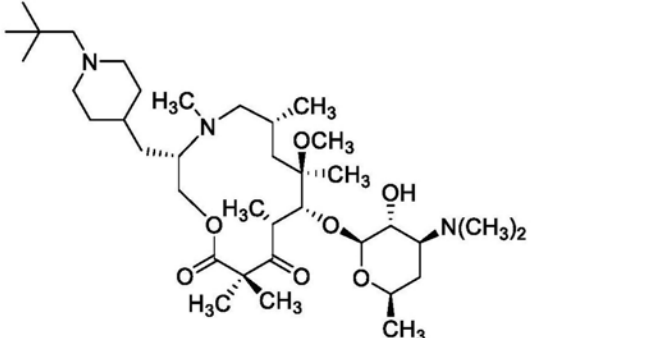
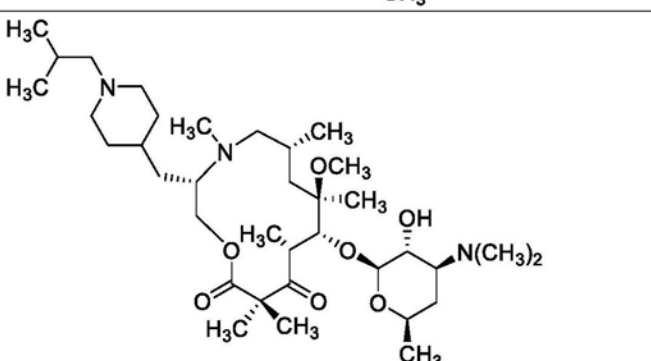
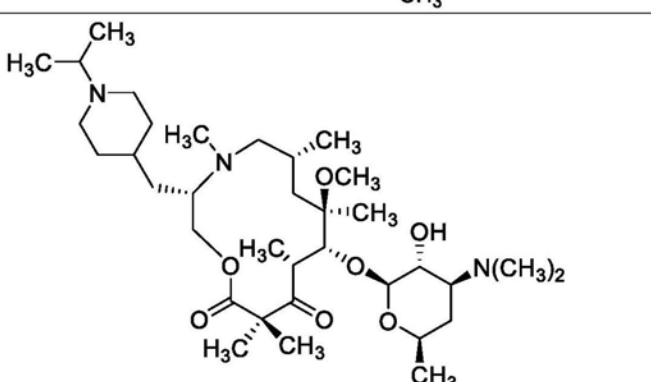
[0353]

化合物编号	结构
53	
54	
55	
56	
57	
58	

[0354]

化合物编号	结构
59	
60	
61	
62	
63	

[0355]

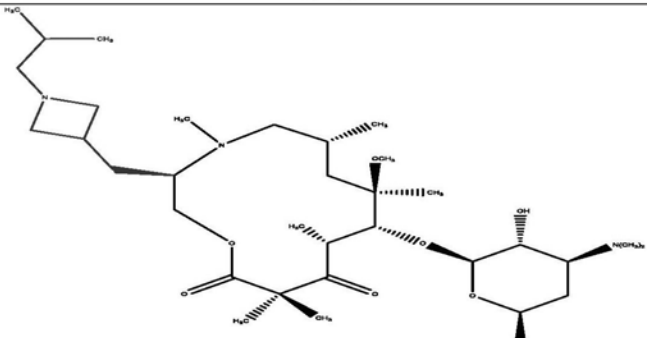
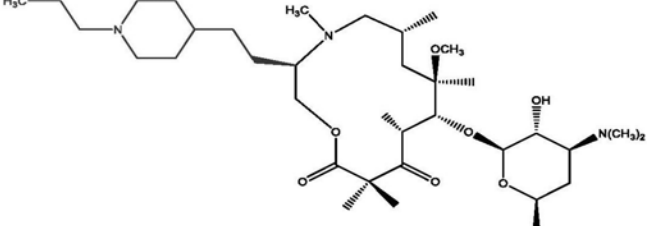
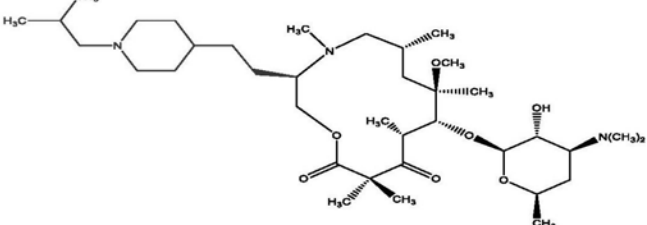
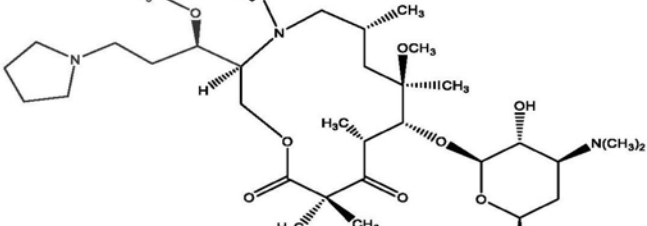
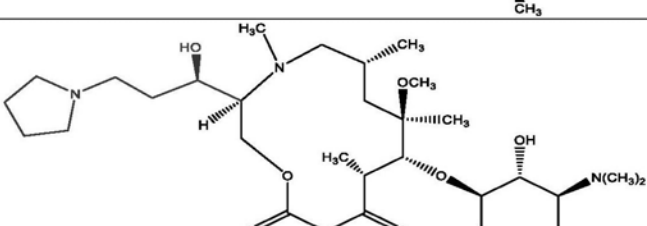
化合物编号	结构
64	
65	
66	
67	
68	

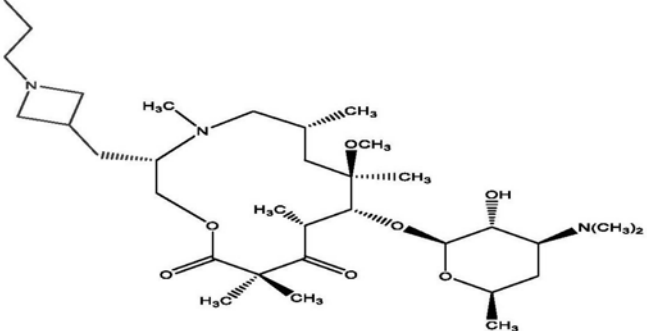
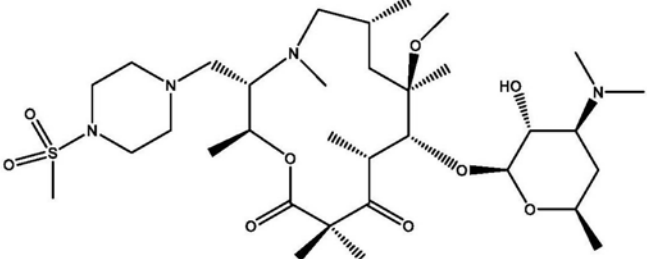
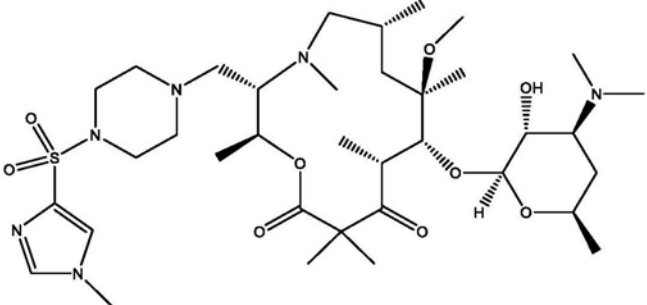
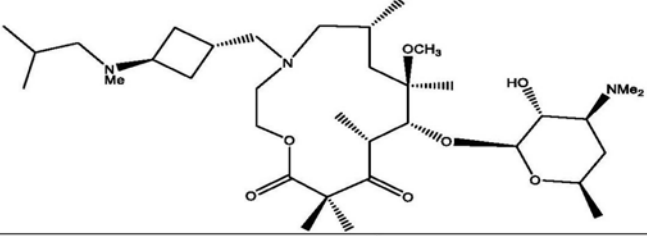
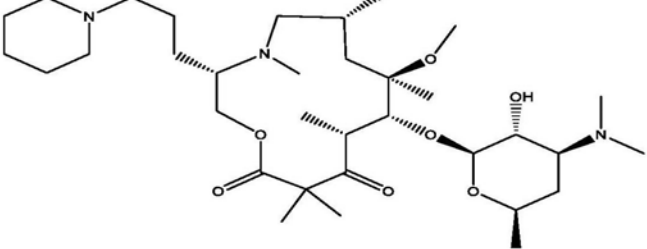
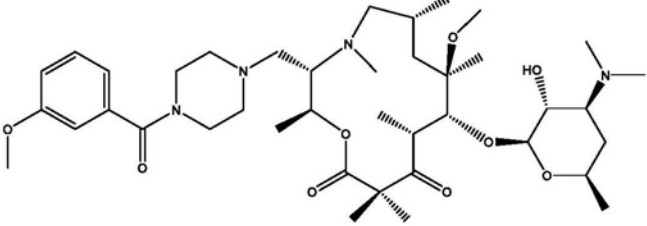
[0356]

[0357]

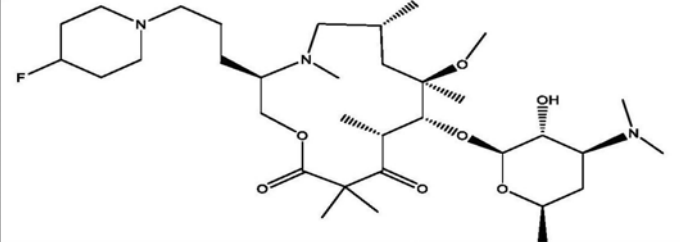
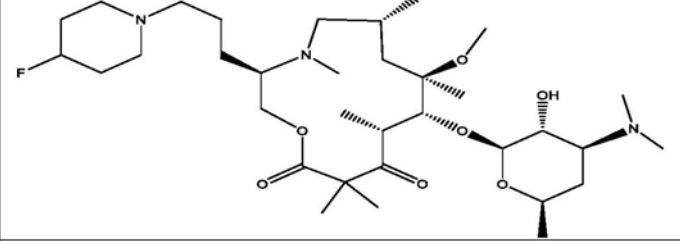
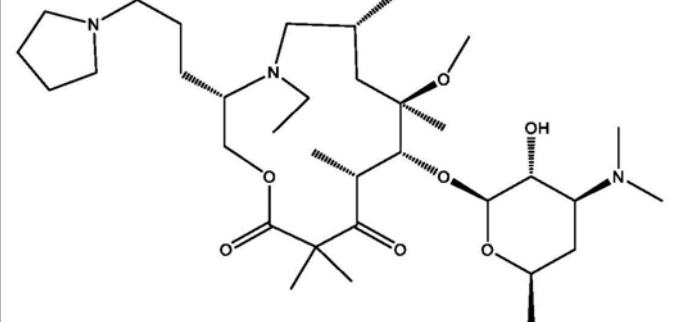
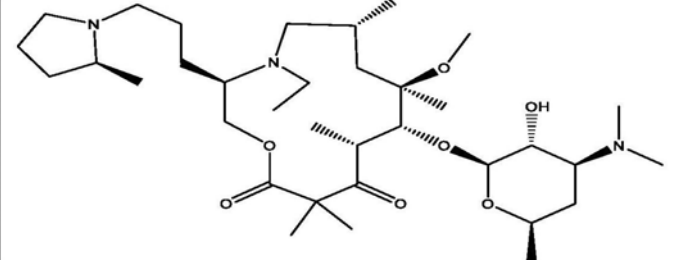
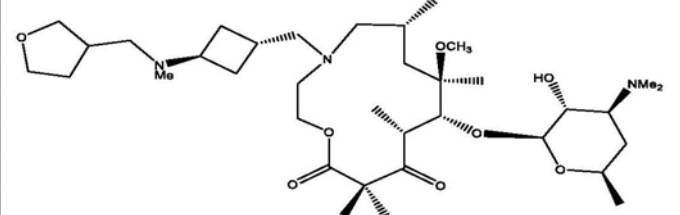
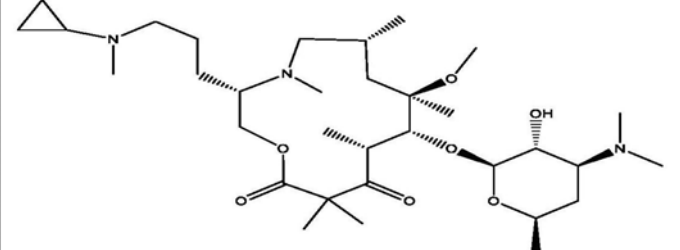
化合物编号	结构
69	
70	
71	
72	
73	

[0358]

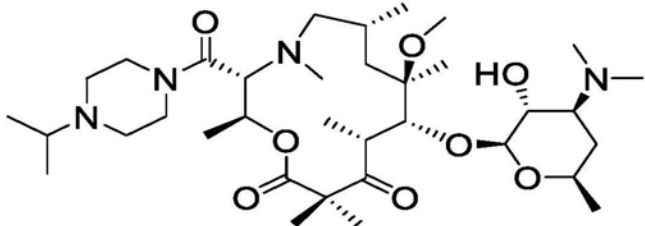
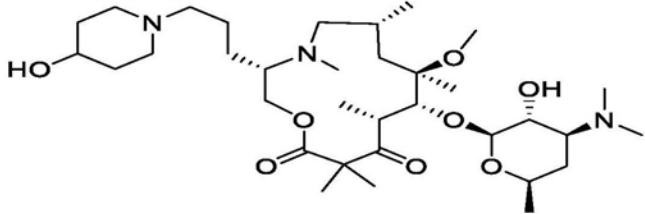
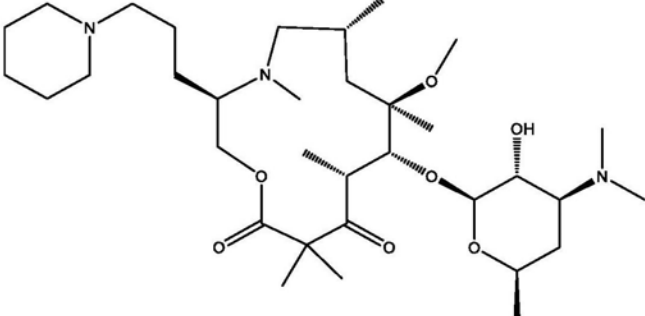
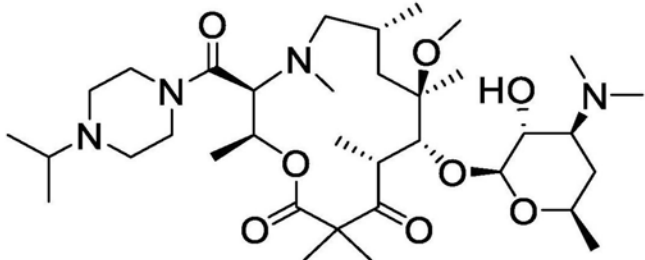
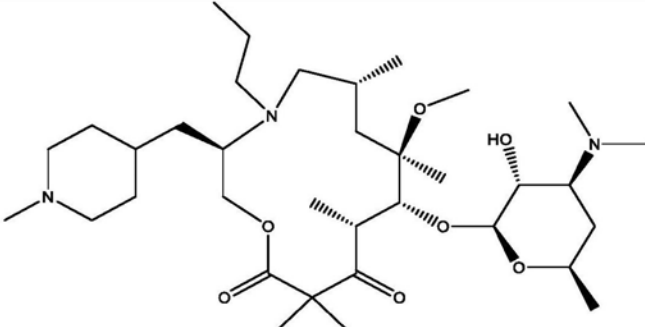
化合物编号	结构
74	
75	
76	
77	
78	

化合物编号	结构
79	
80	
81	
82	
83	
84	

[0359]

化合物编号	结构
85	
86	
87	
88	
89	
90	

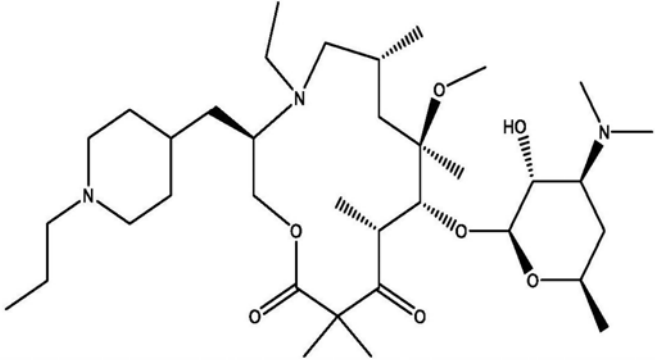
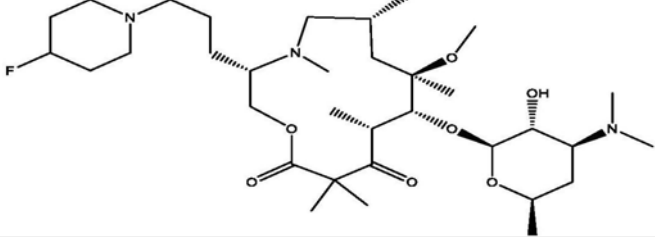
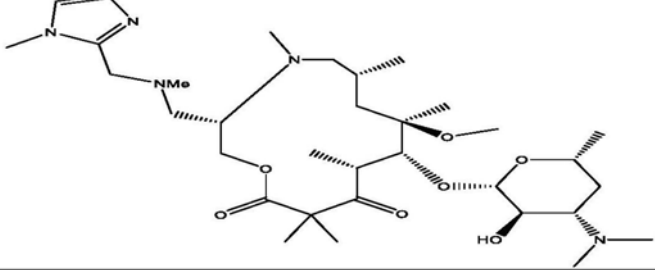
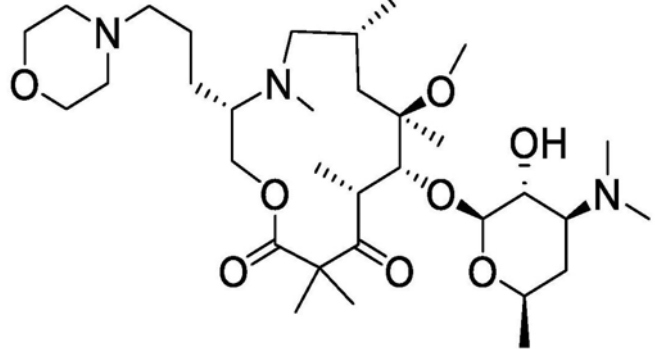
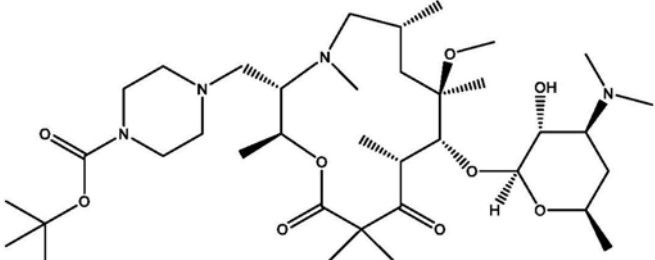
[0360]

化合物编号	结构
91	
92	
93	
94	
95	

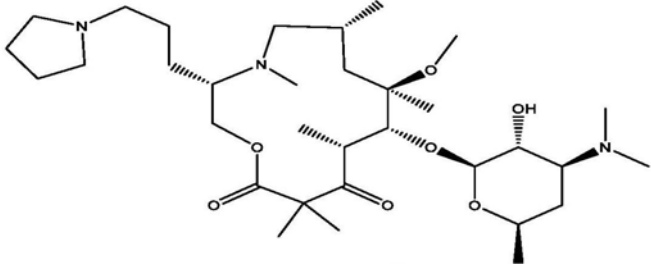
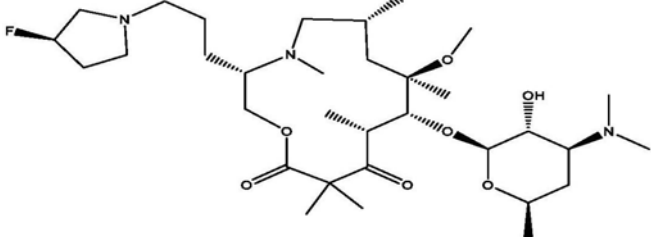
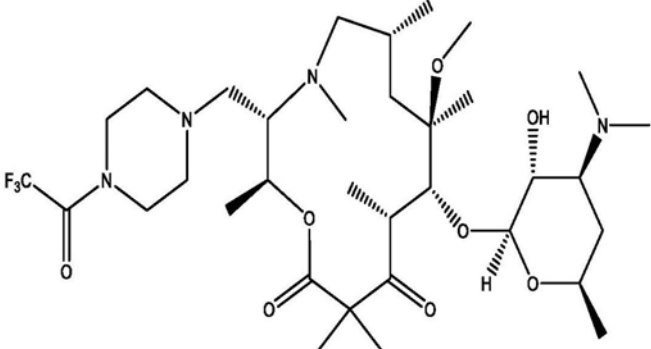
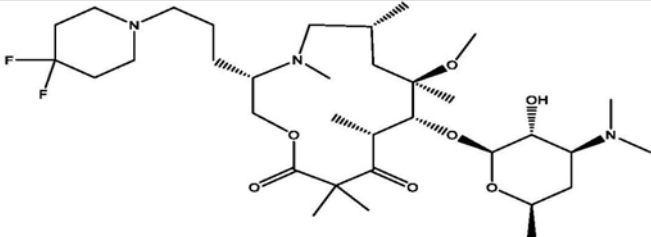
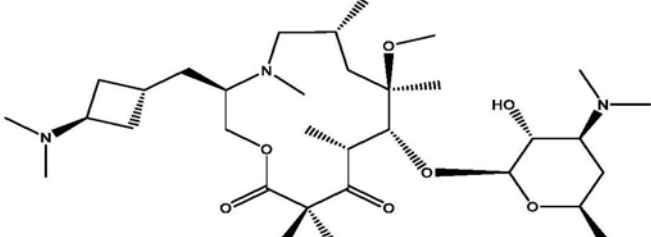
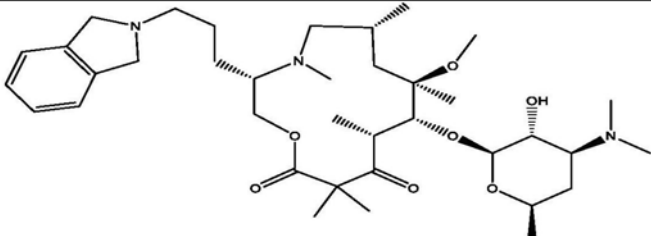
[0361]

化合物编号	结构
96	
97	
98	
99	
101	

[0362]

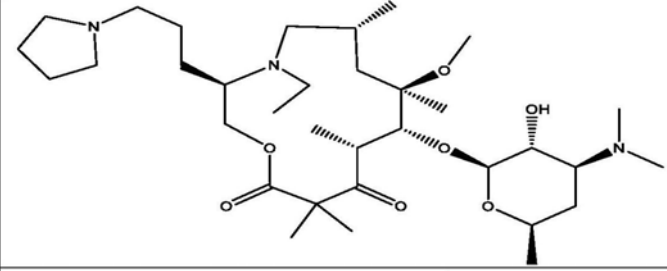
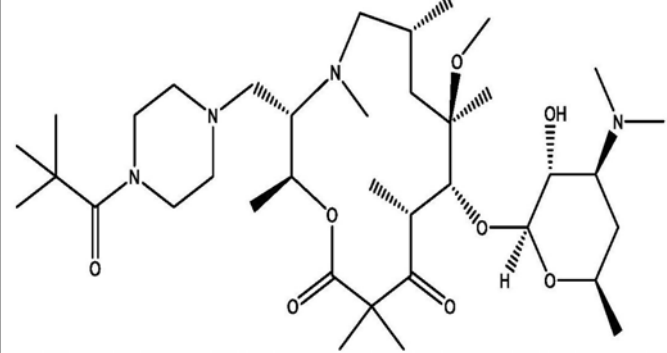
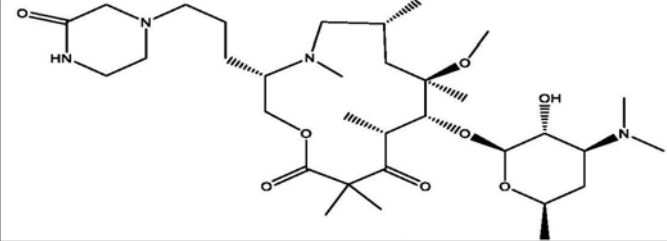
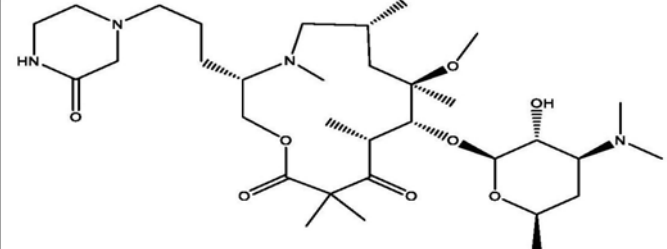
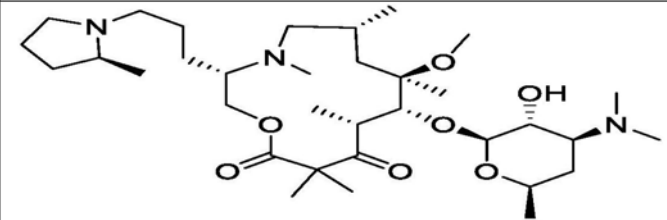
化合物编号	结构
102	
103	
104	
105	
106	

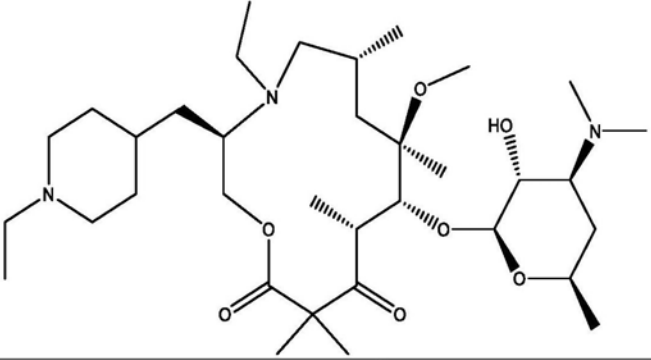
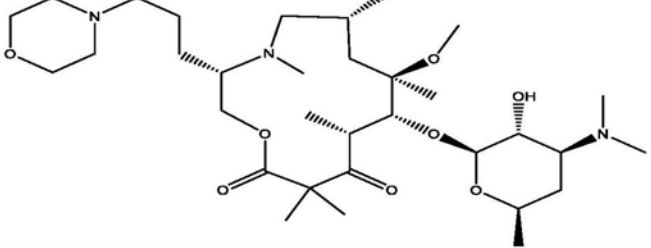
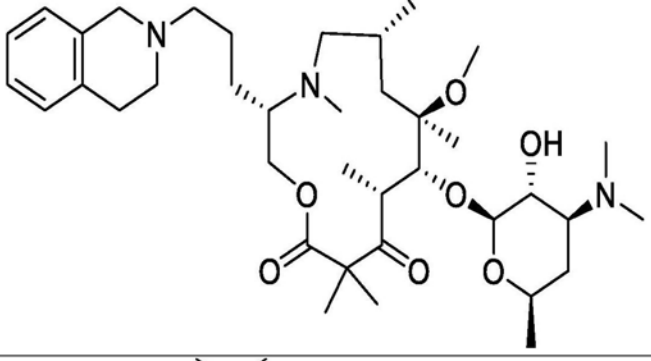
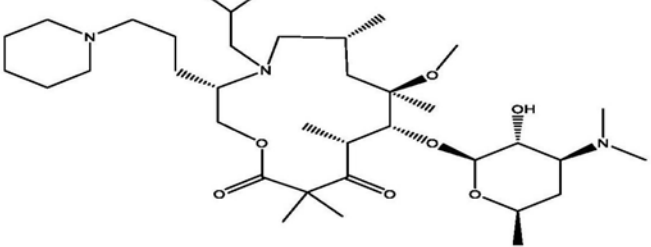
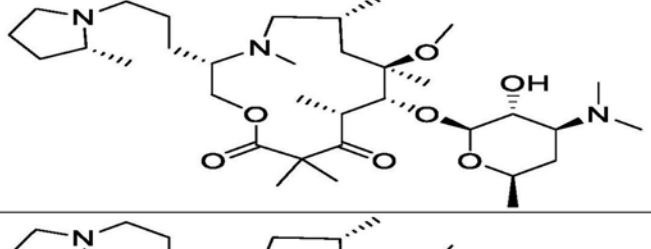
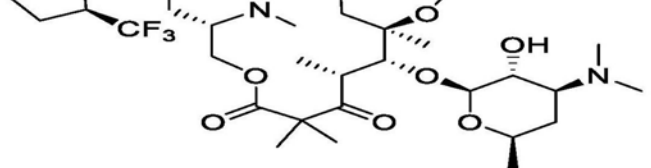
[0363]

化合物编号	结构
107	
108	
109	
110	
111	
112	

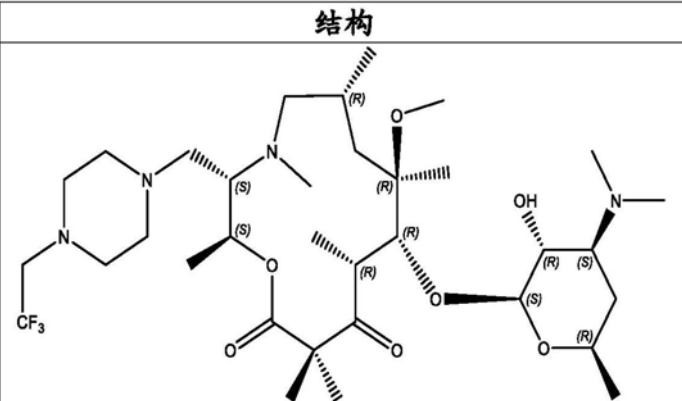
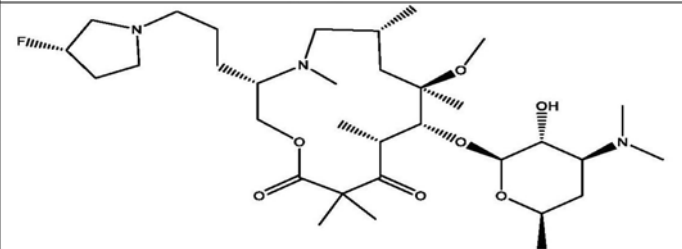
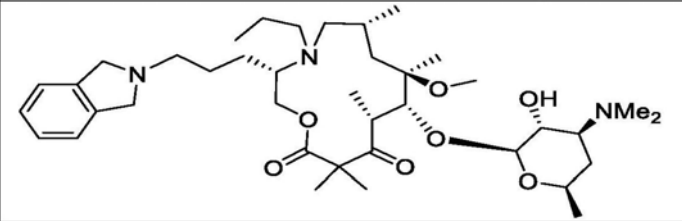
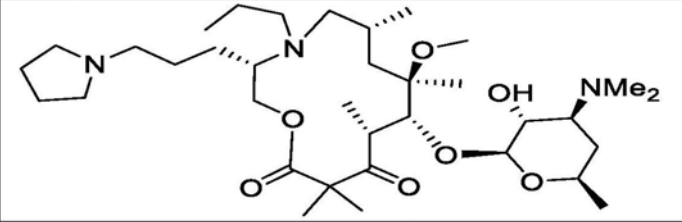
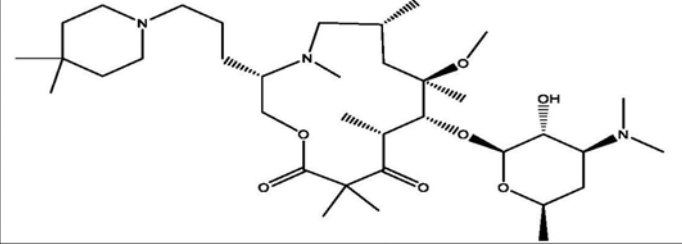
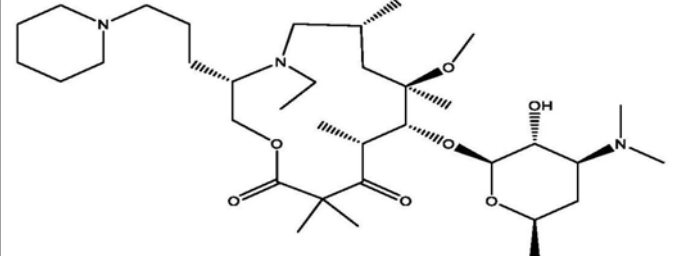
[0364]

[0365]

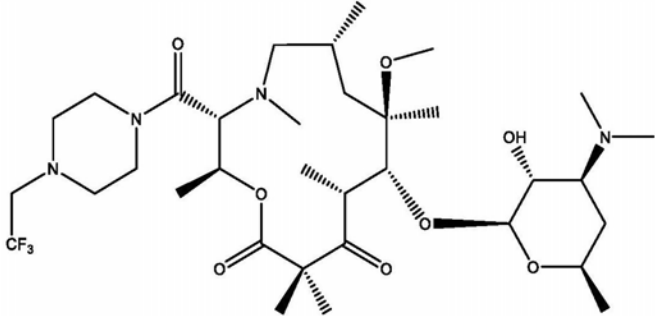
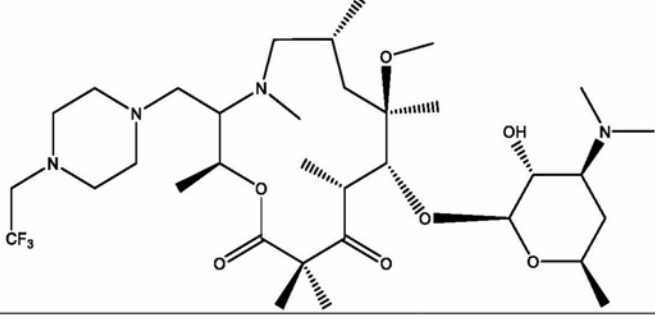
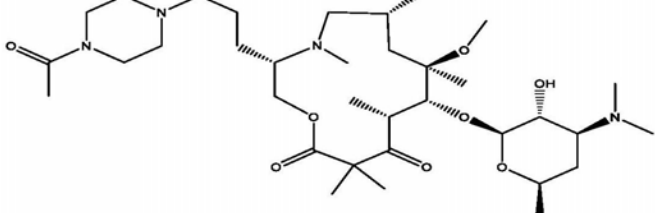
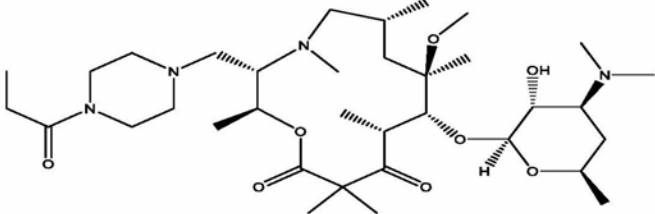
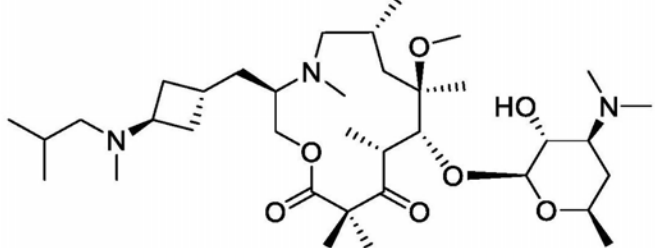
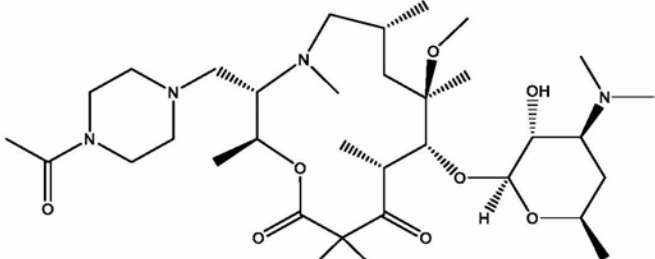
化合物编号	结构
113	
114	
115	
116	
117	

化合物编号	结构
118	
119	
120	
121	
122	
123	

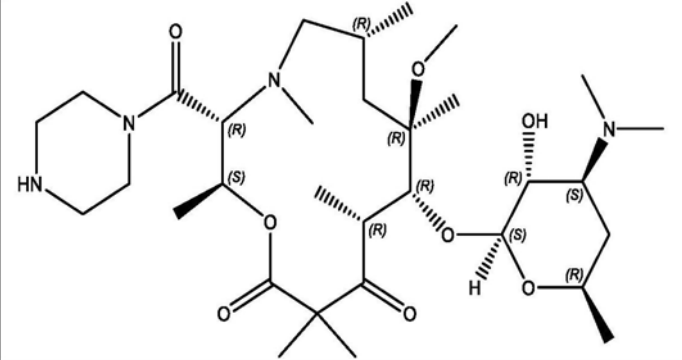
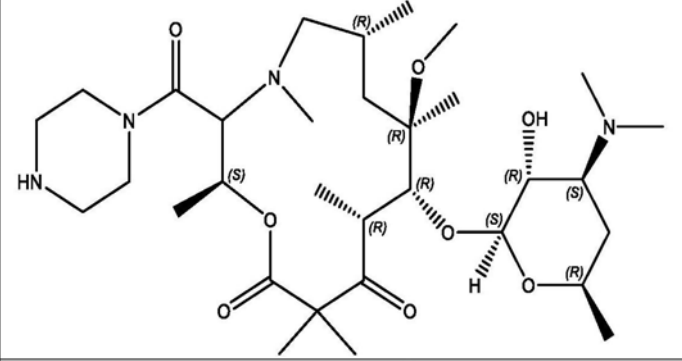
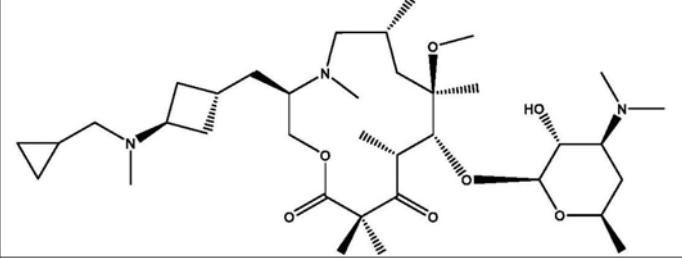
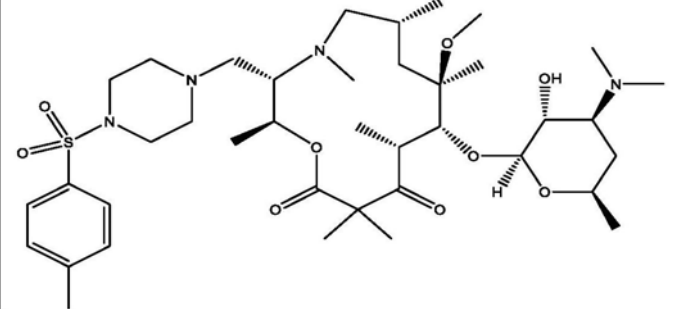
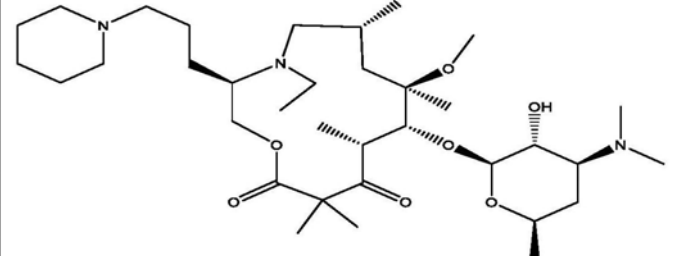
[0366]

化合物编号	结构
124	
125	
126	
127	
128	
129	

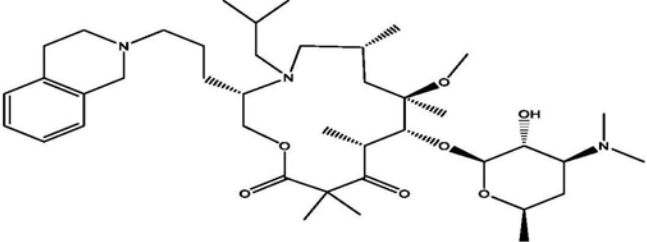
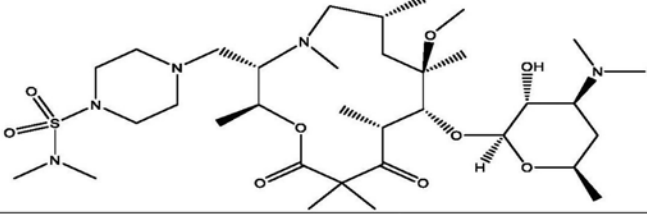
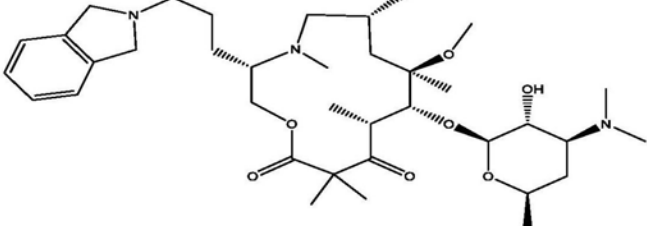
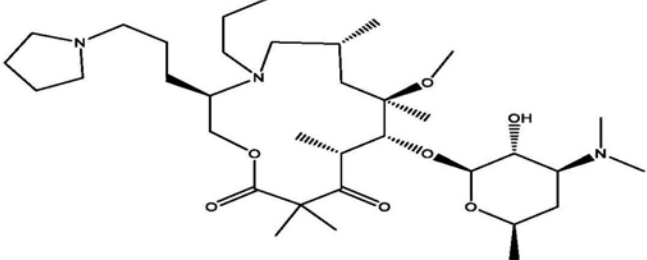
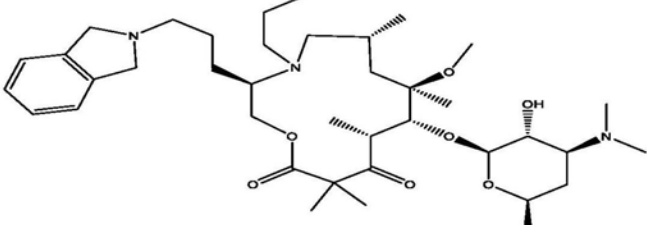
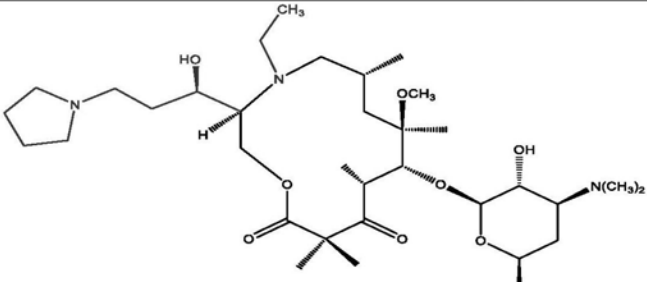
[0367]

化合物编号	结构
130	
131	
132	
133	
134	
135	

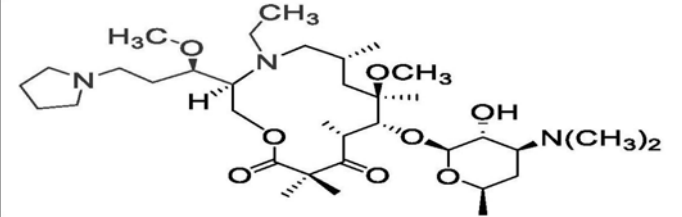
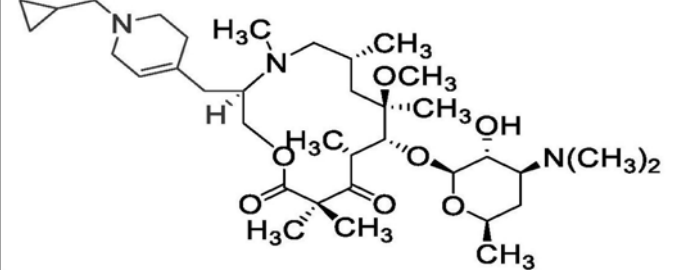
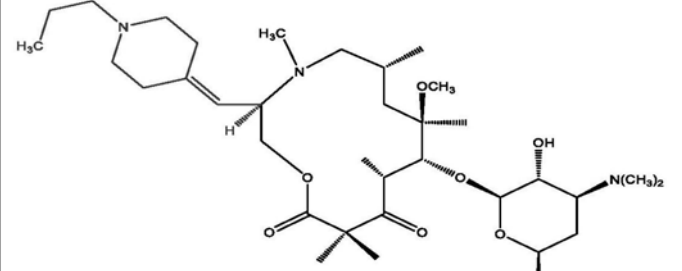
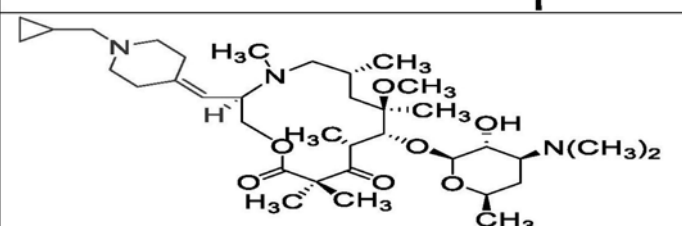
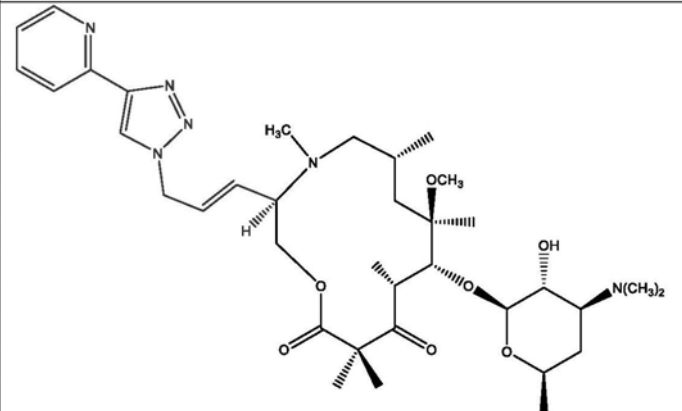
[0368]

化合物编号	结构
136	
137	
138	
139	
140	

[0369]

化合物编号	结构
141	
142	
143	
144	
145	
146	

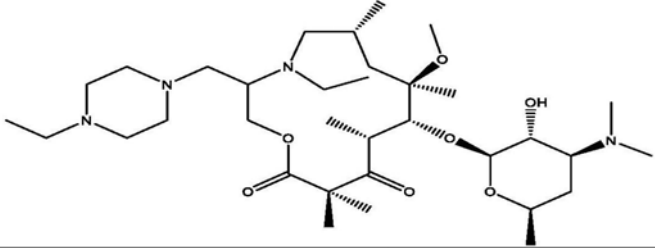
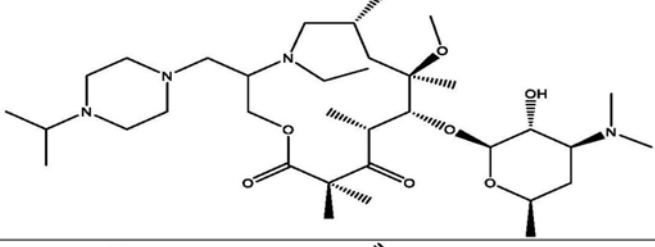
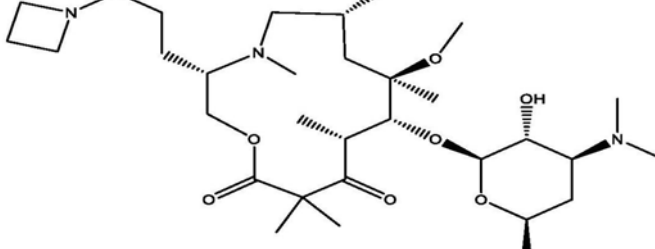
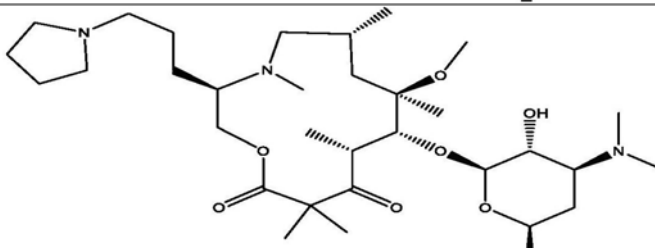
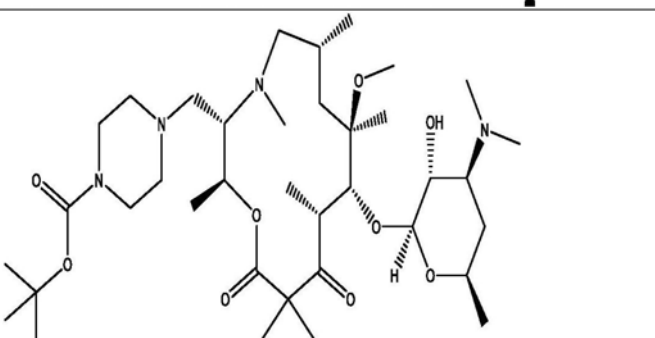
[0370]

化合物编号	结构
147	
148	
149	
150	
151	

[0371]

化合物编号	结构
152	
153	
154	
155	
156	
157	

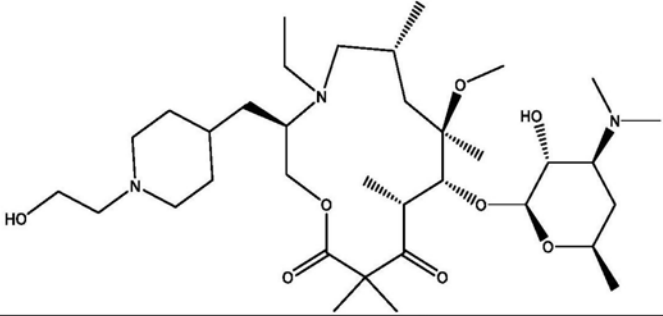
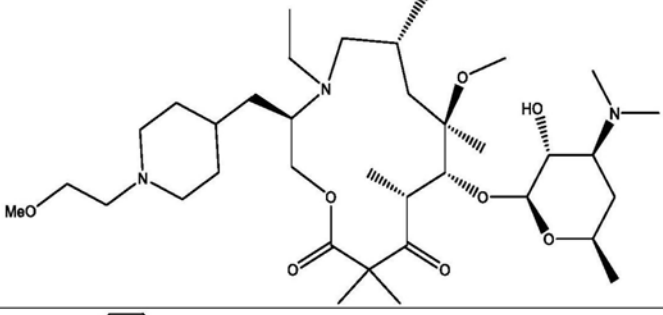
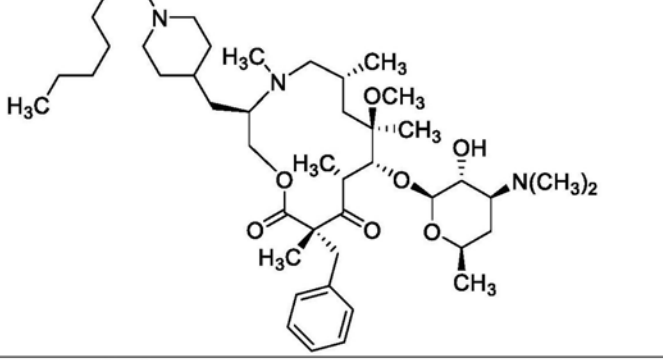
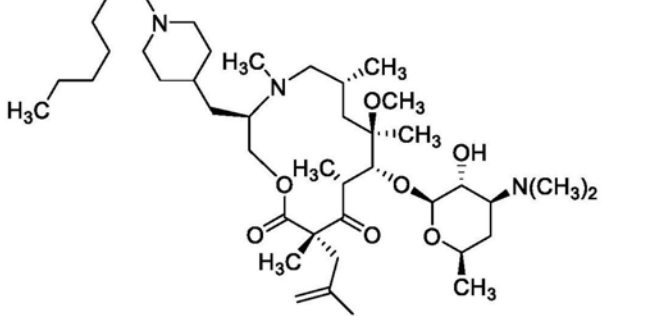
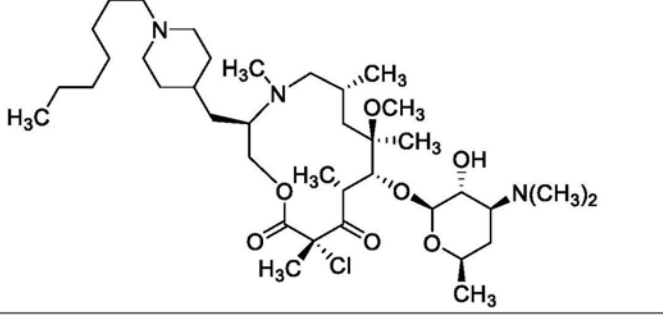
[0372]

化合物编号	结构
158	
159	
160	
161	
162	

[0373]

[0374]

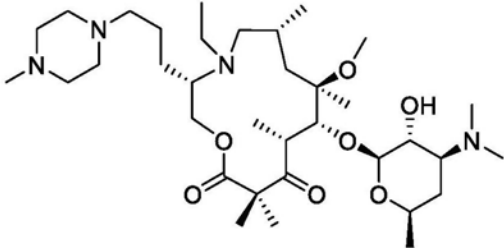
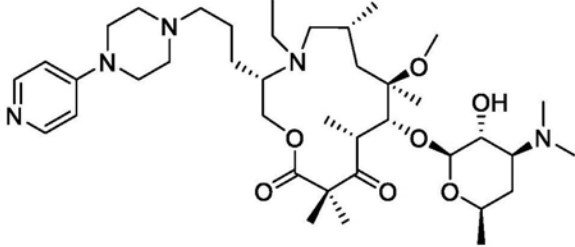
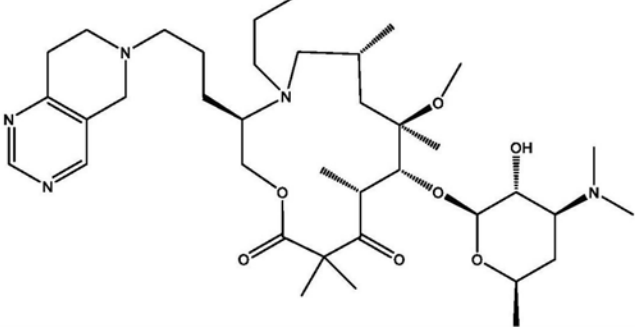
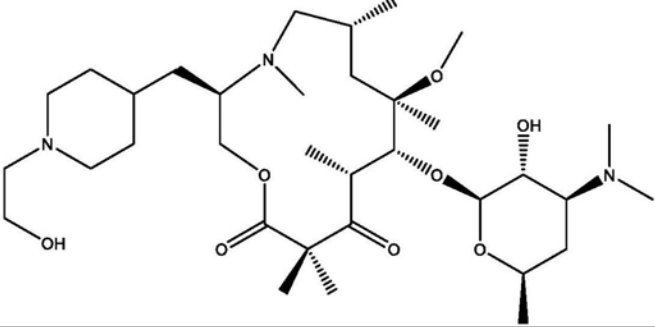
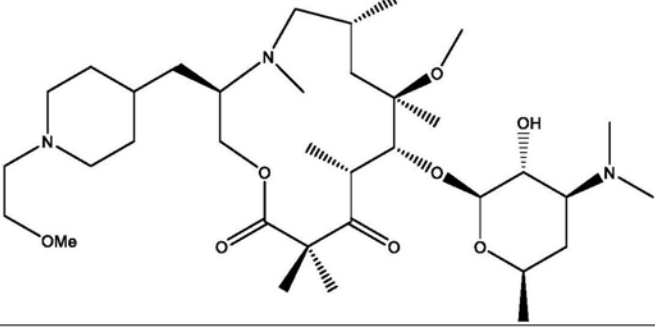
化合物编号	结构
163	
164	
165	
166	
168	

化合物编号	结构
169	
170	
171	
172	
173	

[0375]

化合物编号	结构
174	
175	
176	
177	
178	

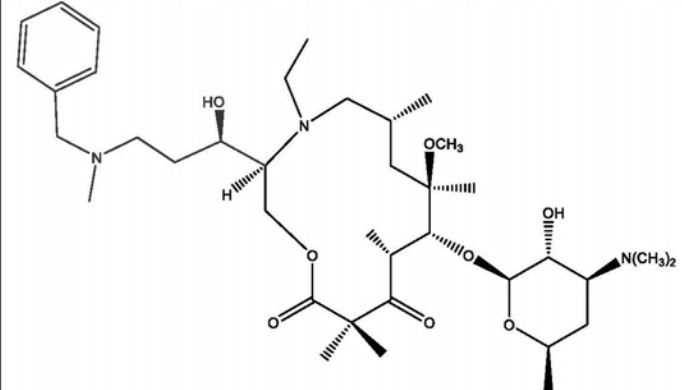
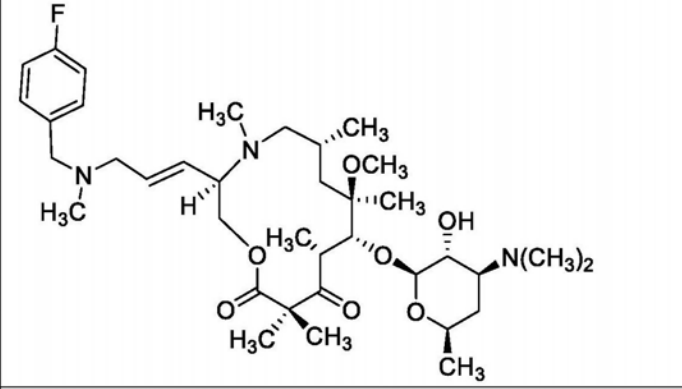
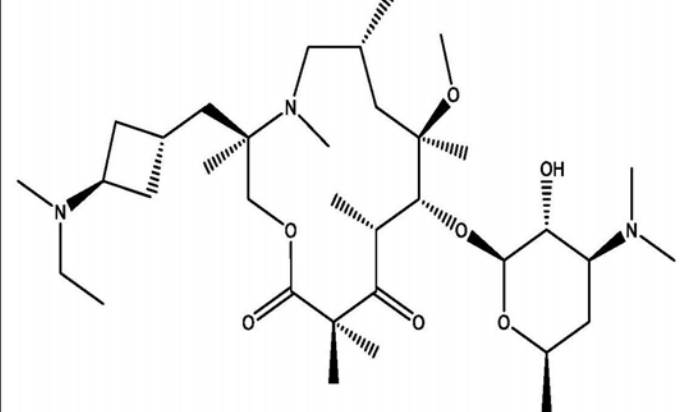
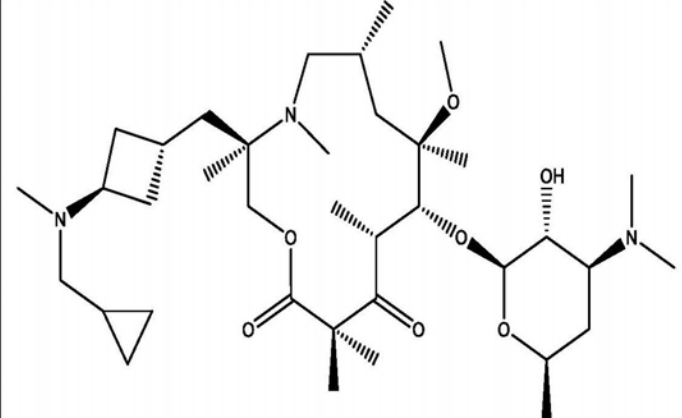
[0376]

化合物编号	结构
180	
181	
182	
189	
190	

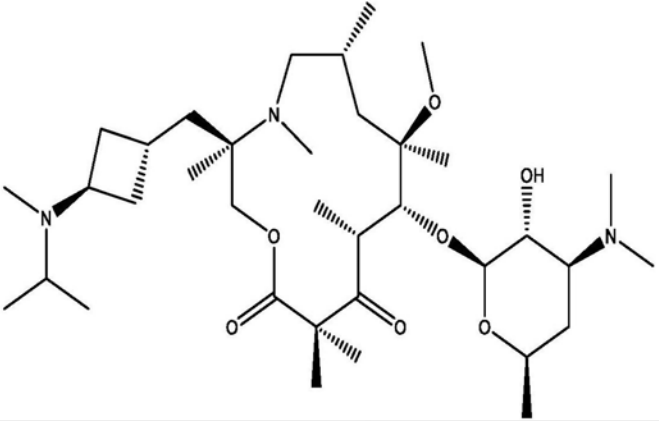
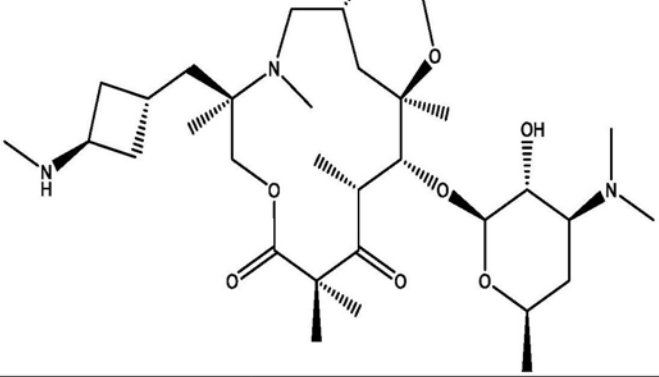
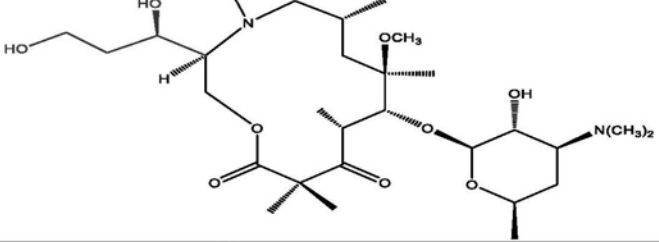
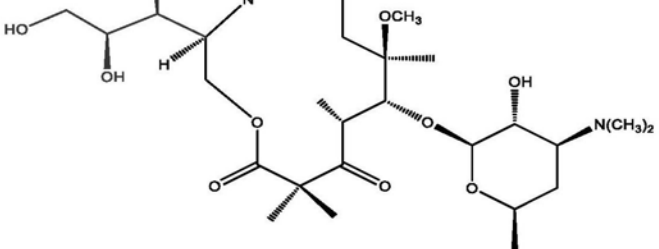
[0377]

化合物编号	结构
191	
192	
193	

[0378]

化合物编号	结构
194	
195	
196	
197	

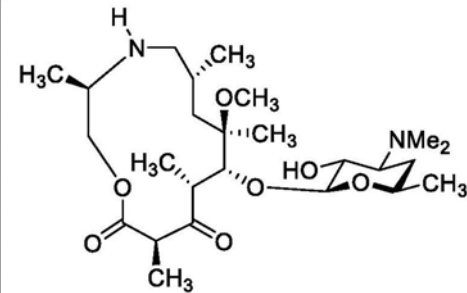
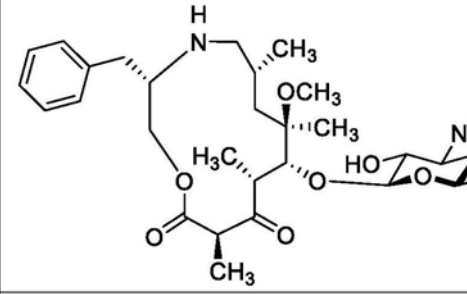
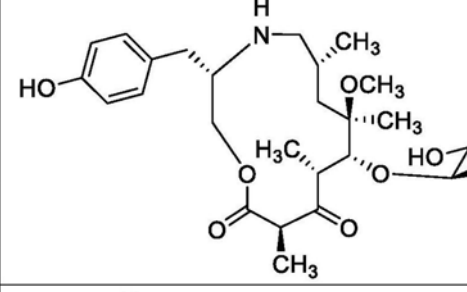
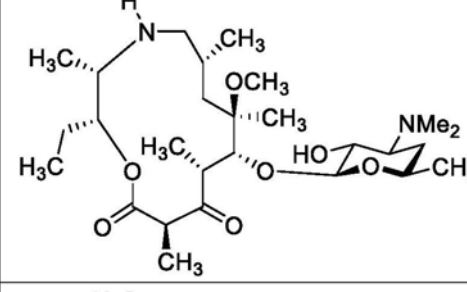
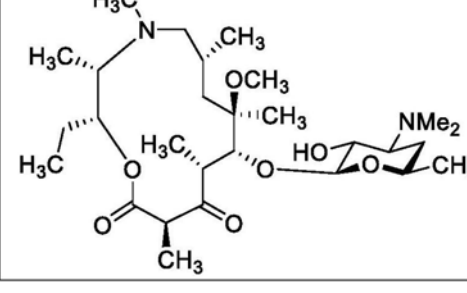
[0379]

化合物编号	结构
198	
199	
200	
201	

[0380]

化合物编号	结构
202	
203	
204	
205	
206	

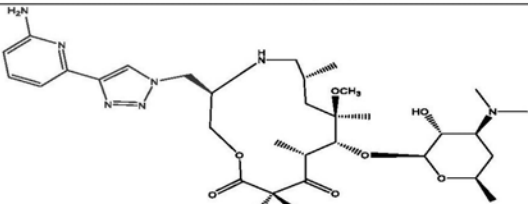
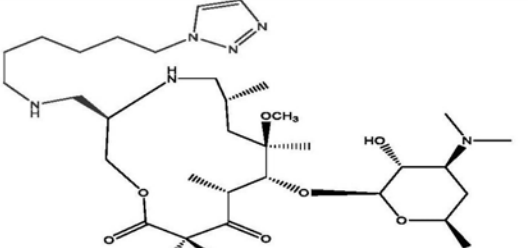
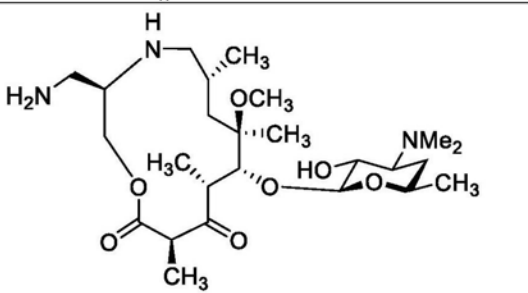
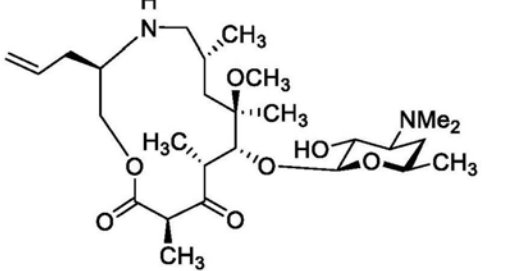
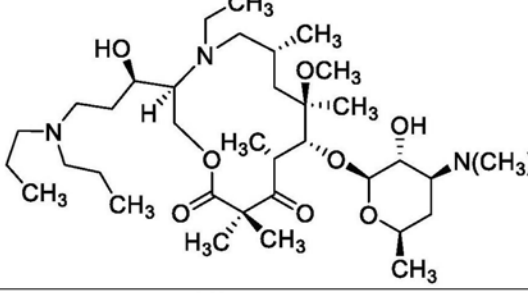
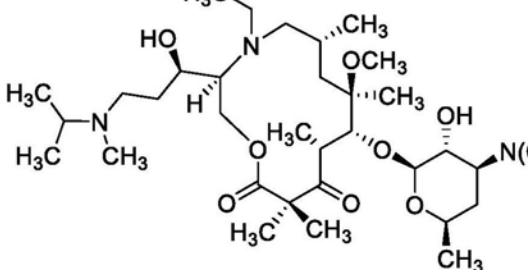
[0381]

化合物编号	结构
207	
208	
209	
210	
211	

[0382]

化合物编号	结构
212	
213	
215	
216	
217	
218	

[0383]

化合物编号	结构
219	
220	
221	
222	
223	
224	

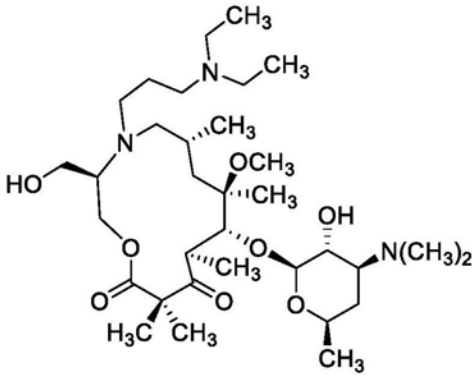
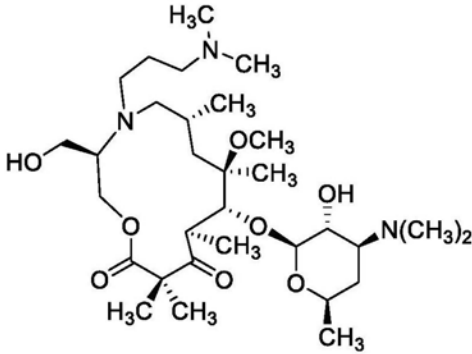
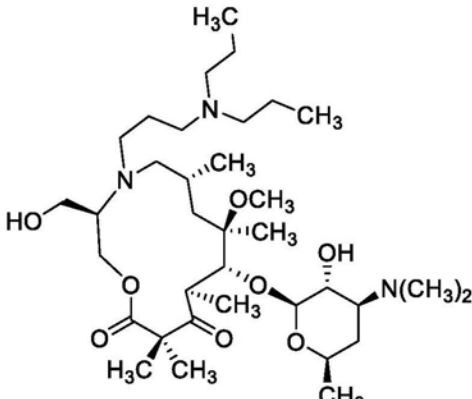
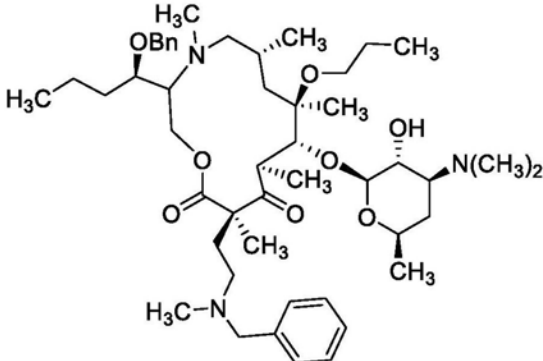
[0384]

化合物编号	结构
225	
226	
227	
228	
229	

[0385]

化合物编号	结构
230	
231	
232	
233	
234	

[0386]

化合物编号	结构
235	
236	
237	
238	

[0387]

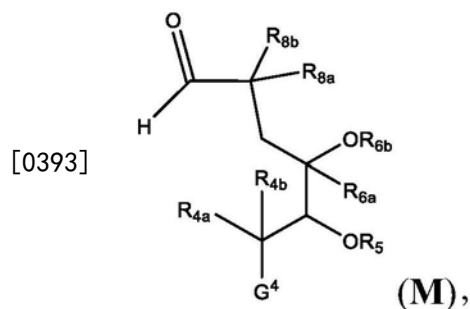
化合物编号	结构
239	
240	

[0389] 除非另外说明, 否则本文所述的任何式还意在包括其盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体和同位素标记的衍生物。在某些实施方案中, 所提供的化合物为本文所述的任何式的盐。在某些实施方案中, 所提供的化合物为本文所述的任何式的药学上可接受的盐。在某些实施方案中, 所提供的化合物为本文所述的任何式的溶剂合物。在某些实施方案中, 所提供的化合物为本文所述的任何式的水合物。在某些实施方案中, 所提供的化合物为本文所述的任何式的多晶型物。在某些实施方案中, 所提供的化合物为本文所述的任何式的共晶体。在某些实施方案中, 所提供的化合物为本文所述的任何式的互变异构体。在某些实施方案中, 所提供的化合物为本文所述的任何式的立体异构体。在某些实施方案中, 所提供的化合物为本文所述的任何式的同位素标记形式。例如, 除了用氘或氚置换氢、用¹⁸F置换¹⁹F或用¹³C或¹⁴C置换¹²C之外, 具有本发明结构的化合物均在本公开的范围。在某些实施方案中, 所提供的化合物为本文所述的任何式或化合物的氘化形式。

[0390] 额外的式

[0391] 本文提供了可在本文所述的大环内酯的制备期间制备的某些中间体。

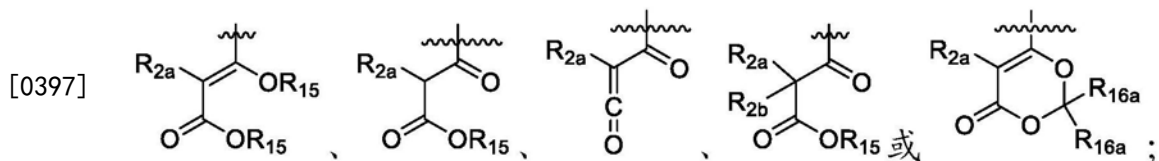
[0392] 在一个方面中, 本公开提供了式 (M) 大环内酯东半部中间体:



[0394] 或其盐,其中:

[0395] R^3 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^5 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{8a} 和 R^{8b} 如本文所定义;并且

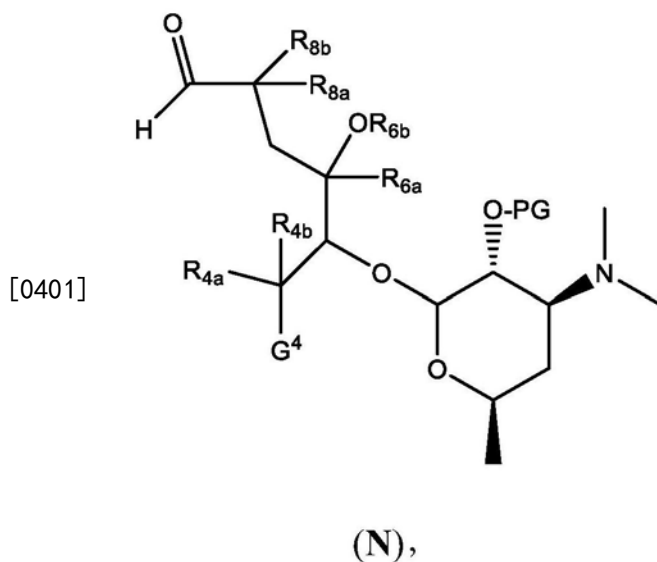
[0396] G^4 具有式:



[0398] R^{15} 的每种情况独立地为甲硅烷基、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基,或者两个 R^{15} 基团连接以形成任选取代的杂环基或杂芳基环;并且

[0399] R^{16a} 的每种情况独立地为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基。

[0400] 在另一个方面中,本公开提供了式(N)非环化大环内酯中间体:

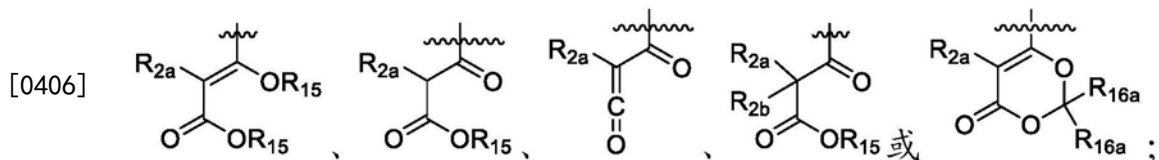


[0402] 或其盐,其中:

[0403] PG为保护基;

[0404] R_{4a} 、 R_{4b} 、 R_5 、 R_{6a} 、 R_{6b} 、 R_{8a} 和 R_{8b} 如本文所定义;

[0405] G^4 具有式:

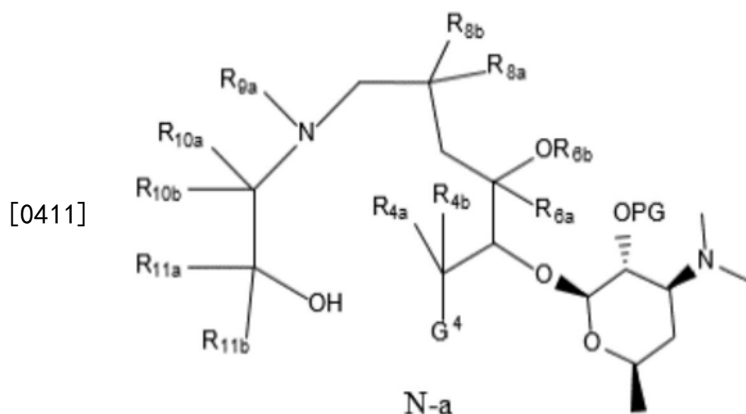


[0407] R^{15} 的每种情况独立地为甲硅烷基、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基,或者两个 R^{15} 基团连接以形成任选取代的杂环基或杂芳基环;并且

[0408] R^{16a} 的每种情况独立地为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基。

[0409] 在一些实施方案中,-OPG为-OBz。

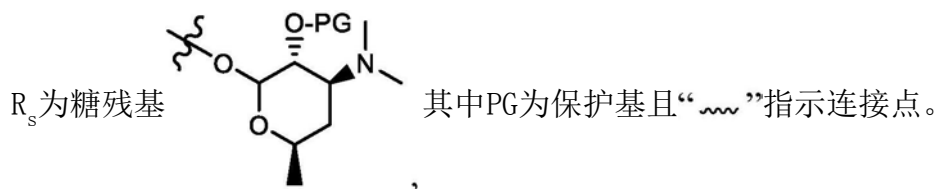
[0410] 在某些实施方案中,式(N)化合物为式(N-a)化合物:



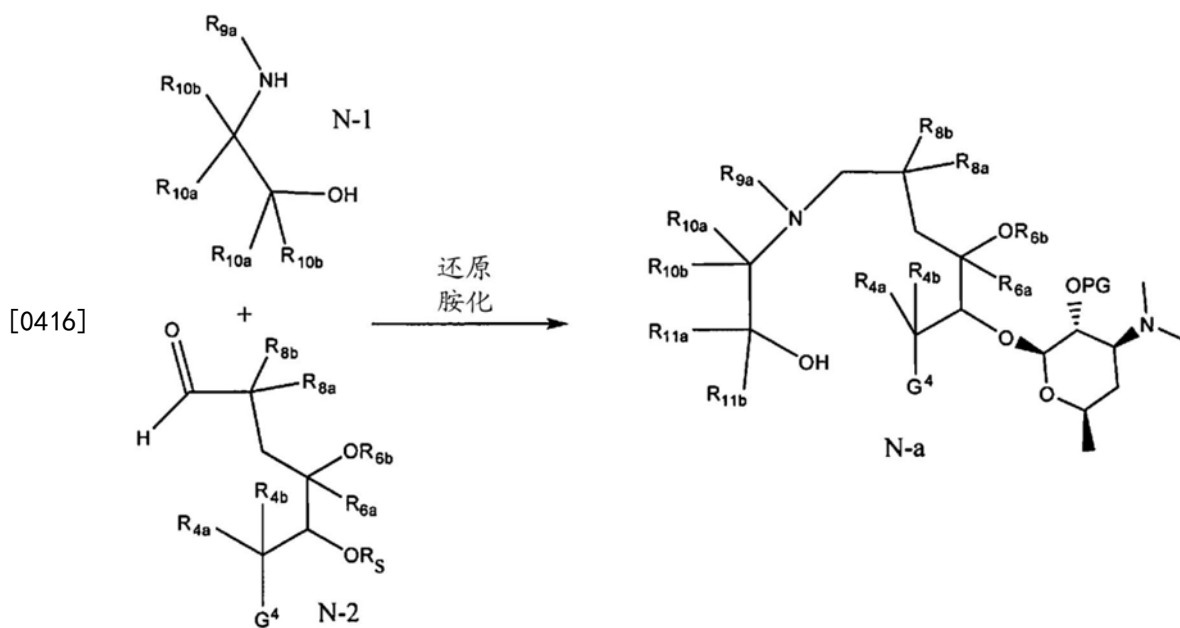
[0412] 或其盐,其中变量如本文所定义。

[0413] 通过偶合和大环内酯化的制备

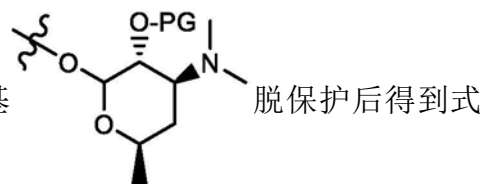
[0414] 在某些实施方案中,如方案1中所描绘,本公开的大环内酯通过将式(N-2)化合物(东半部)与式(N-1)化合物(西半部)偶合以提供式(N-a)非环化大环内酯前体来制备,其中



[0415] 方案1。

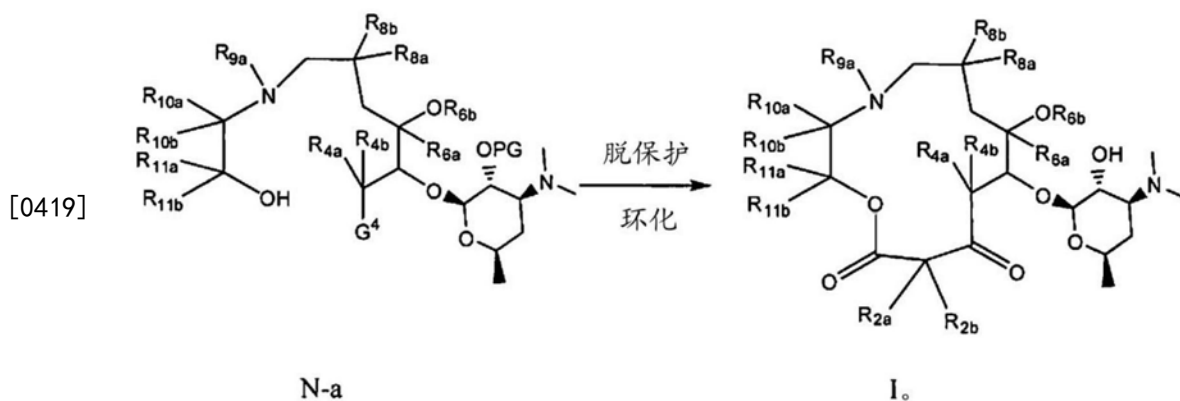


[0417] 如方案2中所描绘,将式(N-a)环化以在糖残基



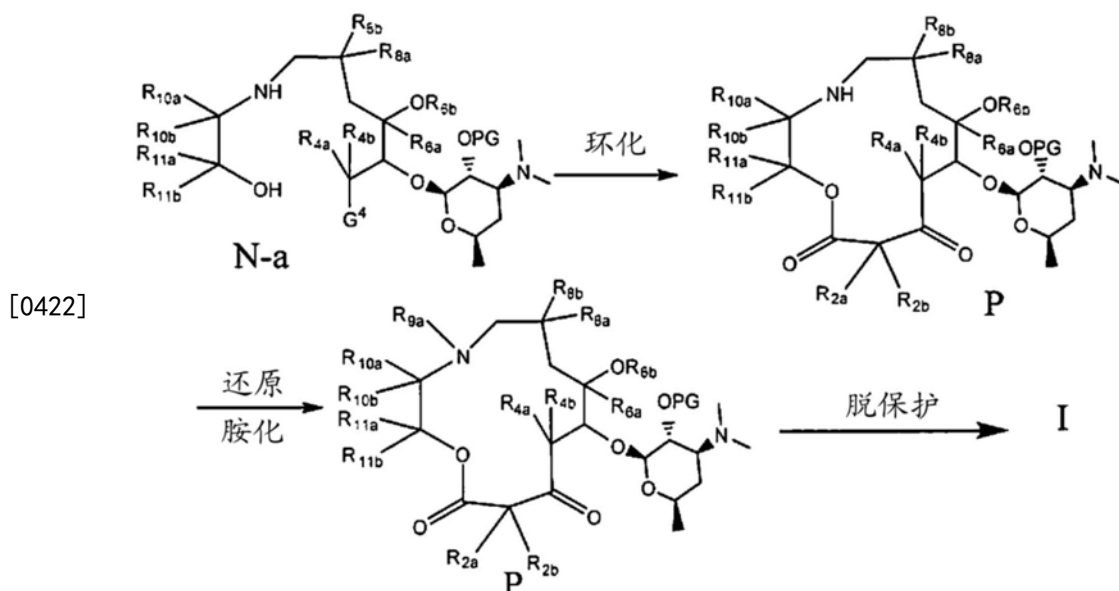
(I) 大环内酯。

[0418] 方案2。



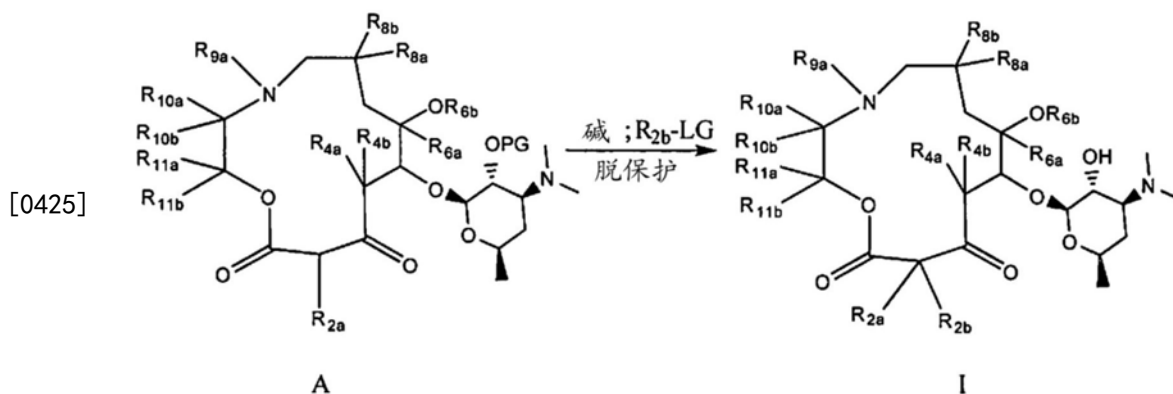
[0420] 替代地,如方案3中所示,使式(N-a)大环内酯前体环化以提供式(P)大环内酯(即,式(I)化合物,其中 R_{9a} 为氢),其可经历还原胺化以提供式(I)化合物,其中如对于式I另外定义, R_{9a} 不为H。

[0421] 方案3。



[0423] 如方案4中所描绘, R_{2b} 基团的后期引入可经由用碱和合适的亲电子基团(例如,卤化剂或 R_2 -LG,其中LG为离去基团)处理如上提供制备的式(A)化合物来实现。除了 R_{2a} 或 R_{2b} 中的一个为氢之外,式(A)化合物可以与如方案2和方案3中所描绘的式(I)化合物相同的方式制备。

[0424] 方案4。



[0426] 可用于制备本公开的大环内酯的示例性方法描述如下,并且不应解释为限制。制备东半部和西半部的方法的另外描述、两个半部的偶合、大环化和制备本文的大环内酯中的各种步骤的其他方法在PCT公开W02014/165792和W02016/154591中描述,这两个文献均以引用的方式整体并入本文。本文的大环内酯可通过本领域已知的其他合成方法制备,并且本文所述的程序可被修改或与其他已知方法组合。

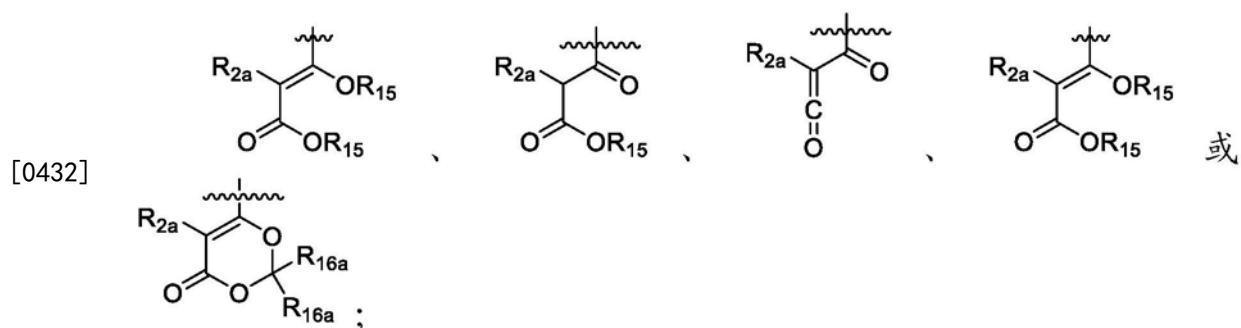
[0427] 对于所有中间体,变量如本文对式(I)化合物所定义。

[0428] 对于中间体和前体描绘的其他变量定义如下:

[0429] 如对于式I所定义, R_{2a} 不为H,且选自自由卤基、任选取代的 C_{1-10} 烷基、任选取代的 C_{1-10} 烷氧基和任选取代的 C_{1-10} 烯基组成的组,其中 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 烷氧基和 C_{1-10} 烯基任选地被一个或多个选自自由卤基、芳基、氨基、烷基、杂烷基、杂烯基、杂环烷基和杂芳基组成的组的基团取代;

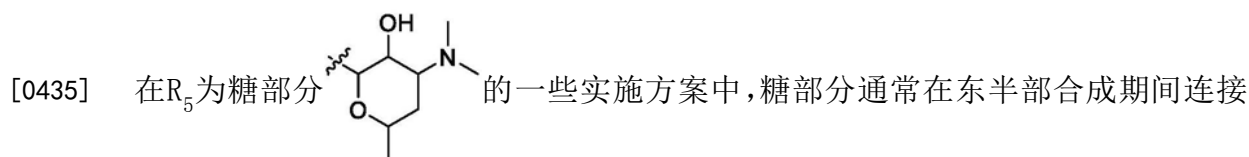
[0430] LG为离去基团;

[0431] G^4 具有式:



[0433] R^{15} 的每种情况独立地为甲硅烷基、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基,或者两个 R^{15} 基团连接以形成任选取代的杂环基或杂芳基环;并且

[0434] R^{16a} 的每种情况独立地为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基。



到大环内酯框架,但也可在制备的其他阶段连接。糖部分可通过C5位的羟基与糖基供体之间的化学或酶促糖基化反应来连接。在某些实施方案中,糖部分作为硫代糖苷连接到大环内酯框架。在某些实施方案中,糖部分的取代基在大环内酯或大环内酯前体(例如,东半部)的糖基化之后被修饰。

[0436] 药物组合物和施用

[0437] 本公开提供了药物组合物,其包含如本文所述的大环内酯或其药学上可接受的盐和药学上可接受的赋形剂。

[0438] 药学上可接受的赋形剂包括任何和所有溶剂、稀释剂或其他液体媒介物、分散体、悬浮助剂、表面活性剂、等渗剂、增稠或乳化剂、防腐剂、固体粘合剂、润滑剂等,只要适合于所需的特定剂型即可。药物组合物剂的配制和/或制造中的一般考虑因素可见于例如

Remington's Pharmaceutical Sciences,第十六版,E.W.Martin(Mack Publishing Co., Easton,Pa.,1980)和Remington:The Science and Practice of Pharmacy,第21版(Lippincott Williams&Wilkins,2005)中。

[0439] 本文所述的药物组合物可通过药理学领域已知的任何方法制备。一般来说,此类制备方法包括以下步骤:使本发明的大环内酯与载剂和/或一种或多种其他辅助成分缔合,然后如果必要和/或希望,使产品成形和/或包装为所需的单剂量或多剂量单位。

[0440] 药物组合物可作为单一单位剂量和/或作为多个单一单位剂量制备、包装和/或散装销售。如本文所用,“单位剂量”为包含预定量的本发明的大环内酯的药物组合物的离散量。大环内酯的量通常等于将向受试者施用的大环内酯的剂量和/或这一剂量的适宜分数,例如这一剂量的一半或三分之一。

[0441] 在本发明的药物组合物中大环内酯、药学上可接受的赋形剂和/或任何额外成分的相对量将根据所治疗的受试者的身份、体型和/或状况而变,并且还根据组合物的施用途径而变。例如,组合物可包含0.1%与100% (w/w) 之间的大环内酯。

[0442] 用于制造所提供的药物组合物的药学上可接受的赋形剂包括惰性稀释剂、分散和/或成粒剂、表面活性剂和/或乳化剂、崩解剂、粘合剂、防腐剂、缓冲剂、润滑剂和/或油。赋形剂如可可脂和栓剂蜡、着色剂、包衣剂、甜味剂、调味剂和芳香剂也可存在于组合物中。

[0443] 用于口服和肠胃外施用的液体剂型包括药学上可接受的乳剂、微乳剂、溶液、混悬剂、糖浆和酏剂。除了大环内酯之外,液体剂型还可包含本领域常用的惰性稀释剂,例如水或其他溶剂、增溶剂和乳化剂及其混合物。除了惰性稀释剂外,口服组合物还可包含佐剂,诸如润湿剂、乳化和悬浮剂、甜味剂、调味剂和芳香剂。在某些肠胃外施用的实施方案中,本发明的缀合物与增溶剂及其混合物混合。

[0444] 可注射制剂,例如无菌可注射水性或油性混悬剂,可根据已知技术使用合适的分散或润湿剂和悬浮剂来配制。无菌可注射制剂可为在肠胃外可接受的无毒稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液、混悬液或乳液,例如,作为在1,3-丁二醇中的溶液。在可接受的媒介物和溶剂中,可采用水、林格氏溶液(U.S.P.)以及等渗氯化钠溶液。此外,无菌的固定油通常作为溶剂或悬浮介质使用。

[0445] 用于口服施用的固体剂型包括胶囊、片剂、丸剂、散剂和颗粒剂。在这样的固体剂型中,大环内酯与至少一种药学上可接受的惰性赋形剂或载剂如柠檬酸钠或磷酸二钙和/或以下物质混合:a) 填充剂或增量剂,如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇和硅酸;b) 粘合剂,例如像羧甲基纤维素、海藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶;c) 湿润剂,如甘油;d) 崩解剂,如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、海藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠;e) 溶解阻滞剂,如石蜡;f) 吸收促进剂,如季铵化合物;g) 润湿剂,例如像十六醇和单硬脂酸甘油酯;h) 吸附剂,如高岭土和膨润土;以及i) 润滑剂,如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠及其混合物。在胶囊、片剂和丸剂的情况下,剂型可包含缓冲剂。

[0446] 本发明的大环内酯的局部和/或透皮施用的剂型可包括软膏、糊剂、乳膏、洗剂、凝胶、散剂、溶液、喷雾剂、吸入剂和/或贴剂。通常,大环内酯在无菌条件下如可能需要的与药学上可接受的载剂和/或任何需要的防腐剂和/或缓冲剂混合。

[0447] 虽然本文提供的药物组合物的描述主要涉及适用于向人类施用的药物组合物,但是熟练的业内人士将理解此类组合物通常适用于向所有种类的动物施用。改变适用于向人

类施用的药物组合物以便使得组合物适用于向各种动物施用是众所周知的,并且普通兽医药理学家可通过普通实验来设计和/或进行这种改变。

[0448] 本文提供的大环内酯通常配制成剂量单位形式以便于施用和剂量均一性。然而,应理解大环内酯的每日总量将由主治医师在合理的医学判断范围内决定。对于任何特定受试者的具体治疗有效剂量水平将取决于多种因素,所述因素包括所治疗的疾病、病症或病况和病症的严重性;所用的具体大环内酯的活性;所用的具体组合物;受试者的年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食;所用的具体大环内酯的施用时间、施用途径和排泄速率;治疗的持续时间;与所用的具体大环内酯组合或同时使用的药物;以及医学领域中众所周知的类似因素。

[0449] 本文提供的大环内酯和组合物可通过包括肠内(例如,口服)、肠胃外、静脉内、肌内、动脉内、髓内、鞘内、皮下、心室内、经皮、表皮间、直肠、阴道内、腹膜内、局部(如通过散剂、软膏、乳膏和/或滴剂)、粘膜、鼻、颊、舌下的任何途径;通过气管内滴注、支气管滴注和/或吸入;和/或作为口腔喷雾剂、鼻喷雾剂和/或气溶胶施用。一般来说,最适当的施用途径将取决于多种因素,所述因素包括剂的性质、治疗方案和/或受试者的状况。口服施用是优选的施用模式。然而,在某些实施方案中,受试者可能不处于耐受口服施用的状况,并且因此静脉内、肌内和/或直肠施用也是优选的替代施用模式。

[0450] 有效量可包括在单剂量(例如,单口服剂量)或多剂量(例如,多口服剂量)中。在某些实施方案中,当向受试者施用多剂量或向组织或细胞应用多剂量时,多剂量中的任何两个剂量包括不同或基本上相同量的本文所述的化合物。在某些实施方案中,当向受试者施用或向组织或细胞应用多剂量时,向受试者施用或向组织或细胞应用多剂量的频率为每天三剂、每天两剂、每天一剂、每隔一天一剂、每三天一剂、每周一剂、每两周一剂、每三周一剂或每四周一次。在某些实施方案中,本文所述的剂量(例如,单剂量或多剂量的任何剂量)独立地包括0.1 μ g与1 μ g之间、0.001mg与0.01mg之间、0.01mg与0.1mg之间、0.1mg与1mg之间、1mg与3mg之间、3mg与10mg之间、10mg与30mg之间、30mg与100mg之间、100mg与300mg之间、300mg与1,000mg之间或1g与10g之间(包括端值)的本文所述的化合物。

[0451] 还应理解,如本文所述的大环内酯或组合物可与一种或多种额外的治疗活性剂组合施用。大环内酯或组合物可与一种或多种额外的治疗活性剂同时、在其之前或之后施用。一般来说,每种剂将以针对所述剂确定的剂量和/或时间表施用。还应理解,在这种组合中使用的额外治疗活性剂可在单一组合物中一起施用或在不同组合物中单独施用。在一种方案中使用的特定组合将考虑本发明大环内酯与额外的治疗活性剂的相容性和/或要实现的期望治疗效果。一般来说,预期组合使用的额外治疗活性剂的使用水平不超过它们单独使用的水平。在某些实施方案中,组合使用的水平将低于单独使用的水平。

[0452] 示例性的额外治疗活性剂包括但不限于抗生素、抗病毒剂、麻醉剂、抗凝剂、酶抑制剂、甾体剂、甾体或非甾体抗炎剂、抗组胺剂、免疫抑制剂、抗原、疫苗、抗体、减充血剂、镇静剂、阿片类、疼痛缓解剂、镇痛药、解热药、激素和前列腺素。治疗活性剂包括小有机分子,例如药物化合物(例如,如联邦法规(CFR)中提供的由美国食品药品监督管理局批准的化合物)、肽、蛋白质、碳水化合物、单糖、寡糖、多糖、核蛋白、粘蛋白、脂蛋白、合成多肽或蛋白质、与蛋白质连接的小分子、糖蛋白、类固醇、核酸、DNA、RNA、核苷酸、核苷、寡核苷酸、反义寡核苷酸、脂质、激素、维生素和细胞。

[0453] 在某些实施方案中,额外的治疗活性剂是抗生素。示例性抗生素包括但不限于青霉素类(例如,青霉素、阿莫西林)、头孢菌素(例如,头孢氨苄)、大环内酯类(例如,红霉素、克拉霉素、阿奇霉素、特罗多霉素)、氟喹诺酮(例如,环丙沙星、左氧氟沙星、氧氟沙星)、磺胺类(例如,复方新诺明、甲氧苄氨嘧啶)、四环素类(例如,四环素、氯四环素、氧四环素、地美环素、甲他环素、山环素、多西环素、金霉素、土霉素、米诺环素、6-脱氧四环素、来甲环素、甲氯环素、美他环素、脯氨酸四环素和甘氨酸四环素抗生素(例如,替加环素))、氨基糖苷(例如,庆大霉素、妥布霉素、巴龙霉素)、氨基环醇(例如,大观霉素)、氯霉素、稀疏霉素和奎奴普丁/达福普林(dalfoprisin) (Syndercid™)。

[0454] 本发明还涵盖药盒(例如,药物包)。所提供的药盒可以包括本发明的药物组合物或大环内酯和容器(例如,小瓶、安瓿、瓶、注射器和/或分配器包装,或其他合适的容器)。在某些实施方案中,提供的药盒可任选地还包括第二容器,所述容器包含用于稀释或悬浮本发明的药物组合物或大环内酯的药物赋形剂。在某些实施方案中,将所述容器和第二容器中提供的本发明的药物组合物或大环内酯组合以形成一个单位剂型。

[0455] 治疗方法和用途

[0456] 本公开设想使用本发明的大环内酯治疗感染性疾病,例如真菌、细菌、病毒或寄生虫感染,和治疗炎性病况。已知酮内酯表现出抗细菌活性以及抗寄生虫活性。参见,例如Clark等人,Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters (2000) 10:815-819(抗细菌活性);和Lee等人,J.Med.Chem. (2011) 54:2792-2804(抗细菌和抗寄生虫活性)。还已知酮内酯表现出抗炎效果。参见,例如Amsden,Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2005) 55:10-21(慢性肺部炎性综合征)。

[0457] 因此,如本文一般性描述的,提供一种治疗感染性疾病的方法,其包括向有需要的受试者施用有效量的本公开的大环内酯或其药学上可接受的盐。这一方法可体内(即,通过施用到受试者)或体外(例如,在与病原体、组织或细胞培养物接触时)进行。如本文所用,治疗涵盖治疗性治疗和预防性治疗。

[0458] 在某些实施方案中,有效量为治疗有效量。例如,在某些实施方案中,所述方法减缓受试者的感染性疾病的进展。在某些实施方案中,所述方法改善患有感染性疾病的受试者的病况。在某些实施方案中,受试者患有疑似或确认的感染性疾病。

[0459] 在某些实施方案中,有效量为预防有效量。例如,在某些实施方案中,所述方法预防或降低感染性疾病的可能性,例如,在某些实施方案中,所述方法包括向有需要的受试者施用足以预防或降低感染性疾病的可能性的量的本发明大环内酯。在某些实施方案中,受试者处于感染性疾病的风险中(例如,已经暴露于患有疑似或确认的感染性疾病的另一受试者或已经暴露于或被认为暴露于病原体)。

[0460] 另一个方面中,提供了抑制病原体生长的体外方法,其包括使有效量的本发明大环内酯与病原体(例如,细菌、病毒、真菌或寄生虫)在细胞培养物中接触。

[0461] 如本文所用,“感染性疾病”和“微生物感染”可互换使用,并且是指病原体如真菌、细菌、病毒或寄生虫的感染。在某些实施方案中,感染性疾病由对其他治疗有抗药性的病原体引起。在某些实施方案中,感染性疾病由多药耐受性或抗性的病原体引起,例如,感染性疾病由在其他治疗存在的情况下或作为其他治疗的结果时既不生长也不死亡的病原体引起。

[0462] 在某些实施方案中,感染性疾病是细菌感染。例如,在某些实施方案中,提供一种治疗细菌感染的方法,其包括向有需要的受试者施用有效量的本发明大环内酯或其药学上可接受的盐。

[0463] 在某些实施方案中,大环内酯关于特定细菌分离株的平均抑制浓度(MIC)小于50 μ g/mL、小于25 μ g/mL、小于20 μ g/mL、小于10 μ g/mL、小于5 μ g/mL或小于1 μ g/mL。

[0464] 在某些实施方案中,细菌分离株对已知的商业大环内酯如阿奇霉素、克林霉素、泰利霉素、红霉素、螺旋霉素等敏感(例如,有反应)或有抗性。在某些实施方案中,细菌分离株对已知大环内酯有抗性。例如,在某些实施方案中,细菌为红霉素抗性(ER)。在某些其他实施方案中,所述细菌为阿奇霉素抗性(AR)。

[0465] 在某些实施方案中,细菌感染对其他抗生素(例如,非大环内酯)疗法有抗性。例如,在某些实施方案中,病原体为万古霉素抗性(VR)。在某些实施方案中,病原体为甲氧西林抗性(MR),例如,在某些实施方案中,细菌感染为甲氧西林抗性金黄色葡萄球菌(*S.aureus*)感染(MRSA感染)。在某些实施方案中,病原体为喹诺酮抗性(QR)。在某些实施方案中,病原体为氟喹诺酮抗性(FR)。

[0466] 在某些实施方案中,细菌分离株具有外排(例如,mef、msr)基因型。在某些实施方案中,细菌具有甲基化酶(例如,erm)基因型。在某些实施方案中,细菌分离株具有组成型基因型。在某些实施方案中,细菌分离株具有可诱导基因型。

[0467] 示例性细菌感染包括但不限于由以下细菌引起的感染:革兰氏阳性细菌(例如,放线菌门(Actinobacteria)、厚壁菌门(Firmicutes)或软壁菌门(Tenericutes));革兰氏阴性细菌(例如,产水菌门(Aquificae)、异常球菌-栖热菌门(Deinococcus-Thermus)、纤维杆菌门(Fibrobacteres)/绿菌门(Chlorobi)/拟杆菌门(Bacteroidetes)(FCB)、梭杆菌门(Fusobacteria)、芽单胞菌门(Gemmatimonadest)、Nitrospirae、浮霉菌门(Planctomycetes)/疣微菌门(Verrucomicrobia)/衣原体门(Chlamydiae)(PVC)、蛋白菌门(Proteobacteria)、螺旋体门(Spirochaetes)或互养菌门(Synergistetes));或其他细菌(例如,酸杆菌门(Acidobacteria)、绿弯菌门(Chloroflexi)、产金菌门(Chrysiogenetes)、蓝细菌门(Cyanobacteria)、脱铁杆菌门(Deferribacteres)、网团菌门(Dictyoglomi)、热脱硫杆菌门(Thermodesulfobacteria)或热袍菌门(Thermotogae))。

[0468] 在某些实施方案中,细菌感染为革兰氏阳性细菌感染。

[0469] 在某些实施方案中,革兰氏阳性细菌为厚壁菌门的细菌。

[0470] 在某些实施方案中,细菌为厚壁菌门和肠球菌属的成员,即,细菌感染为肠球菌感染。示例性肠球菌细菌包括但不限于鸟肠球菌(*E.avium*)、坚忍肠球菌(*E.durans*)、粪肠球菌(*E.faecalis*)、屎肠球菌(*E.faecium*)、鹌鸡肠球菌(*E.gallinarum*)、孤立肠球菌(*E.solitarius*)、酪黄肠球菌(*E.casseliflavus*)和棉子糖肠球菌(*E.raffinosis*)。

[0471] 在某些实施方案中,细菌为厚壁菌门和葡萄球菌属的成员,即,细菌感染为葡萄球菌感染。示例性葡萄球菌细菌包括但不限于阿尔莱特葡萄球菌(*S.arlettae*)、金黄色葡萄球菌、耳葡萄球菌(*S.auricularis*)、头状葡萄球菌(*S.capitis*)、山羊葡萄球菌(*S.caprae*)、肉葡萄球菌(*S.carnous*)、产色葡萄球菌(*S.chromogenes*)、孔氏葡萄球菌(*S.cohii*)、康帝蒙提葡萄球菌(*S.condimentii*)、*S.croceolyticus*、海豚葡萄球菌(*S.delphini*)、德氏葡萄球菌(*S.devriesei*)、表皮葡萄球菌(*S.epidermis*)、马胃葡萄球菌

(*S.equorum*)、猫胃葡萄球菌(*S.felis*)、*S.fluroettii*、鸡葡萄球菌(*S.gallinarum*)、溶血葡萄球菌(*S.haemolyticus*)、人葡萄球菌(*S.hominis*)、猪葡萄球菌(*S.hyicus*)、中间葡萄球菌(*S.intermedius*)、克氏葡萄球菌(*S.kloosii*)、*S.leei*、*S.lenus*、里昂葡萄球菌(*S.lugdunensis*)、水獭葡萄球菌(*S.lutrae*)、*S.lyticans*、马赛葡萄球菌(*S.massiliensis*)、田鼠葡萄球菌(*S.microti*)、银蝇葡萄球菌(*S.muscae*)、尼泊尔葡萄球菌(*S.nepalensis*)、巴氏葡萄球菌(*S.pasteuri*)、*S.penttenkoferi*、皮脂葡萄球菌(*S.piscifermentans*)、伪中间葡萄球菌(*S.psuedointermedius*)、伪里昂葡萄球菌(*S.psudolugdensis*)、普氏葡萄球菌(*S.pulvereri*)、*S.rostri*、解糖葡萄球菌(*S.saccharolyticus*)、腐生葡萄球菌(*S.saprophyticus*)、施氏葡萄球菌(*S.schleiferi*)、松鼠葡萄球菌(*S.sciuri*)、猿葡萄球菌(*S.simiae*)、模仿葡萄球菌(*S.simulans*)、斯氏葡萄球菌(*S.stepanovicii*)、琥珀葡萄球菌(*S.succinus*)、小牛葡萄球菌(*S.vitulinus*)、华纳葡萄球菌(*S.warneri*)和木糖葡萄球菌(*S.xylosus*)。在某些实施方案中,葡萄球菌感染为金黄色葡萄球菌感染。在某些实施方案中,金黄色葡萄球菌具有外排(例如,mef/msr)基因型。在某些实施方案中,金黄色葡萄球菌具有甲基化酶(例如,erm)基因型。

[0472] 在某些实施方案中,细菌为厚壁菌门和芽孢杆菌属的成员,即,细菌感染为芽孢杆菌感染。示例性芽孢杆菌细菌包括但不限于嗜碱芽孢杆菌(*B.alcalophilus*)、蜂房芽孢杆菌(*B.alvei*)、噬胺芽孢杆菌(*B.aminovorans*)、解淀粉芽孢杆菌(*B.amyloliquefaciens*)、解硫胺素芽孢杆菌(*B.aneurinolyticus*)、炭疽芽孢杆菌(*B.anthraxis*)、海水芽孢杆菌(*B.aquaemaris*)、萎缩芽孢杆菌(*B.atrophaeus*)、嗜硼芽孢杆菌(*B.boroniphilus*)、短芽孢杆菌(*B.brevis*)、热溶芽孢杆菌(*B.caldolyticus*)、中孢短芽孢杆菌(*B.centrosporus*)、蜡状芽孢杆菌(*B.cereus*)、环状芽孢杆菌(*B.circulans*)、凝结芽孢杆菌(*B.coagulans*)、坚强芽孢杆菌(*B.firmus*)、黄热芽孢杆菌(*B.flavothermus*)、梭状芽孢杆菌(*B.fusiformis*)、球芽孢杆菌(*B.globigii*)、深层芽孢杆菌(*B.infernus*)、幼虫芽孢杆菌(*B.larvae*)、侧孢芽孢杆菌(*B.laterosporus*)、迟缓芽孢杆菌(*B.lentus*)、地衣芽孢杆菌(*B.licheniformis*)、巨大芽孢杆菌(*B.megaterium*)、马铃薯芽孢杆菌(*B.mesentericus*)、胶质芽孢杆菌(*B.mucilaginosus*)、蕈状芽孢杆菌(*B.mycoides*)、纳豆芽孢杆菌(*B.natto*)、泛酸芽孢杆菌(*B.pantothenicus*)、多粘芽孢杆菌(*B.polymyxa*)、假炭疽杆菌(*B.pseudoanthracis*)、短小芽孢杆菌(*B.pumilus*)、施氏芽孢杆菌(*B.schlegelii*)、球形芽孢杆菌(*B.sphaericus*)、耐热芽孢杆菌(*B.sporothermodurans*)、嗜热芽孢杆菌(*B.stearothermophilus*)、枯草芽孢杆菌(*B.subtilis*)、热葡糖苷酶芽孢杆菌(*B.thermoglucohydrolasius*)、苏云金芽孢杆菌(*B.thuringiensis*)、*B.vulgatis*和韦氏芽孢杆菌(*B.weihenstephanensis*)。在某些实施方案中,芽孢杆菌感染为枯草芽孢杆菌感染。在某些实施方案中,枯草芽孢杆菌具有外排(例如,mef/msr)基因型。在某些实施方案中,枯草芽孢杆菌具有甲基化酶(例如,erm)基因型。

[0473] 在某些实施方案中,细菌为厚壁菌门和链球菌属的成员,即,细菌感染为链球菌感染。示例性链球菌细菌包括但不限于无乳链球菌(*S.agalactiae*)、咽峡炎链球菌(*S.anginosus*)、牛链球菌(*S.bovis*)、犬链球菌(*S.canis*)、星群链球菌(*S.constellatus*)、停乳链球菌(*S.dysgalactiae*)、马链球菌(*S.equinus*)、海豚链球菌(*S.iniae*)、中间链球菌(*S.intermedius*)、和缓链球菌(*S.mitis*)、变形链球菌(*S.mutans*)、口腔链球菌(*S.oralis*)、副血链球菌(*S.parasanguinis*)、泛口腔链球菌(*S.peroris*)、肺炎链球菌

(*S.pneumoniae*)、化脓链球菌(*S.pyogenes*)、鼠肠链球菌(*S.ratti*)、唾液链球菌(*S.salivarius*)、嗜热链球菌(*S.thermophilus*)、*S.sanguinis*、远缘链球菌(*S.sobrinus*)、猪链球菌(*S.suis*)、乳房链球菌(*S.uberis*)、前庭链球菌(*S.vestibularis*)、草绿色链球菌(*S.viridans*)和兽疫链球菌(*S.zooepidemicus*)。在某些实施方案中,链球菌感染为化脓性链球菌感染。在某些实施方案中,链球菌感染为肺炎链球菌感染。在某些实施方案中,肺炎链球菌具有外排(例如,*mef*、*msr*)基因型。在某些实施方案中,肺炎链球菌具有甲基化酶(例如,*erm*)基因型。

[0474] 在某些实施方案中,细菌为放线菌门和分枝杆菌属的成员,即,细菌感染为分枝杆菌感染。示例性分枝杆菌细菌包括但不限于结核分枝杆菌(*M.tuberculosis*)、鸟分枝杆菌(*M.avium*)、戈氏分枝杆菌(*M.gordonae*)、堪萨斯分支杆菌(*M.kansasii*)、无色分枝杆菌(*M.nonchromogenicum*)、地分枝杆菌(*M.terrae*)、溃疡分枝杆菌(*M.ulcerans*)、猿分枝杆菌(*M.simiae*)、麻风分枝杆菌(*M.leprae*)、脓肿分枝杆菌(*M.abscessus*)、龟分枝杆菌(*M.chelonae*)、偶然分枝杆菌(*M.fortuitum*)、产粘液分枝杆菌(*M.mucogenicum*)、副偶然分枝杆菌(*M.parafortuitum*)和母牛分枝杆菌(*M.vaccae*)。

[0475] 在某些实施方案中,细菌感染为革兰氏阴性细菌感染。

[0476] 在某些实施方案中,革兰氏阴性细菌为变形菌门和埃希氏菌属的细菌。即,细菌感染为埃希氏菌感染。示例性埃希氏菌细菌包括但不限于艾伯特氏埃希氏菌(*E.albertii*)、蟑螂埃希氏菌(*E.blattae*)、大肠杆菌(*E.coli*)、弗格森埃希氏菌(*E.fergusonii*)、赫氏埃希氏菌(*E.hermannii*)和伤口埃希氏菌(*E.vulneris*)。在某些实施方案中,埃希氏菌感染为大肠杆菌感染。

[0477] 在某些实施方案中,革兰氏阴性细菌为变形菌门和嗜血杆菌属的细菌。即,细菌感染为嗜血杆菌感染。示例性嗜血杆菌细菌包括但不限于埃及嗜血杆菌(*H.aegyptius*)、嗜沫嗜血杆菌(*H.aphrophilus*)、鸟嗜血杆菌(*H.avium*)、杜克嗜血杆菌(*H.ducreyi*)、猫嗜血杆菌(*H.felis*)、溶血嗜血杆菌(*H.haemolyticus*)、流感嗜血杆菌(*H.influenzae*)、副流感嗜血杆菌(*H.parainfluenzae*)、副兔嗜血杆菌(*H.paracuniculus*)、副溶血嗜血杆菌(*H.parahaemolyticus*)、皮氏嗜血杆菌(*H.pittmaniae*)、嗜性嗜血杆菌(*Haemophilus segnis*)和睡眠嗜血杆菌(*H.somnus*)。在某些实施方案中,嗜血杆菌感染为流感嗜血杆菌感染。

[0478] 在某些实施方案中,革兰氏阴性细菌为变形菌门和不动杆菌属的细菌。即,细菌感染为不动杆菌感染。示例性不动杆菌细菌包括但不限于鲍氏不动杆菌(*A.baumannii*)、溶血性不动杆菌(*A.haemolyticus*)和鲁氏不动杆菌(*A.lwoffii*)。在某些实施方案中,不动杆菌感染为鲍氏不动杆菌感染。

[0479] 在某些实施方案中,革兰氏阴性细菌为变形菌门和克雷伯氏菌属的细菌。即,细菌感染为克雷伯氏菌感染。示例性克雷伯氏菌细菌包括但不限于肉芽肿克雷伯氏菌(*K.granulomatis*)、产酸克雷伯氏菌(*K.oxytoca*)、密歇根克雷伯氏菌(*K.michiganensis*)、肺炎克雷伯氏菌(*K.pneumoniae*)、类肺炎克雷伯氏菌(*K.quasipneumoniae*)和变栖克雷伯氏菌(*K.variicola*)。在某些实施方案中,克雷伯氏菌感染为肺炎克雷伯氏菌感染。

[0480] 在某些实施方案中,革兰氏阴性细菌为变形菌门和假单胞菌属的细菌。即,细菌感染为假单胞菌感染。示例性假单胞菌细菌包括但不限于铜绿假单胞菌(*P.aeruginosa*)、稻

皮假单胞菌 (*P.oryzihabitans*)、杀香鱼假单胞菌 (*P.plecoglossicida*)、丁香假单胞菌 (*P.syringae*)、恶臭假单胞菌 (*P.putida*) 和荧光假单胞菌 (*P.fluorescens*)。在某些实施方案中,假单胞菌感染为铜绿假单胞菌感染。

[0481] 在某些实施方案中,细菌为非典型细菌,即,既不是革兰氏阳性细菌,也不是革兰氏阴性细菌。

[0482] 在某些实施方案中,感染性疾病为寄生虫感染的感染。因此,在某些实施方案中,提供一种治疗寄生虫感染的方法,其包括向有需要的受试者施用有效量的本发明大环内酯或其药学上可接受的盐。

[0483] 在某些实施方案中,大环内酯相对于特定寄生虫的 IC_{50} (μM) 小于 $50\mu M$ 、小于 $25\mu M$ 、小于 $20\mu M$ 、小于 $10\mu M$ 、小于 $5\mu M$ 或小于 $1\mu M$ 。

[0484] 示例性寄生虫包括但不限于锥虫属 (*Trypanosoma* spp.) (例如,克氏锥虫 (*Trypanosoma cruzi*)、布鲁斯锥虫 (*Trypanosoma brucei*))、利什曼原虫属 (*Leishmania* spp.)、贾第鞭毛虫属 (*Giardia* spp.)、滴虫属 (*Trichomonas* spp.)、阿米巴虫属 (*Entamoeba* spp.)、耐格里属 (*Naegleria* spp.)、棘阿米巴属 (*Acanthamoeba* spp.)、血吸虫属 (*Schistosoma* spp.)、疟原虫属 (*Plasmodium* spp.) (例如,恶性疟原虫 (*P.falciparum*))、隐孢子虫属 (*Cryptosporidium* spp.)、等孢球虫属 (*Isospora* spp.)、肠袋虫属 (*Balantidium* spp.)、罗阿丝虫属 (*Loa Loa*)、似蚓蛔线虫 (*Ascaris lumbricoides*)、犬恶丝虫 (*Dirofilaria immitis*) 和弓形虫属 (*Toxoplasma* spp.) (例如刚地弓形虫 (*T.gondii*))。

[0485] 如本文一般性描述的,本公开还提供一种治疗炎性病况的方法,其包括向有需要的受试者施用有效量的本公开的大环内酯或其药学上可接受的盐。这一方法可体内(即,通过施用到受试者)或体外(例如,在与病原体、组织或细胞培养物接触时)进行。如本文所用,治疗涵盖治疗性治疗和预防性治疗。

[0486] 在某些实施方案中,有效量为治疗有效量。例如,在某些实施方案中,所述方法减缓受试者的炎性病况的进展。在某些实施方案中,所述方法改善患有炎性病况的受试者的病况。在某些实施方案中,受试者患有疑似或确认的炎性病况。

[0487] 在某些实施方案中,有效量为预防有效量。例如,在某些实施方案中,所述方法预防或降低炎性病况的可能性,例如,在某些实施方案中,所述方法包括向有需要的受试者施用足以预防或降低炎性病况的可能性的量的本发明大环内酯。在某些实施方案中,受试者处于炎性病况的风险中。

[0488] 在另一个方面中,提供一种治疗炎性病况的体内方法,其包括使有效量的本发明大环内酯与炎性细胞培养物接触。

[0489] 术语“炎性病况”是指以疼痛(痛,来自有害物质的产生和神经的刺激)、发热(灼烧,来自血管舒张)、发红(发红(rubor),来自血管舒张和血流增加)、肿胀(肿瘤,来自流体的过度流入或限制性流出)和/或功能丧失(机能障碍,其可以是部分或完全的、暂时的或永久的)的病征为特征的那些疾病、病症或病况。炎症呈现多种形式,并且包括但不限于急性、粘连性、萎缩性、卡他性、慢性、硬变性、弥漫性、散播性、渗出性、纤维蛋白性、纤维化、病灶性、肉芽肿性、增生性、肥大性、间质性、转移性、坏死性、闭塞性、实质性、可塑性、生产性、增殖性、假膜性、流脓性、硬化性、浆液纤维蛋白性、浆液性、单纯性、特异性、亚急性、化脓性、

毒性、创伤性和/或溃疡性炎症。

[0490] 示例性炎性病况包括但不限于慢性肺部炎性综合征(例如,弥漫性泛细支气管炎、囊性纤维化、哮喘、支气管扩张和慢性阻塞性肺病)。

[0491] 在某些实施方案中,炎性病况为急性炎性病况(例如,由感染引起的炎症)。在某些实施方案中,炎性病况为慢性炎性病况。在某些实施方案中,炎性病况为与癌症相关的炎症。

[0492] 定义

[0493] 化学术语

[0494] 具体官能团和化学术语的定义在下面更详细地描述。化学元素根据元素周期表,CAS版,Handbook of Chemistry and Physics,第75版,内封面确定并且具体的官能团通常如其中所述定义。另外,有机化学的一般原理以及具体的官能部分和反应性描述于Organic Chemistry,Thomas Sorrell,University Science Books,Sausalito,1999;Smith和March March's Advanced Organic Chemistry,第5版,John Wiley&Sons,Inc.,New York,2001;Larock,Comprehensive Organic Transformations,VCH Publishers,Inc.,New York,1989;以及Carruthers,Some Modern Methods of Organic Synthesis,第3版,Cambridge University Press,Cambridge,1987中。

[0495] 本文所述的化合物可包含一个或多个不对称中心,并且因此可以各种立体异构形式例如对映异构体和/或非对映异构体存在。例如,本文所述的化合物可呈单独对映体、非对映体或几何异构体的形式,或者可呈立体异构体的混合物的形式,包括外消旋混合物和富含一种或多种立体异构体的混合物。可通过本领域技术人员已知的方法(包括手性高压液相色谱法(HPLC)以及手性盐类的形成和结晶)从混合物分离异构体;或者可通过不对称合成制备优选的异构体。参见,例如Jacques等人,Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen等人, Tetrahedron 33:2725 (1977); Eliel, E.L. Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962); 和 Wilen, S.H. Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions 第268页 (E.L. Eliel 编, Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)。本发明另外涵盖作为基本上不含其他异构体的单独异构体以及替代地作为各种异构体的混合物的化合物。

[0496] 在式中,  为单键,其中没有规定直接与其连接的部分的立体化学, --- 不存在或为单键,且 == 或 ≡ 为单键或双键。当一般性地定义变量时,在许多可能的取代基的情况下,可在具有或不具有键的情况下定义每个单独的基团。例如,如果R_{zz}可为氢,则在R_{zz}的定义中,这可指示为“-H”或“H”。

[0497] 除非另有说明,否则本文所述的结构还意指包括不同之处仅在于一个或多个同位素富集原子的存在的化合物。例如,除了用氘或氚置换氢、用¹⁸F置换¹⁹F或用¹³C或¹⁴C置换¹²C之外,具有本发明结构的化合物在本公开的范围。这样的化合物可用作例如生物学测定中的分析工具或探针。

[0498] 当列出了数值范围时,其旨在涵盖所述范围内的每个值和子范围。例如,“C₁₋₁₀烷基”旨在涵盖C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₁₋₆、C₁₋₅、C₁₋₄、C₁₋₃、C₁₋₂、C₂₋₆、C₂₋₅、C₂₋₄、C₂₋₃、C₃₋₆、C₃₋₅、C₃₋₄、C₄₋₆、C₄₋₅和C₅₋₆烷基。这些范围可书写为例如C₁₋₁₀或C₁-C₁₀。

[0499] 术语“脂族”是指烷基、烯基、炔基和碳环基。同样,术语“杂脂族”是指杂烷基、杂烯

基、杂炔基和杂环基。

[0500] 术语“烷基”是指具有1至10个碳原子的直链或支链饱和烃基的基团(“C₁₋₁₀烷基”)。在某些实施方案中,烷基具有1至9个碳原子(“C₁₋₉烷基”)。在某些实施方案中,烷基具有1至8个碳原子(“C₁₋₈烷基”)。在某些实施方案中,烷基具有1至7个碳原子(“C₁₋₇烷基”)。在某些实施方案中,烷基具有1至6个碳原子(“C₁₋₆烷基”)。在某些实施方案中,烷基具有1至5个碳原子(“C₁₋₅烷基”)。在某些实施方案中,烷基具有1至4个碳原子(“C₁₋₄烷基”)。在某些实施方案中,烷基具有1至3个碳原子(“C₁₋₃烷基”)。在某些实施方案中,烷基具有1至2个碳原子(“C₁₋₂烷基”)。在某些实施方案中,烷基具有1个碳原子(“C₁烷基”)。在某些实施方案中,烷基具有2至6个碳原子(“C₂₋₆烷基”)。C₁₋₆烷基的实例包括甲基(C₁)、乙基(C₂)、丙基(C₃) (例如,正丙基、异丙基)、丁基(C₄) (例如,正丁基、叔丁基、仲丁基、异丁基)、戊基(C₅) (例如,正戊基、3-戊基、戊基、新戊基、3-甲基-2-丁基、叔戊基)和己基(C₆) (例如,正己基)。烷基的额外实例包括正庚基(C₇)、正辛基(C₈)等。除非另外规定,否则烷基的每种情况独立地为未取代的(“未取代的烷基”)或被一个或多个取代基(例如,卤素,诸如F)取代的(“取代的烷基”)。在某些实施方案中,烷基为未取代的C₁₋₁₀烷基(诸如未取代的C₁₋₆烷基,例如,-CH₃ (Me)、未取代的乙基(Et)、未取代的丙基(Pr,例如,未取代的正丙基(n-Pr)、未取代的异丙基(i-Pr))、未取代的丁基(Bu,例如,未取代的正丁基(n-Bu)、未取代的叔丁基(tert-Bu或t-Bu)、未取代的仲丁基(sec-Bu)、未取代的异丁基(i-Bu))。在某些实施方案中,烷基为取代的C₁₋₁₀烷基(诸如取代的C₁₋₆烷基,例如,-CF₃、Bn)。

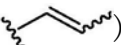
[0501] 术语“卤代烷基”为取代的烷基,其中一个或多个氢原子独立地被卤素例如氟、溴、氯或碘置换。在某些实施方案中,卤代烷基部分具有1至8个碳原子(“C₁₋₈卤代烷基”)。在某些实施方案中,卤代烷基部分具有1至6个碳原子(“C₁₋₆卤代烷基”)。在某些实施方案中,卤代烷基部分具有1至4个碳原子(“C₁₋₄卤代烷基”)。在某些实施方案中,卤代烷基部分具有1至3个碳原子(“C₁₋₃卤代烷基”)。在某些实施方案中,卤代烷基部分具有1至2个碳原子(“C₁₋₂卤代烷基”)。卤代烷基的实例包括-CF₃、-CF₂CF₃、-CF₂CF₂CF₃、-CCl₃、-CFC1₂、-CF₂Cl等。

[0502] 术语“烷氧基”是指式-OR'部分,其中R'为如本文所定义的(C₁-C₆)烷基部分。术语“C_{n-m}烷氧基”或(C_n-C_m)烷氧基是指烷氧基,其烷基具有n至m个碳。烷氧基部分的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、异丙氧基等。

[0503] 术语“羟烷基”是指式HOR'部分,其中R'为如本文所定义的(C₁-C₆)烷基部分。术语“C_{n-m}羟烷基”或(C_n-C_m)羟烷基是指烷氧基,其烷基具有n至m个碳。烷氧基部分的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、异丙氧基等。

[0504] 术语“杂烷基”是指烷基,其还包含在母链内(即,插入在母链的相邻碳原子之间)和/或位于母链的一个或多个末端位置处的至少一个选自氧、氮或硫的杂原子(例如,1、2、3或4个杂原子)。在某些实施方案中,杂烷基是指具有1至10个碳原子和在母链内的1个或多个杂原子的饱和基团(“杂C₁₋₁₀烷基”)。在某些实施方案中,杂烷基为具有1至9个碳原子和在母链内的1个或多个杂原子的饱和基团(“杂C₁₋₉烷基”)。在某些实施方案中,杂烷基为具有1至8个碳原子和在母链内的1个或多个杂原子的饱和基团(“杂C₁₋₈烷基”)。在某些实施方案中,杂烷基为具有1至7个碳原子和在母链内的1个或多个杂原子的饱和基团(“杂C₁₋₇烷基”)。在某些实施方案中,杂烷基为具有1至6个碳原子和在母链内的1个或多个杂原子的饱和基团(“杂C₁₋₆烷基”)。在某些实施方案中,杂烷基为具有1至5个碳原子和在母链内的1个

或2个杂原子的饱和基团(“杂 C_{1-5} 烷基”)。在某些实施方案中,杂烷基为具有1至4个碳原子和在母链内的1个或2个杂原子的饱和基团(“杂 C_{1-4} 烷基”)。在某些实施方案中,杂烷基为具有1至3个碳原子和在母链内的1个杂原子的饱和基团(“杂 C_{1-3} 烷基”)。在某些实施方案中,杂烷基为具有1至2个碳原子和在母链内的1个杂原子的饱和基团(“杂 C_{1-2} 烷基”)。在某些实施方案中,杂烷基为具有在母链内的1个碳原子和1个杂原子的饱和基团(“杂 C_1 烷基”)。在某些实施方案中,杂烷基为具有2至6个碳原子和在母链内的1个或2个杂原子的饱和基团(“杂 C_{2-6} 烷基”)。除非另外规定,否则杂烷基的每种情况独立地为未取代的(“未取代的杂烷基”)或被一个或多个取代基取代的(“取代的杂烷基”)。在某些实施方案中,杂烷基为未取代的杂 C_{1-10} 烷基。在某些实施方案中,杂烷基为取代的杂 C_{1-10} 烷基。

[0505] 术语“烯基”是指具有2至10个碳原子和一个或多个碳-碳双键(例如,1、2、3或4个双键)的直链或支链烃基的基团。在某些实施方案中,烯基具有2至9个碳原子(“ C_{2-9} 烯基”)。在某些实施方案中,烯基具有2至8个碳原子(“ C_{2-8} 烯基”)。在某些实施方案中,烯基具有2至7个碳原子(“ C_{2-7} 烯基”)。在某些实施方案中,烯基具有2至6个碳原子(“ C_{2-6} 烯基”)。在某些实施方案中,烯基具有2至5个碳原子(“ C_{2-5} 烯基”)。在某些实施方案中,烯基具有2至4个碳原子(“ C_{2-4} 烯基”)。在某些实施方案中,烯基具有2至3个碳原子(“ C_{2-3} 烯基”)。在某些实施方案中,烯基具有2个碳原子(“ C_2 烯基”)。所述一个或多个碳-碳双键可以是内部的(诸如在2-丁烯基中)或末端的(诸如在1-丁烯基中)。 C_{2-4} 烯基的实例包括乙烯基(C_2)、1-丙烯基(C_3)、2-丙烯基(C_3)、1-丁烯基(C_4)、2-丁烯基(C_4)、丁二烯基(C_4)等。 C_{2-6} 烯基的实例包括前述 C_{2-4} 烯基以及戊烯基(C_5)、戊二烯基(C_5)、己烯基(C_6)等。烯基的额外实例包括庚烯基(C_7)、辛烯基(C_8)、辛三烯基(C_8)等。除非另外规定,否则烯基的每种情况独立地为未取代的(“未取代的烯基”)或被一个或多个取代基取代的(“取代的烯基”)。在某些实施方案中,烯基为未取代的 C_{2-10} 烯基。在某些实施方案中,烯基为取代的 C_{2-10} 烯基。在烯基中,未规定立体化学的 $C=C$ 双键(例如, $-CH=CHCH_3$ 或 ) 可为(E)-双键或(Z)-双键。

[0506] 术语“杂烯基”是指烯基,其还包含在母链内(即,插入在母链的相邻碳原子之间)和/或位于母链的一个或多个末端位置处的至少一个选自氧、氮或硫的杂原子(例如,1、2、3或4个杂原子)。在某些实施方案中,杂烯基是指具有2至10个碳原子、至少一个双键和在母链内的1个或多个杂原子的基团(“杂 C_{2-10} 烯基”)。在某些实施方案中,杂烯基具有2至9个碳原子、至少一个双键和在母链内的1个或多个杂原子(“杂 C_{2-9} 烯基”)。在某些实施方案中,杂烯基具有2至8个碳原子、至少一个双键和在母链内的1个或多个杂原子(“杂 C_{2-8} 烯基”)。在某些实施方案中,杂烯基具有2至7个碳原子、至少一个双键和在母链内的1个或多个杂原子(“杂 C_{2-7} 烯基”)。在某些实施方案中,杂烯基具有2至6个碳原子、至少一个双键和在母链内的1个或多个杂原子(“杂 C_{2-6} 烯基”)。在某些实施方案中,杂烯基具有2至5个碳原子、至少一个双键和在母链内的1个或2个杂原子(“杂 C_{2-5} 烯基”)。

[0507] 在某些实施方案中,杂烯基具有2至4个碳原子、至少一个双键和在母链内的1个或2个杂原子(“杂 C_{2-4} 烯基”)。在某些实施方案中,杂烯基具有2至3个碳原子、至少一个双键和在母链内的1个杂原子(“杂 C_{2-3} 烯基”)。在某些实施方案中,杂烯基具有2至6个碳原子、至少一个双键和在母链内的1个或2个杂原子(“杂 C_{2-6} 烯基”)。除非另外规定,否则杂烯基的每种情况独立地为未取代的(“未取代的杂烯基”)或被一个或多个取代基取代的(“取代的杂烯基”)。在某些实施方案中,杂烯基为未取代的杂 C_{2-10} 烯基。在某些实施方案中,杂烯基为取

代的杂 C_{2-10} 烯基。

[0508] 术语“炔基”是指具有2至10个碳原子和一个或多个碳-碳三键(例如,1、2、3或4个三键)的直链或支链烃基的基团(“ C_{2-10} 炔基”)。在某些实施方案中,炔基具有2至9个碳原子(“ C_{2-9} 炔基”)。在某些实施方案中,炔基具有2至8个碳原子(“ C_{2-8} 炔基”)。在某些实施方案中,炔基具有2至7个碳原子(“ C_{2-7} 炔基”)。在某些实施方案中,炔基具有2至6个碳原子(“ C_{2-6} 炔基”)。在某些实施方案中,炔基具有2至5个碳原子(“ C_{2-5} 炔基”)。在某些实施方案中,炔基具有2至4个碳原子(“ C_{2-4} 炔基”)。在某些实施方案中,炔基具有2至3个碳原子(“ C_{2-3} 炔基”)。在某些实施方案中,炔基具有2个碳原子(“ C_2 炔基”)。所述一个或多个碳-碳三键可以是内部的(诸如在2-丁炔基中)或末端的(诸如在1-丁炔基中)。 C_{2-4} 炔基的实例包括但不限于乙炔基(C_2)、1-丙炔基(C_3)、2-丙炔基(C_3)、1-丁炔基(C_4)、2-丁炔基(C_4)等。 C_{2-6} 炔基的实例包括前述 C_{2-4} 炔基以及戊炔基(C_5)、己炔基(C_6)等。炔基的额外实例包括庚炔基(C_7)、辛炔基(C_8)等。除非另外规定,否则炔基的每种情况独立地为未取代的(“未取代的炔基”)或被一个或多个取代基取代的(“取代的炔基”)。在某些实施方案中,炔基为未取代的 C_{2-10} 炔基。在某些实施方案中,炔基为取代的 C_{2-10} 炔基。

[0509] 术语“杂炔基”是指炔基,其还包含在母链内(即,插入母链的相邻碳原子之间)和/或位于母链的一个或多个末端位置处的至少一个选自氧、氮或硫的杂原子(例如,1、2、3或4个杂原子)。在某些实施方案中,杂炔基是指具有2至10个碳原子、至少一个三键和在母链内的1个或多个杂原子的基团(“杂 C_{2-10} 炔基”)。在某些实施方案中,杂炔基具有2至9个碳原子、至少一个三键和在母链内的1个或多个杂原子(“杂 C_{2-9} 炔基”)。在某些实施方案中,杂炔基具有2至8个碳原子、至少一个三键和在母链内的1个或多个杂原子(“杂 C_{2-8} 炔基”)。在某些实施方案中,杂炔基具有2至7个碳原子、至少一个三键和在母链内的1个或多个杂原子(“杂 C_{2-7} 炔基”)。在某些实施方案中,杂炔基具有2至6个碳原子、至少一个三键和在母链内的1个或多个杂原子(“杂 C_{2-6} 炔基”)。在某些实施方案中,杂炔基具有2至5个碳原子、至少一个三键和在母链内的1个或2个杂原子(“杂 C_{2-5} 炔基”)。

[0510] 在某些实施方案中,杂炔基具有2至4个碳原子、至少一个三键和在母链内的1个或2个杂原子(“杂 C_{2-4} 炔基”)。在某些实施方案中,杂炔基具有2至3个碳原子、至少一个三键和在母链内的1个杂原子(“杂 C_{2-3} 炔基”)。在某些实施方案中,杂炔基具有2至6个碳原子、至少一个三键和在母链内的1个或2个杂原子(“杂 C_{2-6} 炔基”)。除非另外规定,否则杂炔基的每种情况独立地为未取代的(“未取代的杂炔基”)或被一个或多个取代基取代的(“取代的杂炔基”)。在某些实施方案中,杂炔基为未取代的杂 C_{2-10} 炔基。在某些实施方案中,杂炔基为取代的杂 C_{2-10} 炔基。

[0511] 术语“碳环基”或“碳环的”是指在非芳族环系中具有3至14个环碳原子(“ C_{3-14} 碳环基”)和零个杂原子的非芳族环状烃基的基团。在某些实施方案中,碳环基具有3至10个环碳原子(“ C_{3-10} 碳环基”)。在某些实施方案中,碳环基具有3至8个环碳原子(“ C_{3-8} 碳环基”)。在某些实施方案中,碳环基具有3至7个环碳原子(“ C_{3-7} 碳环基”)。在某些实施方案中,碳环基具有3至6个环碳原子(“ C_{3-6} 碳环基”)。在某些实施方案中,碳环基具有4至6个环碳原子(“ C_{4-6} 碳环基”)。在某些实施方案中,碳环基具有5至6个环碳原子(“ C_{5-6} 碳环基”)。在某些实施方案中,碳环基具有5至10个环碳原子(“ C_{5-10} 碳环基”)。示例性 C_{3-6} 碳环基包括但不限于环丙基(C_3)、环丙烯基(C_3)、环丁基(C_4)、环丁烯基(C_4)、环戊基(C_5)、环戊烯基(C_5)、环己基

(C₆)、环己烯基(C₆)、环己二烯基(C₆)等。示例性C₃₋₈碳环基包括但不限于前述C₃₋₆碳环基以及环庚基(C₇)、环庚烯基(C₇)、环庚二烯基(C₇)、环庚三烯基(C₇)、环辛基(C₈)、环辛烯基(C₈)、二环[2.2.1]庚基(C₇)、二环[2.2.2]辛基(C₈)等。示例性C₃₋₁₀碳环基包括但不限于前述C₃₋₈碳环基以及环壬基(C₉)、环壬烯基(C₉)、环癸基(C₁₀)、环癸烯基(C₁₀)、八氢-1H-茛基(C₉)、十氢萘基(C₁₀)、螺[4.5]癸烯基(C₁₀)等。如前述实例所说明,在某些实施方案中,碳环基为单环的(“单环碳环基”)或多环的(例如,含有稠合、桥接或螺环系,诸如双环系(“双环碳环基”)或三环系(“三环碳环基”)),且可为饱和的或可含有一个或多个碳-碳双键或三键。“碳环基”还包括其中如上定义的碳环与一个或多个芳基或杂芳基稠合的环系,其中连接点在碳环上,并且在这种情况下,碳的数目继续表示碳环环系中的碳的数目。除非另外规定,否则碳环基的每种情况独立地为未取代的(“未取代的碳环基”)或被一个或多个取代基取代的(“取代的碳环基”)。在某些实施方案中,碳环基为未取代的C₃₋₁₄碳环基。在某些实施方案中,碳环基为取代的C₃₋₁₄碳环基。

[0512] 在某些实施方案中,“碳环基”为具有3至14个环碳原子的单环饱和碳环基(“C₃₋₁₄环烷基”)。在某些实施方案中,环烷基具有3至10个环碳原子(“C₃₋₁₀环烷基”)。在某些实施方案中,环烷基具有3至8个环碳原子(“C₃₋₈环烷基”)。在某些实施方案中,环烷基具有3至6个环碳原子(“C₃₋₆环烷基”)。在某些实施方案中,环烷基具有4至6个环碳原子(“C₄₋₆环烷基”)。在某些实施方案中,环烷基具有5至6个环碳原子(“C₅₋₆环烷基”)。在某些实施方案中,环烷基具有5至10个环碳原子(“C₅₋₁₀环烷基”)。C₅₋₆环烷基的实例包括环戊基(C₅)和环己基(C₆)。C₃₋₆环烷基的实例包括前述C₅₋₆环烷基以及环丙基(C₃)和环丁基(C₄)。C₃₋₈环烷基的实例包括前述C₃₋₆环烷基以及环庚基(C₇)和环辛基(C₈)。除非另外规定,否则环烷基的每种情况独立地为未取代的(“未取代的环烷基”)或被一个或多个取代基取代的(“取代的环烷基”)。在某些实施方案中,环烷基为未取代的C₃₋₁₄环烷基。在某些实施方案中,环烷基为取代的C₃₋₁₄环烷基。

[0513] 术语“杂环烷基”或“杂环基”或“杂环的”是指具有环碳原子和1至4个环杂原子的3至14元饱和或部分不饱和但非芳族环系的基团,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“3-14元杂环基”)。在含有一个或多个氮原子的杂环基中,在化合价允许时,连接点可为碳或氮原子。杂环基可为单环的(“单环杂环基”)或多环的(例如,稠合、桥接或螺环系,诸如双环系(“双环杂环基”)或三环系(“三环杂环基”)),且可为饱和的或可含有一个或多个碳-碳双键或三键。杂环基多环环系可在一个或两个环中包含一个或多个杂原子。“杂环基”还包括:其中如上定义的杂环基环与一个或多个碳环基稠合的环系,其中连接点在碳环基或杂环基环上;或其中如上定义的杂环基环与一个或多个芳基或杂芳基稠合的环系,其中连接点在杂环基环上,并且在这样的情况下,环成员的数目继续表示杂环基环系中环成员的数目。除非另外规定,否则杂环基的每种情况独立地为未取代的(“未取代的杂环基”)或被一个或多个取代基取代的(“取代的杂环基”)。在某些实施方案中,杂环基为未取代的3-14元杂环基。在某些实施方案中,杂环基为取代的3-14元杂环基。

[0514] 在某些实施方案中,杂环基为具有环碳原子和1-4个环杂原子的5-10元非芳族环系,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-10元杂环基”)。在某些实施方案中,杂环基为具有环碳原子和1-4个环杂原子的5-8元非芳族环系,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-8元杂环基”)。在某些实施方案中,杂环基为具有环碳原子和1-4个环杂原子的5-6

元非芳族环系,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-6元杂环基”)。在某些实施方案中,5-6元杂环基具有1-3个选自氮、氧和硫的环杂原子。在某些实施方案中,5-6元杂环基具有1-2个选自氮、氧和硫的环杂原子。在某些实施方案中,5-6元杂环基具有1个选自氮、氧和硫的环杂原子。

[0515] 示例性的含有1个杂原子的3元杂环基包括但不限于氮杂环丙烷基、氧杂环丙烷基和硫杂环丙烷基。示例性的含有1个杂原子的4元杂环基包括但不限于氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基和硫杂环丁烷基。示例性的含有1个杂原子的5元杂环基包括但不限于四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢噻吩基、二氢噻吩基、吡咯烷基、二氢吡咯基和吡咯基-2,5-二酮。示例性的含有2个杂原子的5元杂环基包括但不限于二氧戊环基、氧硫杂戊环基和二硫戊环基。示例性的含有3个杂原子的5元杂环基包括但不限于三唑啉基、噁二唑啉基和噻二唑啉基。示例性的含有1个杂原子的6元杂环基包括但不限于哌啶基、四氢吡喃基、二氢吡啶基和噻烷基。示例性的含有2个杂原子的6元杂环基包括但不限于哌嗪基、吗啉基、二噻烷基和二噁烷基。示例性的含有2个杂原子的6元杂环基包括但不限于三氮杂环己烷基。示例性的含有1个杂原子的7元杂环基包括但不限于氮杂环庚烷基、氧杂环庚烷基和硫杂环庚烷基。示例性的含有1个杂原子的8元杂环基包括但不限于氮杂环辛烷基、氧杂环辛烷基和硫杂环辛烷基。示例性的双环杂环基包括但不限于吲哚啉基、异吲哚啉基、二氢苯并呋喃基、二氢苯并噻吩基、四氢苯并噻吩基、四氢苯并呋喃基、四氢吲哚基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、十氢喹啉基、十氢异喹啉基、八氢色烯基、八氢异色烯基、十氢萘啶基、十氢-1,8-萘啶基、八氢吡咯并[3,2-b]吡咯、吲哚啉基、邻苯二甲酰亚胺基、萘酰亚胺基、苯并二氢吡喃基、色烯基、1H-苯并[e][1,4]二氮杂环庚三烯基、1,4,5,7-四氢吡喃并[3,4-b]吡咯基、5,6-二氢-4H-呋喃并[3,2-b]吡咯基、6,7-二氢-5H-呋喃并[3,2-b]吡喃基、5,7-二氢-4H-噻吩并[2,3-c]吡喃基、2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基、2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶基、4,5,6,7-四氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶、4,5,6,7-四氢呋喃并[3,2-c]吡啶基、4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-b]吡啶基、1,2,3,4-四氢-1,6-萘啶基等。

[0516] 术语“芳基”是指具有6-14个环碳原子和在芳族环系中提供的零个杂原子的单环或多环(例如,双环或三环) $4n+2$ 芳族环系(例如,具有在环阵列中共享的6、10或14个 π 电子(C_{6-14} 芳基))。在某些实施方案中,芳基具有6个环碳原子(C_6 芳基;例如,苯基)。在某些实施方案中,芳基具有10个环碳原子(C_{10} 芳基;例如,萘基,诸如1-萘基和2-萘基)。在某些实施方案中,芳基具有14个环碳原子(C_{14} 芳基;例如,蒽基)。“芳基”还包括其中如上定义的芳环与一个或多个碳环基或杂环基稠合的环系,其中连接基团或连接点在芳环上,并且在这样的情况下,碳原子的数目继续表示芳基环系中的碳原子的数目。除非另外规定,否则芳基的每种情况独立地为未取代的(“未取代的芳基”)或被一个或多个取代基取代的(“取代的芳基”)。在某些实施方案中,芳基为未取代的 C_{6-14} 芳基。在某些实施方案中,芳基为取代的 C_{6-14} 芳基。

[0517] “芳烷基”为“烷基”的子集,并且是指被芳基取代的烷基,其中连接点在烷基部分上。

[0518] 术语“杂芳基”是指具有环碳原子和在芳族环系中提供的1-4个环杂原子的5-14元单环或多环(例如,双环、三环) $4n+2$ 芳族环系(例如,具有在环阵列中共享的6、10或14个 π 电子)的基团,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-14元杂芳基”)。在含有一个或多个

氮原子的杂芳基中,在化合价允许时,连接点可为碳或氮原子。杂芳基多环环系可在一个或两个环中包含一个或多个杂原子。“杂芳基”包括其中如上定义的杂芳基环与一个或多个碳环基或杂环基稠合的环系,其中连接点在杂芳基环上,并且在这样的情况下,环成员的数目继续表示杂芳基环系中环成员的数目。“杂芳基”还包括其中如上定义的杂芳基环与一个或多个芳基稠合的环系,其中连接点在芳基或杂芳基环上,并且在这样的情况下,环成员的数目表示稠合多环(芳基/杂芳基)环系中环成员的数目。其中一个环不含杂原子的多环杂芳基(例如,吡啶基、喹啉基、呋喃基等),连接点可在任一环上,即,带有杂原子的环(例如,2-吡啶基)或不含杂原子的环(例如,5-吡啶基)。

[0519] 在某些实施方案中,杂芳基为具有环碳原子和在芳族环系中提供的1-4个环杂原子的5-10元芳族环系,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-10元杂芳基”)。在某些实施方案中,杂芳基为具有环碳原子和在芳族环系中提供的1-4个环杂原子的5-8元芳族环系,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-8元杂芳基”)。在某些实施方案中,杂芳基为具有环碳原子和在芳族环系中提供的1-4个环杂原子的5-6元芳族环系,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-6元杂芳基”)。在某些实施方案中,5-6元杂芳基具有1-3个选自氮、氧和硫的环杂原子。在某些实施方案中,5-6元杂芳基具有1-2个选自氮、氧和硫的环杂原子。在某些实施方案中,5-6元杂芳基具有1个选自氮、氧和硫的环杂原子。除非另外规定,否则杂芳基的每种情况独立地为未取代的(“未取代的杂芳基”)或被一个或多个取代基取代的(“取代的杂芳基”)。在某些实施方案中,杂芳基为未取代的5-14元杂芳基。在某些实施方案中,杂芳基为取代的5-14元杂芳基。

[0520] 示例性的含有1个杂原子的5元杂芳基包括但不限于吡咯基、呋喃基和噻吩基。示例性的含有2个杂原子的5元杂芳基包括但不限于咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基和异噻唑基。示例性的含有3个杂原子的5元杂芳基包括但不限于三唑基、噁二唑基和噻二唑基。示例性的含有4个杂原子的5元杂芳基包括但不限于四唑基。示例性的含有1个杂原子的6元杂芳基包括但不限于吡啶基。示例性的含有2个杂原子的6元杂芳基包括但不限于哒嗪基、嘧啶基和吡嗪基。示例性的含有3或4个杂原子的6元杂芳基分别包括但不限于三嗪基和四嗪基。示例性的含有1个杂原子的7元杂芳基包括但不限于氮杂环庚三烯基、氧杂环庚三烯基和硫杂环庚三烯基。示例性的5,6-双环杂芳基包括但不限于吡啶基、异吡啶基、吡唑基、苯并三唑基、苯并噻吩基、异苯并噻吩基、苯并呋喃基、苯并异呋喃基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噁二唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并噻二唑基、吡嗪基和嘌呤基。示例性的6,6-双环杂芳基包括但不限于萘啶基、蝶啶基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、喹喔啉基、酞嗪基和喹唑啉基。示例性的三环杂芳基包括但不限于菲啶基、二苯并呋喃基、呋喃基、吡啶基、吩噻嗪基、吩噁嗪基和吩嗪基。

[0521] “杂芳烷基”为“烷基”的子集,并且是指被杂芳基取代的烷基,其中连接点在烷基部分上。

[0522] 将缀字“亚”附加到基团上指示所述基团是二价部分,例如,亚烷基为烷基的二价部分,亚烯基为烯基的二价部分,亚炔基为炔基的二价部分,亚杂烷基为杂烷基的二价部分,亚杂烯基为杂烯基的二价部分,亚杂炔基为杂炔基的二价部分,亚碳环基为碳环基的二价部分,亚杂环基为杂环基的二价部分,亚芳基为芳基的二价部分,且亚杂芳基为杂芳基的二价部分。

[0523] 除非另外明确地提供,否则基团为任选取代的。术语“任选取代的”是指为取代的或未取代的。在某些实施方案中,烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基为任选取代的。“任选取代的”是指可为取代或未取代的基团(例如,“取代的”或“未取代的”烷基、“取代的”或“未取代的”烯基、“取代的”或“未取代的”炔基、“取代的”或“未取代的”杂烷基、“取代的”或“未取代的”杂烯基、“取代的”或“未取代的”杂炔基、“取代的”或“未取代的”碳环基、“取代的”或“未取代的”杂环基、“取代的”或“未取代的”芳基或“取代的”或“未取代的”杂芳基)。一般来说,术语“取代的”是指基团上存在的至少一个氢被允许的取代基置换,所述取代基例如取代后产生稳定的化合物,例如不诸如通过重排、环化、消除或其他反应自发地发生转化的化合物的取代基。除非另外说明,否则“取代的”基团在所述基团的一个或多个可取代的位置具有取代基,并且当在任何给定的结构中取代了多于一个位置时,取代基在每个位置是相同或不同的。设想术语“取代的”包括用有机化合物的所有允许的取代基取代,并且包括导致形成稳定化合物的本文所述的任何取代基。本发明设想任何和所有这样的组合以获得稳定的化合物。出于本发明的目的,杂原子诸如氮可具有氢取代基和/或满足杂原子的化合价并引起稳定部分的形成的如本文所述的任何合适的取代基。本发明不旨在以任何方式受本文所述的示例性取代基限制。

[0524] 示例性的碳原子取代基包括但不限于卤素(卤基)、-CN、-NO₂、-N₃、-SO₂H、-SO₃H、-OH、-OR^{aa}、-ON(R^{bb})₂、-N(R^{bb})₂、-N(R^{bb})₃⁺X⁻、-N(OR^{cc})R^{bb}、-SH、-SR^{aa}、-SSR^{cc}、-C(=O)R^{aa}、-CO₂H、-CHO、-C(OR^{cc})₂、-CO₂R^{aa}、-OC(=O)R^{aa}、-OCO₂R^{aa}、-C(=O)N(R^{bb})₂、-OC(=O)N(R^{bb})₂、-NR^{bb}C(=O)R^{aa}、-NR^{bb}CO₂R^{aa}、-NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})₂、-C(=NR^{bb})R^{aa}、-C(=NR^{bb})OR^{aa}、-OC(=NR^{bb})R^{aa}、-OC(=NR^{bb})OR^{aa}、-C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂、-OC(=NR^{bb})N(R^{bb})₂、-NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂、-C(=O)NR^{bb}SO₂R^{aa}、-NR^{bb}SO₂R^{aa}、-SO₂N(R^{bb})₂、-SO₂R^{aa}、-SO₂OR^{aa}、-OSO₂R^{aa}、-S(=O)R^{aa}、-OS(=O)R^{aa}、-Si(R^{aa})₃、-OSi(R^{aa})₃-C(=S)N(R^{bb})₂、-C(=O)SR^{aa}、-C(=S)SR^{aa}、-SC(=S)SR^{aa}、-SC(=O)SR^{aa}、-OC(=O)SR^{aa}、-SC(=O)OR^{aa}、-SC(=O)R^{aa}、-P(=O)₂R^{aa}、-OP(=O)₂R^{aa}、-P(=O)(R^{aa})₂、-OP(=O)(R^{aa})₂、-OP(=O)(OR^{cc})₂、-P(=O)₂N(R^{bb})₂、-OP(=O)₂N(R^{bb})₂、-P(=O)(NR^{bb})₂、-OP(=O)(NR^{bb})₂、-NR^{bb}P(=O)(OR^{cc})₂、-NR^{bb}P(=O)(NR^{bb})₂、-P(R^{cc})₂、-P(R^{cc})₃、-OP(R^{cc})₂、-OP(R^{cc})₃、-B(R^{aa})₂、-B(OR^{cc})₂、-BR^{aa}(OR^{cc})、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀全卤代烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、杂C₁₋₁₀烷基、杂C₂₋₁₀烯基、杂C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀碳环基、3-14元杂环基、C₆₋₁₄芳基和5-14元杂芳基,其中每个烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{dd}基团取代;

[0525] 或碳原子上的两个偕氢被基团=O、=S、=NN(R^{bb})₂、=NNR^{bb}C(=O)R^{aa}、=NNR^{bb}C(=O)OR^{aa}、=NNR^{bb}S(=O)₂R^{aa}、=NR^{bb}或=NOR^{cc}置换;

[0526] R^{aa}的每种情况独立地选自C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀全卤代烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、杂C₁₋₁₀烷基、杂C₂₋₁₀烯基、杂C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀碳环基、3-14元杂环基、C₆₋₁₄芳基和5-14元杂芳基,或两个R^{aa}基团连接以形成3-14元杂环基或5-14元杂芳基环,其中每个烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{dd}基团取代;

[0527] R^{bb}的每种情况独立地选自氢、-OH、-OR^{aa}、-N(R^{cc})₂、-CN、-C(=O)R^{aa}、-C(=O)N(R^{cc})₂、-CO₂R^{aa}、-SO₂R^{aa}、-C(=NR^{cc})OR^{aa}、-C(=NR^{cc})N(R^{cc})₂、-SO₂N(R^{cc})₂、-SO₂R^{cc}、-SO₂OR^{cc}、-SOR^{aa}、-C(=S)N(R^{cc})₂、-C(=O)SR^{cc}、-C(=S)SR^{cc}、-P(=O)₂R^{aa}、-P(=O)(R^{aa})₂、-P(=O)₂N(R^{cc})₂、-P(=O)(NR^{cc})₂、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀全卤代烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、杂C₁₋₁₀烷基、杂C₂₋₁₀烯基、杂C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀碳环基、3-14元杂环基、C₆₋₁₄芳基和5-14元杂芳基,其中每个烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{dd}基团取代;

烯基、杂 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 碳环基、3-14元杂环基、 C_{6-14} 芳基和5-14元杂芳基,或两个 R^{bb} 基团连接以形成3-14元杂环基或5-14元杂芳基环,其中每个烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个 R^{dd} 基团取代;

[0528] R^{cc} 的每种情况独立地选自氢、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 全卤代烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、杂 C_{1-10} 烷基、杂 C_{2-10} 烯基、杂 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 碳环基、3-14元杂环基、 C_{6-14} 芳基和5-14元杂芳基,或两个 R^{cc} 基团连接以形成3-14元杂环基或5-14元杂芳基环,其中每个烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个 R^{dd} 基团取代;

[0529] R^{dd} 的每种情况独立地选自氢、-CN、-NO₂、-N₃、-SO₂H、-SO₃H、-OH、-OR^{ee}、-ON(R^{ff})₂、-N(R^{ff})₂、-N(R^{ff})₃X⁻、-N(OR^{ee})R^{ff}、-SH、-SR^{ee}、-SSR^{ee}、-C(=O)R^{ee}、-CO₂H、-CO₂R^{ee}、-OC(=O)R^{ee}、-OCO₂R^{ee}、-C(=O)N(R^{ff})₂、-OC(=O)N(R^{ff})₂、-NR^{ff}C(=O)R^{ee}、-NR^{ff}CO₂R^{ee}、-NR^{ff}C(=O)N(R^{ff})₂、-C(=NR^{ff})OR^{ee}、-OC(=NR^{ff})R^{ee}、-OC(=NR^{ff})OR^{ee}、-C(=NR^{ff})N(R^{ff})₂、-OC(=NR^{ff})N(R^{ff})₂、-NR^{ff}C(=NR^{ff})N(R^{ff})₂、-NR^{ff}SO₂R^{ee}、-SO₂N(R^{ff})₂、-SO₂R^{ee}、-SO₂OR^{ee}、-OSO₂R^{ee}、-S(=O)R^{ee}、-Si(R^{ee})₃、-OSi(R^{ee})₃、-C(=S)N(R^{ff})₂、-C(=O)SR^{ee}、-C(=S)SR^{ee}、-SC(=S)SR^{ee}、-P(=O)R^{ee}、-P(=O)(R^{ee})₂、-OP(=O)(R^{ee})₂、-OP(=O)(OR^{ee})₂、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 全卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、杂 C_{1-6} 烷基、杂 C_{2-6} 烯基、杂 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 碳环基、3-10元杂环基、 C_{6-10} 芳基、5-10元杂芳基,其中每个烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个 R^{gg} 基团取代,或两个偕 R^{dd} 取代基可连接以形成=O或=S;

[0530] R^{ee} 的每种情况独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 全卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、杂 C_{1-6} 烷基、杂 C_{2-6} 烯基、杂 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 碳环基、 C_{6-10} 芳基、3-10元杂环基和3-10元杂芳基,其中每个烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个 R^{gg} 基团取代;

[0531] R^{ff} 的每种情况独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 全卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、杂 C_{1-6} 烷基、杂 C_{2-6} 烯基、杂 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 碳环基、3-10元杂环基、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基,或两个 R^{ff} 基团连接以形成3-10元杂环基或5-10元杂芳基环,其中每个烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个 R^{gg} 基团取代;并且

[0532] R^{gg} 的每种情况独立地为氢、-CN、-NO₂、-N₃、-SO₂H、-SO₃H、-OH、-OC₁₋₆烷基、-ON(C₁₋₆烷基)₂、-N(C₁₋₆烷基)₂、-N(C₁₋₆烷基)₃X⁻、-NH(C₁₋₆烷基)₂X⁻、-NH₂(C₁₋₆烷基)⁺X⁻、-NH₃⁺X⁻、-N(OC₁₋₆烷基)(C₁₋₆烷基)、-N(OH)(C₁₋₆烷基)、-NH(OH)、-SH、-SC₁₋₆烷基、-SS(C₁₋₆烷基)、-C(=O)(C₁₋₆烷基)、-CO₂H、-CO₂(C₁₋₆烷基)、-OC(=O)(C₁₋₆烷基)、-OCO₂(C₁₋₆烷基)、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(C₁₋₆烷基)₂、-OC(=O)NH(C₁₋₆烷基)、-NHC(=O)(C₁₋₆烷基)、-N(C₁₋₆烷基)C(=O)(C₁₋₆烷基)、-NHCO₂(C₁₋₆烷基)、-NHC(=O)N(C₁₋₆烷基)₂、-NHC(=O)NH(C₁₋₆烷基)、-NHC(=O)NH₂、-C(=NH)O(C₁₋₆烷基)、-OC(=NH)(C₁₋₆烷基)、-OC(=NH)OC₁₋₆烷基、-C(=NH)N(C₁₋₆烷基)₂、-C(=NH)NH(C₁₋₆烷基)、-C(=NH)NH₂、-OC(=NH)N(C₁₋₆烷基)₂、-OC(NH)NH(C₁₋₆烷基)、-OC(NH)NH₂、-NHC(NH)N(C₁₋₆烷基)₂、-NHC(=NH)NH₂、-NHSO₂(C₁₋₆烷基)、-SO₂N(C₁₋₆烷基)₂、-SO₂NH(C₁₋₆烷基)、-SO₂NH₂、-SO₂C₁₋₆烷基、-SO₂OC₁₋₆烷基、-OSO₂C₁₋₆烷基、-SOC₁₋₆烷基、-Si(C₁₋₆烷基)₃、-OSi(C₁₋₆烷基)₃、-C(=S)N(C₁₋₆烷基)₂、C(=S)NH(C₁₋₆烷基)、C(=S)NH₂、-C(=O)S(C₁₋₆烷基)、-C(=S)SC₁₋₆烷基、-SC(=S)SC₁₋₆烷基、-P(=O)₂(C₁₋₆烷基)、-P(=O)(C₁₋₆烷基)₂、-OP(=O)(C₁₋₆烷基)₂、-OP(=O)(OC₁₋₆烷基)₂、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 全卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、杂

C₁₋₆烷基、杂C₂₋₆烯基、杂C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀碳环基、C₆₋₁₀芳基、3-10元杂环基、5-10元杂芳基；或两个偕R^{gg}取代基可连接以形成=O或=S；其中X⁻为抗衡离子。

[0533] 术语“卤基”或“卤素”是指氟（氟基、-F）、氯（氯基、-Cl）、溴（溴基、-Br）或碘（碘基、-I）。

[0534] 术语“羟基(hydroxyl)”或“羟基(hydroxy)”是指基团-OH。术语“取代的羟基(substituted hydroxyl)”或“取代的羟基(substituted hydroxyl)”通过扩展是指其中直接连接到母体分子的氧原子被除氢之外的基团取代的羟基，并且包括选自-OR^{aa}、-ON(R^{bb})₂、-OC(=O)SR^{aa}、-OC(=O)R^{aa}、-OCO₂R^{aa}、-OC(=O)N(R^{bb})₂、-OC(=NR^{bb})R^{aa}、-OC(=NR^{bb})OR^{aa}、-OC(=NR^{bb})N(R^{bb})₂、-OS(=O)R^{aa}、-OSO₂R^{aa}、-OSi(R^{aa})₃、-OP(R^{cc})₂、-OP(R^{cc})₃、-OP(=O)₂R^{aa}、-OP(=O)(R^{aa})₂、-OP(=O)(OR^{cc})₂、-OP(=O)₂N(R^{bb})₂和-OP(=O)(NR^{bb})₂的基团，其中R^{aa}、R^{bb}和R^{cc}如本文所定义。

[0535] 术语“氨基”是指基团-NH₂。术语“取代的氨基”通过扩展是指单取代的氨基、二取代的氨基或三取代的氨基。在某些实施方案中，“取代的氨基”为单取代的氨基或二取代的氨基。

[0536] 术语“单取代的氨基”是指其中直接连接到母体分子的氮原子被一个氢和一个除氢之外的基团取代的氨基，并且包括选自-NH(R^{bb})、-NHC(=O)R^{aa}、-NHCO₂R^{aa}、-NHC(=O)N(R^{bb})₂、-NHC(=NR^{bb})N(R^{bb})₂、-NHSO₂R^{aa}、-NHP(=O)(OR^{cc})₂和-NHP(=O)(NR^{bb})₂的基团，其中R^{aa}、R^{bb}和R^{cc}如本文所定义，并且其中基团-NH(R^{bb})的R^{bb}不为氢。

[0537] 术语“二取代的氨基”是指其中直接连接到母体分子的氮原子被两个除氢之外的基团取代的氨基，并且包括选自-N(R^{bb})₂、-NR^{bb}C(=O)R^{aa}、-NR^{bb}CO₂R^{aa}、-NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})₂、-NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂、-NR^{bb}SO₂R^{aa}、-NR^{bb}P(=O)(OR^{cc})₂和-NR^{bb}P(=O)(NR^{bb})₂的基团，其中R^{aa}、R^{bb}和R^{cc}如本文所定义，条件是直接连接到母体分子的氮原子不被氢取代。

[0538] 术语“三取代的氨基”是指其中直接连接到母体分子的氮原子被三个基团取代的氨基，并且包括选自-N(R^{bb})₃和-N(R^{bb})₃⁺X⁻的基团，其中R^{bb}和X⁻如本文所定义。

[0539] 如本文所用的术语“氨基烷基”是指通过如本文所定义的烷基附接到母体分子部分的如本文所定义的氨基。“取代的氨基烷基”包括通过烷基附接到母体分子部分的如本文所定义的单取代的氨基、二取代的氨基或三取代的氨基。所述基团的烷基部分可为取代的或未取代的。

[0540] 术语“磺酰基”是指选自-SO₂N(R^{bb})₂、-SO₂R^{aa}和-SO₂OR^{aa}的基团，其中R^{aa}和R^{bb}如本文所定义。

[0541] 术语“亚磺酰基”是指基团-S(=O)R^{aa}，其中R^{aa}如本文所定义。

[0542] 术语“酰基”是指具有以下通式的基团：-C(=O)R^{X1}、-C(=O)OR^{X1}、-C(=O)-O-C(=O)R^{X1}、-C(=O)SR^{X1}、-C(=O)N(R^{X1})₂、-C(=S)R^{X1}、-C(=S)N(R^{X1})₂和-C(=S)S(R^{X1})、-C(=NR^{X1})R^{X1}、-C(=NR^{X1})OR^{X1}、-C(=NR^{X1})SR^{X1}和-C(=NR^{X1})N(R^{X1})₂，其中R^{X1}为氢；卤素；取代或未取代的羟基；取代或未取代的硫醇；取代或未取代的氨基；取代或未取代的酰基；环状或无环的、取代或未取代的支化或非支化脂族基；环状或无环的取代或未取代的支化或非支化杂脂族基；环状或无环的、取代或未取代的支化或非支化烷基；环状或无环的、取代或未取代的支化或非支化烯基；取代或未取代的炔基；取代或未取代的芳基；取代或未取代的杂芳基、脂族氧基、杂脂族氧基、烷氧基、杂烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、脂族硫氧基

(aliphaticthioxy)、杂脂族硫氧基、烷基硫氧基、杂烷基硫氧基、芳基硫氧基、杂芳基硫氧基、单脂族氨基或二脂族氨基、单杂脂族氨基或二杂脂族氨基、单烷基氨基或二烷基氨基、单杂烷基氨基或二杂烷基氨基、单芳基氨基或二芳基氨基或单杂芳基氨基或二杂芳基氨基;或两个 R^{X1} 基团一起形成5至6元杂环。示例性的酰基包括醛(-CHO)、羧酸(-CO₂H)、酮、酰卤、酯、酰胺、亚胺、碳酸酯、氨基甲酸酯和脲。酰基取代基包括但不限于本文所述的导致形成稳定部分的任何取代基(例如,脂族基、烷基、烯基、炔基、杂脂族基、杂环基、芳基、杂芳基、酰基、氧代基、亚氨基、硫代基、氰基、异氰基、氨基、叠氮基、硝基、羟基、硫醇基、卤基、脂族氨基、杂脂族氨基、烷基氨基、杂烷基氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、烷基芳基、芳基烷基、脂族氧基、杂脂族氧基、烷氧基、杂烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、脂族硫氧基、杂脂族硫氧基、烷基硫氧基、杂烷基硫氧基、芳基硫氧基、杂芳基硫氧基、酰氧基等,其各自可为或可不为进一步取代的)。

[0543] 术语“甲硅烷基”是指基团-Si(R^{aa})₃,其中 R^{aa} 如本文所定义。

[0544] 术语“氧代基”是指基团=O,并且术语“硫代基(thiooxo)”是指基团=S。

[0545] 氮原子在化合价允许时可为取代或未取代的,并且包括伯、仲、叔和季氮原子。示例性氮原子取代基包括但不限于氢、-OH、-OR^{aa}、-N(R^{cc})₂、-CN、-C(=O) R^{aa} 、-C(=O)N(R^{cc})₂、-CO₂ R^{aa} 、-SO₂ R^{aa} 、-C(=NR^{bb}) R^{aa} 、-C(=NR^{cc})OR^{aa}、-C(=NR^{cc})N(R^{cc})₂、-SO₂N(R^{cc})₂、-SO₂ R^{cc} 、-SO₂OR^{cc}、-SOR^{aa}、-C(=S)N(R^{cc})₂、-C(=O)SR^{cc}、-C(=S)SR^{cc}、-P(=O)₂ R^{aa} 、-P(=O)(R^{aa})₂、-P(=O)₂N(R^{cc})₂、-P(=O)(NR^{cc})₂、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀全卤代烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、杂C₁₋₁₀烷基、杂C₂₋₁₀烯基、杂C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀碳环基、3-14元杂环基、C₆₋₁₄芳基和5-14元杂芳基,或两个连接到N原子的 R^{cc} 基团连接以形成3-14元杂环基或5-14元杂芳基环,其中每个烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个 R^{dd} 基团取代,并且其中 R^{aa} 、 R^{bb} 、 R^{cc} 和 R^{dd} 如上所定义。

[0546] 在某些实施方案中,氮原子上存在的取代基是氮保护基(在本文中也称为“氨基保护基”)。氮保护基包括但不限于-OH、-OR^{aa}、-N(R^{cc})₂、-C(=O) R^{aa} 、-C(=O)N(R^{cc})₂、-CO₂ R^{aa} 、-SO₂ R^{aa} 、-C(=NR^{cc}) R^{aa} 、-C(=NR^{cc})OR^{aa}、-C(=NR^{cc})N(R^{cc})₂、-SO₂N(R^{cc})₂、-SO₂ R^{cc} 、-SO₂OR^{cc}、-SOR^{aa}、-C(=S)N(R^{cc})₂、-C(=O)SR^{cc}、-C(=S)SR^{cc}、C₁₋₁₀烷基(例如,芳烷基、杂芳烷基)、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、杂C₁₋₁₀烷基、杂C₂₋₁₀烯基、杂C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀碳环基、3-14元杂环基、C₆₋₁₄芳基和5-14元杂芳基,其中每个烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、碳环基、杂环基、芳烷基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个 R^{dd} 基团取代,并且其中 R^{aa} 、 R^{bb} 、 R^{cc} 和 R^{dd} 如本文所定义。氮保护基在本领域中是众所周知的,且包括在以引用的方式并入本文的Protecting Groups in Organic Synthesis,T.W.Greene和P.G.M.Wuts,第3版,John Wiley&Sons,1999中详细描述的那些。

[0547] 例如,氮保护基如酰胺基团(例如,-C(=O) R^{aa})包括但不限于甲酰胺、乙酰胺、氯乙酰胺、三氯乙酰胺、三氟乙酰胺、苯基乙酰胺、3-苯基丙酰胺、吡啶酰胺、3-吡啶基羧酰胺、N-苯甲酰基苯基丙氨酰基衍生物、苯甲酰胺、对苯基苯甲酰胺、邻硝基苯基乙酰胺、邻硝基苯氧基乙酰胺、乙酰乙酰胺、(N'-二硫代苯甲氧基乙酰氨基)乙酰胺、3-(对羟基苯基)丙酰胺、3-(邻硝基苯基)丙酰胺、2-甲基-2-(邻硝基苯氧基)丙酰胺、2-甲基-2-(邻苯基偶氮苯氧基)丙酰胺、4-氯丁酰胺、3-甲基-3-硝基丁酰胺、邻硝基肉桂酰胺、N-乙酰基甲硫氨酸衍生物、邻硝基苯甲酰胺和邻-(苯甲酰氧基甲基)苯甲酰胺。

[0548] 氮保护基如氨基甲酸酯基团(例如, $-C(=O)OR^{aa}$)包括但不限于氨基甲酸甲酯、氨基甲酸乙酯、氨基甲酸9-苄基甲酯(Fmoc)、氨基甲酸9-(2-磺基)苄基甲酯、氨基甲酸9-(2,7-二溴)苄基甲酯、氨基甲酸2,7-二叔丁基-[9-(10,10-二氧代-10,10,10,10-四氢噻吨基)]甲酯(DBD-Tmoc)、氨基甲酸4-甲氧基苯甲酰基酯(Phenoc)、氨基甲酸2,2,2-三氯乙酯(Troc)、氨基甲酸2-三甲基甲硅烷基乙酯(Teoc)、氨基甲酸2-苯基乙酯(hZ)、氨基甲酸1-(1-金刚烷基)-1-甲基乙酯(Adpoc)、氨基甲酸1,1-二甲基-2-卤代乙酯、氨基甲酸1,1-二甲基-2,2-二溴乙酯(DB-t-BOC)、氨基甲酸1,1-二甲基-2,2,2-三氯乙酯(TCBOC)、氨基甲酸1-甲基-1-(4-联苯基)乙酯(Bpoc)、氨基甲酸1-(3,5-二-叔丁基苯基)-1-甲基乙酯(t-Bumeoc)、氨基甲酸2-(2'-和4'-吡啶基)乙酯(Pyoc)、氨基甲酸2-(N,N-二环己基甲酰胺基)乙酯、氨基甲酸叔丁酯(BOC或Boc)、氨基甲酸1-金刚烷酯(Adoc)、氨基甲酸乙烯酯(Voc)、氨基甲酸烯丙酯(Alloc)、氨基甲酸1-异丙基烯丙酯(Ipaoc)、氨基甲酸肉桂酯(Coc)、氨基甲酸4-硝基肉桂酯(Noc)、氨基甲酸8-喹啉酯、氨基甲酸N-羟基哌啶酯、氨基甲酸烷基二硫代酯、氨基甲酸苄基酯(Cbz)、氨基甲酸对甲氧基苯甲酯(Moz)、氨基甲酸对硝基苯甲酯、氨基甲酸对溴苯甲酯、氨基甲酸对氯苯甲酯、氨基甲酸2,4-二氯苯甲酯、氨基甲酸4-甲基亚磺酰基苯甲酯(Msz)、氨基甲酸9-蒎基甲酯、氨基甲酸二苯基甲酯、氨基甲酸2-甲硫基乙酯、氨基甲酸2-甲基磺酰基乙酯、氨基甲酸2-(对甲苯磺酰基)乙酯、氨基甲酸[2-(1,3-二噻烷基)]甲酯(Dmoc)、氨基甲酸4-甲硫基苯酯(Mtpc)、氨基甲酸2,4-二甲基噻吩酯(Bmpc)、氨基甲酸2-磷基乙酯(Peoc)、氨基甲酸2-三苯基磷基异丙酯(Ppoc)、氨基甲酸1,1-二甲基-2-氰基乙酯、氨基甲酸间氯对酰氧基苯甲酯、氨基甲酸对-(二羟基硼基)苯甲酯、氨基甲酸5-苯并异噁唑基甲酯、氨基甲酸2-(三氟甲基)-6-色酮甲酯(Tcroc)、氨基甲酸间硝基苯酯、氨基甲酸3,5-二甲氧基苯甲酯、氨基甲酸邻硝基苯甲酯、氨基甲酸3,4-二甲氧基-6-硝基苯甲酯、氨基甲酸苯基(邻硝基苯基)甲基酯、氨基甲酸叔戊酯、硫代氨基甲酸S-苯甲酯、氨基甲酸对氰基苯甲酯、氨基甲酸环丁酯、氨基甲酸环己酯、氨基甲酸环戊酯、氨基甲酸环丙基甲酯、氨基甲酸对癸氧基苯甲酯、氨基甲酸2,2-二甲氧基酰基乙烯酯、氨基甲酸邻-(N,N-二甲氨基甲酰胺基)苯甲酯、氨基甲酸1,1-二甲基-3-(N,N-二甲氨基甲酰胺基)丙酯、氨基甲酸1,1-二甲基丙炔酯、氨基甲酸二(2-吡啶基)甲酯、氨基甲酸2-呋喃基甲酯、氨基甲酸2-碘乙酯、氨基甲酸异冰片酯、氨基甲酸异丁酯、氨基甲酸异烟酰酯、氨基甲酸p-(p'-甲氧基苯基偶氮)苯甲酯、氨基甲酸1-甲基环丁酯、氨基甲酸1-甲基环己酯、氨基甲酸1-甲基-1-环丙基甲酯、氨基甲酸1-甲基-1-(3,5-二甲氧基苯基)乙酯、氨基甲酸1-甲基-1-(对苯基偶氮苯基)乙酯、氨基甲酸1-甲基-1-苯基乙酯、氨基甲酸1-甲基-1-(4-吡啶基)乙酯、氨基甲酸苯酯、氨基甲酸对-(苯基偶氮)苯甲酯、氨基甲酸2,4,6-三-叔丁基苯酯、氨基甲酸4-(三甲基铵)苯甲酯和氨基甲酸2,4,6-三甲基苯甲酯。

[0549] 氮保护基如磺酰胺基团(例如, $-S(=O)_2R^{aa}$)包括但不限于对甲苯磺酰胺(Ts)、苯磺酰胺、2,3,6-三甲基-4-甲氧基苯甲磺酰胺(Mtr)、2,4,6-三甲氧基苯磺酰胺(Mtb)、2,6-二甲基-4-甲氧基苯磺酰胺(Pme)、2,3,5,6-四甲基-4-甲氧基苯磺酰胺(Mte)、4-甲氧基苯磺酰胺(Mbs)、2,4,6-三甲基苯磺酰胺(Mts)、2,6-二甲氧基-4-甲基苯磺酰胺(iMds)、2,2,5,7,8-五甲基色满-6-磺酰胺(Pmc)、甲磺酰胺(Ms)、 β -三甲基甲硅烷基乙磺酰胺(SES)、9-蒎磺酰胺、4-(4',8'-二甲氧基萘基甲基)苯磺酰胺(DNMBs)、苯甲基磺酰胺、三氟甲基磺酰胺和苯甲酰甲基磺酰胺。

[0550] 其他氮保护基包括但不限于吩噻嗪基-(10)-酰基衍生物、N'-对甲苯磺酰氨基酰基衍生物、N'-苯基氨基硫酰基衍生物、N-苯甲酰基苯基丙氨酰基衍生物、N-乙酰甲硫氨酸衍生物、4,5-二苯基-3-噁唑啉-2-酮、N-邻苯二甲酰亚胺、N-二硫代琥珀酰亚胺(Dts)、N-2,3-二苯基马来酰亚胺、N-2,5-二甲基吡咯、N-1,1,4,4-四甲基二甲硅烷基氮杂环戊烷加合物(STABASE)、5-取代的1,3-二甲基-1,3,5-三氮杂环己-2-酮、5-取代的1,3-二苯甲基-1,3,5-三氮杂环己-2-酮、1-取代的3,5-二硝基-4-吡啶酮、N-甲胺、N-烯丙胺、N-[2-(三甲基硅烷基)乙氧基]甲胺(SEM)、N-3-乙酰氧基丙胺、N-(1-异丙基-4-硝基-2-氧代-3-吡咯啉-3-基)胺、季铵盐、N-苯甲基胺、N-二(4-甲氧基苯基)甲胺、N-5-二苯并环庚胺、N-三苯基甲胺(Tr)、N-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲基]胺(MMTr)、N-9-苯基苄基胺(PhF)、N-2,7-二氯-9-苄基亚甲胺、N-二茂铁基甲氨基(Fcm)、N-2-吡啶甲氨基N'-氧化物、N-1,1-二甲基硫代亚甲胺、N-苯亚甲胺、N-对甲氧基苯亚甲胺、N-二苯基亚甲胺、N-[(2-吡啶基)甲磺酰基]亚甲胺、N-(N',N'-二甲氨基亚甲基)胺、N,N'-亚异丙基二胺、N-对硝基苯亚甲胺、N-亚水杨基胺、N-5-氯亚水杨基胺、N-(5-氯-2-羟基苯基)苯基亚甲胺、N-亚环己胺、N-(5,5-二甲基-3-氧代-1-环己烯基)胺、N-硼烷衍生物、N-二苯基硼酸衍生物、N-[苯基(戊酰基铬或钨)酰基]胺、N-铜螯合物、N-锌螯合物、N-硝基胺、N-亚硝胺、胺N-氧化物、二苯基膦酰胺(Dpp)、二甲基硫代膦酰胺(Mpt)、二苯基硫代膦酰胺(Ppt)、氨基磷酸二烷基酯、氨基磷酸二苯甲基酯、氨基磷酸二苯酯、苯亚磺酰胺、邻硝基苯亚磺酰胺(Nps)、2,4-二硝基苯亚磺酰胺、五氯苯亚磺酰胺、2-硝基-4-甲氧基苯亚磺酰胺、三苯基甲基亚磺酰胺和3-硝基吡啶亚磺酰胺(Npys)。

[0551] 在某些实施方案中,氧原子上存在的取代基为氧保护基(本文也称为“羟基保护基”)。氧保护基包括但不限于 $-R^{aa}$ 、 $-N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=O)SR^{aa}$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-S(=O)R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-Si(R^{aa})_3$ 、 $-P(R^{cc})_2$ 、 $-P(R^{cc})_3$ 、 $-P(=O)_2R^{aa}$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)(OR^{cc})_2$ 、 $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$ 、 $-P(=O)(NR^{bb})_2$,其中 R^{aa} 、 R^{bb} 和 R^{cc} 如本文所定义。氧保护基是本领域众所周知的并且包括在以引用的方式并入本文的Protecting Groups in Organic Synthesis, T.W.Greene和P.G.M.Wuts,第3版, John Wiley&Sons, 1999中描述的那些。

[0552] 示例性的氧保护基包括但不限于甲基、甲氧基甲基(MOM)、甲硫基甲基(MTM)、叔丁硫基甲基、(苯基二甲基甲硅烷基)甲氧基甲基(SMOM)、苯甲氧基甲基(BOM)、对甲氧基苯甲氧基甲基(PMBM)、(4-甲氧基苯氧基)甲基(p-AOM)、愈创木酚甲基(GUM)、叔丁氧基甲基、4-戊烯氧基甲基(POM)、甲硅烷氧基甲基、2-甲氧基乙氧基甲基(MEM)、2,2,2-三氯乙氧基甲基、双(2-氯乙氧基)甲基、2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基(SEMOR)、四氢吡喃基(THP)、3-溴四氢吡喃基、四氢噻喃基、1-甲氧基环己基、4-甲氧基四氢吡喃基(MTHP)、4-甲氧基四氢噻喃基、4-甲氧基四氢噻喃基S,S-二氧化物、1-[(2-氯-4-甲基)苯基]-4-甲氧基哌啶-4-基(CTMP)、1,4-二噁烷-2-基、四氢呋喃基、四氢噻喃基、2,3,3a,4,5,6,7,7a-八氢-7,8,8-三甲基-4,7-甲基苯并呋喃-2-基、1-乙氧基乙基、1-(2-氯乙氧基)乙基、1-甲基-1-甲氧基乙基、1-甲基-1-苯甲氧基乙基、1-甲基-1-苯甲氧基-2-氟乙基、2,2,2-三氯乙基、2-三甲基甲硅烷基乙基、2-(苯基硒基)乙基、叔丁基、烯丙基、对氯苯基、对甲氧基苯基、2,4-二硝基苯基、苯甲基(Bn)、对甲氧基苯甲基、3,4-二甲氧基苯甲基、邻硝基苯甲基、对硝基苯甲基、对卤代苯甲基、2,6-二氯苯甲基、对氰基苯甲基、对苯基苯甲基、2-吡啶甲基、4-吡啶甲基、3-

甲基-2-吡啶甲基N-氧离子基、二苯基甲基、p,p'-二硝基二苯甲基、5-二苯并环庚基、三苯基甲基、 α -萘基二苯基甲基、对甲氧基苯基二苯基甲基、二(对甲氧基苯基)苯基甲基、三(对甲氧基苯基)甲基、4-(4'-溴苯甲酰甲基氧基苯基)二苯基甲基、4,4',4''-三(4,5-二氯邻苯二甲酰亚胺基苯基)甲基、4,4',4''-三(乙酰丙酰氧基苯基)甲基、4,4',4''-三(苯甲酰氧基苯基)甲基、3-(咪唑-1-基)双(4',4''-二甲氧基苯基)甲基、1,1-双(4-甲氧基苯基)-1'-苧基甲基、9-蒎基、9-(9-苯基)咕吨基、9-(9-苯基-10-氧代)蒎基、1,3-苯并二噻茂烷-2-基、苯并异噻唑基S,S-二氧离子基、三甲基甲硅烷基(TMS)、三乙基甲硅烷基(TES)、三异丙基甲硅烷基(TIPS)、二甲基异丙基甲硅烷基(IPDMS)、二乙基异丙基甲硅烷基(DEIPS)、二甲基叔己基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基(TBDMS)、叔丁基二苯基甲硅烷基(TBDPS)、三苯基甲硅烷基、三对二甲苯基甲硅烷基、三苯基甲硅烷基、二苯基甲基甲硅烷基(DPMS)、叔丁基甲氧基苯基甲硅烷基(TBMPs)、甲酸酯、苯甲酰基甲酸酯、乙酸酯、氯乙酸酯、二氯乙酸酯、三氯乙酸酯、三氟乙酸酯、甲氧基乙酸酯、三苯基甲氧基乙酸酯、苯氧基乙酸酯、对氯苯氧基乙酸酯、3-苯基丙酸酯、4-氧代戊酸酯(乙酰丙酸酯)、4,4-(亚乙基二硫代)戊酸酯(乙酰丙酰基二硫代缩醛)、新戊酸酯、金刚烷酸酯、巴豆酸酯、4-甲氧基巴豆酸酯、苯甲酸酯、苯甲酸对苯酯、2,4,6-三甲基苯甲酸酯(甲磺酸酯)、碳酸甲酯、碳酸9-苄基甲基酯(Fmoc)、碳酸乙酯、碳酸2,2,2-三氯乙酯(Troc)、碳酸2-(三甲基甲硅烷基)乙基酯(TMSEC)、碳酸2-(苯基磺酰基)乙基酯(Psec)、碳酸2-(三苯基膦)乙基酯(Peoc)、碳酸异丁酯、碳酸乙烯酯、碳酸烯丙酯、碳酸叔丁酯(BOC或Boc)、碳酸对硝基苯基酯、碳酸苯甲酯、碳酸对甲氧基苯甲酯、碳酸3,4-二甲氧基苯甲酯、碳酸邻硝基苯甲酯、碳酸对硝基苯甲酯、硫代碳酸S-苯甲酯、碳酸4-乙氧基-1-萘酯、二硫代碳酸甲酯、2-碘苯甲酸酯、4-叠氮基丁酸酯、戊酸4-硝基-4-甲酯、苯甲酸邻(二溴甲基)酯、2-甲酰基苯磺酸酯、2-(甲硫基甲氧基)乙基、4-(甲硫基甲氧基)丁酸酯、2-(甲硫基甲氧基甲基)苯甲酸酯、2,6-二氯-4-甲基苯氧基乙酸酯、2,6-二氯-4-(1,1,3,3-四甲基丁基)苯氧基乙酸酯、2,4-双(1,1-二甲基丙基)苯氧基乙酸酯、氯二苯基乙酸酯、异丁酸酯、单琥珀酸酯、(E)-2-甲基-2-丁烯酸酯、邻(甲氧基酰基)苯甲酸酯、 α -萘甲酸酯、硝酸酯、烷基N,N,N',N'-四甲基磷二酰胺、N-苯基邻-(甲氧基酰基)苯甲酸烷基酯、硼酸酯、二甲基硫代膦酰基、2,4-二硝基苯基次磺酸烷基酯、硫酸酯、甲磺酸酯(甲磺酸酯)、磺酸苯甲酯和甲苯磺酸酯(Ts)。

[0553] 在某些实施方案中,硫原子上存在的取代基为硫保护基(也称为“硫醇保护基”)。硫保护基包括但不限于 $-R^{aa}$ 、 $-N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=O)SR^{aa}$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-S(=O)R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-Si(R^{aa})_3$ 、 $-P(R^{cc})_2$ 、 $-P(R^{cc})_3$ 、 $-P(=O)_2R^{aa}$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)(OR^{cc})_2$ 、 $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$ 和 $-P(=O)(NR^{bb})_2$,其中 R^{aa} 、 R^{bb} 和 R^{cc} 如本文所定义。硫保护基是本领域众所周知的并且包括在以引用的方式并入本文的Protecting Groups in Organic Synthesis,T.W.Greene和P.G.M.Wuts,第3版,John Wiley&Sons,1999中描述的那些。

[0554] 如本文所用,“离去基团”(LG)为本领域理解的术语,其是指在异裂键裂解中以一对电子离去的分子片段,其中分子片段为阴离子或中性分子。如本文所用,离去基团可为能够被亲核试剂置换的原子或基团。参见,例如Smith,March Advanced Organic Chemistry,第6版(501-502)。示例性离去基团包括但不限于卤基(例如,氯、溴、碘)、 $-OR^{aa}$ (当O原子与羰基连接时,其中 R^{aa} 如本文中所定义)、 $-O(C=O)R^{LG}$ 或 $-O(SO)_2R^{LG}$ (例如,甲苯磺酰基、甲磺酰

基、苯磺酰基),其中 R^{LG} 为任选取代的烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基。在某些实施方案中,离去基团为卤素。在某些实施方案中,离去基团为I。

[0555] 如本文所用,短语“至少一种情况”的使用是指1、2、3、4种或更多种情况,但也涵盖一定范围,例如,1至4种、1至3种、1至2种、2至4种、2至3种或3至4种情况,包括端值。

[0556] “非氢基团”是指对于不为氢的特定变量所定义的任何基团。

[0557] 术语“碳水化合物”或“糖”是指多元醇的醛或酮衍生物。碳水化合物包括具有相对小分子的化合物(例如,糖)以及大分子或聚物质(例如,淀粉、糖原和纤维素多糖)。术语“糖”是指单糖、二糖或多糖。单糖是最简单的碳水化合物,因为它们不能水解成较小的碳水化合物。大多数单糖可由通式 $C_yH_{2y}O_y$ (例如, $C_6H_{12}O_6$ (己糖,诸如葡萄糖))表示,其中y为等于或大于3的整数。未由上述通式表示的某些多元醇也可被认为是单糖。例如,脱氧核糖具有式 $C_5H_{10}O_4$ 且为单糖。单糖通常由五或六个碳原子组成,并且分别称为戊糖和己糖。如果单糖含有醛,则其被称为醛糖;并且如果其含有酮,则称为酮糖。以醛糖或酮糖形式的单糖也可由三个、四个或七个碳原子组成,并且分别称为丙糖、丁糖和庚糖。甘油醛和二羟基丙酮分别被认为是丙醛糖和丙酮糖。丁醛糖的实例包括赤藓糖和苏糖;并且丁酮糖包括赤藓酮糖。戊醛糖包括核糖、阿拉伯糖、木糖和来苏糖;并且戊酮糖包括核酮糖、阿拉伯酮糖、木酮糖(xylulose)和木酮糖(lyxulose)。己醛糖的实例包括葡萄糖(例如右旋糖)、甘露糖、半乳糖、阿洛糖、阿卓糖、塔罗糖、古洛糖和艾杜糖;并且己酮糖包括果糖、阿洛酮糖、山梨糖和塔格糖。庚酮糖包括景天庚酮糖。带有羟基(-OH)的单糖的每个碳原子,除了第一个碳和最后一个碳外,为不对称的,使得碳原子成为具有两种可能构型(R或S)的立构中心。由于这种不对称性,任何给定的单糖式可存在许多异构体。例如己醛糖D-葡萄糖具有式 $C_6H_{12}O_6$,其中六个碳原子中除两个外全都为立体异构的,使得D-葡萄糖成为16种(即, 2^4)种可能的立体异构体中的一种。D或L的分配根据离羰基最远的不对称碳的取向进行:在标准费舍尔投影(Fischer projection)中,如果羟基在右侧,则分子为D糖,否则其为L糖。直链单糖的醛或酮基团将与不同碳原子上的羟基可逆地反应以形成半缩醛或半缩酮,形成在两个碳原子之间具有氧桥的杂环。具有五个和六个原子的环分别被称为呋喃糖和吡喃糖形式,并且与直链形式平衡地存在。在从直链形式向环形式的转化期间,称为异头碳的含有羰基氧的碳原子成为具有两种可能构型的立体源中心:氧原子可位于环平面的上方或下方。所得可能的一对立体异构体被称为异头物。在 α 异头物中,异头碳上的-OH取代基位于环的-CH₂OH侧支的相反侧(反式)。替代形式,其中-CH₂OH取代基和异头羟基在环平面的同一侧(顺式),被称为 β 异头物。包括两个或更多个连接的单糖单元的碳水化合物分别被称为二糖或多糖(例如三糖)。两个或更多个单糖单元通过经由脱水反应形成的被称为糖苷键联的共价键来结合在一起,导致一个单糖的氢原子和另一个单糖的羟基的失去。示例性二糖包括蔗糖、乳果糖、乳糖、麦芽糖、异麦芽糖、海藻糖、纤维二糖、木二糖、昆布二糖、龙胆二糖、甘露二糖、蜜二糖、黑曲霉糖或芸香糖。示例性三糖包括但不限于异麦芽三糖、黑曲霉三糖、麦芽三糖、松三糖、麦芽三糖、棉子糖和蔗果三糖。术语碳水化合物还包括本文所述的碳水化合物的其他天然或合成立体异构体。

[0558] 这些和其他示例性取代基在具体实施方式、实施例和权利要求中更详细地描述。本发明不旨在以任何方式受以上示例性的取代基列表的限制。

[0559] 其他定义

[0560] 如本文所用,术语“盐”是指任何和所有的盐,并且涵盖药学上可接受的盐。

[0561] 术语“药学上可接受的盐”是指在合理的医学判断范围内适合用于与人和低等动物的组织接触而没有过度毒性、刺激性、过敏反应等且与合理的利益/风险比相称的那些盐。药学上可接受的盐是本领域众所周知的。例如,Berge等人在以引用的形式并入本文的J.Pharmaceutical Sciences,1977,66,1-19中详细描述了药学上可接受的盐。本发明化合物的药学上可接受的盐包括衍生自合适的无机和有机酸和碱的那些。药学上可接受的无毒酸加成盐的实例为与无机酸或有机酸形成的氨基的盐或者通过使用本领域已知的其他方法如离子交换形成的氨基的盐,所述无机酸例如为盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和高氯酸,所述有机酸例如为乙酸、草酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸或丙二酸。其他药学上可接受的盐包括己二酸盐、藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚酸盐、甘油磷酸盐、葡萄糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢碘酸盐、2-羟基-乙磺酸盐、乳糖酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐、十一酸盐、戊酸盐等。自适当的碱衍生的盐包括碱金属盐、碱土金属盐、铵盐和 $N^+(C_{1-4}\text{烷基})_4^-$ 盐。代表性的碱金属或碱土金属盐包括钠、锂、钾、钙、镁等。另外的药学上可接受的盐包括(当适当时)使用诸如卤离子、氢氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、低级烷基磺酸根和芳基磺酸根的抗衡离子形成的无毒的铵、季铵和胺阳离子。

[0562] 术语“溶剂合物”是指通常通过溶剂分解反应与溶剂缔合的化合物或其盐的形式。这种物理缔合可包括氢键合。常规溶剂包括水、甲醇、乙醇、乙酸、DMSO、THF、乙醚等。本文所述的化合物可例如以结晶形式制备,并且可为溶剂化的。合适的溶剂合物包括药学上可接受的溶剂合物,并且还包括化学计量的溶剂合物和非化学计量的溶剂合物两者。在某些情况下,例如当一种或多种溶剂分子被并入结晶固体的晶格中时,溶剂合物将能够分离。“溶剂合物”涵盖溶液相和可分离的溶剂合物两者。代表性的溶剂合物包括水合物、乙醇合物和甲醇合物。

[0563] 术语“水合物”是指与水缔合的化合物。通常,化合物的水合物中所含的水分子的数目与水合物中的化合物分子的数目成一定的比率。因此,化合物的水合物可例如由通式 $R \cdot x H_2O$ 表示,其中R为所述化合物,并且x为大于0的数。给定化合物可形成多于一种类型的水合物,包括例如,一水合物(x为1)、低水合物(x为大于0且小于1的数,例如,半水合物($R \cdot 0.5H_2O$))和多水合物(x为大于1的数,例如,二水合物($R \cdot 2H_2O$)和六水合物($R \cdot 6H_2O$))。

[0564] 术语“互变异构体”或“互变异构的”是指由氢原子的至少一种形式迁移和化合价的至少一种变化(例如,单键到双键,三键到单键,或反之亦然)产生的两种或更多种可相互转化的化合物。互变异构体的精确比率取决于若干因素,包括温度、溶剂和pH。互变异构(即,提供互变异构对的反应)可通过酸或碱催化。示例性互变异构包括酮-到-烯醇、酰胺-到-酰亚胺、内酰胺-到-内酰亚胺、烯胺-到-亚胺和烯胺-到-(不同烯胺)互变异构。

[0565] 还应该理解具有相同分子式但其原子键合的性质或顺序或其原子空间排列不同

的化合物被称为“异构体”。原子空间排列不同的异构体称为“立体异构体”。

[0566] 彼此不为镜像的立体异构体称为“非对映异构体”，且彼此为不可叠加镜像的立体异构体被称为“对映异构体”。当化合物具有不对称中心时，例如，其与四个不同的基团键合时，可能存在一对对映异构体。对映异构体可通过其不对称中心的绝对构型表征并且由Cahn和Prelog的R定序规则和S定序规则描述，或通过分子绕偏振光平面旋转的方式描述且指定为右旋或左旋（即，分别为(+) 异构体或(-) 异构体）。手性化合物可以单独对映异构体或其混合物的形式存在。含有相等比例的对映异构体的混合物被称为“外消旋混合物”。

[0567] 术语“多晶型物”是指化合物（或其盐、水合物或溶剂合物）的晶型。所有多晶型物具有相同的元素组成。不同的晶型通常具有不同的X射线衍射图、红外光谱、熔点、密度、硬度、晶体形状、光学和电学性质、稳定性和溶解度。重结晶溶剂、结晶速率、储存温度和其他因素可导致一种晶体形式占优势。化合物的各种多晶型物可通过在不同条件下结晶来制备。

[0568] 术语“前药”是指具有可裂解基团并通过溶剂分解或在生理条件下变成本文所述的化合物的化合物，本文所述的化合物在体内具有药学活性。这样的实例包括但不限于胆碱酯衍生物等、N-烷基吗啉酯等。本文所述的化合物的其他衍生物以其酸和酸衍生物两者形式均具有活性，但以酸敏感形式通常提供溶解性、组织相容性或在哺乳动物生物体中延迟释放的优点（参见，Bundgard, H., Design of Prodrugs, 第7-9页, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985）。前药包括本领域的从业者众所周知的酸衍生物，例如通过母体酸与合适的醇反应制备的酯、或通过母体酸化合物与取代或未取代的胺反应制备的酰胺、或酸酐、或混合酸酐。衍生自悬吊于本文所述的化合物上的酸性基团的简单的脂族或芳族酯、酰胺和酸酐为特定的前药。在一些情况下，期望制备双酯型前药，诸如（酰氧基）烷基酯或（（烷基羰基）氧基）烷基酯。本文所述的化合物的C₁₋₈烷基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基、芳基、C₇₋₁₂取代的芳基和C₇-C₁₂芳基烷基酯可以是优选的。

[0569] 术语“组合物”和“制剂”可互换使用。

[0570] 设想施用的“受试者”是指人（即，任何年龄组的男性或女性，例如，儿科受试者（例如，婴儿、儿童或青少年）或成年受试者（例如，年轻人、中年人或老年人））或非人动物。在某些实施方案中，非人动物为哺乳动物（例如，灵长类（例如，食蟹猴或恒河猴）、商业相关的哺乳动物（例如，牛、猪、马、绵羊、山羊、猫或犬）或鸟（例如，商业相关的鸟，诸如鸡、鸭、鹅或火鸡））。在某些实施方案中，非人动物为鱼、爬行动物或两栖动物。非人动物可为处于任何发育阶段的雄性或雌性。非人动物可为转基因动物或遗传工程动物。“疾病”、“病症”和“病况”在本文中可互换使用。

[0571] 术语“施用(administer)”、“施用(administering)”或“施用(administration)”是指将本文所述的化合物或其组合物植入、吸收、摄取、注射、吸入或以其他方式引入受试者体内或体表。

[0572] 如本文所用，并且除非另外规定，否则术语“治疗(treat)”、“治疗(treating)”和“治疗(treatment)”设想当受试者患有指定的感染性疾病或炎性病况时发生的作用，其降低感染性疾病或炎性病况的严重程度，或延缓或减缓感染性疾病或炎性病况的进展（“治疗性治疗”），并且还设想在受试者开始患有指定的感染性疾病或炎性病况之前发生的作用（“预防性治疗”）。

[0573] 一般来说,化合物的“有效量”是指足以引发所需生物学反应的量。如本领域普通技术人员所理解,本发明化合物的有效量可根据诸如所需的生物学终点、化合物的药代动力学、所治疗的疾病、施用模式以及受试者的年龄、健康和状况的因素而变化。有效量涵盖治疗性治疗和预防性治疗。

[0574] 如本文所用且除非另外规定,否则化合物的“治疗有效量”为足以在治疗感染性疾病或炎性病况方面提供治疗益处,或延迟或最小化与感染性疾病或炎性病况相关的一种或多种症状的量。化合物的治疗有效量意指单独或与其他疗法组合在治疗感染性疾病或炎性病况方面提供治疗益处的治疗剂的量。术语“治疗有效量”可涵盖改善总体治疗、减少或避免感染性疾病或炎性病况的症状或原因或增强另一种治疗剂的治疗功效的量。

[0575] 如本文所用,并且除非另外规定,否则化合物的“预防有效量”为足以预防感染性疾病或炎性病况或与感染性疾病或炎性病况相关的一种或多种症状或预防其复发的量。化合物的预防有效量意指单独或与其他剂组合在预防感染性疾病或炎性病况方面提供预防益处的治疗剂的量。术语“预防有效量”可涵盖改善总体预防或增强另一种预防剂的预防功效的量。

[0576] 术语“炎性疾病”是指由炎症造成、引起的或导致炎症的疾病。术语“炎性疾病”也可指失调的炎性反应,其造成巨噬细胞、粒细胞和/或T淋巴细胞的过度反应,导致异常的组织损伤和/或细胞死亡。炎性疾病可为急性或慢性炎性病况,并且可由感染或非感染性原因引起。炎性疾病包括但不限于动脉粥样硬化、动脉硬化、自身免疫性病症、多发性硬化、系统性红斑狼疮、风湿性多肌痛(PMR)、痛风性关节炎、退行性关节炎、肌腱炎、滑囊炎、银屑病、囊性纤维化、关节骨炎、类风湿性关节炎、炎性关节炎、舍格伦综合征、巨细胞性动脉炎、进行性系统性硬化(硬皮病)、强直性脊柱炎、多肌炎、皮肌炎、天疱疮、类天疱疮、糖尿病(例如,I型)、重症肌无力、桥本氏甲状腺炎、格雷夫斯氏病(Graves'disease)、古德帕斯丘氏病(Goodpasture's disease)、混合结缔组织病、硬化性胆管炎、炎性肠病、克罗恩氏病、溃疡性结肠炎、恶性贫血、炎性皮肤病、常见间质性肺炎(UIP)、石棉沉着病、硅肺病、支气管扩张症、铍中毒、滑石肺、尘肺病、结节病、脱屑性间质性肺炎、淋巴间质性肺炎、巨细胞间质性肺炎、细胞间质性肺炎、外源性过敏性肺泡炎、韦格纳肉芽肿病和相关形式的脉管炎(颞动脉炎和结节性多动脉炎)、炎症性皮肤病、肝炎、延迟型超敏反应(例如,野葛皮炎)、肺炎、呼吸道炎症、成人呼吸窘迫综合征(ARDS)、脑炎、立即超敏反应、哮喘、花粉热、过敏、急性过敏反应、风湿热、肾小球肾炎、肾盂肾炎、蜂窝组织炎、膀胱炎、慢性胆囊炎、局部缺血(缺血性损伤)、再狭窄损伤、同种异体排斥反应、宿主对抗移植物排斥反应、阑尾炎、动脉炎、睑缘炎、细支气管炎、支气管炎、宫颈炎、胆管炎、绒毛膜羊膜炎、结膜炎、泪腺炎、皮肌炎、心内膜炎、子宫内膜炎、肠炎、小肠结肠炎、上髌炎、附睾炎、筋膜炎、纤维组织炎、胃炎、肠胃炎、牙龈炎、回肠炎、虹膜炎、喉炎、脊髓炎、心肌炎、肾炎、脐炎、卵巢炎、睾丸炎、骨炎、中耳炎、胰腺炎、腮腺炎、心包炎、咽炎、胸膜炎、静脉炎、前列腺炎、直肠炎、前列腺炎、鼻炎、输卵管炎、鼻窦炎、口腔炎、滑膜炎、睾丸炎、扁桃体炎、尿道炎、膀胱炎、葡萄膜炎、阴道炎、血管炎、外阴炎、外阴阴道炎、脉管炎、慢性支气管炎、骨髓炎、视神经炎、颞动脉炎、横贯性脊髓炎、坏死性筋膜炎和坏死性小肠结肠炎。眼部炎性疾病包括但不限于手术后炎症。

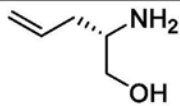
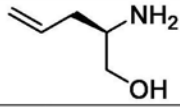
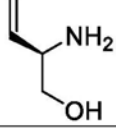
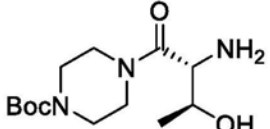
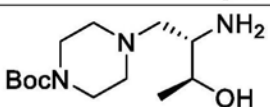
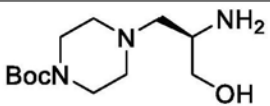
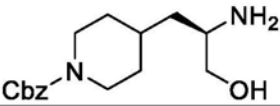
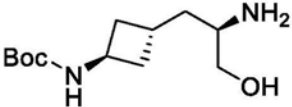
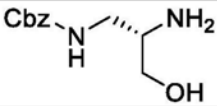
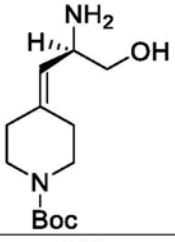
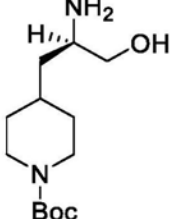
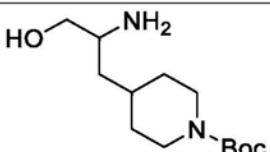
[0577] 实施例

[0578] 为了更充分地理解本文所述的发明,列出以下实施例。提供本申请中描述的合成

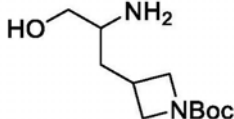
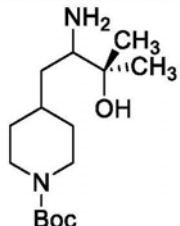
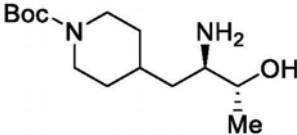
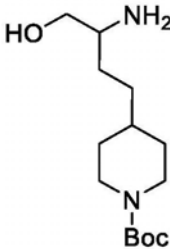
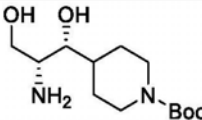
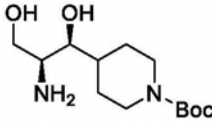
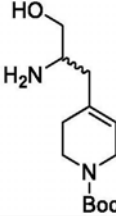
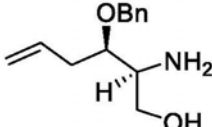
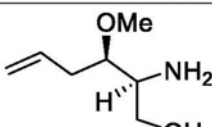
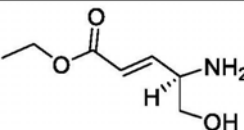
和生物实施例以说明本文提供的化合物、药物组合物和方法,并且不以任何方式解释为限制其范围。

[0579] 表1列出了用于制备示例性化合物的中间体。

[0580] 表1.

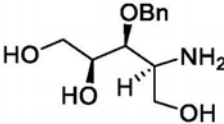
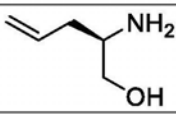
氨基醇编号	结构	来源
I1		商业
I2		商业
I3		商业
I4		中间体方案 1 的方法
I5		中间体方案 1 的方法
I6		中间体方案 1 的方法
I7		中间体方案 2 的方法
I8		中间体方案 3 的方法
I9		商业
I10		中间体方案 4 的方法
I11		中间体方案 4 的方法
I12		中间体方案 5 的方法

[0581]

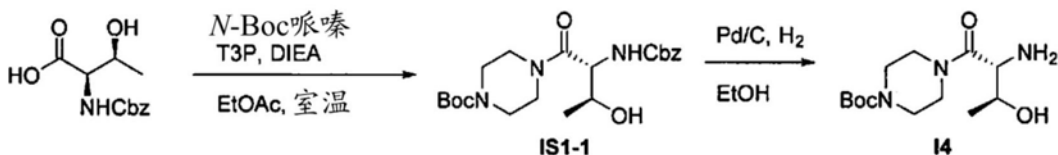
氨基醇编号	结构	来源
I13		中间体方案 5 的方法
I14		中间体方案 6 的方法
I15		中间体方案 7 的方法
I16		中间体方案 8 的方法
I17		中间体方案 9 的方法
I18		中间体方案 10 的方法
I19		中间体方案 11 的方法
I20		中间体方案 12 的方法
I21		中间体方案 13 的方法
I22		中间体方案 14 的方法

[0582]

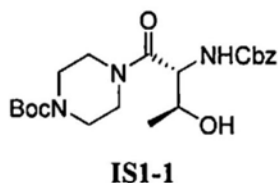
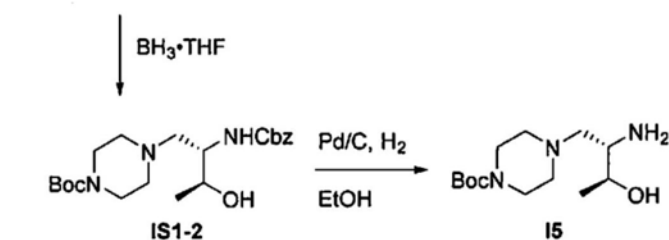
[0583]

氨基醇编号	结构	来源
I23		中间体方案 15 的方法
I24		中间体方案 16 的方法

[0584] 中间体方案1。



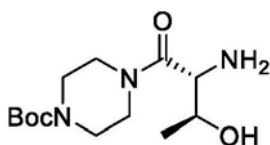
[0585]



[0586] 4-(((苯甲氧基)羰基)-D-苏氨酰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (IS1-1)

[0587] 向 (2R,3S)-2-[[[(苯甲氧基)羰基]氨基]-3-羟基丁酸 (3g, 11.8mmol) 在 EtOAc (50mL) 中的溶液中添加 DIEA (1.8mL, 10.3mmol) 和叔丁基哌嗪 (2g, 10.7mmol)。通过移液管在搅拌下在 2 分钟 (min) 内添加 1-丙烷膦酸酐 (**T3P®**) (8.63g 的在二氯甲烷中的 50% w/w 溶液) 且将反应混合物搅拌 6.5 小时 (h)。将反应混合物用 EtOAc (40mL) 稀释, 且依次用 1M HCl 水溶液 (aq.) (120mL)、水 (50mL)、饱和 NaHCO₃ (80mL) 洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩且用二氯甲烷/MBTE 再浓缩, 得到灰白色泡沫。粗产物通过硅胶色谱法 (用 EtOAc/二氯甲烷 (0-70% 梯度) 洗脱) 来纯化, 产生白色固体 (1.70g)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.38-7.25 (m, 5H), 6.03 (d, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.49 (d, 1H), 4.15-3.99 (m, 2H), 3.77-3.58 (m, 2H), 3.45 (tt, 4H), 3.36-3.21 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.15 (d, 3H)。

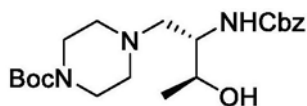
[0588]



[0589] 4-(D-苏氨酰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (I4)。

[0590] 将 IS1-1 (766mg, 1.03mmol) 溶解在无水 EtOH (12mL) 中, 且将反应混合物抽空且用

氮气回填(3次)。添加5% Pd/C (109mg, 0.05mmol), 且将反应混合物抽空且用氮气回填(3次)。然后将反应混合物抽空且用氢气回填(3次), 且在室温(rt)、氢气氛(气球)下搅拌1.5小时。将反应混合物抽空且用氮气回填(5次)。将硅藻土(**Celite®**)添加到反应混合物中, 搅拌5分钟且通过MeOH润湿的**Celite®**垫过滤, 用MeOH冲洗且浓缩。将粗物质溶解在二氯甲烷中, 且通过注射针式过滤器以递送粗产物。MS (ESI+) m/z : 288.03 $[M+H]^+$, 1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 3.86 (td, 1H), 3.79 (s, 10H), 1.47 (s, 9H), 1.18 (d, 3H)。

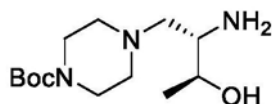


[0591]

IS1-2

[0592] 4-((2S,3S)-2-(((苯甲氧基)羰基)氨基)-3-羟基丁基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (IS1-2)。

[0593] 在配有回流冷凝器的烘干的3颈烧瓶中, 将IS1-1 (1.25g, 2.96mmol) 溶解在无水THF (29mL, 0.1M) 中且在氮气下冷却至0℃。在11.5分钟内逐滴添加1M硼烷·THF复合物 (8.8mL, 8.8mmol), 保持温度低于3.5℃。观察到轻微的气体逸出。将反应混合物搅拌6分钟, 除去冰浴, 然后将反应混合物温热至16.5℃, 然后加热至65℃持续2小时。将反应混合物在冰浴中冷却, 且通过添加MeOH (7mL) 缓慢淬灭。将反应混合物用额外的MeOH稀释且浓缩(3次)。将残余物溶解在MeOH (50mL) 中, 加热至温和回流持续约1小时且浓缩。粗产物通过硅胶色谱法(用在二氯甲烷中的20% MeOH+0.5% NH_4OH/CH_2Cl_2 (0-60%梯度) 洗脱) 来纯化, 产生白色泡沫 (766mg)。MS (ESI+) m/z : 408.13 $[M+H]^+$, 1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.44-7.29 (m, 5H), 5.24 (d, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.05 (qd, 1H), 3.65 (d, 1H), 3.48-3.31 (m, 4H), 2.71 (dd, 1H), 2.56-2.46 (m, 3H), 2.42 (dt, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.18 (d, 3H)。



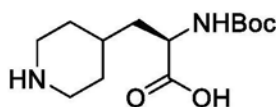
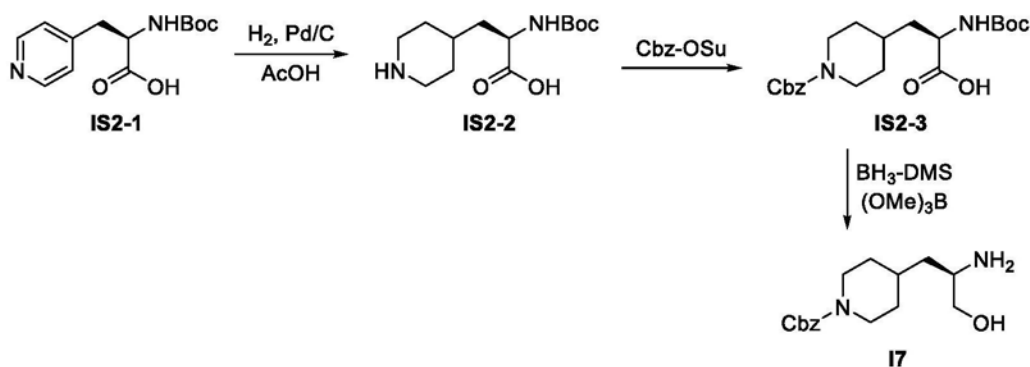
[0594]

I5

[0595] 4-((2S,3S)-2-氨基-3-羟基丁基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (I5)。

[0596] 将IS1-2 (766mg, 1.87mmol) 溶解在无水EtOH (20mL) 中, 且将反应混合物抽空且用氮气回填(3次)。添加5% Pd/C (200mg, 0.94), 且将反应混合物抽真空且用氮气回填(3次)。将反应混合物抽空且用氢气回填(3次), 且在室温、氢气氛(气球)下搅拌1.5小时且加热至45℃持续1小时。将反应混合物冷却至室温, 抽空且用氮气回填(5次)。将**Celite®**添加到反应混合物中, 搅拌5分钟且通过MeOH润湿的**Celite®**垫过滤, 用MeOH冲洗且浓缩, 产生呈灰白色固体的粗产物。MS (ESI+) m/z : 274.08 $[M+H]^+$, 1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.41-7.33 (m, 0H), 3.56 (qd, 1H), 3.50-3.34 (m, 4H), 2.93-2.78 (m, 1H), 2.48 (d, 3H), 2.43-2.28 (m, 3H), 1.45 (s, 10H), 1.17 (d, 3H)。

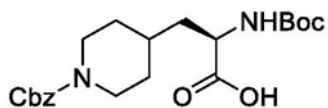
[0597] 中间体方案2。



IS2-2

[0599] (R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(哌啶-4-基)丙酸 (IS2-2)。

[0600] 将烘干的烧瓶抽空且用氮气回填 (2次), 之后冷却至室温。将10%Pd/C (50%湿, 7.96g, 3.74mmol) 添加到烧瓶中, 将烧瓶抽空且用氮气回填 (2次)。将冰乙酸 (32mL) 添加到反应中, 将反应物抽空且用氮气回填 (2次)。添加N-Boc-D-吡啶基丙氨酸 (5g, 18.7mmol), 然后添加冰乙酸 (5mL)。将反应物抽空且用氮气回填 (2次), 然后抽空且用氢气回填 (4次)。将反应混合物加热至60℃且在氢气球下搅拌15小时。将反应混合物冷却至室温, 且抽空并用氮气反冲洗 (4次)。添加 **Celite®**, 且将反应混合物搅拌约15分钟, 然后通过 **Celite®** 垫过滤, 同时用MeOH冲洗。将反应混合物浓缩, 然后从MTBE中再浓缩, 得到透明胶状物。所述物质不经进一步纯化即使用。MS (ESI+) m/z: 273.07 [M+H]⁺。

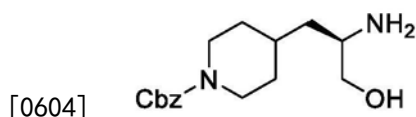


[0601]

IS2-3

[0602] (R)-3-(1-((苯甲氧基)羰基)哌啶-4-基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酸 (IS2-3)。

[0603] 将粗品IS2-2 (4.15g, 15.2mmol) 溶解在THF (30mL) 中, 向其中添加饱和NaHCO₃水溶液 (20mL)。将反应混合物冷却至0℃, 且添加N-(苯甲氧基羰基)琥珀酰亚胺 (4.16g, 16.7mmol)。将反应混合物搅拌11分钟, 除去冰浴, 且将反应混合物在室温下搅拌。完成后, 将反应混合物在冰浴中冷却, 且缓慢添加1N HCl (约50mL) 直至停止起泡且溶液pH为2-3。用MTBE (25mL × 3) 萃取反应混合物。将合并的萃取物用1N HCl (20mL × 2)、水 (40mL) 和盐水 (40mL) 洗涤, 且经MgSO₄干燥, 过滤且浓缩。将所述物质在80g硅胶 (二氯甲烷/EtOAc+1% AcOH梯度: 0-100%) 上纯化, 得到标题化合物 (2.3g, 37%, 2步)。MS (ESI+) m/z: 429.09 [M+Na]⁺. ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.42-7.28 (m, 5H), 5.14 (s, 2H), 4.95 (d, 1H), 4.44-4.32 (m, 1H), 4.30-4.07 (m, 2H), 2.89-2.66 (m, 2H), 1.91-1.51 (m, 5H), 1.46 (s, 9H), 1.27-1.06 (m, 2H)。

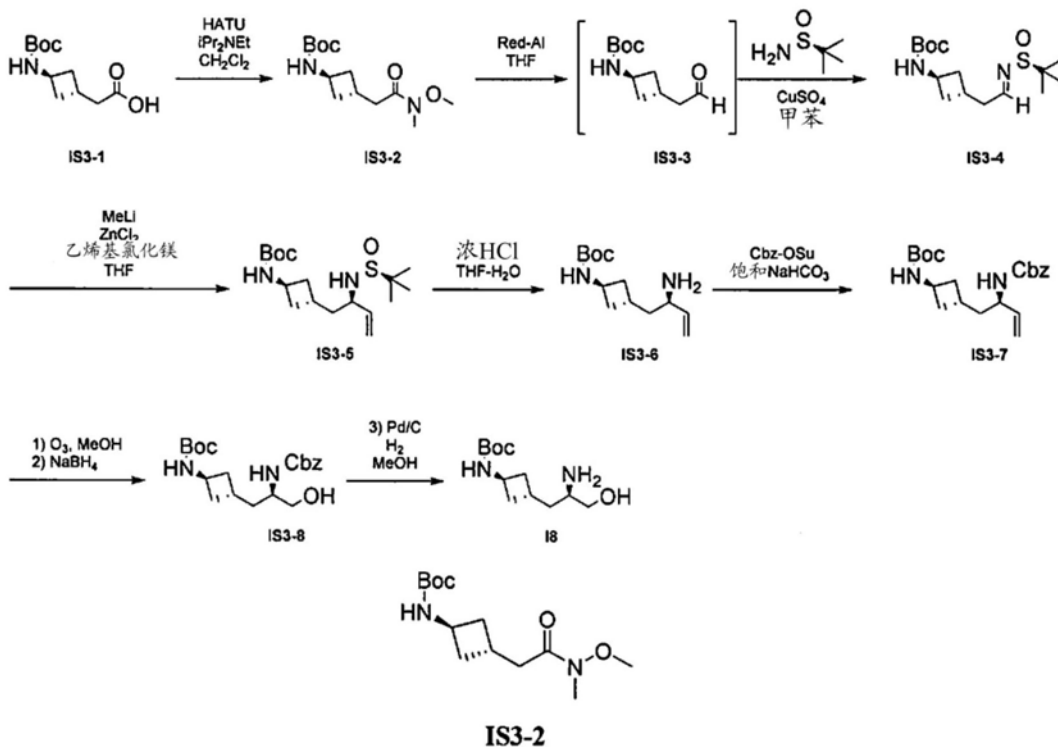


I7

[0605] (R)-4-(2-氨基-3-羟丙基)哌啶-1-甲酸苯甲酯 (I7)。

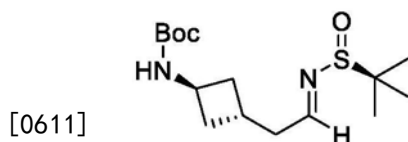
[0606] 在烘干的烧瓶中,将粗品IS2-3 (2.3g, 5.65mmol) 从无水甲苯 (10mL) 中浓缩,在N₂下溶解在无水THF (12mL) 中,且冷却至0℃。添加硼酸三甲酯 (1.37mL, 12.4mmol), 且将反应混合物搅拌约7分钟。通过注射器在约4分钟内逐滴添加硼烷二甲硫醚复合物 (0.80mL, 8.47mmol), 以使得温度不超过3℃。将反应混合物搅拌10分钟,除去冰浴,且将反应混合物在室温下搅拌5.5小时。将反应混合物冷却至0℃,且添加额外的硼酸三甲酯 (0.7mL) 和硼烷二甲硫醚 (0.4mL); 使反应混合物在1.5小时内缓慢升温至室温。将反应混合物冷却至0℃,且在15分钟内逐滴添加甲醇 (10mL), 保持温度低于10℃。除去冰浴,且将反应混合物搅拌30分钟且浓缩。将得到的澄清油状物再溶解在甲醇 (约50mL) 中,且浓缩 (2次), 然后置于高真空下约20分钟。将残余物在1N HCl (30mL) 与MTBE (25mL) 之间分配。用MTBE (25mL × 2) 萃取水层。将水层用饱和NaHCO₃水溶液碱化 (pH约8.5) 且用EtOAc (20mL × 3) 萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤且浓缩。MS (ESI+) m/z: 293.01 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.31-7.24 (m, 2H), 7.24-7.20 (m, 1H), 7.20-7.11 (m, 1H), 7.11-7.01 (m, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.18-3.96 (m, 2H), 3.47 (dd, 1H), 3.16 (ddd, 1H), 2.84 (tt, 1H), 2.78-2.57 (m, 2H), 1.67-1.41 (m, 3H), 1.27-0.88 (m, 4H)。

[0607] 中间体方案3。



[0609] ((1R,3R)-3-(2-(甲氧基(甲基)氨基)-2-氧代乙基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯 (IS3-2)。

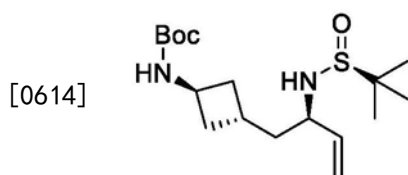
[0610] 向2-((1R,3R)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)环丁基)乙酸(1.1g,4.8mmol)在二氯甲烷(20mL)中的溶液中添加甲氧基(甲基)胺盐酸盐(0.70g,7.2mmol)、N,N-二异丙基乙胺(4.15mL,24.0mmol)和1-[双(二甲氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(HATU)(2.73g,7.2mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16小时。将反应混合物倒入1M NaOH中且剧烈搅拌10分钟。将有机层分离,且用2N HCl(2次)、水(1次)和盐水(1次)洗涤。将有机层经硫酸钠干燥且真空浓缩。粗物质通过柱色谱法(80g硅胶柱,0-50%EtOAc/Hex)纯化,得到呈白色粉末的标题化合物(1.19g,4.4mmol,92%)。MS (ESI+) m/z: [M+Na]⁺ 295.2。



IS3-4

[0612] ((1R,3R)-3-((E)-2-((R)-叔丁基亚磺酰基)亚氨基)丙基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯 (IS3-4)。

[0613] 将在THF(20mL)中的IS3-2(1.19g,4.4mmol)冷却至-40℃,且添加Red-Al(1.83mL,在甲苯中70重量%,5.7mmol)。使反应混合物升温至室温且搅拌16小时。添加乙酸乙酯和饱和酒石酸钾钠(罗谢尔盐)水溶液,且将混合物剧烈搅拌2小时。将有机层分离且用盐水洗涤(1次),经硫酸钠干燥,过滤且浓缩,得到呈澄清油状物的醛IS3-3。将IS3-3(0.96g,4.5mmol)溶解在甲苯(9mL)中,添加(S)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(0.545g,4.5mmol),然后添加硫酸铜(II)(2.15g,13.5mmol)。将反应混合物在室温下搅拌18小时,且通过Ce lite®过滤,用乙酸乙酯洗脱。将滤液浓缩,且通过硅胶柱色谱法(24g,0-70%EtOAc/Hex)纯化,得到呈白色固体的标题化合物(0.53g,1.67mmol,37%)。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ7.99(t,1H),4.71(s,1H),4.24(s,1H),2.70(dd,2H),2.65-2.51(m,1H),2.23-1.98(m,4H),1.43(d,10H),1.18(d,9H)。

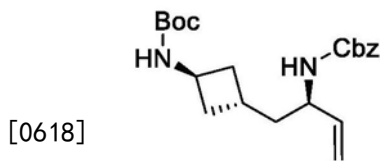


IS3-5

[0616] ((1S,3R)-3-((R)-2-((S)-叔丁基亚磺酰基)氨基)丁-3-烯-1-基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯 (IS3-5)。

[0617] 将ZnCl₂(2.63mL,在MeTHF中1.9M,5.01mmol)添加到无水THF(3.34mL)中且冷却至-78℃。缓慢添加甲基锂溶液(3.22mL,在DME中3.1M,10mmol),保持内部反应温度低于-65℃。将混合物搅拌10分钟,且缓慢添加乙烯基氯化镁溶液(3.22mL,在THF中1.6M,3.13mmol),保持内部反应温度低于-65℃。将混合物搅拌5分钟。逐滴添加IS3-4(0.53g,1.67mmol)在THF(1mL)中的溶液,且将反应混合物搅拌30分钟。缓慢添加乙酸(0.5mL),除去浴,且使反应混合物在20分钟内升温至室温。添加半饱和(饱和)NH₄Cl水溶液,然后添加

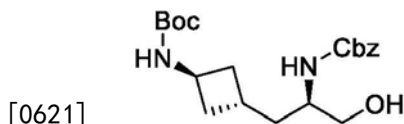
MTBE。分离各层,将水层用MTBE萃取(2次),且将合并的萃取物经 Na_2SO_4 干燥,过滤且浓缩。粗物质通过柱色谱法(12g硅胶柱,0-50%EtOAc/Hex)纯化,得到呈白色粉末的标题化合物(0.366g,1.06mmol,64%)。 ^1H NMR(400MHz,氯仿-d) δ 5.61(dddd,1H),5.22-5.08(m,2H),4.73(s,1H),4.10(s,1H),3.76-3.67(m,1H),3.06(d,1H),2.41-2.26(m,1H),2.13-1.92(m,4H),1.74(td,2H),1.42(s,9H),1.19(d,9H)。



IS3-7

[0619] ((R)-1-((1R,3S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)环丁基)丁-3-烯-2-基)氨基甲酸苯甲酯(IS3-7)。

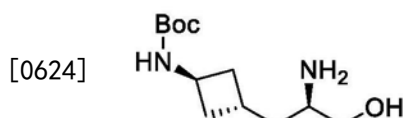
[0620] 将浓HCl(0.1mL,1.27mmol)添加到IS3-5(0.366g,1.06mmol)在THF/水(5:2,2.8mL)中的溶液中,且将反应混合物在室温下搅拌18小时。添加饱和 NaHCO_3 水溶液(3mL),然后添加N-(苯甲氧基羰氧基)琥珀酰亚胺(0.276g,1.11mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1小时,且用EtOAc萃取(2次)。将合并的萃取物用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。所述物质通过硅胶柱色谱法(12g,0-70%EtOAc/Hex)纯化,得到呈白色粉末的标题化合物(0.31g,0.83mmol,78%)。MS(ESI+)m/z:397.31[M+Na] $^+$; ^1H NMR(400MHz,氯仿-d) δ 7.40-7.30(m,5H),5.73(ddd,1H),5.18-5.04(m,4H),4.63(d,2H),4.12(s,2H),2.28(s,1H),2.06(s,2H),1.97(s,2H),1.74-1.59(m,2H),1.43(s,9H)。



IS3-8

[0622] ((R)-1-((1R,3S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)环丁基)-3-羟基丙-2-基)氨基甲酸苯甲酯(IS3-8)。

[0623] 将IS3-7(0.31g,0.827mmol)溶解在甲醇(16.5mL)中且冷却至-78℃。将臭氧流(7PSI,2LPM)鼓入反应混合物持续8分钟,此时观察到轻微的蓝色着色。除去臭氧流,然后将氮气鼓入溶液持续5分钟(蓝色消失)。添加硼氢化钠(77.1mg,2.04mmol),且将反应混合物从浴中移出,且使其升温至室温持续30分钟。将反应物用饱和 NH_4Cl 水溶液淬灭且用二氯甲烷萃取(3次)。将合并的萃取物经 Na_2SO_4 干燥,过滤且真空浓缩。所述物质用硅胶柱色谱法(12g,0-70%EtOAc/Hex)纯化,得到呈白色泡沫的标题化合物(0.265g,0.7mmol,85%)。MS(ESI+)m/z:401.09[M+Na] $^+$; ^1H NMR(400MHz,氯仿-d) δ 7.44-7.30(m,5H),5.09(s,2H),4.82(s,1H),4.69(s,1H),4.22-4.09(m,1H),3.67(s,2H),3.55(s,1H),2.28(s,1H),2.06(d,2H),1.99(s,3H),1.74-1.60(m,2H),1.43(s,9H)。

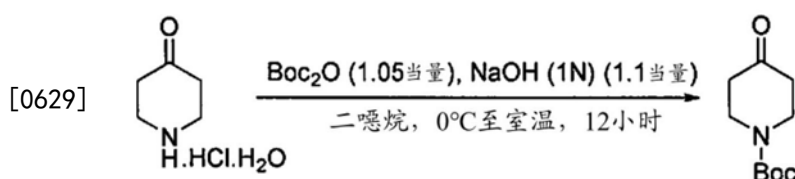


[0625] **18**

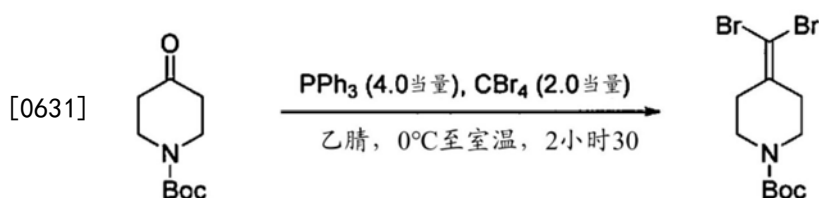
[0626] ((1S,3R)-3-((R)-2-氨基-3-羟丙基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯 (18)。

[0627] 将IS3-8 (265mg, 0.7mmol) 的溶液溶解在甲醇 (3mL) 中且添加Pd/C (74.3mg, 在炭上5重量%, 0.5摩尔%)。将氢气球鼓入反应混合物持续0.5小时。反应混合物通过 **Celite®** 过滤, 用甲醇洗脱, 且将滤液真空浓缩, 得到呈澄清油状物的18 (171mg, 0.7mmol, 100%)。MS (ESI+) m/z: 245.08 [M+Na]⁺; ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 4.13-4.01 (m, 1H), 3.64 (dd, 1H), 3.42 (dd, 1H), 2.97 (dt, 1H), 2.39-2.23 (m, 1H), 2.16-1.95 (m, 4H), 1.69 (ddt, 2H), 1.43 (s, 9H)。

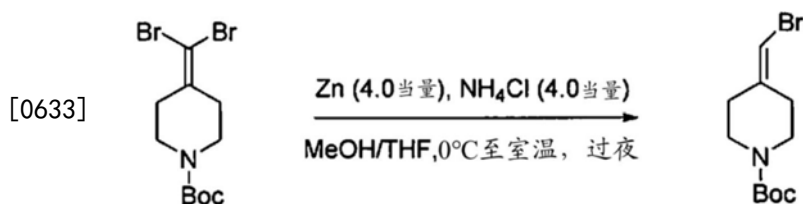
[0628] 中间体方案4。



[0630] 将二碳酸二叔丁酯 (34.2mmol, 1.05当量) 在1,4-二噁烷 (20mL) 中的溶液和1N氢氧化钠水溶液 (35.8mmol, 1.1当量) 同时缓慢添加到4-哌啶酮盐酸盐一水合物 (32.6mmol, 1.0当量) 在1,4-二噁烷 (20mL) 中的冰冷混合物中。将反应保持搅拌过夜 (12小时), 此时TLC显示起始材料被完全保护。然后减压除去1,4-二噁烷, 且将残余物用乙酸乙酯 (2×30mL) 萃取两次。将合并的有机层依次用5%硫酸氢钾水溶液 (20mL)、水 (20mL) 和盐水 (20mL) 洗涤, 然后经无水硫酸镁干燥。减压除去溶剂, 得到呈白色固体的4-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯 (6.10g, 94%)。

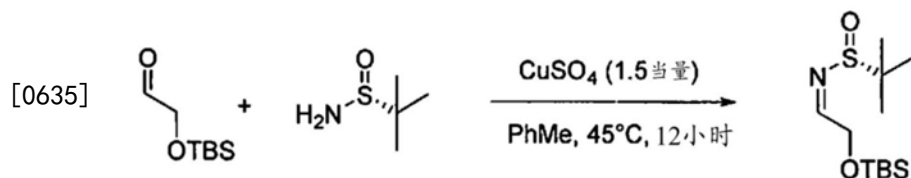


[0632] 在0°C、氩气氛下, 向搅拌着的4-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯 (25.09mmol, 1.0当量) 和三苯基膦 (100.36mmol, 4.0当量) 在乙腈 (60mL) 中的溶液中分批添加四溴甲烷 (50.18mmol, 2.0当量)。将反应混合物在0°C下搅拌15分钟, 然后升温至室温, 且再保持搅拌2小时。将形成的沉淀物通过硅藻土垫过滤, 且将滤液减压浓缩。在滤液经柱色谱法 (己烷/AcOEt: 100:0 至 85:15) 纯化后, 获得呈白色固体的4-(二溴亚甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (7.63g, 86%)。

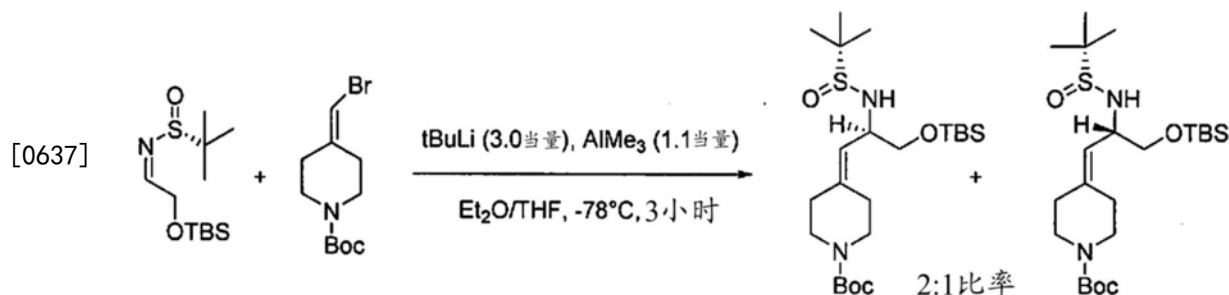


[0634] 在0°C、氩气氛下, 向搅拌着的4-(二溴亚甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (12.67mmol, 1.0当量) 在THF/MeOH 1:2混合物 (55mL) 中的溶液中一次性添加氯化铵 (50.7mmol, 4.0当量)。

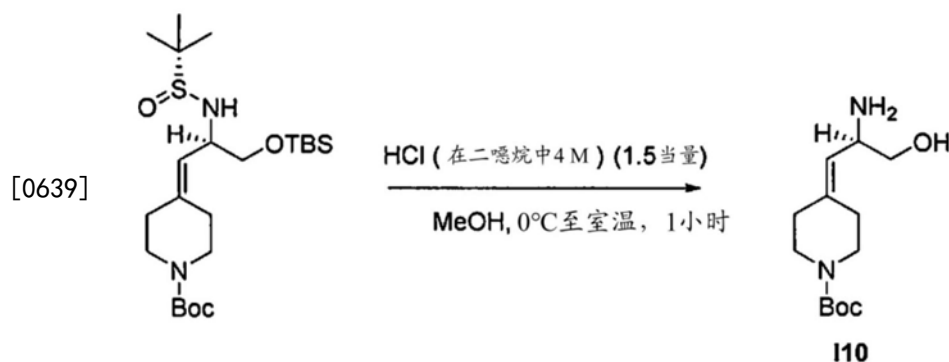
量), 且将反应物在0℃下搅拌30分钟。然后在0℃下一性添加锌粉(50.7mmol, 4.0当量), 且使反应物升温至室温且保持搅拌过夜。搅拌14小时后, TLC分析显示起始材料完全转化为极性更大的产物($R_f=0.43$, 在AcOEt/己烷1:9中)。通过过滤除去固体, 且减压浓缩滤液。通过快速柱色谱法(己烷/AcOEt 100:0至90:10)纯化后, 获得呈无色油状物的4-(溴亚甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(3.28g, 94%)。



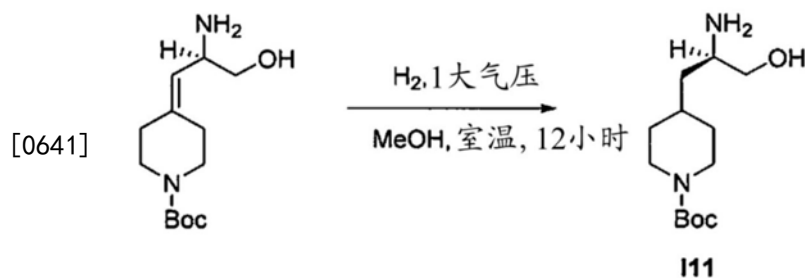
[0636] 将(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(32.5mmol, 1.0当量)添加到2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙醛(32.5mmol, 1.0当量)和硫酸铜(48.7mmol, 1.5当量)在甲苯(55mL)中的溶液中。将反应混合物在40-45℃下搅拌过夜。14小时后, TLC显示起始材料完全转化为磺酰亚胺产物($R_f=0.36$ (己烷/AcOEt 8:2)。将粗品混合物在室温下冷却, 然后通过硅藻土垫过滤, 用DCM(2×10mL)洗涤。真空浓缩滤液, 且通过快速柱色谱法(己烷/EtOAc 100:0至80:20)纯化后获得呈白色固体的4-(溴亚甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(6.76g, 75%)。



[0638] 在-78℃、氩气氛下, 将叔丁基锂(16.22mmol, 3.0当量)逐滴添加到搅拌着的4-(溴亚甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(8.11mmol, 1.5当量)在无水Et₂O(20mL)中的溶液中。将反应混合物在-78℃下搅拌30分钟。平行地, 制备第二溶液: 在-78℃、氩气氛下, 将三甲基铝溶液(5.95mmol, 1.1当量)逐滴添加到搅拌着的(R,Z)-N-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)亚乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺在无水THF(20mL)中的溶液中。将所述第二反应混合物搅拌5分钟, 然后在-78℃下逐滴添加到第一反应混合物中。将反应介质在-78℃下搅拌3小时。此时, 反应显示形成两种产物(两种非对映体: 一种主要非对映体, 一种次要非对映体)($R_f1=0.29$, $R_f2=0.16$, 在己烷/AcOEt 7:3比率中)。将反应介质用饱和NH₄Cl水溶液(30mL)淬灭且将水层用Et₂O(3×10mL)萃取。然后将有机层合并, 用盐水(15mL)洗涤, 经无水MgSO₄干燥且真空浓缩。所需产物通过快速柱色谱法(己烷/EtOAc 100:0至50:50)分离, 并且获得以2:1比率无色油状物, 分别为1.38g和0.66g, 总产率为80%。

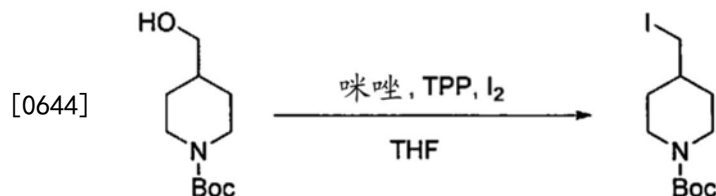


[0640] 在0℃下,将HCl溶液(在二噁烷中4M)(4.36mmol,1.5当量)逐滴添加到搅拌着的4-((S)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)亚丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(2.91mmol,1.0当量)在MeOH(15mL)中的溶液中。将反应混合物保持搅拌直至起始材料完全脱保护(通过TLC监测,1小时)。然后减压浓缩反应混合物。获得白色汞齐,将其在冷乙醚中研磨。通过布氏漏斗(Büchner)过滤混合物。将获得的固体用乙醚洗涤几次,然后溶解在MeOH中,且经快速柱色谱法(洗脱剂DCM/MeOH 100:0至80:20)纯化,得到呈白色固体的(R)-4-(2-氨基-3-羟基亚丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(I10)(0.53g,71%)。

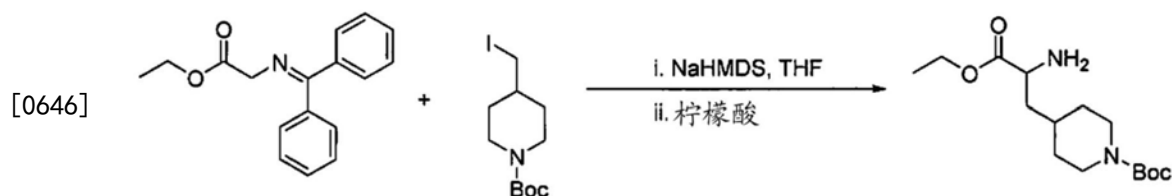


[0642] 向圆底烧瓶装入(R)-4-(2-氨基-3-羟基亚丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.64mmol,1.0当量)和钯/活性炭(10重量%,0.33mmol,0.2当量)。添加甲醇(6mL)且将混合物用氮气冲洗,然后用H₂回冲洗。将反应物保持在室温、一个大气压的H₂下过夜。搅拌12小时后,LCMS分析显示双键完全还原。将反应混合物用氮气冲洗且通过硅藻土垫过滤。将硅藻土饼用甲醇洗涤几次且减压浓缩滤液。在通过快速柱色谱法(DCM/MeOH 100:0至80:20+1%NEt₃)纯化后,获得呈无色油状物的(R)-4-(2-氨基-3-羟基丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(I11)(0.41g,97%)。

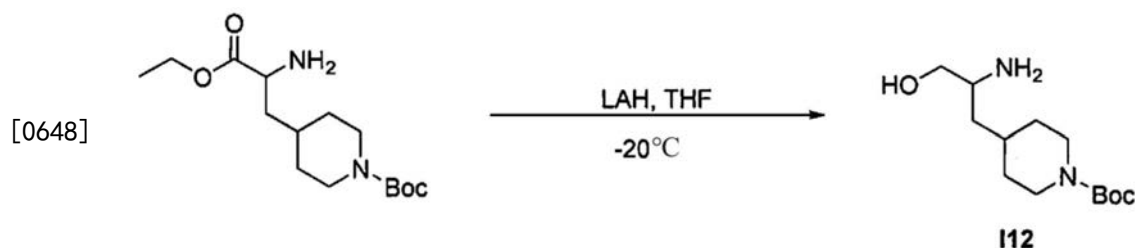
[0643] 中间体方案5。



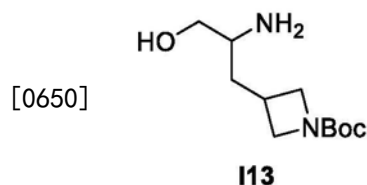
[0645] 在氩气氛、室温下,向搅拌着的4-(羟基甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1当量)在无水THF(10mL)中的溶液中添加咪唑(1.2当量)、TPP(1.2当量)和碘(1.2当量)。将反应混合物保持搅拌直到起始材料在室温下完全消耗(通过TLC监测,2小时)。减压除去溶剂,且粗品混合物通过柱色谱法(己烷/EtOAc 100:0至90:10)纯化,得到呈无色油状物的4-(碘甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯,其逐渐固化。



[0647] 向干燥的100mL圆底烧瓶(烘箱加热/氩气冷却)中装入2-((二苯基亚甲基)氨基)乙酸乙酯(1当量,7.48mmol)。用氩气吹扫烧瓶,且将30mL无水THF注入无空气体系中。将所得溶液在搅拌下冷却至-78℃,且向溶液中逐滴添加NaHMDS(1.2当量,898mmol)。将反应物在-78℃下搅拌30分钟,且经由套管将4-(碘甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.0当量,7.48mmol)在无水THF(20mL)中的溶液注入体系中。将溶液在-78℃下搅拌1小时,在0℃下搅拌1小时,且在室温下搅拌过夜。TLC显示起始材料完全消耗。将反应混合物用AcOEt(50mL)稀释,然后用0.5g柠檬酸(10当量)在水(20mL)中的溶液洗涤。将有机层萃取,经硫酸镁干燥,然后浓缩。粗产物通过柱色谱法纯化,提供4-(2-氨基-3-乙氧基-3-氧代丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯。

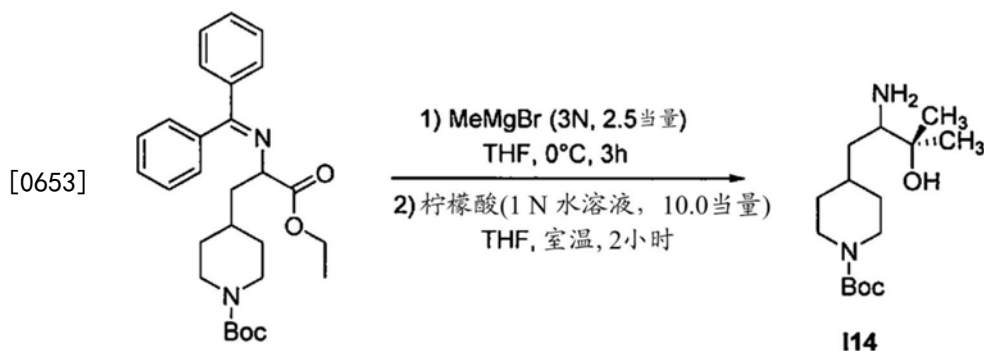


[0649] 在-20℃下,将LAH(1当量,2.203当量)分批添加到4-(2-氨基-3-乙氧基-3-氧代丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1当量,2.203当量)在无水THF(10mL)中的溶液中。在所述温度下将反应混合物搅拌4小时。在起始材料完全消耗(TLC监测)后,将反应混合物用醚稀释且冷却至0℃。缓慢添加水,然后添加15%NaOH水溶液(0.3mL),且将混合物搅拌15分钟。在经无水硫酸镁干燥且过滤除去盐后,将有机层真空浓缩,得到4-(2-氨基-3-羟丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(I12),其通过柱色谱法纯化。



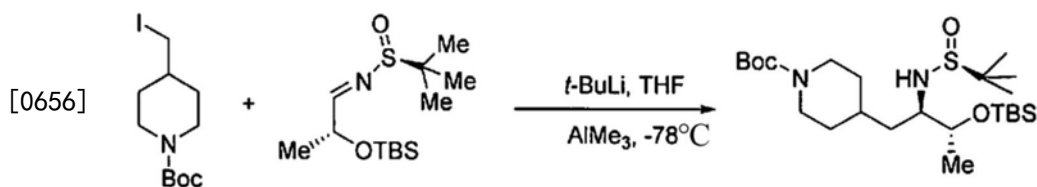
[0651] 通过采用与用于制备4-(2-氨基-3-羟丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯3-(羟甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯相同的合成顺序,但用3-(羟甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯取代4-(羟甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯,制备3-(2-氨基-3-羟丙基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(I13)。

[0652] 中间体方案6。

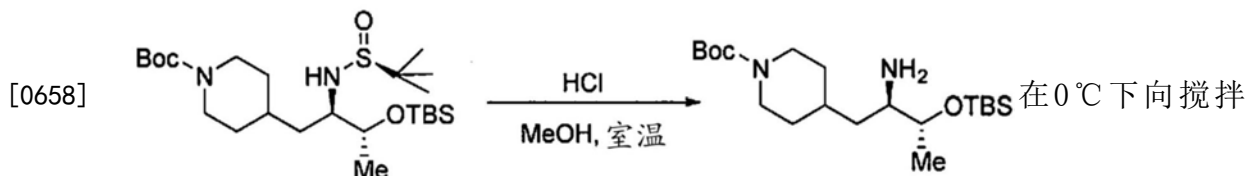


[0654] 在0°C下,将甲基溴化镁溶液(3.0M,3.34mmol,2.5当量)逐滴添加到4-(2-((二苯基亚甲基)氨基)-3-乙氧基-3-氧代丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯在无水THF(15mL)中的溶液中。将反应混合物在0°C下保持搅拌3小时。HRMS分析显示酯基完全转化为相应的叔醇。使反应物升温至室温,并向反应介质中添加1N柠檬酸水溶液(13.34mmol,10.0当量)。搅拌两小时后,TLC分析显示席夫碱完全脱保护。将AcOEt(20mL)添加到反应混合物中,且通过用AcOEt(2×20mL)萃取除去二苯甲酮。然后通过小心添加固体Na₂CO₃将水相碱化至pH=9-10。然后通过DCM(4×15mL)萃取水相。将有机层合并,经无水Na₂SO₄干燥且真空浓缩,得到呈白色固体的4-(2-氨基-3-羟基-3-甲基丁基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(I14)(0.32g,84%)。

[0655] 中间体方案7。



[0657] 制备第一溶液A:在-78°C、氩气氛下,向搅拌着的(S)-N-((R,E)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)亚丙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(1当量,11.07mmol)在无水乙醚(60mL)中的溶液中添加*t*-BuLi(2.2当量,27.1mmol)。将反应混合物在-78°C下搅拌30分钟。平行地,制备第二溶液B:在-78°C、氩气氛下,将三甲基铝(1.1当量,13.53mmol)逐滴添加到搅拌着的碘(1当量,12.30mmol)在无水THF(40mL)中的溶液中。将此反应混合物B搅拌5分钟,然后逐滴添加到反应混合物A中。在-78°C下搅拌反应介质16小时。将反应混合物用NH₄Cl(10mL)淬灭且将有机层用Et₂O(3×10mL)萃取。在FCC(己烷/EtOAc 100:0至80:20)后获得呈黄色油状物的4-((R)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(((S)-叔丁基亚磺酰基)氨基)丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯。



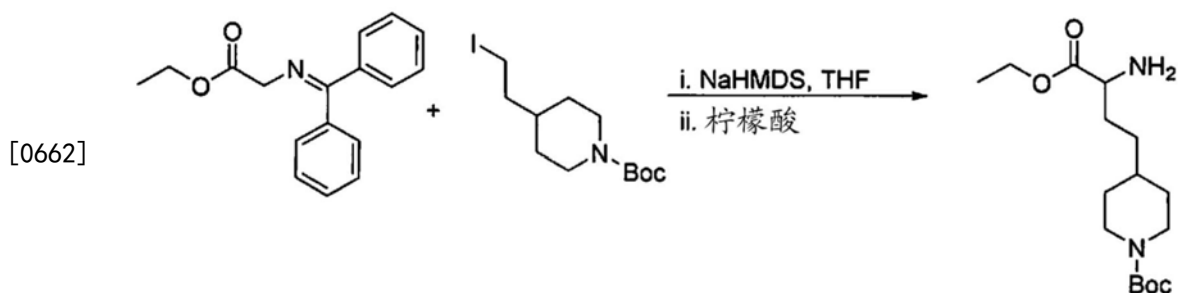
着的4-((R)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(((S)-叔丁基亚磺酰基)氨基)丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1当量,0.835)在甲醇中的溶液中添加在1,4-二噁烷中的HCl(1.05当量,0.877mmol)。将反应混合物保持搅拌,直到磺酰胺起始材料在室温下完全消耗(2.5小时,通过TLC监测)。将反应混合物减压浓缩,且在柱色谱法纯化(DCM/MeOH:100:0至80:20:0至80:20)后获得呈黄色油状物的4-((2R,3R)-2-氨基-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丁基)

哌啶-1-甲酸叔丁酯。

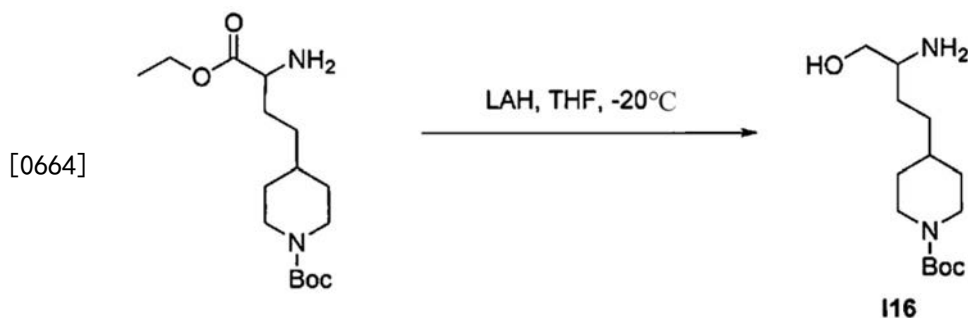


[0660] 在0℃下向搅拌着4-((2R,3R)-2-氨基-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丁基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1当量,0.58mmol)在THF中的溶液中添加TBAF(2.5当量)。将反应混合物保持搅拌,直到起始材料在室温下完全消耗(2小时,通过TLC监测)。将反应混合物用水淬灭,且将有机层用DCM(3×10mL)萃取并减压浓缩,且在FCC纯化后获得4-((2R,3R)-2-氨基-3-羟基丁基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(I15)。

[0661] 中间体方案8。

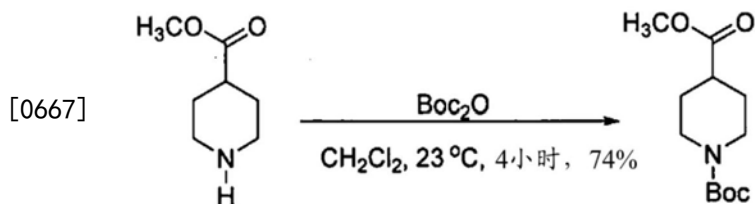


[0663] 向干燥的100mL圆底烧瓶(烘箱加热/氩气冷却)中装入2-((二苯基亚甲基)氨基)乙酸乙酯。用氩气吹扫烧瓶,且将30mL无水THF注入无空气体系中。将所得溶液在搅拌下冷却至-78℃,且向溶液中逐滴添加NaHMDS。将反应物在-78℃下搅拌30分钟,且经由套管将4-(3-氨基-4-乙氧基-4-氧代丁基)哌啶-1-甲酸叔丁酯在无水THF(20mL)中的溶液注入体系中。将溶液在-78℃下搅拌1小时,在0℃下搅拌1小时,且在室温下搅拌过夜。TLC显示起始材料完全消耗。将反应混合物用AcOEt(50mL)稀释,然后用0.5g柠檬酸在水(20mL)中的溶液洗涤。将有机层萃取,经硫酸镁干燥,然后浓缩。粗产物通过FCC纯化,提供4-(3-氨基-4-乙氧基-4-氧代丁基)哌啶-1-甲酸叔丁酯。

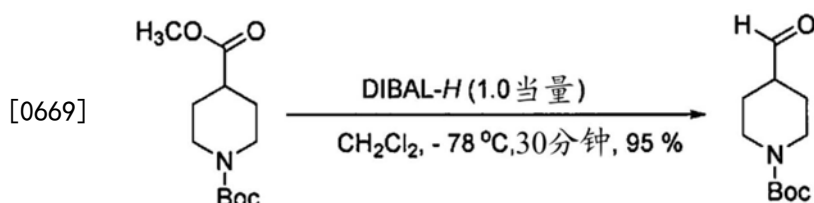


[0665] 在-20℃下将LAH分批添加到4-(3-氨基-4-乙氧基-4-氧代丁基)哌啶-1-甲酸叔丁酯在无水THF中的溶液中。在所述温度下将反应混合物搅拌4小时。在起始材料完全消耗(TLC监测)后,将反应混合物用醚稀释,并冷却至0℃,缓慢添加水,然后添加15%NaOH水溶液,接着添加0.3mL,并搅拌15分钟。添加一些无水硫酸镁,搅拌15分钟,且过滤以除去盐。真空浓缩有机层,提供4-(3-氨基-4-羟基丁基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(I16),其通过柱色谱法纯化。

[0666] 中间体方案9。

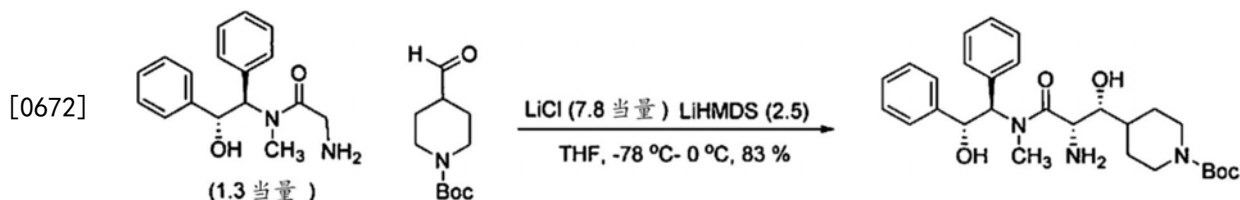


[0668] 在 23°C 下向在500mL圆底烧瓶中的搅拌着的哌啶-4-甲酸甲酯(15g, 95mmol)在 CH_2Cl_2 (100mL) 中的溶液中缓慢添加二碳酸二叔丁酯(22.91g, 105mmol), 得到反应混合物, 且搅拌4分钟。将反应物在相同温度下用冷水(50mL)中和, 且添加 CH_2Cl_2 (50mL)。将有机层分离且将水层用 CH_2Cl_2 (50mL $\times$ 3) 洗涤。将合并的有机层用盐水洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 真空浓缩, 用快速柱色谱法纯化, 得到呈无色油状物的哌啶-1, 4-二甲酸1-(叔丁酯) 4-甲酯(18.34g, 74%)。

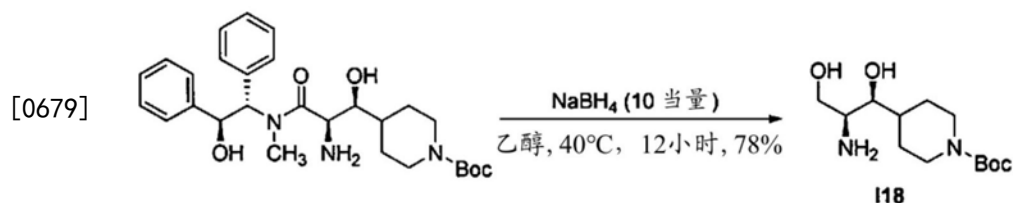


[0670] 在 -78°C 下向搅拌着的哌啶-1, 4-二甲酸1-(叔丁酯) 4-甲酯(10.5g, 43.3mmol)在 CH_2Cl_2 (200mL) 中的溶液中缓慢添加DIBAL-H(43.2mL, 43.3mmol), 得到反应混合物, 且搅拌30分钟。将反应物在相同温度下用饱和酒石酸钾钠溶液(50mL)中和, 添加 CH_2Cl_2 (100mL) 且在 23°C 下搅拌反应物直至层分离。将有机层分离, 且将水层用 CH_2Cl_2 (50mL $\times$ 3) 洗涤。将合并的有机层用盐水洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 真空浓缩, 且用快速柱

[0671] 色谱法纯化, 得到呈无色油状物的4-甲酰基哌啶-1-甲酸叔丁酯(8.78g, 95%)。

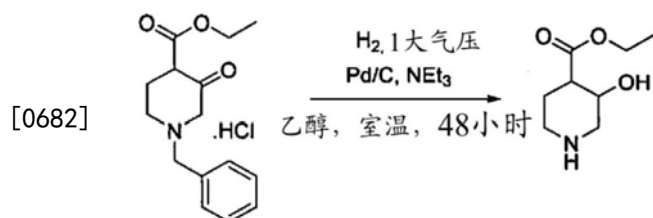


[0673] 在配备有搅拌棒的100mL圆底烧瓶中装入无水氯化锂(1.55g, 110mmol, 7.8当量)。在真空(0.1mmHg)下用温和的火焰加热容器5分钟。在真空中冷却至 23°C 后, 用氩气回充烧瓶且添加(R,R)-伪非那明甘氨酸酰胺(1.733g, 18.29mmol, 1.3当量)。通过注射器添加四氢呋喃(25mL), 且在 23°C 下搅拌反应混合物, 直到伪非那明甘氨酸酰胺溶解(约5分钟); 氯化锂不完全溶解。在干冰-丙酮冷却浴中将所得悬浮液冷却至 -78°C , 且逐滴添加新鲜制备的六甲基二硅氮化锂在四氢呋喃中的溶液(1.0M, 2.5mL, 2.5mmol, 2.5当量)。5分钟后, 将反应容器转移至冰水浴中, 且继续搅拌25分钟。将容器再冷却至 -78°C , 且逐滴添加4-甲酰基哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.0g, 1.0当量)在四氢呋喃(3mL)中的溶液。一旦如TLC所指示, 醛完全消耗(通常 $\leq$ 1小时), 添加半饱和的氯化铵水溶液(10mL), 且将容器升温至 23°C 。将混合物在半饱和的氯化铵水溶液(20mL)和乙酸乙酯(25mL)之间分配。分离各层, 且将水层用乙酸乙酯($2 \times$ 25mL)萃取。将合并的有机萃取物用饱和氯化钠水溶液(20mL)洗涤, 且将洗涤的溶液经硫酸钠干燥。过滤干燥的溶液, 且浓缩滤液。粗产物的非对映异构体比率通过 ^1H NMR或HPLC分析

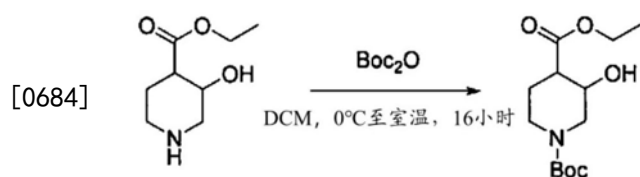


[0680] 将硼氢化钠(753mg, 19.89mmol, 5当量)一次性添加到在100mL圆底烧瓶中的羟醛加合物4-((1S, 2R)-2-氨基-1-羟基-3-(((1S, 2S)-2-羟基-1, 2-二苯基乙基)(甲基)氨基)-3-氧代丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.98mg, 3.98mmol, 1当量)在乙醇(40mL, 200酒精纯度)中的溶液中。将反应容器浸入加热到40℃的油浴中。通过TLC(在二氯甲烷中的10%甲醇+0.5%饱和氢氧化铵水溶液)监测起始材料的消耗来监测反应进程。8小时后, 将反应混合物冷却至23℃, 且小心添加饱和氯化铵水溶液(约1.5mL), 直至气体逸出停止。真空浓缩反应混合物, 且残余物通过柱色谱法(10→30%甲醇-二氯甲烷+1%饱和氢氧化铵水溶液)纯化, 提供4-((1S, 2S)-2-氨基-1, 3-二羟基丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(I18)(857mg, 79%)。

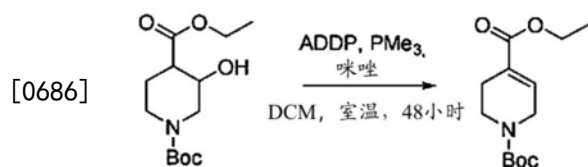
[0681] 中间体方案11。



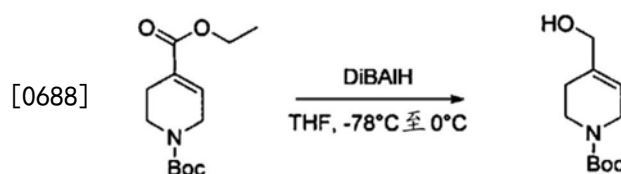
[0683] 在室温下, 将三乙胺(7.02mL, 50.4mmol, 1.5当量)添加到1-苯甲基-4-(乙氧基羰基)-3-氧代哌啶-1-鎓氯化物(10.0g, 33.6mmol, 1.0当量)和10重量%钯/碳(1.79g, 1.77mmol, 5摩尔%)在110mL乙醇中的溶液中。一旦起始材料完全溶解, 用氮气吹扫反应介质, 然后用H₂冲洗。将反应混合物在室温、1atm的H₂下保持搅拌, 直至起始材料完全消耗。48小时的反应时间后, LCMS分析显示苯甲基完全脱保护以及酮完全还原。将氮气冲洗到反应介质中。将粗品混合物通过硅藻土垫过滤且用乙醇洗涤几次。真空除去溶剂, 提供呈白色固体的3-羟基哌啶-4-甲酸乙酯(5.75g, 99%), 其按原样用于下一步骤。



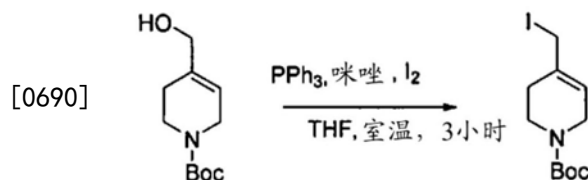
[0685] 在0℃下, 将Boc-酸酐(7.83g, 35.9mmol, 1.1当量)分批添加到搅拌着的3-羟基哌啶-4-甲酸乙酯(5.65g, 32.6mmol, 1.0当量)和三乙胺(6.81mL, 48.9mmol, 1.5当量)在150mL DCM中的溶液中。使反应介质升温至室温且保持搅拌过夜。TLC分析揭示搅拌16小时后起始材料完全转化。将饱和NaHCO₃水溶液(100mL)添加到反应介质中, 且将有机相用DCM(3×50mL)萃取。将有机层合并, 经Na₂SO₄干燥且最终真空浓缩。在经FCC(己烷/AcOEt:100:0至70:30)纯化后, 获得呈白色固体的3-羟基哌啶-1, 4-二甲酸1-(叔丁酯)4-乙酯(7.11g, 80%)。



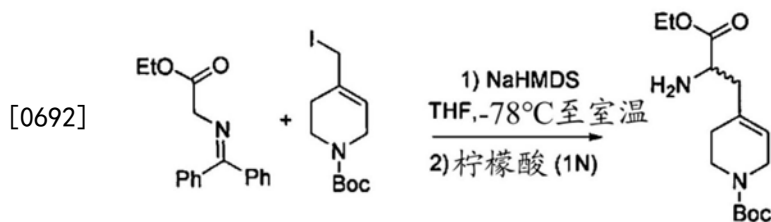
[0687] 在室温下,将(E)-二氮烯-1,2-二基双(哌啶-1-基甲酮) (6.92g, 27.4mmol, 1.5当量)和1H-吡咯 (1.84g, 27.4mmol, 1.5当量)添加到3-羟基哌啶-1,4-二甲酸1-(叔丁酯)4-乙酯 (5.0g, 18.29mmol, 1.0当量)在280mL DCM中的溶液中。然后逐滴添加三甲基磷 (36.6mL, 36.6mmol, 2.0当量) (在甲苯中1M),且将反应混合物搅拌48小时。此时,TLC显示起始材料完全转化,且主要产物极性较小 ($R_f=0.52$, 己烷/EtOAc 9:1)。将己烷 (200mL) 添加到反应混合物中,且过滤形成的沉淀物。将滤液用己烷冲洗一次。通过在FCC (己烷/AcOEt 100:0至70:30) 上纯化获得呈黄色油状物的3,6-二氢吡啶-1,4 (2H) -二甲酸1-(叔丁酯)4-乙酯 (3.81g, 82%)。



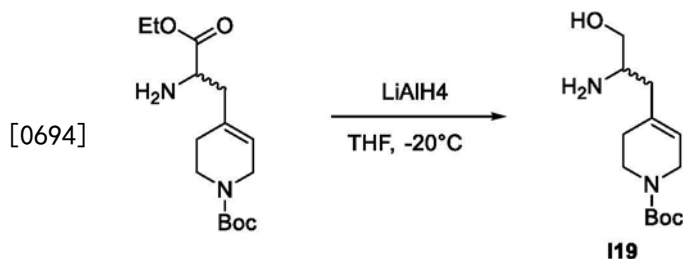
[0689] 在 -78°C 、氩气氛下,将二异丁基氢化铝 (47.6mL, 47.6mmol, 3.2当量)逐滴添加到搅拌着的3,6-二氢吡啶-1,4 (2H) -二甲酸1-(叔丁酯)4-乙酯 (3.8g, 14.88mmol, 1.0当量)在THF (150mL) 中的溶液中。将反应混合物在 -78°C 下搅拌30分钟,然后升温至室温,且再保持搅拌20分钟。此时,TLC分析显示酯完全还原成相应的醇 (极性更大的点, $R_f=0.22$, 在己烷/AcOEt 7:3中)。在 0°C 下,将50mL NH_4Cl 缓慢添加到反应混合物中且保持搅拌3小时。然后通过硅藻土垫过滤反应混合物。用EtOAc洗涤硅藻土饼几次。将水层通过AcOEt ($3 \times 30\text{mL}$) 萃取。将有机层合并,用盐水 (50mL) 洗涤一次,且经 Na_2SO_4 干燥。减压除去溶剂,提供呈黄色油状物的4-(羟甲基)-3,6-二氢吡啶-1 (2H) -甲酸叔丁酯 (2.77g, 87%)。



[0691] 在氩气氛、室温下,经由套管将碘 (3.91g, 15.42mmol, 1.2当量)在无水THF (10mL) 中的溶液转移至搅拌着的4-(羟甲基)-3,6-二氢吡啶-1 (2H) -甲酸叔丁酯 (2.74g, 12.85mmol, 1.0当量)、三苯基磷 (4.04g, 15.42mmol, 1.2当量)和1H-咪唑 (1.05g, 15.42mmol, 1.2当量)在无水THF (30mL) 中的溶液中,且保持搅拌3小时 (TLC监测)。TLC显示完全转化为主要产物 ($R_f=0.64$, 在作为洗脱剂的己烷/AcOEt 7:3中)。减压除去溶剂,且粗混合物通过FCC (己烷/EtOAc 100:0至70:30) 纯化,得到呈浅绿色油状物的4-(碘甲基)-3,6-二氢吡啶-1 (2H) -甲酸叔丁酯 (2.39g, 58%)。

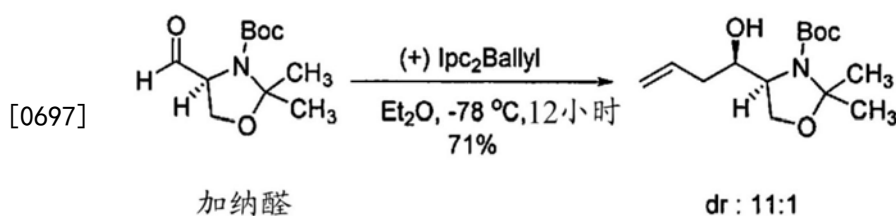


[0693] 向干燥的100mL圆底烧瓶(烘箱加热/氩气冷却)中装入2-((二苯基亚甲基)氨基)乙酸乙酯(2.34g, 7.24mmol, 1.0当量)。用氩气吹扫烧瓶, 且将30mL无水THF注入无空气体系中。将所得溶液在搅拌下冷却至-78℃, 且向溶液中逐滴添加NaHMDS(8.69mL, 8.69mmol, 1.2当量)。将反应物在-78℃下搅拌30分钟, 且经由套管将4-(碘甲基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(2.13g, 7.96mmol, 1.1当量)在无水THF(20mL)中的溶液注入体系中。将溶液在-78℃下搅拌1小时, 在0℃下搅拌1小时, 且在室温下搅拌过夜。TLC显示起始材料完全消耗。将反应混合物用AcOEt(50mL)稀释, 然后用0.5g柠檬酸(10当量)在水(20mL)中的溶液洗涤。将有机层萃取, 经硫酸镁干燥, 然后浓缩。粗产物通过柱色谱法(己烷/EtOAc 100:0至50:50)纯化, 得到4-(2-氨基-3-乙氧基-3-氧代丙基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸酯(1.93g, 89%)。



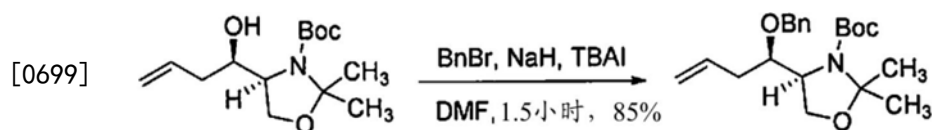
[0695] 在-20℃下, 将氢化锂铝(3.23mL, 6.46mmol, 1.0当量)逐滴添加到4-(2-氨基-3-乙氧基-3-氧代丙基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(1.93g, 6.46mmol, 1.0当量)在无水THF(80mL)中的溶液中。在所述温度下将反应混合物搅拌4小时。在起始材料完全消耗(TLC监测)后, 将反应混合物在40mL AcOEt中稀释且小心地添加饱和Na₂SO₃水溶液(30mL)。通过过滤除去形成的固体, 将有机层用EtOAc萃取两次(2×20mL), 然后用盐水洗涤, 经MgSO₄干燥且真空浓缩, 得到所需氨基醇, 其通过FCC(DCM/具有1%NH₄OH的甲醇, 100:0至80:20)纯化。获得呈无色油状物的4-(2-氨基-3-羟丙基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(I19)(0.69g, 42%产率)。

[0696] 中间体方案12。

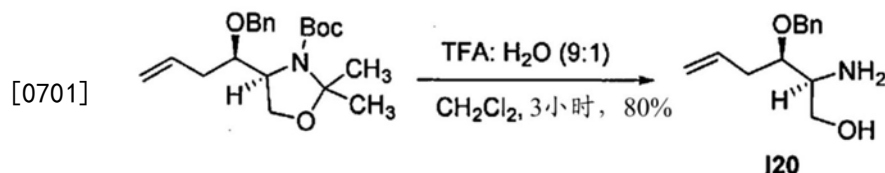


[0698] 在-78℃下将(S)-4-甲酰基-2,2-二甲基噁唑烷-3-甲酸叔丁酯(商购获得; 2.0g, 8.72mmol, 1当量)添加到(+)-Ipc₂B(烯丙基)硼烷溶液在1M戊烷(8.72mL, 1当量)中的溶液中。将反应混合物在-78℃下搅拌4小时, 且通过逐滴添加10mL甲醇将其淬灭。连续添加三乙胺(1mL)和过氧化氢(3mL), 且将反应混合物在室温下搅拌过夜(12小时)。向混合物中添加

饱和硫代硫酸钠水溶液 (30mL), 然后真空浓缩留下不透明的残余物。将残余物用水 (20mL) 稀释, 然后用乙酸乙酯 (3×50mL) 萃取。将合并的有机萃取物干燥 (MgSO_4) 且真空浓缩以留下淡黄色油状物。通过快速色谱法纯化, 得到呈液体的 (S)-4-((R)-1-羟基丁-3-烯-1-基)-2,2-二甲基噁唑烷-3-甲酸叔丁酯 (1.6g, 71% 产率)。

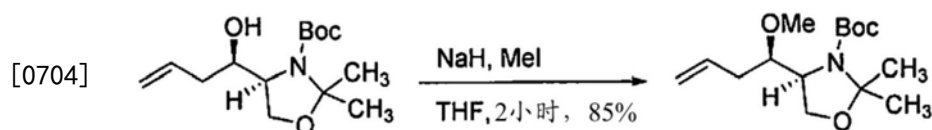


[0700] 将 (S)-4-((R)-1-羟基丁-3-烯-1-基)-2,2-二甲基噁唑烷-3-甲酸叔丁酯 (1.5g, 5.53mmol, 1当量) 溶解在无水DMF (20mL) 中, 且将溶液冷却到0℃且在 N_2 下搅拌。添加四丁基碘化铵 (3.06g, 8.29mmol, 1.5当量) 和苯甲基溴 (0.986mL, 8.29mmol, 1.5当量)。然后分两部分添加NaH (60%, 0.398g, 16.58mmol, 3当量)。将反应混合物在0℃下搅拌45分钟, 然后在室温下搅拌45分钟。根据TLC反应完全转化后, 将反应混合物用氯化铵水溶液淬灭, 且将反应混合物用乙醚 (4×40mL) 萃取。将合并的有机萃取物在 Na_2SO_4 下干燥且真空浓缩, 留下淡黄色油状物。通过快速色谱法纯化, 得到呈液体的 (S)-4-((R)-1-(苯甲氧基)丁-3-烯-1-基)-2,2-二甲基噁唑烷-3-甲酸叔丁酯 (1.69g, 85%)。

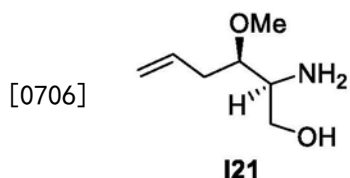


[0702] 将 (S)-4-((R)-1-(苯甲氧基)丁-3-烯-1-基)-2,2-二甲基噁唑烷-3-甲酸叔丁酯 (1.0g, 2.77mmol, 1当量) 溶解在二氯甲烷 (20mL) 中。添加TFA (138mmol, 50当量) 和水 (9:1, 12mL) 的混合物。将反应混合物在室温下搅拌3小时, 直到TLC分析显示起始材料消耗。然后在旋转蒸发器中除去所有挥发物, 且将残余物溶解在3M NaOH溶液中, 且将pH调节至pH=13。将混合物用 CHCl_3 : $i\text{PrOH}$ (9:1, 10×50mL) 萃取。将合并的有机萃取物经 MgSO_4 干燥, 过滤且真空浓缩, 产生淡黄色油状物。通过柱色谱法在MeOH和 CH_2Cl_2 溶剂体系 (TLC 10% MeOH: CH_2Cl_2) 中纯化, 得到 (2S,3R)-2-氨基-3-(苯甲氧基)己-5-烯-1-醇 (I20) (0.490g, 80%)。

[0703] 中间体方案13。

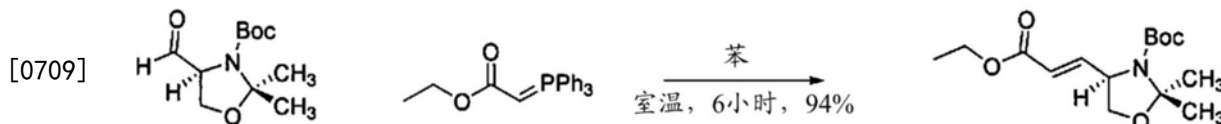


[0705] 将 (S)-4-((R)-1-甲氧基丁-3-烯-1-基)-2,2-二甲基噁唑烷-3-甲酸叔丁酯 (1.5g, 5.53mmol, 1当量) 溶解在无水THF (20mL) 中, 且将溶液冷却至0℃且在 N_2 下搅拌。添加甲基碘 (1.17g, 8.29mmol, 1.5当量)。然后分两部分添加NaH (60%, 0.398g, 16.58mmol, 3当量)。将反应混合物在0℃下搅拌30分钟, 然后在室温下搅拌90分钟。根据TLC反应完全转化后, 将反应混合物用氯化铵水溶液淬灭, 且将反应混合物用乙醚 (4×40mL) 萃取。将合并的有机萃取物在 Na_2SO_4 下干燥且真空浓缩以留下淡黄色油状物。通过快速色谱法纯化, 得到 1.42g 呈液体的醇 (90%)。

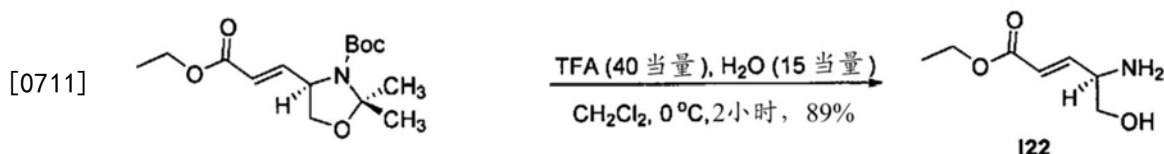


[0707] (2S,3R)-2-氨基-3-甲氧基己-5-烯-1-醇以与用以制备(2S,3R)-2-氨基-3-(苯甲氧基)己-5-烯-1-醇的程序类似的方式制备(I21)。

[0708] 中间体方案14。

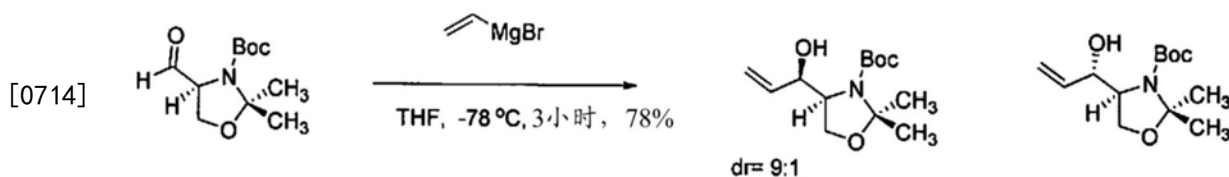


[0710] 在23℃下向搅拌着的(S)-4-甲酰基-2,2-二甲基噁唑烷-3-甲酸叔丁酯(1.5g, 6.54mmol)在无水苯(150mL)中的溶液中,将2-(三苯基-15-亚膦基)乙酸乙酯(C-2维蒂希叶立德(Wittig ylide))(2.74g,7.85mmol)添加到反应混合物中,且搅拌7小时。通过TLC监测反应,反应完成后,真空过滤沉淀物。将有机层真空浓缩,且通过快速柱色谱法纯化,得到呈无色油状物的(R,E)-4-(3-乙氧基-3-氧代丙-1-烯-1-基)-2,2-二甲基噁唑烷-3-甲酸叔丁酯(1.84g,94%)。



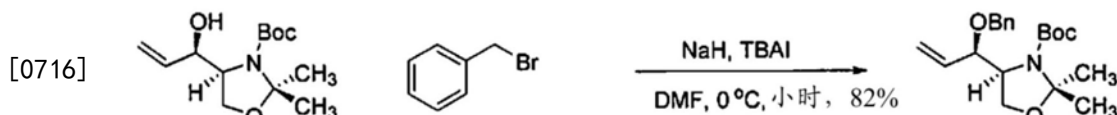
[0712] 在23℃下向搅拌着的(R,E)-4-(3-乙氧基-3-氧代丙-1-烯-1-基)-2,2-二甲基噁唑烷-3-甲酸叔丁酯(1.84g,5.23mmol)在无水CH₂Cl₂(30mL)中的溶液中,将2,2,2-三氟乙酸(24.6mL,314mmol)和H₂O(2.6mL,137mmol)添加到反应混合物中且搅拌7小时。反应完成后,通过连续添加固体Na₂CO₃(pH 11)淬灭反应,然后将15mL水添加到反应混合物中。将有机层分离且将水层用CH₂Cl₂(3×50mL)洗涤。将合并的有机层用盐水洗涤,且将有机层经无水Na₂SO₄干燥,真空浓缩,且通过快速柱色谱法纯化,得到呈无色液体的(R,E)-4-氨基-5-羟基戊-2-烯酸乙酯(I22)(870mg,89%)。

[0713] 中间体方案15。

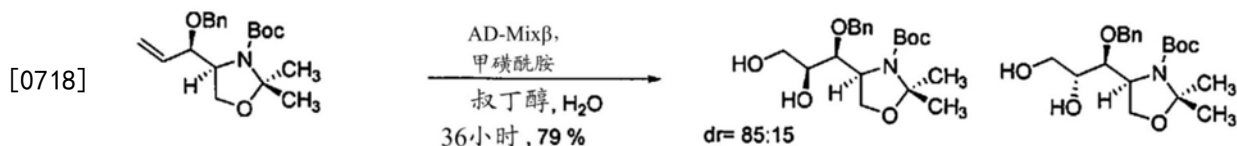


[0715] 在氩气、-78℃下在30分钟的时间内向(S)-4-甲酰基-2,2-二甲基噁唑烷-3-甲酸叔丁酯(1.8g,7.85mmol)在无水THF中的溶液中逐滴添加乙烯基溴化镁(在THF中1M, 11.78mL,11.78mmol)。将反应混合物在相同温度下搅拌2小时,然后使其升温至室温。反应完成后,将反应混合物用NH₄Cl水溶液淬灭,且用乙酸乙酯(2×50mL)萃取。将合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥。在旋转蒸发器上除去溶剂,且残余物通过硅胶色谱法使用乙酸乙酯/己烷作为洗脱剂纯化,得到呈无色油状物的两种异构体的混合物。通过硅胶快速色谱法纯化,得到所需的(S)-4-((R)-1-羟基烯丙基)-2,2-二甲基噁唑烷-3-甲酸叔丁酯(1.57mg,

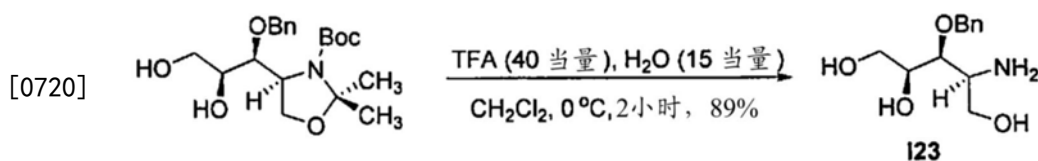
78%)。



[0717] 向搅拌着的氢化钠(0.439g, 18.30mmol)和四丁基碘化铵(3.38g, 9.15mmol)在无水DMF(35mL)中的溶液中,然后在氩气氛下,将(S)-4-((R)-1-羟基烯丙基)-2,2-二甲基噁唑烷-3-甲酸叔丁酯(1.57g, 6.10mmol)添加到用无水DMF稀释的反应混合物中。10分钟后,经由注射器逐滴添加苯甲基溴(1.089mL, 9.15mmol)。搅拌反应混合物2小时。反应完成后,用NH₄Cl水溶液淬灭反应,搅拌10分钟。分离有机层,且用乙酸乙酯(2×50mL)萃取水层。将合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥。在旋转蒸发器上除去溶剂,且残余物通过硅胶色谱法使用乙酸乙酯/己烷作为洗脱剂纯化,得到呈无色油状物的两种异构体的混合物。通过硅胶快速色谱法纯化,得到呈无色液体的(S)-4-((R)-1-(苯甲氧基)烯丙基)-2,2-二甲基噁唑烷-3-甲酸叔丁酯(1.728mg, 82%)。

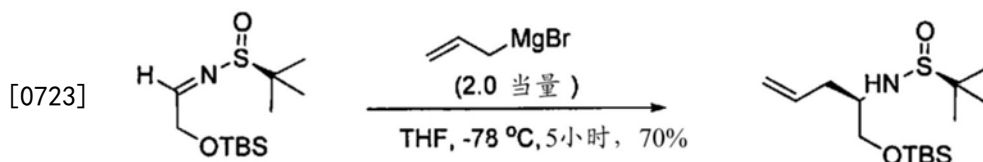


[0719] 在0°C下向搅拌着的AD-mix-β(7.5g, 4.89mmol) (1.4g/mmol)在t-BuOH:H₂O(1:1, 40mL)中的悬浮液中一次性添加MeSO₂NH₂(0.465g, 4.89mmol)。在0°C下搅拌2小时后,为了适当冷却反应混合物,添加(S)-4-((R)-1-(苯甲氧基)烯丙基)-2,2-二甲基噁唑烷-3-甲酸叔丁酯(1.7g, 4.89mmol)。在0°C下继续搅拌48小时,然后通过添加饱和Na₂SO₃(50mL)淬灭反应且将所得混合物在室温下搅拌1小时。然后将混合物用EtOAc(100mL)稀释。分离有机层并用EtOAc(300mL)进一步萃取水相。将合并的有机层用盐水(300mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤且真空浓缩。然后将粗品残余物通过硅胶快速色谱法(己烷:EtOAc=4:1)纯化,得到(S)-4-((1S,2S)-1-(苯甲氧基)-2,3-二羟基丙基)-2,2-二甲基噁唑烷-3-甲酸叔丁酯(1.476g, 79%)。

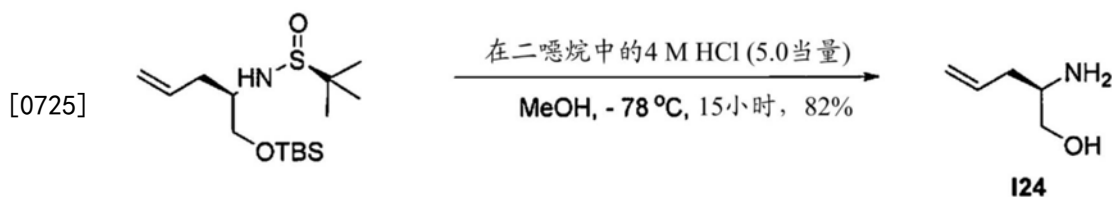


[0721] 在23°C下向搅拌着的(R,E)-4-(3-乙氧基-3-氧代丙-1-烯-1-基)-2,2-二甲基噁唑烷-3-甲酸叔丁酯(1.84g, 5.23mmol)在无水CH₂Cl₂(30mL)中的溶液中,将2,2,2-三氟乙酸(24.6mL, 314mmol)和H₂O(2.6mL, 137mmol)添加到反应混合物中且搅拌7小时。反应完成后,通过连续添加固体Na₂CO₃(pH 11)淬灭反应,然后将15mL水添加到反应混合物中。将有机层分离且将水层用CH₂Cl₂(3×50mL)洗涤。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,真空浓缩,通过快速色谱法纯化,得到呈无色液体的(R,E)-4-氨基-5-羟基戊-2-烯酸乙酯(I23)(870mg, 89%)。

[0722] 中间体方案16。

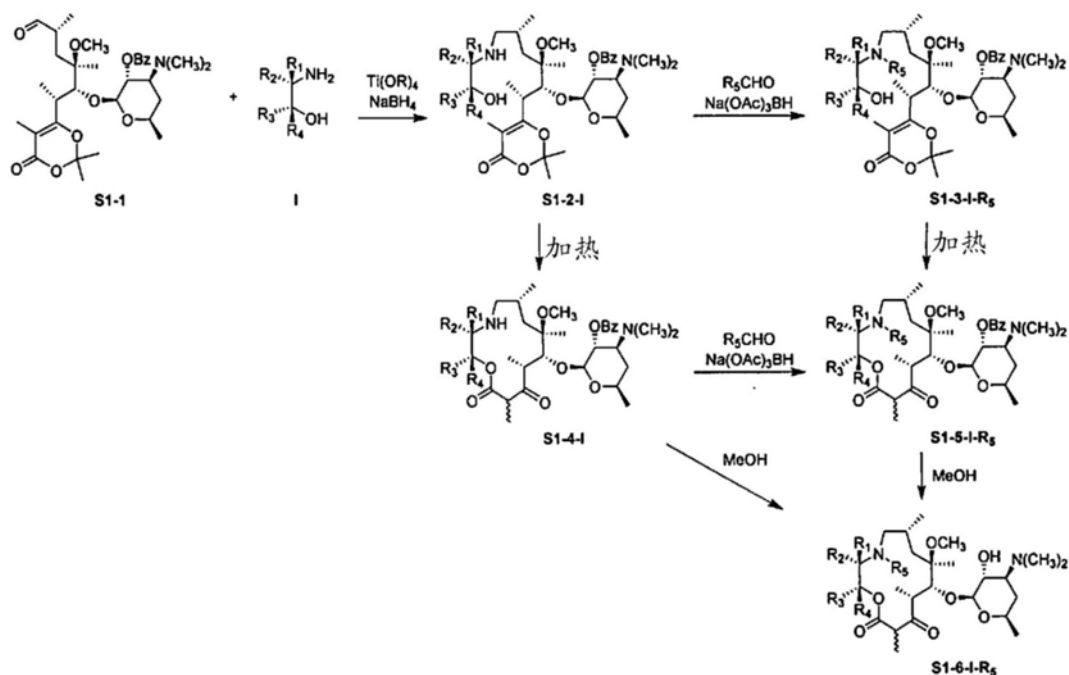


[0724] 在-78℃下向搅拌着的(S)-N-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)亚乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(2.5g, 9.01mmol)在20ml的THF中的溶液中,将烯丙基溴化镁(18.02ml, 1M溶液, 18.02mmol)逐滴添加到反应混合物中,然后再搅拌5小时。反应完成后,将其用饱和 NH_4Cl 溶液(10ml)和10ml冷水中中和,然后添加30ml EtOAc。将有机层分离,且将水层用EtOAc(50mL×3)洗涤。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,浓缩且通过快速柱色谱法纯化,得到呈粘稠液体的(S)-N-(R)-1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)戊-4-烯-2-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(1.8g, 61%)。

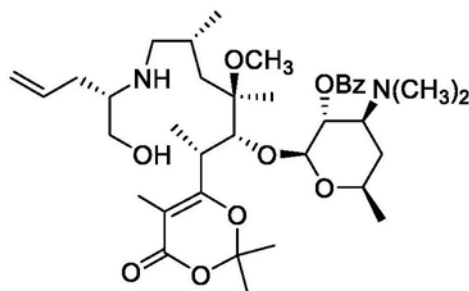


[0726] 在0℃下,向搅拌着的(S)-N-(R)-1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)戊-4-烯-2-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(1.8g, 5.63mmol)在甲醇中的溶液中添加在二噁烷中的HCl(7.4ml, 4M, 28.4mmol),且将反应混合物在23℃下搅拌15小时。真空除去甲醇,且将反应混合物用 CH_2Cl_2 (15ml)洗涤,然后用饱和 NaHCO_3 溶液中和。将有机层分离且将水层用 CH_2Cl_2 (20ml×3)洗涤。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,浓缩且通过快速柱色谱法纯化以提供呈粘稠液体的(R)-2-氨基戊-4-烯-1-醇(0.75g, 82%)。

[0727] 方案1。



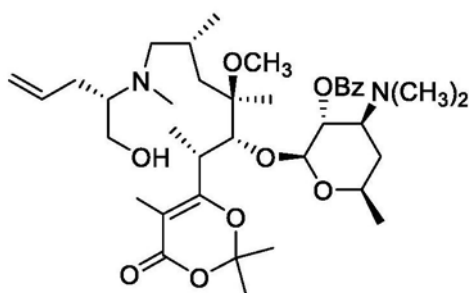
[0728]

**S1-2-II**

[0729] 苯甲酸 (2S, 3R, 4S, 6R) -4- (二甲氨基) -2- (((2R, 3R, 4R, 6R) -7- (((S) -1-羟基戊-4-烯-2-基) 氨基) -4-甲氧基-4,6-二甲基-2- (2,2,5-三甲基-4-氧代-4H-1,3-二噁英-6-基) 庚-3-基) 氧基) -6-甲基四氢-2H-吡喃-3-酯 (S1-2-II)。

[0730] 将 (S) -2-氨基戊-4-烯-1-醇 (343mg, 3.40mmol) 和 S1-1 (1.34g, 2.27mmol) 溶解在 EtOH (11.3mL) 中, 且添加 Ti(OEt)₄ (0.946mL, 4.54mmol)。30 分钟后, 从反应混合物中移出一小部分且将其添加到少量 NaBH₄ 在 MeOH 中的悬浮液中。LC/MS 分析显示大约 90% 的转化率。添加额外的 (S) -2-氨基戊-4-烯-1-醇 (200mg, 1.97mmol)。30 分钟后, 从反应混合物中移出一小部分且将其添加到少量 NaBH₄ 在 MeOH 中的悬浮液中。LC/MS 分析显示完全转化。添加 NaBH₄ (171mg, 4.54mmol)。当气体逸出停止时, 添加 30% NH₄OH 水溶液 (6mL), 且混合物通过 Celite® 垫过滤, 用 EtOAc 洗涤。将滤液用盐水洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤且浓缩。所述物质不经进一步纯化即使用。MS (ESI+) m/z: 675.25 [M+H]⁺。

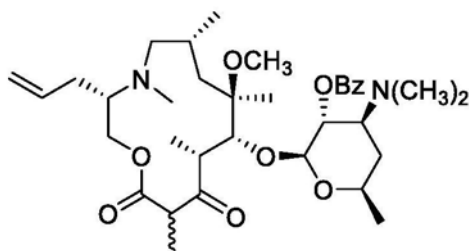
[0731]

**S1-3-I1-1**

[0732] 苯甲酸 (2S,3R,4S,6R) -4- (二甲氨基) -2- (((2R,3R,4R,6R) -7- (((S) -1-羟基戊-4-烯-2-基) (甲基)氨基) -4-甲氧基-4,6-二甲基-2- (2,2,5-三甲基-4-氧代-4H-1,3-二噁英-6-基) 庚-3-基) 氧基) -6-甲基四氢-2H-吡喃-3-酯 (S1-3-I1-1)。

[0733] 将S1-2-I1 (1.53g, 2.26mmol) 溶解在二氯甲烷 (10mL) 中且添加Na (OAc)₃BH (957mg; 4.52mmol)。添加甲醛 (37重量%水溶液, 1.82mL, 22.5mmol)。15分钟后, 添加另外的Na (OAc)₃BH (475mg; 2.24mmol) 和甲醛 (37重量%水溶液, 0.30mL, 3.7mmol)。20分钟后, 通过添加NaHCO₃ (饱和水溶液) 淬灭反应混合物。分离各层, 且将水层用二氯甲烷萃取 (3次)。将合并的二氯甲烷萃取物经Na₂SO₄干燥, 过滤且浓缩。将所述物质在40g硅胶上 (用含有0.5% NH₄OH水溶液的2-10% MeOH-二氯甲烷梯度洗脱) 纯化, 得到呈粘稠油状物的标题化合物 (1.20g, 76%, 2步)。MS (ESI+) m/z: 689.26 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.04 (dt, 2H), 7.61-7.51 (m, 1H), 7.44 (t, 2H), 5.82-5.66 (m, 1H), 5.16-4.95 (m, 3H), 4.70 (d, 1H), 3.87 (d, 1H), 3.55 (dq, 1H), 3.47 (dd, 1H), 3.33-3.18 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.88 (td, 1H), 2.81-2.66 (m, 1H), 2.49 (dd, 1H), 2.38-2.23 (m, 7H), 2.16 (s, 3H), 2.10 (dd, 1H), 1.92-1.75 (m, 5H), 1.73 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.64-1.55 (m, 1H), 1.55-1.42 (m, 1H), 1.38 (dd, 1H), 1.34-1.18 (m, 7H), 0.95 (d, 3H), 0.83 (d, 3H)。

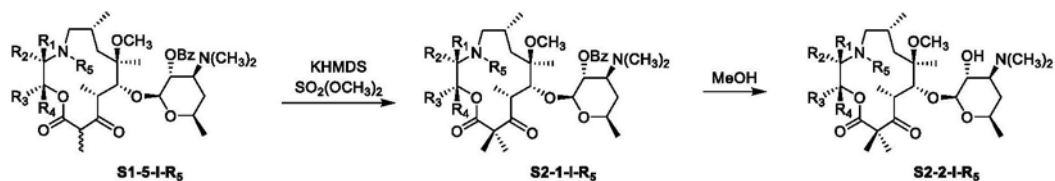
[0734]

**S1-5-I1-1**

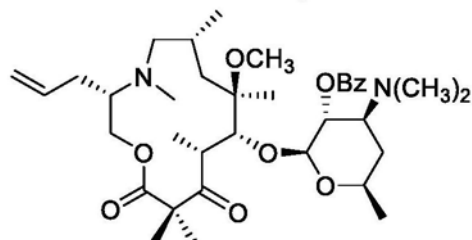
[0735] 苯甲酸 (2S,3R,4S,6R) -2- (((3S,6R,8R,9R,10R) -3-烯丙基-8-甲氧基-4,6,8,10,12-五甲基-11,13-二氧代-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-9-基) 氧基) -4- (二甲氨基) -6-甲基四氢-2H-吡喃-3-酯 (S1-5-I1-1)。

[0736] 将S1-3-I1-1 (1.19g, 1.72mmol) 用甲苯浓缩三次。将所述物质溶解在氯苯 (357mL) 中, 且将氮气流鼓入所述溶液持续10分钟。将混合物在145℃的浴温 (约130-135℃的内部温度) 下加热过夜。使反应物冷却至室温且浓缩。将残余物在40g硅胶上 (用含有0.5% NH₄OH水溶液的2-10% MeOH-二氯甲烷梯度洗脱) 纯化, 得到呈灰白色固体的标题化合物 (835mg, 77%)。C2差向异构体的混合物。MS (ESI+) m/z: 631.23 [M+H]⁺。

[0737] 方案2。



[0738]

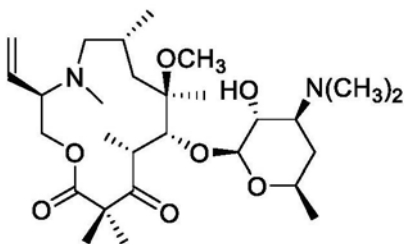


S2-1-I1-1

[0739]

[0740] 苯甲酸 (2S,3R,4S,6R) -2-(((3S,6R,8R,9R,10R) -3-烯丙基-8-甲氧基-4,6,8,10,12,12-六甲基-11,13-二氧化-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-9-基)氧基)-4-(二甲氨基)-6-甲基四氢-2H-吡喃-3-酯 (S2-1-I1-1)。

[0741] 将S1-5-I1-1 (834mg, 1.32mmol) 溶解在1,2-二甲氧基乙烷 (6.6mL) 中, 且将反应混合物在干冰/乙腈浴中冷却至-42℃。添加双(三甲基甲硅烷基)氨基钾 (1.0M的THF溶液; 1.71mL, 1.71mmol)。15分钟后, 添加硫酸二甲酯 (0.249mL, 2.64mmol), 且将所述浴用冰/水浴置换。30分钟后, 添加三乙胺 (1.83mL, 13.2mmol), 且将反应混合物在室温下搅拌。20分钟后, 反应通过添加NH₄Cl (饱和水溶液) 淬灭且用二氯甲烷萃取 (3次)。合并的萃取物经Na₂SO₄过滤且浓缩。将残余物在40g硅胶上 (用2-10% MeOH-二氯甲烷-0.5% NH₄OH梯度洗脱) 纯化, 得到呈白色固体的标题化合物 (551mg, 64%)。MS (ESI+) m/z: 645.24 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.11-7.92 (m, 2H), 7.61-7.48 (m, 1H), 7.43 (t, 2H), 5.78 (dddd, 1H), 5.15-4.90 (m, 3H), 4.57 (d, 1H), 4.16 (dd, 1H), 4.01 (d, 1H), 3.96-3.80 (m, 1H), 3.58 (dtd, 1H), 3.41 (ddd, 1H), 3.08 (td, 1H), 2.99-2.86 (m, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.36-2.22 (m, 7H), 2.19 (s, 3H), 2.01 (t, 2H), 1.75 (m, 7.1Hz, 5H), 1.46-1.33 (m, 4H), 1.33-1.15 (m, 9H), 1.06-0.95 (d, 3H), 0.88 (d, 3H)。



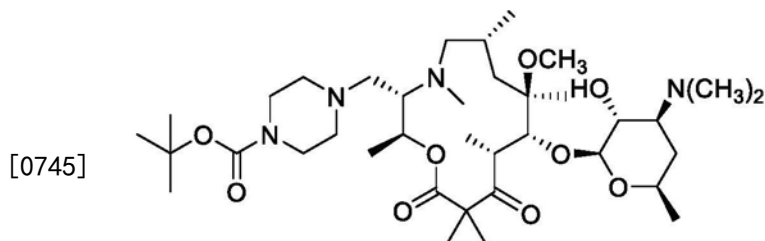
[0742]

S2-2-I3-1

[0743] (3R,6R,8R,9R,10R) -9-(((2S,3R,4S,6R) -4-(二甲氨基)-3-羟基-6-甲基四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-8-甲氧基-4,6,8,10,12,12-六甲基-3-乙烯基-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-11,13-二酮 (S2-2-I3-1) (化合物14)。

[0744] 将S2-1-I3-1 (18mg, 0.029mmol, 根据S2-1-I1-1的方法制备) 溶解在MeOH (2mL) 中, 且将反应混合物加热至65℃ (外部温度) 持续3小时。将反应混合物冷却至室温且减压浓缩。

所述物质通过HPLC (Atlantis T3柱, 5-30% MeCN-水-0.1% HCO₂H) 纯化, 得到6.35mg呈甲酸盐的标题化合物 (6.35mg)。MS (ESI+) m/z: 176.1 [M+3H]³⁺, 263.7 [M+2H]²⁺, 526.4 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.54 (s, 2H), 5.97 (dt, 1H), 5.68 (s, 2H), 4.46 (d, 1H), 4.29-4.17 (m, 2H), 3.72 (dtt, 1H), 3.48-3.37 (m, 2H), 3.31 (tq, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.95 (d, 1H), 2.82 (s, 1H), 2.75 (s, 6H), 2.00 (ddd, 1H), 1.53-1.25 (m, 16H), 1.05 (d, 3H)。

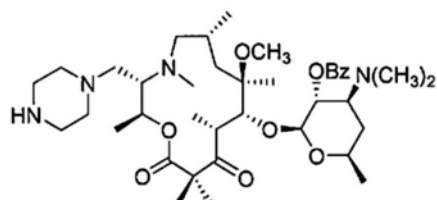
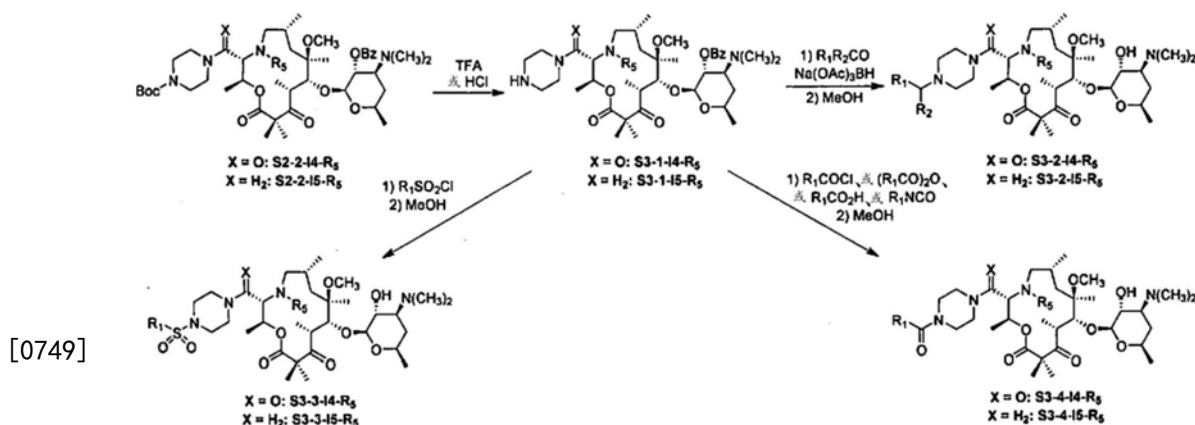


S2-2-I5-1

[0746] 4-(((2S, 3S, 6R, 8R, 9R, 10R)-9-(((2S, 3R, 4S, 6R)-4-(二甲氨基)-3-羟基-6-甲基四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-8-甲氧基-2, 4, 6, 8, 10, 12, 12-七甲基-11, 13-二氧代-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-3-基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (S2-2-I5-1) (化合物106)。

[0747] 根据S2-1-I1-1和S2-2-I3-1的方法由I5制备, 提供呈甲酸盐的标题化合物。MS (ESI+) m/z: 713.6 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d) δ 8.34 (s, 3H), 5.43 (dd, 1H), 4.49 (d, 1H), 4.10 (d, 1H), 3.87 (ddd, 1H), 3.73 (ddd, 1H), 3.55-3.37 (m, 7H), 3.17 (s, 3H), 3.11-3.03 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.96-2.85 (m, 2H), 2.82 (s, 6H), 2.62-2.52 (m, 3H), 2.52-2.40 (m, 2H), 2.26 (d, 1H), 2.08-1.97 (m, 1H), 1.82 (d, 1H), 1.57-1.48 (m, 4H), 1.44 (s, 9H), 1.38 (d, 4H), 1.37-1.33 (m, 9H), 1.31 (d, 3H), 1.06 (d, 3H)。

[0748] 方案3。

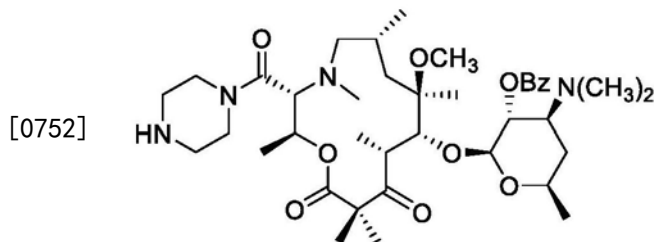


S3-1-I5-1

[0750] 苯甲酸 (2S, 3R, 4S, 6R)-4-(二甲氨基)-2-(((2S, 3S, 6R, 8R, 9R, 10R)-8-甲氧基-2, 4, 6, 8, 10, 12, 12-七甲基-11, 13-二氧代-3-(哌嗪-1-基甲基)-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-9-

基) 氧基) -6-甲基四氢-2H-吡喃-3-酯 (S3-1-I5-1)。

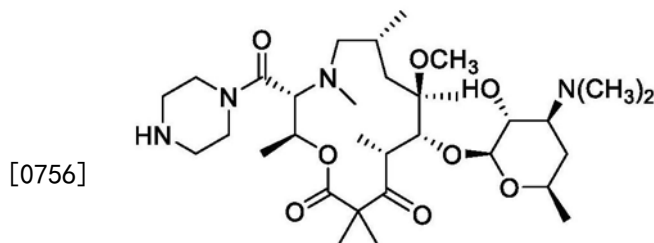
[0751] 将S2-2-I5-1 (430mg, 0.526mmol) 溶解在二氯甲烷 (4.4mL) 且在冰/水浴中冷却。添加三氟乙酸 (0.5mL, 6.52mmol), 除去冰/水浴, 且将反应混合物在室温下搅拌5.5小时。将反应混合物浓缩成淡黄色胶状物, 用NaHCO₃ (饱和水溶液, 10mL) 缓慢处理且用EtOAc (9mL × 4) 萃取。将合并的萃取物经Na₂SO₄干燥, 过滤且浓缩, 得到呈白色固体的粗标题化合物。MS (ESI⁺) m/z: 717.13 [M+H]⁺。



[0753] **S3-1-I4-1**

[0754] 苯甲酸 (2S, 3R, 4S, 6R) -4- (二甲氨基) -2- (((2S, 3R, 6R, 8R, 9R, 10R) -8-甲氧基-2, 4, 6, 8, 10, 12, 12-七甲基-11, 13-二氧代-3- (哌嗪-1-羰基) -1-氧杂-4-氮杂环十三烷-9-基) 氧基) -6-甲基四氢-2H-吡喃-3-酯 (S3-1-I4-1)。

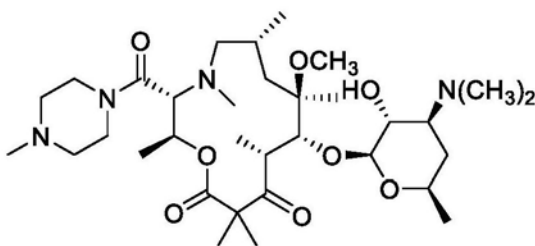
[0755] 根据S3-1-I5-1的方法, 用S2-2-I4-1取代来制备。由此得到呈白色固体的标题化合物, 其不经进一步纯化即使用。MS (ESI⁺) m/z: 731.04 [M+H]⁺。



S3-2-I4-1-1

[0757] (2S, 3R, 6R, 8R, 9R, 10R) -9- (((2S, 3R, 4S, 6R) -4- (二甲氨基) -3-羟基-6-甲基四氢-2H-吡喃-2-基) 氧基) -8-甲氧基-2, 4, 6, 8, 10, 12, 12-七甲基-3- (哌嗪-1-羰基) -1-氧杂-4-氮杂环十三烷-11, 13-二酮 (S3-2-I4-1-1) (化合物136)。将S3-1-I4-1 (35mg, 0.048mmol) 溶解在MeOH (1mL) 中, 且将反应混合物加热至40℃ (外部温度) 过夜。将反应混合物冷却至室温且减压浓缩。所述物质通过HPLC (Atlantis T3柱, 5-30% MeCN-水-0.1% HCO₂H) 纯化, 得到1.83mg呈甲酸盐的标题化合物。MS (ESI⁺) m/z: 627.42 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d) δ 8.29 (s, 4H), 5.27 (s, 1H), 4.46 (d, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.14-3.87 (m, 4H), 3.81-3.63 (m, 2H), 3.62-3.50 (m, 2H), 3.46-3.35 (m, 2H), 3.31-3.12 (m, 3H), 2.92 (s, 3H), 2.74 (d, 10H), 2.35 (d, 1H), 2.08-1.84 (m, 2H), 1.62 (dd, 1H), 1.55-1.23 (m, 18H), 1.19 (d, 3H), 0.89 (d, 3H)。

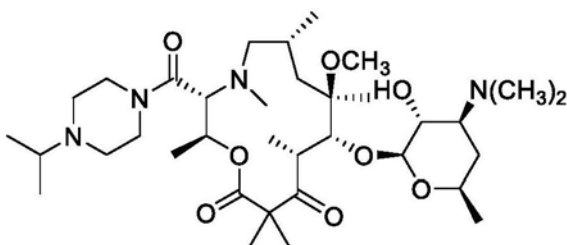
[0758]

**S3-2-I4-1-2**

[0759] (2S,3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(二甲氨基)-3-羟基-6-甲基四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-8-甲氧基-2,4,6,8,10,12,12-七甲基-3-(4-甲基哌嗪-1-羰基)-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-11,13-二酮(S3-2-I4-1-2)(化合物97)。

[0760] 将S3-1-I4-1(36.4mg,0.0497mmol)溶解在二氯甲烷(0.5mL)中,且添加Na(OAc)₃BH(20mg,0.094mmol),然后添加甲醛(37重量%水溶液,20.1mg,0.248mmol)。14小时后,将反应混合物用NaHCO₃(饱和水溶液)淬灭,且用EtOAc萃取(3次)。将合并的萃取物经Na₂SO₄干燥,过滤且浓缩。将粗物质溶解在甲醇(1mL)中,且将反应混合物加热至40℃外部温度过夜。使反应物冷却至室温且浓缩。残余物通过HPLC(Atlantis T3柱,5-50%MeCN-水-0.1% HCO₂H)纯化,得到9.45mg呈甲酸盐的标题化合物。MS(ESI+) m/z:641.36[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz,甲醇-d) δ8.33(s,3H),5.30(s,1H),4.48(d,1H),4.31(s,1H),4.03(d,1H),3.94-3.80(m,2H),3.80-3.68(m,2H),3.67-3.54(m,2H),3.49-3.36(m,2H),2.95(s,3H),2.82(s,6H),2.76-2.65(m,6H),2.65-2.52(m,2H),2.44(s,3H),2.42-2.31(m,1H),2.06-1.98(m,1H),1.92(s,1H),1.71-1.62(m,1H),1.52(q,1H),1.47(s,3H),1.42-1.35(m,4H),1.35-1.29(m,9H),1.20(d,3H),0.92(d,3H)。

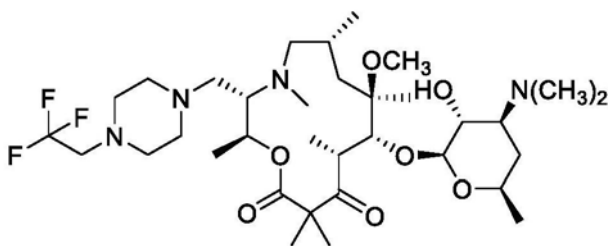
[0761]

**S3-2-I4-1-3**

[0762] (2S,3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(二甲氨基)-3-羟基-6-甲基四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-3-(4-异丙基哌嗪-1-羰基)-8-甲氧基-2,4,6,8,10,12,12-七甲基-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-11,13-二酮(S3-2-I4-1-3)(化合物91)。

[0763] 根据S3-2-I4-1-2的方法由S3-1-I4-1和丙酮制备,提供呈甲酸盐的标题化合物。MS(ESI+) m/z:669.44[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz,甲醇-d) δ8.50(s,2H),5.08(s,1H),4.48(d,1H),4.09-3.89(m,2H),3.87-3.54(m,6H),3.50-3.35(m,3H),2.91(s,3H),2.80(s,6H),2.79-2.72(m,1H),2.71-2.44(m,8H),2.15-1.93(m,2H),1.75(d,2H),1.52(q,1H),1.42(s,3H),1.39(s,3H),1.31(dd,9H),1.17(d,3H),1.10(d,6H),0.85(d,3H)。

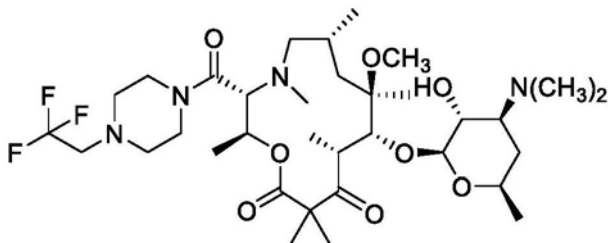
[0764]

**S3-2-I5-1-1**

[0765] (2S,3S,6R,8R,9R,10R) -9-(((2S,3R,4S,6R) -4-(二甲氨基)-3-羟基-6-甲基四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-8-甲氧基-2,4,6,8,10,12,12-七甲基-3-((4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基)甲基)-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-11,13-二酮(S3-2-I5-1-1)(化合物124)。

[0766] 在氮气下,将S3-1-I5-1(36.8mg,0.051mmol)溶解在无水THF(0.6mL)中。添加苯基硅烷(12.5μL,1.020mmol),然后添加三氟乙酸(6.8μL,0.090mmol)。将反应混合物置于70℃的预热干燥块中且搅拌6小时。将反应物冷却,通过添加饱和NaHCO₃(1.5mL)淬灭且用EtOAc(1mL×3)萃取。将合并的萃取物经Na₂SO₄干燥,过滤且浓缩。将所得粗物质溶解在MeOH(1mL)中,在40℃下加热过夜,且浓缩。残余物通过HPLC(Atlantis T3柱,5-50%MeCN-水-0.1% HCO₂H)纯化,得到8.31mg呈甲酸盐的标题化合物。MS(ESI+) m/z:695.33[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz,甲醇-d) δ8.40(s,3H),5.41(dt,1H),4.50(d,1H),4.11(d,1H),3.91-3.80(m,1H),3.73(ddd,1H),3.57-3.47(m,1H),3.47-3.36(m,2H),3.18(s,3H),3.07(q,3H),3.02(s,3H),2.95-2.84(m,2H),2.82(s,6H),2.77-2.61(m,6H),2.61-2.51(m,2H),2.27(d,1H),2.08-1.99(m,1H),1.83(d,1H),1.58-1.47(m,4H),1.42-1.30(m,17H),1.07(d,3H)。

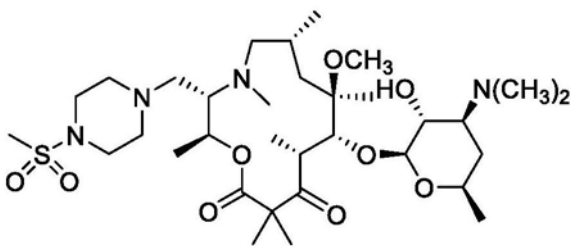
[0767]

**S3-2-I4-1-4**

[0768] (2S,3R,6R,8R,9R,10R) -9-(((2S,3R,4S,6R) -4-(二甲氨基)-3-羟基-6-甲基四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-8-甲氧基-2,4,6,8,10,12,12-七甲基-3-(4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-羰基)-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-11,13-二酮(S3-2-I4-1-4)(化合物130)。

[0769] 根据S3-2-I5-1-1的方法由S3-1-I4-1制备,提供呈甲酸盐的标题化合物。MS(ESI+) m/z:709.29[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz,甲醇-d) δ8.49(s,1H),5.27(s,1H),4.49(d,1H),4.23(s,1H),4.03(d,1H),3.90-3.66(m,4H),3.66-3.54(m,2H),3.49-3.37(m,2H),3.14(q,2H),2.95(s,3H),2.82(s,6H),2.80-2.62(m,8H),2.33(s,1H),2.09-1.98(m,1H),1.95-1.81(m,1H),1.70(d,1H),1.54(q,1H),1.50-1.41(m,4H),1.41-1.23(m,13H),1.20(d,3H),0.91(d,3H)。

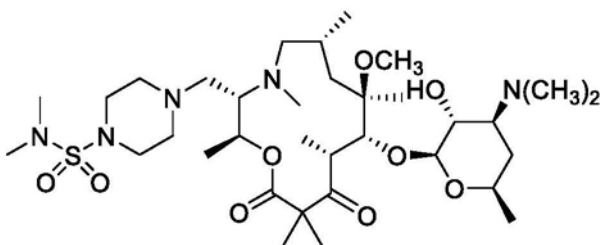
[0770]

**S3-3-I5-1-1**

[0771] (2S,3S,6R,8R,9R,10R) -9-(((2S,3R,4S,6R) -4-(二甲氨基)-3-羟基-6-甲基四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-8-甲氧基-2,4,6,8,10,12,12-七甲基-3-((4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)甲基)-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-11,13-二酮(S3-3-I5-1-1)(化合物80)。

[0772] 将S3-1-I5-1(37.4mg,0.0521mmol)和4-二甲氨基吡啶(1mg,0.008mmol)溶解在二氯甲烷(0.45mL)和N,N-二异丙基乙胺(0.050mL,0.26mmol)中。将溶液冷却至0℃,添加甲磺酰氯(0.012mL,0.156mmol),且将反应混合物升温至室温。3小时后,反应通过添加饱和NaHCO₃(1mL)淬灭且用EtOAc(1mL×3)萃取。将合并的萃取物经Na₂SO₄干燥,过滤且浓缩。将所得粗物质溶解在MeOH(1mL)中,在40℃下加热过夜,且浓缩。残余物通过HPLC(Atlantis T3柱,5-50%MeCN-水-0.1%HCO₂H)纯化,得到14.1mg呈甲酸盐的标题化合物。MS(ESI+) m/z:691.30[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz,甲醇-d) δ8.33(s,3H),5.44(dq,1H),4.49(d,1H),4.10(d,1H),3.90-3.80(m,1H),3.72(ddd,1H),3.55-3.37(m,3H),3.27-3.19(m,4H),3.16(s,3H),3.10-3.02(m,1H),3.02(s,3H),2.95-2.85(m,2H),2.84(s,3H),2.81(s,6H),2.74-2.59(m,5H),2.31-2.21(m,1H),2.07-1.99(m,1H),1.82(d,1H),1.57-1.43(m,4H),1.42-1.33(m,13H),1.31(d,3H),1.06(d,3H)。

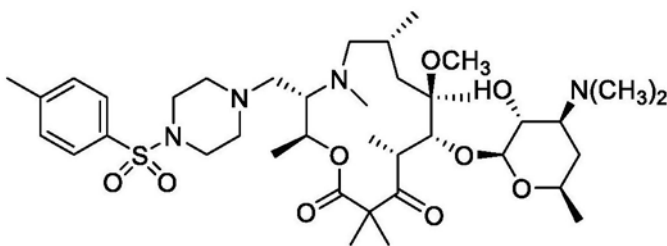
[0773]

**S3-3-I5-1-2**

[0774] 4-(((2S,3S,6R,8R,9R,10R) -9-(((2S,3R,4S,6R) -4-(二甲氨基)-3-羟基-6-甲基四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-8-甲氧基-2,4,6,8,10,12,12-七甲基-11,13-二氧代-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-3-基)甲基)-N,N-二甲基哌嗪-1-磺酰胺(S3-3-I5-1-2)(化合物142)。

[0775] 根据S3-3-I5-1-1的方法由S3-1-I5-1和二甲基氨磺酰氯制备,提供呈甲酸盐的标题化合物。MS(ESI+) m/z:720.24[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz,甲醇-d) δ8.25(s,1H),5.45(dq,1H),4.51(d,1H),4.11(d,1H),3.93-3.85(m,1H),3.79-3.70(m,1H),3.58-3.40(m,3H),3.29-3.23(m,3H),3.19(s,3H),3.12-2.99(m,4H),2.94(dd,1H),2.89(s,3H),2.87-2.81(m,9H),2.68(q,1H),2.64(s,6H),2.63-2.56(m,2H),2.37-2.20(m,1H),2.10-2.02(m,1H),1.84(d,1H),1.61-1.47(m,4H),1.44-1.26(m,15H),1.08(d,3H)。

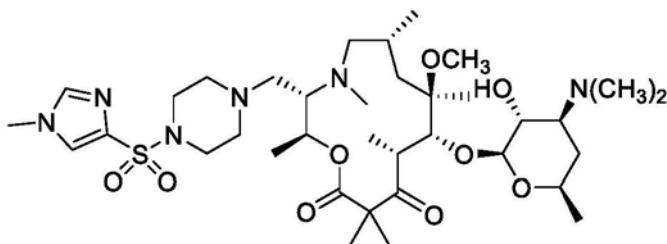
[0776]

**S3-3-I5-1-3**

[0777] (2S,3S,6R,8R,9R,10R) -9-(((2S,3R,4S,6R) -4-(二甲氨基)-3-羟基-6-甲基四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-8-甲氧基-2,4,6,8,10,12,12-七甲基-3-((4-甲苯磺酰基哌嗪-1-基)甲基)-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-11,13-二酮(S3-3-I5-1-3)(化合物139)。

[0778] 根据S3-3-I5-1-1的方法由S3-1-I5-1和对甲苯磺酰氯制备,提供呈甲酸盐的标题化合物。MS (ESI+) m/z: 767.38 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d) δ 8.36 (s, 3H), 7.63 (d, 2H), 7.41 (d, 2H), 5.38 (dt, 1H), 4.46 (d, 1H), 4.06 (d, 1H), 3.78 (ddd, 1H), 3.74-3.66 (m, 1H), 3.51-3.35 (m, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.99 (d, 5H), 2.96 (s, 3H), 2.88-2.82 (m, 2H), 2.80 (s, 6H), 2.71-2.62 (m, 2H), 2.62-2.52 (m, 3H), 2.42 (d, 3H), 2.25-2.14 (m, 1H), 2.04-1.97 (m, 1H), 1.78 (d, 1H), 1.55-1.41 (m, 5H), 1.37-1.24 (m, 16H), 1.00 (d, 3H)。

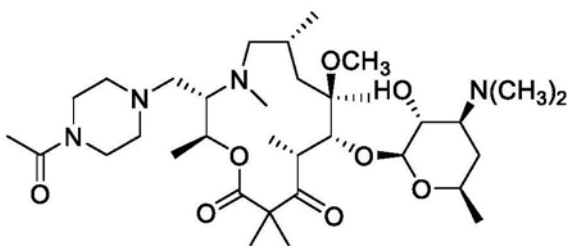
[0779]

**S3-3-I5-1-4**

[0780] (2S,3S,6R,8R,9R,10R) -9-(((2S,3R,4S,6R) -4-(二甲氨基)-3-羟基-6-甲基四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-8-甲氧基-2,4,6,8,10,12,12-七甲基-3-((4-((1-甲基-1H-咪唑-4-基)磺酰基)哌嗪-1-基)甲基)-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-11,13-二酮(S3-3-I5-1-4)(化合物81)。

[0781] 根据S3-3-I5-1-1的方法由S3-1-I5-1和1-甲基-1H-咪唑-4-磺酰氯制备,提供呈甲酸盐的标题化合物。MS (ESI+) m/z: 757.32 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d) δ 8.35 (s, 3H), 7.76 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 5.39 (dt, 1H), 4.47 (d, 1H), 4.07 (d, 1H), 3.85-3.78 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.71 (ddd, 1H), 3.52-3.45 (m, 1H), 3.44-3.35 (m, 2H), 3.19-3.10 (m, 4H), 3.08 (s, 3H), 3.04-2.93 (m, 4H), 2.92-2.82 (m, 2H), 2.80 (s, 6H), 2.70-2.53 (m, 5H), 2.28-2.14 (m, 1H), 2.06-1.98 (m, 1H), 1.79 (d, 1H), 1.59-1.41 (m, 4H), 1.39-1.25 (m, 17H), 1.02 (d, 3H)。

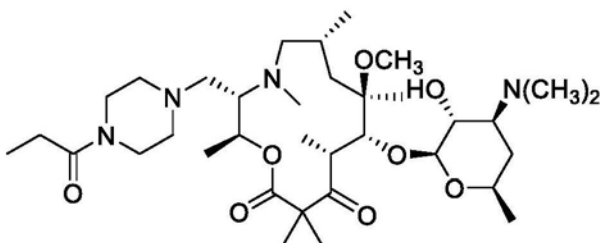
[0782]

**S3-4-I5-1-1**

[0783] (2S,3S,6R,8R,9R,10R) -3-((4-乙酰基哌嗪-1-基)甲基)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(二甲氨基)-3-羟基-6-甲基四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-8-甲氧基-2,4,6,8,10,12,12-七甲基-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-11,13-二酮(S3-4-I5-1-1)(化合物135)。

[0784] 将S3-1-I5-1(36.0mg,0.0502mmol)和4-二甲氨基吡啶(1mg,0.008mmol)溶解在二氯甲烷(0.45mL)和N,N-二异丙基乙胺(0.050mL,0.26mmol)中。将溶液冷却至0℃,添加乙酰氯(0.0106mL,0.150mmol),且将反应混合物升温至室温。2小时后,将反应物置于冰箱中过夜。在室温下再搅拌1小时后,反应通过添加饱和NaHCO₃(1mL)淬灭且用EtOAc(1mL×3)萃取。将合并的萃取物经Na₂SO₄干燥,过滤且浓缩。将所得粗物质溶解在MeOH(1mL)中,在40℃下加热过夜,且浓缩。残余物通过HPLC(Atlantis T3柱,5-50%MeCN-水-0.1%HCO₂H)纯化,得到12.9mg呈甲酸盐的标题化合物。MS(ESI+)m/z:655.39[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz,甲醇-d)δ 8.35(s,3H),5.43(dq,1H),4.49(d,1H),4.10(d,1H),3.88(ddt,1H),3.73(ddd,1H),3.65-3.36(m,7H),3.18(d,3H),3.07(t,1H),3.02(d,3H),2.98-2.85(m,2H),2.82(d,6H),2.68-2.53(m,4H),2.53-2.44(m,1H),2.26(d,1H),2.09(s,3H),2.07-2.01(m,1H),1.83(d,1H),1.59-1.43(m,4H),1.42-1.37(m,5H),1.37-1.33(m,9H),1.33-1.27(m,3H),1.07(d,3H)。

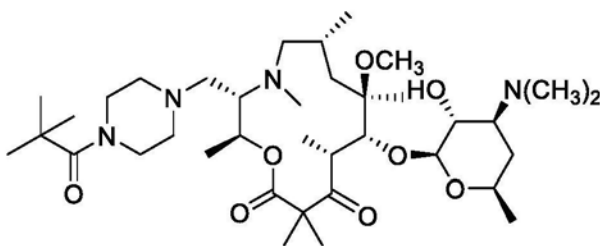
[0785]

**S3-4-I5-1-2**

[0786] (2S,3S,6R,8R,9R,10R) -9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(二甲氨基)-3-羟基-6-甲基四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-8-甲氧基-2,4,6,8,10,12,12-七甲基-3-((4-丙酰基哌嗪-1-基)甲基)-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-11,13-二酮(S3-4-I5-1-2)(化合物133)。

[0787] 根据S3-4-I5-1-1的方法由S3-1-I5-1和丙酰氯制备,提供呈甲酸盐的标题化合物。MS(ESI+)m/z:669.43[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz,甲醇-d)δ 8.43(s,3H),5.44(dt,1H),4.49(d,1H),4.10(d,1H),3.88(ddd,1H),3.73(ddd,1H),3.65-3.37(m,7H),3.18(s,3H),3.10-2.98(m,4H),2.98-2.84(m,2H),2.82(s,6H),2.59(dt,3H),2.53-2.45(m,1H),2.40(q,2H),2.27(d,1H),2.03(ddd,1H),1.83(d,1H),1.61-1.52(m,1H),1.50(s,3H),1.43-1.33(m,14H),1.33-1.27(m,3H),1.14-1.03(m,6H)。

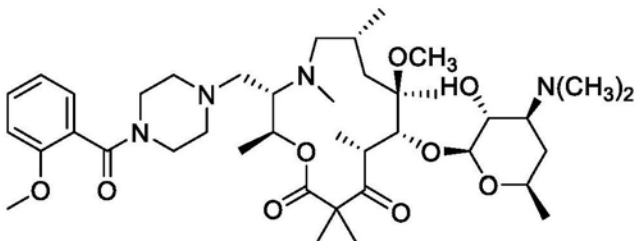
[0788]

**S3-4-I5-1-1**

[0789] (2S,3S,6R,8R,9R,10R) -9- (((2S,3R,4S,6R) -4- (二甲氨基) -3-羟基-6-甲基四氢-2H-吡喃-2-基) 氧基) -8-甲氧基-2,4,6,8,10,12,12-七甲基-3- ((4-新戊酰基哌嗪-1-基) 甲基) -1-氧杂-4-氮杂环十三烷-11,13-二酮 (S3-4-I5-1-3) (化合物114)。

[0790] 根据S3-4-I5-1-1的方法由S3-1-I5-1和新戊酰氯制备,提供呈甲酸盐的标题化合物。MS (ESI+) m/z : 697.33 $[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, 甲醇-d) δ 8.37 (s, 3H), 5.42 (dq, 1H), 4.49 (d, 1H), 4.10 (d, 1H), 3.93-3.81 (m, 1H), 3.78-3.59 (m, 5H), 3.54-3.46 (m, 1H), 3.46-3.36 (m, 2H), 3.18 (d, 3H), 3.07 (t, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.97-2.83 (m, 2H), 2.81 (d, 6H), 2.65-2.55 (m, 3H), 2.55-2.47 (m, 2H), 2.33-2.20 (m, 1H), 2.02 (ddd, 1H), 1.82 (d, 1H), 1.59-1.44 (m, 4H), 1.42-1.33 (m, 13H), 1.31 (d, 3H), 1.26 (d, 9H), 1.10-1.03 (m, 3H)。

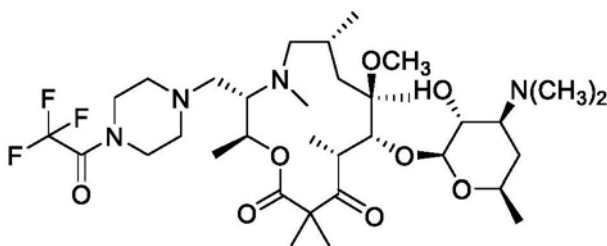
[0791]

**S3-4-I5-1-1**

[0792] (2S,3S,6R,8R,9R,10R) -9- (((2S,3R,4S,6R) -4- (二甲氨基) -3-羟基-6-甲基四氢-2H-吡喃-2-基) 氧基) -8-甲氧基-3- ((4- (2-甲氧基苯甲酰基) 哌嗪-1-基) 甲基) -2,4,6,8,10,12,12-七甲基-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-11,13-二酮 (S3-4-I5-1-4) (化合物84)。

[0793] 根据S3-4-I5-1-1的方法由S3-1-I5-1和2-甲氧基苯甲酰氯制备,提供呈甲酸盐的标题化合物。MS (ESI+) m/z : 747.35 $[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, 甲醇-d) δ 8.36 (s, 3H), 7.36 (t, 1H), 7.03 (ddd, 1H), 6.97-6.89 (m, 2H), 5.43 (dd, 1H), 4.49 (d, 1H), 4.09 (d, 1H), 3.92-3.83 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.79-3.68 (m, 3H), 3.55-3.35 (m, 5H), 3.17 (s, 3H), 3.10-2.98 (m, 4H), 2.96-2.85 (m, 2H), 2.81 (s, 7H), 2.74-2.40 (m, 5H), 2.26 (d, 1H), 2.06-2.00 (m, 1H), 1.82 (d, 1H), 1.49 (d, 4H), 1.42-1.33 (m, 12H), 1.30 (d, 3H), 1.06 (d, 3H)。

[0794]

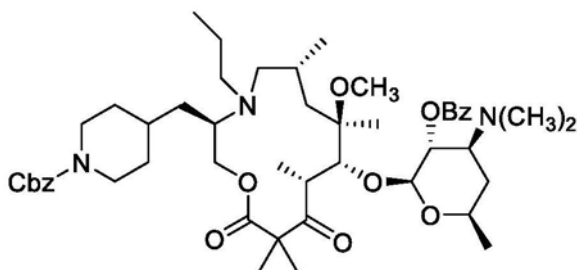
**S3-4-I5-1-5**

[0795] (2S,3S,6R,8R,9R,10R) -9-(((2S,3R,4S,6R) -4-(二甲氨基)-3-羟基-6-甲基四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-8-甲氧基-2,4,6,8,10,12,12-七甲基-3-((4-(2,2,2-三氟乙酰基)哌嗪-1-基)甲基)-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-11,13-二酮(S3-4-I5-1-5)(化合物109)。

[0796] 根据S3-4-I5-1-1的方法由S3-1-I5-1和三氟乙酸酐制备,提供呈甲酸盐的标题化合物。MS (ESI+) m/z : 709.27 $[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, 甲醇-d) δ 8.49 (s, 3H), 5.46 (s, 1H), 4.51 (d, 1H), 4.12 (d, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.80-3.65 (m, 5H), 3.53 (dd, 1H), 3.49-3.34 (m, 2H), 3.19 (s, 3H), 3.04 (s, 4H), 2.93 (dd, 2H), 2.80 (s, 6H), 2.74-2.58 (m, 5H), 2.28 (s, 1H), 2.06-1.99 (m, 1H), 1.85 (d, 1H), 1.52 (s, 4H), 1.45-1.35 (m, 13H), 1.33 (d, 3H), 1.09 (d, 3H)。

[0797] 根据方案3的方法,用来自表1的适当中间体取代,制备以下实施例。

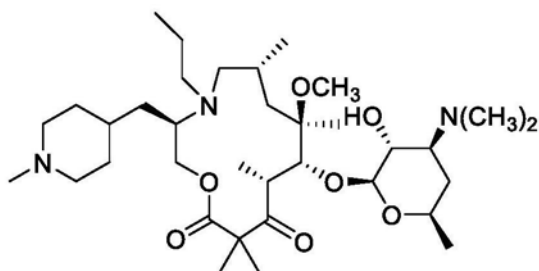
[0798]

**S3-1-I7-3**

[0799] 4-(((3R,6R,8R,9R,10R) -9-(((2S,3R,4S,6R) -3-(苯甲酰氧基)-4-(二甲氨基)-6-甲基四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-8-甲氧基-6,8,10,12,12-五甲基-11,13-二氧代-4-丙基-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-3-基)甲基)哌啶-1-甲酸苯甲酯(S3-1-I7-3)。

[0800] 将烘干的烧瓶抽空,且用氮气回填(2次),然后冷却至室温。将在乙醇(4mL)中的S2-1-I7-3(196mg, 0.226mmol, 如方案1中所述由I7和丙醛制备)添加到烧瓶中,然后将其抽空且用氮气回填(2次)。将10%Pd/C(50%湿, 40mg, 0.0187mmol)添加到烧瓶中,且将反应混合物抽空且用氮气回填(2次),然后抽空且用氢气回填(4次)。在氢气球下搅拌反应混合物1.5小时。将反应混合物抽空且用氮气回填(4次)。添加Celite®,且将反应混合物搅拌约10分钟,且通过Celite®过滤。用EtOH(5mL×2)冲洗湿垫,且浓缩合并的有机层,得到粗品标题化合物(166.4mg, 100%),其不经进一步纯化即使用。MS (ESI+) m/z : 730.26 $[M+H]^+$, 甲酸盐, 1H NMR (400MHz, 甲醇-d) δ 8.48 (s, 3H), 4.46 (dd, 1H), 4.34-4.06 (m, 2H), 3.80-3.67 (m, 1H), 3.55-3.34 (m, 5H), 3.25-3.05 (m, 2H), 3.04-2.86 (m, 6H), 2.86-2.74 (m, 10H), 2.18-1.90 (m, 4H), 1.85-1.57 (m, 7H), 1.57-1.46 (m, 6H), 1.43-1.23 (m, 13H), 1.09-0.90 (m, 6H)。

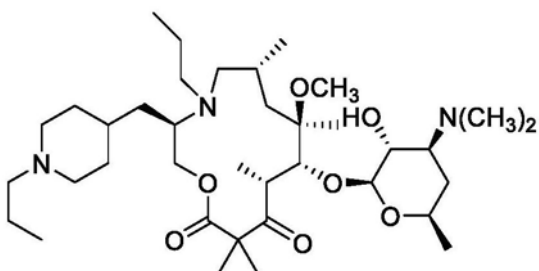
[0801]

**S3-2-I7-3-1**

[0802] (3R,6R,8R,9R,10R) -9-(((2S,3R,4S,6R) -4-(二甲氨基)-3-羟基-6-甲基四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-8-甲氧基-6,8,10,12,12-五甲基-3-((1-甲基哌啶-4-基)甲基)-4-丙基-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-11,13-二酮(S3-2-I7-3-1)(化合物95)。

[0803] 根据S3-2-I4-1-2的方法由S3-1-I7-3和甲醛制备,提供呈甲酸盐的标题化合物。MS (ESI+) m/z : 640.33 $[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, 甲醇- d) δ 8.48 (s, 3H), 4.46 (dd, 1H), 4.34-4.06 (m, 2H), 3.80-3.67 (m, 1H), 3.55-3.34 (m, 5H), 3.25-3.05 (m, 2H), 3.04-2.86 (m, 6H), 2.86-2.74 (m, 10H), 2.18-1.90 (m, 4H), 1.85-1.57 (m, 7H), 1.57-1.46 (m, 6H), 1.43-1.23 (m, 13H), 1.09-0.90 (m, 6H)。

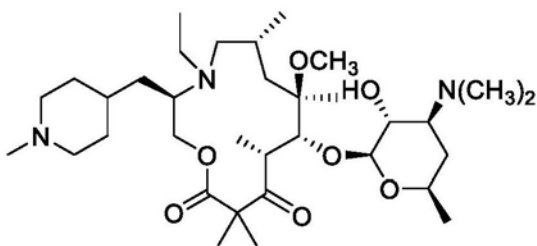
[0804]

**S3-2-I7-3-2**

[0805] (3R,6R,8R,9R,10R) -9-(((2S,3R,4S,6R) -4-(二甲氨基)-3-羟基-6-甲基四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-8-甲氧基-6,8,10,12,12-五甲基-4-丙基-3-((1-丙基哌啶-4-基)甲基)-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-11,13-二酮(S3-2-I7-3-2)(化合物96)。

[0806] 根据S3-2-I4-1-2的方法由S3-1-I7-3和丙醛制备,提供呈甲酸盐的标题化合物。MS (ESI+) m/z : 668.38 $[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, 甲醇- d) δ 8.51 (s, 3H), 4.46 (d, 1H), 4.26-3.96 (m, 2H), 3.79-3.66 (m, 1H), 3.62-3.49 (m, 3H), 3.49-3.34 (m, 3H), 3.05-2.96 (m, 3H), 2.96-2.83 (m, 5H), 2.83-2.73 (m, 7H), 2.15-1.91 (m, 4H), 1.82-1.70 (m, 3H), 1.70-1.43 (m, 11H), 1.41-1.22 (m, 13H), 1.07-0.83 (m, 9H)。

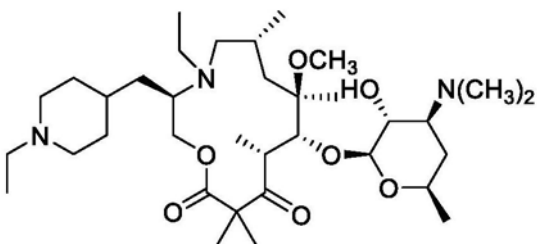
[0807]

**S3-2-I7-2-1**

[0808] (3R,6R,8R,9R,10R) -9-(((2S,3R,4S,6R) -4-(二甲氨基)-3-羟基-6-甲基四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-4-乙基-8-甲氧基-6,8,10,12,12-五甲基-3-((1-甲基哌啶-4-基)甲基)-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-11,13-二酮(S3-2-I7-2-1)(化合物98)。

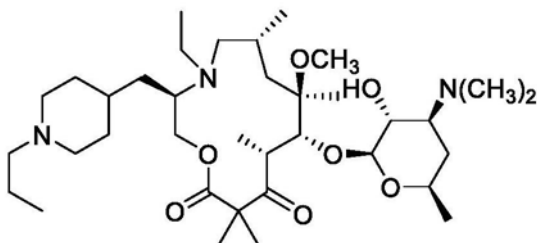
[0809] 根据S3-2-I4-1-2的方法由S3-1-I7-2和甲醛制备,提供呈甲酸盐的标题化合物。MS (ESI+) m/z : 209.5 $[M+3H]^+$, 313.8 $[M+2H]^+$, 626.5 $[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.50 (s, 2H), 4.41 (d, 1H), 4.14 (s, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.46-3.25 (m, 5H), 2.95-2.80 (m, 5H), 2.75 (d, 6H), 2.07-1.94 (m, 3H), 1.89 (d, 1H), 1.52 (s, 1H), 1.44 (d, 3H), 1.30 (m, 12H), 1.21 (s, 2H), 1.00-0.93 (m, 2H)。

[0810]

**S3-2-I7-2-2**

[0811] (3R,6R,8R,9R,10R) -9-(((2S,3R,4S,6R) -4-(二甲氨基)-3-羟基-6-甲基四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-4-乙基-3-((1-乙基哌啶-4-基)甲基)-8-甲氧基-6,8,10,12,12-五甲基-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-11,13-二酮(S3-2-I7-2-2)(化合物118)。根据S3-2-I4-1-2的方法由S3-1-I7-2和乙醛制备,提供呈甲酸盐的标题化合物。MS (ESI+) m/z : 640.35 $[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, 甲醇- d) δ 8.54 (s, 3H), 4.46 (d, 1H), 4.37-3.97 (m, 2H), 3.79-3.65 (m, 1H), 3.64-3.40 (m, 5H), 3.40-3.33 (m, 1H), 3.16-3.03 (m, 3H), 3.03-2.81 (m, 6H), 2.81-2.70 (m, 8H), 2.16-1.84 (m, 5H), 1.57-1.41 (m, 8H), 1.41-1.08 (m, 20H), 1.08-0.81 (m, 4H)。

[0812]

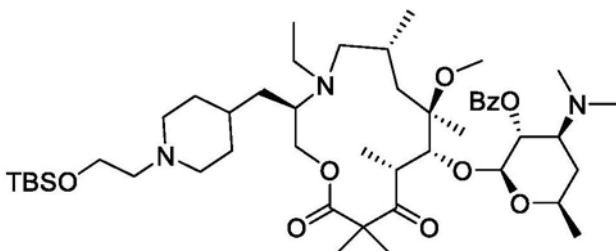
**S3-2-I7-2-3**

[0813] (3R,6R,8R,9R,10R) -9-(((2S,3R,4S,6R) -4-(二甲氨基)-3-羟基-6-甲基四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-4-乙基-8-甲氧基-6,8,10,12,12-五甲基-3-((1-丙基哌啶-4-基)甲

基)-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-11,13-二酮(S3-2-I7-2-3)(化合物102)。

[0814] 根据S3-2-I4-1-2的方法由S3-1-I7-2和丙醛制备,提供呈甲酸盐的标题化合物。MS (ESI+) m/z : 654.30 $[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, 甲醇- d) δ 8.51 (s, 2H), 4.46 (d, 1H), 4.36-3.90 (m, 2H), 3.78-3.65 (m, 1H), 3.62-3.39 (m, 5H), 3.39-3.33 (m, 1H), 3.07-2.82 (m, 8H), 2.82-2.67 (m, 8H), 2.14-1.87 (m, 4H), 1.82-1.60 (m, 5H), 1.60-1.41 (m, 8H), 1.41-1.24 (m, 14H), 1.24-1.07 (m, 3H), 1.07-0.81 (m, 6H)。

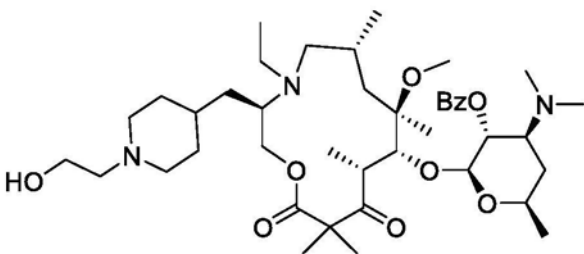
[0815]



[0816] 苯甲酸(2S,3R,4S,6R)-2-(((3R,6R,8R,9R,10R)-3-((1-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)哌啶-4-基)甲基)-4-乙基-8-甲氧基-6,8,10,12,12-五甲基-11,13-二氧代-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-9-基)氧基)-4-(二甲氨基)-6-甲基四氢-2H-吡喃-3-酯。

[0817] 将S3-1-I7-2(90mg, 0.13mmol)溶解在无水二氯甲烷(2mL)中。添加乙酸(0.021mL, 0.38mmol)和2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙醛(0.036mL, 0.19mmol)。然后将NaBH(OAc)₃(53mg, 0.25mmol)一次性添加到反应混合物中。将反应物在室温下搅拌2小时,此时LC/MS显示完全转化。通过添加饱和NaHCO₃水溶液(5mL)淬灭反应,且将水层用二氯甲烷(3×10mL)萃取。将合并的萃取物经MgSO₄干燥,过滤,且浓缩。将残余物在4g硅胶上(用0-10% MeOH-二氯甲烷+0.5%的30%NH₄OH水溶液洗脱)纯化,得到呈白色固体的标题化合物(60mg, 55%)。MS (ESI+) m/z : 292.2 $[M+3H]^{3+}$, 437.8 $[M+2H]^{2+}$, 874.6 $[M+H]^+$ 。

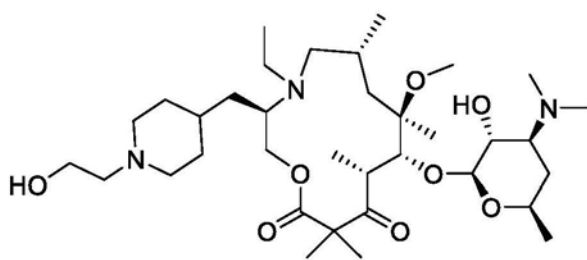
[0818]



[0819] 苯甲酸(2S,3R,4S,6R)-4-(二甲氨基)-2-(((3R,6R,8R,9R,10R)-4-乙基-3-((1-(2-羟乙基)哌啶-4-基)甲基)-8-甲氧基-6,8,10,12,12-五甲基-11,13-二氧代-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-9-基)氧基)-6-甲基四氢-2H-吡喃-3-酯。

[0820] 将苯甲酸(2S,3R,4S,6R)-2-(((3R,6R,8R,9R,10R)-3-((1-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)哌啶-4-基)甲基)-4-乙基-8-甲氧基-6,8,10,12,12-五甲基-11,13-二氧代-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-9-基)氧基)-4-(二甲氨基)-6-甲基四氢-2H-吡喃-3-酯(60mg, 0.067mmol)溶解在无水THF(2mL)中且在室温下添加TBAF(1M THF溶液, 0.20mL, 0.020mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时且浓缩。将残余物在4g硅胶上(用0-20% MeOH-二氯甲烷+0.5%的30%NH₄OH水溶液洗脱)纯化,得到呈白色固体的标题化合物(46mg, 88%)。MS (ESI+) m/z : 254.2 $[M+3H]^{3+}$, 380.8 $[M+2H]^{2+}$, 760.5 $[M+H]^+$ 。

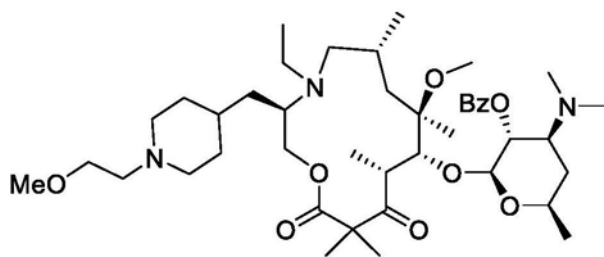
[0821]

**S3-2-I7-2-4**

[0822] (3R,6R,8R,9R,10R) -9-(((2S,3R,4S,6R) -4-(二甲氨基) -3-羟基-6-甲基四氢-2H-吡喃-2-基) 氧基) -4-乙基-3-((1-(2-羟乙基) 哌啶-4-基) 甲基) -8-甲氧基-6,8,10,12,12-五甲基-11,13-二氧代-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-11,13-二酮 (S3-2-I7-2-4) (化合物169)。

[0823] 根据S3-2-I4-1-2的方法通过苯甲酸 (2S,3R,4S,6R) -4-(二甲氨基) -2-(((3R,6R,8R,9R,10R) -4-乙基-3-((1-(2-羟乙基) 哌啶-4-基) 甲基) -8-甲氧基-6,8,10,12,12-五甲基-11,13-二氧代-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-9-基) 氧基) -6-甲基四氢-2H-吡喃-3-酯的甲醇分解来制备。MS (ESI+) m/z : 219.5 $[M+3H]^{3+}$, 328.8 $[M+2H]^{2+}$, 656.5 $[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.53 (s, 2H), 4.45 (d, 1H), 3.84 (t, 2H), 3.71 (ddd, 1H), 3.53-3.40 (m, 4H), 3.40-3.27 (m, 6H), 3.13 (d, 1H), 3.08 (s, 2H), 2.99-2.90 (m, 3H), 2.84 (s, 1H), 2.77 (s, 7H), 2.08-1.96 (m, 3H), 1.92 (d, 1H), 1.59 (s, 1H), 1.47 (dd, 5H), 1.39-1.27 (m, 12H), 0.97 (s, 2H)。

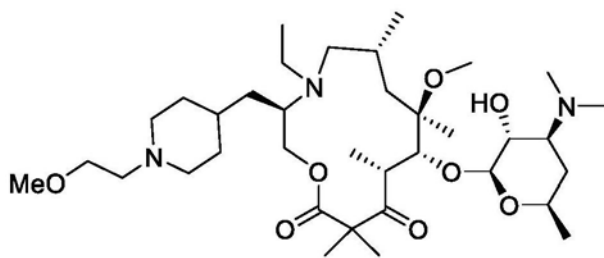
[0824]



[0825] 苯甲酸 (2S,3R,4S,6R) -4-(二甲氨基) -2-(((3R,6R,8R,9R,10R) -4-乙基-8-甲氧基-3-((1-(2-甲氧基乙基) 哌啶-4-基) 甲基) -6,8,10,12,12-五甲基-11,13-二氧代-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-9-基) 氧基) -6-甲基四氢-2H-吡喃-3-酯。

[0826] 在8mL小瓶中为在-60℃下预冷却的苯甲酸 (2S,3R,4S,6R) -4-(二甲氨基) -2-(((3R,6R,8R,9R,10R) -4-乙基-3-((1-(2-羟乙基) 哌啶-4-基) 甲基) -8-甲氧基-6,8,10,12,12-五甲基-11,13-二氧代-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-9-基) 氧基) -6-甲基四氢-2H-吡喃-3-酯 (26mg, 0.035mmol) 在1,2-二甲氧基乙烷 (2mL) 中的溶液。逐滴添加KHMDS (0.10mL, 0.10mmol)。将反应混合物在-60℃下搅拌20分钟。然后添加 Me_2SO_4 (16 μ L, 0.17mmol)。使反应混合物升温至-15℃。LC/MS显示完全转化。通过添加三乙胺 (1mL) 淬灭反应且将所得混合物用二氯甲烷稀释且添加饱和 $NaHCO_3$ 。将水层用二氯甲烷萃取, 且将合并的有机层经 $MgSO_4$ 干燥, 过滤且浓缩。将残余物在4g硅胶上 (用0-10% MeOH-二氯甲烷+0.5%的30% NH_4OH 水溶液洗脱) 纯化, 得到呈白色固体的标题化合物 (22mg, 82%)。MS (ESI+) m/z : 258.8 $[M+3H]^{3+}$, 387.8 $[M+2H]^{2+}$, 774.5 $[M+H]^+$ 。

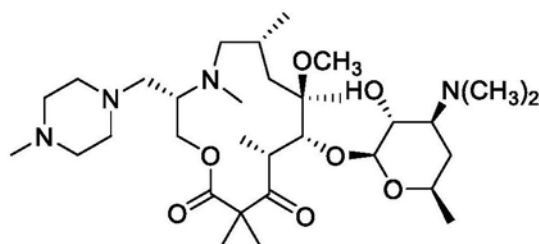
[0827]

**S3-2-I7-2-5**

[0828] (3R,6R,8R,9R,10R) -9-(((2S,3R,4S,6R) -4-(二甲氨基)-3-羟基-6-甲基四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-4-乙基-8-甲氧基-3-((1-(2-甲氧基乙基)哌啶-4-基)甲基)-6,8,10,12,12-五甲基-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-11,13-二酮(S3-2-I7-2-5)。

[0829] 根据S3-2-I4-1-2的方法通过使苯甲酸(2S,3R,4S,6R) -4-(二甲氨基)-2-(((3R,6R,8R,9R,10R) -4-乙基-8-甲氧基-3-((1-(2-甲氧基乙基)哌啶-4-基)甲基)-6,8,10,12,12-五甲基-11,13-二氧化-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-9-基)氧基)-6-甲基四氢-2H-吡喃-3-酯的甲醇分解来制备。MS (ESI+) m/z: 224.2 [M+3H]³⁺, 335.8 [M+2H]²⁺, 670.5 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.53 (s, 2H), 4.45 (d, 1H), 4.14 (s, 1H), 3.69 (dt, 3H), 3.54-3.44 (m, 2H), 3.44-3.27 (m, 10H), 3.19 (d, 1H), 3.13 (s, 2H), 2.94 (s, 2H), 2.78 (d, 8H), 2.06-1.96 (m, 2H), 1.89 (d, 1H), 1.54 (s, 4H), 1.51-1.40 (m, 3H), 1.39-1.27 (m, 12H), 1.25-1.18 (m, 2H), 0.98 (s, 2H)。

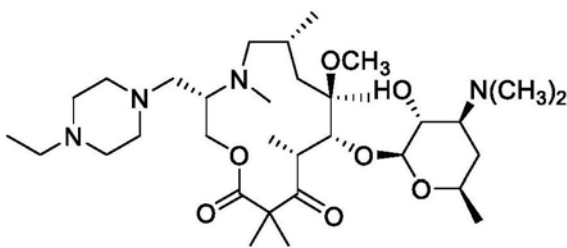
[0830]

**S3-2-I8-1-1**

[0831] (3S,6R,8R,9R,10R) -9-(((2S,3R,4S,6R) -4-(二甲氨基)-3-羟基-6-甲基四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-8-甲氧基-4,6,8,10,12,12-六甲基-3-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-11,13-二酮(S3-2-I8-1-1) (化合物154)。

[0832] 根据S3-2-I4-1-2的方法由S3-2-I8-1和甲醛制备,提供7.33mg呈甲酸盐的标题化合物。(ESI+) m/z: 205.04 [M+3H]³⁺, 307.01 [M+2H]²⁺, 613.01 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.53 (s, 2H), 4.58 (d, 1H), 4.45 (d, 1H), 4.34 (t, 1H), 4.26 (d, 1H), 3.90 (d, 1H), 3.77-3.67 (m, 1H), 3.54-3.33 (m, 3H), 3.19 (s, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.76 (s, 9H), 2.73-2.54 (m, 7H), 2.45 (s, 3H), 2.18 (s, 1H), 2.04-1.95 (m, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.53-1.43 (m, 1H), 1.39 (d, 6H), 1.33 (dd, 6H), 1.04 (d, 3H)。

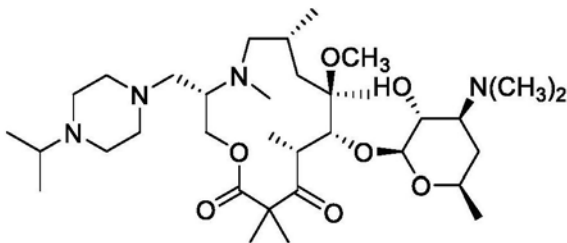
[0833]

**S3-2-I8-1-2**

[0834] (3S,6R,8R,9R,10R) -9-(((2S,3R,4S,6R) -4-(二甲氨基)-3-羟基-6-甲基四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-3-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)-8-甲氧基-4,6,8,10,12,12-六甲基-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-11,13-二酮(S3-2-I8-1-2)(化合物155)。

[0835] 根据S3-2-I4-1-2的方法由S3-2-I8-1和乙醛制备,提供6.82mg呈甲酸盐的标题化合物。(ESI+) m/z : 209.72 $[M+3H]^+$, 313.98 $[M+2H]^+$, 627.02 $[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.53 (s, 2H), 4.58 (d, 1H), 4.46 (d, 1H), 4.34 (t, 1H), 4.25 (d, 1H), 3.83 (s, 1H), 3.77-3.68 (m, 1H), 3.54-3.36 (m, 2H), 3.14 (s, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.92-2.78 (m, 6H), 2.76 (s, 8H), 2.74-2.64 (m, 5H), 2.60 (dd, 2H), 2.17 (s, 1H), 2.06-1.97 (m, 1H), 1.70 (s, 2H), 1.55 (s, 3H), 1.54-1.44 (m, 1H), 1.39 (d, 6H), 1.33 (dd, 6H), 1.20 (t, 3H), 1.03 (d, 3H)。

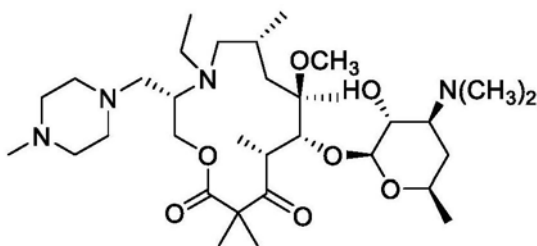
[0836]

**S3-2-I8-1-3**

[0837] (3S,6R,8R,9R,10R) -9-(((2S,3R,4S,6R) -4-(二甲氨基)-3-羟基-6-甲基四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-3-((4-异丙基哌嗪-1-基)甲基)-8-甲氧基-4,6,8,10,12,12-六甲基-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-11,13-二酮(S3-2-I8-1-3)(化合物156)。

[0838] 根据S3-2-I4-1-2的方法由S3-2-I8-1和丙酮制备,提供11.7mg呈甲酸盐的标题化合物。(ESI+) m/z : 214.41 $[M+3H]^+$, 321.01 $[M+2H]^+$, 641.09 $[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.59 (s, 2H), 4.64 (d, 1H), 4.51 (d, 1H), 4.39 (t, 1H), 4.29 (d, 1H), 3.85 (s, 1H), 3.82-3.73 (m, 1H), 3.58-3.43 (m, 2H), 3.27-3.12 (m, 2H), 3.05 (s, 7H), 2.82 (s, 14H), 2.66 (dd, 2H), 2.20 (s, 1H), 2.11-2.00 (m, 1H), 1.75 (s, 2H), 1.59 (s, 3H), 1.58-1.48 (m, 1H), 1.44 (s, 6H), 1.38 (dd, 6H), 1.30 (d, 6H), 1.08 (d, 3H)。

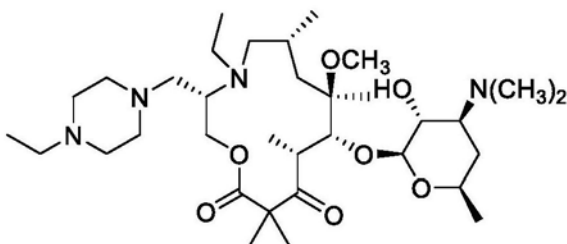
[0839]

**S3-2-I8-2-1**

[0840] (3S,6R,8R,9R,10R) -9-(((2S,3R,4S,6R) -4-(二甲氨基)-3-羟基-6-甲基四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-4-乙基-8-甲氧基-6,8,10,12,12-五甲基-3-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-11,13-二酮(S3-2-I8-2-1)(化合物157)。

[0841] 根据S3-2-I4-1-2的方法由S3-2-I8-2和甲醛制备,提供7.63mg呈甲酸盐的标题化合物。(ESI+) m/z : 209.74 $[M+3H]^{3+}$, 314.01 $[M+2H]^{2+}$, 627.11 $[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.49 (s, 2H), 4.69 (s, 1H), 4.46 (d, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.15 (d, 1H), 3.79-3.66 (m, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.49-3.33 (m, 2H), 3.25-3.00 (m, 3H), 2.95 (s, 6H), 2.81 (s, 8H), 2.61 (s, 7H), 2.10-1.97 (m, 2H), 1.88 (s, 1H), 1.61-1.47 (s, 4H), 1.41-1.29 (m, 12H), 1.24 (t, 3H), 0.99 (d, 3H)。

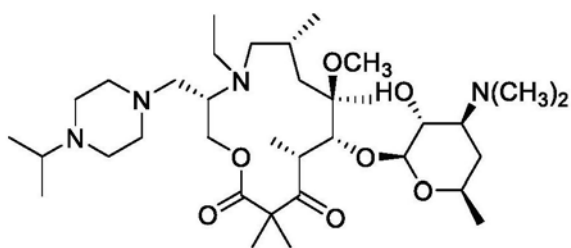
[0842]

**S3-2-I8-2-2**

[0843] (3S,6R,8R,9R,10R) -9-(((2S,3R,4S,6R) -4-(二甲氨基)-3-羟基-6-甲基四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-4-乙基-3-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)-8-甲氧基-6,8,10,12,12-五甲基-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-11,13-二酮(S3-2-I8-2-2)(化合物158)。

[0844] 根据S3-2-I4-1-2的方法由S3-2-I8-2和乙醛制备,提供6.83mg呈甲酸盐的标题化合物。(ESI+) m/z : 214.41 $[M+3H]^{3+}$, 321.03 $[M+2H]^{2+}$, 641.14 $[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.52 (s, 2H), 4.54 (s, 1H), 4.46 (d, 1H), 4.19 (s, 1H), 4.09 (d, 1H), 3.78-3.65 (m, 1H), 3.59 (s, 1H), 3.44 (dd, 2H), 3.35 (dd, 1H), 2.90 (s, 8H), 2.83 (d, 3H), 2.78 (s, 9H), 2.60 (s, 4H), 2.00 (ddd, 2H), 1.91 (s, 1H), 1.53 (d, 3H), 1.48 (dd, 1H), 1.36 (s, 4H), 1.32 (d, 9H), 1.23 (t, 4H), 1.19-1.13 (m, 2H), 0.94 (d, 3H)。

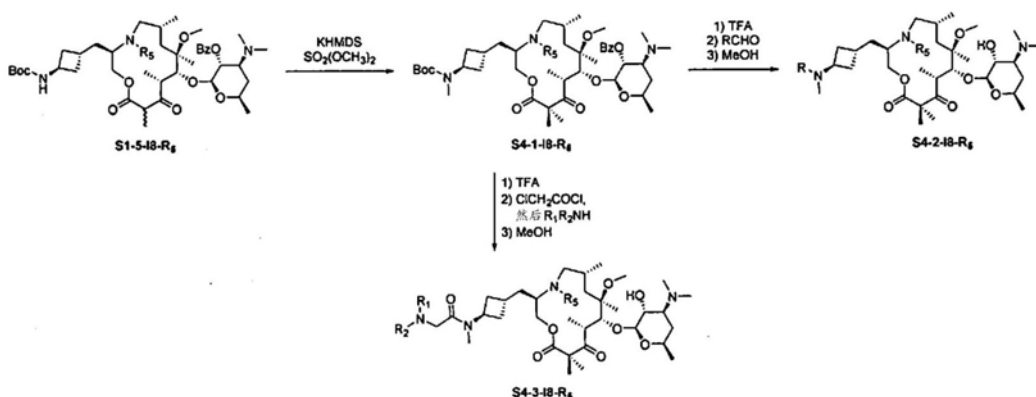
[0845]

**S3-2-I8-2-3**

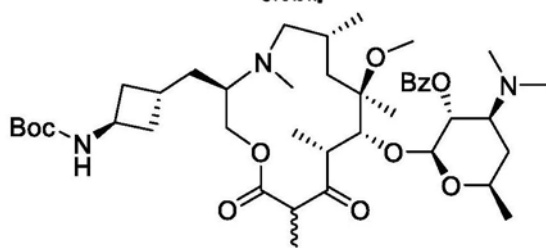
[0846] (3S,6R,8R,9R,10R) -9-(((2S,3R,4S,6R) -4-(二甲氨基)-3-羟基-6-甲基四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-3-((4-异丙基哌嗪-1-基)甲基)-8-甲氧基-4,6,8,10,12,12-六甲基-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-11,13-二酮(S3-2-I8-2-3)(化合物159)。

[0847] 根据S3-2-I4-1-2的方法由S3-2-I8-2和丙酮制备,提供6.11mg呈甲酸盐的标题化合物。(ESI+) m/z : 219.05 $[M+3H]^+$, 328.02 $[M+2H]^+$, 655.08 $[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.52 (s, 2H), 4.53 (s, 1H), 4.46 (d, 1H), 4.18 (s, 1H), 4.08 (d, 1H), 3.76-3.66 (m, 1H), 3.61 (s, 1H), 3.44 (dd, 1H), 3.35 (dd, 1H), 3.25 (d, 1H), 3.07 (s, 4H), 2.89 (s, 6H), 2.78 (s, 7H), 2.71-2.52 (m, 4H), 2.01 (dd, 2H), 1.88 (s, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.51-1.44 (m, 1H), 1.36 (s, 3H), 1.34-1.22 (m, 15H), 1.18 (d, 3H), 0.93 (d, 3H)。

[0848] 方案4。



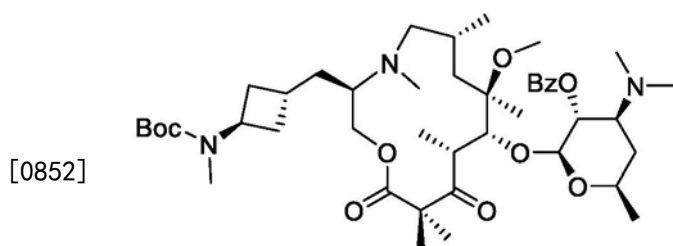
[0849]

**S1-5-I8-1**

[0850] 苯甲酸(2S,3R,4S,6R) -2-(((3R,6R,8R,9R,10R) -3-(((1r,3S) -3-((叔丁氧基羰基)氨基)环丁基)甲基)-8-甲氧基-4,6,8,10,12-五甲基-11,13-二氧代-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-9-基)氧基)-4-(二甲氨基)-6-甲基四氢-2H-吡喃-3-酯(S1-5-I8-1)。

[0851] 根据S1-5-I1-1的方法,用I8取代来制备,得到218mg标题化合物。MS (ESI+) m/z : 387.72 $[M+2H]^+$, 774.25 $[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ 8.10-7.90 (m, 2H), 7.56 (t, 1H), 7.44 (t, 2H), 5.04 (dd, 1H), 4.76-4.61 (m, 1H), 4.55 (d, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.23-4.09 (m, 1H),

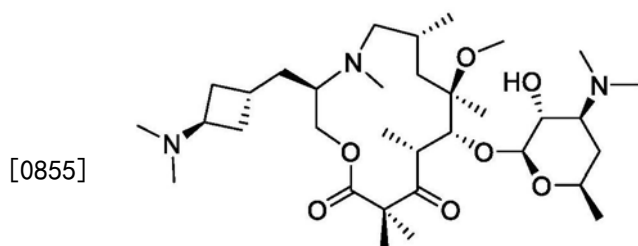
4.06 (d, 1H), 3.72 (t, 1H), 3.62-3.44 (m, 2H), 3.44-3.19 (m, 1H), 2.91 (d, 1H), 2.87-2.78 (m, 1H), 2.77 (s, 2H), 2.70-2.58 (m, 1H), 2.46 (d, 1H), 2.37-2.29 (m, 1H), 2.26 (s, 4H), 2.16 (s, 2H), 2.09 (s, 1H), 2.07-1.86 (m, 5H), 1.80 (t, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.34-1.30 (m, 1H), 1.27 (d, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.18 (d, 3H), 0.99 (dd, 4H), 0.83 (dd, 3H)。



S4-1-I8-1

[0853] 苯甲酸 (2S, 3R, 4S, 6R) - 2 - (((3R, 6R, 8R, 9R, 10R) - 3 - (((1r, 3S) - 3 - ((叔丁氧基羰基) (甲基) 氨基) 环丁基) 甲基) - 8 - 甲氧基 - 4, 6, 8, 10, 12, 12 - 六甲基 - 11, 13 - 二氧代 - 1 - 氧杂 - 4 - 氮杂环十三烷 - 9 - 基) 氧基) - 4 - (二甲氨基) - 6 - 甲基四氢 - 2H - 吡喃 - 3 - 酯 (S4-1-I8-1)。

[0854] 将S1-5-I8-1 (212mg, 0.273mmol) 溶解在1, 2 - 二甲氧基乙烷 (2.72mL) 中, 且将反应混合物在干冰/丙酮浴中冷却至 -78℃。添加双 (三甲基甲硅烷基) 氨基钾 (1.0M 的 THF 溶液; 0.818mL, 0.818mmol)。5 分钟后, 添加硫酸二甲酯 (0.128mL, 1.36mmol)。从丙酮浴中除去干冰, 且使反应混合物经 50 分钟缓慢升温至 -10℃。添加三乙胺 (0.378mL, 2.27mmol), 且使反应物经 30 分钟升温至室温。反应通过添加 NH₄Cl (饱和水溶液) 淬灭且用 EtOAc 稀释。将 EtOAc 层用水 (2 次) 和盐水 (1 次) 洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤且浓缩。将残余物在 12g 硅胶上 (用 0 - 12% MeOH - 二氯甲烷 - 0.5% NH₄OH 梯度洗脱) 纯化, 得到 120mg 标题化合物。MS (ESI+) m/z: 401.77 [M+2H]²⁺, 802.19 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, 氯仿 - d) δ 8.08-7.97 (m, 2H), 7.59-7.49 (m, 1H), 7.43 (t, 2H), 5.03 (dd, 1H), 4.60 (d, 2H), 4.04-3.86 (m, 3H), 3.58 (dd, 1H), 3.51-3.36 (m, 1H), 2.82 (d, 7H), 2.50-2.39 (m, 1H), 2.25 (s, 7H), 2.21 (s, 3H), 2.05-1.96 (s, 1H), 1.95-1.79 (m, 4H), 1.80-1.57 (m, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.38 (s, 4H), 1.31 (s, 3H), 1.27 (d, 4H), 1.22 (s, 3H), 1.04 (d, 3H), 0.94 (dd, 1H), 0.83 (d, 4H)。

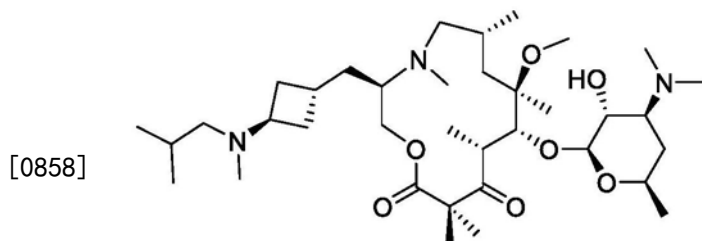


S4-2-I8-1-1

[0856] (3R, 6R, 8R, 9R, 10R) - 9 - (((2S, 3R, 4S, 6R) - 4 - (二甲氨基) - 3 - 羟基 - 6 - 甲基四氢 - 2H - 吡喃 - 2 - 基) 氧基) - 3 - (((1r, 3S) - 3 - (二甲氨基) 环丁基) 甲基) - 8 - 甲氧基 - 4, 6, 8, 10, 12, 12 - 六甲基 - 1 - 氧杂 - 4 - 氮杂环十三烷 - 11, 13 - 二酮 (S4-2-I8-1-1) (化合物 111)。

[0857] 将S4-1-I8-1 (120mg, 0.149mmol) 在二氯甲烷 (1mL) 和三氟乙酸 (0.25mL) 中的溶液在室温下搅拌 2 小时且浓缩。将残余物悬浮于乙酸乙酯中, 且用饱和 NaHCO₃ 水溶液洗涤 (2 次), 将洗涤的溶液经硫酸钠干燥, 过滤且真空浓缩。将所得仲胺 (25mg, 0.0356mmol) 溶解在

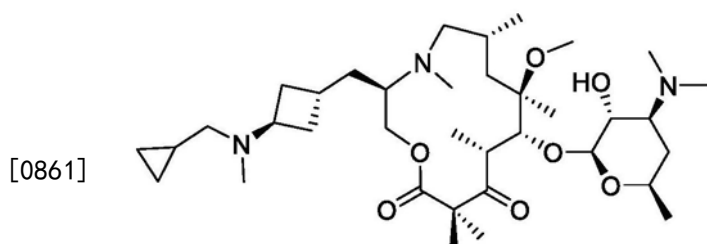
二氯甲烷(1mL)中,添加Na(OAc)₃BH(15mg,0.0712mmol),然后添加甲醛(37重量%水溶液,0.0238mL,0.356mmol)。15分钟后,将反应混合物用饱和NaHCO₃水溶液淬灭且用二氯甲烷萃取(3次)。真空浓缩合并的萃取物。将残余物溶解在甲醇(1.5mL)中,且将反应混合物加热至45℃外部温度持续16小时。真空除去溶剂,且残余物通过HPLC(Atlantis T3柱,2-40% MeCN-水-0.1% HCO₂H)纯化,得到呈甲酸盐的标题化合物(15.8mg,0.0236mmol,61%)。MS (ESI+) m/z: 204.79 [M+3H]³⁺, 306.59 [M+2H]²⁺, 612.21 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.55 (s, 2H), 4.69 (s, 1H), 4.42 (d, 1H), 4.36-4.01 (m, 2H), 3.68 (ddd, 2H), 3.36 (dd, 1H), 3.24-2.69 (m, 9H), 2.60 (s, 7H), 2.40-2.14 (m, 10H), 1.94 (dd, 4H), 1.88-1.69 (m, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.47-1.25 (m, 13H), 1.03 (s, 3H)。



S4-2-I8-1-2

[0859] (3R,6R,8R,9R,10R) -9-(((2S,3R,4S,6R) -4-(二甲氨基) -3-羟基-6-甲基四氢-2H-吡喃-2-基)氧基) -3-(((1r,3S) -3-(异丁基(甲基)氨基)环丁基)甲基) -8-甲氧基-4,6,8,10,12,12-六甲基-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-11,13-二酮(S4-2-I8-1-2)(化合物134)。

[0860] 根据S4-2-I8-1-1的方法,用异丁醛取代来制备,提供11.09mg呈甲酸盐的标题化合物。MS (ESI+) m/z: 218.78 [M+3H]³⁺, 327.61 [M+2H]²⁺, 654.31 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.54 (s, 2.5H), 4.66 (s, 1H), 4.44 (d, 1H), 4.33-4.12 (m, 2H), 3.72 (ddd, 1H), 3.66 (s, 0.5H), 3.53 (s, 1H), 3.47-3.34 (m, 2H), 3.34-3.26 (m, 1H), 3.04 (s, 5H), 2.84 (s, 3H), 2.76 (s, 6H), 2.58-2.30 (m, 8H), 2.29-1.94 (m, 6H), 1.87-1.57 (m, 3H), 1.56-1.44 (m, 4H), 1.40 (d, 6H), 1.33 (dd, 6H), 1.05 (d, 3H), 1.01 (d, 6H)。



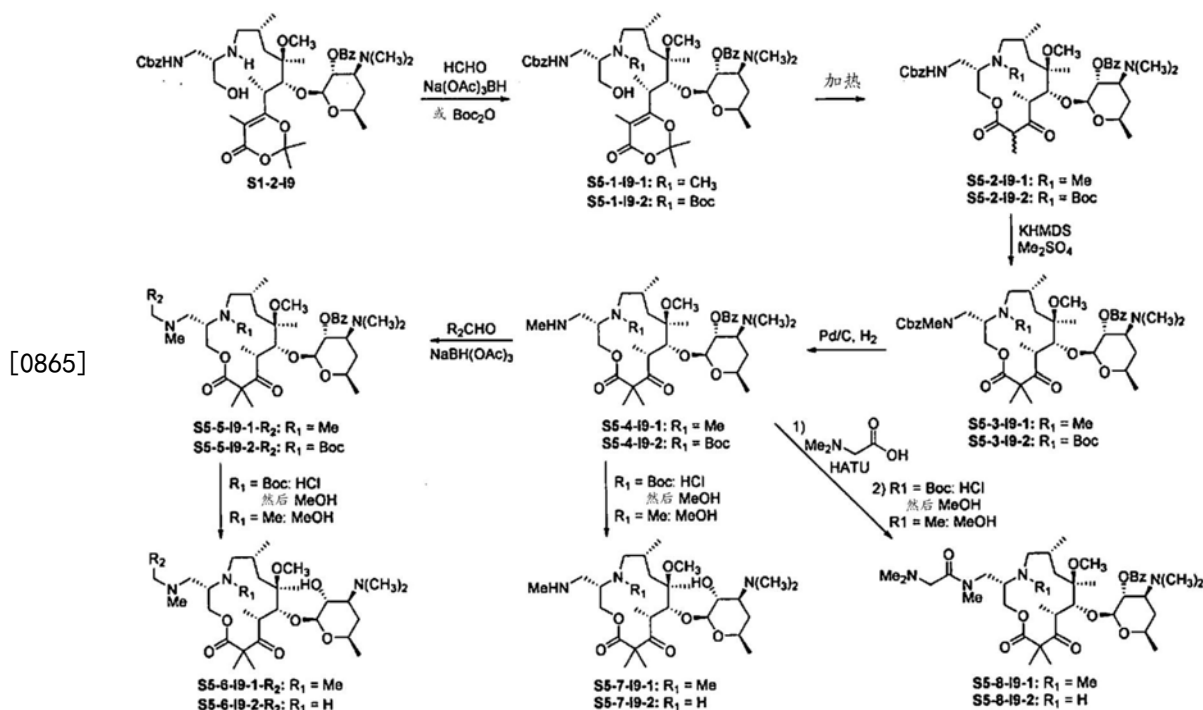
S4-2-I8-1-3

[0862] (3R,6R,8R,9R,10R) -3-(((1r,3S) -3-(环丙基甲基) (甲基)氨基)环丁基)甲基) -9-(((2S,3R,4S,6R) -4-(二甲氨基) -3-羟基-6-甲基四氢-2H-吡喃-2-基)氧基) -8-甲氧基-4,6,8,10,12,12-六甲基-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-11,13-二酮(S4-2-I8-1-3)(化合物138)。

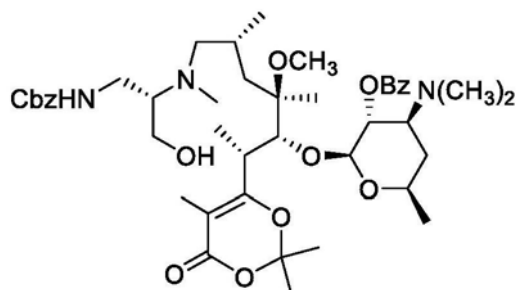
[0863] 根据S4-2-I8-1-1的方法,用环丙甲醛取代来制备,提供16.73mg呈甲酸盐的标题化合物。MS (ESI+) m/z: 218.12 [M+3H]³⁺, 326.61 [M+2H]²⁺, 652.27 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.55 (s, 2.6H), 4.65 (s, 1H), 4.44 (d, 1H), 4.32-4.13 (m, 2H), 3.78-3.67 (m, 2H),

3.60 (s, 0.4H), 3.48-3.34 (m, 2H), 3.35-3.25 (m, 1H), 3.04 (s, 4H), 2.90-2.77 (m, 4H), 2.76 (s, 7H), 2.69 (s, 3H), 2.59-2.34 (m, 3H), 2.27-1.95 (m, 5H), 1.87-1.58 (m, 3H), 1.56-1.44 (m, 4H), 1.39 (d, 6H), 1.33 (dd, 6H), 1.15-0.96 (m, 4H), 0.76-0.68 (m, 2H), 0.42-0.28 (m, 2H)。

[0864] 方案5。



[0866]

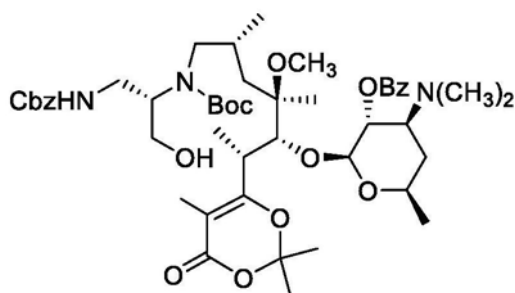


S5-1-I9-1

[0867] 苯甲酸 (2S, 3R, 4S, 6R) -2-(((2R, 3R, 4R, 6R) -7-(((S) -1-(((苯甲氧基) 羰基) 氨基) -3-羟基丙-2-基) (甲基) 氨基) -4-甲氧基-4, 6-二甲基-2- (2, 2, 5-三甲基-4-氧代-4H-1, 3-二噁英-6-基) 庚-3-基) 氧基) -4- (二甲氨基) -6-甲基四氢-2H-吡喃-3-酯 (S5-1-I9-1)。

[0868] 将S1-2-I9 (380mg, 0.48mmol) 溶解在无水二氯甲烷 (5mL) 中, 且添加甲醛 (0.38mL, 4.8mmol)。然后将NaBH(OAc)₃ (201mg, 0.96mmol) 一次性添加到反应混合物中。将反应物在室温下搅拌10分钟, 且LC/MS显示完全转化。通过添加饱和NaHCO₃ (5mL) 淬灭反应, 且用二氯甲烷萃取水层三次 (10mL)。将合并的有机层经MgSO₄干燥, 过滤且浓缩。将残余物在24g硅胶上 (用0-10% MeOH-二氯甲烷+0.5%的30% NH₄OH水溶液洗脱) 纯化, 得到呈白色固体的标题化合物 (310mg, 80%)。MS (ESI+) m/z: 406.8 [M+2H]²⁺, 812.5 [M+H]⁺。

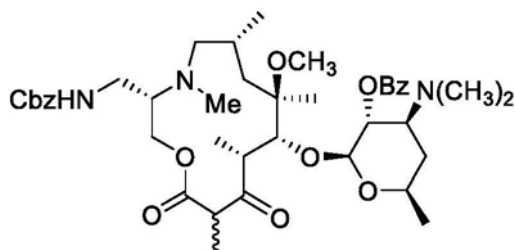
[0869]

**S5-1-I9-2**

[0870] 苯甲酸 (2S,3R,4S,6R) -2-(((2R,3R,4R,6R) -7-(((S) -1-(((苯甲氧基) 羰基) 氨基) -3-羟基丙-2-基) (叔丁氧基羰基) 氨基) -4-甲氧基-4,6-二甲基-2-(2,2,5-三甲基-4-氧代-4H-1,3-二噁英-6-基) 庚-3-基) 氧基) -4-(二甲氨基) -6-甲基四氢-2H-吡喃-3-酯 (S5-1-I9-2)。

[0871] 在40mL小瓶中为S1-2-I9 (410mg, 0.51mmol) 在二氯甲烷 (5mL) 中的溶液, 得到黄色溶液, 将其在室温下搅拌。一次性添加Boc₂O (0.12mL, 0.51mmol) 且在室温下搅拌2小时。将反应物用二氯甲烷稀释且倒入饱和NaHCO₃水溶液中。将水相用二氯甲烷萃取, 且将合并的有机相经MgSO₄干燥, 过滤且浓缩。将残余物在24g硅胶上 (用0-6% MeOH-二氯甲烷洗脱) 纯化, 得到呈白色固体的标题化合物 (360mg, 78%)。MS (ESI+) m/z: 898.5 [M+H]⁺。

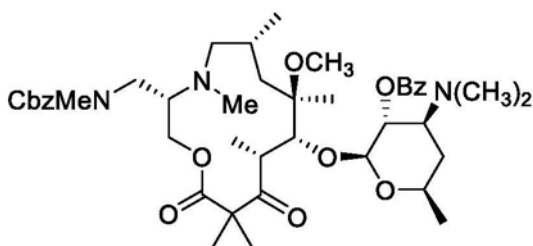
[0872]

**S5-2-I9-1**

[0873] 苯甲酸 (2S,3R,4S,6R) -2-(((3S,6R,8R,9R,10R) -3-(((苯甲氧基) 羰基) 氨基) 甲基) -8-甲氧基-4,6,8,10,12-五甲基-11,13-二氧化-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-9-基) 氧基) -4-(二甲氨基) -6-甲基四氢-2H-吡喃-3-酯 (S5-2-I9-1)。在250mL烧瓶中从甲苯中浓缩S5-1-I9-1 (310mg, 0.38mmol) 两次。

[0874] 烧瓶配有回流冷凝器, 并且将冷凝器在真空下火焰干燥, 使其冷却且用氮气回充。经由套管添加氯苯 (95mL), 且将烧瓶置于轻度真空下且超声2分钟, 然后用氮气回充。重复脱气程序, 然后将混合物在155℃的浴温下加热16小时, 然后在165℃的浴温下加热4小时。使反应物冷却至室温且浓缩。将残余物在24g硅胶上 (用0-10% MeOH-二氯甲烷+0.5%的30% NH₄OH水溶液洗脱) 纯化, 得到呈白色固体的标题化合物 (242mg, 82%)。MS (ESI+) m/z: 377.7 [M+2H]²⁺, 754.4 [M+H]⁺。

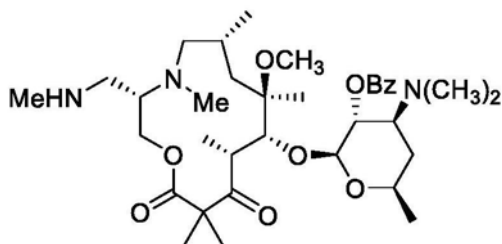
[0875]

**S5-3-I9-1**

[0876] 苯甲酸 (2S,3R,4S,6R) -2- (((3S,6R,8R,9R,10R) -3- (((苯甲氧基) 羰基) (甲基) 氨基) 甲基) -8-甲氧基-4,6,8,10,12,12-六甲基-11,13-二氧化-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-9-基) 氧基) -4- (二甲氨基) -6-甲基四氢-2H-吡喃-3-酯 (S5-3-I9-1)。

[0877] 在20mL小瓶中为预冷却到-60℃的S5-2-I9-1 (242mg, 0.32mmol) 在1,2-二甲氧基乙烷 (5mL) 中的溶液。逐滴添加KHMDs (0.96mL, 0.96mmol)。将反应混合物在-60℃下搅拌20分钟。然后添加Me₂SO₄ (150μL, 1.59mmol)。使反应混合物升温至-15℃。LC/MS显示完全转化。通过添加三乙胺 (1mL) 淬灭反应且将所得混合物用二氯甲烷稀释且添加饱和NaHCO₃。将水层用二氯甲烷萃取, 且将合并的有机层经MgSO₄干燥, 过滤且浓缩。将残余物在4g硅胶上 (用0-10% MeOH-二氯甲烷+0.5%的30% NH₄OH水溶液洗脱) 纯化, 得到呈白色固体的标题化合物 (220mg, 88%)。MS (ESI+) m/z: 391.8 [M+2H]²⁺, 782.5 [M+H]⁺。

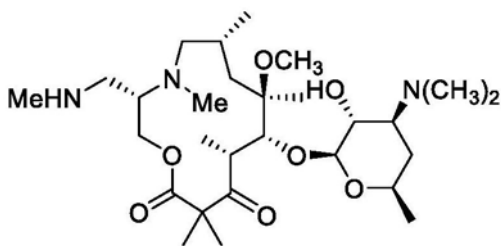
[0878]

**S5-4-I9-1**

[0879] 苯甲酸 (2S,3R,4S,6R) -4- (二甲氨基) -2- (((3S,6R,8R,9R,10R) -8-甲氧基-4,6,8,10,12,12-六甲基-3- ((甲氨基) 甲基) -11,13-二氧化-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-9-基) 氧基) -6-甲基四氢-2H-吡喃-3-酯 (S5-4-I9-1)。

[0880] 将S5-3-I9-1 (220mg, 0.28mmol) 溶解在EtOAc (5mL) 中且添加AcOH (32μL, 0.56mmol)。将反应混合物在温和真空下短暂超声, 然后用氮气回充。添加Pd/C (60mg, 0.028mmol) 且将混合物在氢气流下搅拌10分钟, 然后在静态氢气下搅拌, 直到LC/MS指示起始材料完全消耗。反应混合物通过针式过滤器在EtOAc辅助下过滤, 且添加饱和NaHCO₃ (5mL)。将水层用二氯甲烷萃取三次 (10mL)。将合并的有机层经MgSO₄干燥, 过滤且浓缩。粗品标题化合物 (154mg, 85%) 不经进一步纯化即用于下一步骤。MS (ESI+) m/z: 216.8 [M+3H]³⁺, 324.7 [M+2H]²⁺, 648.4 [M+H]⁺。

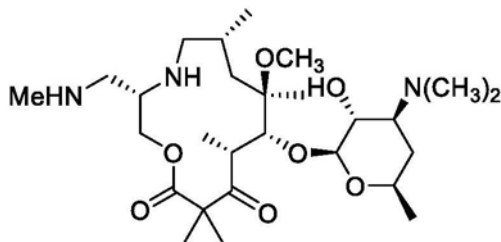
[0881]

**S5-7-I9-1-1**

[0882] (3S,6R,8R,9R,10R) -9-(((2S,3R,4S,6R) -4-(二甲氨基)-3-羟基-6-甲基四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-8-甲氧基-4,6,8,10,12,12-六甲基-3-((甲氨基)甲基)-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-11,13-二酮(S5-7-I9-1-1)(化合物9)。

[0883] 将S5-4-I9-1(39mg,0.06mmol)溶解在MeOH(0.5mL)中且在60℃下加热直至LC/MS指示起始材料完全消耗(16小时)。反应混合物通过针式过滤器在甲醇辅助下过滤且浓缩。残余物通过HPLC(MeCN-水-0.1% HCO_2H)纯化,产生9.07mg呈甲酸盐的标题化合物。MS(ESI⁺) m/z :182.1 $[M+3H]^{3+}$,272.7 $[M+2H]^{2+}$,544.4 $[M+H]^+$; ^1H NMR(400MHz,甲醇- d_4) δ 8.50(s,3H),4.45(dd,1H),4.23(dd,1H),4.10(d,1H),3.77-3.65(m,1H),3.55-3.27(m,4H),3.17-3.03(m,1H),2.90(d,3H),2.81(d,7H),2.69(d,1H),2.65(s,2H),2.33(s,1H),2.06-1.97(m,1H),1.53(s,3H),1.51-1.43(m,1H),1.37-1.19(m,12H),0.97(dd,3H)。

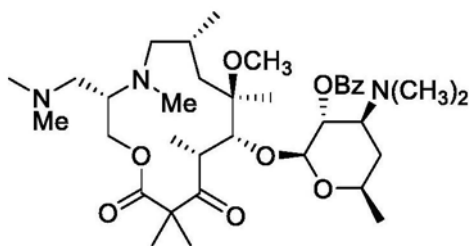
[0884]

**S5-7-I9-2-1**

[0885] (3S,6R,8R,9R,10R) -9-(((2S,3R,4S,6R) -4-(二甲氨基)-3-羟基-6-甲基四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-8-甲氧基-6,8,10,12,12-五甲基-3-((甲氨基)甲基)-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-11,13-二酮(S5-7-I9-2)(化合物15)。

[0886] 将S5-4-I9-2(39mg,0.06mmol)溶解在MeOH(0.5mL)中且在60℃下加热直至LC/MS指示起始材料完全消耗(16小时)。冷却反应混合物,且添加HCl水溶液(4M,52 μL ,4当量)。将反应混合物在室温下搅拌,直到LC/MS指示起始材料完全消耗。反应混合物通过针式过滤器在甲醇辅助下过滤且浓缩。残余物通过HPLC(MeCN-水-0.1% HCO_2H)纯化,产生2.35mg呈甲酸盐的标题化合物。MS(ESI⁺) m/z :177.5 $[M+3H]^{3+}$,265.7 $[M+2H]^{2+}$,530.4 $[M+H]^+$; ^1H NMR(400MHz,甲醇- d_4) δ 8.50(s,3H),4.57(dd,1H),4.47(d,1H),4.07-3.95(m,2H),3.82-3.67(m,2H),3.50-3.37(m,2H),3.32(h,3H),3.21(d,1H),3.10-2.86(m,3H),2.86-2.78(m,8H),2.73-2.52(m,5H),2.02(dt,1H),1.92(s,1H),1.63(dd,1H),1.49(ddd,4H),1.37-1.18(m,12H),1.01(dd,3H)。

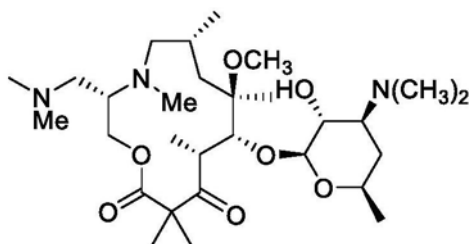
[0887]

**S5-5-I9-1-1**

[0888] 苯甲酸 (2S,3R,4S,6R) -4- (二甲氨基) -2- (((3S,6R,8R,9R,10R) -3- ((二甲氨基) 甲基) -8-甲氧基-4,6,8,10,12,12-六甲基-11,13-二氧代-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-9-基) 氧基) -6-甲基四氢-2H-吡喃-3-酯 (S5-5-I9-1-1) (化合物5)。

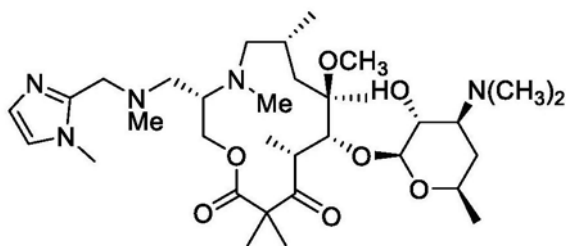
[0889] 将S5-4-I9-1 (37mg, 0.057mmol) 溶解在无水二氯甲烷 (1mL) 中, 且添加甲醛 (0.046mL, 0.57mmol)。然后将NaBH(OAc)₃ (24mg, 0.12mmol) 一次性添加到反应混合物中。将反应物在室温下搅拌10分钟, 且LC/MS显示完全转化。通过添加饱和NaHCO₃ (5mL) 淬灭反应, 且用二氯甲烷萃取水层三次 (10mL)。将合并的有机层经MgSO₄干燥, 过滤且浓缩。将残余物在4g硅胶上 (用0-10% MeOH-二氯甲烷+0.5%的30% NH₄OH水溶液洗脱) 纯化, 得到37mg标题化合物。MS (ESI+) m/z: 221.5 [M+3H]³⁺, 331.7 [M+2H]²⁺, 662.4 [M+H]⁺。

[0890]

**S5-6-I9-1-1**

[0891] (3S,6R,8R,9R,10R) -9- (((2S,3R,4S,6R) -4- (二甲氨基) -3-羟基-6-甲基四氢-2H-吡喃-2-基) 氧基) -3- ((二甲氨基) 甲基) -8-甲氧基-4,6,8,10,12,12-六甲基-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-11,13-二酮 (S5-6-I9-1-1)。将S5-5-I9-1-1 (37mg, 0.06mmol) 溶解在MeOH (0.5mL) 中且在60℃下加热直至LC/MS指示起始材料完全消耗 (16小时)。反应混合物通过针式过滤器在甲醇辅助下过滤且浓缩。残余物通过HPLC (MeCN-水-0.1% HCO₂H) 纯化, 产生9.07mg呈甲酸盐的标题化合物。MS (ESI+) m/z: 186.8 [M+3H]³⁺, 279.7 [M+2H]²⁺, 558.4 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.55 (s, 3H), 4.42 (d, 2H), 4.14 (d, 3H), 3.68 (dtt, 2H), 3.49 (t, 1H), 3.44-3.28 (m, 4H), 3.13 (s, 2H), 3.02 (s, 1H), 2.80 (s, 1H), 2.67 (d, 11H), 2.44 (dd, 3H), 2.33 (d, 11H), 1.94 (ddd, 2H), 1.44 (t, 5H), 1.38 (s, 6H), 1.36-1.27 (m, 12H), 1.23 (d, 2H), 1.03 (s, 2H), 0.95 (d, 1H)。

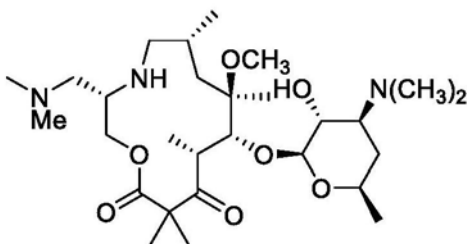
[0892]

**S5-6-I9-1-2**

[0893] (3S,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(二甲氨基)-3-羟基-6-甲基四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-8-甲氧基-4,6,8,10,12,12-六甲基-3-((甲基((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)氨基)甲基)-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-11,13-二酮(S5-6-I9-1-2)(化合物104)。

[0894] 根据S5-6-I9-1-1的方法,用1-甲基-1H-咪唑-2-甲醛取代,提供14.35mg呈甲酸盐的标题化合物。MS (ESI+) m/z : 240.5 $[M+3H]^{3+}$, 360.3 $[M+2H]^{2+}$, 719.5 $[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.45 (s, 3H), 7.12 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 4.43 (d, 1H), 4.20 (d, 1H), 4.11 (d, 1H), 3.78-3.66 (m, 5H), 3.66-3.56 (m, 1H), 3.49-3.34 (m, 3H), 3.30 (q, 1H), 3.04 (d, 4H), 2.80 (d, 7H), 2.50 (dt, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.07-1.97 (m, 1H), 1.58-1.41 (m, 5H), 1.41-1.21 (m, 13H), 0.98 (d, 3H)。

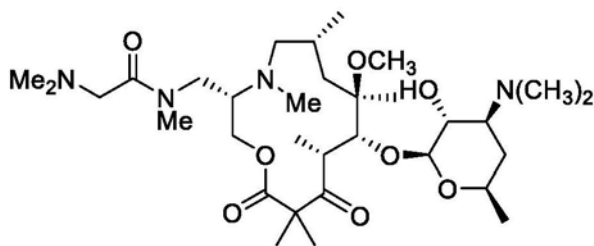
[0895]

**S5-6-I9-2-1**

[0896] (3S,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(二甲氨基)-3-羟基-6-甲基四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-3-((二甲氨基)甲基)-8-甲氧基-6,8,10,12,12-五甲基-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-11,13-二酮(S5-6-I9-2-1)(化合物17)。

[0897] 将S5-5-I9-2-1(通过S5-5-I9-1-1的方法由S5-5-I9-2-1制备)(39mg, 0.06mmol)溶解在MeOH(0.5mL)中且在60℃下加热直至LC/MS指示起始材料完全消耗(16小时)。冷却反应混合物,且添加HCl水溶液(4M, 52 μ L, 4当量)。将反应混合物在室温下搅拌,直到LC/MS指示起始材料完全消耗。反应混合物通过针式过滤器在甲醇辅助下过滤且浓缩。残余物通过HPLC(MeCN-水-0.1% HCO_2H)纯化,产生2.33mg呈甲酸盐的标题化合物。MS (ESI+) m/z : 182.1 $[M+3H]^{3+}$, 272.7 $[M+2H]^{2+}$, 544.4 $[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.52 (s, 3H), 4.47 (d, 1H), 4.11 (d, 1H), 3.97 (dd, 1H), 3.77-3.61 (m, 3H), 3.44 (dd, 1H), 3.31 (dt, 4H), 2.94 (s, 3H), 2.83 (d, 2H), 2.77 (s, 6H), 2.70-2.58 (m, 2H), 2.58-2.46 (m, 1H), 2.46-2.38 (m, 2H), 2.37 (s, 4H), 2.03 (d, 2H), 1.72 (dd, 1H), 1.63 (dd, 1H), 1.50 (d, 3H), 1.34 (dd, 13H), 1.06 (d, 3H)。

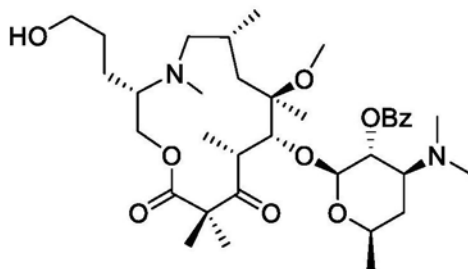
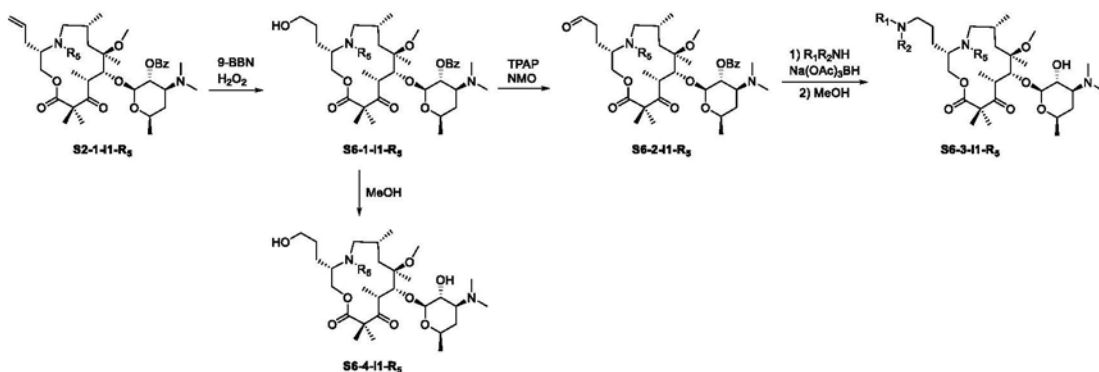
[0898]

**S5-8-I9-1-1**

[0899] 2-(二甲氨基)-N-(((3S,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(二甲氨基)-3-羟基-6-甲基四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-8-甲氧基-4,6,8,10,12,12-六甲基-11,13-二氧代-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-3-基)甲基)-N-甲基乙酰胺(S5-8-I9-1-1)(化合物13)。

[0900] 将S5-4-I9-1(43mg,0.066mmol)溶解在DMF(0.5mL)中。在室温下添加DIEA(34μL,0.20mmol)、二甲基甘氨酸(10.2mg,0.10mmol)和HATU(33mg,0.086mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时。LC/MS指示起始材料完全消耗。将反应混合物用二氯甲烷稀释,且通过添加NaHCO₃水溶液(10mL)淬灭。将水层用二氯甲烷萃取,且将合并的有机层经MgSO₄干燥,过滤且浓缩。将残余物在4g硅胶上(用0-10%MeOH-二氯甲烷+0.5%的30%NH₄OH水溶液洗脱)纯化,得到白色固体(39mg,80%)。MS(ESI+) m/z:245.2[M+3H]³⁺,367.3[M+2H]²⁺,733.5[M+H]⁺。将所述物质(39mg,0.06mmol)溶解在MeOH(0.5mL)中且在60℃下加热直至LC/MS指示起始材料完全消耗(16小时)。反应混合物通过针式过滤器在甲醇辅助下过滤且浓缩。残余物通过HPLC(MeCN-水-0.1%HCO₂H)纯化,产生5.49mg呈甲酸盐的标题化合物。MS(ESI+) m/z:210.3[M+3H]³⁺,314.7[M+2H]²⁺,628.4[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ8.27(s,3H),4.57(dd,1H),4.36(d,1H),4.23-4.01(m,4H),3.96-3.83(m,3H),3.60(q,2H),3.49(dd,2H),3.32(p,2H),3.17(dd,2H),3.01(d,3H),2.94(s,4H),2.85(d,8H),2.75(d,1H),2.71(s,2H),2.62(ddd,1H),2.11(d,1H),1.79(d,1H),1.69(s,3H),1.59(s,1H),1.41-1.16(m,12H),0.99(qd,7H),0.84-0.74(m,2H),0.69(dd,2H)。

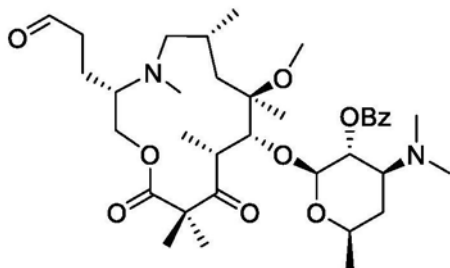
[0901] 方案6。

**S6-1-I1-1**

[0903]

[0904] 苯甲酸 (2S,3R,4S,6R) -4-(二甲基氨基)-2-(((3S,6R,8R,9R,10R)-3-(3-羟丙基)-8-甲氧基-4,6,8,10,12,12-六甲基-11,13-二氧代-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-9-基)氧基)-6-甲基四氢-2H-吡喃-3-酯 (S6-1-I1-1)。

[0905] 向在无水THF (3.71mL) 中的S2-1-I1-1 (240mg, 0.372mmol) 中添加9-BBN (0.5M THF溶液, 2.22mL, 1.11mmol)。在室温下30分钟后,将混合物冷却至0℃且添加NaOH (6N水溶液, 371μL, 2.23mmol) 和H₂O₂ (30%水溶液, 252μL, 2.23mmol)。15分钟后,用叔丁基甲基醚/EtOAc (2:1) 萃取混合物三次。将有机层用水 (1次) 和盐水 (1次) 洗涤且经Na₂SO₄干燥。除去溶剂后,将残余物在4g硅胶上 (用0-20%MeOH-二氯甲烷/0.5%NH₄OH梯度洗脱) 纯化,得到呈白色固体的标题化合物 (145mg, 59%)。MS (ESI+) m/z: 663.37 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.08-7.94 (m, 2H), 7.55 (dd, 1H), 7.44 (t, 2H), 5.03 (dd, 1H), 4.57 (d, 1H), 4.10 (dd, 1H), 4.01 (d, 1H), 3.95 (dd, 1H), 3.72-3.50 (m, 3H), 3.41 (dt, 1H), 3.04 (s, 1H), 2.87-2.81 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.32 (dd, 1H), 2.26 (s, 6H), 2.10 (t, 1H), 1.93 (d, 1H), 1.83-1.47 (m, 10H), 1.40 (s, 4H), 1.31-1.22 (m, 9H), 1.16-1.07 (m, 1H), 1.03 (d, 3H), 0.91 (d, 3H)。



[0906]

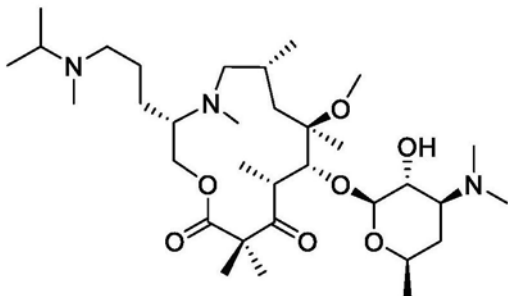
S6-2-I1-1

[0907] 苯甲酸 (2S,3R,4S,6R) -4-(二甲基氨基)-2-(((3S,6R,8R,9R,10R)-8-甲氧基-4,6,8,10,12,12-六甲基-11,13-二氧代-3-(3-氧代丙基)-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-9-基)氧基)-6-甲基四氢-2H-吡喃-3-酯 (S6-2-I1-1)。

基)-6-甲基四氢-2H-吡喃-3-酯(S6-2-I1-1)。

[0908] 向在无水二氯甲烷/ CH_3CN (9:1, 2.9mL) 中的S6-1-I1-1 (145mg, 218mmol) 中添加活化的4A分子筛(100mg, 粉末)、N-甲基吗啉N-氧化物(33mg, 283mmol) 和过钨酸四丙基铵(4mg, 10.9mmol)。在室温1小时后, 除去溶剂。将干燥的残余物溶解在叔丁基甲基醚/己烷(1:1) 中, 且通过硅藻土过滤(3次)。除去溶剂后, 将残余物在真空下干燥, 得到呈白色泡沫的醛。MS (ESI+) m/z : 661.35 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。直接用于下一步骤。

[0909]

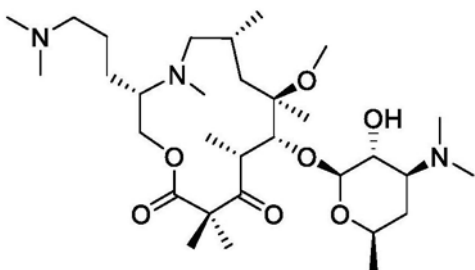


S6-3-I1-1-1

[0910] (3S, 6R, 8R, 9R, 10R) -9-(((2S, 3R, 4S, 6R) -4-(二甲氨基)-3-羟基-6-甲基四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-3-(3-(异丙基(甲基)氨基)丙基)-8-甲氧基-4,6,8,10,12,12-六甲基-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-11,13-二酮(S6-3-I1-1-1) (化合物11)。

[0911] 将S6-2-I1-1 (25mg, 37.8mmol) 和甲基异丙胺(8mg, 113mmol) 在二氯甲烷(2mL) 中的混合物搅拌30分钟, 然后添加 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (12mg, 56.7mmol)。20分钟后, 除去溶剂, 且将残余物溶解在MeOH(2mL) 中, 且在50℃下加热过夜。使反应物冷却至室温且浓缩。残余物通过HPLC (Atlantis T3柱, 5-50% MeCN-水-0.1% HCO_2H) 纯化, 得到8.6mg呈甲酸盐的标题化合物。MS (ESI+) m/z : 614.48 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 4.45 (d, 1H), 4.28 (d, 1H), 4.20 (d, 1H), 3.88-3.65 (m, 2H), 3.56 (hept, 1H), 3.51-3.23 (m, 4H), 3.05 (t, 7H), 2.79 (s, 8H), 2.72 (s, 3H), 2.17 (s, 1H), 2.02 (ddd, 1H), 1.84 (d, 4H), 1.67-1.41 (m, 7H), 1.45-1.19 (m, 19H), 1.05 (d, 3H)。

[0912]



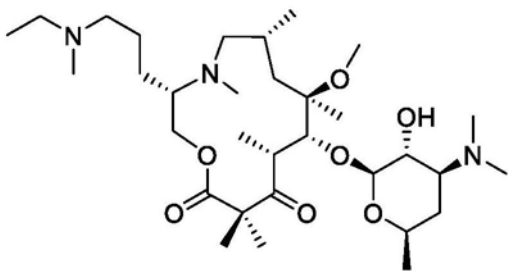
S6-3-I1-1-2

[0913] (3S, 6R, 8R, 9R, 10R) -9-(((2S, 3R, 4S, 6R) -4-(二甲氨基)-3-羟基-6-甲基四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-3-(3-(二甲氨基)丙基)-8-甲氧基-4,6,8,10,12,12-六甲基-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-11,13-二酮(S6-3-I1-1-2) (化合物6)。

[0914] 根据S6-3-I1-1-1的方法由二甲胺制备, 得到呈甲酸盐的标题化合物。MS (ESI+) m/z : 586.35 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 4.44 (d, 1H), 4.27 (s, 3H), 3.71 (q, 2H), 3.41 (t, 2H), 3.32 (p, 6H), 3.22 (s, 1H), 3.06 (s, 4H), 2.70 (s, 10H), 2.47 (s, 5H), 2.07-1.89 (m, 2H),

1.69 (s, 4H), 1.60-1.21 (m, 16H), 1.06 (s, 3H)。

[0915]

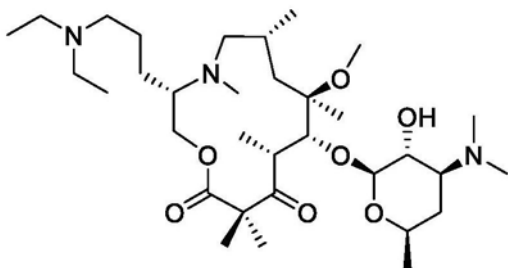


S6-3-I1-1-3

[0916] (3S, 6R, 8R, 9R, 10R) -9- (((2S, 3R, 4S, 6R) -4- (二甲氨基) -3-羟基-6-甲基四氢-2H-吡喃-2-基) 氧基) -3- (3- (乙基 (甲基) 氨基) 丙基) -8-甲氧基-4, 6, 8, 10, 12, 12-六甲基-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-11, 13-二酮 (S6-3-I1-1-3) (化合物20)。

[0917] 根据S6-3-I1-1-1的方法由乙基甲胺制备, 得到呈甲酸盐的标题化合物。MS (ESI+) m/z : 600.41 $[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 4.45 (d, 1H), 4.40-4.15 (m, 2H), 3.82-3.61 (m, 2H), 3.53-3.25 (m, 4H), 3.04 (q, 10H), 2.88-2.61 (m, 12H), 2.18 (d, 1H), 2.06-1.97 (m, 1H), 1.86 (t, 4H), 1.62-1.44 (m, 5H), 1.45-1.23 (m, 16H), 1.10-0.95 (m, 3H)。

[0918]

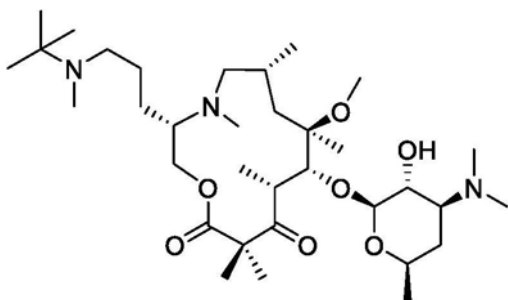


S6-3-I1-1-4

[0919] (3S, 6R, 8R, 9R, 10R) -3- (3- (二乙氨基) 丙基) -9- (((2S, 3R, 4S, 6R) -4- (二甲氨基) -3-羟基-6-甲基四氢-2H-吡喃-2-基) 氧基) -8-甲氧基-4, 6, 8, 10, 12, 12-六甲基-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-11, 13-二酮 (S6-3-I1-1-4) (化合物19)。

[0920] 根据S6-3-I1-1-1的方法由乙基甲胺制备, 得到呈甲酸盐的标题化合物。MS (ESI+) m/z : 614.46 $[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 4.45 (d, 1H), 4.38-4.08 (m, 2H), 3.78-3.66 (m, 2H), 3.61 (q, 1H), 3.44 (dd, 2H), 3.37-3.25 (m, 2H), 3.24-2.86 (m, 11H), 2.76 (s, 8H), 2.35-2.09 (m, 1H), 2.04-1.96 (m, 1H), 1.76 (s, 4H), 1.50 (d, 5H), 1.44-1.22 (m, 17H), 1.16 (dt, 3H), 1.03 (s, 3H)。

[0921]



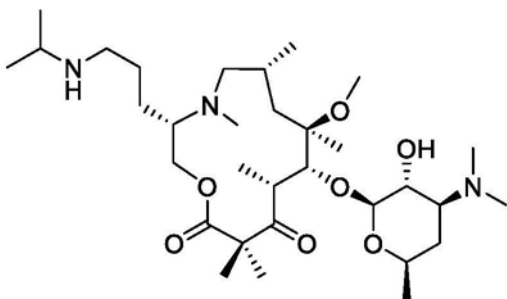
[0922]

S6-3-I1-1-5

[0923] (3S,6R,8R,9R,10R) -3-(3-(叔丁基(甲基)氨基)丙基)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(二甲氨基)-3-羟基-6-甲基四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-8-甲氧基-4,6,8,10,12,12-六甲基-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-11,13-二酮(S6-3-I1-1-5)(化合物7)。

[0924] 根据S6-3-I1-1-1的方法由叔丁基甲胺制备,得到呈甲酸盐的标题化合物。MS (ESI+) m/z : 628.50 $[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 4.44 (d, 1H), 4.38-4.02 (m, 2H), 3.72 (dt, 2H), 3.43 (dd, 2H), 3.38-3.25 (m, 6H), 3.21-2.86 (m, 7H), 2.77 (d, 10H), 2.08-1.95 (m, 2H), 1.87 (s, 4H), 1.51 (s, 5H), 1.46-1.20 (m, 21H), 1.03 (s, 3H)。

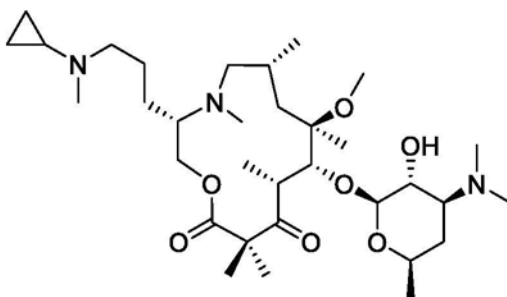
[0925]

**S6-3-I1-1-6**

[0926] (3S,6R,8R,9R,10R) -9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(二甲氨基)-3-羟基-6-甲基四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-3-(3-(异丙氨基)丙基)-8-甲氧基-4,6,8,10,12,12-六甲基-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-11,13-二酮(S6-3-I1-1-6)(化合物16)。

[0927] 根据S6-3-I1-1-1的方法由异丙胺制备,得到呈甲酸盐的标题化合物。MS (ESI+) m/z : 600.38 $[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 4.49 (d, 1H), 4.27 (s, 1H), 4.15 (d, 1H), 3.72 (ddt, 1H), 3.61-3.34 (m, 5H), 3.31 (dt, 1H), 3.27-3.09 (m, 1H), 2.95 (s, 4H), 2.82 (d, 13H), 2.59 (d, 3H), 2.41-2.12 (m, 2H), 2.10-1.91 (m, 3H), 1.91-1.66 (m, 3H), 1.64-1.45 (m, 5H), 1.43-1.19 (m, 14H), 0.94 (d, 3H)。

[0928]

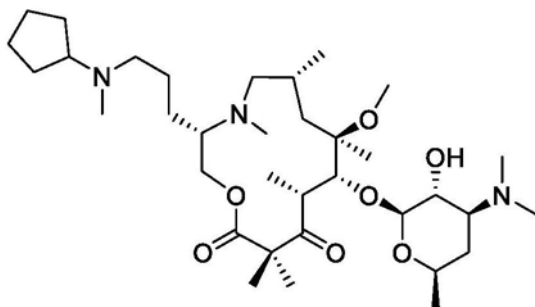
**S6-3-I1-1-7**

[0929] (3S,6R,8R,9R,10R) -3-(3-(环丙基(甲基)氨基)丙基)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(二甲氨基)-3-羟基-6-甲基四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-8-甲氧基-4,6,8,10,12,12-六甲基-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-11,13-二酮(S6-3-I1-1-7)(化合物90)。

[0930] 根据S6-3-I1-1-1的方法由N-甲基环丙胺制备,得到呈甲酸盐的标题化合物。MS (ESI+) m/z : 612.25 $[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 4.41 (d, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.68 (tt, 2H), 3.49-3.26 (m, 2H), 3.04 (s, 6H), 2.79 (s, 1H), 2.61 (d, 9H), 2.37 (d, 4H), 2.20 (s, 1H),

1.91 (d, 3H), 1.71 (tt, 3H), 1.66-1.18 (m, 20H), 1.06 (s, 3H), 0.55 (h, 2H), 0.44 (q, 2H)。

[0931]

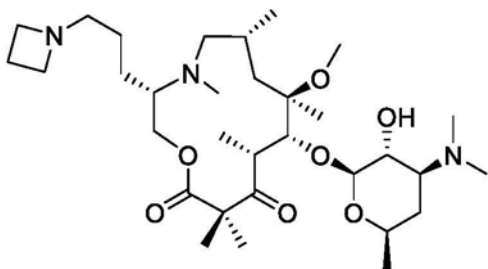


S6-3-I1-1-8

[0932] (3S, 6R, 8R, 9R, 10R) -3- (3- (环戊基 (甲基) 氨基) 丙基) -9- (((2S, 3R, 4S, 6R) -4- (二甲氨基) -3-羟基-6-甲基四氢-2H-吡喃-2-基) 氧基) -8-甲氧基-4, 6, 8, 10, 12, 12-六甲基-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-11, 13-二酮 (S6-3-I1-1-8) (化合物99)。

[0933] 根据S6-3-I1-1-1的方法由N-甲基环戊胺制备, 得到呈甲酸盐的标题化合物。MS (ESI+) m/z: 640.30 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 4.46 (d, 1H), 4.25 (dd, 2H), 3.86-3.65 (m, 2H), 3.54 (q, 1H), 3.42 (dtd, 3H), 3.09 (d, 9H), 2.80 (d, 10H), 2.31-1.98 (m, 4H), 1.98-1.62 (m, 11H), 1.61-1.45 (m, 6H), 1.46-1.25 (m, 13H), 1.06 (d, 3H)。

[0934]

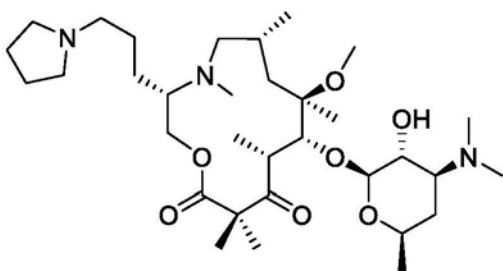


S6-3-I1-1-9

[0935] (3S, 6R, 8R, 9R, 10R) -3- (3- (氮杂环丁烷-1-基) 丙基) -9- (((2S, 3R, 4S, 6R) -4- (二甲氨基) -3-羟基-6-甲基四氢-2H-吡喃-2-基) 氧基) -8-甲氧基-4, 6, 8, 10, 12, 12-六甲基-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-11, 13-二酮 (S6-3-I1-1-9) (化合物160)。

[0936] 根据S6-3-I1-1-1的方法由氮杂环丁烷制备, 得到呈甲酸盐的标题化合物。MS (ESI+) m/z: 598.42 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 4.44 (d, 1H), 4.25 (d, 2H), 4.02 (t, 4H), 3.83-3.57 (m, 2H), 3.51-3.24 (m, 4H), 3.22-2.84 (m, 8H), 2.78 (s, 8H), 2.44 (p, 2H), 2.18 (s, 1H), 2.08-1.95 (m, 1H), 1.89 (s, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.49 (tt, 6H), 1.44-1.24 (m, 13H), 1.04 (d, 3H)。

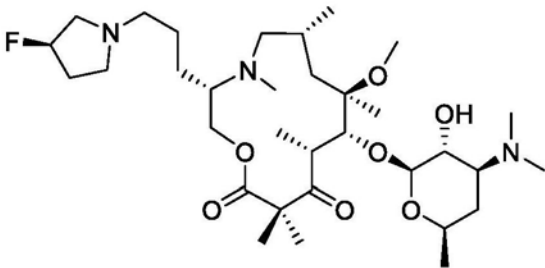
[0937]

**S6-3-I1-1-10**

[0938] (3S,6R,8R,9R,10R) -9-(((2S,3R,4S,6R) -4-(二甲氨基)-3-羟基-6-甲基四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-8-甲氧基-4,6,8,10,12,12-六甲基-3-(3-(吡咯烷-1-基)丙基)-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-11,13-二酮(S6-3-I1-1-10)(化合物107)。

[0939] 根据S6-3-I1-1-1的方法由吡咯烷制备,得到呈甲酸盐的标题化合物。MS (ESI+) m/z : 612.40 $[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 4.43 (d, 1H), 4.23 (dd, 2H), 3.83-3.57 (m, 2H), 3.51-3.20 (m, 8H), 3.13 (qd, 3H), 2.98 (d, 5H), 2.77 (s, 8H), 2.15 (s, 1H), 2.10-1.95 (m, 6H), 1.83 (d, 4H), 1.62-1.43 (m, 6H), 1.44-1.22 (m, 12H), 1.03 (d, 3H)。

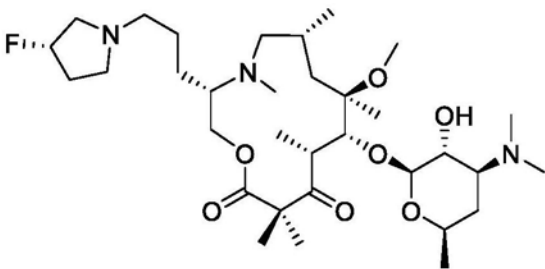
[0940]

**S6-3-I1-1-11**

[0941] (3S,6R,8R,9R,10R) -9-(((2S,3R,4S,6R) -4-(二甲氨基)-3-羟基-6-甲基四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-3-(3-((R)-3-氟吡咯烷-1-基)丙基)-8-甲氧基-4,6,8,10,12,12-六甲基-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-11,13-二酮(S6-3-I1-1-11)(化合物108)。

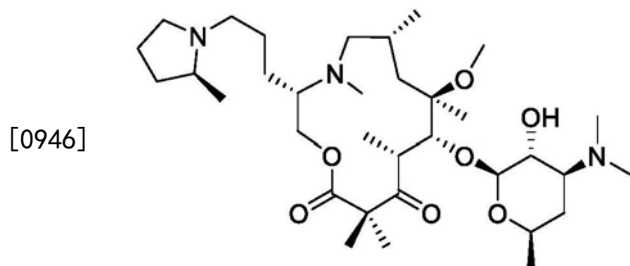
[0942] 根据S6-3-I1-1-1的方法由(R)-3-氟吡咯烷制备,得到呈甲酸盐的标题化合物。MS (ESI+) m/z : 630.28 $[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 5.25 (dt, 1H), 4.45 (d, 1H), 4.24 (dd, 2H), 3.88-3.61 (m, 2H), 3.41 (dtd, 3H), 3.31 (p, 5H), 3.26-2.93 (m, 9H), 2.80 (s, 9H), 2.44-2.07 (m, 2H), 2.03 (ddd, 1H), 1.94 (s, 1H), 1.86-1.62 (m, 3H), 1.50 (d, 6H), 1.40 (d, 6H), 1.34 (dd, 6H), 1.06 (d, 3H)。

[0943]

**S6-3-I1-1-12**

[0944] (3S,6R,8R,9R,10R) -9-(((2S,3R,4S,6R) -4-(二甲氨基)-3-羟基-6-甲基四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-3-(3-((S)-3-氟吡咯烷-1-基)丙基)-8-甲氧基-4,6,8,10,12,12-六甲基-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-11,13-二酮(S6-3-I1-1-12)(化合物125)。

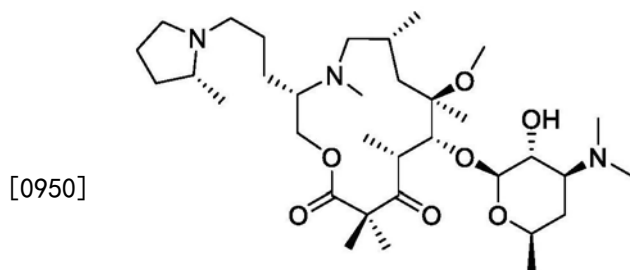
[0945] 根据S6-3-I1-1-1的方法由(S)-3-氟吡咯烷制备,得到呈甲酸盐的标题化合物。MS (ESI⁺) m/z: 630.27 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 5.24 (dt, 1H), 4.45 (d, 1H), 4.24 (t, 2H), 3.88-3.61 (m, 2H), 3.41 (ddd, 3H), 3.31 (p, 5H), 3.23-2.92 (m, 8H), 2.79m, 10H), 2.37-2.11 (m, 2H), 2.08-1.99 (m, 1H), 1.94 (s, 1H), 1.86-1.59 (m, 3H), 1.50 (d, 6H), 1.40 (d, 6H), 1.34 (dd, 6H), 1.06 (d, 3H)。



[0947] **S6-3-I1-1-13**

[0948] (3S,6R,8R,9R,10R) -9-(((2S,3R,4S,6R) -4-(二甲氨基)-3-羟基-6-甲基四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-8-甲氧基-4,6,8,10,12,12-六甲基-3-(3-((S)-2-甲基吡咯烷-1-基)丙基)-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-11,13-二酮(S6-3-I1-1-13)(化合物117)。

[0949] 根据S6-3-I1-1-1的方法由(S)-2-甲基吡咯烷制备,得到呈甲酸盐的标题化合物。MS (ESI⁺) m/z: 626.29 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 4.43 (d, 1H), 4.37-3.99 (m, 2H), 3.70 (ddt, 1H), 3.55 (s, 1H), 3.42 (dd, 2H), 3.35-3.14 (m, 8H), 2.99 (s, 7H), 2.73 (s, 7H), 2.23 (dt, 2H), 2.10-1.92 (m, 4H), 1.91-1.61 (m, 5H), 1.60-1.43 (m, 5H), 1.43-1.20 (m, 15H), 1.02 (s, 3H)。

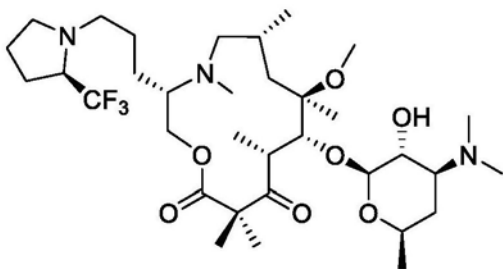


S6-3-I1-1-14

[0951] (3S,6R,8R,9R,10R) -9-(((2S,3R,4S,6R) -4-(二甲氨基)-3-羟基-6-甲基四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-8-甲氧基-4,6,8,10,12,12-六甲基-3-(3-((R)-2-甲基吡咯烷-1-基)丙基)-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-11,13-二酮(S6-3-I1-1-14)(化合物122)。

[0952] 根据S6-3-I1-1-1的方法由(R)-2-甲基吡咯烷制备,得到呈甲酸盐的标题化合物。MS (ESI⁺) m/z: 626.29 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 4.44 (d, 1H), 4.38-4.02 (m, 2H), 3.70 (ddt, 1H), 3.56 (q, 1H), 3.42 (dd, 2H), 3.36-3.18 (m, 7H), 3.00 (s, 6H), 2.74 (s, 9H), 2.25 (dq, 2H), 2.09-1.94 (m, 4H), 1.87 (s, 2H), 1.70 (dq, 3H), 1.48 (d, 5H), 1.44-1.18 (m, 15H), 1.02 (s, 3H)。

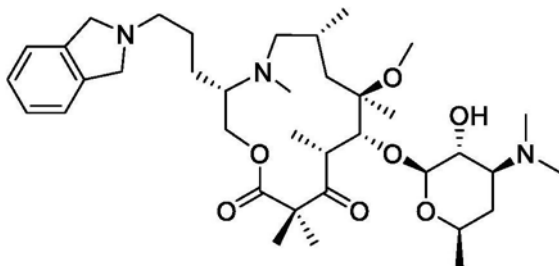
[0953]

**S6-3-I1-1-15**

[0954] (3S,6R,8R,9R,10R) -9-(((2S,3R,4S,6R) -4-(二甲氨基)-3-羟基-6-甲基四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-8-甲氧基-4,6,8,10,12,12-六甲基-3-(3-((R)-2-(三氟甲基)吡咯烷-1-基)丙基)-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-11,13-二酮(S6-3-I1-1-15)(化合物123)。

[0955] 根据S6-3-I1-1-1的方法由(R)-2-三氟甲基吡咯烷制备,得到呈甲酸盐的标题化合物。MS (ESI+) m/z : 680.24 $[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 4.40 (d, 1H), 4.25 (d, 2H), 3.86-3.55 (m, 2H), 3.46-3.28 (m, 2H), 3.26-3.14 (m, 2H), 2.97 (dd, 8H), 2.79 (s, 1H), 2.70-2.47 (m, 8H), 2.42 (td, 2H), 2.21 (s, 1H), 2.12-1.97 (m, 2H), 1.96-1.76 (m, 5H), 1.71 (t, 1H), 1.65-1.17 (m, 20H), 1.06 (s, 3H)。

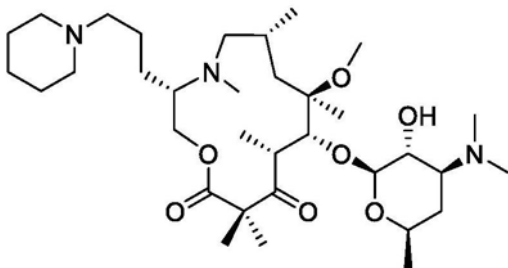
[0956]

**S6-3-I1-1-16**

[0957] (3S,6R,8R,9R,10R) -9-(((2S,3R,4S,6R) -4-(二甲氨基)-3-羟基-6-甲基四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-3-(3-(异吲哚啉-2-基)丙基)-8-甲氧基-4,6,8,10,12,12-六甲基-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-11,13-二酮(S6-3-I1-1-16)。

[0958] 根据S6-3-I1-1-1的方法由异吲哚啉制备,得到呈甲酸盐的标题化合物。(ESI+) m/z : 660.29 $[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 7.27 (p, 4H), 4.46 (d, 1H), 4.26 (dd, 2H), 4.11 (s, 4H), 3.89-3.64 (m, 2H), 3.53-3.27 (m, 5H), 3.18-2.91 (m, 9H), 2.80 (s, 7H), 2.20 (s, 1H), 2.10-1.92 (m, 2H), 1.75 (ddd, 3H), 1.47 (d, 6H), 1.44-1.29 (m, 12H), 1.06 (d, 3H)。

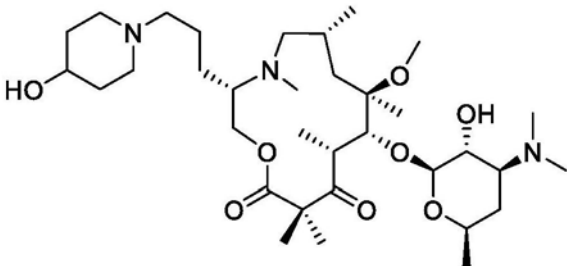
[0959]

**S6-3-I1-1-17**

[0960] (3S,6R,8R,9R,10R) -9-(((2S,3R,4S,6R) -4-(二甲氨基)-3-羟基-6-甲基四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-8-甲氧基-4,6,8,10,12,12-六甲基-3-(3-(哌啶-1-基)丙基)-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-11,13-二酮(S6-3-I1-1-17)(化合物83)。

[0961] 根据S6-3-I1-1-1的方法由哌啶制备,得到呈甲酸盐的标题化合物。MS (ESI+) m/z : 626.56 $[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 4.45 (d, 1H), 4.36-4.04 (m, 2H), 3.82-3.62 (m, 2H), 3.43 (dd, 2H), 3.31 (dt, 3H), 2.97 (d, 11H), 2.76 (s, 8H), 2.09-1.95 (m, 2H), 1.95-1.69 (m, 8H), 1.63 (s, 3H), 1.48 (t, 5H), 1.45-1.19 (m, 13H), 1.04 (s, 3H)。

[0962]

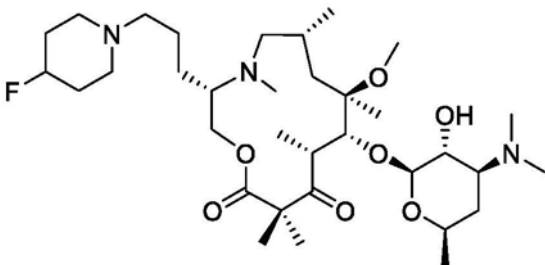


S6-3-I1-1-18

[0963] (3S,6R,8R,9R,10R) -9-(((2S,3R,4S,6R) -4-(二甲氨基)-3-羟基-6-甲基四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-3-(3-(4-羟基哌啶-1-基)丙基)-8-甲氧基-4,6,8,10,12,12-六甲基-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-11,13-二酮(S6-3-I1-1-18)(化合物92)。

[0964] 根据S6-3-I1-1-1的方法由4-羟基哌啶制备,得到呈甲酸盐的标题化合物。MS (ESI+) m/z : 642.36 $[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 4.44 (d, 1H), 4.23 (t, 2H), 3.93 (s, 1H), 3.85-3.65 (m, 2H), 3.54-3.22 (m, 9H), 3.03 (d, 10H), 2.81 (s, 7H), 2.20 (s, 1H), 2.13-1.98 (m, 3H), 1.98-1.63 (m, 6H), 1.45 (s, 6H), 1.44-1.23 (m, 12H), 1.05 (d, 3H)。

[0965]

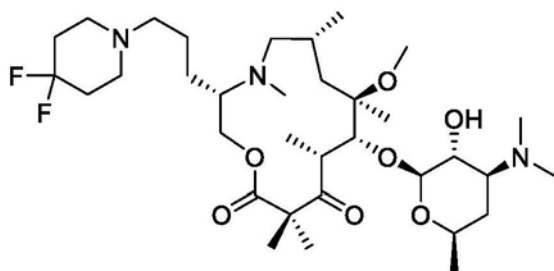


S6-3-I1-1-19

[0966] (3S,6R,8R,9R,10R) -9-(((2S,3R,4S,6R) -4-(二甲氨基)-3-羟基-6-甲基四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-3-(3-(4-氟哌啶-1-基)丙基)-8-甲氧基-4,6,8,10,12,12-六甲基-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-11,13-二酮(S6-3-I1-1-19)(化合物103)。

[0967] 根据S6-3-I1-1-1的方法由4-氟哌啶制备,得到呈甲酸盐的标题化合物。MS (ESI+) m/z : 644.36 $[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 4.79 (d, 1H), 4.45 (d, 1H), 4.24 (t, 2H), 3.87-3.63 (m, 2H), 3.42 (dtd, 3H), 3.31 (p, 5H), 3.12-2.90 (m, 10H), 2.81 (s, 9H), 2.26-1.94 (m, 6H), 1.77 (d, 3H), 1.48 (s, 5H), 1.44-1.26 (m, 12H), 1.06 (d, 3H)。

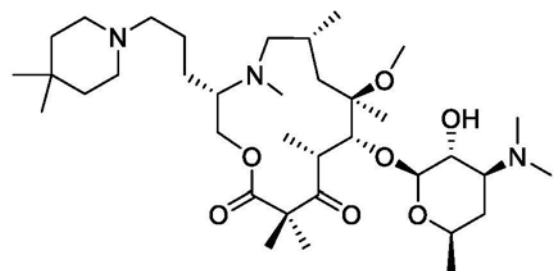
[0968]

**S6-3-I1-1-20**

[0969] (3S,6R,8R,9R,10R)-3-(3-(4,4-二氟哌啶-1-基)丙基)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(二甲氨基)-3-羟基-6-甲基四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-8-甲氧基-4,6,8,10,12,12-六甲基-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-11,13-二酮 (S6-3-I1-1-20) (化合物110)。

[0970] 根据S6-3-I1-1-1的方法由4-二氟哌啶制备,得到呈甲酸盐的标题化合物。MS (ESI+) m/z : 662.38 $[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 4.45 (d, 1H), 4.24 (t, 2H), 3.88-3.64 (m, 2H), 3.56-3.34 (m, 3H), 3.30 (p, 4H), 3.04 (d, 6H), 2.81 (s, 7H), 2.73-2.61 (m, 4H), 2.55 (t, 2H), 2.20 (s, 1H), 2.02 (dp, 6H), 1.75 (dd, 2H), 1.50 (d, 6H), 1.45-1.24 (m, 12H), 1.06 (d, 3H)。

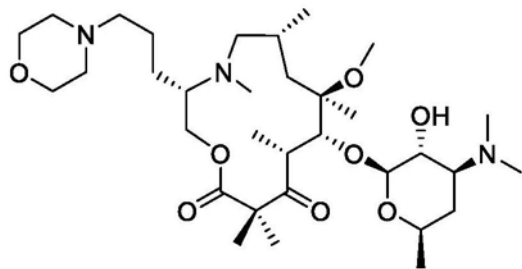
[0971]

**S6-3-I1-1-21**

[0972] (3S,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(二甲氨基)-3-羟基-6-甲基四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-3-(3-(4,4-二甲基哌啶-1-基)丙基)-8-甲氧基-4,6,8,10,12,12-六甲基-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-11,13-二酮 (S6-3-I1-1-21) (化合物128)。

[0973] 根据S6-3-I1-1-1的方法由4-二甲基哌啶制备,得到呈甲酸盐的标题化合物。MS (ESI+) m/z : 654.44 $[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 4.45 (d, 1H), 4.38-4.05 (m, 2H), 3.83-3.58 (m, 2H), 3.44 (dd, 2H), 3.36-3.27 (m, 12H), 3.04 (s, 9H), 2.78 (s, 6H), 2.18 (s, 1H), 2.01 (ddd, 1H), 1.97-1.69 (m, 3H), 1.64 (t, 4H), 1.51 (d, 5H), 1.45-1.25 (m, 11H), 1.05 (s, 8H)。

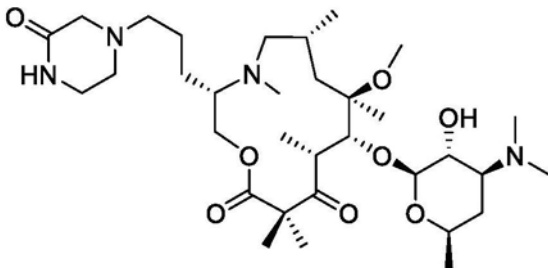
[0974]

**S6-3-I1-1-22**

[0975] (3S,6R,8R,9R,10R) -9-(((2S,3R,4S,6R) -4-(二甲氨基)-3-羟基-6-甲基四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-8-甲氧基-4,6,8,10,12,12-六甲基-3-(3-吗啉代丙基)-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-11,13-二酮(S6-3-I1-1-22)(化合物105)。

[0976] 根据S6-3-I1-1-1的方法由吗啉制备,得到呈甲酸盐的标题化合物。MS (ESI+) m/z : 628.40 $[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 4.46 (d, 1H), 4.25 (t, 2H), 3.72 (t, 6H), 3.42 (ddd, 5H), 3.05 (d, 7H), 2.80 (s, 7H), 2.51 (dt, 6H), 2.22 (s, 1H), 2.10-1.98 (m, 1H), 1.94 (s, 1H), 1.73 (d, 2H), 1.65-1.45 (m, 7H), 1.45-1.26 (m, 12H), 1.07 (d, 3H)。

[0977]

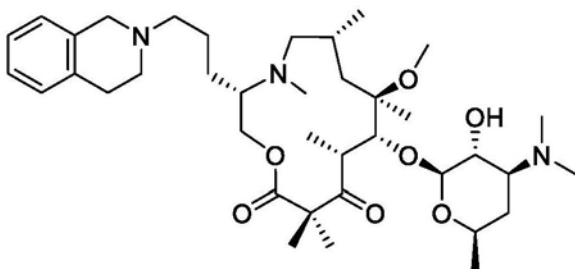


S6-3-I1-1-23

[0978] (3S,6R,8R,9R,10R) -9-(((2S,3R,4S,6R) -4-(二甲氨基)-3-羟基-6-甲基四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-8-甲氧基-4,6,8,10,12,12-六甲基-3-(3-(3-氧代哌嗪-1-基)丙基)-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-11,13-二酮(S6-3-I1-1-23)(化合物115)。

[0979] 根据S6-3-I1-1-1的方法由哌嗪-2-酮制备,得到呈甲酸盐的标题化合物。MS (ESI+) m/z : 641.40 $[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 4.45 (d, 1H), 4.25 (t, 2H), 3.88-3.63 (m, 2H), 3.53-3.31 (m, 8H), 3.18-2.93 (m, 9H), 2.81 (s, 7H), 2.76-2.62 (m, 2H), 2.53 (q, 2H), 2.20 (s, 1H), 2.10-1.88 (m, 2H), 1.88-1.66 (m, 2H), 1.66-1.44 (m, 7H), 1.44-1.25 (m, 12H), 1.06 (d, 3H)。

[0980]

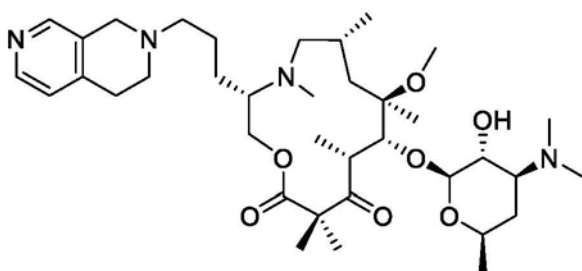


S6-3-I1-1-24

[0981] (3S,6R,8R,9R,10R) -3-(3-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙基)-9-(((2S,3R,4S,6R) -4-(二甲氨基)-3-羟基-6-甲基四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-8-甲氧基-4,6,8,10,12,12-六甲基-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-11,13-二酮(S6-3-I1-1-24)(化合物120)。

[0982] 根据S6-3-I1-1-1的方法由1,2,3,4-四氢异喹啉制备,得到呈甲酸盐的标题化合物。MS (ESI+) m/z : 674.33 $[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 7.28-6.98 (m, 4H), 4.45 (d, 1H), 4.27 (dd, 2H), 3.98-3.62 (m, 4H), 3.55-3.34 (m, 4H), 3.19-2.85 (m, 11H), 2.77 (s, 10H), 2.18 (d, 1H), 2.01 (ddd, 2H), 1.91-1.65 (m, 3H), 1.65-1.44 (m, 6H), 1.44-1.25 (m, 12H), 1.05 (d, 3H)。

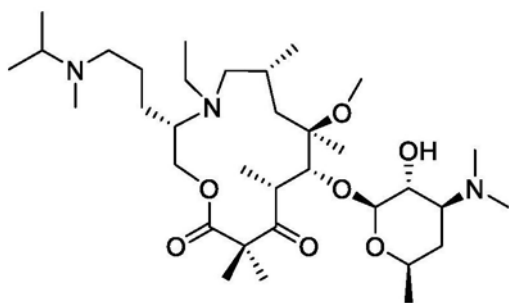
[0983]

**S6-3-I1-1-25**

[0984] (3S,6R,8R,9R,10R) -3- (3- (3,4-二氢-2,7-萘啶-2(1H)-基) 丙基) -9- (((2S,3R,4S,6R) -4- (二甲氨基) -3-羟基-6-甲基四氢-2H-吡喃-2-基) 氧基) -8-甲氧基-4,6,8,10,12,12-六甲基-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-11,13-二酮 (S6-3-I1-1-25) (化合物177)。

[0985] 根据S6-3-I1-1-1的方法由1,2,3,4-四氢-2,7-萘啶制备,得到呈甲酸盐的标题化合物。MS (ESI+) m/z : 675.28 $[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.32 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.16 (s, 1H), 4.45 (d, 1H), 4.27 (dd, 2H), 3.89-3.64 (m, 4H), 3.52-3.32 (m, 4H), 2.99 (dd, 9H), 2.89-2.75 (m, 9H), 2.66 (t, 2H), 2.20 (s, 1H), 2.03 (ddd, 2H), 1.89-1.64 (m, 3H), 1.63-1.45 (m, 6H), 1.45-1.26 (m, 12H), 1.05 (d, 3H)。

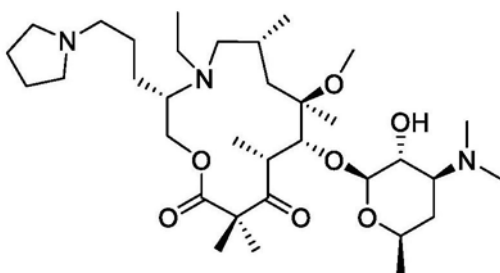
[0986]

**S6-3-I1-2-1**

[0987] (3S,6R,8R,9R,10R) -9- (((2S,3R,4S,6R) -4- (二甲氨基) -3-羟基-6-甲基四氢-2H-吡喃-2-基) 氧基) -4-乙基-3- (3- (异丙基 (甲基) 氨基) 丙基) -8-甲氧基-6,8,10,12,12-五甲基-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-11,13-二酮 (S6-3-I1-2-1) (化合物10)。

[0988] 根据S6-3-I1-1-1的方法由S2-1-I1-2和N-甲基异丙胺制备,得到呈甲酸盐的标题化合物。MS (ESI+) m/z : 628.50 $[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 4.51-4.65 (s, 1H), 4.42 (d, 1H), 4.25 (s, 1H), 4.01 (t, 2H), 3.69 (ddt, 1H), 3.53 (s, 1H), 3.41 (dd, 2H), 3.22 (d, 2H), 3.02 (s, 4H), 2.82 (d, 2H), 2.72 (s, 10H), 2.34 (s, 1H), 2.27-2.03 (m, 2H), 1.97 (ddd, 1H), 1.69 (d, 4H), 1.56-1.17 (m, 24H), 1.16-0.74 (m, 6H)。

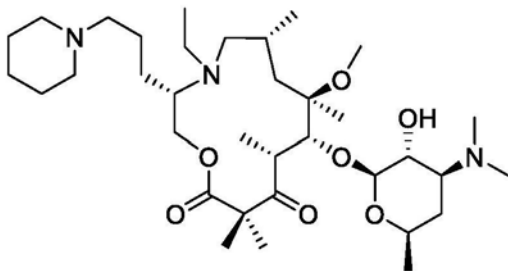
[0989]

**S6-3-I1-2-2**

[0990] (3S,6R,8R,9R,10R) -9-(((2S,3R,4S,6R) -4-(二甲氨基)-3-羟基-6-甲基四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-4-乙基-8-甲氧基-6,8,10,12,12-五甲基-3-(3-(吡咯烷-1-基)丙基)-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-11,13-二酮(S6-3-I1-2-2)(化合物87)。

[0991] 根据S6-3-I1-1-1的方法由S2-1-I1-2和吡咯烷制备,得到呈甲酸盐的标题化合物。MS (ESI+) m/z : 626.41 $[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 4.51-4.65 (s, 1H), 4.44 (d, 1H), 4.26 (s, 1H), 3.95 (s, 1H), 3.81-3.52 (m, 2H), 3.50-3.19 (m, 13H), 3.21-2.88 (m, 6H), 2.78 (s, 7H), 2.20-1.94 (m, 6H), 1.84 (s, 4H), 1.58-1.23 (m, 18H), 1.04 (s, 3H)。

[0992]



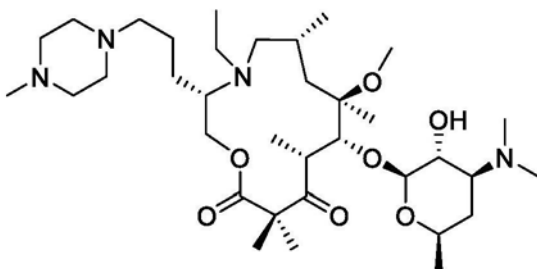
[0993]

S6-3-I1-2-3

[0994] (3S,6R,8R,9R,10R) -9-(((2S,3R,4S,6R) -4-(二甲氨基)-3-羟基-6-甲基四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-4-乙基-8-甲氧基-6,8,10,12,12-五甲基-3-(3-(哌啶-1-基)丙基)-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-11,13-二酮(S6-3-I1-2-3)(化合物129)。

[0995] 根据S6-3-I1-1-1的方法由S2-1-I1-2和哌啶制备,得到呈甲酸盐的标题化合物。MS (ESI+) m/z : 640.46 $[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 4.51-4.65 (s, 1H), 4.44 (d, 1H), 4.26 (s, 1H), 3.95 (s, 1H), 3.83-3.52 (m, 2H), 3.52-3.27 (m, 12H), 3.28-2.88 (m, 7H), 2.79 (s, 7H), 2.19 (s, 1H), 2.02 (ddd, 1H), 1.83 (p, 7H), 1.59-1.17 (m, 20H), 1.05 (s, 4H)。

[0996]

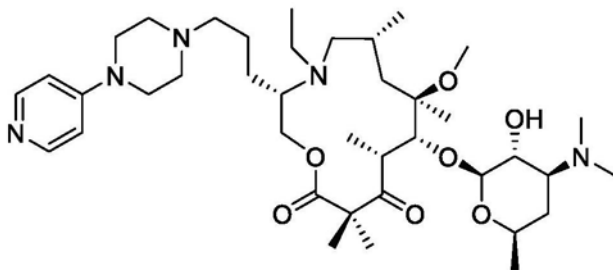
**S6-3-I1-2-4**

[0997] (3S,6R,8R,9R,10R) -9-(((2S,3R,4S,6R) -4-(二甲氨基)-3-羟基-6-甲基四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-4-乙基-8-甲氧基-6,8,10,12,12-五甲基-3-(3-(4-甲基哌啶-1-基)

丙基)-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-11,13-二酮(S6-3-I1-2-4)。

[0998] 根据S6-3-I1-1-1的方法由S2-1-I1-2和N-甲基哌嗪制备,得到呈甲酸盐的标题化合物。MS (ESI+) m/z : 655.34 $[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 4.60 (s, 1H), 4.42 (t, 2H), 4.26 (s, 1H), 3.93 (s, 1H), 3.80-3.66 (m, 1H), 3.58 (s, 1H), 3.49-3.27 (m, 4H), 3.27-2.36 (m, 25H), 2.17 (s, 1H), 2.07-1.96 (m, 1H), 1.97-1.19 (m, 25H), 1.06 (d, 3H)。

[0999]

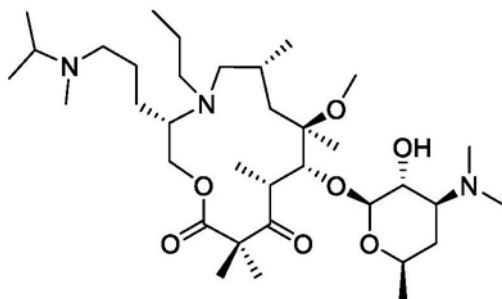


S6-3-I1-2-5

[1000] (3S,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(二甲氨基)-3-羟基-6-甲基四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-4-乙基-8-甲氧基-6,8,10,12,12-五甲基-3-(3-(4-(吡啶-4-基)哌嗪-1-基)丙基)-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-11,13-二酮(S6-3-I1-2-4)。

[1001] 根据S6-3-I1-1-1的方法由S2-1-I1-2和1-(吡啶-4-基)哌嗪制备,得到呈甲酸盐的标题化合物。MS (ESI+) m/z : 718.31 $[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.13 (d, 7.11 (s, 2H), 4.61 (s, 1H), 4.43 (q, 2H), 4.25 (s, 1H), 3.91 (d, 1H), 3.79-3.49 (m, 6H), 3.50-3.31 (m, 3H), 3.14 (d, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.79 (d, 7H), 2.62 (q, 4H), 2.50 (hept, 2H), 2.15 (d, 1H), 2.07-1.85 (m, 2H), 1.84-1.18 (m, 25H), 1.06 (d, 3H)。

[1002]

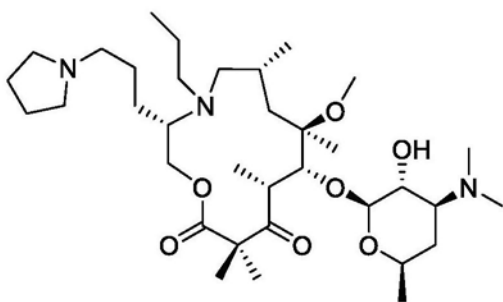


S6-3-I1-3-1

[1003] (3S,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(二甲氨基)-3-羟基-6-甲基四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-3-(3-(异丙基(甲基)氨基)丙基)-8-甲氧基-6,8,10,12,12-五甲基-4-丙基-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-11,13-二酮(S6-3-I1-3-1)(化合物18)。

[1004] 根据S6-3-I1-1-1的方法由S2-1-I1-3和丙醛制备,得到10.6mg呈甲酸盐的标题化合物。MS (ESI+) m/z : 214.8 $[M+3H]^{3+}$, 321.7 $[M+2H]^{2+}$, 642.3 $[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.52 (s, 2H), 4.44 (d, 1H), 4.40-4.25 (m, 1H), 4.12-4.00 (m, 1H), 4.00-3.84 (m, 1H), 3.79-3.66 (m, 1H), 3.66-3.51 (m, 2H), 3.44 (t, 2H), 3.19-2.91 (m, 4H), 2.91-2.67 (m, 11H), 2.66-2.48 (m, 1H), 2.45-2.08 (m, 3H), 2.00 (dd, 1H), 1.94-1.57 (m, 5H), 1.57-1.41 (m, 7H), 1.39-1.23 (m, 17H), 1.23-0.82 (m, 7H)。

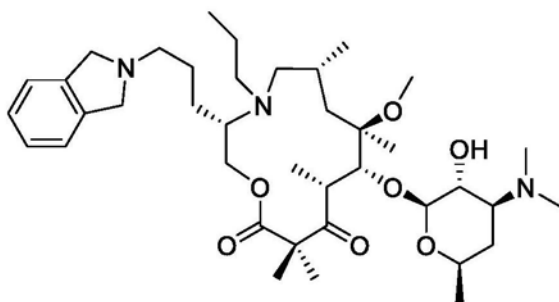
[1005]

**S6-3-I1-3-2**

[1006] (3S,6R,8R,9R,10R) -9-(((2S,3R,4S,6R) -4-(二甲氨基)-3-羟基-6-甲基四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-8-甲氧基-6,8,10,12,12-五甲基-4-丙基-3-(3-(吡咯烷-1-基)丙基)-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-11,13-二酮(S6-3-I1-3-2)(化合物127)。

[1007] 根据S6-3-I1-1-1的方法由S2-1-I1-3和吡咯烷制备,得到12.7mg呈甲酸盐的标题化合物。MS (ESI+) m/z : 214.2 $[M+3H]^{3+}$, 320.7 $[M+2H]^{2+}$, 640.3 $[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.52 (s, 3H), 4.44 (d, 1H), 4.40-4.21 (m, 1H), 4.10-3.80 (m, 2H), 3.71 (dd, 1H), 3.66-3.52 (m, 1H), 3.44 (t, 2H), 3.21-2.90 (m, 6H), 2.80 (s, 9H), 2.65-2.45 (m, 1H), 2.45-2.12 (m, 3H), 2.12-1.90 (m, 6H), 1.91-1.59 (m, 5H), 1.43 (s, 7H), 1.42-1.22 (m, 14H), 1.22-0.72 (m, 8H)。

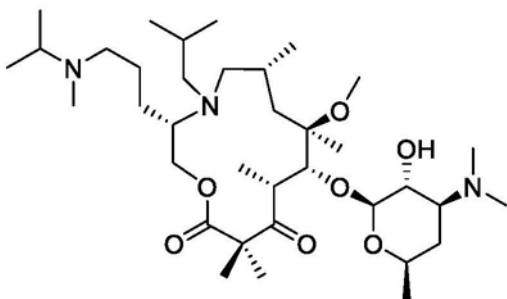
[1008]

**S6-3-I1-3-3**

[1009] (3S,6R,8R,9R,10R) -9-(((2S,3R,4S,6R) -4-(二甲氨基)-3-羟基-6-甲基四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-3-(3-(异吲哚啉-2-基)丙基)-8-甲氧基-6,8,10,12,12-五甲基-4-丙基-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-11,13-二酮(S6-3-I1-3-3)(化合物126)。

[1010] 根据S6-3-I1-1-1的方法由S2-1-I1-3和异吲哚啉制备,得到11.9mg呈甲酸盐的标题化合物。MS (ESI+) m/z : 230.1 $[M+3H]^{3+}$, 344.7 $[M+2H]^{2+}$, 688.3 $[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.54 (s, 2H), 7.26 (s, 4H), 4.69-4.20 (m, 3H), 4.20-3.86 (m, 6H), 3.69 (dd, 1H), 3.65-3.51 (m, 1H), 3.48-3.34 (m, 2H), 3.28-3.09 (m, 2H), 3.00 (s, 2H), 2.96-2.78 (m, 4H), 2.78-2.51 (m, 7H), 2.51-2.10 (m, 2H), 2.00-1.89 (m, 2H), 1.87-1.58 (m, 5H), 1.58-1.19 (m, 19H), 1.14-0.82 (m, 7H)。

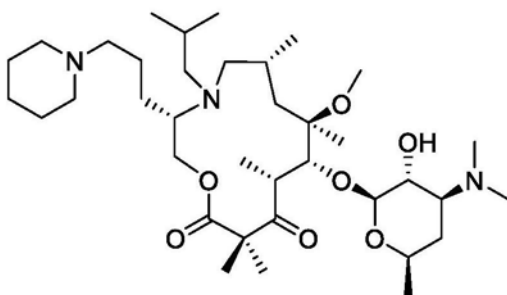
[1011]

**S6-3-I1-4-1**

[1012] (3S,6R,8R,9R,10R) -9-(((2S,3R,4S,6R) -4-(二甲氨基)-3-羟基-6-甲基四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-4-异丁基-3-(3-(异丙基(甲基)氨基)丙基)-8-甲氧基-6,8,10,12,12-五甲基-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-11,13-二酮(S6-3-I1-4-1)(化合物8)。

[1013] 根据S6-3-I1-1-1的方法由S2-1-I1-4和N-甲基异丙胺制备,得到呈甲酸盐的标题化合物。MS (ESI+) m/z : 656.34 $[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 4.45 (d, 2H), 4.05 (d, 1H), 3.85 (t, 1H), 3.77-3.51 (m, 3H), 3.52-3.42 (m, 1H), 3.17-3.01 (m, 3H), 2.89-2.67 (m, 12H), 2.46-2.19 (m, 3H), 2.19-1.94 (m, 3H), 1.92-1.46 (m, 10H), 1.38-1.23 (m, 18H), 1.07 (dd, 6H), 0.90 (t, 6H)。

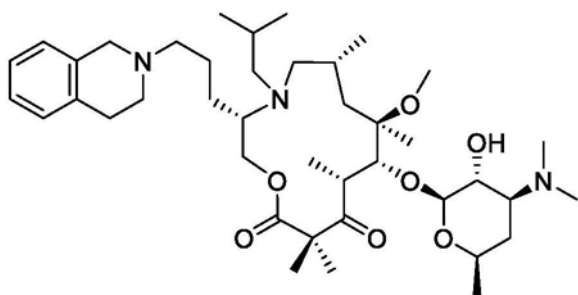
[1014]

**S6-3-I1-4-2**

[1015] (3S,6R,8R,9R,10R) -9-(((2S,3R,4S,6R) -4-(二甲氨基)-3-羟基-6-甲基四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-4-异丁基-8-甲氧基-6,8,10,12,12-五甲基-3-(3-(哌啶-1-基)丙基)-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-11,13-二酮(S6-3-I1-4-2)(化合物121)。

[1016] 根据S6-3-I1-1-1的方法由S2-1-I1-4和哌啶制备,得到呈甲酸盐的标题化合物。MS (ESI+) m/z : 668.29 $[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, 乙腈- d_3) δ 4.82 (m, 1H), 4.55-4.34 (m, 2H), 4.05 (d, 1H), 3.85 (t, 1H), 3.79-3.56 (m, 2H), 3.45 (dd, 1H), 3.41-3.33 (m, 1H), 3.29-2.89 (m, 6H), 2.79 (s, 9H), 2.44-2.19 (m, 3H), 2.19-1.96 (m, 3H), 1.94-1.78 (m, 5H), 1.78-1.60 (m, 5H), 1.53 (d, 5H), 1.43-1.17 (m, 12H), 1.05 (dd, 6H), 0.90 (dd, 6H)。

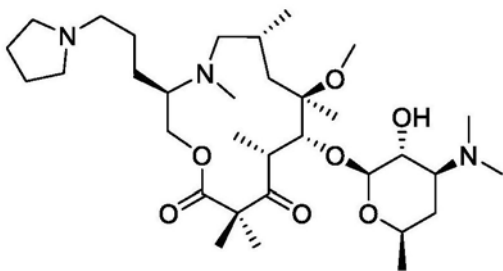
[1017]

**S6-3-I1-4-3**

[1018] (3S,6R,8R,9R,10R) -3- (3- (3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基) 丙基) -9- (((2S,3R,4S,6R) -4- (二甲氨基) -3-羟基-6-甲基四氢-2H-吡喃-2-基) 氧基) -4-异丁基-8-甲氧基-6,8,10,12,12-五甲基-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-11,13-二酮 (S6-3-I1-4-3) (化合物141)。

[1019] 根据S6-3-I1-1-1的方法由S2-1-I1-4和1,2,3,4-四氢异喹啉制备,得到呈甲酸盐的标题化合物。MS (ESI+) m/z : 716.32 $[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 7.41-6.89 (m, 4H), 4.66-4.40 (m, 2H), 4.27-4.01 (m, 3H), 4.01-3.62 (m, 3H), 3.62-3.30 (m, 3H), 3.15 (dd, 5H), 3.05-2.67 (m, 11H), 2.66-2.01 (m, 6H), 2.01-1.49 (m, 10H), 1.49-1.25 (m, 12H), 1.25-1.02 (m, 5H), 1.02-0.77 (m, 5H)。

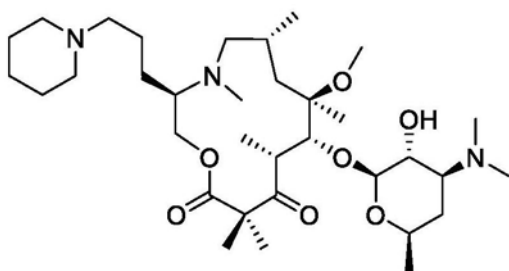
[1020]

**S6-3-I2-1-1**

[1021] (3R,6R,8R,9R,10R) -9- (((2S,3R,4S,6R) -4- (二甲氨基) -3-羟基-6-甲基四氢-2H-吡喃-2-基) 氧基) -8-甲氧基-4,6,8,10,12,12-六甲基-3- (3- (吡咯烷-1-基) 丙基) -1-氧杂-4-氮杂环十三烷-11,13-二酮 (S6-3-I2-1-1) (化合物161)。

[1022] 根据S6-3-I1-1-1的方法由S2-1-I2-1和吡咯烷制备,得到呈甲酸盐的标题化合物。MS (ESI+) m/z : 612.37 $[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 4.45 (d, 1H), 4.26 (t, 2H), 3.85-3.63 (m, 2H), 3.41 (ddd, 3H), 3.31-3.21 (m, 5H), 3.15 (t, 2H), 3.05 (s, 5H), 2.78 (s, 9H), 2.19 (s, 1H), 2.13-1.97 (m, 6H), 1.86 (d, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.54 (s, 4H), 1.45-1.23 (m, 12H), 1.05 (d, 3H)。

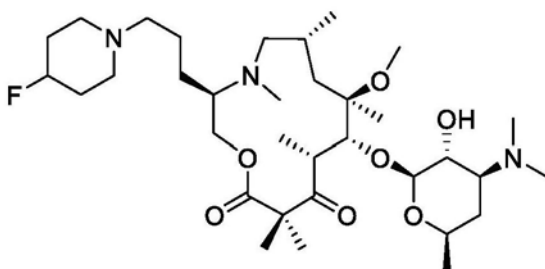
[1023]

**S6-3-I2-1-2**

[1024] (3R,6R,8R,9R,10R) -9-(((2S,3R,4S,6R) -4-(二甲氨基) -3-羟基-6-甲基四氢-2H-吡喃-2-基) 氧基) -8-甲氧基-4,6,8,10,12,12-六甲基-3-(3-(哌啶-1-基) 丙基) -1-氧杂-4-氮杂环十三烷-11,13-二酮(S6-3-I2-1-2) (化合物93)。

[1025] 根据S6-3-I1-1-1的方法由S2-1-I2-1和哌啶制备,提供呈甲酸盐的标题化合物。MS (ESI+) m/z : 626.48 $[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 4.45 (d, 1H), 4.26 (t, 2H), 3.84-3.63 (m, 2H), 3.51-3.33 (m, 3H), 3.21-2.91 (m, 11H), 2.78 (s, 9H), 2.20 (s, 1H), 2.08-1.96 (m, 1H), 1.83 (p, 8H), 1.74-1.57 (m, 5H), 1.51 (q, 5H), 1.40 (d, 6H), 1.34 (t, 6H), 1.05 (d, 3H)。

[1026]



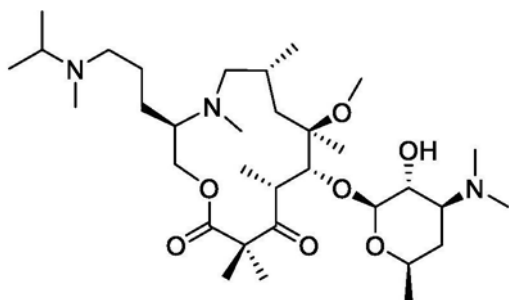
[1027]

S6-3-I2-1-3

[1028] (3R,6R,8R,9R,10R) -9-(((2S,3R,4S,6R) -4-(二甲氨基) -3-羟基-6-甲基四氢-2H-吡喃-2-基) 氧基) -3-(3-(4-氟哌啶-1-基) 丙基) -8-甲氧基-4,6,8,10,12,12-六甲基-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-11,13-二酮(S6-3-I2-1-3) (化合物85)。

[1029] 根据S6-3-I1-1-1的方法由S2-1-I2-1和4-氟哌啶制备,得到呈甲酸盐的标题化合物。MS (ESI+) m/z : 644.36 $[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 4.75 (d, 1H), 4.45 (d, 1H), 4.29 (dd, 2H), 3.90-3.64 (m, 2H), 3.54-3.32 (m, 4H), 3.07 (s, 5H), 2.95-2.59 (m, 15H), 2.24 (s, 1H), 2.00 (d, 6H), 1.78 (s, 3H), 1.69-1.46 (m, 7H), 1.46-1.25 (m, 12H), 1.07 (d, 3H)。

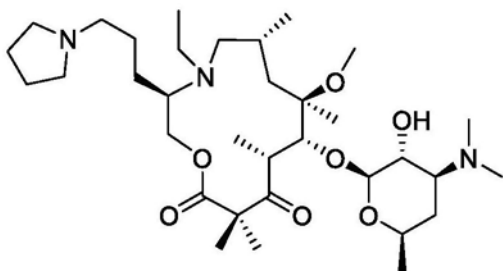
[1030]

**S6-3-I2-1-4**

[1031] (3R,6R,8R,9R,10R) -9-(((2S,3R,4S,6R) -4-(二甲氨基)-3-羟基-6-甲基四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-3-(3-(异丙基(甲基)氨基)丙基)-8-甲氧基-4,6,8,10,12,12-六甲基-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-11,13-二酮(S6-3-I2-1-4)(化合物12)。

[1032] 根据S6-3-I1-1-1的方法由S2-1-I2-1和N-甲基异丙胺制备,得到呈甲酸盐的标题化合物。MS (ESI+) m/z : 614.43 $[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 4.71 (s, 1H), 4.45 (d, 1H), 4.27 (d, 2H), 3.87-3.63 (m, 2H), 3.53 (p, 1H), 3.49-3.33 (m, 3H), 3.05 (d, 7H), 2.77 (s, 9H), 2.70 (s, 4H), 2.17 (s, 1H), 2.01 (ddd, 1H), 1.85 (s, 3H), 1.75-1.43 (m, 7H), 1.43-1.21 (m, 18H), 1.04 (d, 3H)。

[1033]

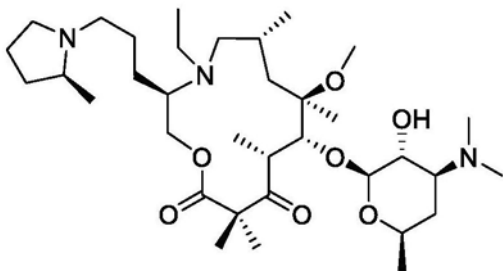


S6-3-I2-2-1

[1034] (3R,6R,8R,9R,10R) -9-(((2S,3R,4S,6R) -4-(二甲氨基)-3-羟基-6-甲基四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-4-乙基-8-甲氧基-6,8,10,12,12-五甲基-3-(3-(吡咯烷-1-基)丙基)-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-11,13-二酮(S6-3-I2-2-1)(化合物113)。

[1035] 根据S6-3-I1-1-1的方法由S2-1-I2-2和吡咯烷制备,提供呈甲酸盐的标题化合物。MS (ESI+) m/z : 626.31 $[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 4.46 (d, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.82-3.49 (m, 3H), 3.49-3.20 (m, 6H), 3.21-3.04 (m, 3H), 2.92 (s, 4H), 2.77 (s, 7H), 2.17-1.94 (m, 6H), 1.94-1.68 (m, 5H), 1.68-1.41 (m, 7H), 1.43-1.26 (m, 13H), 1.21 (s, 3H), 0.97 (s, 3H)。

[1036]

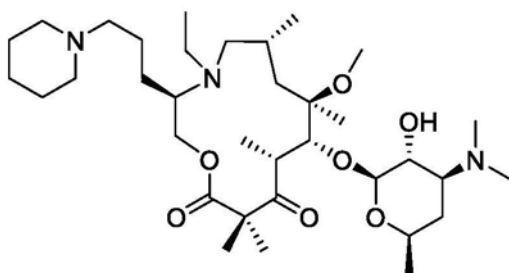


S6-3-I2-2-2

[1037] (3R,6R,8R,9R,10R) -9-(((2S,3R,4S,6R) -4-(二甲氨基)-3-羟基-6-甲基四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-4-乙基-8-甲氧基-6,8,10,12,12-五甲基-3-(3-((S)-2-甲基吡咯烷-1-基)丙基)-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-11,13-二酮(S6-3-I2-2-2)(化合物88)。

[1038] 根据S6-3-I1-1-1的方法由S2-1-I2-2和(S)-2-甲基吡咯烷制备,得到呈甲酸盐的标题化合物。MS (ESI+) m/z : 640.32 $[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 4.46 (d, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.80-3.51 (m, 4H), 3.49-3.22 (m, 4H), 2.97 (d, 7H), 2.77 (s, 7H), 2.28 (dq, 2H), 2.14-1.92 (m, 4H), 1.92-1.65 (m, 6H), 1.66-1.26 (m, 22H), 1.19 (s, 3H), 0.95 (s, 3H)。

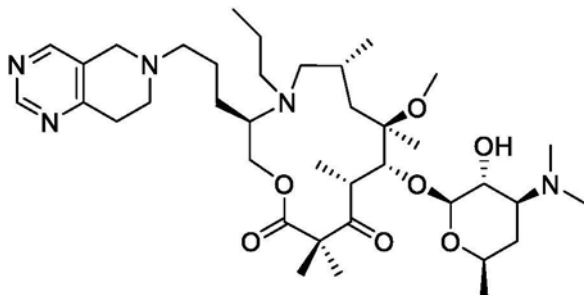
[1039]

**S6-3-I2-2-3**

[1040] (3R,6R,8R,9R,10R) -9-(((2S,3R,4S,6R) -4-(二甲氨基)-3-羟基-6-甲基四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-4-乙基-8-甲氧基-6,8,10,12,12-五甲基-3-(3-(哌啶-1-基)丙基)-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-11,13-二酮(S6-3-I2-2-3)(化合物140)。

[1041] 根据S6-3-I1-1-1的方法由S2-1-I2-2和哌啶制备,得到呈甲酸盐的标题化合物。MS (ESI+) m/z : 640.32 $[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 4.46 (d, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.83-3.39 (m, 4H), 3.38-3.24 (m, 2H), 3.24-2.83 (m, 10H), 2.77 (s, 7H), 2.11-1.93 (m, 2H), 1.84 (dt, 9H), 1.71-1.42 (m, 9H), 1.42-1.26 (m, 13H), 1.21 (s, 3H), 0.97 (s, 3H)。

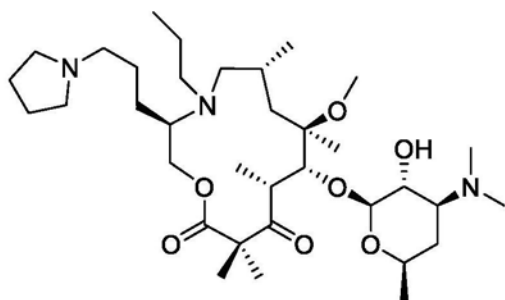
[1042]

**S6-3-I2-3-1**

[1043] (3R,6R,8R,9R,10R) -3-(3-(7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-6(5H)-基)丙基)-9-(((2S,3R,4S,6R) -4-(二甲氨基)-3-羟基-6-甲基四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-8-甲氧基-6,8,10,12,12-五甲基-4-丙基-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-11,13-二酮(S6-3-I2-3-1)(化合物182)。

[1044] 根据S6-3-I1-1-1的方法由S2-1-I2-3和5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶制备,得到呈甲酸盐的标题化合物。MS (ESI+) m/z : 704.04 $[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.93 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 4.45 (d, 1H), 4.41-4.10 (m, 2H), 3.73 (q, 4H), 3.57-3.16 (m, 6H), 3.08-2.87 (m, 9H), 2.84 (s, 6H), 2.80-2.63 (m, 2H), 2.18-1.60 (m, 8H), 1.61-1.44 (m, 6H), 1.42-1.22 (m, 13H), 1.01-0.85 (m, 6H)。

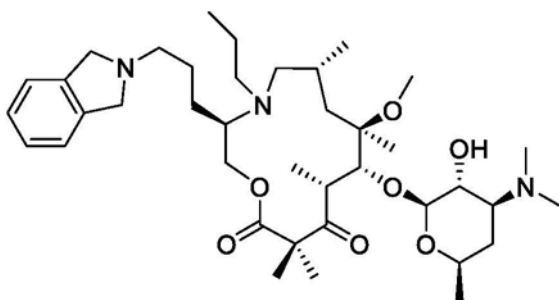
[1045]

**S6-3-I2-3-2**

[1046] (3R,6R,8R,9R,10R) -9-(((2S,3R,4S,6R) -4-(二甲氨基)-3-羟基-6-甲基四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-8-甲氧基-6,8,10,12,12-五甲基-4-丙基-3-(3-(吡咯烷-1-基)丙基)-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-11,13-二酮(S6-3-I2-3-2)(化合物144)。

[1047] 根据S6-3-I1-1-1的方法由S2-1-I2-3和吡咯烷制备,得到呈甲酸盐的标题化合物。MS (ESI+) m/z : 640.32 $[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 4.45 (d, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.79-3.64 (m, 1H), 3.57 (s, 1H), 3.44 (dd, 1H), 3.41-3.22 (m, 7H), 3.15 (qt, 3H), 2.87 (s, 4H), 2.79 (s, 8H), 2.14-1.96 (m, 6H), 1.80 (s, 4H), 1.66-1.41 (m, 8H), 1.40-1.20 (m, 13H), 0.96 (dd, 6H)。

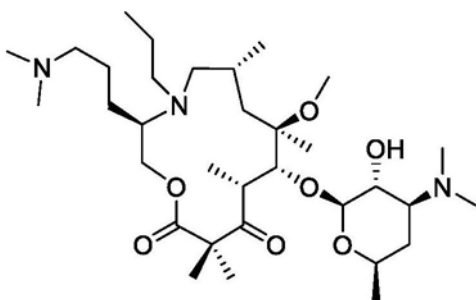
[1048]

**S6-3-I2-3-3**

[1049] (3R,6R,8R,9R,10R) -9-(((2S,3R,4S,6R) -4-(二甲氨基)-3-羟基-6-甲基四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-3-(3-(异吲哚啉-2-基)丙基)-8-甲氧基-6,8,10,12,12-五甲基-4-丙基-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-11,13-二酮(S6-3-I2-3-3)(化合物145)。

[1050] 根据S6-3-I1-1-1的方法由S2-1-I2-3和异吲哚啉制备,得到呈甲酸盐的标题化合物。MS (ESI+) m/z : 688.27 $[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 7.29 (t, 4H), 4.46 (d, 1H), 4.18 (s, 6H), 3.72 (ddt, 1H), 3.61-3.31 (m, 5H), 2.98 (d, 8H), 2.79 (s, 7H), 2.02 (ddd, 2H), 1.82 (s, 7H), 1.51 (d, 5H), 1.44-1.23 (m, 13H), 1.00 (t, 6H)。

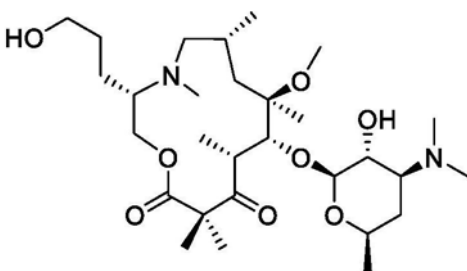
[1051]

**S6-3-I2-3-5**

[1052] (3R,6R,8R,9R,10R) -9-(((2S,3R,4S,6R) -4-(二甲氨基)-3-羟基-6-甲基四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-3-(3-(二甲氨基)丙基)-8-甲氧基-6,8,10,12,12-五甲基-4-丙基-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-11,13-二酮(S6-3-I2-3-5)(化合物21)。

[1053] 根据S6-3-I1-1-1的方法由S2-1-I2-3和二甲胺制备,得到呈甲酸盐的标题化合物。MS (ESI+) m/z : 614.26 $[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 4.45 (d, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.78-3.52 (m, 2H), 3.44 (dd, 1H), 3.38-3.32 (m, 1H), 3.14-2.52 (m, 22H), 2.21-1.93 (m, 2H), 1.75 (s, 4H), 1.64-1.40 (m, 8H), 1.39-1.18 (m, 14H), 0.96 (dd, 6H)。

[1054]

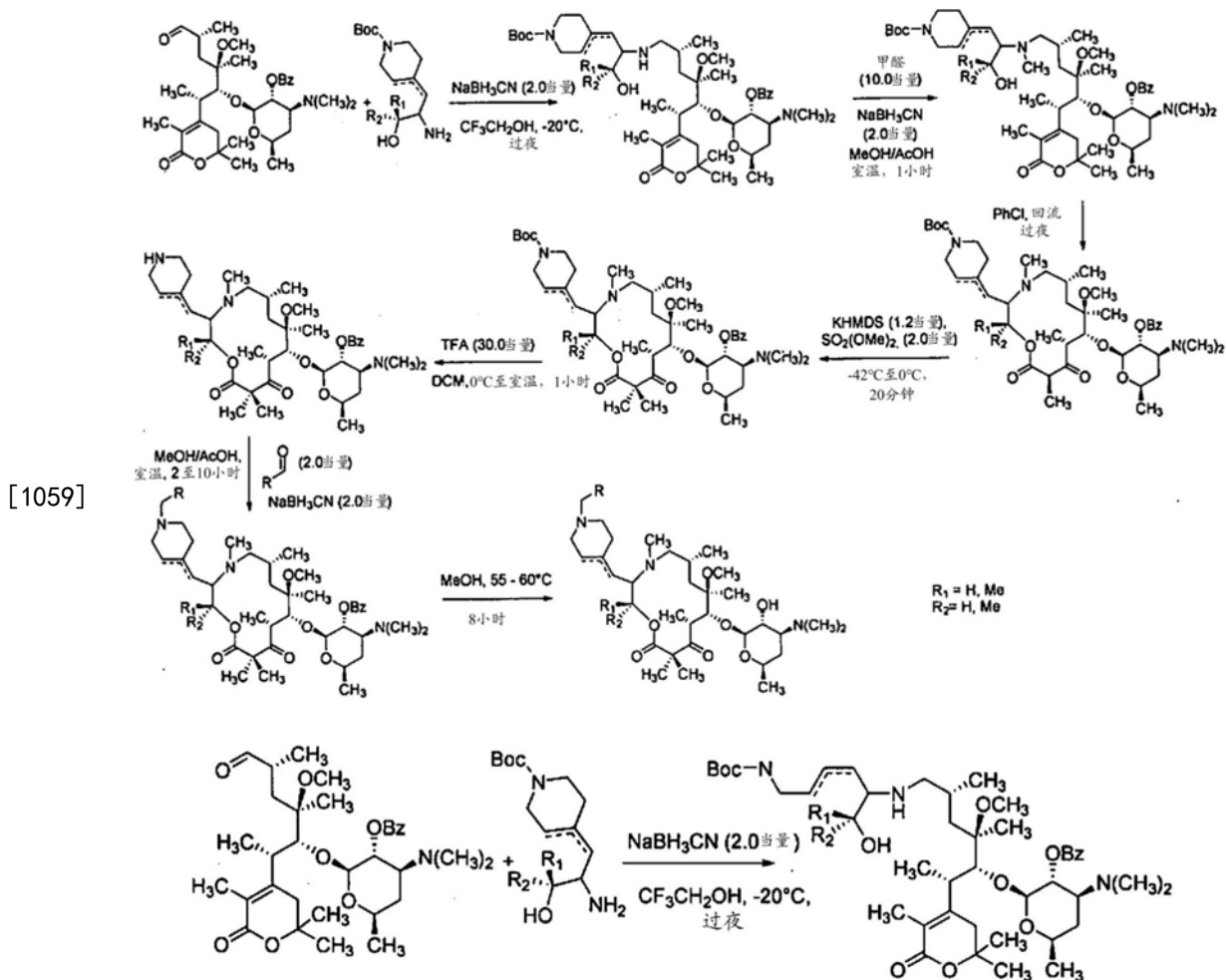
**S6-4-I1-1**

[1055] (3S,6R,8R,9R,10R) -9-(((2S,3R,4S,6R) -4-(二甲氨基)-3-羟基-6-甲基四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-3-(3-羟丙基)-8-甲氧基-4,6,8,10,12,12-六甲基-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-11,13-二酮(S6-4-I1-1)(化合物4)。

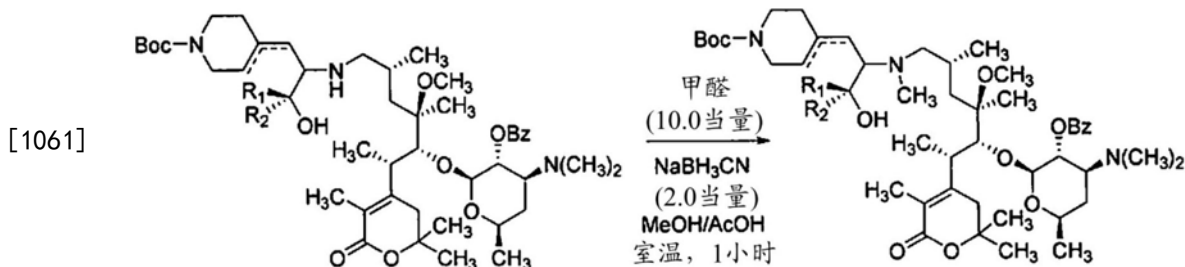
[1056] 根据S2-2-I3-1的方法由S6-1-I1-1制备,得到呈甲酸盐的标题化合物。MS (ESI+) m/z : 559.35 $[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 4.44 (d, 1H), 4.24 (t, 2H), 3.86-3.67 (m, 2H), 3.64 (t, 2H), 3.49-3.37 (m, 2H), 3.33 (d,

[1057] 3H), 3.04 (d, 7H), 2.82 (dd, 1H), 2.75 (s, 6H), 2.21 (s, 1H), 2.07-1.90 (m, 2H), 1.89-1.54 (m, 4H), 1.49 (d, 5H), 1.45-1.24 (m, 13H), 1.06 (d, 3H)。

[1058] 方案7。

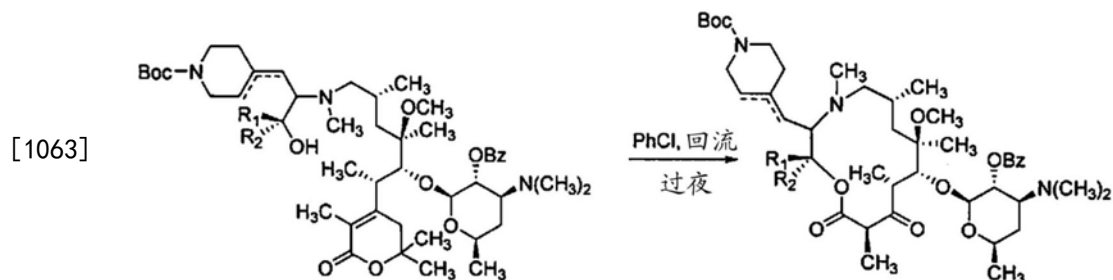


[1060] 在 -20°C 下,向搅拌着的氨基-醇(1.2当量)和氰基硼氢化钠(2.0当量)在三氟乙醇中的溶液中逐滴添加苯甲酸(2S,3R,4S,6R)-4-(二甲氨基)-2-(((2R,3R,4R,6R)-4-甲氧基-4,6-二甲基-7-氧代-2-(2,2,5-三甲基-4-氧代-4H-1,3-二噁英-6-基)庚-3-基)氧基)-6-甲基四氢-2H-吡喃-3-酯(1.0当量)在三氟乙醇中的溶液(最终浓度0.1M)。将反应介质搅拌过夜。当完成时,将反应介质用DCM稀释且用饱和 NaHCO_3 水溶液淬灭。将有机相用DCM萃取三次。将有机层合并,经无水 Na_2SO_4 干燥且减压浓缩。通过柱色谱法(洗脱剂:DCM/MeOH:100:0至90:10+1% NEt_3)纯化获得呈灰白色固体的纯化合物。

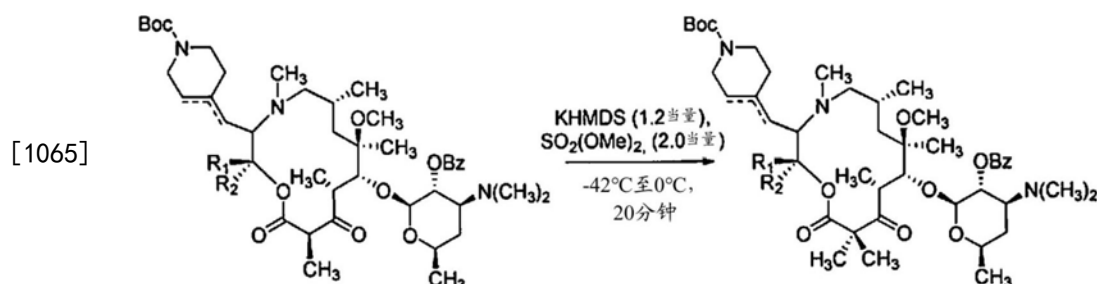


[1062] 在室温下向搅拌着的先前化合物(1.0当量)和氰基硼氢化钠(2.0当量)在MeOH/AcOH 9:1混合物(0.1M)中的溶液中逐滴添加在三氟乙醇中的甲醛(15当量,在MeOH中37重量%)。将反应介质保持搅拌1小时,此时LCMS分析显示北氮完全甲基化。将反应介质用DCM稀释且用饱和 NaHCO_3 水溶液淬灭。将有机相用DCM萃取三次。将有机层合并,经无水 Na_2SO_4 干燥且减压浓缩。通过柱色谱法(洗脱剂:DCM/MeOH:100:0至90:10+1% NEt_3)纯化获得呈灰白

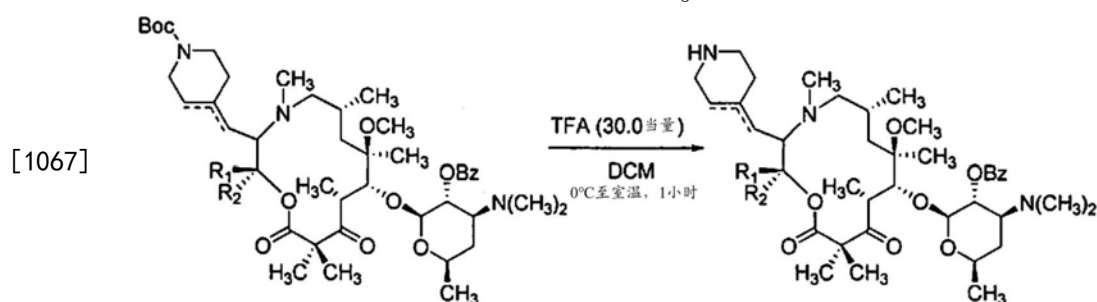
色固体的纯化化合物。



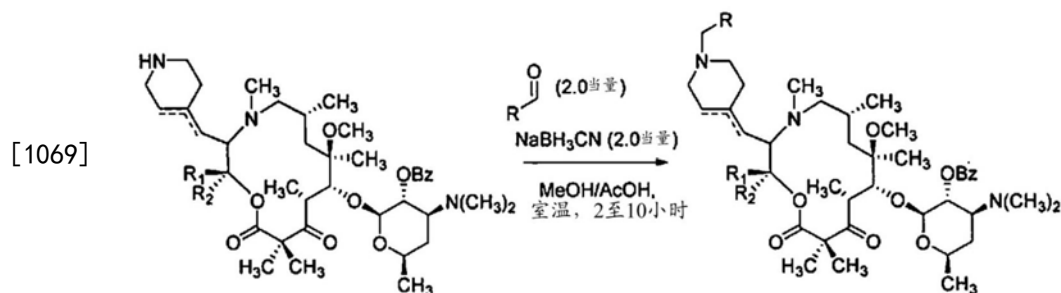
[1064] 将来自前一步骤的纯化化合物与甲苯共沸三次,且保持在高真空下过夜。在氩气氛下,将标题化合物在无水氯苯中的溶液(1mM溶液)在回流下放置过夜。此时,LCMS分析显示完全环化成所需产物。在真空下除去氯苯,且产物按原样用于下一步骤。



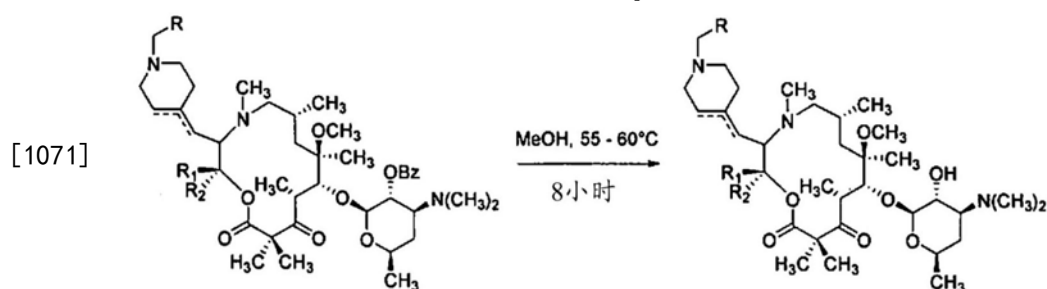
[1066] 在氩气氛、-42°C(乙腈/干冰浴)下,向搅拌着的大环内酯在THF中的溶液(0.1M)中添加1M KHMDS溶液(1.2当量),且使反应混合物在此温度下搅拌10分钟。然后在-42°C下逐滴添加两当量的硫酸钠,且用冰浴置换乙腈/干冰浴。将反应混合物在0°C下保持搅拌直到完全转化(通常20分钟)。将10当量的NEt₃添加到反应介质中以除去过量的硫酸二甲酯,且使反应介质升温至室温。然后将半饱和的NH₄Cl溶液和DCM添加到反应介质中且将有机相用DCM萃取三次。将有机层合并,经Na₂SO₄干燥且最后减压浓缩,得到所需大环内酯,将其经柱色谱法(洗脱剂:DCM/MeOH:100:0至90:10+1%NEt₃)纯化。



[1068] 在0°C下将TFA(30.0当量)添加到搅拌着的大环内酯(1.0当量)在DCM中的溶液(0.1M溶液)中,且将反应混合物在室温下保持搅拌直到完全脱保护。1小时后LCMS显示完全转化。将DCM和饱和NaHCO₃水溶液添加到反应混合物中,且保持剧烈搅拌5分钟,且将水相用DCM(3×10mL)萃取。将有机层合并,经无水Na₂SO₄干燥且减压浓缩,得到脱保护的大环内酯,其按原样用于下一步骤。



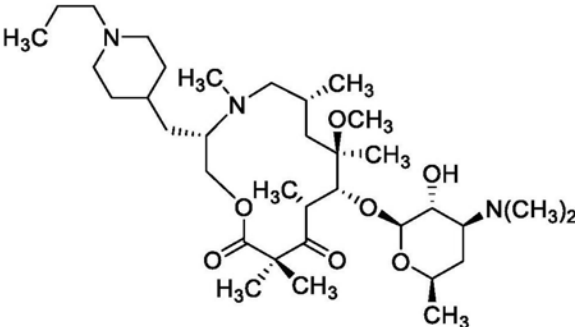
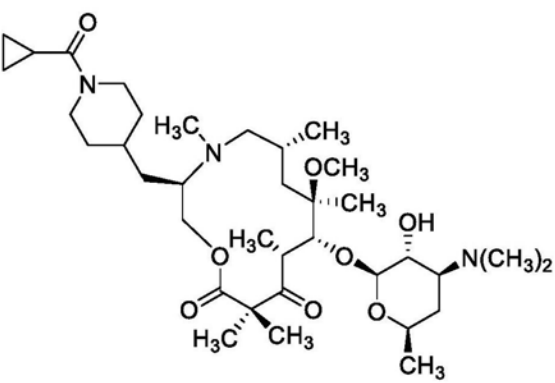
[1070] 将醛(2.0至4.0当量)添加到搅拌着的大环内酯(1.0当量)和氰基硼氢化钠(53mg, 0.84mmol, 2.0当量)在三氟乙醇(0.1M)中的溶液中,且将反应保持搅拌直至起始材料完全消耗。在2至8小时的反应时间之后,LCMS显示起始材料完全转化为所需产物。向反应混合物中添加DCM和水,且将水相用DCM萃取三次。将有机层合并,经无水 Na_2SO_4 干燥且浓缩,得到所需粗产物,其通过柱色谱法(DCM/MeOH+1% NEt_3 100:0至70:30)纯化。



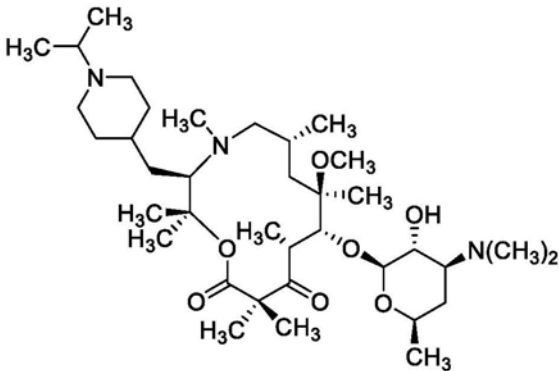
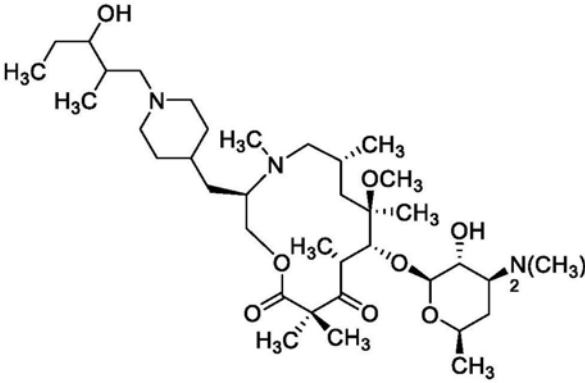
[1072] 将大环内酯化合物在MeOH(0.01M)中稀释,且将溶液加热至55-60°C,并在此温度下保持搅拌直至苯甲酰基完全脱保护(通常8小时)。然后将反应介质真空浓缩,然后将粗产物经由HPLC纯化,得到纯大环内酯类似物。

[1073] 使用方案7中详述的合成程序,使用中间体化合物I10-I16和I19制备以下化合物。化合物2由化合物1的合成中形成的副产物(消除/氮杂环丁烷开环)制备。

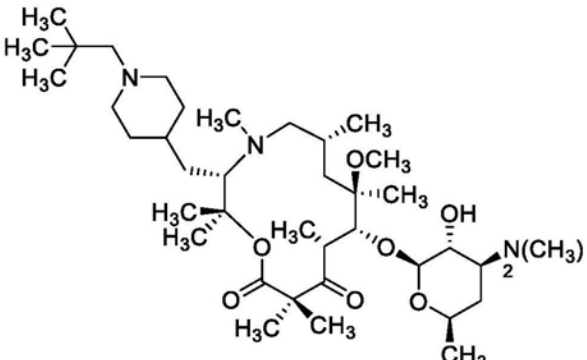
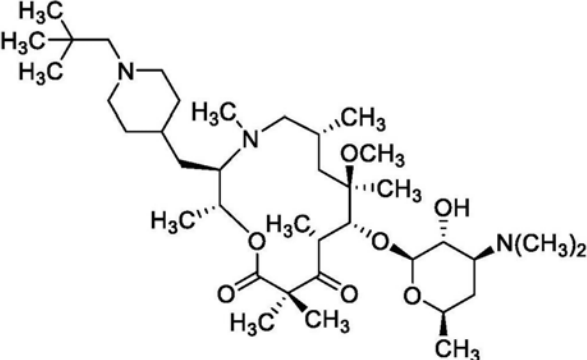
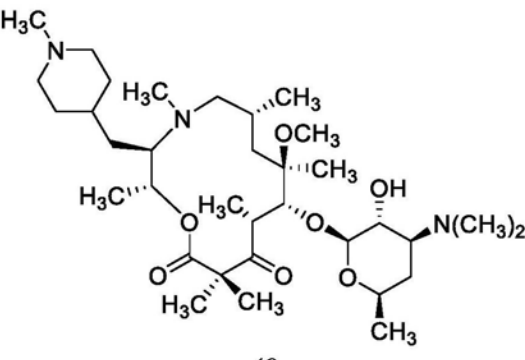
[1074]	化合物	表征
--------	-----	----

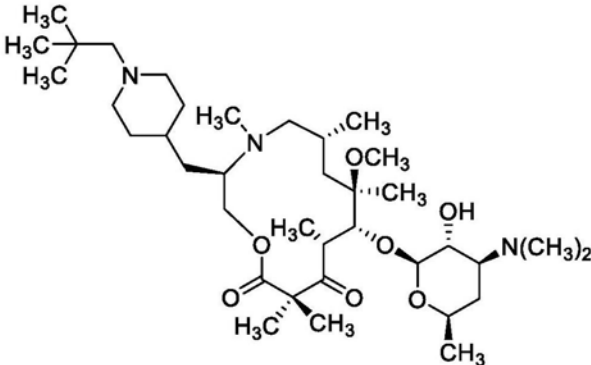
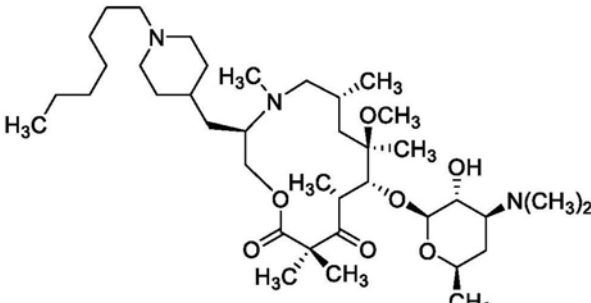
化合物	表征
 41	¹ H NMR (600 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 4.44 (d, 1H), 4.31 - 4.13 (m, 2H), 3.89 - 3.76 (m, 1H), 3.76 - 3.68 (m, 1H), 3.55 - 3.46 (m, 2H), 3.46 - 3.39 (m, 1H), 3.37 - 3.32 (m, 2H), 3.12 - 3.05 (m, 4H), 2.98 - 2.89 (m, 2H), 2.89 - 2.79 (m, 6H), 2.77 (s, 6H), 2.26 - 2.14 (m, 1H), 2.09 (d, 1H), 2.01 (d, 1H), 1.96 - 1.85 (m, 1H), 1.85 - 1.64 (m, 4H), 1.64 - 1.56 (m, 2H), 1.50 (s, 3H), 1.45 - 1.25 (m, 12H), 1.04 (s, 3H), 1.01 - 0.9 (m, 3H)
 45	¹ H NMR (600 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 4.57 - 4.45 (m, 1H), 4.41 (d, 1H), 4.39 - 4.31 (m, 1H), 4.29 - 4.17 (m, 1H), 3.72 - 3.63 (m, 1H), 3.41 - 3.33 (m, 2H), 3.22 - 3.12 (m, 1H), 3.12 - 2.97 (m, 6H), 2.85 - 2.75 (m, 1H), 2.74 - 2.63 (m, 4H), 2.60 (s, 6H), 2.31 (d, 1H), 2.37 - 2.25 (m, 1H), 2.24 - 2.27 (m, 1H), 2.04 - 1.88 (m, 2H), 1.88 - 1.78 (m, 1H), 1.77 - 1.66 (m, 2H), 1.62 - 1.44 (m, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.45 - 1.39 (m, 3H), 1.38 - 1.32 (m, 3H), 1.29 (d, 6H), 1.16 - 1.00 (m, 2H), 0.98 - 0.88 (m, 1H), 0.84 (d, 2H), 0.80 (d, 2H).

[1075]

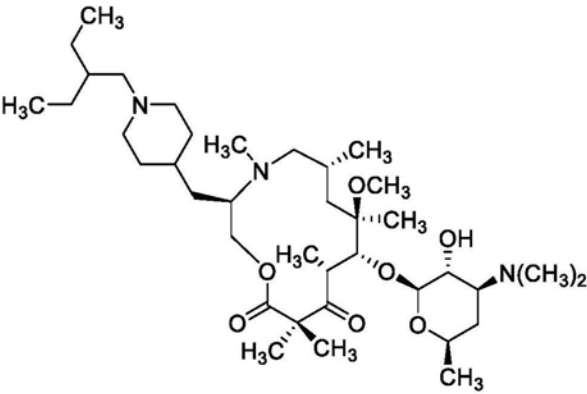
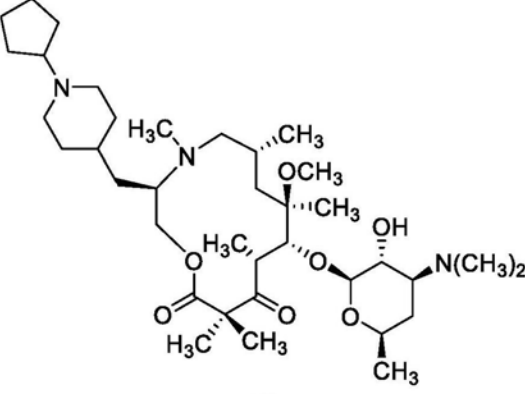
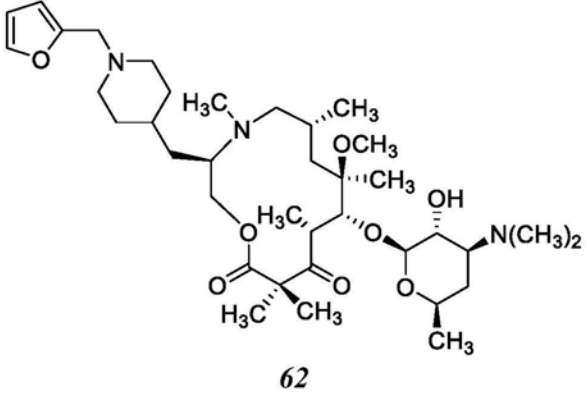
化合物	表征
 47	¹ H NMR (600 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 4.51 (d, 1H), 4.38 - 4.33 (m, 1H), 4.15 (d, 1H), 3.74 (ddd, 2H), 3.66 (dd, 1H), 3.54 - 3.38 (m, 6H), 3.06 (d, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.82 (s, 6H), 2.30 - 2.21 (m, 1H), 2.19 - 2.11 (m, 2H), 2.07 - 1.96 (m, 2H), 1.94 - 1.86 (m, 1H), 1.83 (d, 1H), 1.76 - 1.61 (m, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.41 - 1.30 (m, 16H), 1.08 (d, 3H)。
[1076]  35	¹ H NMR (500 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 4.74 (d, 1H), 4.44 (d, 1H), 4.33 - 4.24 (m, 2H), 3.90 - 3.80 (m, 1H), 3.79 - 3.67 (m, 2H), 3.55 (t, 1H), 3.48 - 3.44 (m, 1H), 3.40 - 3.32 (m, 2H), 3.21 - 3.09 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 3.04 - 3.00 (m, 1H), 2.95 (t, 1H), 2.88 - 2.81 (m, 5H), 2.80 (s, 7H), 2.25 - 2.17 (m, 0H), 2.17 - 2.11 (m, 1H), 2.05 - 1.92 (m, 2H), 1.86 - 1.68 (m, 5H), 1.67 - 1.58 (m, 1H), 1.56 - 1.47 (m, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.35 (d, 3H), 1.33 (d, 3H), 1.12 - 1.08 (m, 3H), 1.08 - 1.04 (m, 4H), 1.01 - 0.96 (m, 1H), 0.93 (d, 2H)。

[1077]

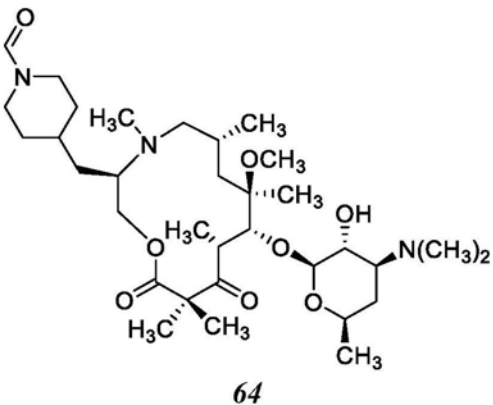
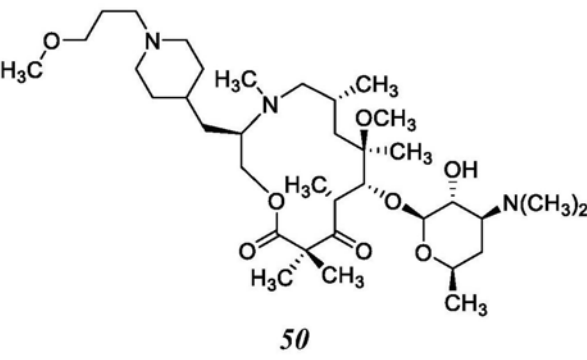
化合物	表征
 37	¹ H NMR (500 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 4.41 (d, 1H), 4.22 - 4.31 (m, 1H), 4.12 - 4.02 (m, 1H), 3.93 - 3.81 (m, 1H), 3.65 - 3.56 (m, 2H), 3.37 - 3.25 (m, 2H), 3.25 - 3.12 (m, 2H), 3.12 - 2.99 (m, 3H), 2.96 - 2.86 (m, 2H), 2.83 (s, 6H), 2.66 - 2.51 (m, 2H), 2.45 - 2.35 (m, 1H), 1.99 (dd, 1H), 1.96 - 1.82 (m, 1H), 1.82 - 1.70 (m, 2H), 1.62 - 1.51 (m, 3H), 1.49 - 1.32 (m, 4H), 1.28 (s, 3H), 1.27 - 1.19 (m, 6H), 1.11 - 0.99 (m, 3H), 0.95 - 0.88 (m, 9H), 0.87 - 0.82 (m, 2H)。
 39	¹ H NMR (600 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 5.07 - 5.00 (m, 1H), 4.48 - 4.39 (m, 1H), 4.16 - 4.02 (m, 1H), 3.77 - 3.63 (m, 2H), 3.49 - 3.38 (m, 1H), 2.90 - 2.81 (m, 5H), 2.79 - 2.62 (m, 7H), 2.59 - 2.44 (m, 2H), 2.06 - 1.98 (m, 1H), 1.95 (d, 1H), 1.82 (d, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.53 - 1.39 (m, 3H), 1.32 (d, 7H), 1.29 - 1.23 (m, 3H), 1.04 (s, 9H), 1.01 - 0.93 (m, 3H)。
 49	¹ H NMR (500 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 5.14 - 5.08 (m, 1H), 5.02 - 4.93 (m, 1H), 4.43 (d, 1H), 4.10 - 4.00 (m, 1H), 3.74 - 3.63 (m, 2H), 3.49 - 3.38 (m, 2H), 3.27 - 3.16 (m, 2H), 3.02 - 2.91 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.71 (s, 6H), 2.57 - 2.46 (m, 1H), 2.45 - 2.31 (m, 2H), 2.10 - 1.99 (m, 2H), 1.99 - 1.91 (m, 2H), 1.76 - 1.69 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.61

化合物	表征
	(s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.56 - 1.44 (m, 3H), 1.44 - 1.33 (m, 3H), 1.32 - 1.21 (m, 12H), 0.99 - 0.91 (m, 6H)。
 54	¹ H NMR (600 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 4.80 - 4.66 (m, 1H), 4.43 (d, 1H), 4.34 - 4.22 (m, 2H), 3.92 - 3.82 (m, 1H), 3.71 (ddt, 1H), 3.39 - 3.33 (m, 2H), 3.29 - 3.22 (m, 1H), 3.17 - 3.08 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.92 - 2.78 (m, 2H), 2.72 (s, 6H), 2.61 - 2.48 (m, 2H), 2.48 - 2.36 (m, 2H), 2.30 - 2.17 (m, 1H), 2.01 - 1.96 (m, 1H), 1.94 - 1.86 (m, 1H), 1.83 - 1.67 (m, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.52 - 1.45 (m, 7H), 1.39 (s, 3H), 1.34 (d, 3H), 1.31 (d, 3H), 1.11 - 1.01 (m, 3H), 0.97 (s, 9H)。
 56	¹ H NMR (600 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 4.77 (d, 1H), 4.44 (d, 1H), 4.32 (d, 1H), 4.31 - 4.26 (m, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.74 (dq, 1H), 3.57 (t, 2H), 3.47 (dd, 1H), 3.40 (ddd, 1H), 3.36 - 3.32 (m, 0H), 3.20 - 3.13 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 3.06 - 3.02 (m, 2H), 2.96 - 2.89 (m, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.82 (s, 6H), 2.28 - 2.20 (m, 1H), 2.13 (d, 1H), 2.04 (ddd, 1H), 1.97 (d, 1H), 1.83 - 1.71 (m, 5H), 1.70 - 1.63 (m, 1H), 1.60 (dd, 1H), 1.56 - 1.49 (m, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.39 - 1.37 (m, 9H), 1.35 (d, 2H), 1.33 (d, 5H), 1.07 (d, 3H), 0.94 - 0.89 (m, 2H)。

[1078]

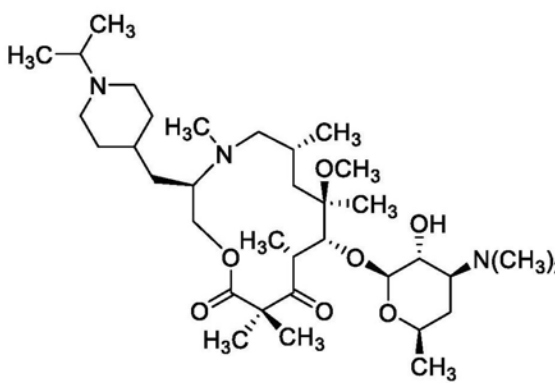
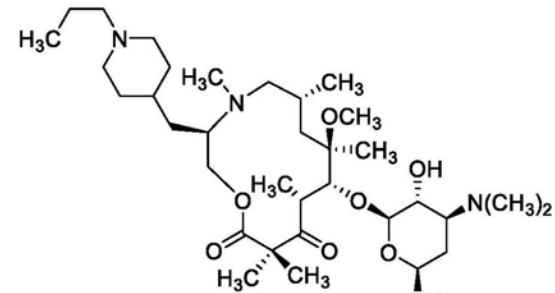
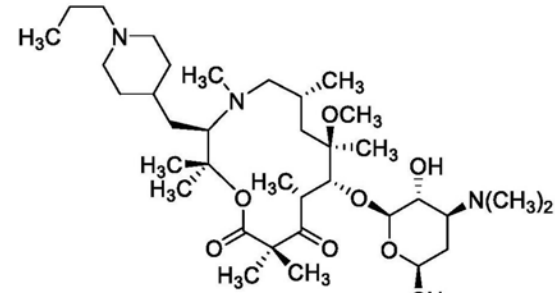
化合物	表征
 58	¹ H NMR (600 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 4.81 - 4.64 (m, 1H), 4.42 (d, 1H), 4.35 - 4.14 (m, 2H), 3.91 - 3.82 (m, 1H), 3.69 (td, 1H), 3.40 (ddd, 1H), 3.23 - 3.14 (m, 1H), 2.99 (bs, 3H), 2.94 - 2.79 (m, 2H), 2.69 (s, 7H), 2.59 - 2.44 (m, 2H), 2.29 - 2.06 (m, 1H), 2.04 - 1.92 (m, 2H), 1.85 (d, 1H), 1.75 - 1.56 (m, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.49 - 1.37 (m, 15H), 1.34 (s, 3H), 1.30 (tt, 3H), 1.13 - 0.97 (m, 3H), 0.91 (td, 6H)。
 60	¹ H NMR (600 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 4.81 - 4.64 (m, 1H), 4.43 (d, 1H), 4.34 - 4.14 (m, 2H), 3.91 - 3.83 (m, 1H), 3.70 (dq, 1H), 3.55 - 3.45 (m, 2H), 3.41 (dd, 1H), 3.28 - 3.19 (m, 1H), 3.03 (bs, 3H), 2.86 - 2.73 (m, 5H), 2.70 (s, 6H), 2.14 - 2.04 (m, 3H), 2.01 - 1.90 (m, 2H), 1.86 - 1.76 (m, 2H), 1.73 - 1.62 (m, 5H), 1.53 (s, 3H), 1.46 (td, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.34 (d, 3H), 1.33 - 1.29 (m, 5H), 0.99-1.07 (m, 3H)。
 62	¹ H NMR (600 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 7.56 (d, 1H), 6.49 (d, 1H), 6.44 (dd, 1H), 4.74 (d, 1H), 4.44 (d, 1H), 4.31 (d, 1H), 4.26 (d, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.91 - 3.84 (m, 1H), 3.74 (dq, 1H), 3.46 (dd, 1H), 3.42 - 3.32 (m, 2H), 3.18 (q, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.99 (d, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.81 (s, 6H), 2.51 (t, 2H), 2.23 (s, 1H), 2.07 - 1.97 (m, 2H), 1.88 - 1.82

[1079]

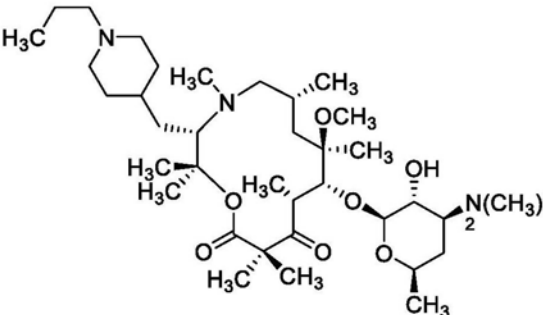
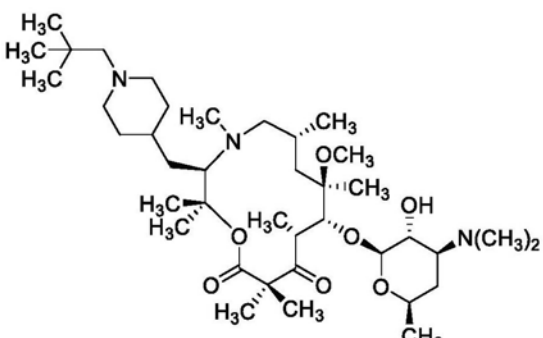
化合物	表征
	(m, 1H), 1.82 - 1.70 (m, 1H), 1.62 (dd, 2H), 1.53 (s, 3H), 1.52 - 1.49 (m, 1H), 1.41 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.35 (d, 3H), 1.33 (d, 3H), 1.06 (d, 3H)。
 64	¹ H NMR (600 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 8.01 (d, 1H), 4.79 - 4.71 (m, 1H), 4.44 (d, 1H), 4.35 (ddd, 1H), 4.32 - 4.24 (m, 2H), 3.93 - 3.83 (m, 1H), 3.81 - 3.69 (m, 2H), 3.45 (dd, 1H), 3.39 - 3.32 (m, 2H), 3.21 - 3.11 (m, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.89 - 2.80 (m, 3H), 2.78 (s, 6H), 2.72 (tdd, 1H), 2.22 (s, 1H), 2.02 (ddd, 1H), 1.96 (dd, 1H), 1.87 - 1.71 (m, 4H), 1.66 - 1.61 (m, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.52 - 1.46 (m, 1H), 1.41 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.36 (d, 3H), 1.32 (d, 3H), 1.30 - 1.25 (m, 1H), 1.23 - 1.16 (m, 1H), 1.06 (d, 3H)。
 50	¹ H NMR (600 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 4.75 (d, 1H), 4.43 (d, 1H), 4.32 (d, 1H), 4.26 (dd, 1H), 3.90 - 3.84 (m, 1H), 3.75 (dq, 1H), 3.61 - 3.522 (m, 1H), 3.47 - 3.42 (m, 2H), 3.42 - 3.37 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.19 - 3.13 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 3.05 - 2.99 (m, 1H), 2.99 (d, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.82 (s, 6H), 2.30 (s, 3H), 2.26 - 2.21 (m, 1H), 2.14 - 2.09 (m, 1H), 2.07 - 1.98 (m, 3H), 1.82 - 1.70 (m, 2H), 1.71 - 1.58 (m, 2H), 1.52 (dd, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.34 (d, 3H), 1.32 (d, 3H), 1.07 (d, 3H)。

[1080]

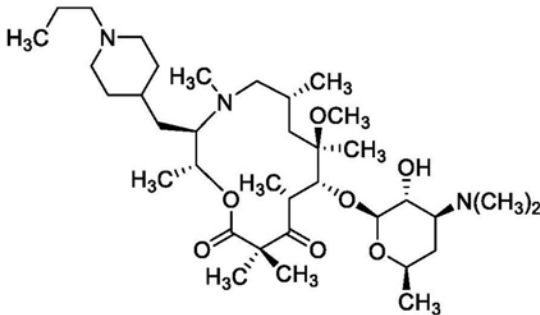
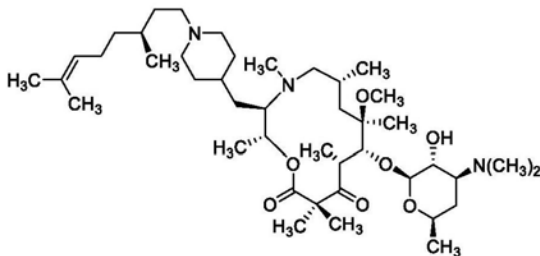
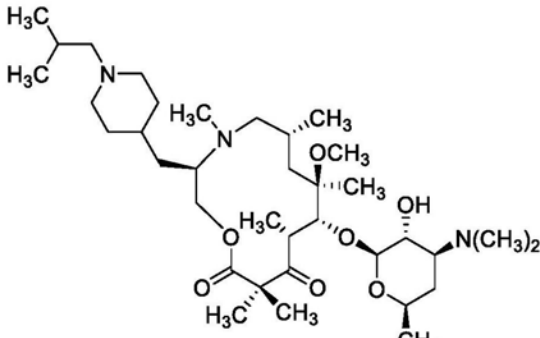
[1081]

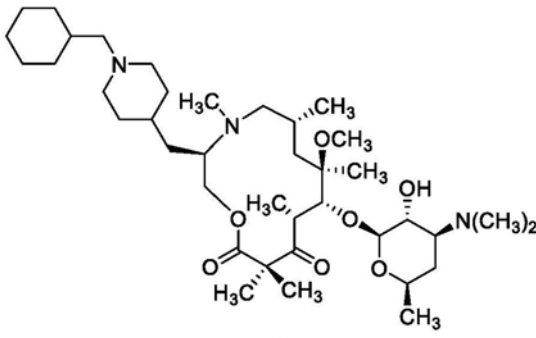
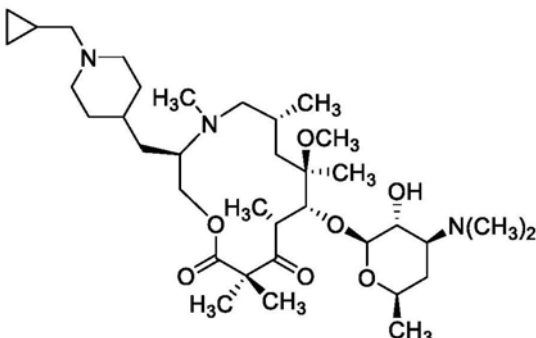
化合物	表征
 52	¹ H NMR (600 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 4.78 - 4.71 (m, 1H), 4.43 (d, 1H), 4.36 - 4.17 (m, 3H), 3.93 - 3.84 (m, 1H), 3.69 (pt, 1H), 3.46 - 3.34 (m, 3H), 3.17 (d, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.89 - 2.80 (m, 3H), 2.67 (s, 6H), 2.25 - 2.19 (m, 1H), 2.10 (d, 1H), 2.01 - 1.89 (m, 2H), 1.84 - 1.56 (m, 8H), 1.52 (s, 3H), 1.49 - 1.41 (m, 2H), 1.38 (s, 3H), 1.30 (dd, 12H), 1.09 - 1.03 (m, 3H)。
 42	¹ H NMR (600 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 4.80 - 4.68 (m, 1H), 4.44 (dd, 1H), 4.34 - 4.21 (m, 2H), 3.92 - 3.80 (m, 1H), 3.78 - 3.69 (m, 1H), 3.59 - 3.50 (m, 2H), 3.46 (ddd, 1H), 3.41 - 3.33 (m, 2H), 3.23 - 3.10 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.99 (t, 2H), 2.94 - 2.82 (m, 6H), 2.80 (d, 6H), 2.29-2.18 (m, 1H), 2.12 (d, 1H), 2.08 - 2.00 (m, 1H), 1.96 (d, 1H), 1.84 - 1.71 (m, 4H), 1.71 - 1.58 (m, 2H), 1.57 - 1.48 (m, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.44 - 1.37 (m, 6H), 1.34 (ddd, 6H), 1.06 (d, 3H), 1.03 - 0.98 (m, 3H)。
 46	¹ H NMR (600 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 4.47 (d, 1H), 4.35 (t, 1H), 4.15 (d, 1H), 3.74 - 3.63 (m, 2H), 3.51 - 3.43 (m, 1H), 3.43 - 3.34 (m, 2H), 3.23 - 3.13 (m, 1H), 3.03 - 2.97 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.92 (s, 3H), 2.76 (d, 3H), 2.67 (s, 6H), 2.65 - 2.56 (m, 1H), 2.31 - 2.17 (m, 2H), 2.07 - 1.99 (m, 2H), 1.99 - 1.88 (m, 2H), 1.7

[1082]

化合物	表征
	8 - 1.63 (m, 4H), 1.57 (d, 6H), 1.52 (s, 3H), 1.50 - 1.45 (m, 4H), 1.41 (s, 3H), 1.34 (d, 6H), 1.30 (d, 6H), 1.28 - 1.19 (m, 2H), 1.07 (d, 2H), 0.98 (q, 3H), 0.93 - 0.83 (m, 1H)。
 48	¹ H NMR (600 MHz, 甲醇-d ₄) δ 4.38 (dd, 1H), 4.06 (dd, 1H), 3.63 - 3.55 (m, 1H), 3.23 - 3.14 (m, 2H), 3.10 - 2.97 (m, 1H), 2.91 - 2.77 (m, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.45 (s, 6H), 2.42 - 2.27 (m, 3H), 2.06 (d, 1H), 1.85 - 1.71 (m, 4H), 1.66 - 1.58 (m, 2H), 1.56 (d, 3H), 1.44 (d, 3H), 1.37 (d, 6H), 1.32 (d, 1H), 1.29 - 1.22 (m, 9H), 1.22 - 1.13 (m, 1H), 1.07 (d, 1H), 0.98 - 0.93 (m, 3H), 0.89 (dd, 2H)。
 36	¹ H NMR (500 MHz, 甲醇-d ₄) δ 4.46 (d, 1H), 4.35 (t, 1H), 4.15 (d, 1H), 3.73 - 3.62 (m, 2H), 3.42 - 3.34 (m, 2H), 3.17 - 3.07 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.98 - 2.94 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.73 (s, 2H), 2.62 (s, 6H), 2.41 - 2.32 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.98 - 1.86 (m, 2H), 1.86 - 1.79 (m, 2H), 1.72 (dd, 1H), 1.65 - 1.59 (m, 1H), 1.56 (d, 6H), 1.51 (s, 3H), 1.50 - 1.45 (m, 1H), 1.41 (s, 3H), 1.36 - 1.31 (m, 1H), 1.34 (d, 6H), 1.33 - 1.22 (m, 1H), 1.29 (d, 3H), 1.07 (d, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.91 (s, 9H)。

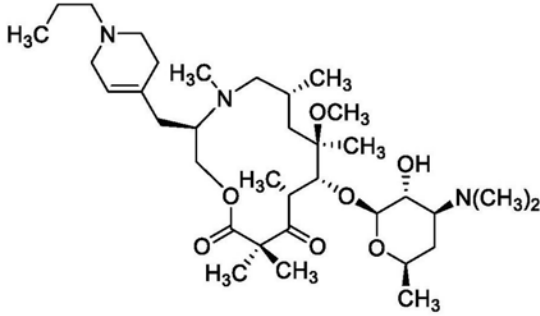
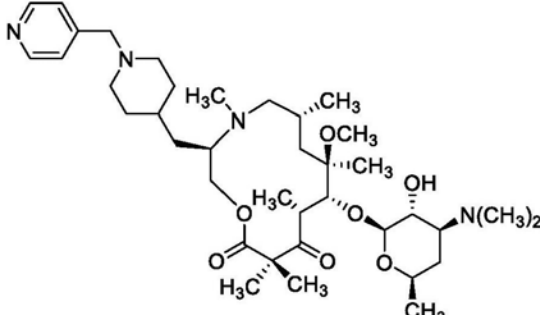
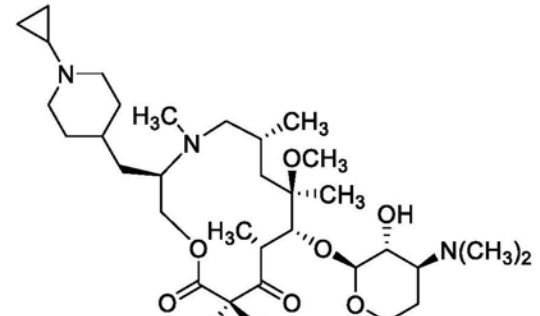
[1083]

化合物	表征
 38	¹ H NMR (600 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 5.16 - 5.08 (m, 1H), 4.51 - 4.40 (m, 1H), 4.23 - 4.09 (m, 1H), 3.75 - 3.66 (m, 1H), 3.54 (d, 2H), 3.52 - 3.36 (m, 2H), 3.05 - 2.98 (m, 2H), 2.96 - 2.87 (m, 5H), 2.87 - 2.78 (m, 7H), 2.11 - 2.04 (m, 2H), 1.97 (d, 1H), 1.94 - 1.86 (m, 1H), 1.84 - 1.74 (m, 2H), 1.68 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.55 - 1.47 (m, 7H), 1.41 - 1.32 (m, 3H), 1.32 - 1.23 (m, 2H), 1.06 - 0.98 (m, 5H)。
 40	¹ H NMR (500 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 5.16 - 5.10 (m, 1H), 4.44 (d, 1H), 4.17 - 4.23 (m, 1H), 3.75 - 3.64 (m, 1H), 3.57 - 3.42 (m, 1H), 3.48 - 3.36 (m, 3H), 3.01 - 2.82 (m, 5H), 2.81 (s, 6H), 2.13 - 1.93 (m, 3H), 1.92 - 1.81 (m, 1H), 1.79 - 1.63 (m, 2H), 1.58 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.35 (d, 3H), 1.28 (d, 3H), 1.04 - 0.97 (m, 3H)。
 53	¹ H NMR (600 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 4.79 - 4.70 (m, 1H), 4.44 (d, 1H), 4.34 - 4.24 (m, 2H), 3.92 - 3.82 (m, 1H), 3.78 - 3.68 (m, 1H), 3.58 - 3.50 (m, 2H), 3.50 - 3.42 (m, 1H), 3.42 - 3.33 (m, 2H), 3.19 - 3.11 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.93 - 2.83 (m, 8H), 2.80 (s, 6H), 2.27 - 2.17 (m, 1H), 2.17 - 2.07 (m, 1H), 2.07 - 2.00 (m, 1H), 1.98 - 1.91 (m, 1H), 1.84 - 1.71 (m, 4H), 1.71 - 1.58 (m, 2H), 1.56 - 1.49 (m, 1H), 1.54

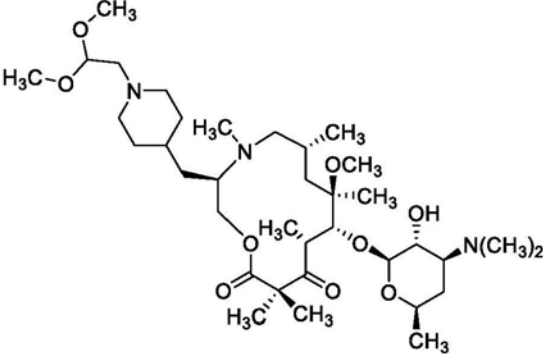
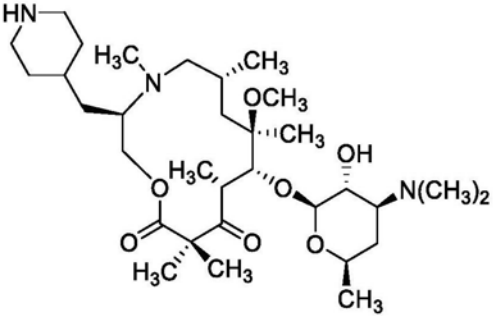
化合物	表征
	(s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.35 (d, 3H), 1.33 (d, 3H), 1.06 (d, 4H), 1.04 (d, 7H)。
 55	¹ H NMR (600 MHz, 甲醇-d ₄) δ 4.82 - 4.65 (m, 1H), 4.43 (d, 1H), 4.34 - 4.18 (m, 2H), 3.93 - 3.81 (m, 1H), 3.71 (dtd, 1H), 3.46 - 3.33 (m, 4H), 3.29 - 3.20 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.93 - 2.66 (m, 5H), 2.71 (s, 6H), 2.29 - 2.11 (m, 1H), 2.03 (d, 1H), 1.98 (ddd, 1H), 1.89 (d, 1H), 1.84 - 1.73 (m, 4H), 1.73 - 1.68 (m, 1H), 1.68 - 1.58 (m, 2H), 1.53 (s, 3H), 1.47 (q, 1H), 1.38 (s, 5H), 1.36 - 1.33 (m, 3H), 1.31 (d, 3H), 1.22 (qt, 1H), 1.10 - 0.97 (m, 5H)。
 57	¹ H NMR (600 MHz, 甲醇-d ₄) δ 4.80 - 4.69 (m, 1H), 4.44 (d, 1H), 4.36 - 4.23 (m, 2H), 3.93 - 3.82 (m, 1H), 3.74 (dt, 1H), 3.62 (d, 2H), 3.45 (dd, 1H), 3.40 - 3.33 (m, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.94 (d, 2H), 2.92 - 2.83 (m, 3H), 2.79 (s, 6H), 2.27 - 2.16 (m, 1H), 2.12 (d, 1H), 2.02 (d, 1H), 1.97 (d, 1H), 1.84 - 1.70 (m, 3H), 1.61 (dd, 2H), 1.56 - 1.49 (m, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.42 - 1.40 (m, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.35 (d, 3H), 1.33 (d, 3H), 1.12 (dq, 1H), 1.06 (d, 2H), 0.76 - 0.72 (m, 2H), 0.40 (dt, 2H)。

[1084]

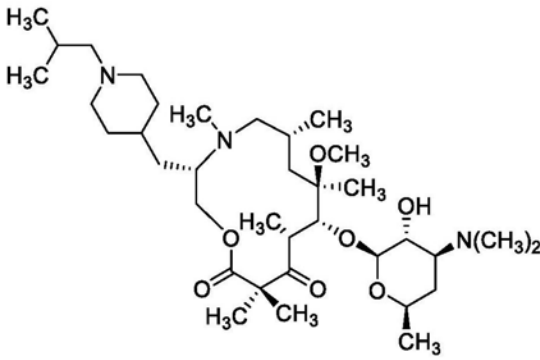
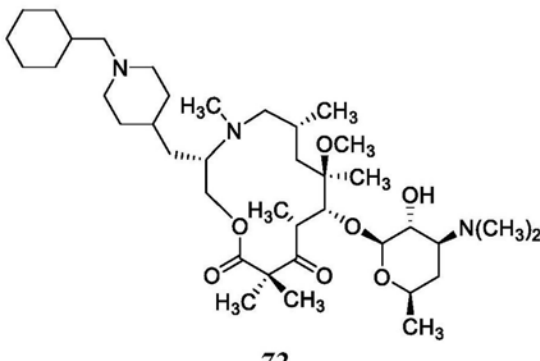
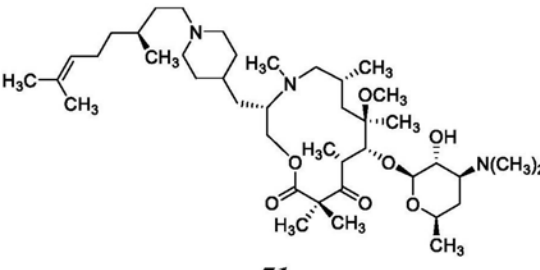
[1085]

化合物	表征
 59	¹ H NMR (600 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 5.73 - 5.48 (m, 1H), 4.82 - 4.64 (m, 1H), 4.42 (d, 1H), 4.33 - 4.07 (m, 2H), 3.93 - 3.80 (m, 1H), 3.66 (ddt, 1H), 3.36 (t, 1H), 3.24 - 2.96 (m, 4H), 2.97 - 2.79 (m, 3H), 2.60 (bs, 8H), 2.42 - 2.30 (m, 1H), 2.28 - 2.15 (m, 1H), 1.91 (d, 1H), 1.71 - 1.59 (m, 2H), 1.50 (s, 3H), 1.44 - 1.36 (m, 4H), 1.33 (s, 6H), 1.29 (d, 3H), 1.02 (t, 2H), 0.96 (t, 3H)。
 61	¹ H NMR (600 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 9.12 (bs, 4H), 4.81 - 4.68 (m, 1H), 4.47 - 4.41 (m, 1H), 4.32 (dd, 1H), 4.27 (dd, 1H), 3.87 (d, 1H), 3.79 - 3.71 (m, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.50 - 3.44 (m, 1H), 3.44 - 3.37 (m, 1H), 3.34 (td, 1H), 3.22 - 3.13 (m, 1H), 3.07 (d, 3H), 3.03 (d, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.82 (s, 6H), 2.33 (s, 2H), 2.24 (s, 1H), 2.04 (d, 1H), 2.00 - 1.91 (m, 1H), 1.84 - 1.71 (m, 3H), 1.61 (q, 1H), 1.54 (d, 4H), 1.42 (d, 3H), 1.39 (d, 3H), 1.37 - 1.31 (m, 5H), 1.07 (dd, 3H)。
 63	¹ H NMR (600 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 4.77 (d, 1H), 4.45 (d, 1H), 4.32 (d, 1H), 4.26 (dd, 1H), 3.87 (s, 1H), 3.78 - 3.69 (m, 3H), 3.47 - 3.44 (m, 1H), 3.43 - 3.41 (m, 1H), 3.29 - 3.21 (m, 1H), 3.19 - 3.14 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 3.06 - 2.99 (m, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.81 (s, 6H), 2.53 (s, 2H), 2.24 (s, 1H),

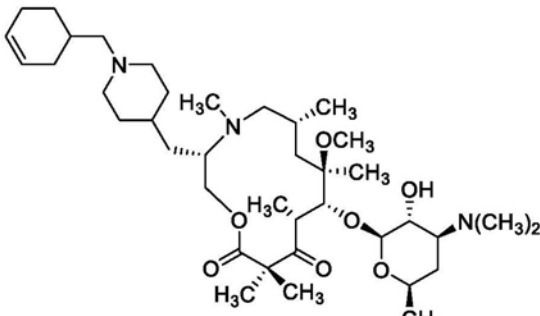
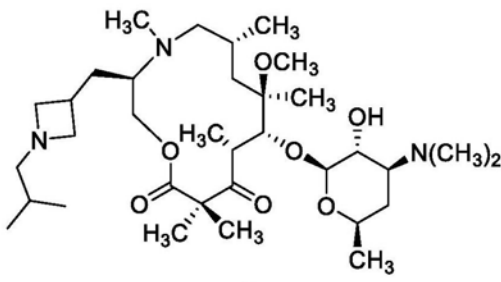
[1086]

化合物	表征
	2.06 - 2.01 (m, 1H), 2.01 - 1.93 (m, 1H), 1.89 - 1.85 (m, 2H), 1.80 (d, 2H), 1.72 (d, 1H), 1.60 (t, 2H), 1.54 (s, 4H), 1.52 (s, 1H), 1.41 (d, 6H), 1.36 (d, 3H), 1.34 (d, 3H), 1.31 (dd, 3H), 1.07 (d, 3H), 0.67 - 0.62 (m, 3H)。
 65	¹ H NMR (600 MHz, 甲醇-d ₄) δ 4.78 - 4.72 (m, 1H), 4.42 (d, 1H), 4.37 - 4.13 (m, 3H), 4.06 - 3.98 (m, 1H), 3.92 - 3.84 (m, 1H), 3.69 - 3.59 (m, 3H), 3.41 (s, 6H), 3.20 - 3.11 (m, 1H), 3.08 - 2.89 (m, 3H), 2.87 - 2.77 (m, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.25 - 2.19 (m, 1H), 2.17 (d, 1H), 2.90 - 2.79 (m, 1H), 2.71 - 2.62 (m, 1H), 1.62 - 1.44 (m, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.49 - 1.41 (m, 2H), 1.39 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.09 - 1.03 (m, 1H), 0.99 - 0.80 (m, 1H)。
 51	¹ H NMR (600 MHz, 甲醇-d ₄) δ 4.77 - 4.71 (m, 1H), 4.43 (d, 1H), 4.37 - 4.16 (m, 3H), 3.92 - 3.84 (m, 1H), 3.68 (t, 1H), 3.46 - 3.35 (m, 3H), 3.17 (d, 1H), 3.08 - 2.89 (m, 5H), 2.87 - 2.77 (m, 1H), 2.67 (s, 6H), 2.25 - 2.19 (m, 1H), 2.11 (d, 1H), 2.02 - 1.90 (m, 2H), 1.84 - 1.56 (m, 2H), 1.51 (s, 3H), 1.49 - 1.41 (m, 2H), 1.38 (s, 3H), 1.32 (d, 3H), 1.29 (d, 3H), 1.09 - 1.03 (m, 3H)。

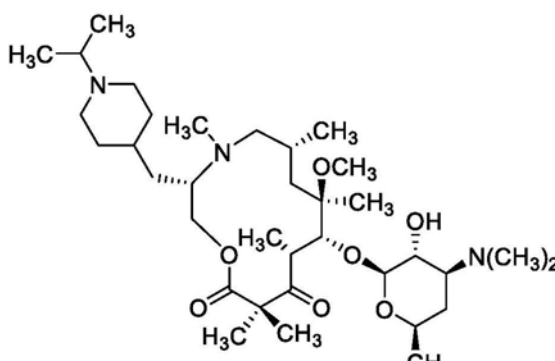
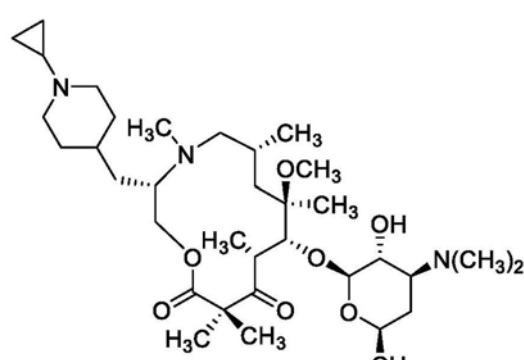
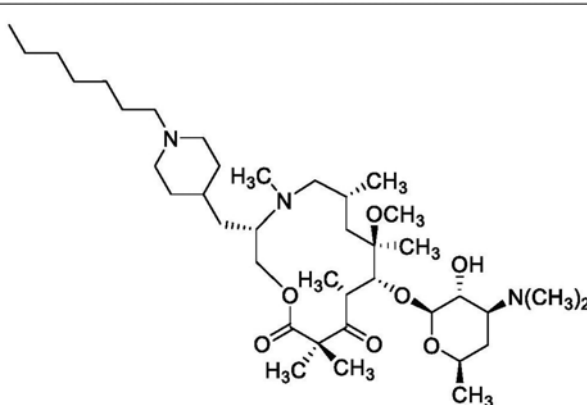
[1087]

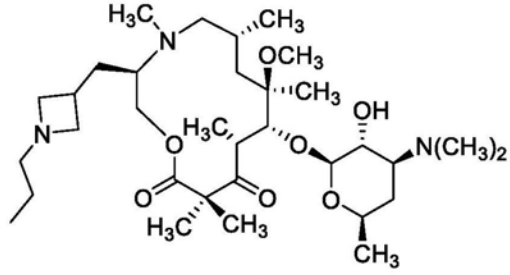
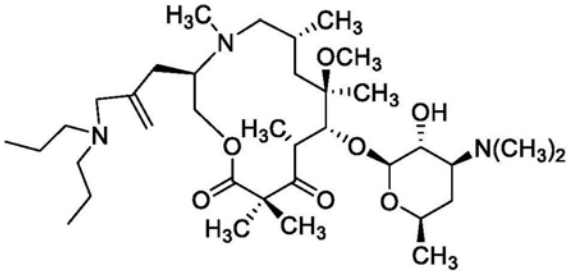
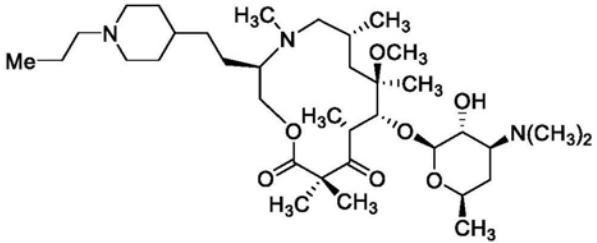
化合物	表征
 67	¹ H NMR (600 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 4.36 (d, 2H), 4.03 (d, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.65 (s, 1H), 3.62 - 3.57 (m, 2H), 3.07 (s, 1H), 3.01 (s, 1H), 2.83 (s, 1H), 2.75 (s, 2H), 2.46 (s, 4H), 2.42 (s, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.23 (d, 4H), 2.15 (s, 2H), 1.93 (s, 1H), 1.81 (d, 2H), 1.72 (s, 1H), 1.57 (s, 2H), 1.48 (s, 1H), 1.40 (s, 3H), 1.27 (d, 16H), 1.07 (s, 1H), 0.97 - 0.93 (m, 8H), 0.91 (d, 3H)。
 72	¹ H NMR (600 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 4.47 (d, 1H), 4.27 - 4.19 (m, 2H), 3.86 (t, 1H), 3.75 (dtt, 1H), 3.62 (t, 2H), 3.50 - 3.43 (m, 2H), 3.43 - 3.34 (m, 2H), 3.22 (q, 1H), 3.10 - 3.00 (m, 5H), 2.99 - 2.91 (m, 3H), 2.88 (s, 2H), 2.86 - 2.79 (m, 3H), 2.28 - 2.22 (m, 1H), 2.16 (dt, 1H), 2.05 (ddd, 1H), 1.96 (dt, 1H), 1.90 - 1.81 (m, 2H), 1.81 - 1.73 (m, 4H), 1.73 - 1.68 (m, 1H), 1.68 - 1.50 (m, 4H), 1.50 (s, 2H), 1.49 - 1.43 (m, 1H), 1.43 - 1.30 (m, 10H), 1.30 - 1.19 (m, 2H), 1.07 (d, 3H), 1.04 (d, 3H)。
 71	¹ H NMR (600 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 5.10 (dtd, 1H), 4.46 (d, 1H), 4.24 (d, 1H), 4.21 (dd, 1H), 3.85 (t, 1H), 3.74 (dtd, 2H), 3.66 - 3.57 (m, 2H), 3.49 - 3.33 (m, 4H), 3.13 (ddd, 2H), 3.08 (s, 2H), 3.07 - 2.94 (m, 5H), 2.94 - 2.88 (m, 2H), 2.87 (s, 2H), 2.85 - 2.75 (m, 4H), 2.2

[1088]

化合物	表征
	6 - 2.21 (m, 1H), 2.18 (d t, 1H), 2.08 - 1.94 (m, 4 H), 1.84 - 1.66 (m, 7H), 1.66 - 1.58 (m, 4H), 1.58 - 1.44 (m, 7H), 1.41 (d, 6H), 1.34 (dd, 6H), 1.26 - 1.18 (m, 2H), 1.12 - 1.04 (m, 3H), 0.96 (d, 3 H)。
 73	¹ H NMR (600 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 8.51 (s, 3H), 5.70 (dd, 1H), 5.65 (ddd, 1 H), 4.45 (d, 2H), 4.21 (s, 1H), 3.72 (dtt, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.45 (dd, 3H), 3.37 (ddd, 3H), 3.05 (s, 2 H), 2.94 - 2.90 (m, 3H), 2.84 - 2.81 (m, 2H), 2.79 (s, 9H), 2.20 (d, 2H), 2.10 (d, 6H), 2.02 (ddd, 2 H), 1.91 - 1.83 (m, 4H), 1.82 - 1.78 (m, 2H), 1.71 - 1.68 (m, 1H), 1.66 (s, 1H), 1.57 - 1.46 (m, 8 H), 1.43 - 1.36 (m, 8H), 1.33 (dd, 10H), 1.04 (s, 3 H)。
 74	¹ H NMR (600 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 8.40 (s, 3H), 8.11 (s, 1H), 4.47 (d, 2H), 4.20 (dd, 2H), 4.07 (t, 2 H), 4.01 (d, 2H), 3.75 - 3.68 (m, 3H), 3.65 (dq, 3 H), 3.47 - 3.33 (m, 7H), 3.09 (d, 5H), 2.86 (s, 3 H), 2.81 (s, 6H), 2.74 (d, 3H), 2.08 - 1.93 (m, 6 H), 1.91 (s, 1H), 1.79 (d, 2H), 1.65 (dd, 2H), 1.61 - 1.57 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.55 - 1.47 (m, 2 H), 1.34 (s, 3H), 1.34 - 1.27 (m, 11H), 1.23 - 1.15 (m, 5H), 1.01 (d, 5H), 0.92 - 0.85 (m, 2H)。

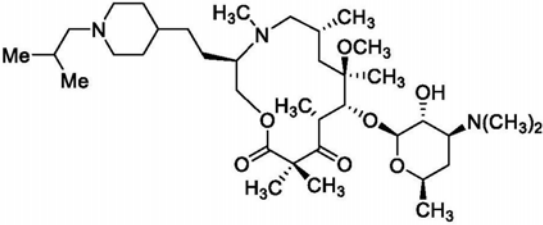
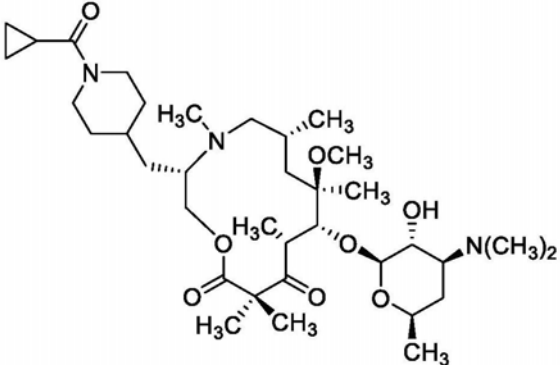
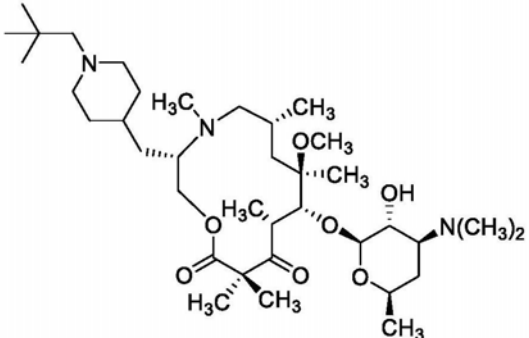
[1089]

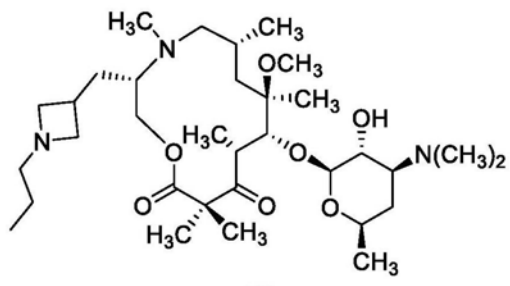
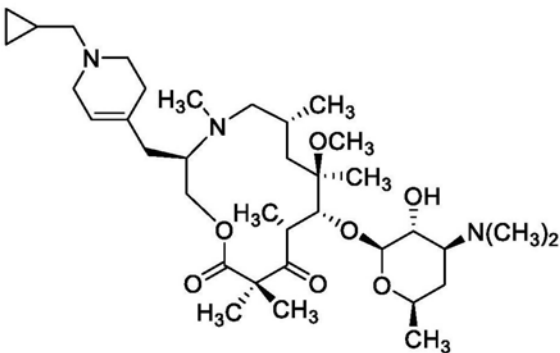
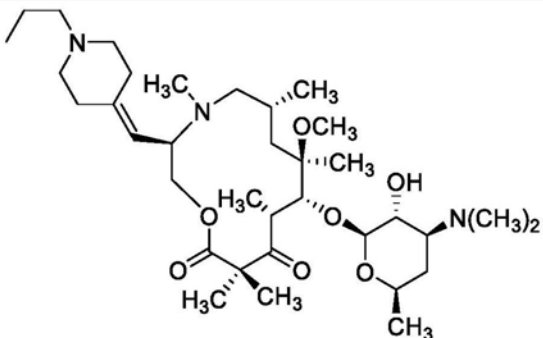
化合物	表征
 68	¹ H NMR (600 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 4.36 (d, 2H), 4.03 (d, 1H), 3.94 (d, 1H), 3.65 (s, 1H), 3.63 - 3.57 (m, 2H), 3.21 (d, 2H), 3.06 (s, 1H), 2.81 (s, 1H), 2.76 (s, 2H), 2.45 (s, 4H), 2.24 (s, 2H), 2.17 (d, 1H), 2.07 (d, 2H), 1.87 (d, 1H), 1.81 (d, 2H), 1.57 (s, 2H), 1.45 - 1.38 (m, 3H), 1.29 (s, 4H), 1.27 (d, 8H), 1.24 (d, 6H), 1.09 (s, 1H), 0.90 (d, 3H)。
 69	¹ H NMR (600 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 4.58 (s, 1H), 4.36 (d, 1H), 4.03 (d, 1H), 3.64 (s, 1H), 3.60 (dd, 1H), 3.04 (d, 2H), 3.01 (s, 1H), 2.76 (s, 1H), 2.45 (s, 2H), 2.37 (s, 1H), 2.29 - 2.19 (m, 3H), 2.14 (d, 1H), 1.88 (d, 1H), 1.80 (s, 1H), 1.73 (s, 1H), 1.65 (tt, 2H), 1.57 (s, 1H), 1.48 (s, 1H), 1.40 (s, 1H), 1.30 (s, 2H), 1.29 - 1.23 (m, 6H), 1.07 (s, 1H), 1.02 (d, 3H), 0.90 - 0.87 (m, 3H)。
 70	¹ H NMR (600 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 4.40 (d, 2H), 4.27 - 4.13 (m, 3H), 3.70 - 3.62 (m, 3H), 3.37 (q, 4H), 3.14 - 2.98 (m, 6H), 2.71 (s, 1H), 2.65 (d, 5H), 2.59 (t, 7H), 2.49 - 2.44 (m, 2H), 2.26 (s, 1H), 2.04 (d, 2H), 1.91 (d, 2H), 1.66 (s, 2H), 1.52 (s, 2H), 1.43 - 1.24 (m, 31H), 0.94 - 0.87 (m, 6H)。

化合物	表征
 1	¹ H NMR (600 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 8.53 (s, 2H), 4.98 (dd, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.46 - 4.39 (m, 2H), 4.20 (dd, 1H), 4.01 (d, 1H), 3.96 (dd, 1H), 3.71 - 3.58 (m, 3H), 3.39 - 3.30 (m, 8H), 3.11 (s, 1H), 3.07 (s, 2H), 2.85 (s, 2H), 2.63 (s, 4H), 2.58 - 2.52 (m, 2H), 2.48 - 2.35 (m, 4H), 1.97 - 1.92 (m, 2H), 1.92 - 1.86 (m, 1H), 1.77 (d, 1H), 1.64 (dd, 1H), 1.55 (s, 2H), 1.54 - 1.43 (m, 4H), 1.43 - 1.40 (m, 1H), 1.40 - 1.27 (m, 11H), 1.16 (d, 2H), 0.90 (t, 3H)。
 2	¹ H NMR (600 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 8.54 (s, 1H), 4.61 (s, 3H), 4.59 - 4.52 (m, 2H), 4.42 (p, 1H), 4.38 (d, 1H), 4.10 (d, 1H), 3.79 (ddd, 2H), 3.65 - 3.59 (m, 1H), 3.49 (dd, 1H), 3.42 - 3.35 (m, 1H), 3.29 - 3.24 (m, 1H), 3.18 (s, 2H), 3.12 (dd, 1H), 2.85 (s, 2H), 2.82 (d, 1H), 2.60 - 2.34 (m, 10H), 1.87 - 1.78 (m, 2H), 1.65 - 1.56 (m, 2H), 1.48 (d, 4H), 1.38 (d, 4H), 1.35 - 1.27 (m, 4H), 1.26 (d, 2H), 1.10 (d, 2H), 0.91 (t, 4H)。
 75	¹ H NMR (600 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 8.54 (s, 3H), 4.58 (s, 2H), 4.26 (s, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.33 (d, 12H), 3.20 (s, 3H), 3.05 (s, 2H), 2.83 (s, 2H), 2.67 (d, 4H), 2.64 (d, 4H), 1.93 (d, 4H), 1.70 (q, 5H), 1.53 (s, 3H), 1.44 (s, 5H), 1.41 (s, 4H), 1.38 (s, 4H), 1.33 - 1.27 (m, 8H)。

[1090]

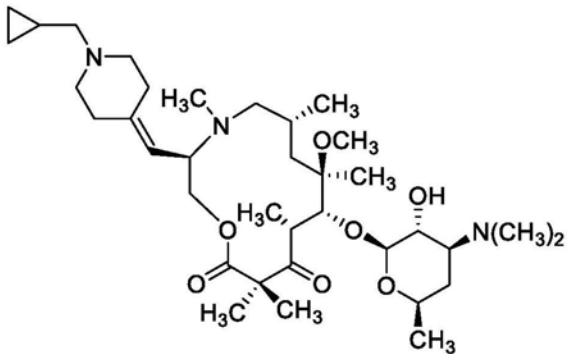
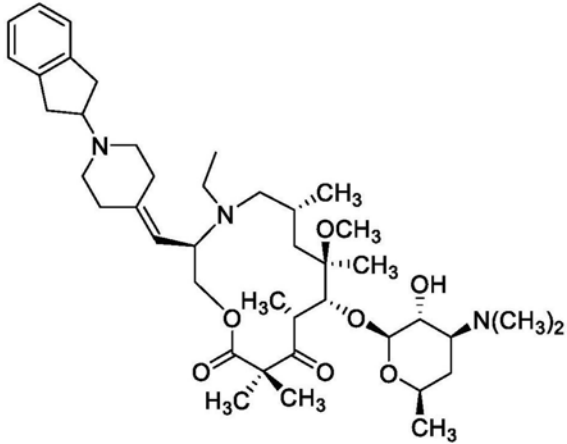
[1091]

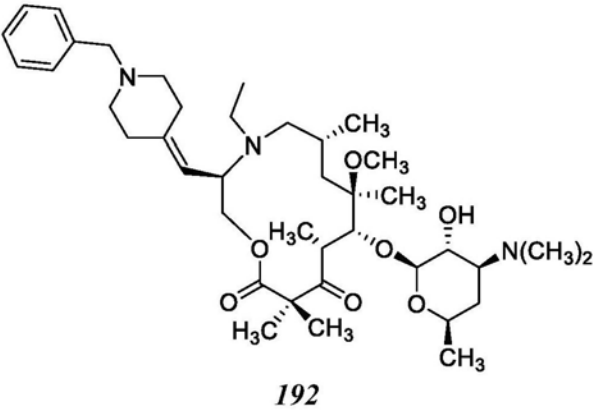
化合物	表征
 76	H), 1.11 - 1.03 (m, 5H), 0.98 (t, 6H). ¹H NMR (600 MHz, 甲醇-<i>d</i>₄) δ 8.54 (s, 3H), 4.58 (s, 2H), 4.42 (dd, 2H), 4.28 (s, 1H), 3.67 (ddd, 3H), 3.38 - 3.35 (m, 2H), 3.34 (s, 2H), 3.32 (s, 1H), 3.05 (s, 2H), 2.88 (s, 1H), 2.64 - 2.58 (m, 8H), 2.02 (s, 1H), 1.91 (d, 3H), 1.88 (s, 2H), 1.53 (s, 3H), 1.49 (s, 2H), 1.38 (s, 4H), 1.35 (d, 5H), 1.29 (dd, 7H), 1.26 - 1.21 (m, 2H), 1.12 - 1.04 (m, 4H), 0.99 (d, 9H), 0.90 (d, 1H).
 44	¹H NMR (600 MHz, 甲醇-<i>d</i>₄) δ 4.51 (d, 1H), 4.41 (d, 1H), 4.39 - 4.31 (m, 1H), 4.26 - 4.18 (m, 1H), 3.88 - 3.80 (m, 1H), 3.67 (td, 1H), 3.40 - 3.34 (m, 1H), 3.21 - 3.14 (m, 1H), 3.10 - 2.97 (m, 5H), 2.83 - 2.74 (m, 1H), 2.73 - 2.69 (m, 1H), 2.64 (s, 6H), 2.59 (s, 3H), 2.34 - 2.17 (m, 1H), 2.03 - 1.89 (m, 3H), 1.81 (s, 1H), 1.72 (s, 2H), 1.53 - 1.46 (m, 2H), 1.41 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.14 - 1.02 (m, 2H), 0.96 - 0.88 (m, 1H), 0.84 (d, 2H), 0.80 (d, 2H).
	¹H NMR (600 MHz, 甲醇-<i>d</i>₄) δ 8.55 (s, 2H), 4.36 (d, 2H), 4.03 (d, 1H), 3.65 (s, 1H), 3.63 - 3.57 (m, 2H), 3.21 (d, 2H), 3.06 (s, 1H), 2.81 (s, 1H), 2.76 (s, 2H), 2.45 (s, 4H), 2.24 (s, 2H), 2.17 (d, 1H), 2.07 (d, 2H), 1.87 (d, 1H), 1.81 (d, 2H), 1.5

化合物	表征
66	7 (s, 2H), 1.45 - 1.38 (m, 3H), 1.29 (s, 4H), 1.27 (d, 8H), 1.24 (d, 6H), 1.09 (s, 3H)。
 79	¹ H NMR (600 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.49 - 8.46 (m, 4H), 4.62 (s, 4H), 4.46 (d, 2H), 4.19 (s, 1H), 4.05 (s, 1H), 4.00 (d, 2H), 3.74 - 3.62 (m, 5H), 3.47 - 3.39 (m, 3H), 3.11 - 3.08 (m, 2H), 2.99 - 2.96 (m, 1H), 2.86 (s, 2H), 2.77 (s, 5H), 2.01 (s, 1H), 1.92 (s, 1H), 1.79 (d, 2H), 1.67 - 1.60 (m, 3H), 1.55 (s, 2H), 1.50 (q, 4H), 1.41 - 1.30 (m, 11H), 1.29 (d, 3H), 1.23 (d, 1H), 1.16 (s, 2H), 1.06 - 1.00 (m, 3H), 0.99 (s, 2H), 0.94 - 0.87 (m, 3H)。
 148	¹ H NMR (600 MHz, 甲醇-d ₄) δ 5.71 - 5.64 (m, 1H), 4.45 (d, 1H), 4.24 - 4.12 (m, 2H), 3.72 (td, 1H), 3.66 (s, 1H), 3.45 (dd, 1H), 3.41 - 3.34 (m, 1H), 3.12 - 2.87 (m, 6H), 2.80 (s, 6H), 2.51 (d, 1H), 2.34 (d, 1H), 2.02 (ddd, 1H), 1.56 - 1.48 (m, 4H), 1.41 - 1.34 (m, 5H), 1.32 (d, 6H), 1.10 (s, 1H), 1.07 - 0.95 (m, 3H), 0.72 (d, 2H), 0.42 - 0.34 (m, 2H)。
	¹ H NMR (600 MHz, 甲醇-d ₄) δ 5.34 (d, 1H), 4.59 - 4.47 (m, 1H), 4.42 (d, 1H), 4.30 - 4.18 (m, 1H), 4.16 - 4.05 (m, 1H), 3.68 (ddd, 1H), 3.42 (dt, 1H), 3.37 (dd, 1H), 3.14 - 2.96 (m, 4H), 2.91 - 2.80 (m, 2H), 2.72 - 2.63 (m, 2H), 2.62 (s, 6H), 2.

[1092]

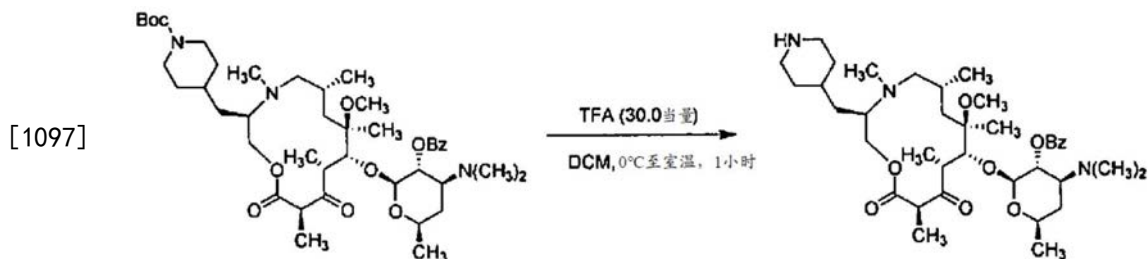
[1093]

化合物	表征
149	51 (s, 2H), 2.47 - 2.38 (m, 3H), 2.25 (s, 1H), 1.96 - 1.90 (m, 1H), 1.82 (s, 1H), 1.60 (q, 2H), 1.52 (s, 3H), 1.42 (s, 1H), 1.39 (s, 3H), 1.35 (d, 2H), 1.29 (d, 3H), 1.12 - 0.99 (m, 2H), 0.94 (t, 3H)。
 150	¹ H NMR (600 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 5.40 (d, 1H), 4.51 (s, 1H), 4.45 (d, 1H), 4.25 (s, 1H), 4.15 - 4.06 (m, 1H), 3.71 (d, 1H), 3.47 - 3.39 (m, 2H), 3.29 - 3.25 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.98 - 2.91 (m, 3H), 2.85 (s, 4H), 2.74 (s, 6H), 2.63 - 2.53 (m, 4H), 2.53 - 2.46 (m, 2H), 2.23 (s, 1H), 2.03 - 1.97 (m, 1H), 1.84 - 1.73 (m, 1H), 1.70 - 1.59 (m, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.48 (d, 1H), 1.40 (s, 6H), 1.36 (d, 3H), 1.32 (d, 3H), 1.08 - 1.02 (m, 3H), 1.01 - 0.97 (m, 1H), 0.63 (q, 2H), 0.25 (d, 2H)。
 191	¹ H NMR (500 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 7.19 (dd, 2H), 7.18 - 7.11 (m, 2H), 5.45 (d, 1H), 5.22 - 5.03 (m, 1H), 4.47 (d, 1H), 4.45 - 4.37 (m, 1H), 4.22 (d, 1H), 4.04 (dd, 1H), 3.73 (ddd, 1H), 3.45 (dd, 2H), 3.38 (ddd, 2H), 3.21 (d, 1H), 3.18 (d, 1H), 3.05 (s, 3H), 3.00 (dd, 3H), 2.90 - 2.83 (m, 2H), 2.80 (s, 1H), 2.56 (q, 2H), 2.49 (q, 2H), 2.25 - 2.17 (m, 1H), 2.03 (ddd, 1H), 1.81 - 1.74 (m, 1H), 1.68 - 1.58 (m, 1H), 1.56 - 1.47 (m, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.40 (s, 6H), 1.36 (d,

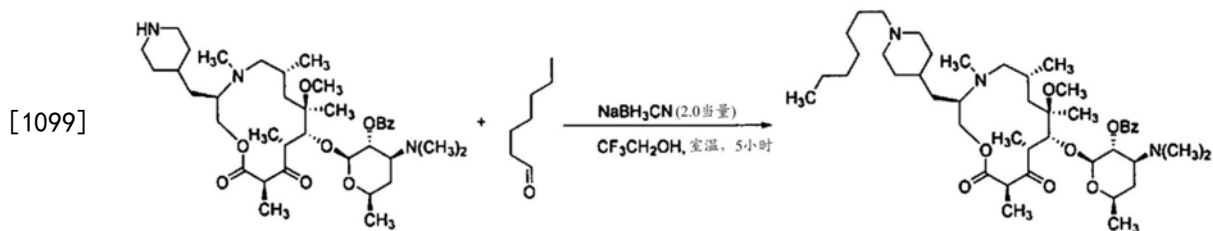
化合物	表征
[1094]  192	3H), 1.33 (d, 3H), 1.22 (t, 2H), 1.09 - 1.04 (m, 2H)。 ¹H NMR (500 MHz, 甲醇-<i>d</i>₄) δ 7.38 - 7.32 (m, 3H), 7.32 - 7.27 (m, 1H), 5.40 (d, 1H), 5.18 - 5.06 (m, 1H), 4.46 (d, 1H), 4.44 - 4.35 (m, 1H), 4.21 (d, 1H), 4.01 (dd, 1H), 3.76 - 3.70 (m, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.45 (dd, 2H), 3.37 (ddd, 2H), 3.18 - 3.09 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.79 (s, 6H), 2.71 - 2.56 (m, 4H), 2.49 (t, 2H), 2.42 (dt, 2H), 2.25 - 2.15 (m, 1H), 2.02 (ddd, 1H), 1.83 - 1.73 (m, 1H), 1.66 - 1.57 (m, 1H), 1.56 - 1.47 (m, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.39 (s, 5H), 1.36 (d, 3H), 1.32 (d, 3H), 1.20 (t, 2H), 1.05 (d, 2H)。

[1095] 对方案7中详述的合成路线进行修改,以实现在大环内酯环的C2处具有替代基团的类似物的合成。方案8中的以下路线是示例性的。

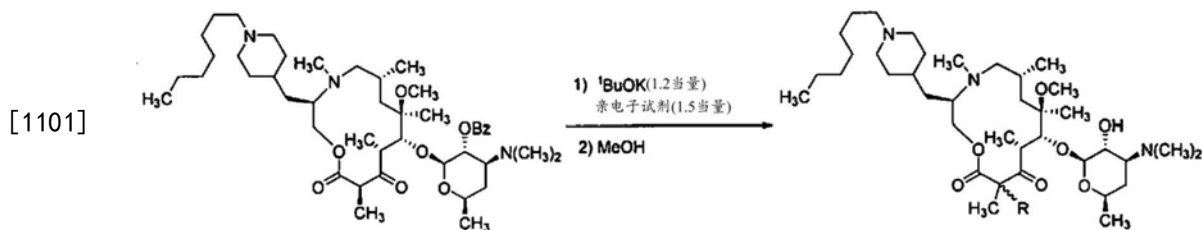
[1096] 方案8。



[1098] 在0℃下,将TFA(0.96mL,12.56mmol,30.0当量)添加到搅拌着的4-(((3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-3-(苯甲酰氧基)-4-(二甲氨基)-6-甲基四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-8-甲氧基-4,6,8,10,12-五甲基-11,13-二氧化-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-3-基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.33g,0.44mmol,1.0当量)在7mL DCM中的溶液中,且将反应混合物在室温下保持搅拌直至完全脱保护。1小时后LCMS显示完全转化。将10mL DCM和10mL饱和NaHCO₃水溶液添加到反应混合物中且保持剧烈搅拌5分钟。将水相用DCM(3×10mL)萃取。将有机层合并,经无水Na₂SO₄干燥且减压浓缩,得到脱保护的大环内酯,其按原样用于下一步骤。



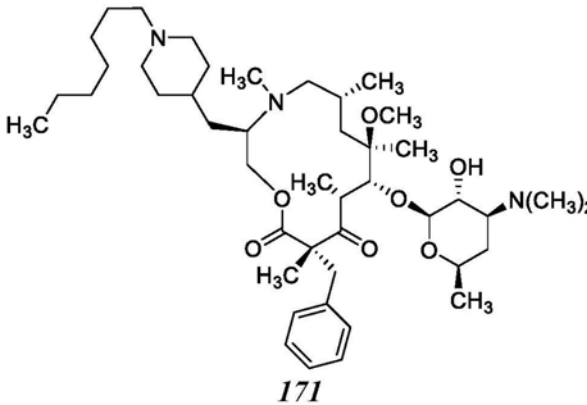
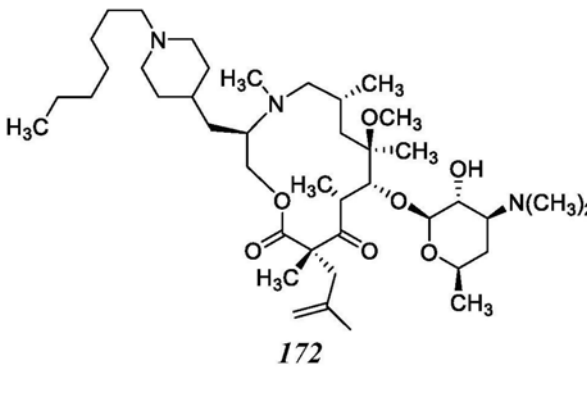
[1100] 将庚醛 (0.12mL, 0.84mmol, 2.0当量) 添加到搅拌着的苯甲酸 (2S, 3R, 4S, 6R) - 4- (二甲氨基) - 2- (((3R, 6R, 8R, 9R, 10R) - 8-甲氧基-4, 6, 8, 10, 12-五甲基-11, 13-二氧代-3- (哌啶-4-基甲基) - 1-氧杂-4-氮杂环十三烷-9-基) 氧基) - 6-甲基四氢-2H-吡喃-3-酯 (0.29g, 0.42mmol, 1.0当量) 和氰基硼氢化钠 (53mg, 0.84mmol, 2.0当量) 在三氟乙醇 (7mL) 中的溶液中, 且将反应保持搅拌直至起始材料完全消耗。2小时的反应时间后, LCMS显示起始材料完全转化为所需产物。向反应混合物中添加DCM和水, 且通过DCM (3×5mL) 萃取水相。将有机层合并, 经无水 Na_2SO_4 干燥且浓缩, 得到所需粗产物, 其通过柱色谱法 (DCM/MeOH+1% NEt_3 100:0至70:30) 纯化。获得呈灰白色固体的苯甲酸 (2S, 3R, 4S, 6R) - 4- (二甲氨基) - 2- (((3R, 6R, 8R, 9R, 10R, 12R) - 3- ((1-庚基哌啶-4-基) 甲基) - 8-甲氧基-4, 6, 8, 10, 12-五甲基-11, 13-二氧代-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-9-基) 氧基) - 6-甲基四氢-2H-吡喃-3-酯 (0.2g, 61%产率)。



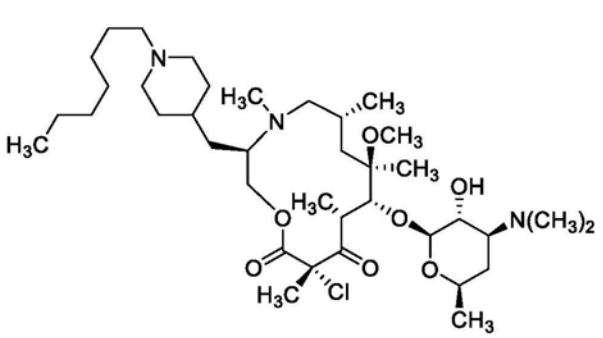
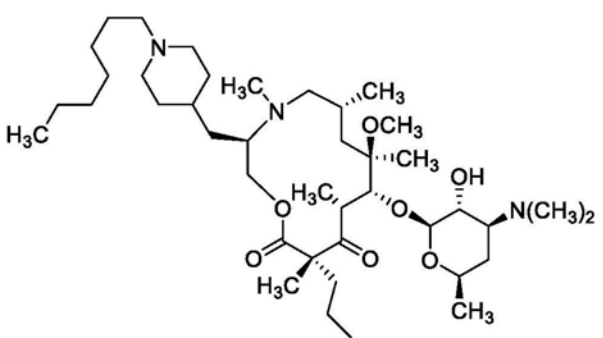
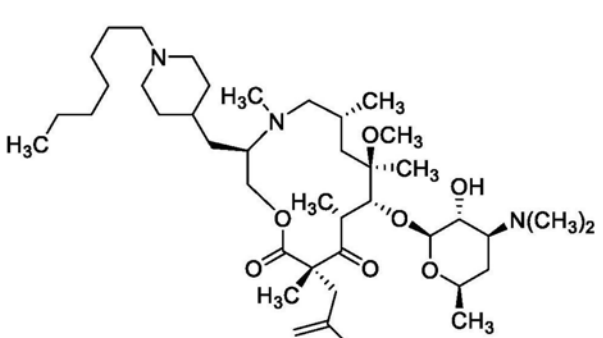
[1102] 在氩气氛、 -42°C (乙腈/干冰浴) 下, 向搅拌着的大环内酯在THF中的溶液 (0.1M) 中添加 $t\text{-BuOK}$ 的1M溶液 (1.2当量), 且使反应混合物在此温度下搅拌10分钟。然后在 -42°C 下逐滴添加亲电子试剂 (1.5当量), 且用冰浴置换乙腈/干冰浴。将反应混合物在 0°C 下保持搅拌直至完全转化 (通常2至3小时的反应时间)。然后将半饱和的 NH_4Cl 溶液和DCM添加到反应介质中且将有机相用DCM萃取三次。将有机层合并, 经 Na_2SO_4 干燥, 且减压浓缩, 得到呈两种非对映异构体的混合物的在C-2位具有双取代的大环内酯。接着甲醇分解苯甲酰基, 完成大环内酯合成。

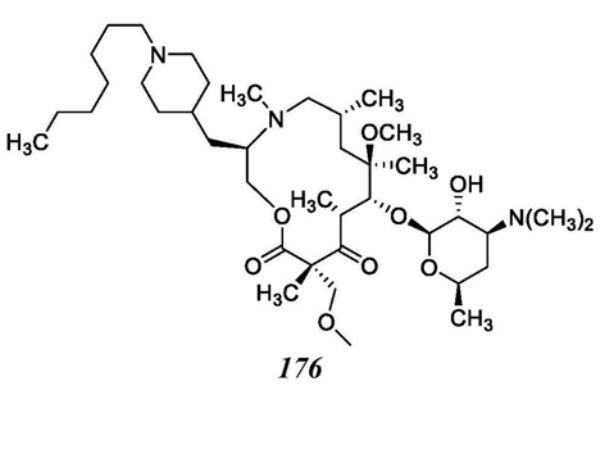
[1103] 使用合适的亲电子试剂和与上面在方案8中所述的那些合成程序类似的合成程序制备以下化合物。

[1104]

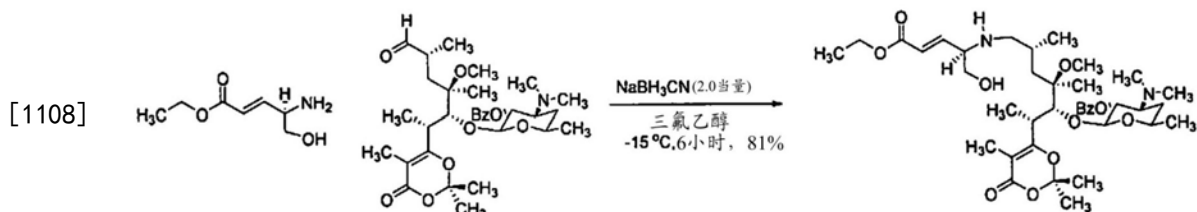
化合物	表征
 171	¹ H NMR (600 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 7.29 - 7.21 (m, 3H), 7.15 (dd, 2H), 4.45 (d, 1H), 4.46 - 4.35 (m, 1H), 4.22 (d, 1H), 4.02 (dd, 1H), 3.77 - 3.63 (m, 2H), 3.45 - 3.36 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.93 - 2.84 (m, 1H), 2.71 (s, 6H), 2.03 (d, 1H), 1.98 (d, 1H), 1.88 - 1.81 (m, 1H), 1.69 (s, 2H), 1.59 (s, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.44 - 1.40 (m, 2H), 1.39 - 1.34 (m, 5H), 1.34 - 1.31 (m, 8H), 1.30 - 1.27 (m, 3H), 1.22 (s, 2H), 0.93 - 0.88 (m, 4H)。
 172	¹ H NMR (600 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 4.89 - 4.87 (m, 2H), 4.75 - 4.73 (m, 1H), 4.69 - 4.67 (m, 1H), 4.43 (d, 1H), 4.12 - 4.04 (m, 1H), 3.74 - 3.71 (m, 1H), 3.70 - 3.63 (m, 2H), 3.41 - 3.33 (m, 3H), 3.14 - 3.06 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.63 (s, 6H), 2.23 (d, 1H), 1.99 (d, 2H), 1.92 (d, 2H), 1.89 - 1.83 (m, 3H), 1.68 - 1.66 (m, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.59 - 1.53 (m, 1H), 1.46 - 1.37 (m, 2H), 1.38 - 1.26 (m, 12H),

[1105]

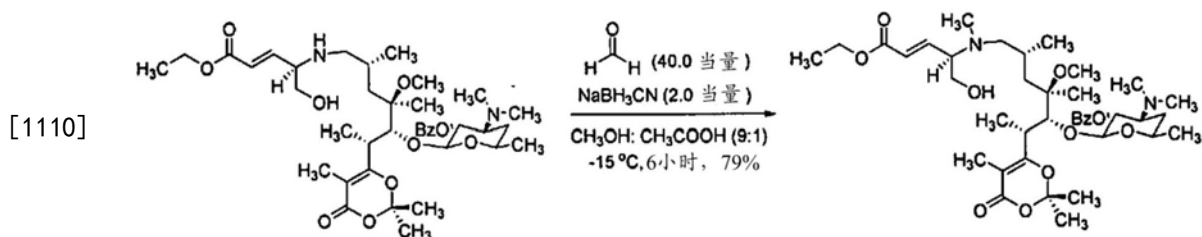
化合物	表征
 173	0.93 - 0.86 (m, 4H). ¹ H NMR (600 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 4.50 (d, 1H), 4.27 - 4.16 (m, 1H), 3.92 - 3.81 (m, 1H), 3.77 - 3.68 (m, 1H), 3.54 - 3.49 (m, 2H), 3.48 - 3.42 (m, 2H), 3.39 - 3.34 (m, 1H), 3.03 - 2.92 (m, 4 H), 2.89 - 2.88 (m, 1H), 2.79 (s, 6H), 2.06 (d, 1H), 2.02 (d, 1H), 1.95 (d, 1H), 1.87 (s, 3H), 1.72 (s, 2H), 1.69 - 1.65 (m, 1H), 1.55 - 1.50 (m, 2H), 1.48 (s, 3H), 1.41 - 1.35 (m, 6H), 1.32 (d, 8H), 1.29 (s, 3H), 1.04 - 0.93 (m, 1H), 0.91 (t, 3 H).
 174	¹ H NMR (600 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 4.42 (d, 1H), 4.28 - 4.16 (m, 1H), 3.91 - 3.82 (m, 1H), 3.67 (dd, 1H), 3.36 (t, 1H), 3.03 (s, 4H), 2.92 - 2.81 (m, 1H), 2.62 (s, 6H), 2.11 - 2.03 (m, 1H), 2.00 (d, 1H), 1.96 - 1.90 (m, 1 H), 1.87 (d, 1H), 1.72 - 1.61 (m, 4H), 1.62 - 1.54 (m, 1H), 1.45 - 1.38 (m, 3H), 1.38 - 1.34 (m, 4H), 1.33 (s, 3H), 1.34 - 1.30 (m, 3 H), 1.30 - 1.28 (m, 3H), 1.11 - 0.98 (m, 2H), 0.91 (qd, 3H).
 175	¹ H NMR (600 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 4.42 (d, 1H), 4.26 - 4.17 (m, 1H), 3.92 - 3.82 (m, 1H), 3.77 - 3.69 (m, 1H), 3.69 - 3.63 (m, 2H), 3.39 - 3.33 (m, 2H), 3.03 - 2.92 (m, 4H), 2.61 (s, 6H), 2.00 (t, 2H), 1.91 (d, 1H), 1.87 (d, 1H), 1.74 - 1.68 (m, 1 H), 1.67 - 1.61 (m, 3H), 1.38 - 1.34 (m, 4H), 1.34 - 1.30 (m, 3H), 1.29 (dd, 3 H), 1.10 - 0.99 (m, 1H), 0.94 (d, 3H), 0.91 (t, 3H), 0.

化合物	表征
[1106]  176	84 (d, 3H)。 ¹H NMR (600 MHz, 甲醇-<i>d</i>₄) δ 4.43 (d, 1H), 4.31 - 4.15 (m, 1H), 4.11 - 3.95 (m, 1H), 3.81 (d, 1H), 3.69 - 3.62 (m, 1H), 3.39 - 3.33 (m, 1H), 3.10 - 2.94 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.60 (s, 6H), 2.39 - 2.20 (m, 1H), 1.99 (d, 1H), 1.95 - 1.80 (m, 2H), 1.70 - 1.59 (m, 3H), 1.58 - 1.51 (m, 1H), 1.40 (s, 6H), 1.37 - 1.34 (m, 4H), 1.32 (q, 3H), 1.28 (d, 3H), 1.25 (d, 3H), 1.13 - 0.99 (m, 1H), 0.91 (t, 3H), 0.90 - 0.79 (m, 1H)。

[1107] 方案9。

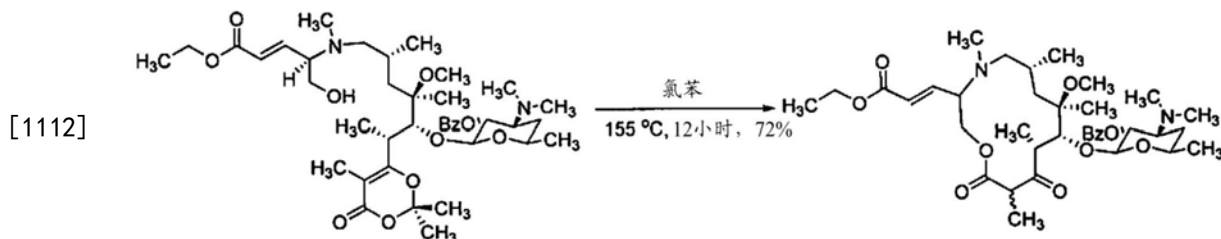


[1109] 在-15°C下向搅拌着的(4*S*,5*S*,*E*)-4-氨基-5-羟基己-2-烯酸乙酯(I22)(0.418g, 2.257mmol)和氰基硼氢化钠(0.294g, 4.58mmol)在三氟乙醇(20mL)中的溶液中,将苯甲酸(2*S*,3*R*,4*S*,6*R*)-4-(二甲氨基)-2-(((2*R*,3*R*,4*R*,6*R*)-4-甲氧基-4,6-二甲基-7-氧代-2-(2,2,5-三甲基-4-氧代-4*H*-1,3-二噁英-6-基)庚-3-基)氧基)-6-甲基四氢-2*H*-吡喃-3-酯(1.38g, 2.34mmol)缓慢添加到反应混合物中且搅拌6小时。将反应物用CH₂Cl₂(30mL)稀释且在相同温度下用冷水(20mL)中和。将有机层分离,且将水层用CH₂Cl₂(20mL×3)洗涤。将合并的有机层用盐水洗涤且将有机层经无水Na₂SO₄干燥,真空浓缩且用快速柱色谱法纯化,得到呈白色泡沫的固体的苯甲酸(2*S*,3*R*,4*S*,6*R*)-4-(二甲氨基)-2-(((2*R*,3*R*,4*R*,6*R*)-7-(((*R*,*E*)-5-乙氧基-1-羟基-5-氧代戊-3-烯-2-基)氨基)-4-甲氧基-4,6-二甲基-2-(2,2,5-三甲基-4-氧代-4*H*-1,3-二噁英-6-基)庚-3-基)氧基)-6-甲基四氢-2*H*-吡喃-3-酯(1.572g, 81%)。

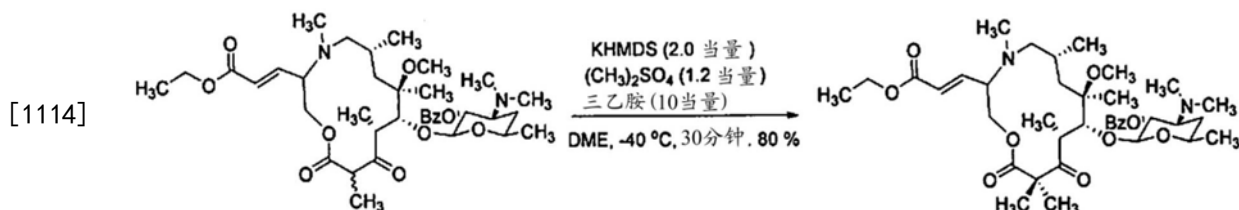


[1111] 在0°C下向搅拌着的苯甲酸(2*S*,3*R*,4*S*,6*R*)-4-(二甲氨基)-2-(((2*R*,3*R*,4*R*,6*R*)-7-(((*R*,*E*)-5-乙氧基-1-羟基-5-氧代戊-3-烯-2-基)氨基)-4-甲氧基-4,6-二甲基-2-(2,

2,5-三甲基-4-氧代-4H-1,3-二噁英-6-基)庚-3-基)氧基)-6-甲基四氢-2H-吡喃-3-酯(700g,1.917mmol)和氰基硼氢化钠(0.240g,3.82mmol)在三氟乙醇(20mL)中的溶液中,将甲醛(4.3mL,30%MeOH溶液,28.17mmol)缓慢添加到反应混合物中且搅拌2小时。真空浓缩溶剂且将反应物用 CH_2Cl_2 (50mL)稀释且在相同温度下用冷水(20mL)中和。将有机层分离且将水层用 CH_2Cl_2 (20mL $\times$ 3)洗涤。将合并的有机层用盐水洗涤且将有机层经无水 Na_2SO_4 干燥,真空浓缩且用快速柱色谱法纯化,得到呈白色泡沫状固体的苯甲酸(2S,3R,4S,6R)-4-(二甲氨基)-2-(((2R,3R,4R,6R)-7-(((R,E)-5-乙氧基-1-羟基-5-氧代戊-3-烯-2-基)(甲基)氨基)-4-甲氧基-4,6-二甲基-2-(2,2,5-三甲基-4-氧代-4H-1,3-二噁英-6-基)庚-3-基)氧基)-6-甲基四氢-2H-吡喃-3-酯(1.13g,79%)。

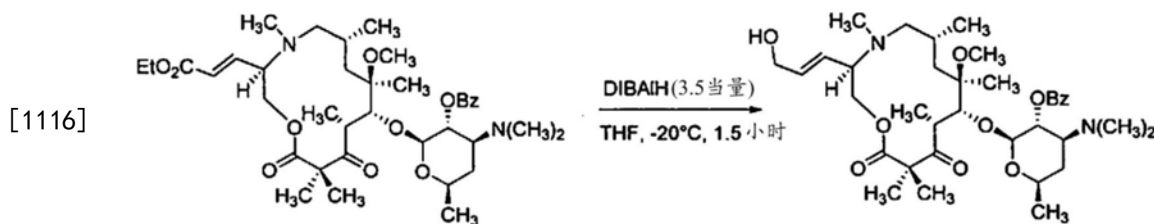


[1113] 将苯甲酸(2S,3R,4S,6R)-4-(二甲氨基)-2-(((2R,3R,4R,6R)-7-(((R,E)-5-乙氧基-1-羟基-5-氧代戊-3-烯-2-基)(甲基)氨基)-4-甲氧基-4,6-二甲基-2-(2,2,5-三甲基-4-氧代-4H-1,3-二噁英-6-基)庚-3-基)氧基)-6-甲基四氢-2H-吡喃-3-酯与甲苯在氩气下共沸干燥四次且暴露于高真空过夜。将3000mL圆底烧瓶火焰干燥且冷却至23°C,且在室温下将苯甲酸(2S,3R,4S,6R)-4-(二甲氨基)-2-(((2R,3R,4R,6R)-7-(((R,E)-5-乙氧基-1-羟基-5-氧代戊-3-烯-2-基)(甲基)氨基)-4-甲氧基-4,6-二甲基-2-(2,2,5-三甲基-4-氧代-4H-1,3-二噁英-6-基)庚-3-基)氧基)-6-甲基四氢-2H-吡喃-3-酯(810mg,1.074mmol)与氯苯(2100mL)一起转移至烧瓶中。将反应溶液用氩气脱气30分钟,且配有回流冷凝器。施加真空30秒且用氩气释放(重复3次)。将反应混合物在油浴中加热至150°C持续12小时。通过LCMS监测反应,显示完全转化为产物。蒸馏出氯苯,且将粗物质通过快速柱色谱法纯化,得到苯甲酸(2S,3R,4S,6R)-4-(二甲氨基)-2-(((6R,8R,9R,10R)-3-((E)-3-乙氧基-3-氧代丙-1-烯-1-基)-8-甲氧基-4,6,8,10,12-五甲基-11,13-二氧代-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-9-基)氧基)-6-甲基四氢-2H-吡喃-3-酯(717mg,81%)。

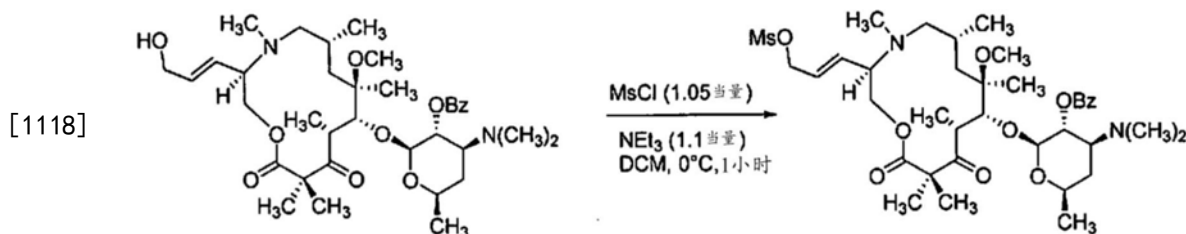


[1115] 在-40°C下向搅拌着的苯甲酸(2S,3R,4S,6R)-4-(二甲氨基)-2-(((6R,8R,9R,10R)-3-((E)-3-乙氧基-3-氧代丙-1-烯-1-基)-8-甲氧基-4,6,8,10,12-五甲基-11,13-二氧代-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-9-基)氧基)-6-甲基四氢-2H-吡喃-3-酯(715mg,1.379mmol)的溶液(7mL)中缓慢添加KHMDS(1.27mL,1.246mmol)且搅拌15分钟。添加硫酸二甲酯(0.197mL,2.076mmol)且再搅拌15分钟。通过LCMS监测反应,显示完全转化。用三乙胺(0.396mL,2.89mmol)中和反应。添加水和乙酸乙酯(15mL)。将有机层分离,且将水层用乙酸乙酯(10mL $\times$ 3)洗涤。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,真空浓缩,且通过柱

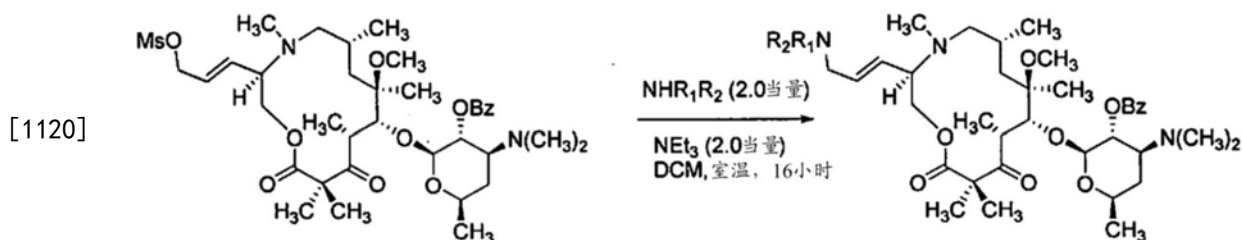
色谱法纯化,得到呈白色泡沫状固体的苯甲酸(2S,3R,4S,6R)-4-(二甲氨基)-2-(((6R,8R,9R,10R)-3-((E)-3-乙氧基-3-氧代丙-1-烯-1-基)-8-甲氧基-4,6,8,10,12,12-六甲基-11,13-二氧化-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-9-基)氧基)-6-甲基四氢-2H-吡喃-3-酯(501mg, 81%)。



[1117] 在-20℃、氩气氛下,向苯甲酸(2S,3R,4S,6R)-4-(二甲氨基)-2-(((3R,6R,8R,9R,10R)-3-((E)-3-乙氧基-3-氧代丙-1-烯-1-基)-8-甲氧基-4,6,8,10,12,12-六甲基-11,13-二氧化-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-9-基)氧基)-6-甲基四氢-2H-吡喃-3-酯(100mg, 0.14mmol, 1.0当量)在THF(1.5mL)中的溶液中逐滴添加在THF中的二异丁基氢化铝(0.28mL, 0.28mmol, 2.0当量),且将反应介质保持搅拌40分钟。此时,在15分钟的时间内将额外的1.5当量的二异丁基氢化铝逐滴添加到反应介质中,以避免烯烃部分的共轭还原。搅拌30分钟后,LCMS分析显示酯部分完全还原。将反应介质用DCM稀释且用饱和NaHCO₃水溶液淬灭。搅拌20分钟以分离两层后,提供DCM(3×5mL)萃取有机相。将有机层合并,经Na₂SO₄干燥且真空浓缩。在经柱色谱法(洗脱剂DCM/MeOH:100:0至90:10)纯化后,获得呈灰白色固体的苯甲酸(2S,3R,4S,6R)-4-(二甲氨基)-2-(((3R,6R,8R,9R,10R)-3-((E)-3-羟基丙-1-烯-1-基)-8-甲氧基-4,6,8,10,12,12-六甲基-11,13-二氧化-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-9-基)氧基)-6-甲基四氢-2H-吡喃-3-酯(69mg, 74%)。



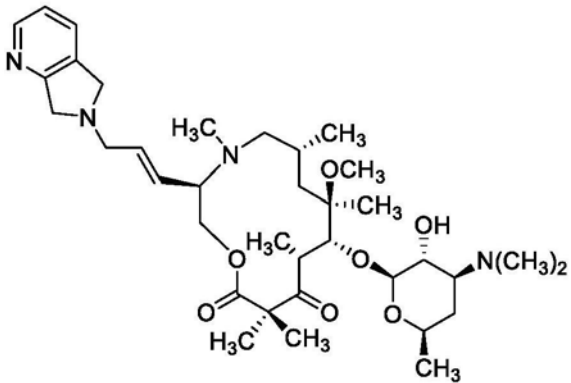
[1119] 在0℃、氩气下,将甲磺酰氯(1.8μl, 0.024mmol, 1.05当量)添加到搅拌着的苯甲酸(2S,3R,4S,6R)-4-(二甲氨基)-2-(((3R,6R,8R,9R,10R)-3-((E)-3-羟基丙-1-烯-1-基)-8-甲氧基-4,6,8,10,12,12-六甲基-11,13-二氧化-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-9-基)氧基)-6-甲基四氢-2H-吡喃-3-酯(15mg, 0.023mmol, 1.0当量)和三乙胺(3.5μl, 0.025mmol, 1.1当量)在DCM(2mL)中的溶液中。将反应混合物保持搅拌直至原始材料完全转化(1小时)。将反应介质用饱和NaHCO₃水溶液(2mL)淬灭且将有机层用DCM(3×4mL)萃取。将有机层合并,经Na₂SO₄干燥且真空浓缩,得到粗品所需产物,其按原样用于下一步骤。

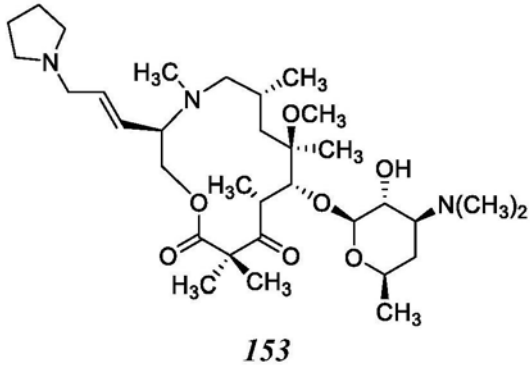
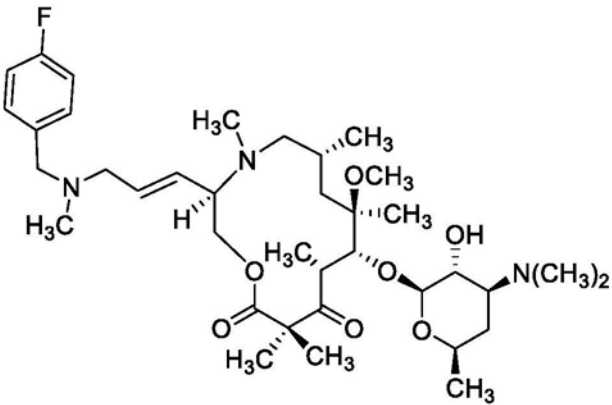


[1121] 将胺(2.0当量)和三乙胺(2.0当量)添加到搅拌着的苯甲酸(2S,3R,4S,6R)-4-(二甲氨基)-2-(((3R,6R,8R,9R,10R)-8-甲氧基-4,6,8,10,12,12-六甲基-3-((E)-3-((甲基磺酰基)氧基)丙-1-烯-1-基)-11,13-二氧代-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-9-基)氧基)-6-甲基四氢-2H-吡喃-3-酯(1.0当量)在DCM中的溶液(0.1M)中,且将反应混合物在室温下保持搅拌过夜。LCMS分析指示起始材料完全转化。将饱和NaHCO₃水溶液(2mL)添加到反应介质中且将有机相用DCM(3×3mL)萃取。将有机层合并,经Na₂SO₄干燥且真空浓缩,得到所需产物。接着甲醇分解苯甲酰基,完成大环内酯合成。

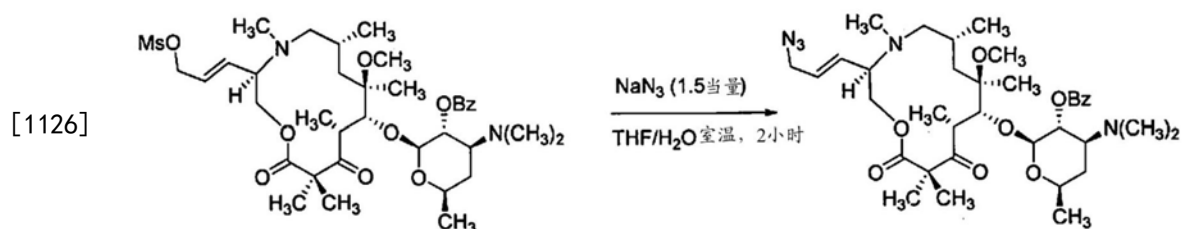
[1122] 使用与上面在方案9中所述的那些合成程序类似的合成程序制备以下化合物。

[1123]

化合物	表征
 152	¹ H NMR (600 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 8.39 - 8.33 (m, 1H), 7.72 (ddd, 1H), 7.28 (ddd, 1H), 6.36 - 6.22 (m, 1H), 5.88 (d, 1H), 5.05 - 4.93 (m, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.44 (d, 1H), 4.31 - 4.21 (m, 1H), 4.07 - 4.04 (m, 2H), 4.00 - 3.97 (m, 2H), 3.74 - 3.67 (m, 2H), 3.58 - 3.50 (m, 2H), 3.41 (dd, 2H), 3.27 - 3.16 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.94 - 2.84 (m, 2H), 2.71 (s, 6H), 1.

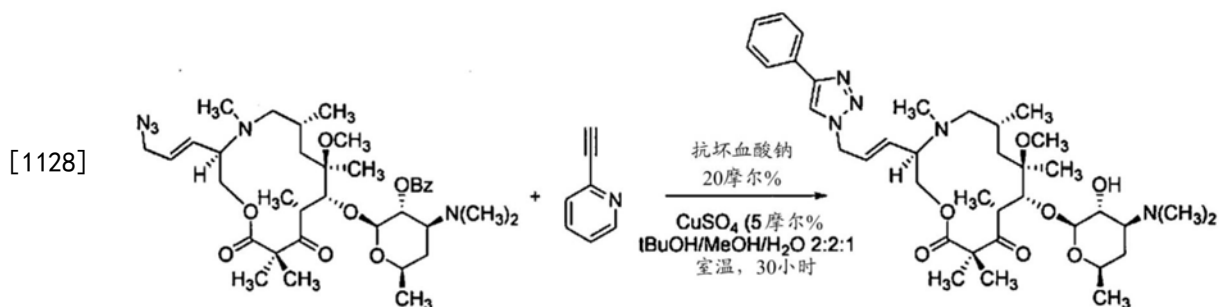
化合物	表征
	97 (d, 1H), 1.88 - 1.84 (m, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.50 - 1.43 (m, 2H), 1.40 (s, 6H), 1.38 - 1.33 (m, 4H), 1.32 (d, 2H), 1.30 (d, 2H), 1.30 - 1.26 (m, 1H), 1.12 - 1.00 (m, 2H), 0.89 (td, 1H)。
[1124]  153	¹ H NMR (500 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 5.89 - 5.78 (m, 1H), 4.57 (d, 1H), 4.46 - 4.38 (m, 1H), 3.72 (dddd, 1H), 3.66 (ddd, 1H), 3.38 - 3.32 (m, 1H), 2.95 - 2.84 (m, 1H), 2.57 (s, 6H), 2.40 - 2.24 (m, 1H), 1.96 - 1.89 (m, 2H), 1.88 - 1.83 (m, 2H), 1.50 (s, 3H), 1.41 - 1.35 (m, 2H), 1.35 - 1.30 (m, 4H), 1.29 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 0.92 - 0.83 (m, 4H)。
 195	¹ H NMR (600 MHz, cd ₃ od) δ 8.38 (s, 3H), 7.48 - 7.29 (m, 5H), 6.26 (s, 1H), 5.89 (dd, 1H), 4.93 (d, 2H), 4.46 (d, 4H), 4.36 - 4.16 (m, 3H), 3.83 - 3.69 (m, 5H), 3.43 (ddd, 4H), 3.32 (dd, 4H), 3.06 (s, 3H), 2.96 (d, 2H), 2.89 - 2.76 (s, 6H), 2.38 (s, 4H), 2.25 (s, 2H), 2.02 (t, 2H), 1.82 (d, 3H), 1.61 (d, 3H), 1.58 - 1.46 (m, 6H), 1.39 (d, 6H), 1.36 (d, 3H), 1.34 (d, 3H), 1.05 (d, 3H)。

[1125] 方案10。



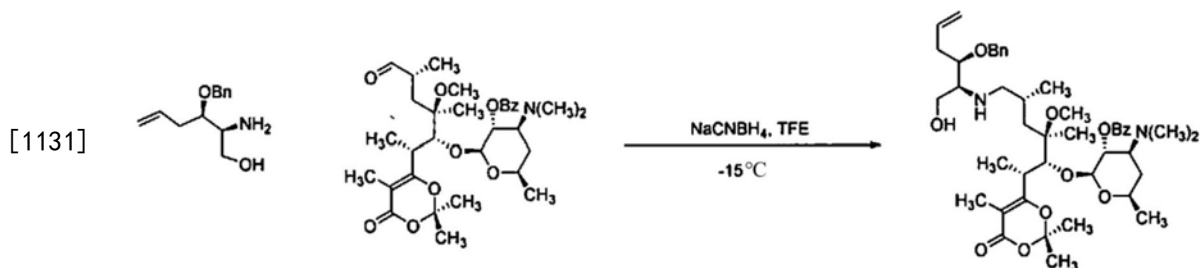
[1127] 在室温下将叠氮化钠 (1.9mg, 30.0μmol, 1.5当量) 添加到搅拌着的苯甲酸 (2S, 3R, 4S, 6R) - 2- (((3R, 6R, 8R, 9R, 10R) - 3- ((E) - 3-溴丙-1-烯-1-基) - 8-甲氧基-4, 6, 8, 10, 12, 12-六甲基-11, 13-二氧代-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-9-基) 氧基) - 4- (二甲氨基) - 6-甲基四氢-2H-吡喃-3-酯 (18mg, 25.0μmol, 1.0当量) 在 THF/H₂O 5:1 混合物中的溶液 (0.05M) 中。将

反应介质保持搅拌2小时。此时,LCMS分析显示起始材料完全转化为所需产物。除去溶剂且粗混合物通过HPLC纯化,得到苯甲酸(2S,3R,4S,6R)-2-(((3R,6R,8R,9R,10R)-3-((E)-3-叠氮基丙-1-烯-1-基)-8-甲氧基-4,6,8,10,12,12-六甲基-11,13-二氧化-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-9-基)氧基)-4-(二甲氨基)-6-甲基四氢-2H-吡喃-3-酯。



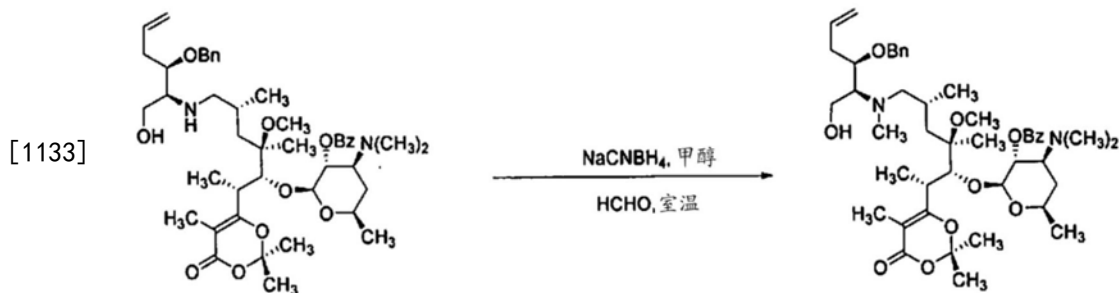
[1129] 将苯甲酸(2S,3R,4S,6R)-2-(((3R,6R,8R,9R,10R)-3-((E)-3-叠氮基丙-1-烯-1-基)-8-甲氧基-4,6,8,10,12,12-六甲基-11,13-二氧化-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-9-基)氧基)-4-(二甲氨基)-6-甲基四氢-2H-吡喃-3-酯(6mg,8.75 μmol ,1.0当量)添加到搅拌着的2-乙炔基吡啶(2.7 μl ,26 μmol ,3.0当量)、0.1M硫酸铜水溶液(4.4 μl ,0.44 μmol ,5摩尔%)和0.1M 2-(1,2-二羟基乙基)-4-羟基-5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-醇钠水溶液(17.5 μl ,1.75 μmol ,20摩尔%)在tBuOH/MeOH/水2:2:1混合物中的溶液中,且将反应混合物搅拌30小时。此时,LCMS分析指示起始材料完全转化。将饱和 NaHCO_3 水溶液(2mL)添加到反应介质中,且将有机相用DCM(3 $\times$ 3mL)萃取。将有机层合并,经 Na_2SO_4 干燥且真空浓缩,得到(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(二甲氨基)-3-羟基-6-甲基四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-8-甲氧基-4,6,8,10,12,12-六甲基-3-((E)-3-(4-苯基-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙-1-烯-1-基)-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-11,13-二酮(化合物151),将其通过HPLC纯化。 ^1H NMR(600MHz,甲醇- d_4) δ 8.58(dt,1H),8.09(dt,1H),7.94(td,2H),7.39(ddd,1H),6.52-6.44(m,1H),5.69-5.60(m,2H),5.30-5.21(m,3H),5.10-5.00(m,2H),4.65-4.57(m,1H),4.44(d,2H),4.37-4.26(m,2H),4.25-4.13(m,2H),3.75-3.69(m,4H),3.42(dd,2H),3.36-3.32(m,2H),3.23-3.14(m,2H),2.98(s,4H),2.91-2.81(m,3H),2.77(s,7H),2.30-2.23(m,1H),2.03-1.99(m,1H),1.89-1.85(m,3H),1.59-1.55(m,1H),1.53-1.48(m,2H),1.47(s,3H),1.41-1.36(m,3H),1.32(s,3H),1.31(s,3H),1.30-1.28(m,2H),1.27-1.24(m,3H),1.04(s,3H),0.90(t,2H)。

[1130] 方案11。

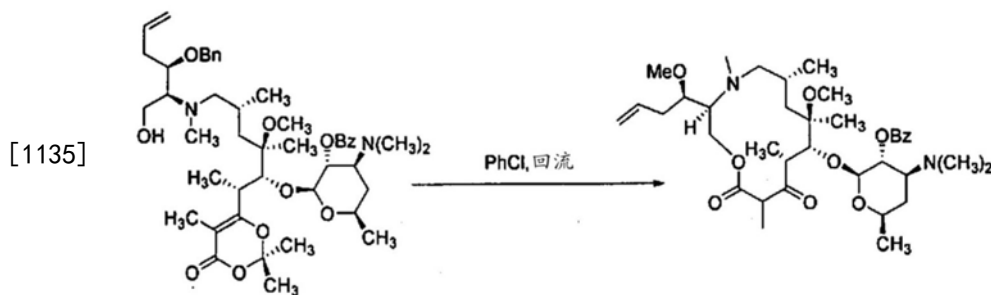


[1132] 在-15 $^\circ\text{C}$ (冰盐浴)下,将氰基硼氢化钠(0.583g,9.28mmol,2.00当量)一次性添加到I20(0.939g,4.64mmol,1当量)在三氟乙醇(10mL)中的溶液中。经由注射器逐滴添加醛(1.85g,4.64mmol,1当量)在三氟乙醇(3.0mL)中的溶液。用相同的溶剂(2 $\times$ 1.5mL)对转移

进行定量。2小时后，TLC分析指示醛已完全消耗。使反应混合物升温至23℃，然后减压浓缩。将残余物在二氯甲烷(20mL)与饱和碳酸氢钠水溶液(15mL)之间分配。将水层分离且用二氯甲烷(2×10mL)进一步萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥，且浓缩干燥的溶液。残余物通过柱色谱法(30%丙酮-己烷+0.3%三乙胺)纯化，得到呈白色泡沫的苯甲酸(2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3R,4R,6R)-7-(((2S,3R)-3-(苯甲氧基)-1-羟基己-5-烯-2-基)氨基)-4-甲氧基-4,6-二甲基-2-(2,2,5-三甲基-4-氧代-4H-1,3-二噁英-6-基)庚-3-基)氧基)-4-(二甲氨基)-6-甲基四氢-2H-吡喃-3-酯(1.93g,71%)。

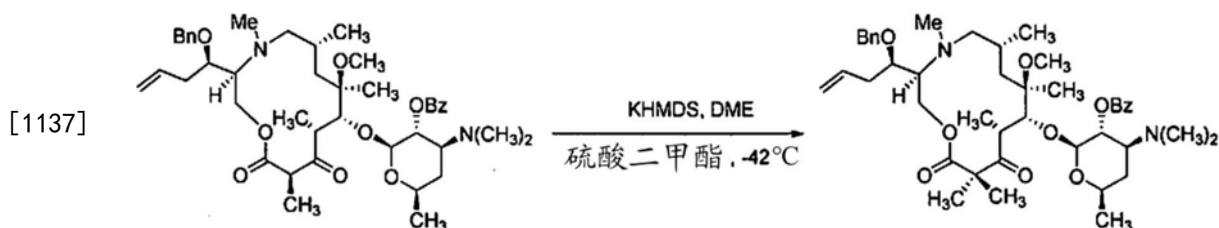


[1134] 在室温下，将氰基硼氢化钠(0.583g,9.28mmol,2.00当量)一次性添加到苯甲酸(2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3R,4R,6R)-7-(((2S,3R)-3-(苯甲氧基)-1-羟基己-5-烯-2-基)氨基)-4-甲氧基-4,6-二甲基-2-(2,2,5-三甲基-4-氧代-4H-1,3-二噁英-6-基)庚-3-基)氧基)-4-(二甲氨基)-6-甲基四氢-2H-吡喃-3-酯(1当量)在甲醇(10mL)中的溶液中。经由注射器逐滴添加甲醛(10当量)。1小时后，TLC分析指示胺已完全消耗。减压浓缩反应混合物。将残余物在二氯甲烷(20mL)与饱和碳酸氢钠水溶液(15mL)之间分配。将水层分离且用二氯甲烷(2×10mL)进一步萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥，且浓缩干燥的溶液。残余物通过柱色谱法(30%丙酮-己烷+0.3%三乙胺)纯化，得到呈白色泡沫的苯甲酸(2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3R,4R,6R)-7-(((2S,3R)-3-(苯甲氧基)-1-羟基己-5-烯-2-基)(甲基)氨基)-4-甲氧基-4,6-二甲基-2-(2,2,5-三甲基-4-氧代-4H-1,3-二噁英-6-基)庚-3-基)氧基)-4-(二甲氨基)-6-甲基四氢-2H-吡喃-3-酯(71%)。

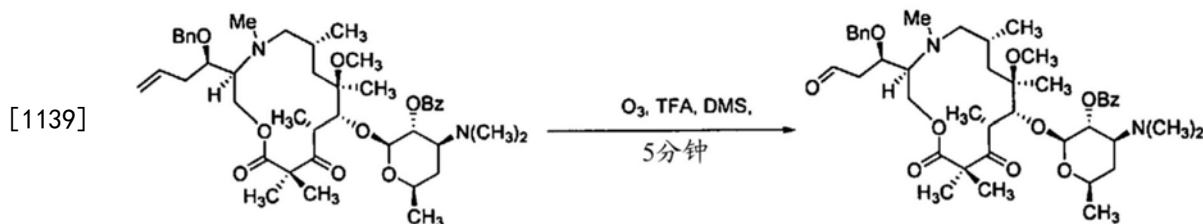


[1136] 向烘干的5L烧瓶中装入苯甲酸(2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3R,4R,6R)-7-(((2S,3R)-3-(苯甲氧基)-1-羟基己-5-烯-2-基)(甲基)氨基)-4-甲氧基-4,6-二甲基-2-(2,2,5-三甲基-4-氧代-4H-1,3-二噁英-6-基)庚-3-基)氧基)-4-(二甲氨基)-6-甲基四氢-2H-吡喃-3-酯(1.56g,2.28mmol)和氯苯(3L,1mM)。烧瓶配有烘干的回流冷凝器。经由22号针头将无水氩气鼓入溶液持续15分钟。然后将烧瓶浸入预热至150℃的油浴中，以允许反应溶液温和回流。16小时后，除去加热浴，且将溶液冷却至23℃。将冷却的溶液减压浓缩(旋转蒸发，约10托，40℃水浴)且残余物通过快速柱色谱法纯化，得到呈白色泡沫的苯甲酸(2S,3R,4S,6R)-4-(二甲氨基)-2-(((3S,6R,8R,9R,10R)-8-甲氧基-3-((R)-1-甲氧基丁-3-烯-1-基)-

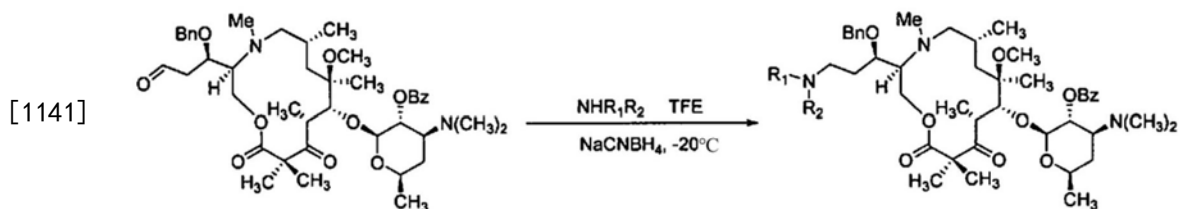
4,6,8,10,12-五甲基-11,13-二氧化-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-9-基)氧基)-6-甲基四氢-2H-吡喃-3-酯。



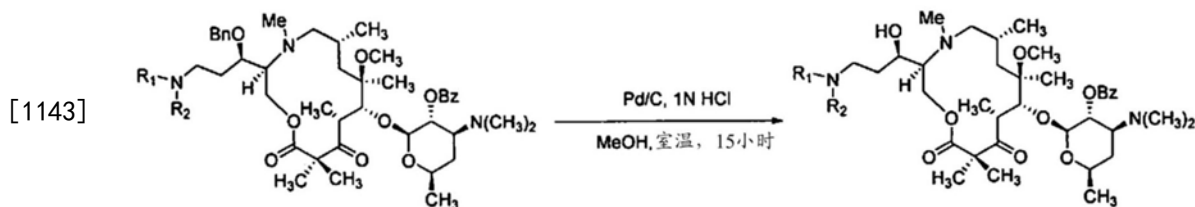
[1138] 在-42°C (干冰/乙腈浴)、氩气氛下,将KHMDS (1.1mL, 1.105mmol, 1.3当量) 逐滴添加到苯甲酸 (2S, 3R, 4S, 6R) -4-(二甲氨基)-2-(((3S, 6R, 8R, 9R, 10R)-8-甲氧基-3-((R)-1-甲氧基丁-3-烯-1-基)-4,6,8,10,12-五甲基-11,13-二氧化-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-9-基)氧基)-6-甲基四氢-2H-吡喃-3-酯 (0.650mg, 0.850mmol, 1.0当量) 在DME (10mL) 中的溶液中。在-42°C下保持搅拌15分钟,且添加硫酸二甲酯 (0.161mL, 1.699mmol, 2.0当量)。使反应物达到0°C。搅拌20分钟后,HRMS显示完全甲基化。将10当量的NEt₃添加到反应混合物中且使反应混合物达到室温。添加AcOEt (10mL) 和水 (10mL) 且通过AcOEt (2×5mL) 萃取水相。将有机层合并,经无水Na₂SO₄干燥,且减压浓缩,得到呈棕色泡沫的苯甲酸 (2S, 3R, 4S, 6R) -2-(((3S, 6R, 8R, 9R, 10R)-3-((R)-1-(苯甲氧基)丁-3-烯-1-基)-8-甲氧基-4,6,8,10,12,12-六甲基-11,13-二氧化-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-9-基)氧基)-4-(二甲氨基)-6-甲基四氢-2H-吡喃-3-酯。将粗混合物通过柱色谱法 (洗脱剂DCM/MeOH 100:0至90:10) 纯化。



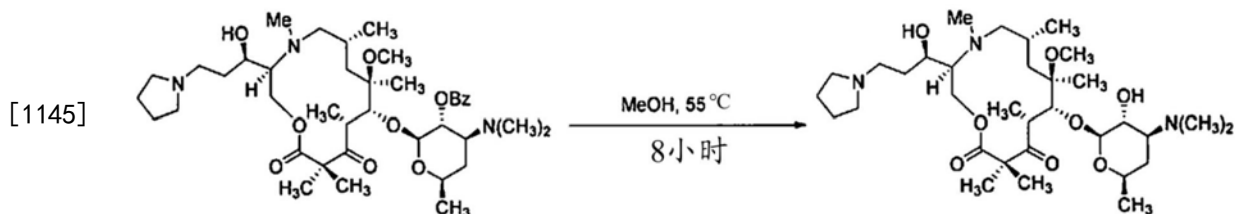
[1140] 在-78°C下将TFA (327μl, 4.44mmol, 20.0当量) 添加到苯甲酸 (2S, 3R, 4S, 6R) -2-(((3S, 6R, 8R, 9R, 10R)-3-((R)-1-(苯甲氧基)丁-3-烯-1-基)-8-甲氧基-4,6,8,10,12,12-六甲基-11,13-二氧化-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-9-基)氧基)-4-(二甲氨基)-6-甲基四氢-2H-吡喃-3-酯在DCM中的溶液中,且将反应混合物在所述温度下搅拌2分钟。然后在-78°C下将臭氧鼓入反应介质中,直到持续显蓝色 (5-6分钟)。此时,将反应物用N₂冲洗,然后添加二甲基硫醚 (18μl, 0.24mmol, 1.1当量)。将反应介质在-78°C下保持搅拌5分钟,然后使其在室温下升温,且再继续搅拌5分钟。LCMS指示起始材料完全转化为所需醛。将DCM (3mL) 和饱和Na₂CO₃水溶液 (3mL) 添加到反应混合物中且通过DCM (3×5mL) 萃取有机相。将有机层合并,经无水Na₂SO₄干燥且真空浓缩,得到苯甲酸 (2S, 3R, 4S, 6R) -2-(((3S, 6R, 8R, 9R, 10R)-3-((R)-1-(苯甲氧基)-3-氧代丙基)-8-甲氧基-4,6,8,10,12,12-六甲基-11,13-二氧化-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-9-基)氧基)-4-(二甲氨基)-6-甲基四氢-2H-吡喃-3-酯,其按原样用于下一步骤。



[1142] 在 -15°C 下,将苯甲酸(2S,3R,4S,6R)-2-(((3S,6R,8R,9R,10R)-3-((R)-1-(苯甲氧基)-3-氧代丙基)-8-甲氧基-4,6,8,10,12,12-六甲基-11,13-二氧化-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-9-基)氧基)-4-(二甲氨基)-6-甲基四氢-2H-吡喃-3-酯(170mg,0.22mmol,1.0当量)在三氟乙醇(0.5mL)中的溶液逐滴添加到搅拌着的仲胺(0.44mmol,2.0当量)和氰基硼氢化钠(28mg,0.44mmol,2.0当量)在三氟乙醇(1.5mL;总量:0.1当量)中的溶液中。将反应介质在所述温度下搅拌2小时。将DCM(5mL)和饱和 Na_2CO_3 水溶液(3mL)添加到反应混合物中,且通过DCM($3 \times 5\text{mL}$)萃取有机相。将有机相合并,经无水 Na_2SO_4 干燥且真空浓缩。粗产物经柱色谱法(洗脱剂DCM/MeOH:100:0至90:10)纯化,得到呈白色泡沫的所需产物。



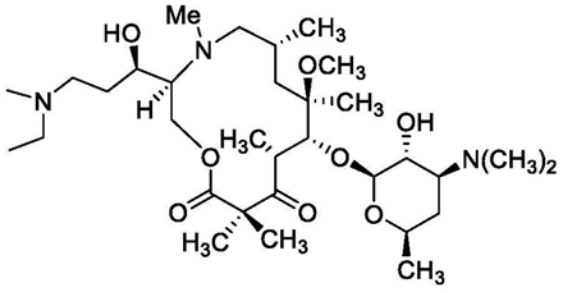
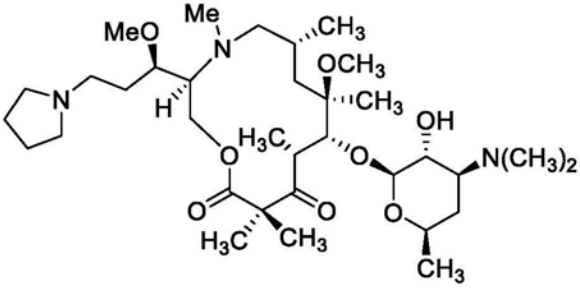
[1144] 将 H_2 气氛引入(H_2 鼓入溶液持续15分钟)搅拌着的大环内酯(1.0当量)、HCl(3.0当量)和Pd/C 10重量%(50摩尔%)在MeOH(5mL)中的混合物中。将额外4.0当量的HCl(1N)添加到反应介质中,将其在 H_2 气氛(1大气压)下保持过夜。搅拌过夜后,LCMS显示完全转化为所需产物。将反应介质过滤且用甲醇($4 \times 3\text{mL}$)洗涤几次。将DCM(10mL)添加到反应混合物中,且将反应介质用饱和 NaHCO_3 水溶液(15mL)碱化至pH为约11。通过DCM($4 \times 10\text{mL}$)萃取水相。收集有机相,经无水 MgSO_4 干燥,且最后真空浓缩,得到粗品所需产物,将其用柱色谱法纯化。



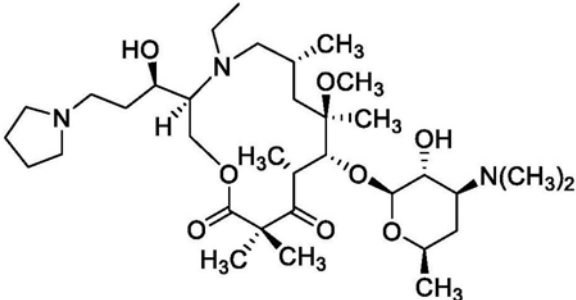
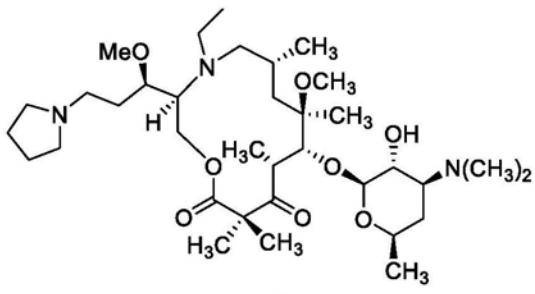
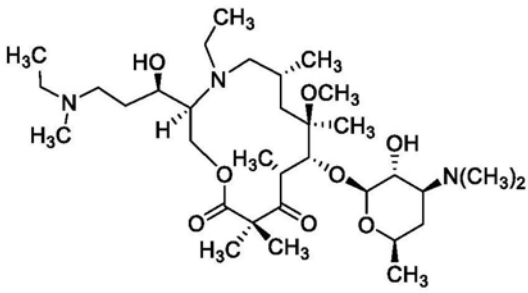
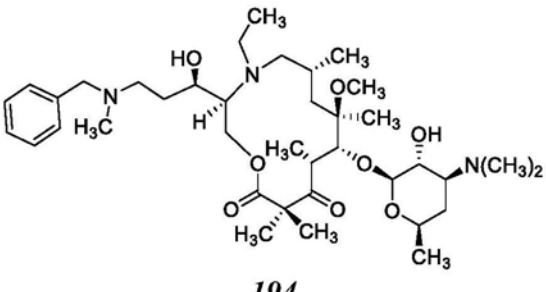
[1146] 在 $50-55^\circ\text{C}$ 下搅拌苯甲酸(2S,3R,4S,6R)-4-(二甲氨基)-2-(((3S,6R,8R,9R,10R)-3-((R)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙基)-8-甲氧基-4,6,8,10,12,12-六甲基-11,13-二氧化-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-9-基)氧基)-6-甲基四氢-2H-吡喃-3-酯在甲醇中的溶液,直至苯甲酰基完全脱保护(8小时)。使反应混合物冷却至室温且减压除去溶剂。通过用柱色谱法(洗脱剂:DCM/MeOH:90:10至80:20+1% NEt_3)纯化,获得(3S,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(二甲氨基)-3-羟基-6-甲基四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-3-((R)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙基)-8-甲氧基-4,6,8,10,12,12-六甲基-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-11,13-二酮(化合物78)。 ^1H NMR(500MHz,甲醇- d_4) δ 8.53(s,3H), 4.61(s,1H), 4.45(d,2H), 4.37(s,1H), 4.19(s,1H), 3.70(dt,3H), 3.51(s,1H), 3.44-3.33(m,6H), 3.20(s,2H), 3.09

(s, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.69 (s, 7H), 2.00 (s, 4H), 1.91 (s, 2H), 1.53 (s, 4H), 1.45 (d, 3H), 1.38 (s, 5H), 1.34-1.27 (m, 11H), 0.99 (s, 3H)。

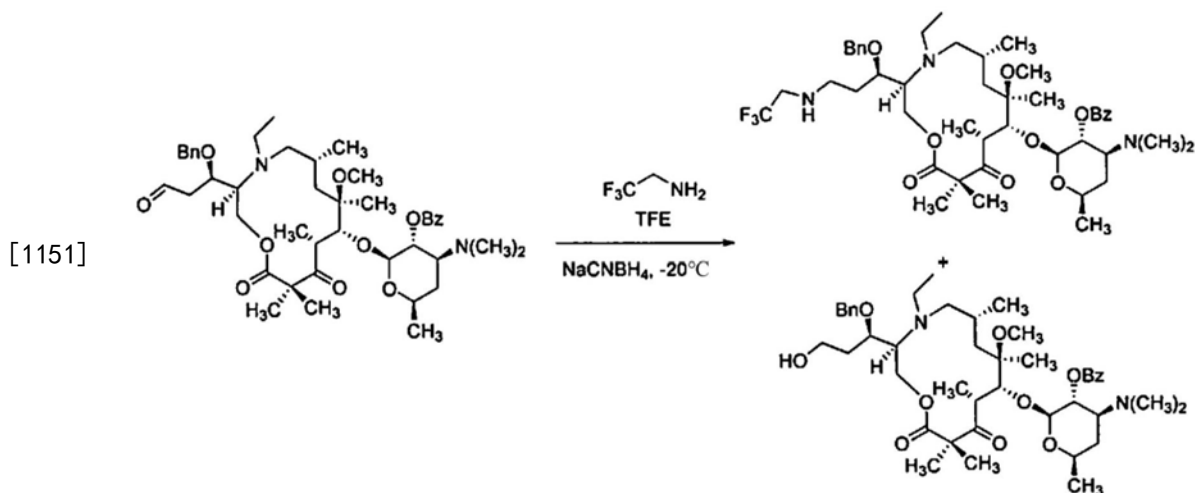
[1147] 使用与上面在方案11中所述的那些合成程序类似的合成程序制备以下化合物。

化合物	表征
 3	¹ H NMR (600 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 8.49 (s, 3H), 4.46 (d, 3H), 4.24 (s, 1H), 3.77 - 3.69 (m, 3H), 3.45 (dd, 4H), 3.37 (ddd, 3H), 3.19 - 3.16 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 3.03 (s, 5H), 2.79 (s, 10H), 2.73 (s, 4H), 2.24 (s, 1H), 2.02 (ddd, 3H), 1.97 (s, 2H), 1.66 (s, 1H), 1.53 (s, 6H), 1.49 (d, 2H), 1.39 (d, 9H), 1.32 (tt, 18H), 1.04 (s, 3H)。
 77	¹ H NMR (500 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 8.54 (s, 3H), 4.40 (d, 1H), 4.31 (d, 1H), 4.23 (t, 1H), 4.02 (d, 1H), 3.64 (t, 1H), 3.57 (ddt, 1H), 3.43 - 3.38 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.28 (dd, 4H), 2.99 (d, 1H), 2.88 (s, 2H), 2.66 (td, 6H), 2.56 (d, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.35 (s, 4H), 2.12 (t, 1H), 1.94 (d, 1H), 1.85 (h, 4H), 1.82 - 1.80 (m, 1H), 1.76 (ddd, 2H), 1.51 (s, 2H), 1.34 (s, 2H), 1.31 - 1.21 (m, 8H)。

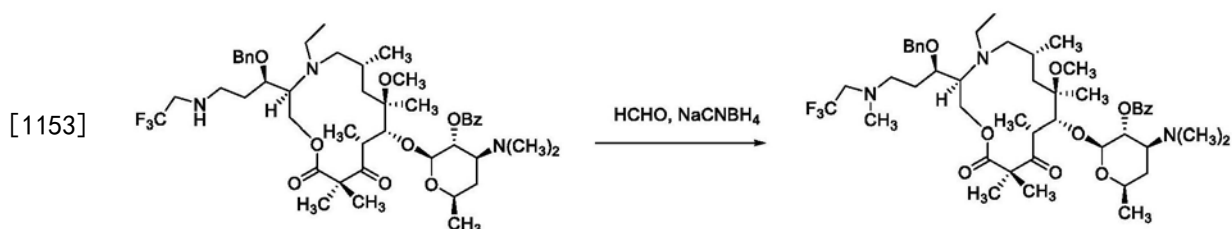
[1148]

化合物	表征
 146	¹ H NMR (600 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 8.53 (s, 2H), 4.60 (s, 3H), 4.44 (d, 2H), 4.17 (s, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.71 - 3.62 (m, 4H), 3.42 - 3.37 (m, 2H), 2.83 (s, 2H), 2.68 (s, 6H), 2.02 (s, 4H), 1.95 (dd d, 3H), 1.84 (s, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.45 (q, 3H), 1.35 (s, 4H), 1.29 (d, 11H), 0.90 - 0.88 (m, 2H)。
 147	¹ H NMR (500 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 8.44 (s, 3H), 4.48 (d, 2H), 3.47 (dd, 3H), 3.41 (d d, 2H), 3.25 (s, 1H), 3.11 (s, 5H), 2.90 (s, 2H), 2.82 (s, 11H), 2.27 (s, 6H), 2.13 (s, 1H), 2.09 (s, 1H), 2.07 - 2.01 (m, 3H), 1.57 (s, 5H), 1.53 (d, 2H), 1.40 - 1.32 (m, 20H), 1.31 (d, 6H), 1.20 (s, 3H)。
 168	¹ H NMR (600 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 8.49 (s, 4H), 4.46 (d, 2H), 4.12 (s, 1H), 3.72 (td, 3H), 3.60 (s, 1H), 3.45 (d d, 3H), 3.42 - 3.33 (m, 4H), 3.14 (s, 2H), 2.91 (s, 2H), 2.80 (s, 10H), 2.77 (s, 4H), 2.05 - 1.99 (m, 4H), 1.95 (s, 1H), 1.54 - 1.47 (m, 6H), 1.36 (s, 5H), 1.32 (q, 20H), 1.17 (s, 3H)。
 194	¹ H NMR (600 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 8.44 (d, 6H), 7.40 - 7.35 (m, 8H), 4.46 (d, 3H), 4.35 (s, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.90 (s, 1H), 3.78 (s, 1H), 3.76 - 3.69 (m, 4H), 3.56 (s, 2H), 3.44 (ddd, 4H), 3.38 (ddd, 5H), 2.98 (s, 3H), 2.80 (d, 13H), 2.42 (s, 2H), 2.02 (ddt, 4H), 1.97 (s, 1H), 1.82 (s, 1H), 1.52 (s, 7H), 1.49 (dd, 2H), 1.38 - 1.30 (m, 26H), 1.01 (s, 3H)。

[1150] 方案12。

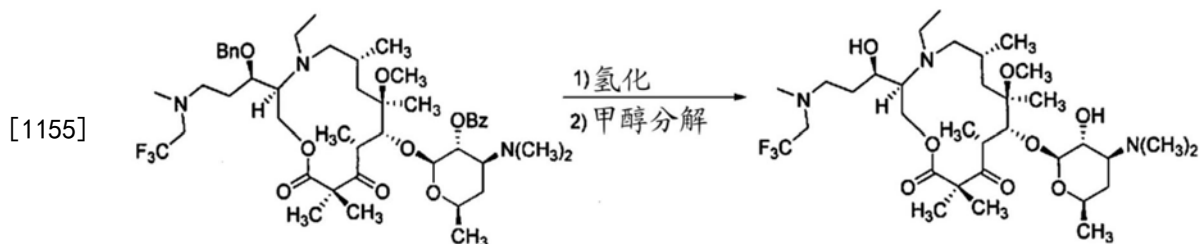


[1152] 在 -15°C 下将苯甲酸(2S,3R,4S,6R)-2-(((3S,6R,8R,9R,10R)-3-((R)-1-(苯甲氧基)-3-氧代丙基)-4-乙基-8-甲氧基-6,8,10,12,12-五甲基-11,13-二氧代-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-9-基)氧基)-4-(二甲氨基)-6-甲基四氢-2H-吡喃-3-酯(170mg,0.22mmol,1.0当量)在三氟乙醇(0.5mL)中的溶液逐滴添加到搅拌着的三氟乙胺(38 μL ,0.44mmol,2.0当量)和氰基硼氢化钠(28mg,0.44mmol,2.0当量)在三氟乙醇(1.5mL;总量:0.1M溶液)中的溶液中。将反应介质在所述温度下搅拌2小时。将DCM(5mL)和饱和 Na_2CO_3 水溶液(3mL)添加到反应混合物中,且通过DCM($3\times 5\text{mL}$)萃取有机相。将有机层合并,经无水 Na_2SO_4 干燥且真空浓缩。经硅胶纯化后分离出苯甲酸(2S,3R,4S,6R)-2-(((3S,6R,8R,9R,10R)-3-((R)-1-(苯甲氧基)-3-((2,2,2-三氟乙基)氨基)丙基)-4-乙基-8-甲氧基-6,8,10,12,12-五甲基-11,13-二氧代-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-9-基)氧基)-4-(二甲氨基)-6-甲基四氢-2H-吡喃-3-酯(40%产率)和苯甲酸(2S,3R,4S,6R)-2-(((3S,6R,8R,9R,10R)-3-((R)-1-(苯甲氧基)-3-羟丙基)-4-乙基-8-甲氧基-6,8,10,12,12-五甲基-11,13-二氧代-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-9-基)氧基)-4-(二甲氨基)-6-甲基四氢-2H-吡喃-3-酯(45%)。

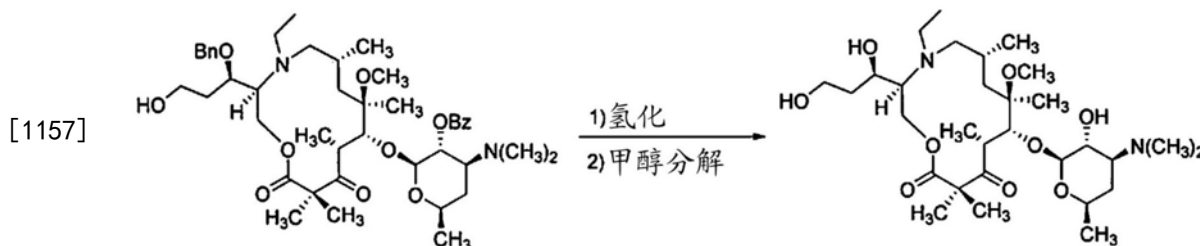


[1154] 在室温下,将氰基硼氢化钠(7.27mg,0.116mmol,2.00当量)一次性添加到苯甲酸(2S,3R,4S,6R)-2-(((3S,6R,8R,9R,10R)-3-((R)-1-(苯甲氧基)-3-((2,2,2-三氟乙基)氨基)丙基)-4-乙基-8-甲氧基-6,8,10,12,12-五甲基-11,13-二氧代-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-9-基)氧基)-4-(二甲氨基)-6-甲基四氢-2H-吡喃-3-酯(柱色谱法)(50mg,0.058mmol,1当量)在甲醇(3mL)中的溶液中。经由注射器逐滴添加甲醛(34.8mg,1.157mmol,20当量)。1小时后,TLC分析指示胺已完全消耗。减压浓缩反应混合物。将残余物在二氯甲烷(20mL)与饱和碳酸氢钠水溶液(15mL)之间分配。将水层分离且用二氯甲烷($2\times 10\text{mL}$)进一步萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,且浓缩干燥的溶液。残余物通过柱色谱法(30%丙酮-己烷+0.3%三乙胺)纯化,得到呈白色泡沫的苯甲酸(2S,3R,4S,6R)-2-(((3S,6R,8R,9R,10R)-3-((R)-1-(苯甲氧基)-3-(甲基(2,2,2-三氟乙基)氨基)丙基)-4-乙基-8-甲氧基-6,8,10,

12,12-五甲基-11,13-二氧代-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-9-基)氧基)-4-(二甲氨基)-6-甲基四氢-2H-吡喃-3-酯(71%)。

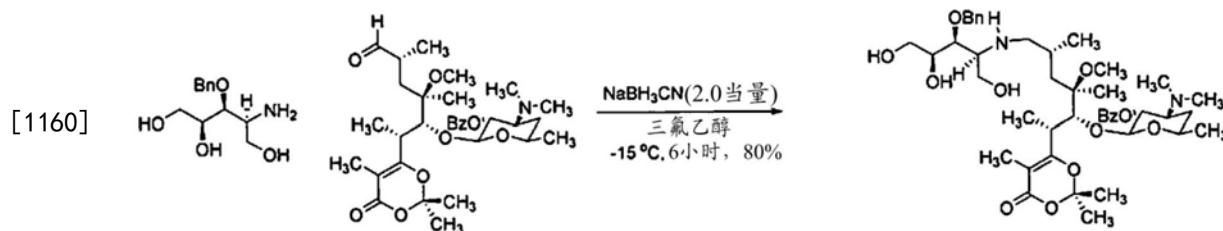


[1156] 使苯甲酸(2S,3R,4S,6R)-2-(((3S,6R,8R,9R,10R)-3-((R)-1-(苯甲氧基)-3-(甲基(2,2,2-三氟乙基)氨基)丙基)-4-乙基-8-甲氧基-6,8,10,12,12-五甲基-11,13-二氧代-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-9-基)氧基)-4-(二甲氨基)-6-甲基四氢-2H-吡喃-3-酯进行氢化以除去苯甲基保护基,然后如上述程序所述进行苯甲酰基的甲醇分解,得到(3S,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(二甲氨基)-3-羟基-6-甲基四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-4-乙基-3-((R)-1-羟基-3-(甲基(2,2,2-三氟乙基)氨基)丙基)-8-甲氧基-6,8,10,12,12-五甲基-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-11,13-二酮(化合物193)。¹H NMR(600MHz,甲醇-d₄) δ8.55(s,1H),4.61(s,1H),4.44(d,2H),3.71-3.60(m,4H),3.12(s,2H),3.03(s,1H),2.79(s,2H),2.72(s,3H),2.64(s,2H),2.45(s,3H),2.27(s,1H),1.95(s,1H),1.79-1.74(m,2H),1.53(s,2H),1.36(s,4H),1.29(t,7H),1.07(s,3H)。

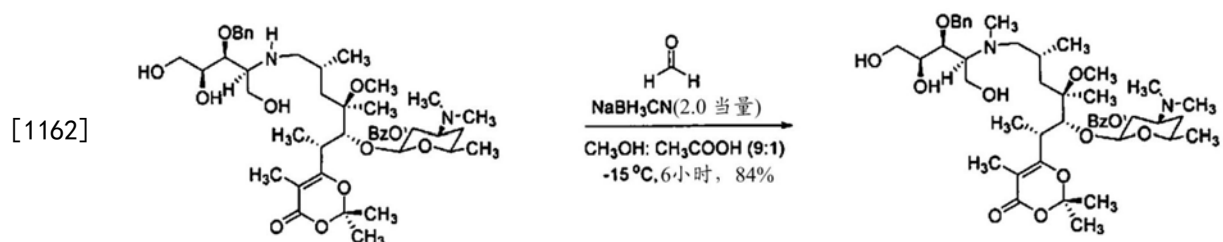


[1158] 以类似方式,使苯甲酸((2S,3R,4S,6R)-2-(((3S,6R,8R,9R,10R)-3-((R)-1-(苯甲氧基)-3-羟基丙基)-4-乙基-8-甲氧基-6,8,10,12,12-五甲基-11,13-二氧代-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-9-基)氧基)-4-(二甲氨基)-6-甲基四氢-2H-吡喃-3-酯进行氢化以除去苯甲基保护基,然后如上述程序所述进行苯甲酰基的甲醇分解,得到(3S,6R,8R,9R,10R)-3-((R)-1,3-二羟基丙基)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(二甲氨基)-3-羟基-6-甲基四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-4-乙基-8-甲氧基-6,8,10,12,12-五甲基-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-11,13-二酮(化合物200)。¹H NMR(600MHz,甲醇-d₄) δ8.49(s,4H),5.12(s,1H),4.46(d,3H),4.42(s,1H),4.34(s,1H),4.21(s,1H),3.78-3.69(m,8H),3.60(s,1H),3.52(s,2H),3.45(dd,3H),3.41-3.33(m,4H),3.24(s,1H),3.00(s,4H),2.80(s,13H),2.22(s,1H),2.02(ddd,3H),1.85(q,5H),1.66(s,1H),1.55-1.47(m,10H),1.37(d,12H),1.36(s,3H),1.33(dd,17H),1.05(s,3H)。

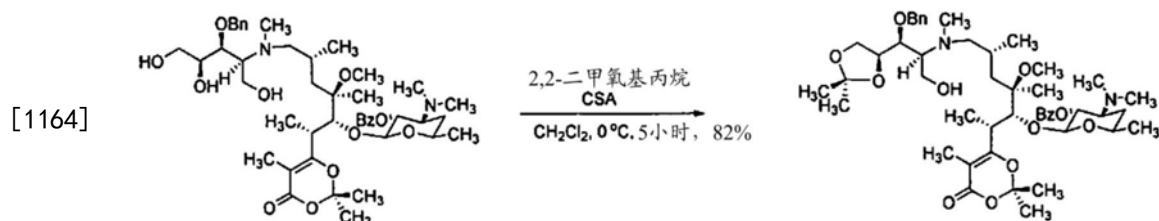
[1159] 方案13。



[1161] 在-15℃下,向搅拌着的(2S,3S,4S)-4-氨基-3-(苯甲氧基)戊烷-1,2,5-三醇(I23)(0.519g,2.152mmol)和氰基硼氢化钠(0.180g,2.87mmol)在三氟乙醇(20mL)中的溶液中,将苯甲酸(2S,3R,4S,6R)-4-(二甲氨基)-2-(((2R,3R,4R,6R)-4-甲氧基-4,6-二甲基-7-氧代-2-(2,2,5-三甲基-4-氧代-4H-1,3-二噁英-6-基)庚-3-基)氧基)-6-甲基四氢-2H-吡喃-3-酯(0.846g,1.435mmol)缓慢添加到反应混合物中且搅拌6小时。将反应物用CH₂Cl₂(30mL)稀释,在相同温度下用冷水(20mL)中和。将有机层分离,且将水层用CH₂Cl₂(20mL×3)洗涤。将合并的有机层用盐水洗涤且将有机层经无水Na₂SO₄干燥,真空浓缩,且用快速柱色谱法纯化,得到呈白色泡沫状固体的苯甲酸(2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3R,4R,6R)-7-(((2S,3S,4S)-3-(苯甲氧基)-1,4,5-三羟基戊-2-基)氨基)-4-甲氧基-4,6-二甲基-2-(2,2,5-三甲基-4-氧代-4H-1,3-二噁英-6-基)庚-3-基)氧基)-4-(二甲氨基)-6-甲基四氢-2H-吡喃-3-酯(0.931g,80%)。

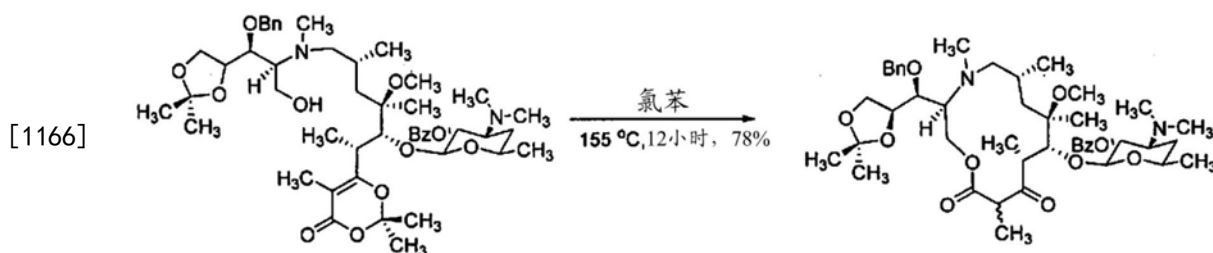


[1163] 在0℃下,向搅拌着的苯甲酸(2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3R,4R,6R)-7-(((2S,3S,4S)-3-(苯甲氧基)-1,4,5-三羟基戊-2-基)氨基)-4-甲氧基-4,6-二甲基-2-(2,2,5-三甲基-4-氧代-4H-1,3-二噁英-6-基)庚-3-基)氧基)-4-(二甲氨基)-6-甲基四氢-2H-吡喃-3-酯(0.931g,1.142mmol)和氰基硼氢化钠(0.179g,2.86mmol)在MeOH:CH₃COOH(9:1)(20mL)中的溶液中,将甲醛(4.3mL,30%MeOH溶液,40.0mmol)缓慢添加到反应混合物中且搅拌2小时。真空浓缩溶剂且将反应物用CH₂Cl₂(50mL)稀释,在相同温度下用冷水(20mL)中和。将有机层分离且将水层用CH₂Cl₂(20mL×3)洗涤。将合并的有机层用盐水洗涤且将有机层经无水Na₂SO₄干燥,真空浓缩且用快速柱色谱法纯化,得到呈白色泡沫状固体的苯甲酸(2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3R,4R,6R)-7-(((2S,3S,4S)-3-(苯甲氧基)-1,4,5-三羟基戊-2-基)(甲基)氨基)-4-甲氧基-4,6-二甲基-2-(2,2,5-三甲基-4-氧代-4H-1,3-二噁英-6-基)庚-3-基)氧基)-4-(二甲氨基)-6-甲基四氢-2H-吡喃-3-酯(0.794g,84%)。

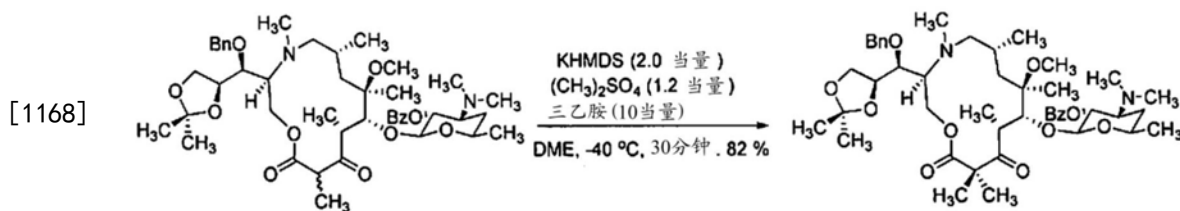


[1165] 向搅拌着的苯甲酸(2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3R,4R,6R)-7-(((2S,3S,4S)-3-(苯

甲氧基)-1,4,5-三羟基戊-2-基)(甲基)氨基)-4-甲氧基-4,6-二甲基-2-(2,2,5-三甲基-4-氧代-4H-1,3-二噁英-6-基)庚-3-基)氧基)-4-(二甲氨基)-6-甲基四氢-2H-吡喃-3-酯(0.794g,0.958mmol)在无水 CH_2Cl_2 (10mL)中的溶液中,将2,2-二甲氧基丙烷(0.199g,1.915mmol)和催化量的CSA(56mg,0.239mmol)添加到反应物中且搅拌5小时。反应完成后,将其用水淬灭且用 CH_2Cl_2 (5mL)稀释。将有机层分离且将水层用 CH_2Cl_2 (2×10mL)萃取。将合并的有机层经无水 Na_2SO_4 干燥。浓缩后,残余物通过硅胶色谱法使用乙酸乙酯/己烷作为洗脱剂纯化,得到呈无色油状物的两种异构体的混合物。产物通过硅胶快速色谱法纯化,得到苯甲酸(2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3R,4R,6R)-7-(((1S,2S)-1-(苯甲氧基)-1-((S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-3-羟基丙-2-基)(甲基)氨基)-4-甲氧基-4,6-二甲基-2-(2,2,5-三甲基-4-氧代-4H-1,3-二噁英-6-基)庚-3-基)氧基)-4-(二甲氨基)-6-甲基四氢-2H-吡喃-3-酯(0.681g,82%)。

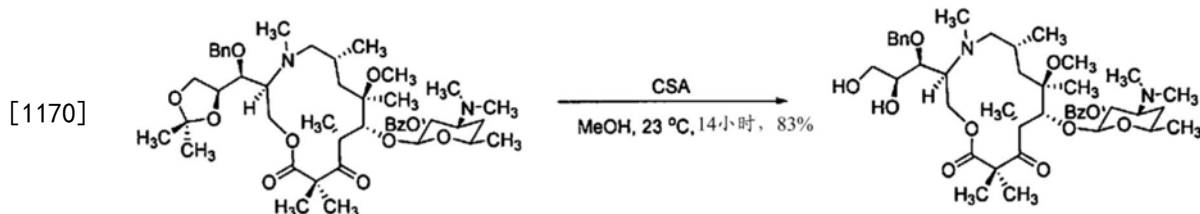


[1167] 将苯甲酸(2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3R,4R,6R)-7-(((1S,2S)-1-(苯甲氧基)-1-((S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-3-羟基丙-2-基)(甲基)氨基)-4-甲氧基-4,6-二甲基-2-(2,2,5-三甲基-4-氧代-4H-1,3-二噁英-6-基)庚-3-基)氧基)-4-(二甲氨基)-6-甲基四氢-2H-吡喃-3-酯与甲苯在氩气下共沸干燥四次且暴露于高真空过夜。在室温下,将其与氯苯(1576mL)一起转移至3000mL火焰干燥的圆底烧瓶中。将反应溶液用氩气脱气30分钟,且配有回流冷凝器。施加真空30秒且用氩气释放(重复3次)。将反应混合物在油浴中加热至150℃持续12小时。蒸馏出氯苯。将粗物质通过快速柱色谱法纯化,得到呈白色固体的苯甲酸(2S,3R,4S,6R)-2-(((3S,6R,8R,9R,10R)-3-((S)-(苯甲氧基)((S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基)-8-甲氧基-4,6,8,10,12-五甲基-11,13-二氧代-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-9-基)氧基)-4-(二甲氨基)-6-甲基四氢-2H-吡喃-3-酯(0.494g,78%)。

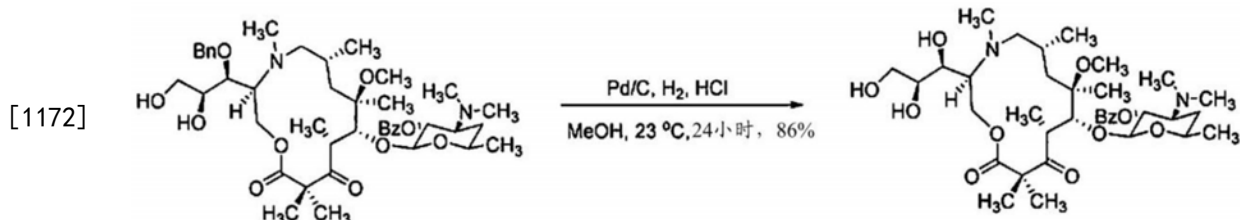


[1169] 在-40℃下,向搅拌着的苯甲酸(2S,3R,4S,6R)-2-(((3S,6R,8R,9R,10R)-3-((S)-(苯甲氧基)((S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基)-8-甲氧基-4,6,8,10,12-五甲基-11,13-二氧代-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-9-基)氧基)-4-(二甲氨基)-6-甲基四氢-2H-吡喃-3-酯(0.494g,0.840mmol)在DME(7mL)中的溶液中,将KHMDS(0.734mL,0.731mmol)缓慢添加到反应混合物中且搅拌15分钟。添加硫酸二甲酯(0.116mL,1.218mmol),且将反应物再搅拌15分钟。通过LCMS监测反应,显示完全转化。将反应物用三乙胺(0.896mL,6.089mmol)中和。将水添加到反应混合物中,且用乙酸乙酯(15mL)稀释。将有机层分离且将

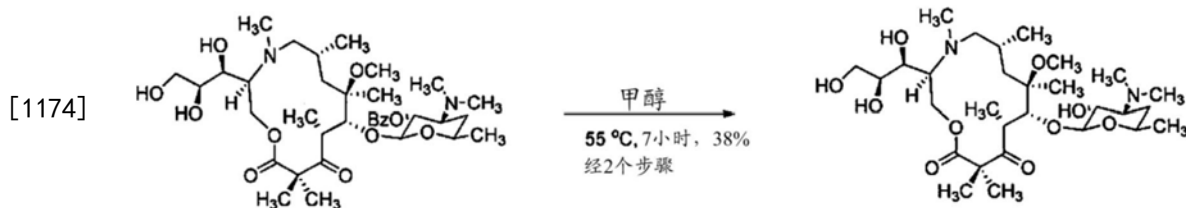
水层用乙酸乙酯(10mL×3)洗涤。将合并的有机层用盐水洗涤,且将有机层经无水 Na_2SO_4 干燥,浓缩,且通过快速柱色谱法纯化,得到呈白色泡沫状固体的苯甲酸(2S,3R,4S,6R)-2-(((3S,6R,8R,9R,10R)-3-((S)-(苯甲氧基)((S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基)-8-甲氧基-4,6,8,10,12,12-六甲基-11,13-二氧代-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-9-基)氧基)-4-(二甲氨基)-6-甲基四氢-2H-吡喃-3-酯(410,82%)。



[1171] 向搅拌着的苯甲酸(2S,3R,4S,6R)-2-(((3S,6R,8R,9R,10R)-3-((S)-(苯甲氧基)((S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基)-8-甲氧基-4,6,8,10,12,12-六甲基-11,13-二氧代-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-9-基)氧基)-4-(二甲氨基)-6-甲基四氢-2H-吡喃-3-酯(410mg,0.497mmol)在无水MeOH(10mL)中的溶液中添加CSA(50mg)。将反应物搅拌14小时。反应完成后,除去甲醇,且将粗物质用 CH_2Cl_2 (10mL)稀释且用水(5mL)淬灭。将有机层分离且将水层用 CH_2Cl_2 (2×10mL)萃取。将合并的有机层经无水 Na_2SO_4 干燥。浓缩后,残余物通过硅胶色谱法使用乙酸乙酯/己烷作为洗脱剂纯化,得到呈无色油状物的两种异构体的混合物。通过硅胶快速色谱法进一步纯化,得到呈白色泡沫状固体的苯甲酸(2S,3R,4S,6R)-2-(((3S,6R,8R,9R,10R)-3-((1S,2S)-1-(苯甲氧基)-2,3-二羟基丙基)-8-甲氧基-4,6,8,10,12,12-六甲基-11,13-二氧代-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-9-基)氧基)-4-(二甲氨基)-6-甲基四氢-2H-吡喃-3-酯(325mg,83%)。

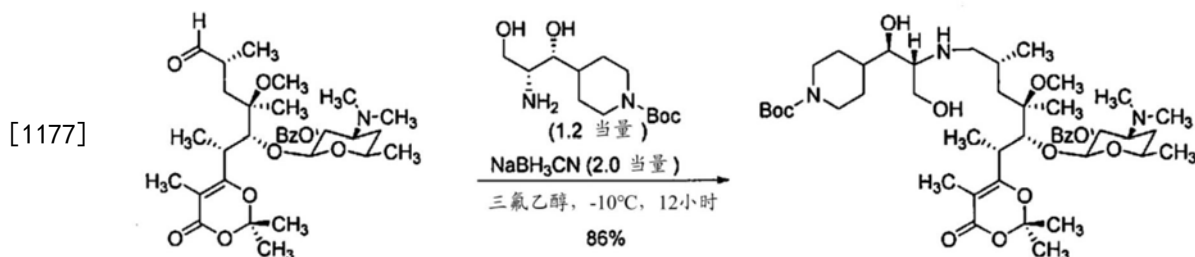


[1173] 在23°C下,向搅拌着的苯甲酸(2S,3R,4S,6R)-2-(((3S,6R,8R,9R,10R)-3-((1S,2S)-1-(苯甲氧基)-2,3-二羟基丙基)-8-甲氧基-4,6,8,10,12,12-六甲基-11,13-二氧代-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-9-基)氧基)-4-(二甲氨基)-6-甲基四氢-2H-吡喃-3-酯(50mg,0.064mmol)在MeOH(3mL)中的溶液中,将Pd/C(16.33mg,0.025mmol)添加到反应混合物中,且将HCl(0.1mL,0.763mmol)添加到反应混合物中。用氢气吹扫反应物10分钟,然后将反应物在1大气压的氢气下搅拌24小时。将混合物通过小硅藻土垫过滤,且用MeOH洗涤滤饼多次,以确保完全回收产物。浓缩后,将粗物质用 CH_2Cl_2 稀释,然后将其用饱和 NaHCO_3 溶液(5mL)淬灭。将有机层分离且将水层用 CH_2Cl_2 (2×10mL)洗涤。浓缩有机层,得到呈白色泡沫状固体的苯甲酸(2S,3R,4S,6R)-4-(二甲氨基)-2-(((3S,6R,8R,9R,10R)-8-甲氧基-4,6,8,10,12,12-六甲基-11,13-二氧代-3-((1S,2S)-1,2,3-三羟基丙基)-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-9-基)氧基)-6-甲基四氢-2H-吡喃-3-酯(50mg,粗产物)。

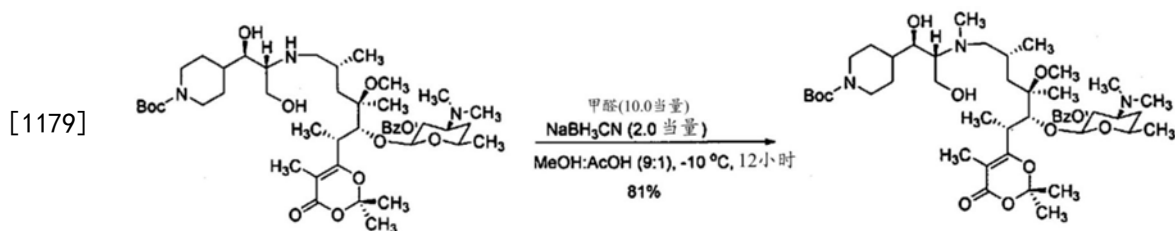


[1175] 将搅拌着的苯甲酸 (2S,3R,4S,6R) -4- (二甲氨基) -2- (((3S,6R,8R,9R,10R) -8-甲氧基-4,6,8,10,12,12-六甲基-11,13-二氧代-3- ((1S,2S) -1,2,3-三羟丙基) -1-氧杂-4-氮杂环十三烷-9-基) 氧基) -6-甲基四氢-2H-吡喃-3-酯 (50mg, 0.072mmol) 在 MeOH (2mL) 中的溶液在 55°C 下加热 7 小时。将混合物浓缩且通过 HPLC 纯化, 得到呈白色固体的 ((3S,6R,8R,9R,10R) -9- (((2S,3R,4S,6R) -4- (二甲氨基) -3-羟基-6-甲基四氢-2H-吡喃-2-基) 氧基) -8-甲氧基-4,6,8,10,12,12-六甲基-3- ((1S,2S) -1,2,3-三羟丙基) -1-氧杂-4-氮杂环十三烷-11,13-二酮 (化合物 201) (14mg, 38%)。¹H NMR (600MHz, cd_3od) δ 8.47 (s, 3H), 5.06-4.94 (m, 1H), 4.56 (ddd, 1H), 4.44 (t, 1H), 4.33-4.27 (m, 2H), 4.27-4.20 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.79-3.71 (m, 2H), 3.69 (dd, 2H), 3.66-3.61 (m, 1H), 3.45 (dt, 2H), 3.43-3.35 (m, 2H), 3.35-3.26 (m, 3H), 3.25-3.14 (m, 1H), 3.07 (t, 3H), 2.81 (s, 6H), 2.26 (s, 2H), 2.08-1.99 (m, 2H), 1.81 (dd, 2H), 1.65-1.58 (m, 5H), 1.58-1.48 (m, 6H), 1.42 (dd, 6H), 1.38-1.29 (m, 6H), 1.14-0.94 (m, 3H)。

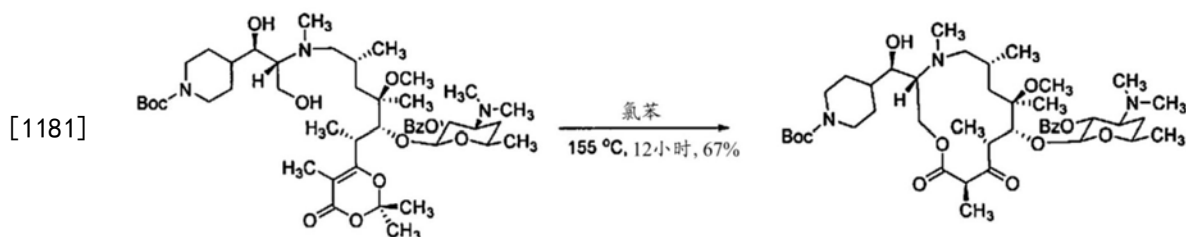
[1176] 方案 14。



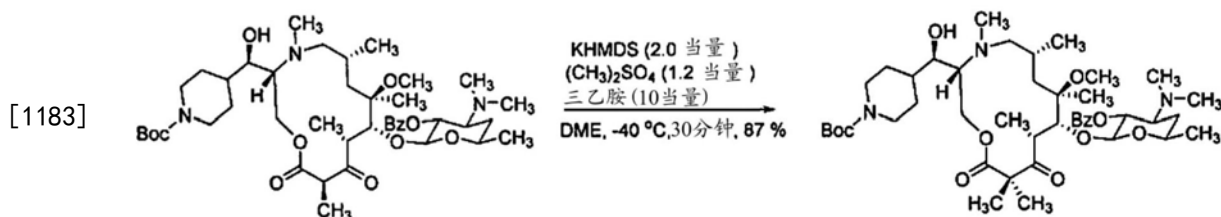
[1178] 在 -15°C 下, 向搅拌着的 4- ((1R,2R) -2-氨基-1,3-二羟基丙基) 哌啶-1-甲酸叔丁酯 (I17) (0.230g, 0.838mmol) 和氰基硼氢化钠 (0.079g, 1.257mmol) 在三氟乙醇 (5mL) 中的溶液中缓慢添加苯甲酸 (2S,3R,4S,6R) -4- (二甲氨基) -2- (((2R,3R,4R,6R) -4-甲氧基-4,6-二甲基-7-氧代-2- (2,2,5-三甲基-4-氧代-4H-1,3-二噁英-6-基) 庚-3-基) 氧基) -6-甲基四氢-2H-吡喃-3-酯 (0.495g, 0.838mmol) 在三氟乙醇 (10mL) 中的溶液。将反应混合物搅拌 6 小时。将反应物用 CH_2Cl_2 (10mL) 稀释且在相同温度下用冷水 (10mL) 中和。将有机层分离, 且将水层用 CH_2Cl_2 (15mL $\times$ 3) 洗涤。将合并的有机层用盐水洗涤, 且将有机层经无水 Na_2SO_4 干燥, 真空浓缩且通过快速柱色谱法纯化, 得到呈白色泡沫状固体的 4- ((1R,2R) -2- (((2R,4R,5R,6R) -5- (((2S,3R,4S,6R) -3- (苯甲酰氧基) -4- (二甲氨基) -6-甲基四氢-2H-吡喃-2-基) 氧基) -4-甲氧基-2,4-二甲基-6- (2,2,5-三甲基-4-氧代-4H-1,3-二噁英-6-基) 庚基) 氨基) -1,3-二羟基丙基) 哌啶-1-甲酸叔丁酯 (0.612g, 86%)。



[1180] 在0℃下向搅拌着的4-((1R,2R)-2-(((2R,4R,5R,6R)-5-(((2S,3R,4S,6R)-3-(苯甲酰氧基)-4-(二甲氨基)-6-甲基四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-4-甲氧基-2,4-二甲基-6-(2,2,5-三甲基-4-氧代-4H-1,3-二噁英-6-基)庚基)氨基)-1,3-二羟基丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.300g,0.354mmol)和氰基硼氢化钠(44.5mg,0.707mmol)在三氟乙醇(10mL)中的溶液中缓慢添加甲酫(1.6mL,30%MeOH溶液,3.54mmol)。真空浓缩溶剂且将反应物用CH₂Cl₂(10mL)稀释且在相同温度下用冷水(10mL)中和。将有机层分离且将水层用CH₂Cl₂(10mL×3)洗涤。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,真空浓缩且用快速柱色谱法纯化,得到呈白色泡沫状固体的4-((1R,2R)-2-(((2R,4R,5R,6R)-5-(((2S,3R,4S,6R)-3-(苯甲酰氧基)-4-(二甲氨基)-6-甲基四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-4-甲氧基-2,4-二甲基-6-(2,2,5-三甲基-4-氧代-4H-1,3-二噁英-6-基)庚基)(甲基)氨基)-1,3-二羟基丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(248mg,81%)。

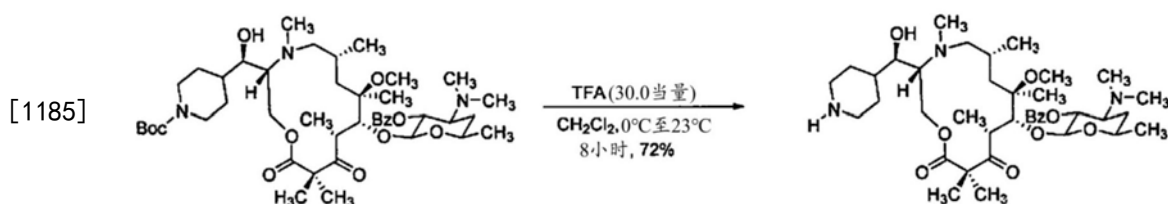


[1182] 将4-((1R,2R)-2-(((2R,4R,5R,6R)-5-(((2S,3R,4S,6R)-3-(苯甲酰氧基)-4-(二甲氨基)-6-甲基四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-4-甲氧基-2,4-二甲基-6-(2,2,5-三甲基-4-氧代-4H-1,3-二噁英-6-基)庚基)(甲基)氨基)-1,3-二羟基丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.248g,0.288mmol)与甲苯在氩气氛下共沸干燥四次且在高真空下放置过夜,然后在室温下与氯苯(525mL)一起转移至干燥的1000mL圆底烧瓶(在添加前火焰干燥)中。将反应溶液用氩气脱气30分钟,且配有回流冷凝器。施加真空30秒且用氩气释放(重复3次)。将反应混合物在油浴中加热至150℃持续12小时。通过LCMS监测反应,显示100%转化为产物。使反应物冷却至室温,且在高真空下蒸馏出氯苯。将粗物质用快速柱色谱法纯化,得到呈白色泡沫状固体的4-((R)-((3R,6R,8R,9R,10R,12R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-3-(苯甲酰氧基)-4-(二甲氨基)-6-甲基四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-8-甲氧基-4,6,8,10,12-五甲基-11,13-二氧代-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-3-基)(羟基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.144g,62%)。

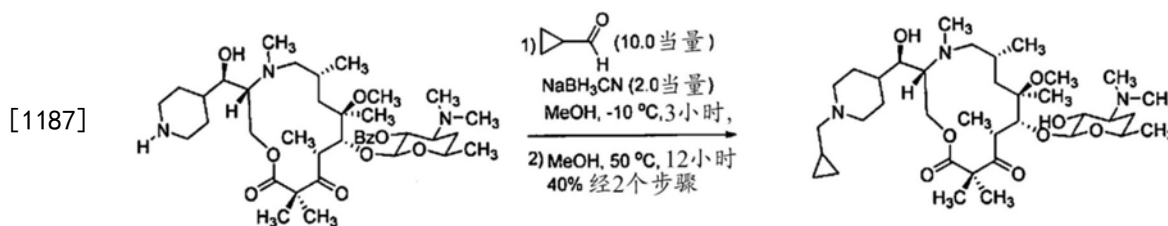


[1184] 在-40℃下向搅拌着的4-((R)-((3R,6R,8R,9R,10R,12R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-

(二甲氨基)-3-羟基-6-甲基四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-8-甲氧基-4,6,8,10,12-五甲基-11,13-二氧化-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-3-基)(羟基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.180g, 0.224mmol)在二甲氧基乙烷(7mL)中的溶液中缓慢添加KHMDs(269 μ l, 0.269mmol)且搅拌15分钟。添加硫酸二甲酯(42.5 μ l, 0.448mmol),且再搅拌15分钟。通过LCMS监测反应,显示完全转化。将反应物用三乙胺(306 μ l, 2.89mmol)中和,且将水添加到反应混合物中,且用乙酸乙酯(15mL)稀释。将有机层分离且将水层用乙酸乙酯(10mL $\times$ 3)洗涤。将合并的有机层用盐水洗涤,且将有机层经无水Na₂SO₄干燥,真空浓缩,且通过快速柱色谱法纯化,得到呈白色泡沫状固体的4-((R)-((3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(二甲氨基)-3-羟基-6-甲基四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-8-甲氧基-4,6,8,10,12,12-六甲基-11,13-二氧化-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-3-基)(羟基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(165mg, 87%)。



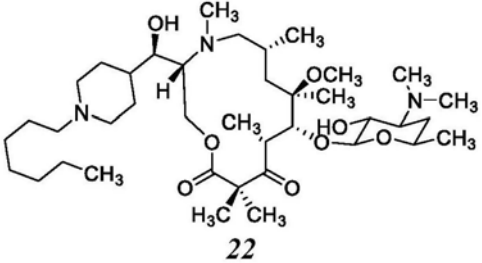
[1186] 在0°C下向4-((R)-((3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(二甲氨基)-3-羟基-6-甲基四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-8-甲氧基-4,6,8,10,12,12-六甲基-11,13-二氧化-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-3-基)(羟基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(165mg, 0.202mmol)在CH₂Cl₂中的溶液中添加2,2,2-三氟乙酸(463 μ l, 6.05mmol)且搅拌12小时。反应完成后,将10mL的CH₂Cl₂和10mL饱和NaHCO₃水溶液添加到反应混合物中,且保持剧烈搅拌5分钟。将有机层分离且将水相用CH₂Cl₂(3 $\times$ 10mL)萃取。将有机层合并,经无水Na₂SO₄干燥且减压浓缩,得到呈白色泡沫状固体的苯甲酸(2S,3R,4S,6R)-4-(二甲氨基)-2-(((3R,6R,8R,9R,10R)-3-((R)-羟基(哌啶-4-基)甲基)-8-甲氧基-4,6,8,10,12,12-六甲基-11,13-二氧化-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-9-基)氧基)-6-甲基四氢-2H-吡喃-3-酯(114.8mg, 79%)。

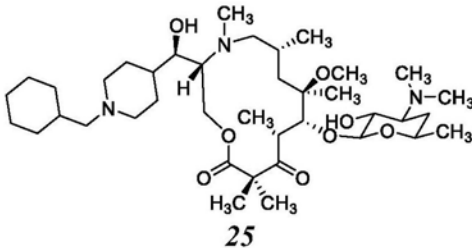
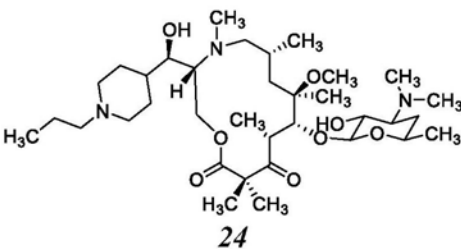
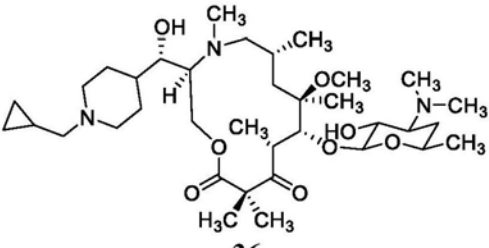
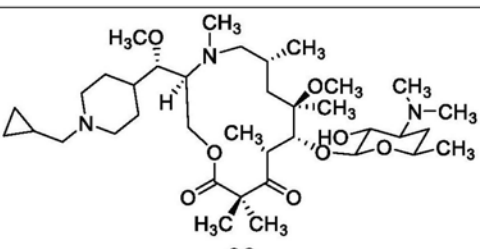


[1188] 在0°C下向搅拌着的苯甲酸(2S,3R,4S,6R)-4-(二甲氨基)-2-(((3R,6R,8R,9R,10R)-3-((R)-羟基(哌啶-4-基)甲基)-8-甲氧基-4,6,8,10,12,12-六甲基-11,13-二氧化-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-9-基)氧基)-6-甲基四氢-2H-吡喃-3-酯(0.300g, 0.354mmol)和氰基硼氢化钠(25mg, 0.707mmol)在甲醇(2mL)中的溶液中缓慢添加环丙烷甲醛(4.5mL, 3.54mmol)。将反应物搅拌3小时,然后浓缩且将反应物用CH₂Cl₂(5mL)稀释且在相同温度下用冷水(5mL)中和。将有机层分离,且将水层用CH₂Cl₂(5mL $\times$ 3)洗涤。将合并的有机层用盐水洗涤且有机层经无水Na₂SO₄干燥,且真空浓缩,得到呈白色泡沫状固体的4-((1R,2R)-2-(((2R,4R,5R,6R)-5-(((2S,3R,4S,6R)-3-(苯甲酰氧基)-4-(二甲氨基)-6-甲基四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-4-甲氧基-2,4-二甲基-6-(2,2,5-三甲基-4-氧代-4H-1,3-二噁英-6-基)庚基)(甲基)氨基)-1,3-二羟基丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(17mg)。在55°C的加热条件

下,通过在CH₃OH中甲醇分解除去苯甲酰基持续7小时。通过LCMS监测反应,显示完全转化为产物。真空浓缩甲醇,且将化合物用HPLC纯化,得到呈甲酸盐的白色固体的(3R,6R,8R,9R,10R)-3-((R)-(1-(环丙基甲基)哌啶-4-基)(羟基)甲基)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(二甲氨基)-3-羟基-6-甲基四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-8-甲氧基-4,6,8,10,12,12-六甲基-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-11,13-二酮(化合物23)(9.2mg,40%,经2个步骤)。¹H NMR(600MHz,甲醇-d₄) δ 8.45(s,3H),4.71(s,1H),4.46(dd,1H),4.33-4.17(m,1H),4.08-3.84(m,3H),3.79-3.61(m,4H),3.46(dd,2H),3.44-3.39(m,2H),3.23(t,2H),3.06(dd,3H),3.02-2.90(m,6H),2.83(d,6H),2.60-2.51(m,2H),2.23(s,1H),2.08-1.92(m,2H),1.86(dd,2H),1.80(d,2H),1.71(d,1H),1.57-1.45(m,3H),1.45-1.36(m,9H),1.33(t,3H),1.11(ddd,3H),0.75(d,2H),0.40(d,2H)。

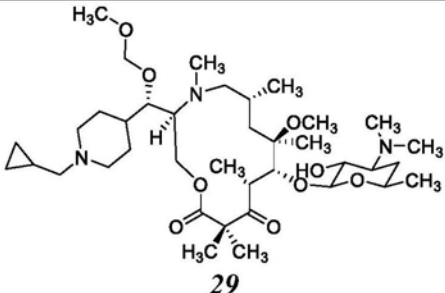
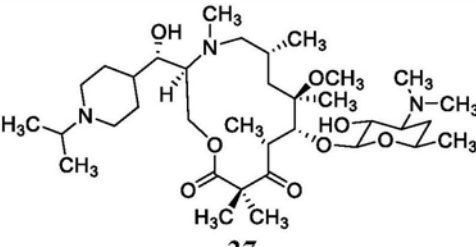
[1189] 使用与上面在方案14中所述的那些合成程序类似的合成程序使用中间体I17或I18制备以下化合物。

化合物	表征
[1190]  22	¹ H NMR (600 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.52 (s, 3H), 4.43 (s, 1H), 4.26 (s, 1H), 4.13-3.87 (m, 2H), 3.67 (d, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.46 - 3.36 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.10 (d, 1H), 3.02 - 2.80 (m, 2H), 2.73 (s, 6H), 2.53 (s, 2H), 2.03 - 1.94 (m, 6H), 1.94 - 1.77 (m, 2H), 1.70 (s, 3H), 1.51 - 1.40 (m, 10H), 1.37 (s, 6H), 1.31 (d, 6H), 1.09 (s, 6H), 0.91 (t, 3H)。

化合物	表征
 25	¹ H NMR (600 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 8.39 (s, 3H), 4.71 (d, 1H), 4.53 - 4.36 (m, 1H), 4.26 (s, 1H), 3.99 (d, 2H), 3.78 - 3.67 (m, 1H), 3.61 (t, 2H), 3.46 (dt, 2H), 3.43 - 3.35 (m, 3H), 3.28 - 3.21 (m, 1H), 3.20 - 3.12 (m, 1H), 3.06 (s, 3H), 3.01 - 2.87 (m, 3H), 2.83 (s, 6H), 3.01 (s, 1H), 2.08 - 1.93 (m, 4H), 1.90 - 1.65 (m, 10H), 1.51 (dt, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.33 (d, 9H), 1.22 (dd, 3H), 1.04 (dd, 6H)。
 24	¹ H NMR (500 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 8.49 (s, 3H), 4.59 (d, 1H), 4.46 (d, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.14 (s, 3H), 3.96 (s, 4H), 3.73 (s, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.46 (dd, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.22 - 3.14 (m, 2H), 3.21 - 3.15 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.97 (s, 2H), 2.88 (s, 6), 2.80 (s, 2H), 2.02 (d, 2H), 1.91 (t, 3H), 1.81 - 1.64 (m, 6H), 1.52 (d, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.34 (d, 3H)。
 26	¹ H NMR (600 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 8.44 (s, 3H), 4.47 (d, 1H), 4.33 (s, 1H), 4.25 (t, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.79 - 3.61 (m, 2H), 3.56 - 3.44 (m, 2H), 3.40 (t, 3H), 3.21-3.17 (m, 1H), 3.13-2.87 (m, 6H), 2.84 (s, 6H), 2.22 (s, 1H), 2.09 - 2.00 (m, 2H), 1.97 (d, 3H), 1.81 (d, 3H), 1.70 - 1.59 (m, 5H), 1.58 - 1.47 (m, 2H), 1.39 (m, 6H), 1.32 (t, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.05 (d, 3H), 0.75 (d, 2H), 0.42 (d, 2H)。
 28	¹ H NMR (600 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 8.44 (s, 3H), 4.47 (t, 1H), 4.28 (d, 1H), 4.23 (s, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.73 (dt, 2H), 3.62 (t, 2H), 3.53 (s, 1H), 3.46 (dd, 2H), 3.44 - 3.34 (m, 3H), 3.28 (d, 3H), 3.23 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 3.13 (d, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.80 (s, 6H), 2.11 (dd, 2H), 2.03 (d, 2H), 1.90 (d, 2H), 1.86 - 1.74 (m, 2H), 1.70 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.52 (dd, 2H), 1.39 (s, 6H), 1.33 (d, 3H), 1.22 (d, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.85 (d, 2H), 0.53 - 0.44 (m, 2H)。

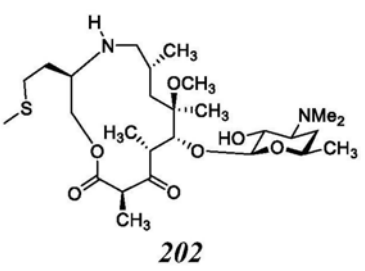
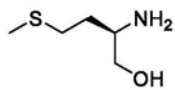
[1191]

[1192]

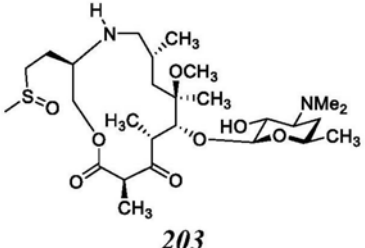
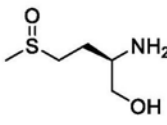
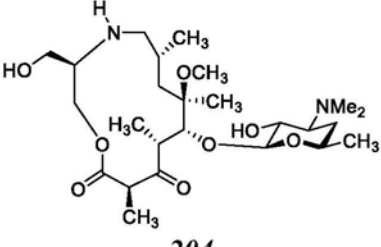
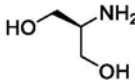
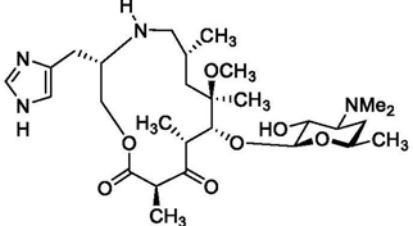
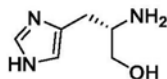
化合物	表征
 29	¹ H NMR (600 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.45 (s, 3H), 4.80 (s, 2H), 4.72 (s, 1H), 4.48 (d, 1H), 4.36 - 4.29 (m, 1H), 4.25 (d, 1H), 3.92 (s, 1H), 3.81 - 3.69 (m, 2H), 3.66 (d, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.52 (s, 1H), 3.45 (dd, 2H), 3.43 - 3.33 (m, 3H), 3.25 (d, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.92 (d, 2H), 2.81 (s, 6H), 2.19 (s, 1H), 2.03 (d, 3H), 1.90 (d, 2H), 1.78 (d, 2H), 1.69 (s, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.52 (dd, 2H), 1.39 (s, 6H), 1.33 (d, 3H), 1.16 (s, 2H), 1.04 (d, 3H), 0.82 (d, 2H), 0.47 (dd, 2H)。
 27	¹ H NMR (600 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.44 (s, 3H), 4.46 (dd, 1H), 4.33 (d, 1H), 4.26 (d, 1H), 3.92 (s, 1H), 3.74 (dd, 1H), 3.57 - 3.44 (m, 4H), 3.44 - 3.36 (m, 2H), 3.05 (t, 2H), 2.99 (d, 3H), 2.94 (d, 2H), 2.82 (s, 6H), 2.22 (s, 1H), 2.07 - 2.01 (m, 3H), 1.96 (d, 2H), 1.90 - 1.74 (m, 2H), 1.68 (d, 2H), 1.63 (s, 3H), 1.53 (dd, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.39 (s, 6H), 1.35 (d, 6H), 1.33 (d, 6H), 1.05 (d, 3H)。

[1193] 使用与上面方案1中对于S1-5-I1-1的制备所述的那些合成程序类似的合成程序使用指示的氨基醇制备以下化合物。通过如上所述将苯甲酰基脱保护完成合成。

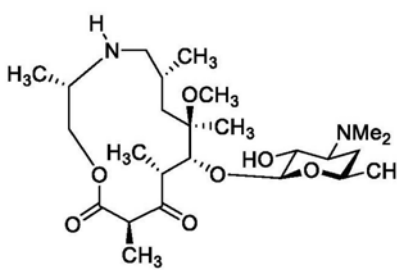
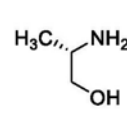
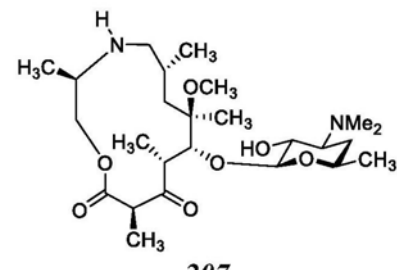
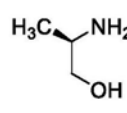
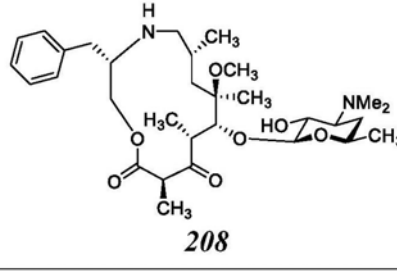
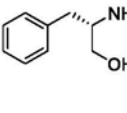
[1194]

化合物	氨基醇	表征
 202		¹ H NMR (600 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.43 (s, 2H), 4.62 (td, 1H), 4.44 (dd, 1H), 4.29 - 4.20 (m, 2H), 3.72 (dq, 1H), 3.57 (dt, 1H), 3.54 - 3.40 (m, 3H), 3.40 - 3.32 (m, 1H), 3.27 - 3.19 (m, 1H), 3.00 (s, 1H), 2.91 (d, 2H), 2.81 (s, 5H), 2.75 - 2.65 (m, 2H), 2.61 (dt, 1H), 2.12 (d, J = 1.3 Hz, 2H), 2.10 - 1.98 (m, 3H),

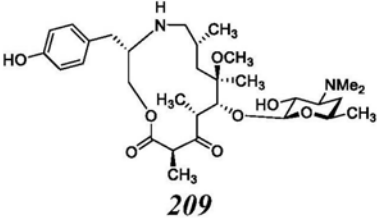
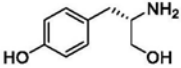
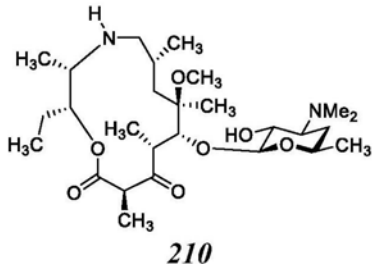
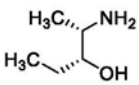
[1195]

化合物	氨基醇	表征
		1.96 - 1.87 (m, 1H), 1.80 - 1.70 (m, 2H), 1.56 - 1.46 (m, 2H), 1.36 (d, 3H), 1.34 - 1.27 (m, 8H), 1.06 (d, 3H)。
 203		¹ H NMR (600 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.45 (s, 4H), 4.58 (s, 1H), 4.42 (dd, 2H), 4.39 - 4.29 (m, 3H), 4.21 (dd, 2H), 3.87 (s, 1H), 3.74 - 3.69 (m, 2H), 3.47 - 3.42 (m, 2H), 3.35 (s, 1H), 3.04 - 2.96 (m, 3H), 2.88 (d, 3H), 2.79 (s, 5H), 2.69 (d, 1H), 2.67 (d, 3H), 2.35 (d, 1H), 2.15 (s, 1H), 2.12 (d, 1H), 2.09 (s, 1H), 2.01 (d, 3H), 1.93 (s, 1H), 1.82 (s, 1H), 1.71 - 1.57 (m, 4H), 1.56 - 1.44 (m, 4H), 1.38 (d, 2H), 1.35 (s, 1H), 1.34 - 1.25 (m, 14H), 1.10 (t, 2H), 1.01 (d, 3H)。
 204		¹ H NMR (600 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.49 (s, 1H), 4.53 (dd, 1H), 4.43 (dd, 1H), 4.40 - 4.31 (m, 1H), 4.24 (d, 1H), 3.86 - 3.78 (m, 1H), 3.78 - 3.68 (m, 2H), 3.52 - 3.45 (m, 2H), 3.44 (d, 1H), 3.36 (ddd, 1H), 3.18 (dd, 1H), 2.91 (s, 2H), 2.83 (d, 1H), 2.79 (s, 5H), 2.68 (t, 1H), 2.02 (ddd, 2H), 1.79 - 1.67 (m, 2H), 1.56 - 1.45 (m, 2H), 1.38 - 1.24 (m, 13H), 1.09 - 1.03 (m, 3H)。
 205		¹ H NMR (600 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.34 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.47 - 4.37 (m, 2H), 4.32 (ddd, 1H), 4.13 (d, 1H), 3.94 (q, 1H), 3.73 (dd, 2H), 3.57 (dq, 1H),

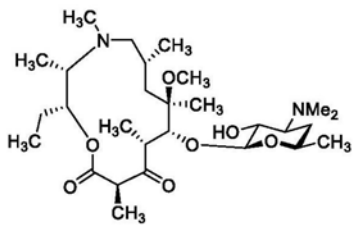
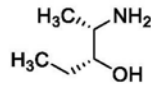
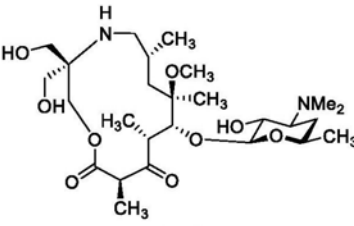
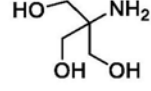
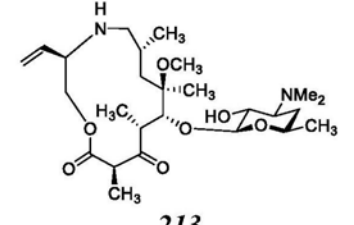
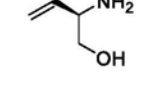
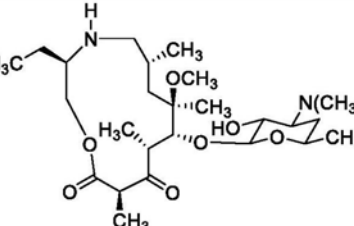
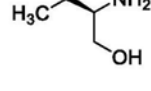
[1196]

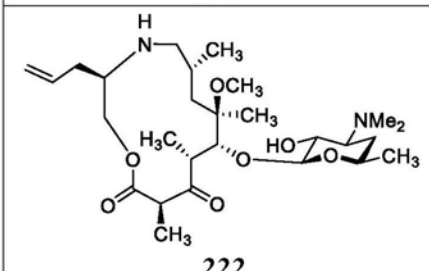
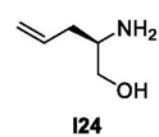
化合物	氨基醇	表征
205		3.45 (dd, 1H), 3.42 - 3.36 (m, 1H), 3.22 - 3.17 (m, 1H), 3.06 - 2.88 (m, 4H), 2.82 (d, 7H), 2.13 (s, 1H), 2.06 - 2.00 (m, 1H), 1.73 (dd, 1H), 1.65 (dd, 1H), 1.56 - 1.45 (m, 2H), 1.36 - 1.29 (m, 5H), 1.29 - 1.23 (m, 5H), 1.09 (d, 3H)。
 206		¹ H NMR (600 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.45 (s, 2H), 5.48 (s, 1H), 4.47 - 4.36 (m, 2H), 4.30 (ddd, 1H), 4.14 (d, 1H), 3.75 - 3.68 (m, 1H), 3.61 - 3.53 (m, 2H), 3.43 (dd, 1H), 3.37 - 3.32 (m, 1H), 3.06 - 2.99 (m, 1H), 2.94 - 2.84 (m, 3H), 2.78 (s, 5H), 2.11 - 2.05 (m, 1H), 2.01 (ddd, 1H), 1.72 - 1.62 (m, 2H), 1.49 (td, 2H), 1.37 - 1.23 (m, 14H), 1.14 - 1.05 (m, 3H)。
 207		¹ H NMR (600 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.43 (s, 2H), 4.49 - 4.38 (m, 2H), 4.24 - 4.16 (m, 2H), 3.70 (dq, 1H), 3.55 (tt, 1H), 3.48 - 3.40 (m, 2H), 3.40 - 3.33 (m, 1H), 3.21 (dt, 1H), 2.89 (d, 2H), 2.78 (s, 5H), 2.65 (dd, 1H), 2.00 (ddd, 2H), 1.72 - 1.68 (m, 1H), 1.54 - 1.50 (m, 1H), 1.50 - 1.44 (m, 1H), 1.41 (d, 1H), 1.36 - 1.24 (m, 12H), 1.04 (d, 3H)。
 208		¹ H NMR (600 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.49 (s, 3H), 7.35 (t, 2H), 7.32 - 7.25 (m, 3H), 4.42 (d, 1H), 4.30 - 4.22 (m, 2H), 4.11 (d, 1H), 3.91 (q, 1H), 3.74 - 3.68 (m, 1H), 3.64 (s, 1H), 3.58 - 3.50 (m,

[1197]

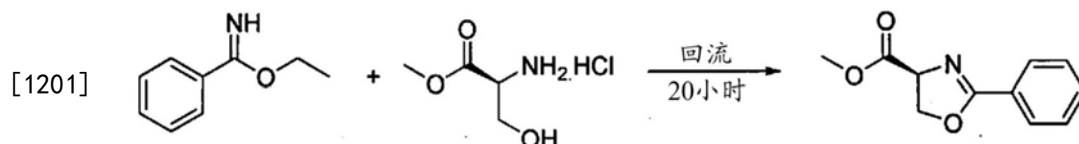
化合物	氨基醇	表征
		1H), 3.43 (dd, 1H), 3.24 - 3.18 (m, 1H), 3.07 (dd, 1H), 2.99 (d, 1H), 2.81 (d, 3H), 2.76 (s, 5H), 2.02 - 1.99 (m, 1H), 1.73 (dd, 1H), 1.58 - 1.51 (m, 1H), 1.51 - 1.42 (m, 2H), 1.34 - 1.27 (m, 7H), 1.26 (d, 2H), 1.22 (d, 2H), 1.07 - 1.00 (m, 3H)。
 209		¹ H NMR (600 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.42 (s, 2H), 7.15 - 7.07 (m, 2H), 6.81 - 6.74 (m, 2H), 4.44 (d, 1H), 4.42 - 4.34 (m, 1H), 4.25 (ddd, 1H), 4.12 (d, 1H), 3.76 - 3.68 (m, 2H), 3.54 (ddd, 1H), 3.48 - 3.32 (m, 3H), 3.08 (d, 1H), 3.04 - 2.97 (m, 1H), 2.88 (dd, 1H), 2.85 - 2.79 (m, 7H), 2.76 (dd, 1H), 2.02 (q, 2H), 1.72 (dd, 1H), 1.62 (dt, 1H), 1.56 - 1.44 (m, 2H), 1.36 - 1.24 (m, 9H), 1.23 (s, 2H), 1.13 - 1.03 (m, 3H)。
 210		¹ H NMR (600 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.49 (s, 2H), 5.49 (s, 1H), 4.99 (dt, 1H), 4.41 (d, 1H), 4.12 (d, 1H), 4.00 (q, 1H), 3.75 - 3.67 (m, 2H), 3.67 - 3.63 (m, 1H), 3.47 - 3.30 (m, 10H), 3.08 (dd, 1H), 2.83 (dd, 1H), 2.78 (d, 7H), 2.04 - 1.98 (m, 2H), 1.75 (ddt, 2H), 1.66 (ddt, 1H), 1.50 (td, 1H), 1.42 (dd, 1H), 1.35 - 1.24 (m, 13H), 1.05 (d, 3H), 0.97 (t, 3H)。

[1198]

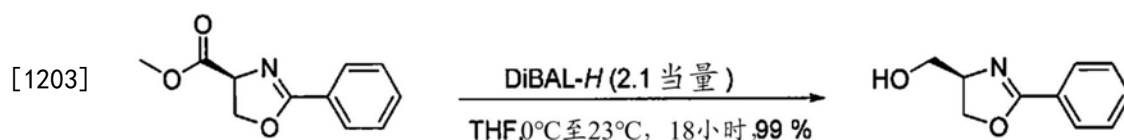
化合物	氨基醇	表征
 211		¹ H NMR (600 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.50 (s, 2H), 5.49 (s, 2H), 4.40 (d, 1H), 3.71 (ddt, 2H), 3.43 (dd, 1H), 3.33 (d, 11H), 2.88 (s, 2H), 2.76 (s, 6H), 2.00 (ddd, 1H), 1.81 (s, 1H), 1.74 (s, 1H), 1.49 (td, 3H), 1.39 (s, 2H), 1.33 - 1.25 (m, 9H), 1.05 (s, 2H), 0.96 (t, 3H)。
 212		¹ H NMR (600 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.49 (s, 2H), 5.13 (d, 1H), 4.48 - 4.41 (m, 2H), 4.07 (d, 1H), 3.83 (dd, 2H), 3.77 - 3.57 (m, 7H), 3.48 - 3.40 (m, 2H), 3.37 - 3.32 (m, 2H), 3.09 - 3.02 (m, 2H), 2.96 (d, 4H), 2.90 (d, 1H), 2.77 (s, 6H), 2.03 - 1.97 (m, 2H), 1.79 - 1.65 (m, 3H), 1.48 (t, 4H), 1.37 - 1.26 (m, 12H), 1.07 (d, 3H)。
 213		¹ H NMR (600 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.35 (s, 2H), 5.78 (dt, 1H), 5.62 - 5.55 (m, 2H), 4.46 - 4.39 (m, 2H), 4.39 - 4.32 (m, 1H), 4.15 (d, 1H), 3.97 (p, 1H), 3.72 (d, 1H), 3.60 - 3.52 (m, 1H), 3.45 (dd, 1H), 3.39 (dd, 1H), 3.36 - 3.31 (m, 1H), 2.95 - 2.90 (m, 1H), 2.87 (d, 2H), 2.81 (s, 4H), 2.78 (d, 1H), 1.70 (dd, 1H), 1.59 (d, 1H), 1.52 (q, 1H), 1.37 - 1.30 (m, 5H), 1.30 - 1.25 (m, 5H), 1.0
		MS (ES-API, <i>m/z</i>): [M+2H] ²⁺ = 251.3

	化合物	氨基醇	表征
	215		
[1199]	 222	 124	MS (ES-API, m/z): $[M+2H]^+ = 257.3$

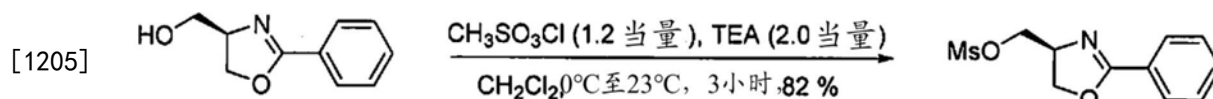
[1200] 方案15。



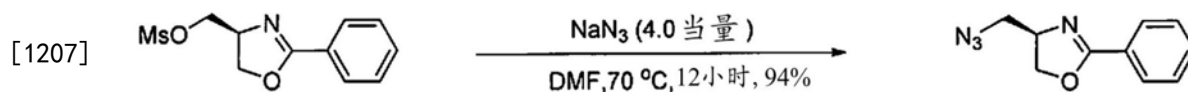
[1202] 向L-丝氨酸甲酯盐酸盐(10g, 52.6mmol)在1,2-二氯乙烷(100mL)中的溶液中添加苯甲亚胺酸乙酯(8.5g, 62.2mmol)。将混合物加热回流20小时, 冷却, 通过硅藻土过滤, 且浓缩至干, 得到呈半固体物质的(S)-2-苯基-4,5-二氢噁唑-4-甲酸甲酯(10.5g, 82%)。



[1204] 在-78℃下, 向搅拌着的(S)-2-苯基-4,5-二氢噁唑-4-甲酸甲酯(10.5g, 51.2mmol)在THF(150mL)中的溶液中缓慢添加DIBAL-H(14.55mL, 102mmol), 然后在室温下搅拌过夜。通过TLC监测反应, 显示酯完全还原为醛。在相同温度下将反应物用饱和酒石酸钠钾溶液(50mL)中和, 添加CH₂Cl₂(100mL)且在23℃下搅拌反应物直至层分离。将有机层分离, 且将水层用CH₂Cl₂(50mL×3)洗涤。将合并的有机层用盐水洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 浓缩且通过快速柱色谱法纯化, 得到呈无色油状物的(R)-(2-苯基-4,5-二氢噁唑-4-基)甲醇(9g, 95%)。

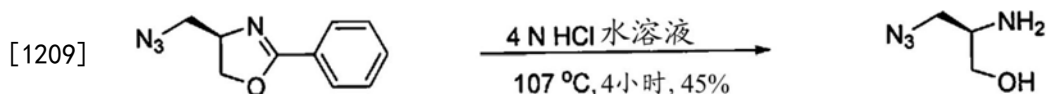


[1206] 在23℃下, 向在250mL圆底烧瓶中的搅拌着的(R)-(2-苯基-4,5-二氢噁唑-4-基)甲醇(4g, 22.57mmol)在CH₂Cl₂(100mL)中的溶液中缓慢添加三乙胺(4.57g, 45.1mmol)和甲磺酰氯(3.10g, 27.1mmol), 然后搅拌3小时。将反应物在相同温度下用冷水(50mL)中和, 且添加CH₂Cl₂(50mL)。将有机层分离且将水层用CH₂Cl₂(50mL×3)洗涤。将合并的有机层用盐水洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥且浓缩, 得到呈无色油状物的甲磺酸(S)-(2-苯基-4,5-二氢噁唑-4-基)甲酯(4.75g, 82%)。

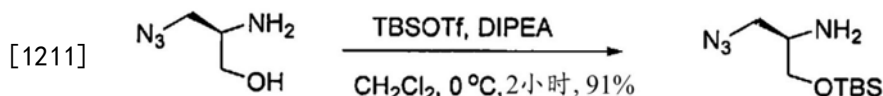


[1208] 向搅拌着的甲磺酸(S)-(2-苯基-4,5-二氢噁唑-4-基)甲酯(4.8g, 18.88mmol)在DMF(60mL)中的溶液中添加叠氮化钠(4.89g, 75mmol), 且将反应物加热至70℃过夜。将反应

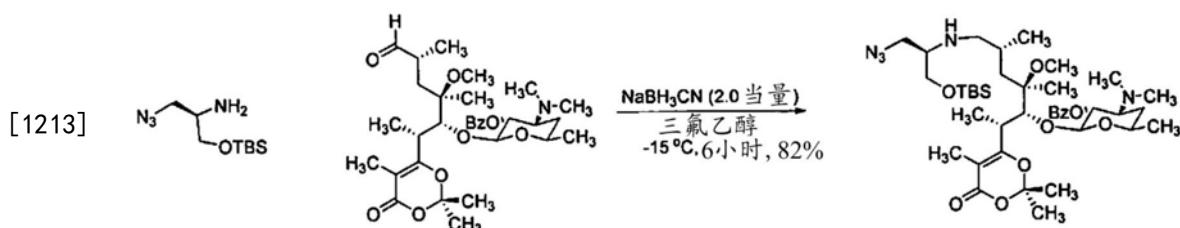
混合物冷却至室温,且向反应混合物中添加冷水(20mL)和EtOAc(200mL)。将有机层分离,且将水层用EtOAc(2×100mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,浓缩且通过快速柱色谱法纯化,得到呈无色油状物的(R)-4-(叠氮基甲基)-2-苯基-4,5-二氢噁唑(3.7g,94%)。



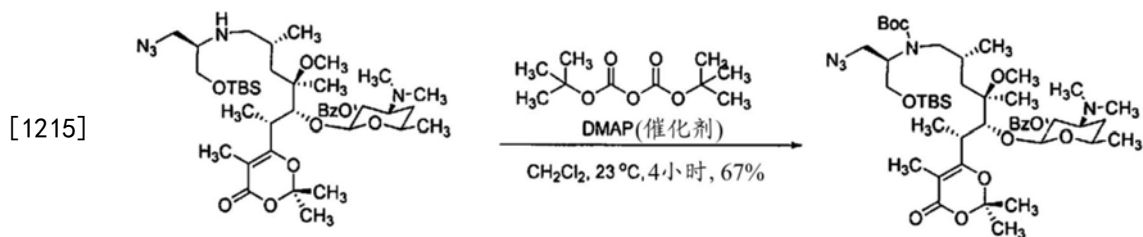
[1210] 将在4N HCl溶液中的(R)-4-(叠氮基甲基)-2-苯基-4,5-二氢噁唑(3.8g, 18.79mmol)在107℃的加热条件下搅拌3小时。然后将反应物用MeOH稀释且浓缩。将残余物溶解在MeOH中,且通过Amberlist-(OH)树脂过滤。将树脂用MeOH充分洗涤,浓缩溶剂,用快速柱色谱法纯化,得到呈无色油状物的(R)-2-氨基-3-叠氮基丙-1-醇(1g,45%)。



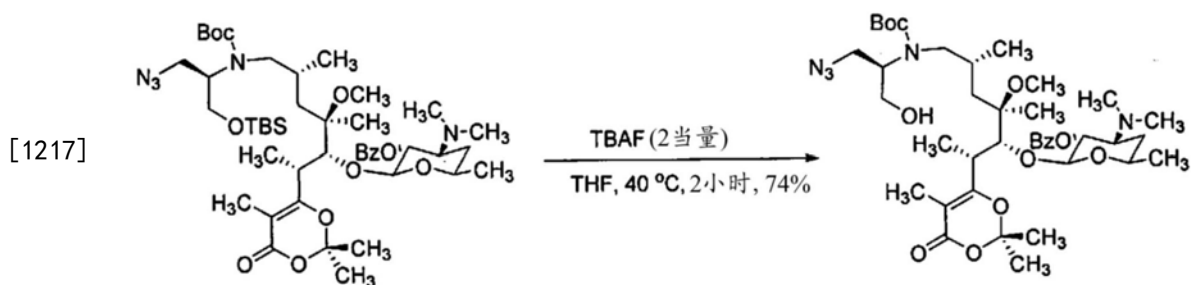
[1212] 在23℃下,向(R)-2-氨基-3-叠氮基丙-1-醇(1g,12.32mmol)在CH₂Cl₂(15mL)中的搅拌着的溶液中,将DIPEA(2.3g,25.12mmol)和甲磺酰氯(0.72g,12.41mmol)缓慢添加到反应混合物中,将其搅拌2小时。然后将反应物用冷水(50mL)中和且添加CH₂Cl₂(20mL)。将有机层分离且将水层用CH₂Cl₂(50mL×3)洗涤。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,且浓缩,得到呈无色油状物的(R)-1-叠氮基-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙-2-胺(1.47g,91%)。



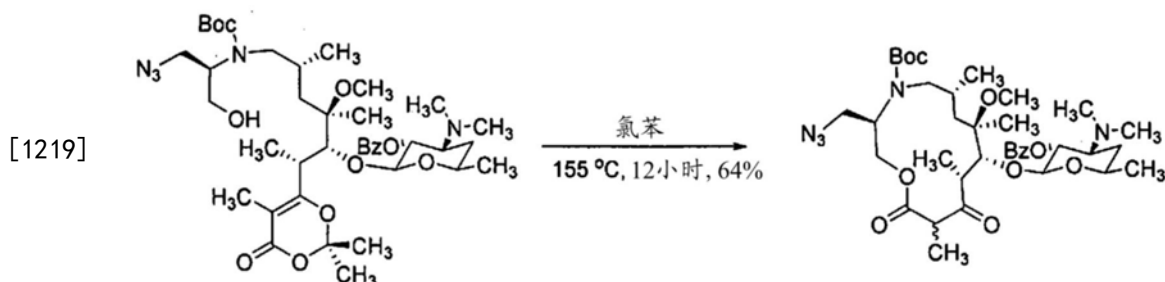
[1214] 在-15℃下,向搅拌着的(R)-1-叠氮基-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙-2-胺(0.315g,1.605mmol)和氰基硼氢化钠(0.202g,3.21mmol)在三氟乙醇(20mL)中的溶液中缓慢添加苯甲酸(2S,3R,4S,6R)-4-(二甲氨基)-2-(((2R,3R,4R,6R)-4-甲氧基-4,6-二甲基-7-氧代-2-(2,2,5-三甲基-4-氧代-4H-1,3-二噁英-6-基)庚-3-基)氧基)-6-甲基四氢-2H-吡喃-3-酯(0.946g,1.605mmol),且将反应混合物搅拌6小时。将反应物用CH₂Cl₂(30mL)稀释且在相同温度下用冷水(20mL)中和。将有机层分离,且将水层用CH₂Cl₂(20mL×3)洗涤。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,浓缩且通过快速柱色谱法纯化,得到呈白色泡沫状固体的苯甲酸(2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3R,4R,6R)-7-(((R)-1-叠氮基-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙-2-基)氨基)-4-甲氧基-4,6-二甲基-2-(2,2,5-三甲基-4-氧代-4H-1,3-二噁英-6-基)庚-3-基)氧基)-4-(二甲氨基)-6-甲基四氢-2H-吡喃-3-酯(558g,82%)。



[1216] 在23℃下,向搅拌着的苯甲酸(2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3R,4R,6R)-7-(((R)-1-叠氮基-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙-2-基)氨基)-4-甲氧基-4,6-二甲基-2-(2,2,5-三甲基-4-氧代-4H-1,3-二噁英-6-基)庚-3-基)氧基)-4-(二甲氨基)-6-甲基四氢-2H-吡喃-3-酯(558g,1.47mmol)在 CH_2Cl_2 (30mL)中的溶液中缓慢添加二碳酸二叔丁酯(22.91g,105mmol)。将反应混合物搅拌4分钟。然后将反应物用冷水(50ml)中和,添加 CH_2Cl_2 (50ml)。将有机层分离且将水层用 CH_2Cl_2 (50ml×3)洗涤。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,浓缩,且通过快速柱色谱法纯化,得到呈无色油状物的苯甲酸(2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3R,4R,6R)-7-(((R)-1-叠氮基-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙-2-基)叔丁氧基羰基)氨基)-4-甲氧基-4,6-二甲基-2-(2,2,5-三甲基-4-氧代-4H-1,3-二噁英-6-基)庚-3-基)氧基)-4-(二甲氨基)-6-甲基四氢-2H-吡喃-3-酯(354g,67%)。

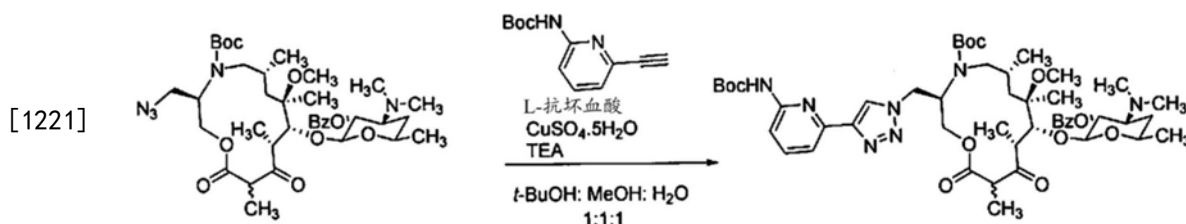


[1218] 在23℃下,向搅拌着的苯甲酸甲基(2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3R,4R,6R)-7-(((R)-1-叠氮基-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙-2-基)叔丁氧基羰基)氨基)-4-甲氧基-4,6-二甲基-2-(2,2,5-三甲基-4-氧代-4H-1,3-二噁英-6-基)庚-3-基)氧基)-4-(二甲氨基)-6-甲基四氢-2H-吡喃-3-酯(354mg,1.14mmol)在THF(10mL)中的溶液中缓慢添加TBAF(1.4mL,2.28mmol)。将反应混合物搅拌4分钟。然后将反应物用冷水(50ml)中和,添加EtOAc(50ml)。将有机层分离,且将水层用EtOAc(50ml×3)洗涤。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,浓缩,且通过快速柱色谱法纯化,得到呈无色油状物的苯甲酸(2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3R,4R,6R)-7-(((R)-1-叠氮基-3-羟基丙-2-基)叔丁氧基羰基)氨基)-4-甲氧基-4,6-二甲基-2-(2,2,5-三甲基-4-氧代-4H-1,3-二噁英-6-基)庚-3-基)氧基)-4-(二甲氨基)-6-甲基四氢-2H-吡喃-3-酯(234mg,74%)。

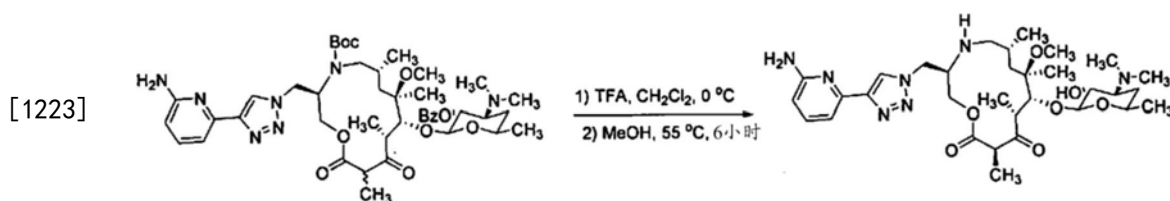


[1220] 将苯甲酸(2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3R,4R,6R)-7-(((R)-1-叠氮基-3-羟基丙烷-

2-基)(叔丁氧羰基)氨基)-4-甲氧基-4,6-二甲基-2-(2,2,5-三甲基-4-氧代-4H-1,3-二噁英-6-基)庚烷-3-基)氧基)-4-(二甲氨基)-6-甲基四氢-2H-吡喃-3-酯(120mg,0.204mmol)与甲苯在氩气下共沸干燥四次且置于高真空下。将2L圆底烧瓶火焰干燥且冷却至23℃。在室温下将化合物与氯苯(893mL)一起转移到烧瓶中。将反应溶液用氩气脱气30分钟,且配有回流冷凝器。施加真空30秒,且用氩气回充(重复3次)。将反应混合物在油浴中加热至150℃持续12小时。将反应物在室温下搅拌,然后在高真空下蒸馏出氯苯。粗物质通过快速柱色谱法纯化,得到(3R,6R,8R,9R,10R)-3-(叠氮基甲基)-9-(((2S,3R,4S,6R)-3-(苯甲酰氧基)-4-(二甲氨基)-6-甲基四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-8-甲氧基-6,8,10,12-四甲基-11,13-二氧代-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-4-甲酸叔丁酯(110mg,64%)。



[1222] 在23℃下,向搅拌着的(3R,6R,8R,9R,10R)-3-(叠氮基甲基)-9-(((2S,3R,4S,6R)-3-(苯甲酰氧基)-4-(二甲氨基)-6-甲基四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-8-甲氧基-6,8,10,12-四甲基-11,13-二氧代-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-4-甲酸叔丁酯(100mg,0.0743mmol)、(6-乙炔基吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(30mg,0.0743mmol)和L-抗坏血酸(110mg,0.0793mmol)在叔丁醇:MeOH:H₂O(1:1:1)(10mL)中的溶液中添加 $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (0.02mL,1.03mmol)和TEA(30mg,0.0743mmol)。将反应物搅拌12小时,然后用冷水(50mL)中和。添加 CH_2Cl_2 (50mL)。将有机层分离,且将水层用 CH_2Cl_2 (50mL×3)洗涤。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,浓缩且通过快速柱色谱法纯化,得到呈无色油状物的(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-3-(苯甲酰氧基)-4-(二甲氨基)-6-甲基四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-3-((4-(6-((叔丁氧基羰基)氨基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-8-甲氧基-6,8,10,12-四甲基-11,13-二氧代-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-4-甲酸叔丁酯(87mg,呈粗品液体)。

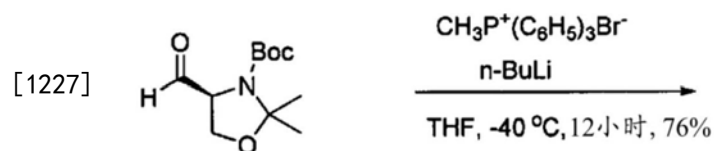


[1224] 在0℃下,向搅拌着的(3R,6R,8R,9R,10R)-3-((4-(6-氨基吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-9-(((2S,3R,4S,6R)-3-(苯甲酰氧基)-4-(二甲氨基)-6-甲基四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-8-甲氧基-6,8,10,12-四甲基-11,13-二氧代-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-4-甲酸叔丁酯(87mg,0.053mmol)在 CH_2Cl_2 (2mL)中的溶液中添加TFA(0.34mL,0.648mmol),且将反应物在23℃下搅拌6小时。然后将反应混合物用 CH_2Cl_2 (5mL)稀释且用饱和 NaHCO_3 溶液中和。将有机层分离且将水层用 CH_2Cl_2 (20mL×3)洗涤。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,且浓缩,得到苯甲酸(2S,3R,4S,6R)-2-(((3R,6R,8R,9R,10R)-3-((4-(6-氨基吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-8-甲氧基-6,8,10,12-四甲基-11,13-二氧代-

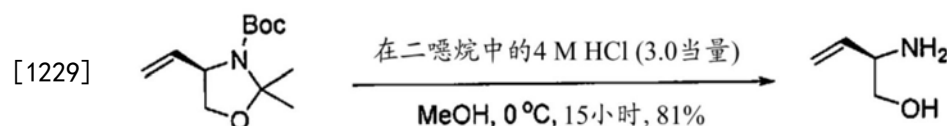
1-氧杂-4-氮杂环十三烷-9-基)氧基)-4-(二甲氨基)-6-甲基四氢-2H-吡喃-3-酯(38mg,粗物质)。

[1225] 在55℃下加热搅拌着的苯甲酸(2S,3R,4S,6R)-2-(((3R,6R,8R,9R,10R)-3-((4-(6-氨基吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-8-甲氧基-6,8,10,12-四甲基-11,13-二氧代-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-9-基)氧基)-4-(二甲氨基)-6-甲基四氢-2H-吡喃-3-酯(38mg,0.0173mmol)在MeOH(1mL)中的溶液7小时。浓缩反应物且产物通过HPLC纯化,得到呈白色固体的(3R,6R,8R,9R,10R)-3-((4-(6-氨基吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(二甲氨基)-3-羟基-6-甲基四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-8-甲氧基-6,8,10,12-四甲基-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-11,13-二酮(化合物219)(9mg,40%,经2个步骤)。¹H NMR(600MHz,甲醇-d₄) δ7.53(t,2H),7.25(d,2H),6.54(d,2H),4.87(d,3H),4.56(dd,1H),4.43(dd,1H),4.27(dd,1H),4.20(t,1H),3.87(q,1H),3.72(t,1H),3.48-3.42(m,2H),3.36-3.30(m,25H),2.85(s,1H),2.82(s,2H),2.21-2.12(m,1H),2.03-1.92(m,1H),1.58-1.49(m,2H),1.34-1.21(m,9H),0.95(t,3H)。

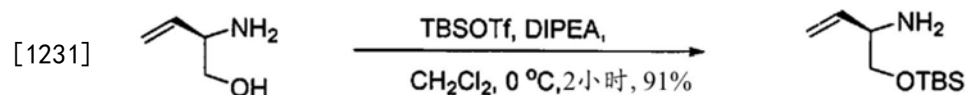
[1226] 方案16。



[1228] 在-40℃下,向搅拌着的CH₃P⁺(C₆H₅)₃Br⁻(4.2g,19.2mmol)在THF中的溶液中添加正丁基锂(8.9ml,4M,19.2mmol)。将反应混合物搅拌30分钟,且反应颜色变为橙红色。30分钟后,向用THF稀释的反应混合物中逐滴添加加纳醛(1.7g,9.1mmol),且搅拌12小时。添加水,且将反应混合物用EtOAc(100ml)稀释。将有机层分离,且将水层用EtOAc(20ml×3)洗涤。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,浓缩,且通过快速柱色谱法纯化,得到呈粘稠液体的(R)-2,2-二甲基-4-乙烯基噁唑烷-3-甲酸叔丁酯(1.52g,87%)。

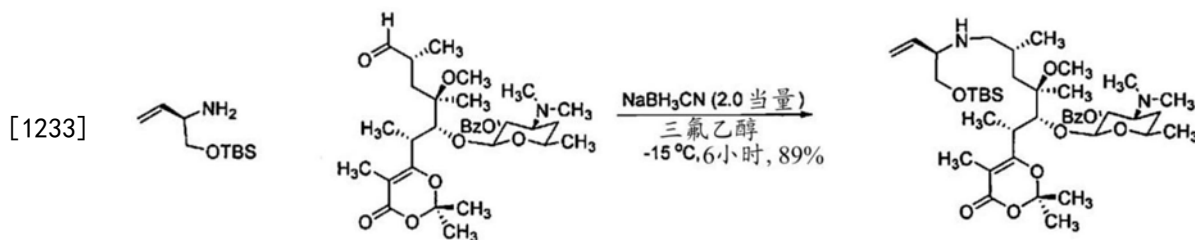


[1230] 在0℃下,向搅拌着的(R)-2,2-二甲基-4-乙烯基噁唑烷-3-甲酸叔丁酯(1.52g,8.12mmol)在甲醇中的溶液中添加在二噁烷中的HCl(4ml,4M,36.3mmol)。将反应混合物在23℃下搅拌15小时。真空除去甲醇,且将反应混合物用CH₂Cl₂(15ml)稀释且用饱和NaHCO₃溶液中和。将有机层分离且将水层用CH₂Cl₂(20ml×3)洗涤。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,浓缩且通过快速柱色谱法纯化,得到呈粘稠液体的(R)-2-氨基丁-3-烯-1-醇(890mg,81%)。

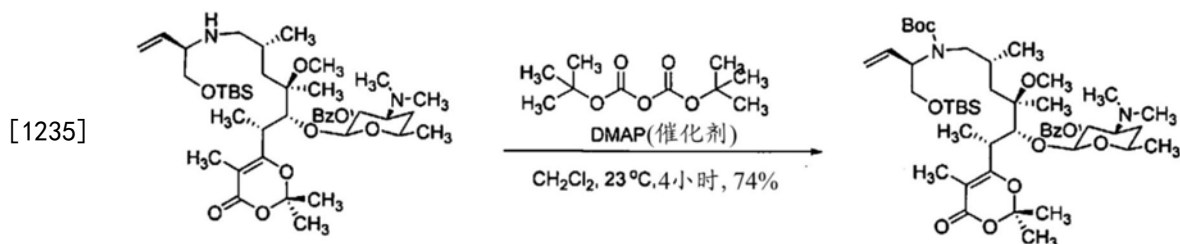


[1232] 在0℃下,向搅拌着的(R)-2-氨基丁-3-烯-1-醇(890mg,3.45mmol)在CH₂Cl₂(20ml)中的溶液中添加DIPEA(1.5mL,6.48mmol)和三氟甲磺酸叔丁基二甲基甲硅烷酯(0.458mL,3.87mmol)。将反应混合物在23℃下搅拌6小时。6小时后,将反应混合物用CH₂Cl₂(5ml)稀释且用饱和NaHCO₃溶液中和。将有机层分离且将水层用CH₂Cl₂(20ml×3)洗涤。将合并的有机

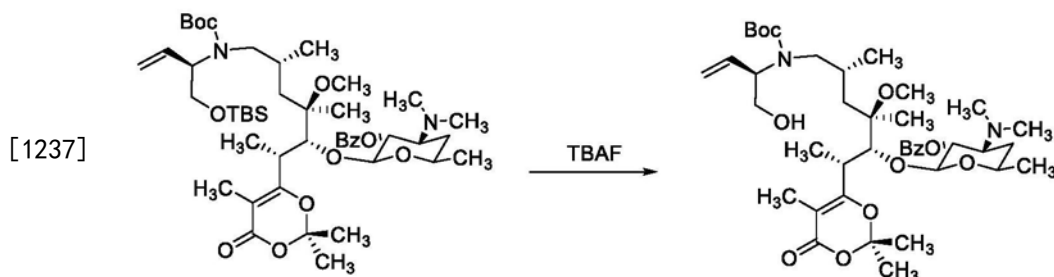
层用盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,且浓缩,得到呈无色液体的(R)-1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丁-3-烯-2-胺(1.32g,91%)。



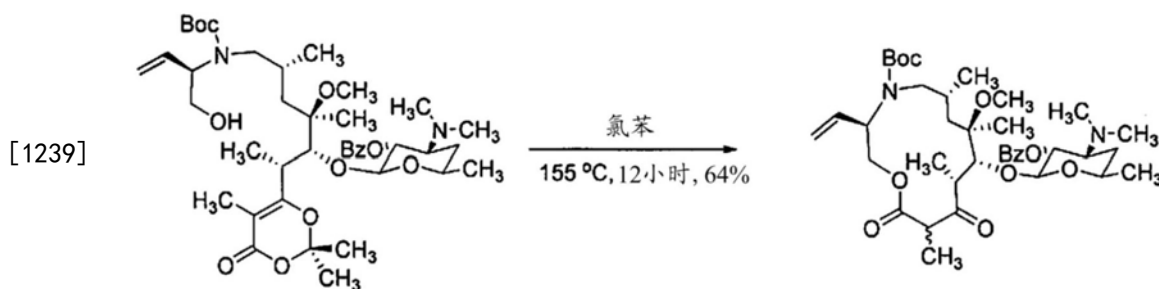
[1234] 在-15℃下,向搅拌着的(R)-1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丁-3-烯-2-胺(0.315g,2.605mmol)和氰基硼氢化钠(0.202g,5.32mmol)在三氟乙醇(20ml)中的溶液中缓慢添加苯甲酸(2S,3R,4S,6R)-4-(二甲氨基)-2-(((2R,3R,4R,6R)-4-甲氧基-4,6-二甲基-7-氧代-2-(2,2,5-三甲基-4-氧代-4H-1,3-二噁英-6-基)庚-3-基)氧基)-6-甲基四氢-2H-吡喃-3-酯(0.946g,2.605mmol)。将反应混合物搅拌6小时。然后将反应物用 CH_2Cl_2 (30ml)稀释且在相同温度下用冷水(20ml)中和。将有机层分离,且将水层用 CH_2Cl_2 (20mL×3)洗涤。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,浓缩且通过快速柱色谱法纯化,得到呈白色泡沫状固体的苯甲酸(2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3R,4R,6R)-7-(((R)-1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丁-3-烯-2-基)氨基)-4-甲氧基-4,6-二甲基-2-(2,2,5-三甲基-4-氧代-4H-1,3-二噁英-6-基)庚-3-基)氧基)-4-(二甲氨基)-6-甲基四氢-2H-吡喃-3-酯(1.168g,82%)。



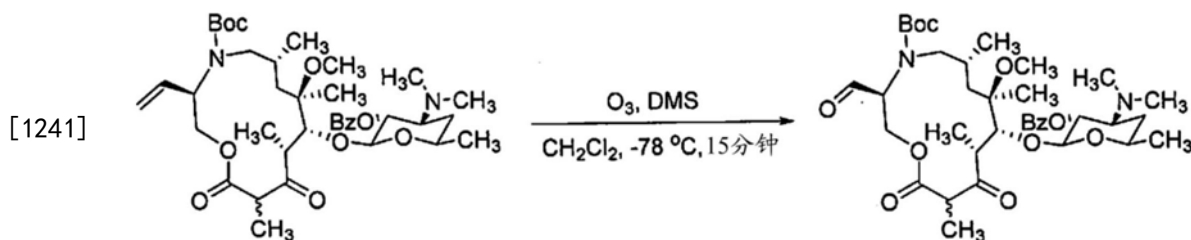
[1236] 在23℃下,向搅拌着的苯甲酸(2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3R,4R,6R)-7-(((R)-1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丁-3-烯-2-基)氨基)-4-甲氧基-4,6-二甲基-2-(2,2,5-三甲基-4-氧代-4H-1,3-二噁英-6-基)庚-3-基)氧基)-4-(二甲氨基)-6-甲基四氢-2H-吡喃-3-酯(1.065g,3.21mmol)在 CH_2Cl_2 (30mL)中的溶液中添加二碳酸二叔丁酯(1.131g,5.13mmol)。将反应混合物搅拌4分钟。然后将反应物在相同温度下用冷水(50ml)中和,接着添加 CH_2Cl_2 (50ml)。将有机层分离且将水层用 CH_2Cl_2 (50ml×3)洗涤。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,浓缩且通过快速柱色谱法纯化,得到呈泡沫状固体的苯甲酸(2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3R,4R,6R)-7-((叔丁氧基羰基)((R)-1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丁-3-烯-2-基)氨基)-4-甲氧基-4,6-二甲基-2-(2,2,5-三甲基-4-氧代-4H-1,3-二噁英-6-基)庚-3-基)氧基)-4-(二甲氨基)-6-甲基四氢-2H-吡喃-3-酯(0.743g,74%)。



[1238] 在23℃下,向搅拌着的苯甲酸(2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3R,4R,6R)-7-((叔丁氧基羰基)((R)-1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丁-3-烯-2-基)氨基)-4-甲氧基-4,6-二甲基-2-(2,2,5-三甲基-4-氧代-4H-1,3-二噁英-6-基)庚-3-基)氧基)-4-(二甲氨基)-6-甲基四氢-2H-吡喃-3-酯(0.743g,1.13mmol)在THF(20mL)中的溶液中缓慢添加TBAF(2.2mL,2.1mmol)。将反应混合物搅拌4分钟,然后将反应物在40℃下加热2小时。然后将反应物用冷水(50ml)中和,随后添加EtOAc(50ml)。将有机层分离且将水层用EtOAc(50ml×3)洗涤。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,浓缩且通过快速柱色谱法纯化,得到呈无色油状物的苯甲酸(2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3R,4R,6R)-7-((叔丁氧基羰基)((R)-1-羟基丁-3-烯-2-基)氨基)-4-甲氧基-4,6-二甲基-2-(2,2,5-三甲基-4-氧代-4H-1,3-二噁英-6-基)庚-3-基)氧基)-4-(二甲氨基)-6-甲基四氢-2H-吡喃-3-酯(0.584g,84%)。

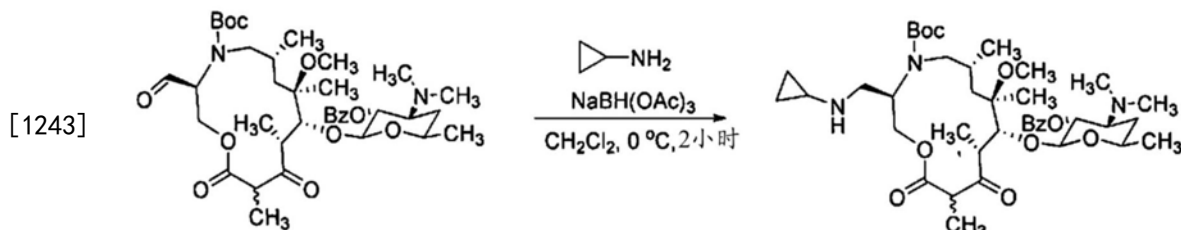


[1240] 将苯甲酸(2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3R,4R,6R)-7-((叔丁氧基羰基)((R)-1-羟基丁-3-烯-2-基)氨基)-4-甲氧基-4,6-二甲基-2-(2,2,5-三甲基-4-氧代-4H-1,3-二噁英-6-基)庚-3-基)氧基)-4-(二甲氨基)-6-甲基四氢-2H-吡喃-3-酯(0.543mg,0.804mmol)与甲苯在氩气下共沸干燥四次且置于高真空下。将2L圆底烧瓶火焰干燥且冷却至23℃。在室温下,将所述化合物与氯苯(993mL)一起转移到烧瓶中。将反应溶液用氩气脱气30分钟,且配有回流冷凝器。施加真空30秒,且用氩气回充(重复3次)。将反应混合物在油浴中加热至150℃持续12小时。将反应物在室温下搅拌,然后在高真空下蒸馏出氯苯。粗物质通过快速柱色谱法纯化,得到(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-3-(苯甲酰氧基)-4-(二甲氨基)-6-甲基四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-8-甲氧基-6,8,10,12-四甲基-11,13-二氧代-3-乙炔基-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-4-甲酸叔丁酯(314mg,64%)。

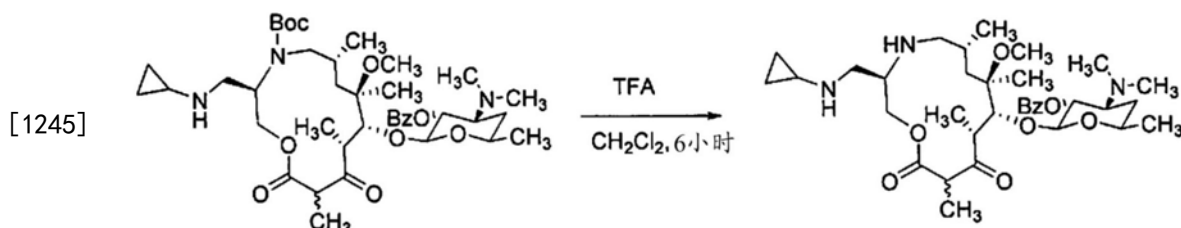


[1242] 在0℃下,向搅拌着的(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-3-(苯甲酰氧基)-

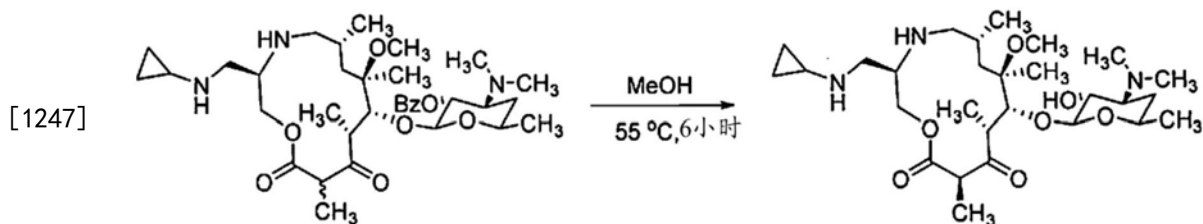
4-(二甲氨基)-6-甲基四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-8-甲氧基-6,8,10,12-四甲基-11,13-二氧代-3-乙烯基-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-4-甲酸叔丁酯(60mg,0.078mmol)在 CH_2Cl_2 (2ml)中的溶液中添加TFA(0.48mL,0.781mmol)。使臭氧通过反应混合物持续10分钟。然后将氮气鼓入反应物,且向反应物中添加二甲基硫醚。将反应混合物用 CH_2Cl_2 (5ml)稀释且用饱和 NaHCO_3 溶液中和。将有机层分离且将水层用 CH_2Cl_2 (20ml $\times$ 3)洗涤。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,且浓缩,得到呈泡沫状固体的(3S,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-3-(苯甲酰氧基)-4-(二甲氨基)-6-甲基四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-3-甲酰基-8-甲氧基-6,8,10,12-四甲基-11,13-二氧代-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-4-甲酸叔丁酯(67mg,粗物质)。



[1244] 在 -15°C 下,向搅拌着的环丙胺(9mg,0.071mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(40mg,0.142mmol)在三氟乙醇(2ml)中的溶液中缓慢添加(3S,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-3-(苯甲酰氧基)-4-(二甲氨基)-6-甲基四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-3-甲酰基-8-甲氧基-6,8,10,12-四甲基-11,13-二氧代-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-4-甲酸叔丁酯(67mg,0.071mmol)。将反应混合物搅拌6小时。将反应物用 CH_2Cl_2 (3ml)稀释且在相同温度下用冷水(5ml)中和。将有机层分离,且将水层用 CH_2Cl_2 (20mL $\times$ 3)洗涤。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,真空浓缩且通过快速柱色谱法纯化,得到呈白色泡沫状固体的(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-3-(苯甲酰氧基)-4-(二甲氨基)-6-甲基四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-3-((环丙氨基)甲基)-8-甲氧基-6,8,10,12-四甲基-11,13-二氧代-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-4-甲酸叔丁酯(53mg,粗物质)。

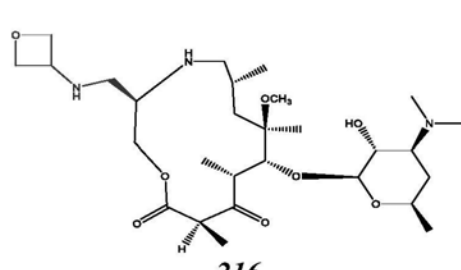
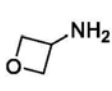


[1246] 在 0°C 下,向搅拌着的(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-3-(苯甲酰氧基)-4-(二甲氨基)-6-甲基四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-8-甲氧基-6,8,10,12-四甲基-11,13-二氧代-3-乙烯基-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-4-甲酸叔丁酯(60mg,0.078mmol)在 CH_2Cl_2 (2ml)中的溶液中添加TFA(0.48mL,0.781mmol)。将反应混合物在 23°C 下搅拌6小时。然后将反应混合物用 CH_2Cl_2 (5ml)稀释且用饱和 NaHCO_3 溶液中和。将有机层分离,且将水层用 CH_2Cl_2 (20ml $\times$ 3)洗涤。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,且浓缩,得到苯甲酸(2S,3R,4S,6R)-2-(((3R,6R,8R,9R,10R)-3-((环丙氨基)甲基)-8-甲氧基-6,8,10,12-四甲基-11,13-二氧代-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-9-基)氧基)-4-(二甲氨基)-6-甲基四氢-2H-吡喃-3-酯(67mg,粗物质)。

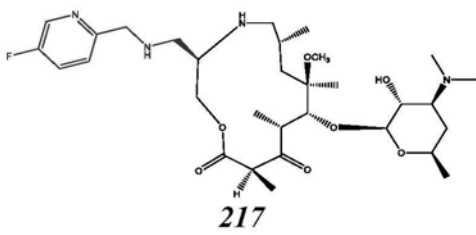
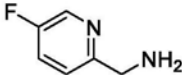
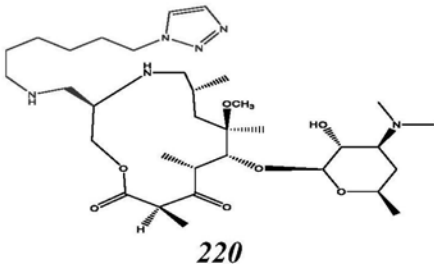


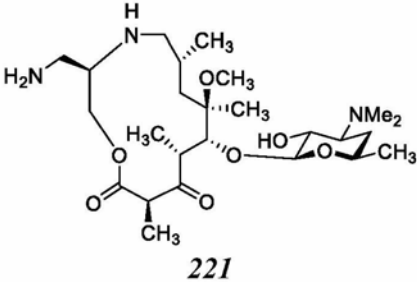
[1248] 在55℃下加热搅拌着的苯甲酸((2S,3R,4S,6R)-2-(((3R,6R,8R,9R,10R)-3-((环丙氨基)甲基)-8-甲氧基-6,8,10,12-四甲基-11,13-二氧代-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-9-基)氧基)-4-(二甲氨基)-6-甲基四氢-2H-吡喃-3-酯(40mg,0.0173mmol)在MeOH(1mL)中的溶液7小时。浓缩反应物,且粗产物通过HPLC纯化,得到呈白色固体的(3R,6R,8R,9R,10R)-3-((环丙氨基)甲基)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(二甲氨基)-3-羟基-6-甲基四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-8-甲氧基-6,8,10-三甲基-1-氧杂-4-氮杂环十三烷-11,13-二酮(化合物218)(10mg,23%,经3个步骤)。¹H NMR (600MHz, 甲醇-d₄) δ 8.53 (s, 1H), 5.34 (t, 1H), 4.51 (t, 1H), 4.41 (dd, 1H), 4.28-4.18 (m, 2H), 3.93-3.84 (m, 1H), 3.69 (dd, 1H), 3.45 (qd, 1H), 3.41-3.36 (m, 1H), 2.94 (s, 1H), 2.93-2.79 (m, 4H), 2.73 (s, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.24-2.16 (m, 1H), 2.03 (d, 1H), 1.95 (d, 1H), 1.72-1.63 (m, 1H), 1.60 (d, 1H), 1.50-1.41 (m, 2H), 1.35-1.20 (m, 13H), 1.07-0.96 (m, 3H)。

[1249] 使用与上面在方案16中对于化合物218的制备所述的那些合成程序类似的合成程序使用指示的胺制备以下化合物。

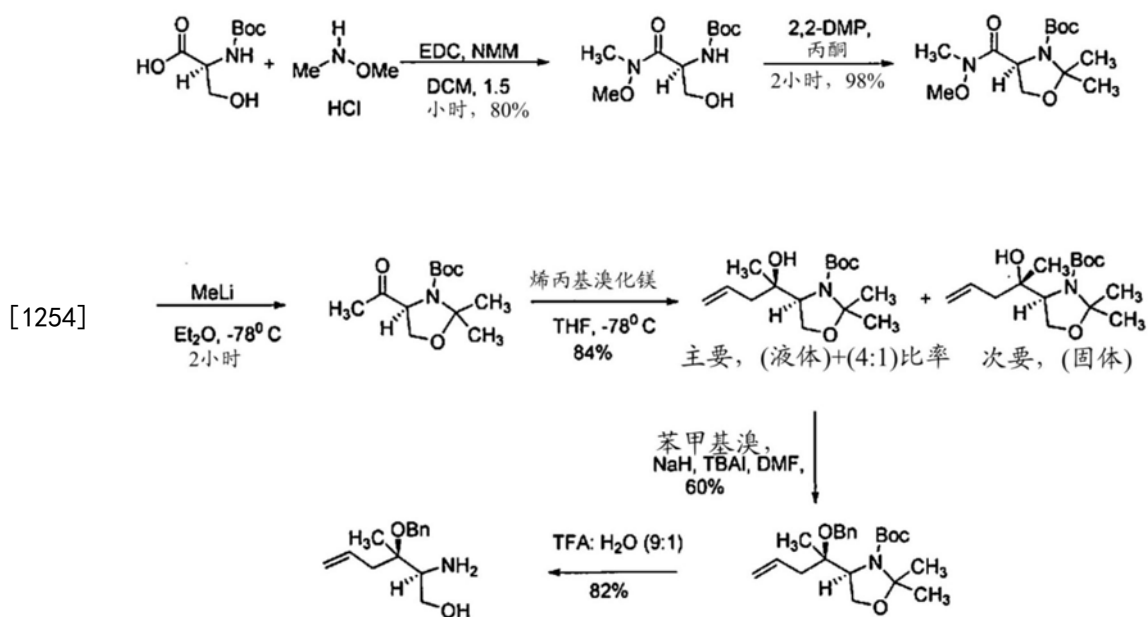
化合物	胺	表征
[1250]  216		¹ H NMR (600 MHz, 乙腈-d ₃) δ 8.27 (s, 1H), 4.70 (t, 2H), 4.48 - 4.41 (m, 1H), 4.41 - 4.36 (m, 1H), 4.36 - 4.28 (m, 2H), 4.17 (d, 1H), 3.96 - 3.83 (m, 3H), 3.66 - 3.51 (m, 3H), 3.44 - 3.35 (m, 2H), 3.33 - 3.24 (m, 2H), 3.13 - 3.08 (m, 1H), 2.88 (s, 2H),

[1251]

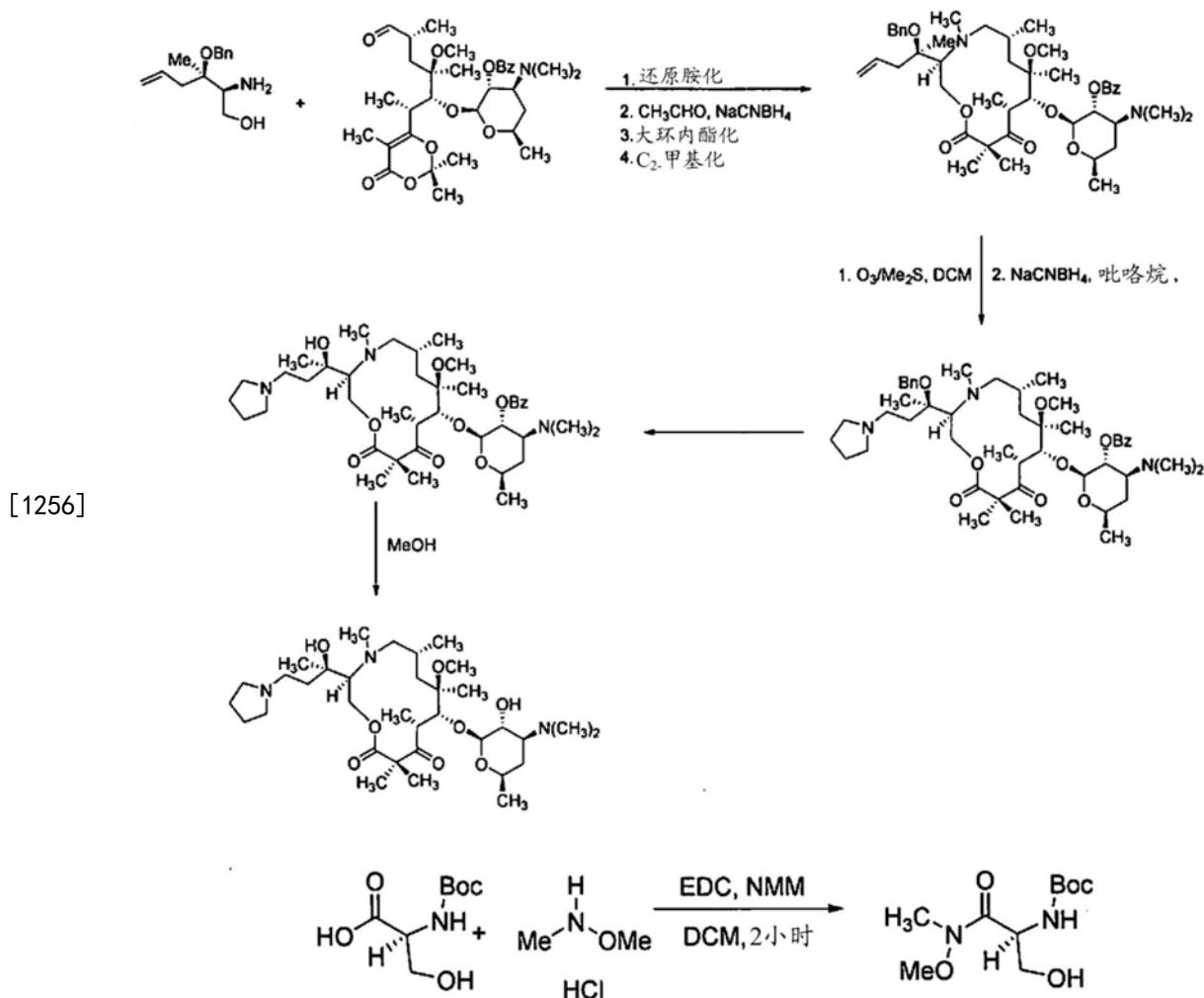
化合物	胺	表征
		2.78 (t, 1H), 2.54 (s, 1H), 2.48 (t, 6H), 1.70 - 1.61 (m, 2H), 1.35 - 1.20 (m, 16 H), 1.02 (dd, 3H)。
 217		¹ H NMR (600 MHz, 乙腈-d ₃) δ 8.43 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.54 (td, 2H), 7.44 - 7.39 (m, 2H), 4.47 - 4.41 (m, 2H), 4.37 (dt, 2H), 4.29 (dd, 2H), 4.16 (d, 2H), 4.00 - 3.88 (m, 4H), 3.88 - 3.82 (m, 2 H), 3.63 - 3.60 (m, 1H), 3.45 - 3.32 (m, 3H), 3.27 - 3.24 (m, 2H), 2.89 (s, 3 H), 2.85 (s, 4H), 2.46 (dd, 9H), 1.63 (s, 2H), 1.44 (d, 1H), 1.33 (d, 4H), 1.30 (s, 2H), 1.28 (d, 5H), 1.27 - 1.20 (m, 8H), 1.03 (t, 3H)。
 220		¹ H NMR (600 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.43 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 5.34 (t, 1H), 4.56 (d, 1H), 4.43 (t, 1H), 4.17 (d, 1H), 4.11 - 4.02 (m, 3H), 3.72 (d, 1 H), 3.70 (s, 1H), 3.53 (t, 1H), 3.49 - 3.41 (m, 2H), 3.34 (s, 1H), 3.04 (d, 2H), 2.95 - 2.86 (m, 4H), 2.86 (s, 2H), 2.79 (s, 5H), 2.76 (s, 1H), 2.25 (d, 1H), 2.24 - 2.16 (m, 2H), 2.01 (d, 2H), 1.82 (p, 3 H), 1.65 (d, 2H), 1.59 (d, 2H), 1.52 (t, 3

化合物	胺	表征
		H), 1.44 (d, 1H), 1.40 (s, 2H), 1.34 - 1.27 (m, 15H), 1.26 (s, 3H), 1.00 - 0.94 (m, 3H)。
[1252]  221	NH ₃	¹ H NMR (600 MHz, 甲醇-d ₄) δ 4.44 (d, 1H), 4.11 (dd, 1H), 3.81 (dd, 1H), 3.77 - 3.68 (m, 2H), 3.36 - 3.30 (m, 20H), 3.23 - 3.16 (m, 1H), 3.11 (d, 1H), 3.00 (dd, 1H), 2.87 (d, 1H), 2.74 (d, 2H), 2.02 - 1.96 (m, 1H), 1.83 - 1.76 (m, 1H), 1.47 (q, 1H), 1.35 - 1.28 (m, 4H), 1.25 (td, 3H)。

[1253] 中间体方案17。

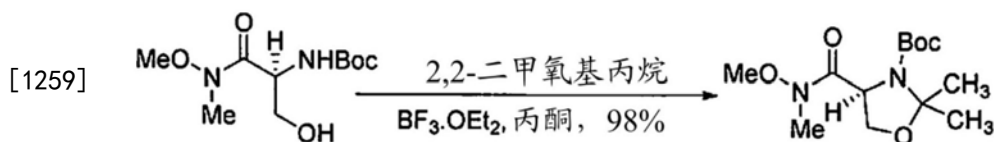


[1255] 方案17。



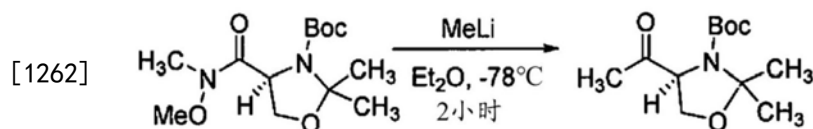
[1257] (S) - (3-羟基-1-(甲氧基(甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯:

[1258] 在 -15°C 下,向D-Boc-丝氨酸(5.0g, 24.37mmol, 1当量)在 CH_2Cl_2 (60mL)中的溶液中添加N,0-二甲基羟胺盐酸盐(2.5g, 25.6mmol, 1.05当量)和N-甲基吗啉(2.5g, 25.6mmol, 1.05当量),然后在30分钟内分批添加EDCI $\cdot$ HCl (4.9g, 25.6mmol, 1.05当量)。在相同温度下搅拌90分钟后,通过冰冷的1M HCl (30mL)淬灭反应。将有机层分离,且通过 CH_2Cl_2 (100mL)萃取水层。将合并的有机层用饱和 NaHCO_3 水溶液(150mL)洗涤。将 NaHCO_3 层用 CH_2Cl_2 (100mL)反萃取。将合并的 CH_2Cl_2 层经 MgSO_4 干燥。过滤并浓缩,得到呈白色固体的产物17 (4.84g, 80%),其不经进一步纯化而用于下一步骤。



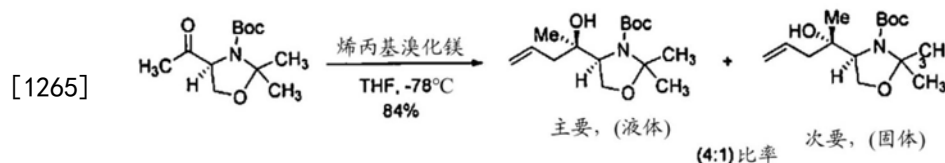
[1260] (S) - 4-(甲氧基(甲基)氨基甲酰基)-2,2-二甲基噁唑烷-3-甲酸叔丁酯:

[1261] 将 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0.255mL, 5摩尔%)添加到氨基醇(5.0g, 20.14mmol, 1当量)在二甲氧基丙烷(45mL)和丙酮(100mL)中的溶液中。将所得黄色溶液在 23°C 下搅拌2.5小时。减压部分地除去溶剂,且将残余物用乙酸乙酯(200mL)稀释。用饱和碳酸氢钠溶液/水(1:1) (100mL)和盐水100mL洗涤,经 MgSO_4 干燥且减压蒸发溶剂,得到粗产物,对其进行快速色谱法(己烷/乙酸乙酯),得到呈无色油状物的酯(5.57g, 98%)。



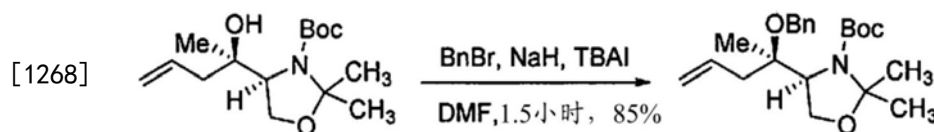
[1263] (S)-4-乙酰基-2,2-二甲基噁唑烷-3-甲酸叔丁酯:

[1264] 在-78℃下,经由套管向在THF中的化合物酰胺(5.0g,17.34mmol,1当量)中添加MeLi(17.34mL,在乙醚中1.0M,17.34mmol,1当量)的Et₂O溶液。在相同温度下搅拌90分钟后,通过饱和NH₄Cl水溶液(250mL)淬灭反应。将混合物用Et₂O(3×200mL)萃取。将合并的醚层经MgSO₄干燥。用20%EtOAc-己烷进行快速硅胶柱色谱法纯化,得到3.04g呈无色油状物的产物(72%产率)。



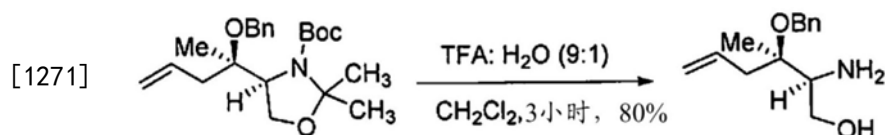
[1266] (S)-4-((R)-2-羟基戊-4-烯-2-基)-2,2-二甲基噁唑烷-3-甲酸叔丁酯:

[1267] 在氩气下,在圆底烧瓶中将酮(2.8g,11.51mmol,1.0当量)溶解在THF(30mL)中。将溶液冷却至-78℃,且添加烯丙基溴化镁(11.51mL,在乙醚中1.0M,1当量)。将溶液在-78℃、氩气下搅拌且搅拌4小时。反应完成后,在-78℃下用10mL饱和NH₄Cl淬灭反应。将溶液升温至室温且添加20mL水以溶解白色固体。将水层用乙醚(2×200mL)萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤且浓缩。使用硅胶色谱法纯化两种非对映异构体。通过X射线晶体学证实固体化合物。



[1269] (S)-4-((R)-2-(苯甲氧基)戊-4-烯-2-基)-2,2-二甲基噁唑烷-3-甲酸叔丁酯:

[1270] 将醇(1.7g,5.96mmol,1当量)溶解在无水DMF(20mL)中,且将溶液冷却至0℃且在N₂下搅拌。添加四丁基碘化铵(3.06g,8.94mmol,1.5当量)和苯甲基溴(1.065mL,8.9mmol,1.5当量),然后分两批添加NaH(60%,0.429g,17.87mmol,3当量)。将反应混合物在0℃下搅拌45分钟,然后在室温下搅拌45分钟。如使用TLC监测反应完全转化后,将反应混合物用氯化铵水溶液淬灭,且将反应混合物用乙醚(4×40mL)萃取。将合并的有机萃取物在Na₂SO₄下干燥且真空浓缩以留下淡黄色油状物。通过快速色谱法纯化,得到呈固体的醇(1.34g,60%)。



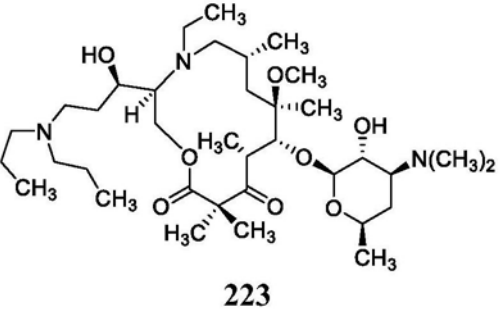
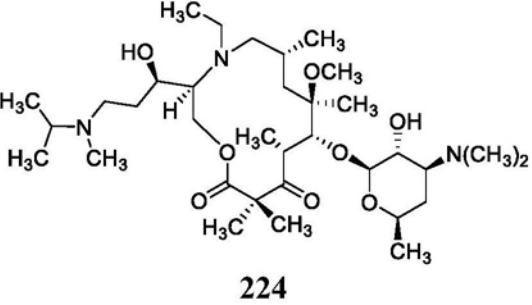
[1272] (2S,3R)-2-氨基-3-(苯甲氧基)-3-甲基己-5-烯-1-醇:

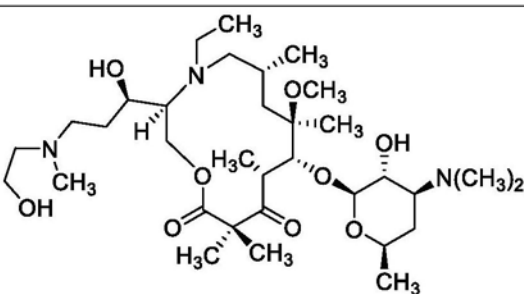
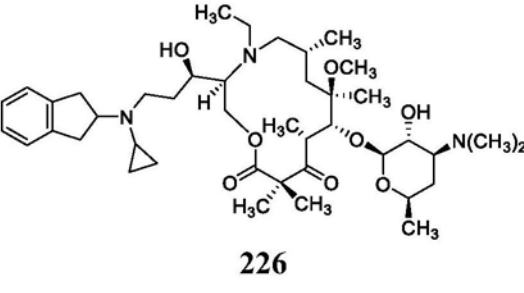
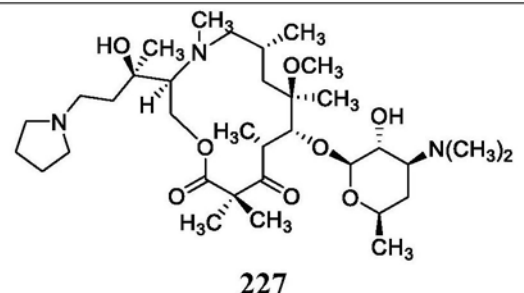
[1273] 将苯甲基醚(1.5g,3.99mmol,1当量)溶解在二氯甲烷(20mL)中。添加TFA(13.3mL,200mmol,50当量)和水(9:1,1.3mL)的混合物。将反应混合物在室温下搅拌3小时,直到TLC分析显示起始材料消耗。然后在旋转蒸发器中除去所有挥发物,且将残余物溶解在3M NaOH溶液中,且将pH调节至pH=13。将混合物用CHCl₃:ⁱPrOH(9:1,10×50mL)萃取。将合并的有机

萃取物经 MgSO_4 干燥,过滤且真空浓缩,产生(0.490g,82%)淡黄色油状物。通过柱色谱法在 MeOH 和 CH_2Cl_2 溶剂体系中纯化。(TLC 10% $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$)。

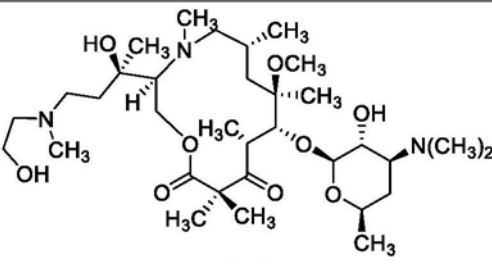
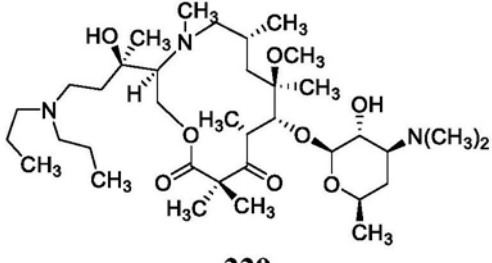
[1274] 使用与上面在方案17中所述的那些合成程序类似的合成程序使用上面提供的相应氨基醇制备以下化合物。

[1275]

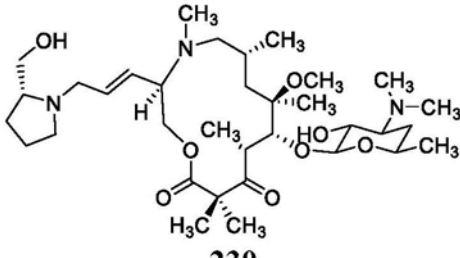
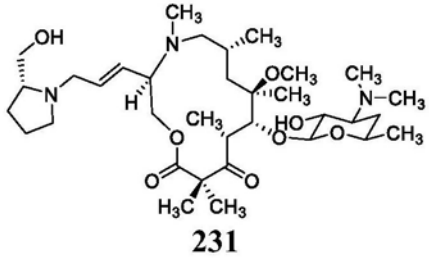
化合物	表征
 223	^1H NMR (600 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.53 (s, 3H), 4.45 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.24 (s, 1H), 4.08 (s, 1H), 3.70 (dq, $J = 12.3, 6.1, 1.7$ Hz, 3H), 3.64 (s, 1H), 3.43 (dd, $J = 10.5, 7.1$ Hz, 3H), 3.36 - 3.31 (m, 2H), 3.21 (d, $J = 13.3$ Hz, 2H), 3.13 (s, 1H), 3.01 - 2.96 (m, 4H), 2.90 - 2.86 (m, 4H), 2.77 (s, 9H), 2.08 (s, 1H), 2.00 (ddd, $J = 12.4, 4.3, 2.1$ Hz, 3H), 1.94 (s, 1H), 1.87 (s, 1H), 1.70 (p, $J = 7.4, 6.7$ Hz, 7H), 1.54 (s, 4H), 1.49 (td, $J = 12.5, 10.6$ Hz, 3H), 1.35 (s, 5H), 1.31 (d, $J = 6.3$ Hz, 14H), 1.21 - 1.16 (m, 3H), 1.00 (t, $J = 7.3$ Hz, 10H), 0.93 (s, 3H)。
 224	^1H NMR (600 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.45 (s, 4H), 4.46 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 4.37 (s, 1H), 4.21 - 4.14 (m, 2H), 3.73 (ddd, $J = 12.1, 6.5, 3.5$ Hz, 2H), 3.63 (p, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.55 (s, 1H), 3.49 - 3.37 (m, 6H), 3.27 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.23 (s, 1H), 3.16 (s, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.82 (s, 9H), 2.76 (s, 4H), 2.08 - 1.98 (m, 5H), 1.76 (s, 1H), 1.53 (d, $J = 4.5$ Hz, 7H), 1.37 (s, 5H), 1.34 (dd, $J = 11.5, 5.8$ Hz, 18H), 1.32 (s, 9H), 1.02 (s, 3H)。

	3H)。
 225	¹ H NMR (600 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 8.54 (s, 3H), 4.43 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 4.18 (d, <i>J</i> = 19.2 Hz, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.67 (dd, <i>J</i> = 14.7, 10.4, 7.6, 3.7 Hz, 4H), 3.38 (dd, <i>J</i> = 10.3, 7.2 Hz, 3H), 3.16 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 2.68 - 2.64 (m, 6H), 2.56 (s, 1H), 1.94 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 2H), 1.84 (s, 1H), 1.54 (s, 4H), 1.43 (q, <i>J</i> = 12.0 Hz, 3H), 1.35 (s, 4H), 1.29 (q, <i>J</i> = 3.9, 2.7 Hz, 16H)。
 226	¹ H NMR (600 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 8.47 (s, 1H), 7.19 (dt, <i>J</i> = 5.8, 3.1 Hz, 2H), 7.11 (dd, <i>J</i> = 5.6, 3.1 Hz, 2H), 4.46 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 4.20 (s, 1H), 3.84 (p, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 3.73 (qd, <i>J</i> = 6.8, 3.6 Hz, 1H), 3.54 (s, 1H), 3.45 (dd, <i>J</i> = 10.5, 7.0 Hz, 1H), 3.39 (td, <i>J</i> = 11.5, 10.8, 3.9 Hz, 2H), 3.16 - 3.01 (m, 7H), 2.99 (s, 2H), 2.81 (s, 5H), 2.06 - 2.00 (m, 3H), 1.82 (s, 1H), 1.53 (d, <i>J</i> = 12.1 Hz, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.38 - 1.30 (m, 13H), 1.07 - 1.04 (m, 2H), 0.71 - 0.66 (m, 1H), 0.64 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 0.54 (s, 1H)。
 227	¹ H NMR (600 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 8.48 (s, 1H), 4.51 (dd, <i>J</i> = 7.1, 1.9 Hz, 2H), 4.42 (d, <i>J</i> = 12.3 Hz, 2H), 4.09 (s, 1H), 3.75 - 3.69 (m, 2H), 3.59 (p, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 3.46 (dd, <i>J</i> = 10.6, 7.1 Hz, 2H), 3.42 - 3.32 (m, 7H), 3.04 (s, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.81 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 7H), 2.50 (s, 1H), 2.08 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 5H), 2.02 (ddd, <i>J</i> = 12.3, 4.3, 2.1 Hz, 3H), 1.94 (s, 1H), 1.87 - 1.83 (m, 2H), 1.57 (s, 3H), 1.55 - 1.48 (m, 2H), 1.35 (s, 4H), 1.32 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 5H), 1.30 - 1.26 (m, 8H), 1.25 (s, 2H), 0.88 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H)。

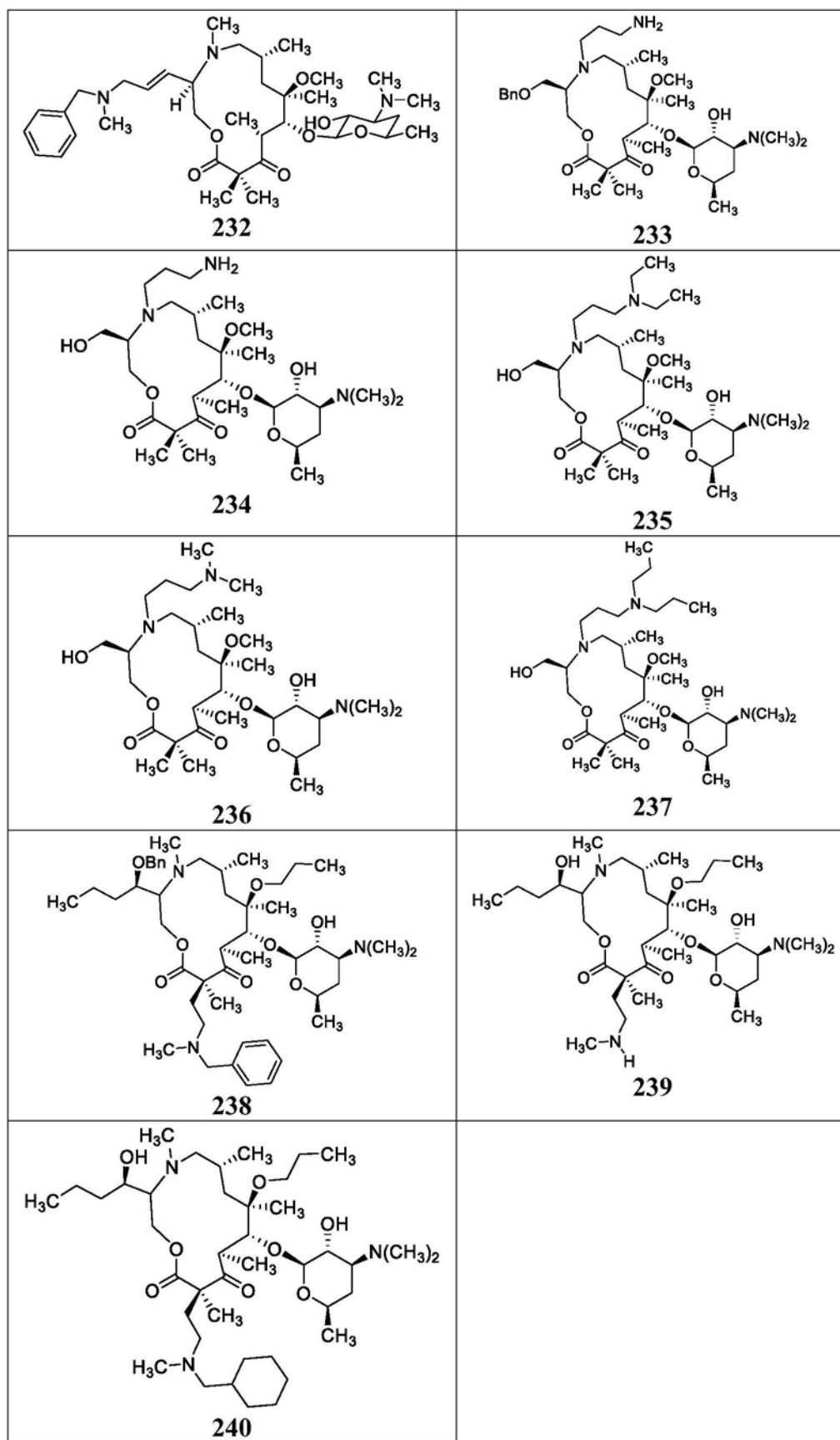
[1276]

	 228	¹ H NMR (600 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 8.48 (s, 3H), 4.50 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1 H), 4.41 (q, <i>J</i> = 7.6, 6.5 Hz, 2H), 4.08 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 3.83 (t, <i>J</i> = 5.3 Hz, 2H), 3.75 - 3.68 (m, 1H), 3.59 (p, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1 H), 3.45 (dd, <i>J</i> = 10.5, 7.2 Hz, 1 H), 3.35 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 1H), 3.31 (s, 21H), 3.16 (s, 1H), 2.92 (s, 2H), 2.80 (d, <i>J</i> = 12.8 Hz, 7H), 2.51 (s, 1H), 2.03 - 1.96 (m, 2H), 1.87 (d, <i>J</i> = 14.7 Hz, 2H), 1.78 (td, <i>J</i> = 13.8, 11.4, 5.4 Hz, 1H), 1.56 (s, 2H), 1.55 - 1.46 (m, 2H), 1.35 (s, 3H), 1.34 - 1.25 (m, 12 H), 0.92 - 0.84 (m, 3H)。
[1277]	 229	¹ H NMR (600 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 8.39 (s, 3H), 4.51 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1 H), 4.42 (q, <i>J</i> = 8.3, 7.9 Hz, 2H), 4.11 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 3.72 (dq, <i>J</i> = 12.2, 6.2, 2.3 Hz, 2H), 3.59 (p, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 3.47 (d, <i>J</i> = 10.5, 7.0 Hz, 1H), 3.44 - 3.31 (m, 3H), 3.26 - 3.19 (m, 2 H), 3.14 - 3.02 (m, 5H), 2.93 (s, 3H), 2.82 (s, 6H), 2.56 (s, 1H), 2.02 (ddd, <i>J</i> = 12.3, 4.1, 2.0 Hz, 2 H), 1.99 (s, 1H), 1.88 - 1.78 (m, 3H), 1.75 (dt, <i>J</i> = 13.4, 10.0, 4.9 Hz, 4H), 1.57 (s, 2H), 1.53 (td, <i>J</i> = 12.3, 10.5 Hz, 2H), 1.36 (s, 3 H), 1.30 (dd, <i>J</i> = 20.9, 6.6 Hz, 12 H), 1.02 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 6H), 0.92 - 0.86 (m, 3H)。

[1278] 使用与本公开中所用的那些合成程序类似的合成程序制备以下化合物。

	化合物	
[1279]	 230	 231

[1280]



[1281] 生物学测试

[1282] 使用美国专利公开号2017/0305953中公开的类似测试程序测定本文所述的大环

内酯对以下菌株的最小抑制浓度 (MIC)

[1283]	金黄色葡萄球菌	MP-12
	大肠杆菌	MP-4
	肺炎克雷伯氏菌	MP-546
	肺炎克雷伯氏菌	MP-648
	铜绿假单胞菌	MP-3
	鲍氏不动杆菌	MP-15

[1284] 几种示例性大环内酯证明抗这些革兰氏阴性菌株 (包括多重耐药菌株) 的有效活性, 如下表B中所描绘。使用了肉汤稀释MIC测定的CLSI标准程序。小于或等于4mg/L的值的MIC数据表示为“+++”, 大于4mg/L且小于或等于32mg/L的值表示为“++”, 且大于32mg/L的值表示为“+”。“--”指示化合物没有针对特定菌株进行测试。

[1285] 表B

[1286] 化合物的MIC数据

[1287]

化合物编号	金黄色葡萄球菌 MP-12	大肠杆菌 MP-4	肺炎克雷伯氏菌 MP-546	肺炎克雷伯氏菌 MP-648	铜绿假单胞菌 MP-3	鲍氏不动杆菌 MP-15
1	+	+++	++	+	+	+
2	+	++	+	+	+	+
3	++	+++	+++	+++	+	+
4	+	+++	++	++	+	+
5	+	++	+	--	+	+
6	+	+++	+++	--	+	+
7	++	+++	++	+++	+	+
8	+++	+++	++	++	+	+
9	+	++	++	--	+	+
10	+++	+++	+++	+++	+	+
11	++	+++	+++	--	+	+
12	++	+++	+++	+++	+	+
13	+	++	++	--	+	+
14	+	++	++	--	+	+
15	+	++	+	--	+	+

[1288]

化合物编号	金黄色葡萄球菌 MP-12	大肠杆菌 MP-4	肺炎克雷伯氏菌 MP-546	肺炎克雷伯氏菌 MP-648	铜绿假单胞菌 MP-3	鲍氏不动杆菌 MP-15
16	++	+++	++	--	+	+
17	+	+	+	--	+	+
18	+++	+++	+++	+++	+	+
19	++	+++	+++	--	+	+
20	++	+++	+++	--	+	+
21	++	+++	+++	+++	+++	+
22	+	+++	++	+	+	+
23	++	++	++	++	+	+
24	++	++	++	+	+	+
25	+	+++	++	++	+	+
26	+	+++	++	++	+	+
27	+	++	++	+	+	+
28	+	+	+	+	+	+
29	++	++	+	+	+	+
35	++	+++	+++	--	+	+
36	++	+++	++	--	+	++
37	+	++	+	--	+	+
38	+	+++	+++	--	+	+
39	+	+++	++	---	+	+
40	++	+++	++	--	+	++
41	+	++	++	--	+	+
42	++	+++	+++	--	+	+
44	++	+	+	--	+	+
45	++	++	++	--	+	+
46	++	+++	+++	--	+	+
47	++	+++	++	--	+	+
48	+	+++	++	--	+	+
49	+	+++	++	--	+	+
50	++	+++	+++	+++	+	+
51	+	++	+	+	+	+
52	++	+++	+++	++	+	+
53	++	+++	+++	+++	+	+
54	++	+++	+++	--	+	+
55	++	+++	+++	+++	+	+
56	++	+++	+++	+++	+	+
57	++	+++	+++	+++	+	+
58	++	+++	+++	+++	+	+
59	+++	+++	+++	++	+	+
60	++	+++	+++	+++	+	+
61	++	+++	++	++	+	+
62	++	+++	+++	+++	+	++
63	++	+++	+++	++	+	+
64	+	+	+	+	+	+
65	++	+++	+++	++	+	+

[1289]

化合物编号	金黄色葡萄球菌 MP-12	大肠杆菌 MP-4	肺炎克雷伯氏菌 MP-546	肺炎克雷伯氏菌 MP-648	铜绿假单胞菌 MP-3	鲍氏不动杆菌 MP-15
66	+	++	++	--	+	+
67	+	++	++	--	+	+
68	+	++	++	--	+	+
69	++	++	++	--	+	+
70	+	+++	++	--	+	+
71	+	++	+	--	+	+
72	+	+++	++	--	+	+
73	++	+++	+++	++	+	+
74	+	+	+	+	+	+
75	+	++	+	+	+	+
76	+	+++	++	++	+	+
77	++	+++	+++	+++	+	+
78	+++	+++	+++	+++	+	+
79	+	++	+	+	+	+
80	++	+	+	--	+	+
81	++	+	+	--	+	+
83	++	+++	+++	--	+	+
84	++	+	+	--	+	+
85	+++	+++	+++	+++	+	+
87	+++	+++	+++	+++	+	+
88	++	+++	+++	+++	+	+
90	++	+++	+++	++	+	+
91	+	+	+	--	+	+
92	+	+++	++	++	+	+
93	++	+++	+++	+++	+	+
95	++	+++	+++	+++	+	++
96	++	+++	+++	++	+	+
97	+	+	+	--	+	+
98	++	+++	+++	+++	+	+
99	++	+++	+++	+++	+	+
102	++	+++	+++	+++	+	++
103	++	+++	+++	+++	+	+
104	+	++	+	--	+	+
105	++	+++	++	++	+	+
106	++	+	+	--	+	+
107	++	+++	+++	+++	+	+
108	++	+++	+++	+++	+	+
109	++	++	+	--	+	+
110	++	+++	++	++	+	+
111	++	+++	+++	+++	+	+
112	+++	+++	+++	+++	+	++
113	+++	+++	+++	+++	+	+
114	++	+	+	--	+	+
115	+	+	+	+	+	+

[1290]

化合物编号	金黄色葡萄球菌 MP-12	大肠杆菌 MP-4	肺炎克雷伯氏菌 MP-546	肺炎克雷伯氏菌 MP-648	铜绿假单胞菌 MP-3	鲍氏不动杆菌 MP-15
117	+++	+++	+++	+++	+	+
118	++	+++	+++	+++	+	++
120	+++	+++	+++	+++	+	++
121	++	+++	++	++	+	+
122	++	+++	+++	+++	+	+
123	+	+	+	+	+	+
124	++	+	+	--	+	+
125	++	+++	+++	++	+	+
126	+++	+++	+++	+++	+	++
127	++	+++	+++	+++	+	+
128	++	+++	+++	+++	+	+
129	++	+++	+++	+++	+	+
130	+	+	+	--	+	+
133	++	+	+	--	+	+
134	++	+++	+++	+++	+	+
135	++	+	+	--	+	+
136	+	+	+	--	+	+
138	+++	+++	+++	+++	+	+
139	++	+	+	--	+	+
140	++	+++	+++	+++	+	+
141	+++	+++	+++	++	+	+
142	++	+	+	--	+	+
144	+++	+++	+++	+++	+++	+
145	+++	+++	+++	+++	+++	+
146	++	+++	+++	+++	+	+
147	++	+++	++	++	+	+
148	++	+++	++	++	+	+
149	+++	+++	+++	+++	+	+
150	++	+++	+++	++	+	+
151	+	++	--	+	+	+
152	++	+++	--	++	+	+
153	++	+++	--	+++	+	+
154	+	+++	--	++	+	+
155	++	+++	--	++	+	+
156	++	+++	--	++	+	+
157	++	+++	--	++	+	+
158	++	+++	--	++	+	+
159	++	+++	--	++	+	+
160	++	+++	+++	++	+	+
161	+++	+++	+++	+++	++	+
168	++	+++	++	+++	+	+
169	++	+++	--	++	+	+
170	++	+++	--	+++	+	+
171	++	+++	++	++	+	+

[1291]

化合物编号	金黄色葡萄球菌 MP-12	大肠杆菌 MP-4	肺炎克雷伯氏菌 MP-546	肺炎克雷伯氏菌 MP-648	铜绿假单胞菌 MP-3	鲍氏不动杆菌 MP-15
172	++	++	++	++	+	+
173	+	+++	+++	++	+	+
174	++	+++	++	++	+	+
175	++	+++	++	+	+	+
176	+	+++	+++	++	+	+
177	+	++	--	+	+	+
178	+	+++	--	+++	+	+
180	+	+++	--	+	+	+
181	+	+++	--	+	+	+
182	++	+++	++	++	+	+
191	+++	+++	--	+++	+	++
192	+++	+++	--	++	+	++
193	+	++	--	+	+	+
194	++	+++	--	+++	+	++
195	++	+++	--	++	+	++
196	++	+++	--	+	+	+
197	++	+++	--	++	+	+
198	++	++	--	+	+	+
199	++	++	--	+	+	+
200	+	++	--	+	+	+
201	+	++	--	+	+	+
202	+	+	--	--	+	+
203	+	+	--	--	+	+
204	+	+	--	--	+	+
205	+	+	--	--	+	+
206	+	++	--	--	+	+
207	+	+	--	--	+	+
208	++	+	--	--	+	+
209	++	+	--	--	+	+
210	+	+	--	--	+	+
211	+	+	--	--	+	+
212	+	+	--	--	+	+
213	+	+	--	--	+	+
215	+	+	--	--	+	+
216	+	++	--	--	+	+
217	+	+	--	--	+	+
218	+	+	--	--	+	+
219	+	+	--	--	+	+
220	+	+	--	--	+	+
221	+	--	+	--	--	--
223	++	+++	--	++	+	+
224	++	+++	--	++	+	+
225	++	+++	--	++	+	+
226	++	+++	--	++	+	+

[1292]

化合物编号	金黄色葡萄球菌 MP-12	大肠杆菌 MP-4	肺炎克雷伯氏菌 MP-546	肺炎克雷伯氏菌 MP-648	铜绿假单胞菌 MP-3	鲍氏不动杆菌 MP-15
227	++	++	--	+	+	+
228	+	++	--	+++	+	+
229	++	++	--	+	+	+

[1293] 等同物和范围

[1294] 在权利要求中,除非指明相反情况或另外从上下文中显而易见,否则冠词如“一个(a)”、“一种(an)”以及“所述(the)”可意指一个/种或多于一个/种。除非指明相反情况或另外从上下文中显而易见,否则如果一个、多于一个或所有组成员存在于、被用于给定产品或方法中或以其他方式与给定产品或方法相关,则认为在组的一个或多个成员之间包括“或”的权利要求或描述是满足的。本发明包括其中所述组中只有一个成员存在于、被用于给定产品或方法中或以其他方式与给定产品或方法有关的实施方案。本发明包括其中多于一个或所有的组成员存在于、被用于或以其他方式关联于给定的产品或过程的实施方案。

[1295] 本发明包括其中多于一个或所有的组成员存在于、被用于或以其他方式关联于给定的产品或过程的实施方案。例如,任何从属于另一项权利要求的权利要求都可以被修改,以包括在从属于同一项基础权利要求的任何其他权利要求中发现的一个或多个限制。在要素作为例如以马库什组格式的列表呈现的情况下,还公开了要素的每个子组,并且可以从组中除去任一种或多种要素。应当理解,一般来说,在本发明或本发明的方面被称为包含特定要素和/或特征的情况下,本发明的某些实施方案或本发明的方面由这样的要素和/或特征组成,或基本上由这样的要素和/或特征组成。为简单起见,那些实施方案在本文中都没有具体陈述。还应注意,术语“包括”和“含有”旨在是开放的,并且允许包括额外的要素或步骤。在给出范围的情况下,包括端点。此外,除非另外指明或另外从上下文和本领域普通技术人员的理解中显而易见,否则表示为范围的值可在本发明的不同实施方案中采用所述范围内的任何具体值或子范围,除非上下文另外清楚地指明,否则直至范围下限单位的十分之一。

[1296] 本申请涉及各种授权专利、公开的专利申请、期刊文章和其他出版物,所有这些文献都通过引用并入本文。如果并入的参考文献中的任一个与本说明书之间存在冲突,则以本说明书为准。另外,在现有技术内的本发明的任何具体实施方案可从任何一个或多个权利要求中明确排除。因为认为此类实施方案为本领域普通技术人员所已知的,即使本文没有明确阐述排除,也可排除它们。无论是否与现有技术存在相关,本发明的任何具体实施方案都可出于任何原因从任何权利要求中排除。

[1297] 本领域技术人员将认识到或仅仅使用常规实验即能够确定本文所描述的具体实施方案的许多等同形式。本文所述的本发明的实施方案的范围并不旨在限于以上描述,而是如所附权利要求书所阐述。本领域普通技术人员将理解,在不偏离如以下权利要求书中定义的本发明的精神或范围的情况下,可对本说明书做出各种改变和修改。