

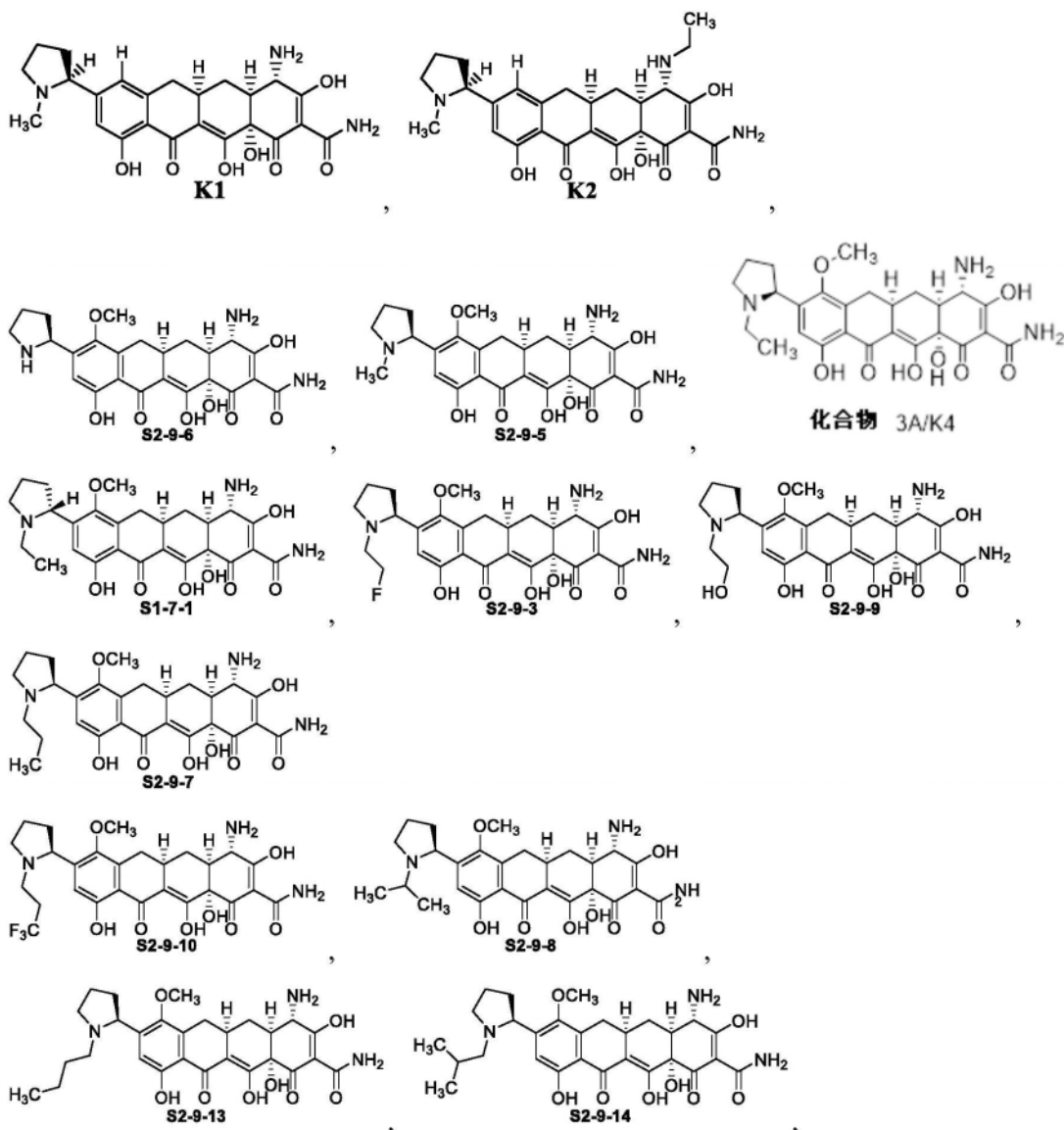


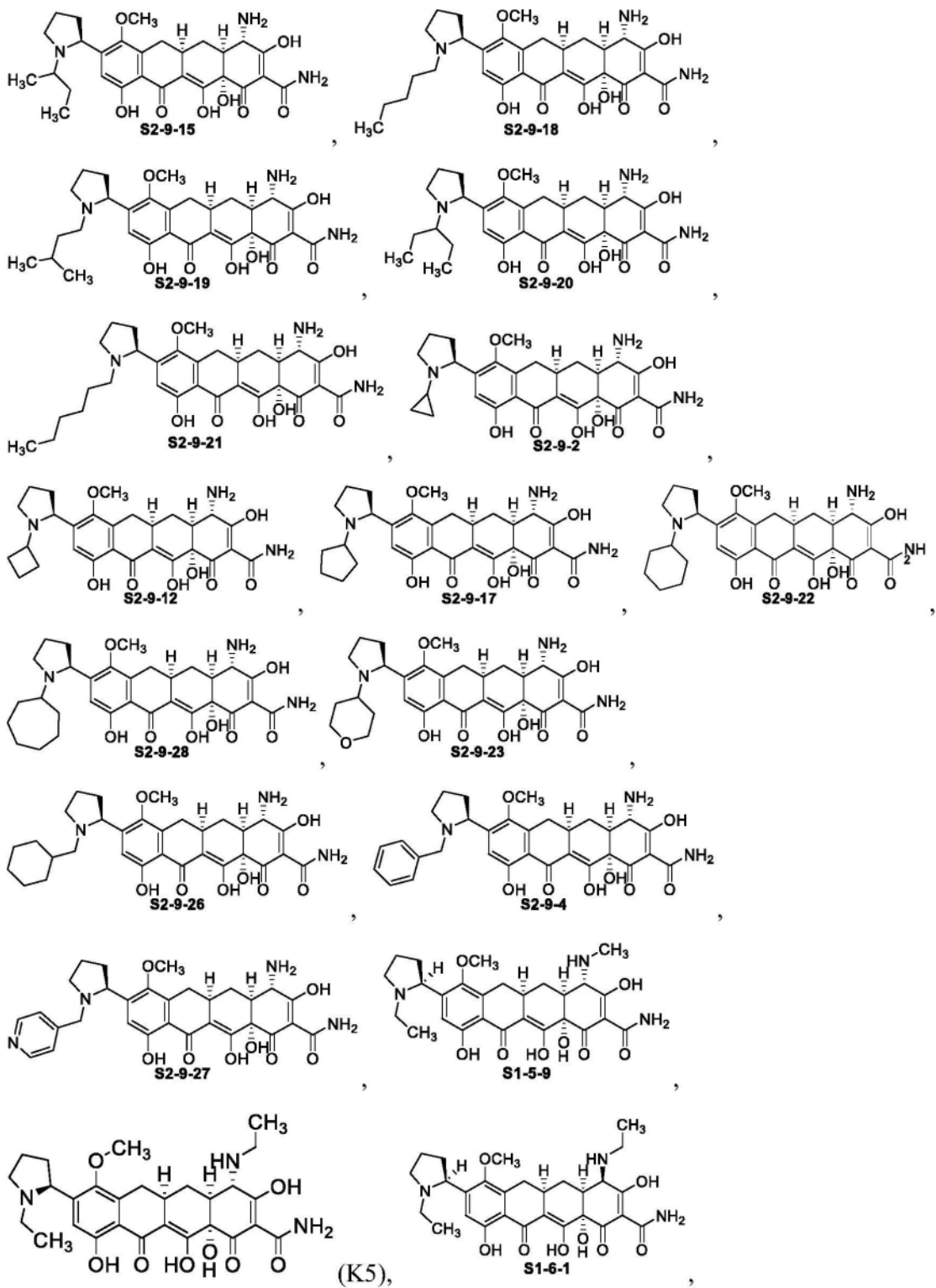
(21) 申请号 201780064847.8	(51) Int.Cl.
(22) 申请日 2017.08.30	A61K 31/65 (2006.01)
(65) 同一申请的已公布的文献号	A61P 35/00 (2006.01)
申请公布号 CN 110167560 A	A61P 31/04 (2006.01)
(43) 申请公布日 2019.08.23	C07D 207/00 (2006.01)
(30) 优先权数据	(56) 对比文件
62/381,383 2016.08.30 US	WO 2012021712 A1,2012.02.16
62/437,533 2016.12.21 US	CN 102821769 A,2012.12.12
(85) PCT国际申请进入国家阶段日	CN 103180295 A,2013.06.26
2019.04.19	CN 104768922 A,2015.07.08
(86) PCT国际申请的申请数据	CN 106008317 A,2016.10.12
PCT/US2017/049462 2017.08.30	CN 108276404 A,2018.07.13
(87) PCT国际申请的公布数据	CN 101010315 A,2007.08.01
W02018/045084 EN 2018.03.08	Zhang, Wu-Yan等.Process Development
(73) 专利权人 四相制药公司	and Scale-up of Fully Synthetic
地址 美国马萨诸塞州	Tetracycline TP-2758: A Potent
(72) 发明人 肖晓毅 J·P·杜马斯	Antibacterial Agent with Excellent Oral
D·K·亨特 孙翠香 赵鹏	Bioavailability.Organic Process Research
(74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所	& Development.2015,第20卷(第2期),第284-
11256	296页.
专利代理师 陈文平 侯宝光	审查员 李玉婷
	权利要求书7页 说明书221页 附图42页

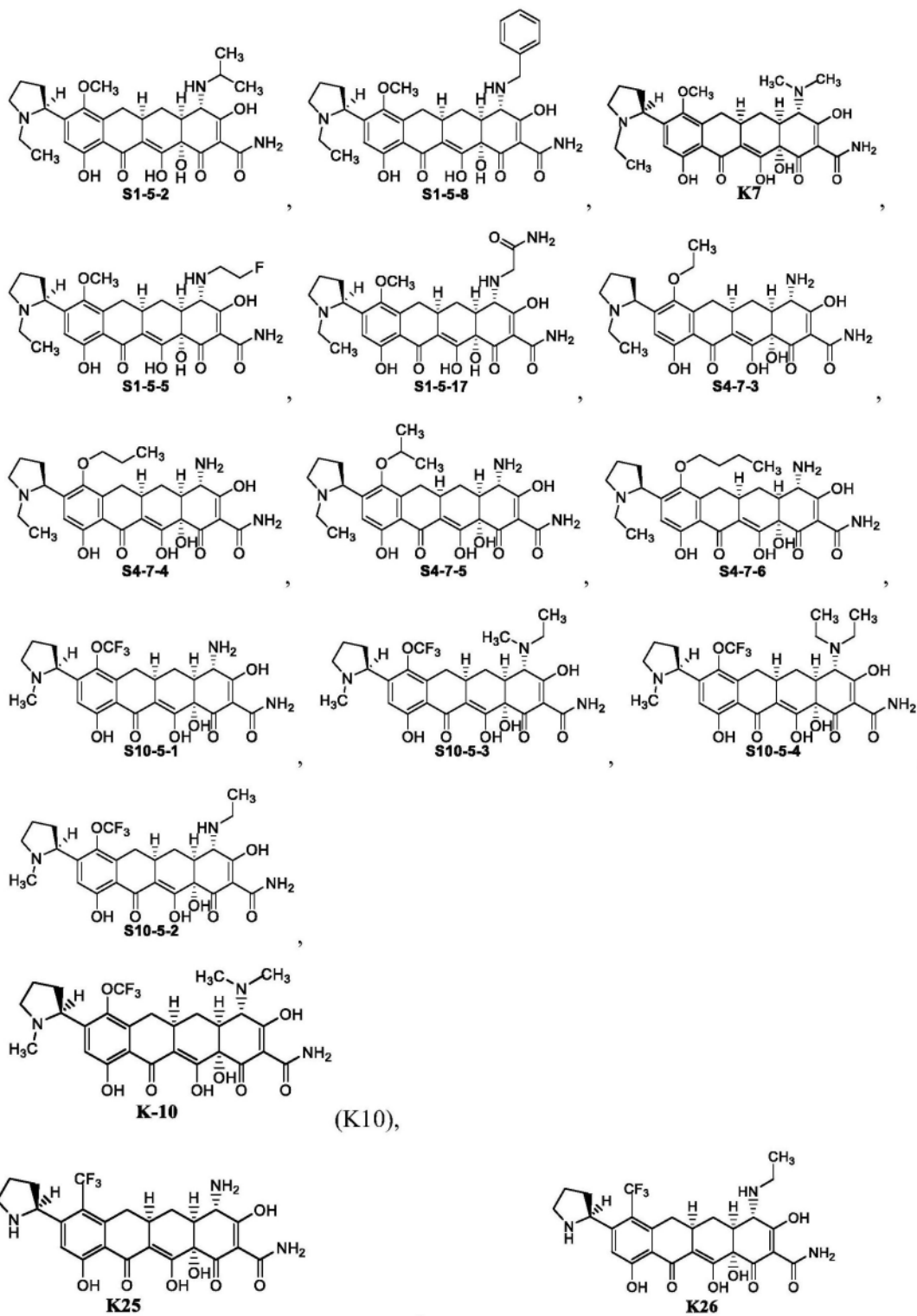
(54) 发明名称  
四环素化合物和治疗方法

(57) 摘要  
本发明涉及使用四环素、或其药学上可接受的盐治疗血液癌例如急性髓性白血病的方法。

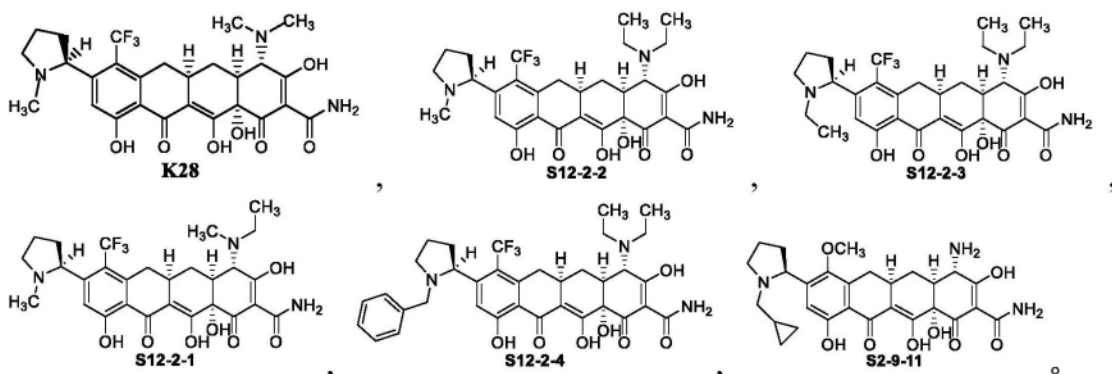
1. 由任意一个以下结构式表示的化合物或其药学上可接受的盐、或其药学上可接受的组合物在制备用于在受试者中治疗急性髓性白血病的药物中的用途，



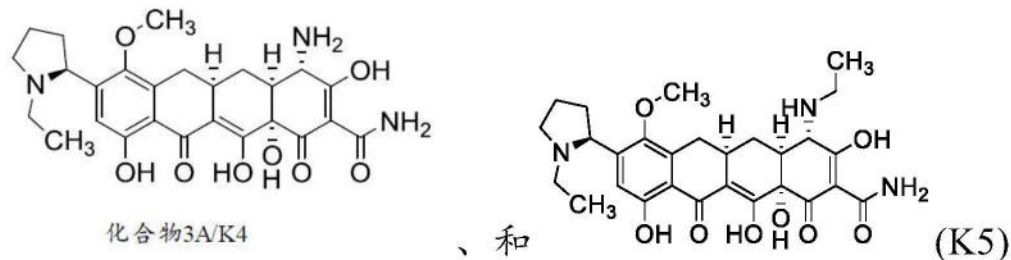






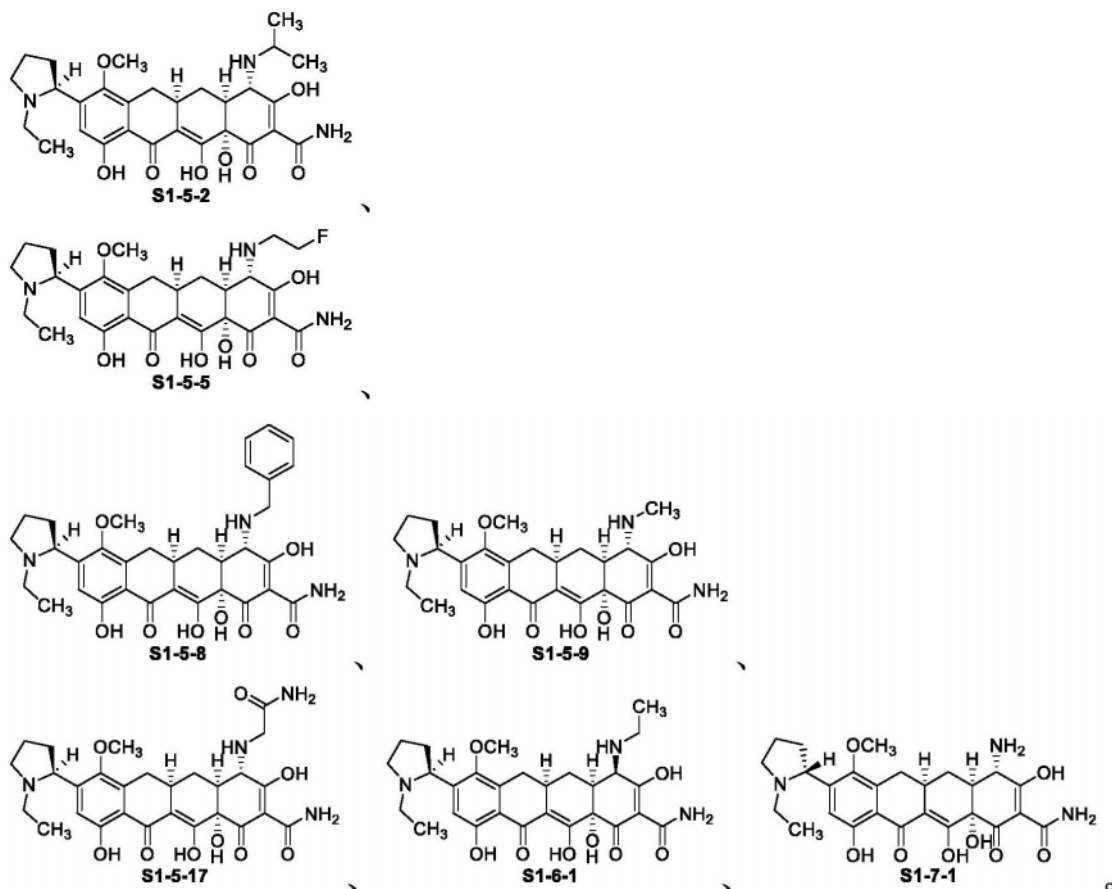


2. 如权利要求1所述的用途,其中所述化合物选自:

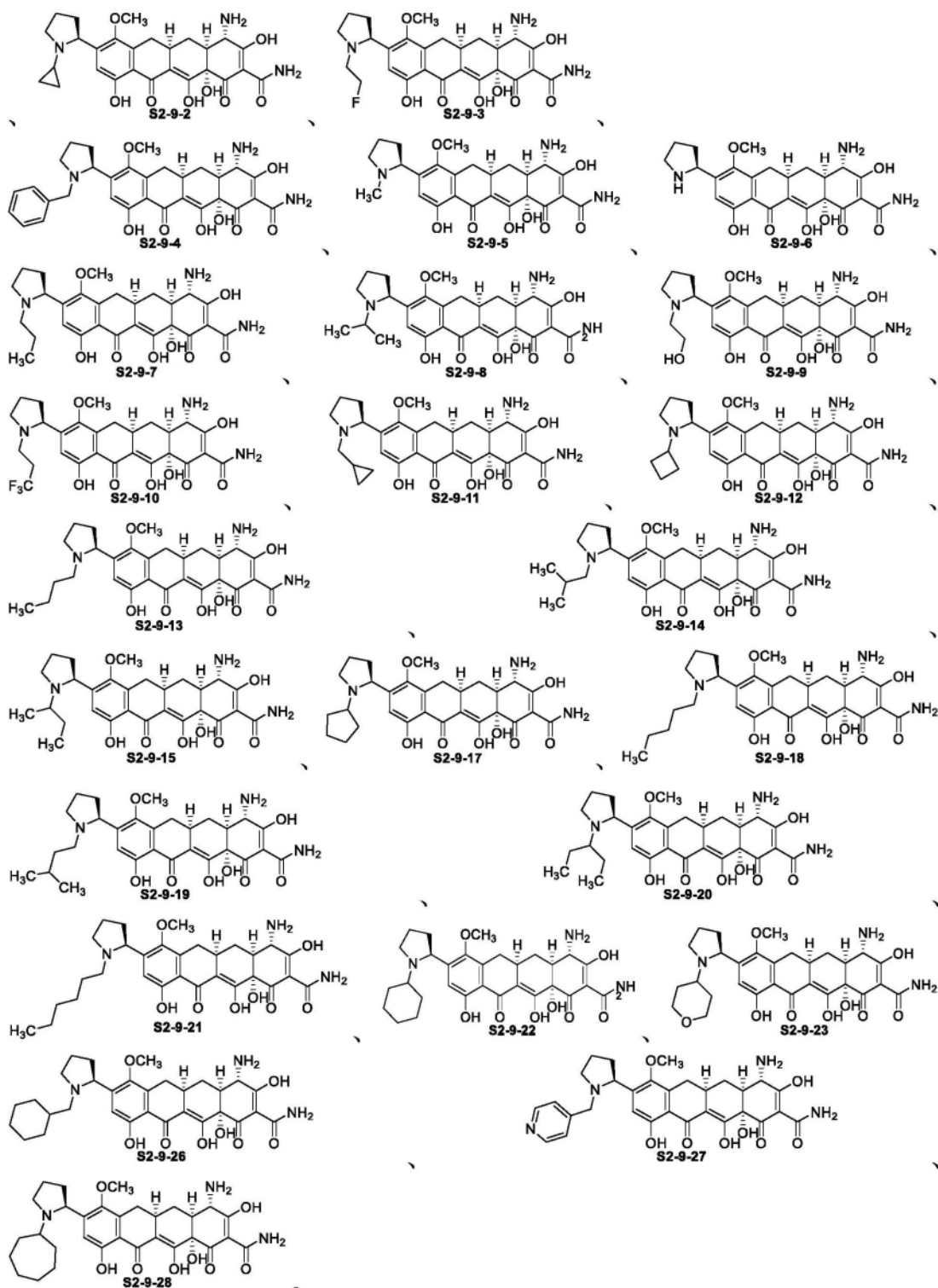


或其药学上可接受的盐。

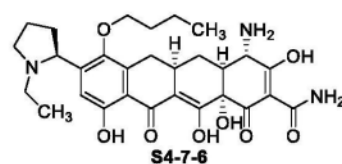
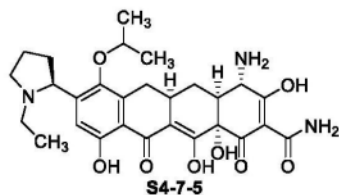
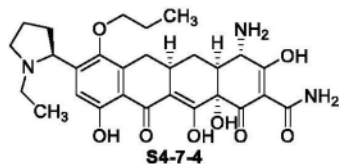
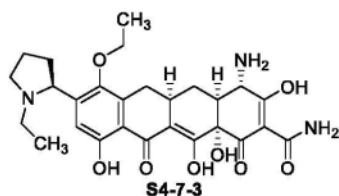
3. 如权利要求1所述的用途,其中所述化合物由以下结构式中任一个或其药学上可接受的盐表示:



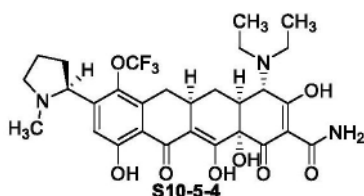
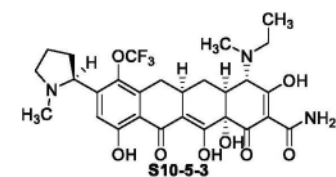
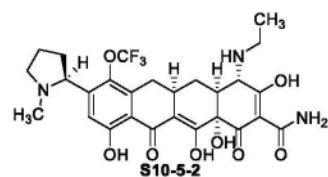
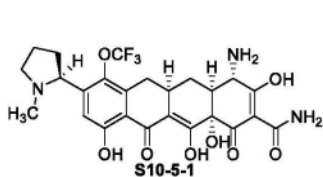
4. 如权利要求1所述的用途,其中所述化合物由以下结构式中任一个或其药学上可接受的盐表示:



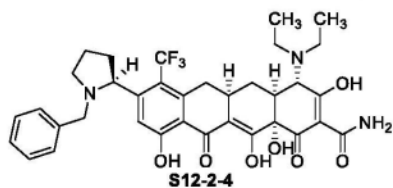
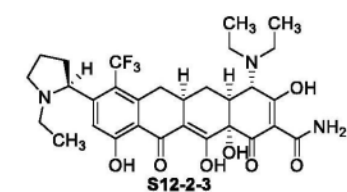
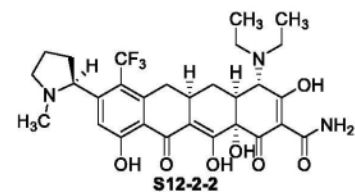
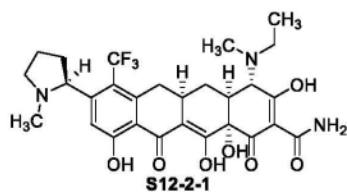
5. 如权利要求1所述的用途, 其中所述化合物由以下结构式中任一个或其药学上可接受的盐表示:



6. 如权利要求1所述的用途,其中所述化合物由以下结构式中任一个或其药学上可接受的盐表示:



7. 如权利要求1所述的用途,其中所述化合物由以下结构式中任一个或其药学上可接受的盐表示:



8. 如权利要求1至7中任一项所述的用途,其中所述化合物与一种或多种另外的治疗剂组合施用。

9. 如权利要求8所述的用途,其中所述另外的治疗剂是阿糖胞苷和蒽环类药物。

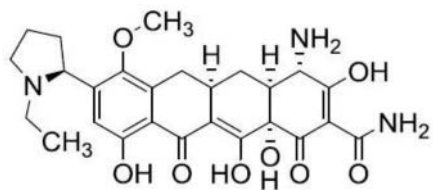
10. 如权利要求9所述的用途,其中该蒽环类药物选自柔红霉素或伊达比星。

11. 如权利要求8或权利要求10所述的用途,其中所述化合物进一步与克拉屈滨组合施用。

12. 如权利要求1至7中任一项所述的用途,其中所述受试者是人。

13. 如权利要求1所述的用途,其中所述化合物由以下结构式或其药学上可接受的盐表

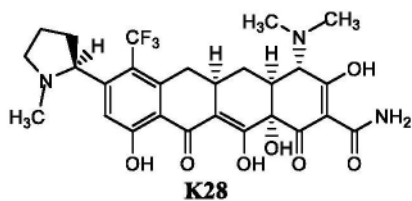
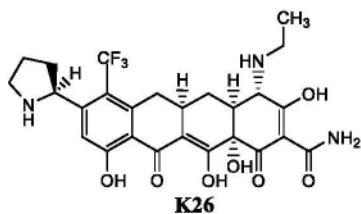
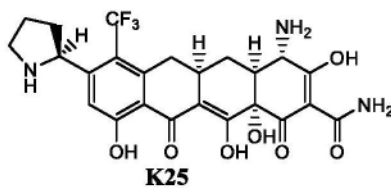
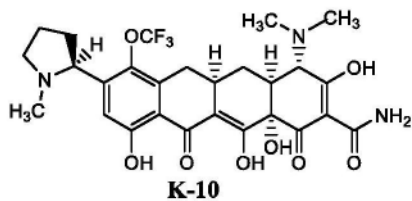
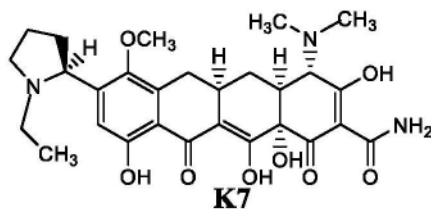
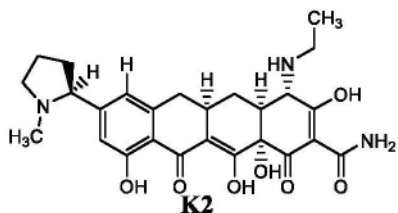
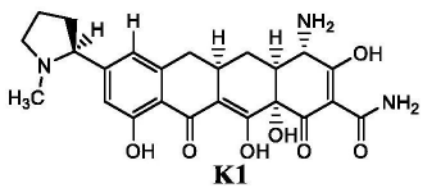
示，



化合物3A/K4

。

14. 如权利要求1所述的用途，其中所述化合物由以下结构式中任一个或其药学上可接受的盐表示：



。

## 四环素化合物和治疗方法

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求于2016年8月30日提交的美国临时申请号62/381,383,以及于2016年12月21日提交的美国临时申请号62/437,533的权益。上述申请的完整教导通过引用并入本文中。

### 背景技术

[0003] 血液恶性肿瘤是影响血液和淋巴系统的癌症。血液恶性肿瘤的一些类型包括：多发性骨髓瘤、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤和白血病。癌症可能起源于造血组织(如骨髓)或免疫系统的细胞。例如，白血病起源于造血组织。白血病的特征在于骨髓中的血细胞，通常是白细胞(白血球)的不受控制地生长。白细胞是人体免疫应答的基本成份。白血病细胞排挤并代替正常的血液和骨髓细胞。

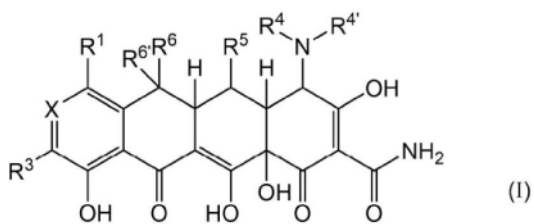
[0004] 存在四种主要类型的白血病：急性髓性白血病(AML)；慢性髓系白血病(CML)；急性淋巴细胞白血病(ALL)；和慢性淋巴细胞白血病(CLL)。四种主要类型的白血病类型之间的主要差异与它们的进展速度和癌症发生的位置有关。急性髓性白血病(AML)，也称为急性骨髓性白血病、急性髓细胞白血病、急性粒细胞白血病或急性非淋巴细胞性白血病，是一种生长迅速的形式的血液和骨髓癌症。AML是急性白血病中最常见的类型。它发生在骨髓开始产生胚细胞(尚未完全成熟的细胞)的时候。这些胚细胞通常发育成白细胞。然而，在AML中，这些细胞不发育，并无法抵御感染。在AML中，骨髓也会产生异常的红细胞和血小板。这些异常细胞的数量迅速增加，异常(白血病)细胞开始排挤人体所需的正常白细胞、红细胞和血小板。

[0005] AML的标准治疗包括缓解诱导治疗，包括给予化学治疗剂阿糖胞苷和柔红霉素(7+3)。几十年来，这种治疗一直是护理的标准。很少有其他治疗恶性疾病的方法在如此长的时间内保持如此不变。此外，副发病变和对治疗相关毒性的高易感性仍然限制治疗的成功。尽管血液学癌症的治疗策略取得了进展，但仍需要确定新颖的、有效的和耐受良好的四环素，特别是用于白血病(如AML)的治疗，作为单一药物使用或与其他抗肿瘤药物组合使用，以使治疗益处最大化并使治疗相关的毒性最小化。

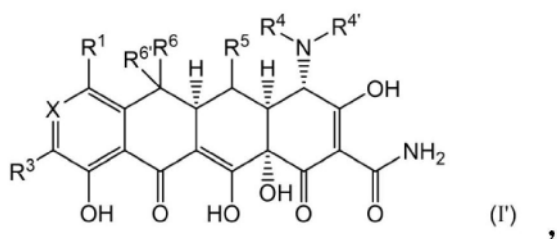
[0006] 发明概述

[0007] 本发明的第一实施例涉及治疗有需要的受试者的血液癌的方法，该方法包括给予受试者治疗有效量的由以下表示的化合物：

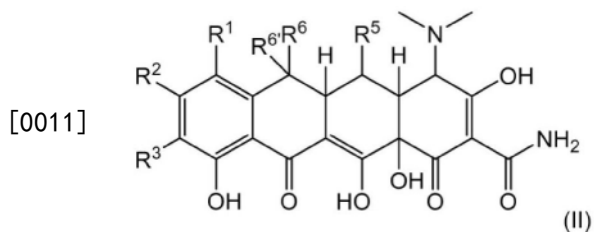
[0008] 结构式(I)或(I')：



[0009]

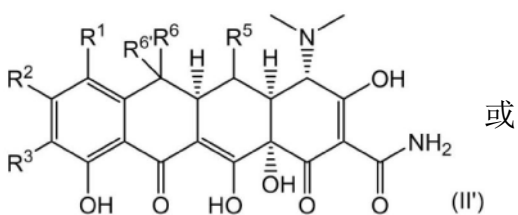


[0010] 结构式(II)或(II') :

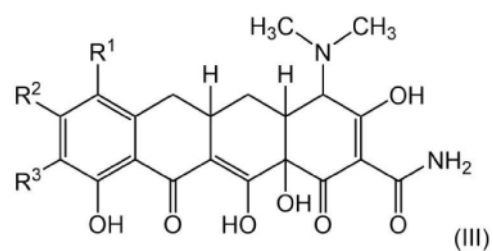


[0011]

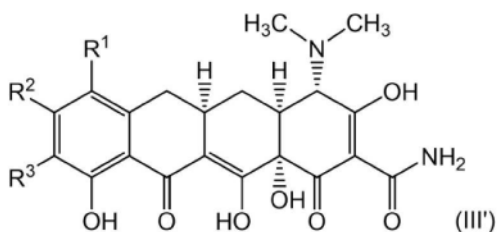
[0012]



[0013] 结构式(III)或(III') :



[0014]

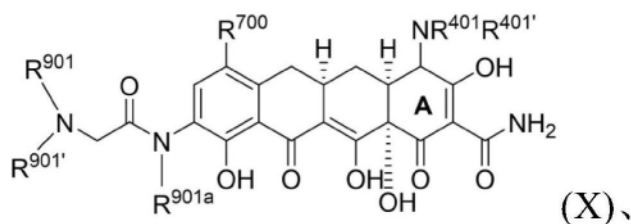


[0015] 或其药学上可接受的盐,其中变量是如在此所定义的和描述的。

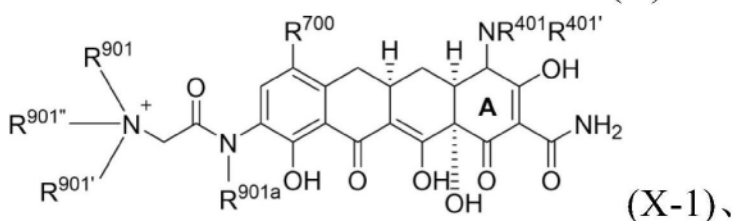
[0016] 本发明的另一个实施例是由结构式(I)、(I')、(II)、(II')、(III)或(III')表示的化合物或其药学上可接受的盐用于制造治疗血液癌的药物用途。在一方面,血液恶性肿瘤是白血病。在一个具体方面,该白血病是AML。

[0017] 本发明的另一个实施例是由结构式(I)、(I')、(II)、(II')、(III)或(III')表示的化合物,或其药学上可接受的盐,用于治疗血液癌。在一方面,血液恶性肿瘤是白血病。在一个具体方面,该白血病是AML。

[0018] 本发明的另一个实施例是治疗血液癌的方法,该方法包括给予需要治疗的受试者有效量的由结构式(X)或(X-1)中任一表示的化合物

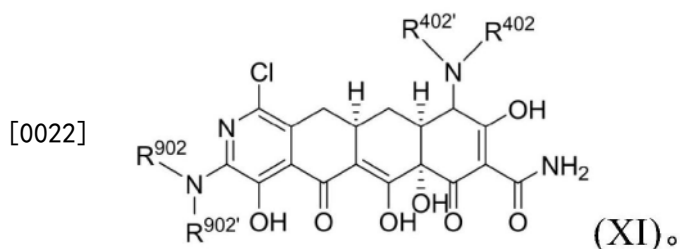


[0019]



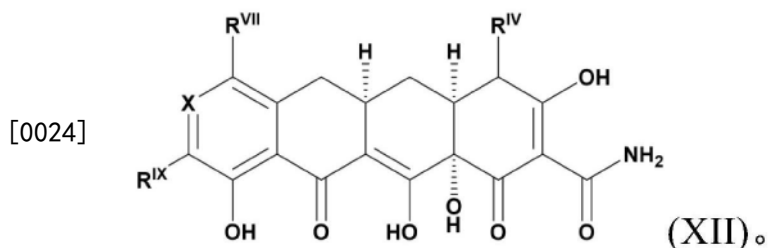
[0020] 或其药学上可接受的盐、或其药学上可接受的组合物。

[0021] 本发明的另一个实施例是治疗血液癌的方法,该方法包括给予需要治疗的受试者有效量的由结构式(XI)中任一表示的化合物、或其药学上可接受的盐、或其药学上可接受的组合物,



[0022]

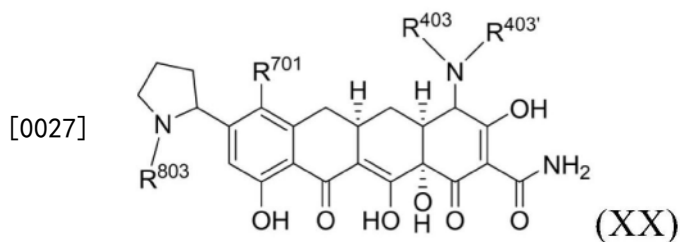
[0023] 本发明的另一个实施例是由结构式(XII)表示的化合物、或其药学上可接受的盐:



[0024]

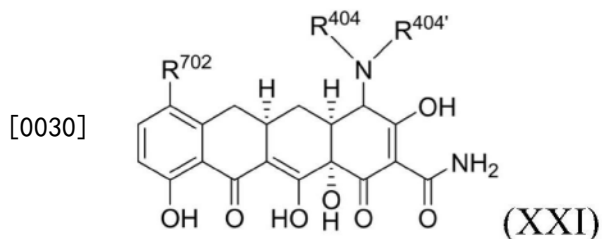
[0025] 本发明的另一个实施例是治疗血液癌的方法,该方法包括给予需要治疗的受试者有效量的由结构式(XII)表示的化合物、或其药学上可接受的盐、或其药学上可接受的组合物。

[0026] 本发明的另一个实施例是治疗血液癌的方法,该方法包括给予需要治疗的受试者有效量的由以下结构式表示的化合物



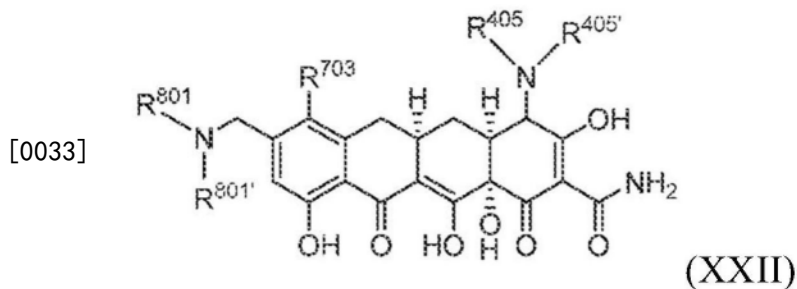
[0028] 或其药学上可接受的盐、或其药学上可接受的组合物。

[0029] 本发明的另一个实施例是治疗血液癌的方法,该方法包括给予需要治疗的受试者有效量的由以下结构式表示的化合物:



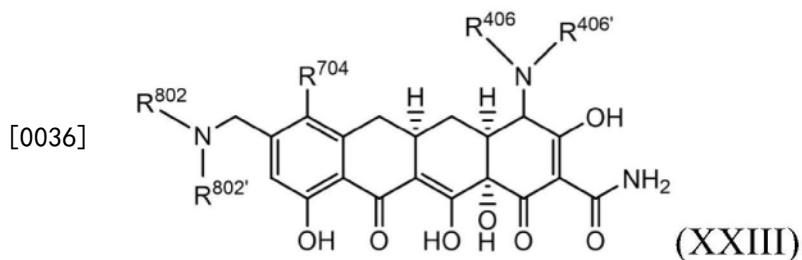
[0031] 或其药学上可接受的盐、或其药学上可接受的组合物。

[0032] 本发明的另一个实施例是治疗血液癌的方法,该方法包括给予需要治疗的受试者有效量的由以下结构式中任一个表示的化合物



[0034] 或其药学上可接受的盐、或其药学上可接受的组合物。

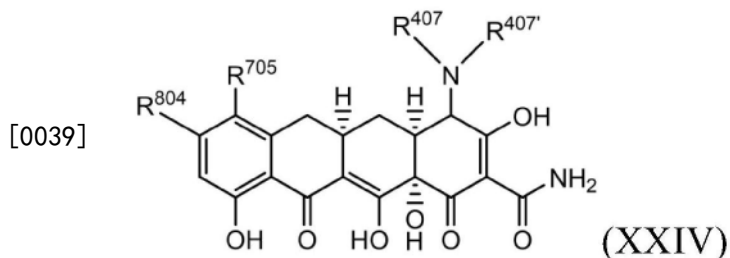
[0035] 本发明的另一个实施例是治疗血液癌的方法,该方法包括给予需要治疗的受试者有效量的由以下结构式表示的化合物



[0037] 或其药学上可接受的盐、或其药学上可接受的组合物。

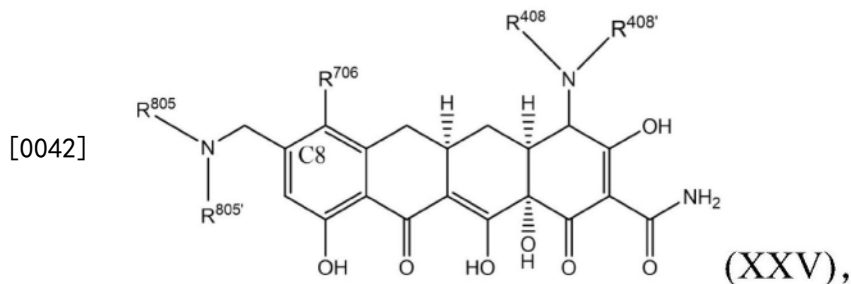
[0038] 本发明的另一个实施例是治疗血液癌的方法,该方法包括给予需要治疗的受试者有效量的由以下结构式表示的化合物





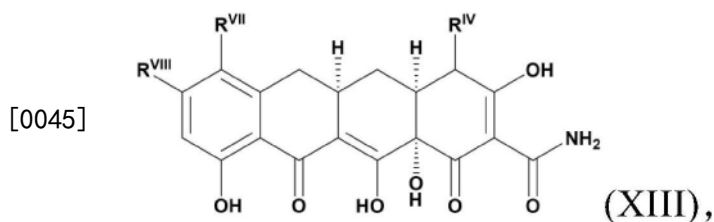
[0040] 或其药学上可接受的盐、或其药学上可接受的组合物。

[0041] 本发明的另一个实施例是治疗血液癌的方法,该方法包括给予需要治疗的受试者有效量的由以下结构式表示的化合物



[0043] 或其药学上可接受的盐、或其药学上可接受的组合物。

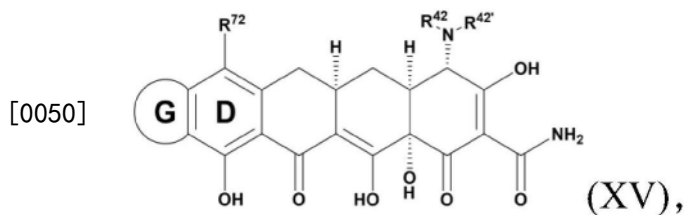
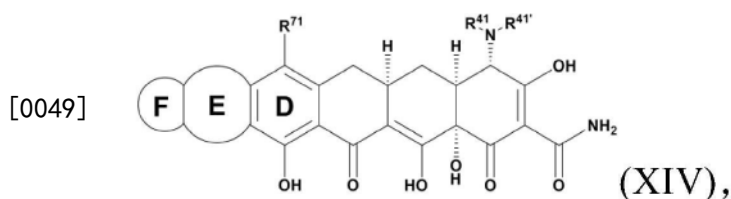
[0044] 本发明的另一个实施例是由结构式(XIII)表示的任意化合物:



[0046] 或其药学上可接受的盐、或其药学上可接受的组合物。

[0047] 本发明的另一个实施例是治疗血液癌的方法,该方法包括给予需要治疗的受试者有效量的由结构式(XIII)表示的化合物、或其药学上可接受的盐、或其药学上可接受的组合物。

[0048] 本发明的另一个实施例是由结构式(XIV)或(XV)中任一个表示的化合物:



[0051] 或其药学上可接受的盐。

[0052] 本发明的另一个实施例是药物组合物,其包含药学上可接受的载体或稀释剂和前

述实施例任一项中所述的化合物。

[0053] 本发明的另一个实施例是治疗患有血液肿瘤的受试者的方法,该方法包括给予受试者治疗有效量的前述实施例的药物组合物的任意化合物。

[0054] 本发明的另一个实施例是治疗有需要的受试者的细菌感染的方法,该方法包括给予受试者治疗有效量的由结构式XIV或XV中任一个表示的化合物或具有式XIII或XII的化合物。

## 附图说明

[0055] 图1描绘了显示用如实例2中所述的化合物1处理的MV4-11细胞中COX1、COX4和肌动蛋白的水平的蛋白质印迹。

[0056] 图2描绘了显示用如实例2中所述的化合物2处理的MV4-11细胞中COX1、COX4和肌动蛋白的水平的蛋白质印迹。

[0057] 图3描绘了显示用如实例2中所述的化合物3a处理的MV4-11细胞中COX1、COX4和肌动蛋白的水平的蛋白质印迹。

[0058] 图4描绘了显示用如实例2中所述的化合物4a处理的MV4-11细胞中COX1、COX4和肌动蛋白的水平的蛋白质印迹。

[0059] 图5描绘了显示用如实例2中所述的化合物5处理的MV4-11细胞中COX1、COX4和肌动蛋白的水平的蛋白质印迹。

[0060] 图6是显示阿糖胞苷(上图)和化合物3a(下图)的剂量-应答拟合函数的图。X-轴为测试的化合物的浓度,Y-轴为标准化效果-存活%(计数/E0)。相对于估计的基础(E0)参数建模后进行标准化。

[0061] 图7A为使用MV4-11白血病模型在异种移植模型中测试CB17 SCID小鼠的肿瘤体积和治疗(表1C的剂量1和剂量2的化合物3a)开始后的天数的关系图。

[0062] 图7B为使用MV4-11白血病模型在异种移植模型中测试CB17 SCID小鼠的体重变化(%)和治疗(表1C的剂量1和剂量2的化合物3a)开始后的天数的关系图。

[0063] 图7C为使用MV4-11白血病模型在异种移植模型中测试CB17 SCID小鼠的肿瘤体积和治疗(表1C的剂量1和剂量2的化合物4a)开始后的天数的关系图。

[0064] 图7D为使用MV4-11白血病模型在异种移植模型中测试CB17 SCID小鼠的体重变化(%)和治疗(表1C的剂量1和剂量2的化合物4a)开始后的天数的关系图。

[0065] 图7E为使用MV4-11白血病模型在异种移植模型中测试CB17 SCID小鼠的肿瘤体积和治疗(表1C的剂量1和剂量2的化合物5)开始后的天数的关系图。

[0066] 图7F为使用MV4-11白血病模型在异种移植模型中测试CB17 SCID小鼠的体重变化(%)和治疗(表1C的剂量1和剂量2的化合物5)开始后的天数的关系图。

[0067] 图8显示了化合物3a在大鼠心脏线粒体翻译试验中的剂量-应答结果。

[0068] 图9显示了MV411 MT-COX1(细胞色素氧化酶亚基1,在线粒体中表达)的表达结果。X-轴(药物浓度)在页面上从左至右显示了如下的结果:化合物3a、替加环素和阿糖胞苷。

[0069] 图10显示了MV411 COX-IV(细胞色素氧化酶亚基4,在细胞核中表达)的表达结果。X-轴(药物浓度)在页面上从左至右显示了如下的结果:化合物3a、替加环素和阿糖胞苷。

[0070] 图11显示了MV411 PIG3表达( $TP_{53}I_3$ -p53应答性蛋白,p53激活应答诱导表达,与氧

化应激应答相关的作用)的结果。X-轴(药物浓度)在页面上从左至右显示了如下的结果:化合物3a、替加环素和阿糖胞苷。

[0071] 图12为MV411 BAX的表达结果(p53激活诱导促凋亡蛋白表达,与BCL2形成异二聚体诱导细胞凋亡)。X-轴(药物浓度)在页面上从左至右显示了如下的结果:化合物3a、替加环素和阿糖胞苷。

[0072] 图13显示了CDKN2A表达(也称为p14<sup>ARF</sup>或ARF-核基因,翻译受cMyc调控,通过结合和隔离Mdm2来稳定/激活p53)的结果。X-轴(药物浓度)在页面上从左至右显示了如下的结果:化合物3a、替加环素和阿糖胞苷。

[0073] 图14A至图14E共同地表示本申请中披露的实例化合物的最低抑菌浓度(MIC)值(以 $\mu\text{g/mL}$ 计)的表。

[0074] 图15A至图15M共同地表示本申请中披露的实例化合物针对指定的血液癌细胞系测量的“抑制浓度50%”(IC<sub>50</sub>)值的表。

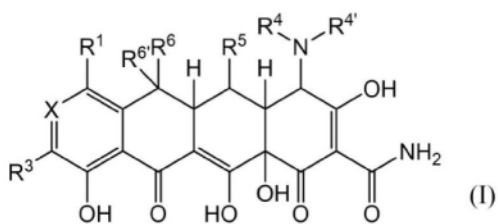
[0075] 图16A至图16F共同地表示本申请中披露的实例化合物针对指定的血液癌细胞系测量的“抑制浓度50%”(IC<sub>50</sub>)值的表。

[0076] 图17A至图17D共同地表示本申请中披露的实例化合物针对指定的血液癌细胞系测量的“抑制浓度50%”(IC<sub>50</sub>)值的表。

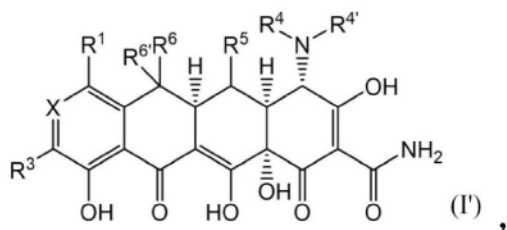
### 具体实施方式

[0077] 本发明涉及治疗有需要的受试者的血液癌的方法。该方法包括给予受试者有效量的由结构式(I)、(I')、(II)、(II')、(III)或(III')中任一表示的化合物或其药学上可接受的盐。结构式(I)、(I')、(II)、(II')、(III)或(III')中的变量在本文下面的段落中描述。据了解,本发明包括此处定义的取代基变量的所有组合(即,R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、等等)。

[0078] 在本发明的第一实施例中,在治疗血液癌的方法中给予的化合物是具有结构式(I)或(I')的化合物:



[0079]



[0080] 或者其药学上可接受的盐,其中:

[0081] X选自N和C(R<sup>2</sup>);

[0082]  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 和 $R^6$ 各自独立地选自氢、卤基、 $-(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-OR^A$ 、 $-C(O)NR^B R^{B'}$ 、 $-NR^B R^{B'}$ 、 $-S(O)_{0-2}R^C$ 、 $-(C_0-C_6\text{亚烷基})$ -碳环基、和 $-(C_0-C_6\text{亚烷基})$ -杂环基；或者

[0083]  $R^1$ 和 $R^2$ 任选地与它们所结合的原子一起形成碳环基环或杂环基环；或者

[0084]  $R^2$ 和 $R^3$ 任选地与它们所结合的原子一起形成碳环基环或杂环基环；

[0085]  $R^4$ 选自氢、 $-(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-(C_0-C_6\text{亚烷基})$ -碳环基、和 $-(C_0-C_6\text{亚烷基})$ -杂环基；

[0086]  $R^{4'}$ 选自氢、 $-(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-S(O)_{1-2}R^C$ 、 $-(C_0-C_6\text{亚烷基})$ -碳环基、 $-(C_0-C_6\text{亚烷基})$ -杂环基、 $-C(O)-(C_1-C_6\text{烷基})$ 、和 $-C(O)-(C_1-C_6\text{烷基})-NR^D R^E$ ；或者

[0087]  $R^4$ 和 $R^{4'}$ 任选地与它们通常所结合的氮原子一起形成4-8元环，其任选地包含1-2个独立地选自N、O和S的另外的杂原子；

[0088]  $R^6$ 选自氢、 $-(C_1-C_6\text{烷基})$ 和 $-(C_3-C_6\text{环烷基})$ ；

[0089] 每个 $R^A$ 独立地选自氢、 $-(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-(C_0-C_6\text{亚烷基})$ -碳环基、 $-(C_0-C_6\text{亚烷基})$ -杂环基、 $-C(O)-(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-C(O)-(C_0-C_6\text{亚烷基})$ -碳环基、 $-C(O)-(C_0-C_6\text{亚烷基})$ -杂环基、和 $-C(O)N(R^D)(R^E)$ ；

[0090] 每个 $R^B$ 和每个 $R^{B'}$ 独立地选自氢、 $-(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-(C_1-C_6\text{卤代烷基})$ 、 $-(C_0-C_6\text{亚烷基})$ -碳环基、 $-(C_0-C_6\text{亚烷基})$ -杂环基、 $-S(O)_{1-2}-(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-S(O)_{1-2}-(C_0-C_6\text{亚烷基})$ -碳环基、 $-S(O)_{1-2}-(C_0-C_6\text{亚烷基})$ -杂环基、 $-C(O)-(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-C(O)-(C_0-C_6\text{亚烷基})$ -碳环基、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)-(C_0-C_6\text{亚烷基})$ -杂环基、和 $-C(O)-(C_0-C_6\text{亚烷基})-N(R^D)(R^E)$ ；

[0091] 每个 $R^C$ 独立地选自 $-(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-(C_0-C_6\text{亚烷基})$ -碳环基和 $-(C_0-C_6\text{亚烷基})$ -杂环基；和

[0092] 每个 $R^D$ 和每个 $R^E$ 独立地选自氢、 $-(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-(C_0-C_6\text{亚烷基})$ -碳环基、和 $-(C_0-C_6\text{亚烷基})$ -杂环基；

[0093] 其中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^{4'}$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^{6'}$ 、 $R^A$ 、 $R^B$ 、 $R^{B'}$ 、 $R^C$ 、 $R^D$ 、或 $R^E$ 的或由 $R^1$ 和 $R^2$ 、 $R^2$ 和 $R^3$ 、或 $R^4$ 和 $R^{4'}$ 一起形成的任意烷基、亚烷基、碳环基或杂环基部分任选地且独立地被取代。

[0094] 在第一实施例的第一方面：

[0095]  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^{4'}$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 的任意烷基、或亚烷基部分任选地且独立地被一个或多个取代基取代，所述取代基独立地选自卤基、 $=O$ 、 $OR^A$ 、 $NR^B R^{B'}$ 、和 $S(O)_{0-2}R^C$ ；

[0096]  $R^{6'}$ 、 $R^A$ 、或 $R^C$ 的任意烷基或亚烷基部分任选地且独立地被一个或多个氟取代；

[0097]  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^{4'}$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 中任一个的任意碳环基或杂环基部分，或由 $R^1$ 和 $R^2$ 、 $R^2$ 和 $R^3$ 或 $R^4$ 和 $R^{4'}$ 一起形成的任意环任选地且独立地在碳原子上被一个或多个取代基取代，所述取代基独立地选自卤基、 $=O$ 、 $C_1-C_4$ 氟烷基、 $C_1-C_4$ 烷基、 $-(C_0-C_6\text{亚烷基})$ - $(C_3-C_{10}\text{碳环基})$ 、 $-(C_0-C_6\text{亚烷基})$ - $(4-13\text{元杂环基})$ 、 $OR^A$ 、 $-(C_0-C_6\text{亚烷基})-NR^B R^{B'}$ 、和 $S(O)_{0-2}R^C$ ；

[0098]  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^{4'}$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 中任一个的任意杂环基部分，或由 $R^1$ 和 $R^2$ 、 $R^2$ 和 $R^3$ 或 $R^4$ 和 $R^{4'}$ 一起形成的任意环任选地且独立地在可取代的氮原子上被 $R^F$ 取代；

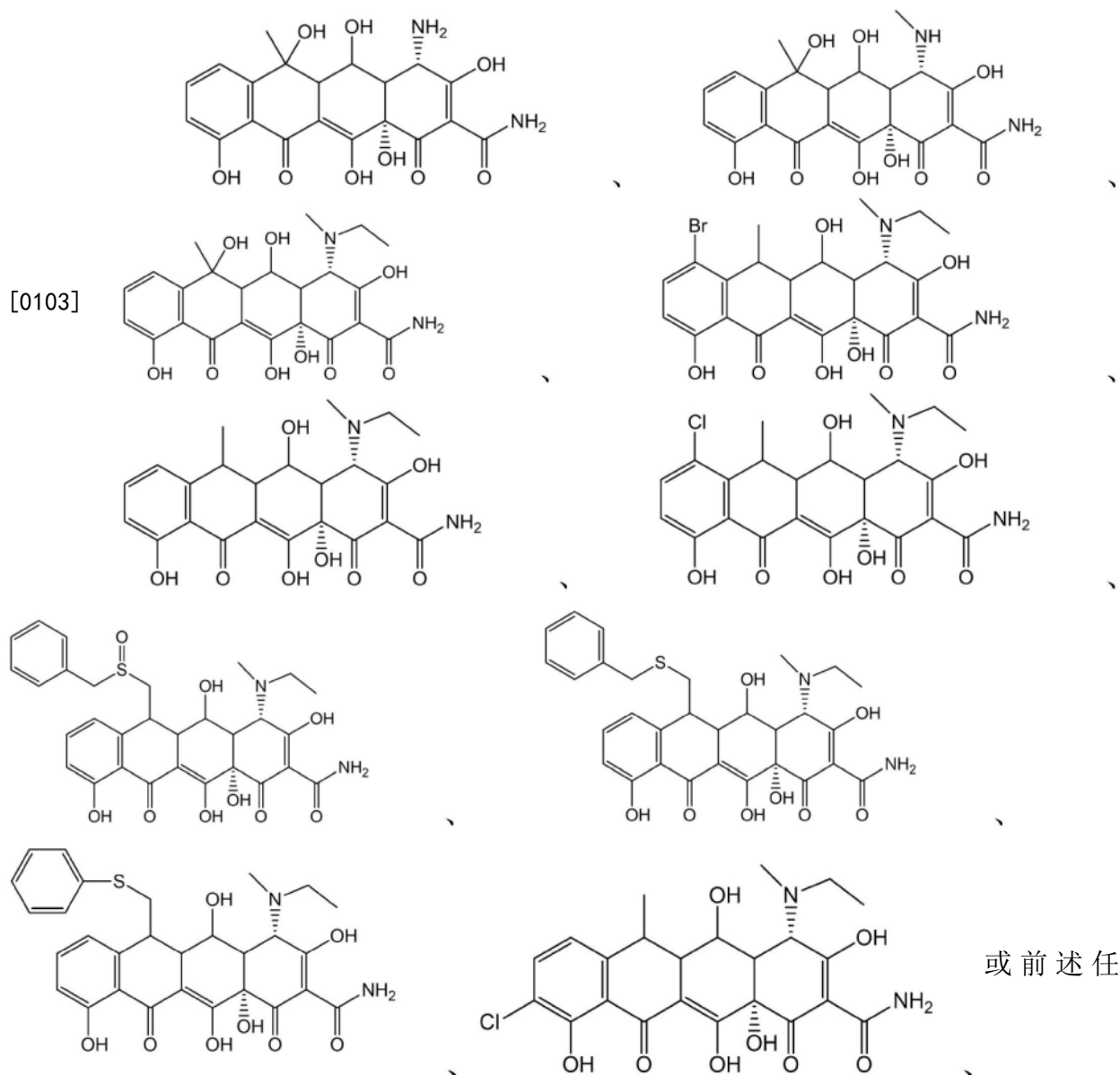
[0099] 每个 $R^F$ 独立地选自 $-(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-(C_1-C_6\text{卤代烷基})$ 、 $-(C_1-C_6\text{羟烷基})$ 、 $-(C_0-C_6\text{亚烷基})$ -碳环基、 $-(C_0-C_6\text{亚烷基})$ -杂环基、 $-S(O)_{1-2}-(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-S(O)_{1-2}-(C_0-C_6\text{亚烷基})$ -碳环基、 $-S(O)_{1-2}-(C_0-C_6\text{亚烷基})$ -杂环基、 $-C(O)-(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-C(O)-(C_0-C_6\text{亚烷基})$ -碳环基、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)-(C_0-C_6\text{亚烷基})$ -杂环基、 $-(C_0-C_6\text{亚烷基})-C(O)_2-(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-(C_1-C_6\text{亚烷基})-NR^B R^{B'}$ 和 $-C(O)N(R^D)(R^E)$ ；

[0100]  $R^A$ 、 $R^B$ 、 $R^{B'}$ 、 $R^C$ 、 $R^D$ 、 $R^E$ 、 $R^F$ 的任意碳环基或杂环基部分， $R^{6'}$ 的任意环烷基部分，或 $R^1$ 、

$R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 的任意取代基任选地且独立地在碳原子上被一个或多个取代基取代,所述取代基独立地选自氟、氯、 $C_1$ - $C_4$ 烷基、 $C_1$ - $C_4$ 氟烷基、-O- $C_1$ - $C_4$ 烷基、-O- $C_1$ - $C_4$ 氟烷基、=O、-OH、-NH<sub>2</sub>、-NH( $C_1$ - $C_4$ 烷基)、和-N( $C_1$ - $C_4$ 烷基)<sub>2</sub>;

[0101]  $R^A$ 、 $R^B$ 、 $R^{B'}$ 、 $R^C$ 、 $R^D$ 、 $R^E$ 、 $R^F$ 的任意杂环基部分,或 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^4'$ 、 $R^5$ 、或 $R^6$ 的任意杂环基取代基任选地在可取代的氮原子上被- $C_1$ - $C_4$ 烷基、或-S(O)<sub>1-2</sub>-( $C_1$ - $C_4$ 烷基)取代。其余的变量是如在第一实施例中描述的和定义的。

[0102] 在第一实施例的第二方面中,该化合物不是:



一个的盐。其余的变量是如在第一实施例或其第一方面中描述的和定义的。

[0104] 在第一实施例的第三方面中, $R^5$ 、 $R^6$ 和 $R^6'$ 各自是氢。其余的变量是如在第一实施例或其第一或第二方面中描述的和定义的。

[0105] 在第一实施例的第四方面中,X是C( $R^2$ )。其余的变量是如在第一实施例或其第一、第二或第三方面中描述的和定义的。

[0106] 在第一实施例的第五方面:

- [0107] X选自N和C(R<sup>2</sup>)；
- [0108] 各自R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>独立地选自氢、卤基、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、-OR<sup>A</sup>、NR<sup>B</sup>R<sup>B'</sup>、-C(O)NR<sup>B</sup>R<sup>B'</sup>、S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>C</sup>、-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基)-碳环基、和-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基)-杂环基；或者
- [0109] R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>任选地与它们所结合的原子一起形成碳环基环或杂环基环；或者
- [0110] R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>任选地与它们所结合的原子一起形成碳环基环或杂环基环；
- [0111] R<sup>4</sup>选自氢、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基)-碳环基、和-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基)-杂环基；
- [0112] R<sup>4'</sup>选自氢、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、S(O)<sub>1-2</sub>R<sup>C</sup>、-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基)-碳环基、-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基)-杂环基、-C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、和-C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)-NR<sup>D</sup>R<sup>E</sup>；或者
- [0113] R<sup>4</sup>和R<sup>4'</sup>任选地与它们通常所结合的氮原子一起形成4-8元环，其任选地包含1-2个独立地选自N、O和S的另外的杂原子；
- [0114] R<sup>6</sup>选自氢、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)和-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基)；
- [0115] 每个R<sup>A</sup>独立地选自氢、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基)-碳环基、-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基)-杂环基、-C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、-C(O)-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基)-碳环基、-C(O)-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基)-杂环基、和-C(O)N(R<sup>D</sup>)(R<sup>E</sup>)；
- [0116] 每个R<sup>B</sup>和每个R<sup>B'</sup>独立地选自氢、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基)-碳环基、-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基)-杂环基、-S(O)<sub>1-2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、-S(O)<sub>1-2</sub>-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基)-碳环基、-S(O)<sub>1-2</sub>-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基)-杂环基、-C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、-C(O)-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基)-碳环基、-C(O)H、-C(O)-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基)-杂环基、和-C(O)N(R<sup>D</sup>)(R<sup>E</sup>)；
- [0117] 每个R<sup>C</sup>独立地选自-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基)-碳环基和-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基)-杂环基；和
- [0118] 每个R<sup>D</sup>和每个R<sup>E</sup>独立地选自氢、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基)-碳环基、和-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基)-杂环基；
- [0119] 其中R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>4'</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>6'</sup>、R<sup>A</sup>、R<sup>B</sup>、R<sup>B'</sup>、R<sup>C</sup>、R<sup>D</sup>、或R<sup>E</sup>的或由R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>、R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>、或R<sup>4</sup>和R<sup>4'</sup>一起形成的任意烷基、亚烷基、碳环基或杂环基部分任选地且独立地被取代。其余的变量是如在第一实施例或其第一、第二、第三或第四方面中描述的和定义的。
- [0120] 在第一实施例的第六方面：
- [0121] R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>4'</sup>、R<sup>5</sup>、或R<sup>6</sup>的任意烷基或亚烷基部分任选地且独立地被一个或多个取代基取代，所述取代基独立地选自卤基、=O、OR<sup>A</sup>、NR<sup>B</sup>R<sup>B'</sup>、和S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>C</sup>；
- [0122] R<sup>6</sup>、R<sup>A</sup>、或R<sup>C</sup>的任意烷基或亚烷基部分任选地且独立地被一个或多个氟取代；
- [0123] R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>4'</sup>、R<sup>5</sup>、或R<sup>6</sup>中任一个的任意碳环基或杂环基部分，或由R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>、R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>、或R<sup>4</sup>和R<sup>4'</sup>一起形成的任意环任选地且独立地在碳原子上被一个或多个取代基取代，所述取代基独立地选自卤基、=O、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>氟烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>碳环基、4-13元杂环基、OR<sup>A</sup>、NR<sup>B</sup>R<sup>B'</sup>、和S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>C</sup>；
- [0124] R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>4'</sup>、R<sup>5</sup>、或R<sup>6</sup>中任一个的任意杂环基部分，或由R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>、R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>、或R<sup>4</sup>和R<sup>4'</sup>一起形成的任意环任选地且独立地在可取代的氮原子上被R<sup>F</sup>取代；
- [0125] 每个R<sup>F</sup>独立地选自-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基)-碳环基、-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基)-杂环基、-S(O)<sub>1-2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、-S(O)<sub>1-2</sub>-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基)-碳环基、-S(O)<sub>1-2</sub>-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基)-杂环基、-C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、-C(O)-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基)-碳环基、-C(O)H、-C(O)-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基)-杂环基、和-C(O)N(R<sup>D</sup>)(R<sup>E</sup>)；

[0126]  $R^A$ 、 $R^B$ 、 $R^{B'}$ 、 $R^C$ 、 $R^D$ 、 $R^E$ 、 $R^F$ 的任意碳环基或杂环基部分， $R^6$ 的任意环烷基部分，或 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^{4'}$ 、 $R^5$ 、或 $R^{6'}$ 的任意取代基任选地且独立地在碳原子上被一个或多个取代基取代，所述取代基独立地选自卤基、 $C_1$ - $C_4$ 烷基、 $C_1$ - $C_4$ 氟烷基、 $-O$ - $C_1$ - $C_4$ 烷基、 $-O$ - $C_1$ - $C_4$ 氟烷基、 $=O$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH$ ( $C_1$ - $C_4$ 烷基)、和 $-N$ ( $C_1$ - $C_4$ 烷基)<sub>2</sub>；和

[0127]  $R^A$ 、 $R^B$ 、 $R^{B'}$ 、 $R^C$ 、 $R^D$ 、 $R^E$ 、 $R^F$ 的任意杂环基部分，或 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^{4'}$ 、 $R^5$ 、或 $R^6$ 的任意杂环基取代基任选地在可取代的氮原子上被 $-C_1$ - $C_4$ 烷基、或 $-S(O)_{1-2}$ -( $C_1$ - $C_4$ 烷基)取代。其余的变量是如在第一实施例或其第一、第二、第三、第四或第五方面中描述的和定义的。

[0128] 在第一实施例的第七方面中， $X$ 是 $N$ 。其余的变量是如在第一实施例或其第一、第二、第三、第四、第五或第六方面中描述的和定义的。

[0129] 在第一实施例的第八方面中， $R^1$ 选自氢、卤基、任选地被一个或多个卤素取代的- ( $C_1$ - $C_6$ 烷基)、 $-NR^B R^{B'}$ 、 $-C(O)NR^B R^{B'}$ 、 $-OR^A$ 、- ( $C_0$ - $C_6$ 亚烷基)-碳环基、和- ( $C_0$ - $C_6$ 亚烷基)-杂环基，其中 $R^A$ 是任选地被一个或多个氟取代的 $C_1$ - $C_6$ 烷基。其余的变量是如在第一实施例或其第一、第二、第三、第四、第五、第六或第七方面中描述的和定义的。

[0130] 在第一实施例的第九方面中， $R^3$ 选自氢和 $-N(R^B)(R^{B'})$ ，其中 $R^B$ 是氢。其余的变量是如在第一实施例或其第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七或第八方面中描述的和定义的。

[0131] 在第一实施例的第十方面中，治疗血液癌中使用的化合物选自下表中任意化合物或其药学上可接受的盐：

[0132]

化合物编号	化合物结构	化合物编号	化合物结构	化合物编号	化合物结构
S3-7-1-A (非对映异构体 A) S3-7-1-B (非对映异构体 B)		S3-7-2		S3-7-3-A (非对映异构体 A) S3-7-3-B (非对映异构体 B)	
S3-7-4-A (非对映异构体 A) S3-7-4-B (非对映异构体 B)		S3-7-5		S3-7-6-A (非对映异构体 A) S3-7-6-B (非对映异构体 B)	
S3-7-7-A (非对映异构体 A) S3-7-7-B (非对映异构体 B)		S3-7-8-A (非对映异构体 A) S3-7-8-B (非对映异构体 B)		S3-7-9-A (非对映异构体 A) S3-7-9-B (非对映异构体 B)	
S3-7-10-A (非对映异构体 A) S3-7-10-B (非对映异构体 B)		S3-7-11		S3-7-12	
S3-7-13-A (非对映异构体 A) S3-7-13-B (非对映异构体 B)		S4-14-1 (非对映异构体 A)		S4-14-2 (非对映异构体 A)	
S4-14-3 (非对映异构体 A)		S4-14-4 (非对映异构体 A)		S4-14-5-A (非对映异构体 A) S4-14-5-B (非对映异构体 B)	
S4-14-7 (非对映异构体 A)		S4-14-8 (非对映异构体 A)		S4-14-9 (非对映异构体 A)	
S4-14-10 (非对映异构体 A)		S4-14-11 (非对映异构体 A)		S4-14-12 (非对映异构体 A)	
S4-14-13 (非对映异构体 A)		S4-14-14-A (非对映异构体 A) S4-14-14-B (非对映异构体 B)		S4-14-16 (非对映异构体 A)	
S4-14-17 (非对映异构体 A)		S4-14-18 (非对映异构体 A)		S5-10-1-A (非对映异构体 A) S5-10-1-B (非对映异构体 B)	
S5-10-1-2-A (非对映异构体 A) S5-10-1-2-B (非对映异构体 B)		S5-10-3-A (非对映异构体 A) S5-10-3-B (非对映异构体 B)		S5-10-4-A (非对映异构体 A) S5-10-4-B (非对映异构体 B)	
S6-6-1 (单一 非对映异构体)		S6-6-2 (单一 非对映异构体)		S6-6-3 (单一 非对映异构体)	
S7-14-1-A (非对映异构体 A) S7-14-1-B (非对映异构体 B)		S7-14-2-A (非对映异构体 A)		S7-14-3-A (非对映异构体 A)	
S8-4-1		S8-4-2		S8-4-3	
S9-4-1		S9-5-1		S9-5-2	
S9-5-3		S9-5-4		S9-5-5	



[0133]

化合物编号	化合物结构	化合物编号	化合物结构	化合物编号	化合物结构
S9-5-6		S10-4-1 (单一非对映异构体)		S10-4-2 (单一非对映异构体)	
S10-4-3 (单一非对映异构体)		S11-3-1		S11-3-2	
S11-3-3		S12-8-1-A (非对映异构体 A) S12-8-1-B (非对映异构体 B)		S12-8-2-A (非对映异构体 A)	
S12-8-3-A (非对映异构体 A) S12-8-3-B (非对映异构体 B)		S12-8-4-A (非对映异构体 A)		S12-8-5-A (非对映异构体 A)	
S12-8-6-A (非对映异构体 A) S12-8-6-B (非对映异构体 B)		S12-8-7-A (非对映异构体 A)		S12-8-8-A (非对映异构体 A)	
S13-5-1		S13-5-2		S14-8-1	
S14-8-2		S14-8-3-A (非对映异构体 A) S14-8-3-B (非对映异构体 B)		S15-10-1	
S15-10-2		S15-10-3-A (非对映异构体 A) S15-10-3-B (非对映异构体 B)		S16-7-1 (单一非对映异构体)	
S16-7-2 (单一非对映异构体)		S16-7-3 (单一非对映异构体)		S16-7-4 (单一非对映异构体)	
S16-7-5 (单一非对映异构体)		S16-7-6 (单一非对映异构体)		S17-3-1	
S17-3-2		S17-3-3		S17-3-4	
S17-3-5		S17-3-6		S17-3-7	
S17-3-8		S17-3-9		S17-3-10	
S17-3-11		S18-5-1-1		S18-5-1-2	
S18-5-2-1		S18-5-2-2		S19-7-1-B (非对映异构体 B)	
S19-7-2		S19-7-3-A (非对映异构体 A) S19-7-3-B (非对映异构体 B)		S19-7-4-A (非对映异构体 A) S19-7-4-B (非对映异构体 B)	
S19-7-5-A (非对映异构体 A) S19-7-5-B (非对映异构体 B)		S19-7-6		S19-7-7-A (非对映异构体 A) S19-7-7-B (非对映异构体 B)	

[0134]

化合物编号	化合物结构	化合物编号	化合物结构	化合物编号	化合物结构
S20-4-1 (单一非对映异构体)		S20-4-2 (单一非对映异构体)		S20-4-3 (单一非对映异构体)	
S20-4-4 (单一非对映异构体)		S21-5-1		S21-5-2	
S21-5-3		S21-5-4			

[0135] 列于上表中的化合物根据描述于WO 2014/036502中的合成程序制备,将其通过引用以其全部内容并入本文。列于上文的表中的化合物编号引用WO 2014/03650中的合成方案,所有这些都在美国专利号9,573,895中发现,将其全部内容通过引用结合在此。

[0136] 在本发明的第二实施例中,在治疗血液癌的方法中给予的化合物是具有结构式(I)或(I')的化合物,其中 $R^4$ 选自氢和 $-(C_1-C_6\text{烷基})$ ;  $R^{4'}$ 选自氢、任选地被一个或多个取代基取代的 $-(C_2-C_6\text{烷基})$ (所述取代基独立地选自羟基和卤基)、 $-(C_3-C_6\text{环烷基})$ 、 $-C(O)-(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-C(O)-(C_1-C_6\text{亚烷基})-N(R^D)(R^E)$ 、和 $S(O)_{1-2}R^C$ ;或 $R^4$ 和 $R^{4'}$ 与它们通常所结合的氮原子一起形成4-6元环,其任选地包含1-2个独立地选自N、O和S的另外的杂原子; $R^C$ 是 $-(C_1-C_6\text{烷基})$ ;并且 $R^D$ 和 $R^E$ 各自独立地选自氢和 $-(C_1-C_6\text{烷基})$ 。其余的变量是如在第一实施例或其任意方面中描述的和定义的。

[0137] 在第二实施例的第一方面, $R^4$ 选自氢、甲基、乙基和丙基;且 $R^{4'}$ 选自氢、乙基、丙基、环丙基、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CH_2N(CH_3)_2$ 、和 $-S(O)_2CH_3$ 。其余的变量是如在第一实施例或其任意方面或第二实施例中描述的和定义的。

[0138] 在第二实施例的第二方面, $R^4$ 选自氢和 $-(C_1-C_6\text{烷基})$ ;  $R^{4'}$ 选自氢、 $-(C_2-C_6\text{烷基})$ 、 $-(C_3-C_6\text{环烷基})$ 、 $-C(O)-(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-C(O)-(C_1-C_6\text{亚烷基})-N(R^D)(R^E)$ 、和 $S(O)_{1-2}R^C$ ;  $R^C$ 是 $-(C_1-C_6\text{烷基})$ ;并且 $R^D$ 和 $R^E$ 各自独立地选自氢和 $-(C_1-C_6\text{烷基})$ 。其余的变量是如在第一实施例或其任意方面或第二实施例或其第一方面中描述的和定义的。

[0139] 在第二实施例的第三方面, $R^4$ 和 $R^{4'}$ 均为氢。

[0140] 在第二实施例的第四方面, $R^4$ 是 $-(C_1-C_6\text{烷基})$ 且 $R^{4'}$ 是 $-(C_2-C_6\text{烷基})$ 。

[0141] 在第二实施例的第五方面, $R^4$ 是氢和 $R^{4'}$ 是 $-(C_2-C_6\text{烷基})$ 。

[0142] 在本发明的第三实施例中,在治疗血液癌的方法中给予的化合物是具有结构式(I)或(I')的化合物,其中 $R^1$ 选自氢、卤基、和任选地被一个或多个取代基取代的 $-(C_1-C_6\text{烷基})$ ,所述取代基独立地选自卤基、 $-NR^B R^{B'}$ 、 $-C(O)NR^B R^{B'}$ 、 $-OR^A$ 、 $-(C_0-C_6\text{亚烷基})$ -碳环基、和 $-(C_0-C_6\text{亚烷基})$ -杂环基,其中 $R^A$ 是任选地被一个或多个氟取代的 $C_1-C_6\text{烷基}$ 。其余的变量是如在第一或第二实施例或其任意方面中描述的和定义的。

[0143] 在第三实施例的第一方面,X是C( $R^2$ )。其余的变量是如在第一或第二实施例或其任意方面或第三实施例中描述的和定义的。

[0144] 在第三实施例的第二方面, $R^1$ 选自氢、氟、氯、 $CF_3$ 和 $OCF_3$ 。其余的变量是如在第一或第二实施例或其任意方面或第三实施例或其第一方面中描述的和定义的。

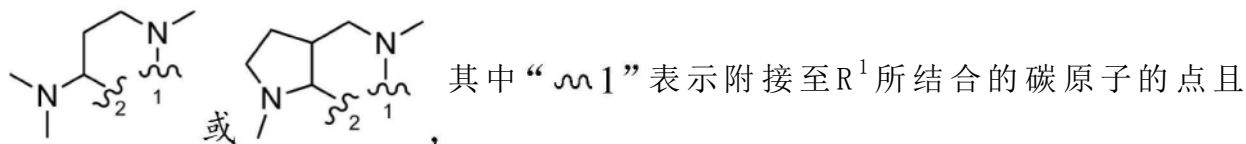
[0145] 在第三实施例的第三方面, $R^1$ 选自氢、卤基、和任选地被一个或多个取代基取代的 $-(C_1-C_6\text{烷基})$ ,所述取代基独立地选自卤基、和 $-OR^A$ ,其中 $R^A$ 是任选地被一个或多个氟取代的 $C_1-C_6\text{烷基}$ 。其余的变量是如在第一或第二实施例或其任意方面或第三实施例或其第一或第二方面中描述的和定义的。

[0146] 在第三实施例的第四方面, $R^1$ 选自氢、氟、氯、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 和 $NHCH_3$ 。其余的变量是如在第一或第二实施例或其任意方面或第三实施例或其第一、第二或第三方面中描述的和定义的。

[0147] 在本发明的第四实施例中,在治疗血液癌的方法中给予的化合物是具有结构式(I)或(I')的化合物,其中 $R^1$ 和 $R^2$ 与它们所结合的原子一起形成含氮杂环基环,其中包含 $R^1$ 和 $R^2$ 的环任选地在任意可取代的氮原子上被 $C_1-C_4\text{烷基}$ 取代;以及任选地在碳原子上被

$\text{NR}^{\text{B}}\text{R}^{\text{B}'}$  取代, 其中 $\text{R}^{\text{B}}$ 和 $\text{R}^{\text{B}'}$ 各自独立地选自氢和 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基。其余的变量是如在第一、第二或第三实施例或其任意方面中描述的和定义的。

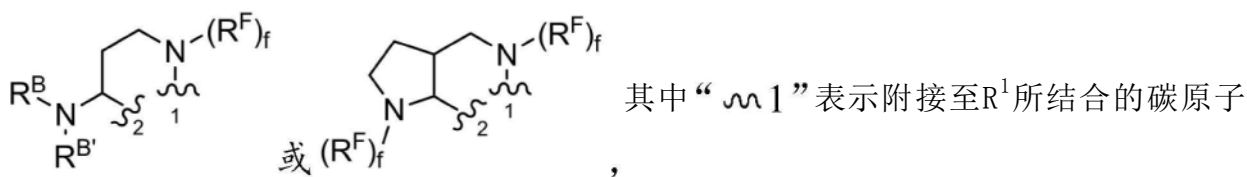
[0148] 在第四实施例的第一方面,  $\text{R}^1$ 和 $\text{R}^2$ 与它们所结合的碳原子一起形成:



“~2”表示附接至 $\text{R}^2$ 所结合的碳原子的点。其余的变量是如在第一、第二或第三实施例或其任意方面或第四实施例中描述的和定义的。

[0149] 在第四实施例的第二方面,  $\text{X}$ 是 $\text{C}(\text{R}^2)$ 。其余的变量是如在第一、第二或第三实施例或其任意方面或第四实施例或其第一方面中描述的和定义的。

[0150] 在第四实施例的第三方面,  $\text{X}$ 是 $\text{C}(\text{R}^2)$ ;  $\text{R}^1$ 和 $\text{R}^2$ 与它们所结合的碳原子一起形成:



的点; “~2”附接至 $\text{R}^2$ 所结合的碳原子的点; 且 $f$ 是0或1。其余的变量是如在第一、第二或第三实施例或其任意方面或第四实施例或其第一或第二方面中描述的和定义的。

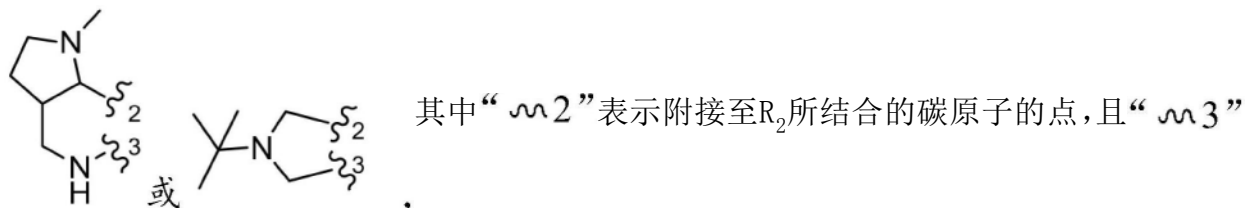
[0151] 在本发明的第五实施例中, 在治疗血液癌的方法中给予的化合物是具有结构式(I)或(I')的化合物, 其中 $\text{R}^2$ 是任选地在氮原子上(如果存在)被 $-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 取代的 $-(\text{C}_0\text{-C}_6\text{亚烷基})$ -杂环基;  $-(\text{C}_0\text{-C}_6\text{亚烷基})$ -碳环基; 或被 $\text{NR}^{\text{B}}\text{R}^{\text{B}'}$ 取代的 $-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 。其余的变量是如在第一、第二、第三或第四实施例或其任意方面中描述的和定义的。

[0152] 在第五实施例的第一方面,  $\text{R}^2$ 是任选地在氮原子上被 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基或苄基取代的吡咯烷基。其余的变量是如在第一、第二、第三或第四实施例或其任意方面或第五实施例中描述的和定义的。

[0153] 在第五实施例的第三方面,  $\text{R}^2$ 是任选地在氮原子上(如果存在)被 $-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 或 $-(\text{C}_0\text{-C}_6\text{亚烷基})$ -碳环基取代的 $-(\text{C}_0\text{-C}_6\text{亚烷基})$ -杂环基。其余的变量是如在第一、第二、第三或第四实施例或其任意方面或第五实施例或其第一或第二方面中描述的和定义的。

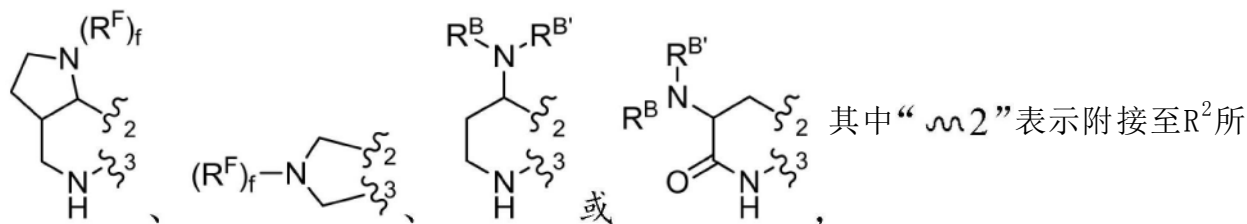
[0154] 在本发明的第六实施例中, 在治疗血液癌的方法中给予的化合物是具有结构式(I)或(I')的化合物, 其中 $\text{R}^2$ 和 $\text{R}^3$ 与它们所结合的原子一起形成杂环基, 例如含氮杂环基环, 其中包含 $\text{R}^2$ 和 $\text{R}^3$ 的环任选地且独立地在任意可取代的氮原子上被 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基取代。其余的变量是如在第一、第二、第三、第四或第五实施例或其任意方面中描述的和定义的。

[0155] 在第六实施例的第一方面,  $\text{R}^2$ 和 $\text{R}^3$ 与它们所结合的原子一起形成



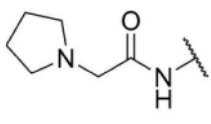
表示附接至 $\text{R}^3$ 所结合的碳原子的点。其余的变量是如在第一、第二、第三、第四或第五实施例或其任意方面或第六实施例中描述的和定义的。

[0156] 在第六实施例的第二方面,  $R^2$  和  $R^3$  与它们所结合的原子一起形成



结合的碳原子的点;“ $\zeta_3$ ”附接至  $R^3$  所结合的碳原子的点;且  $f$  是 0 或 1。其余的变量是如在第一、第二、第三、第四或第五实施例或其任意方面或第六实施例或其第一方面中描述的和定义的。

[0157] 在本发明的第七实施例中,在治疗血液癌的方法中给予的化合物是具有结构式 (I) 或 (I') 的化合物,其中  $R^3$  选自氢和  $-N(R^B)(R^{B'})$ , 其中  $R^B$  是氢且  $R^{B'}$  是  $-C(O)-(C_0-C_6$  亚烷基) - 杂环基或  $-C(O)-(C_0-C_6$  亚烷基) -  $N(R^D)(R^E)$ 。其余的变量是如在第一、第二、第三、第四、第五或第六实施例或其任意方面中描述的和定义的。

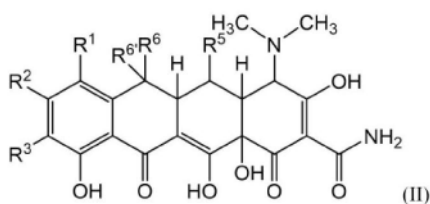
[0158] 在第七实施例的第一方面,  $R_3$  选自氢和 。其余的变量是如在第一、

第二、第三、第四、第五或第六实施例或其任意方面或第七实施例中描述的和定义的。

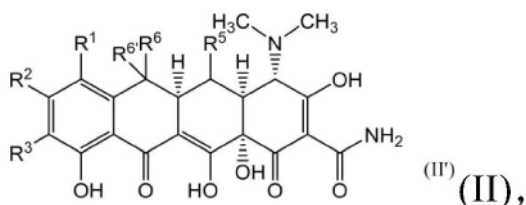
[0159] 在第七实施例的第二方面,  $X$  是  $C(R^2)$ 。其余的变量是如在第一、第二、第三、第四、第五或第六实施例或其任意方面或第七实施例或其第一方面中描述的和定义的。

[0160] 在第七实施例的第三方面,  $R^3$  选自氢和  $-N(R^B)(R^{B'})$ , 其中  $R^B$  是氢且  $R^{B'}$  是  $-C(O)-(C_0-C_6$  亚烷基) - 杂环基。其余的变量是如在第一、第二、第三、第四、第五或第六实施例或其任意方面或第七实施例或其第一或第二方面中描述的和定义的。

[0161] 在本发明的第八实施例中,在治疗血液癌的方法中给予的化合物是具有式 II 的化合物:



[0162]



[0163] 或者其药学上可接受的盐, 其中:

[0164]  $R^1$  和  $R^2$  与它们所结合的原子一起形成碳环基环或杂环基环,  $R^3$  选自氢、卤基、 $-(C_1-C_6$  烷基)、 $-OR^A$ 、 $-C(O)NR^B R^{B'}$ 、 $-NR^B R^{B'}$ 、 $S(O)_{0-2}R^C$ 、 $-(C_0-C_6$  亚烷基) - 碳环基、和  $-(C_0-C_6$  亚烷基) - 杂环基; 或者

[0165]  $R^2$  和  $R^3$  与它们所结合的原子一起形成碳环基环或杂环基环,  $R^1$  选自氢、卤基、 $-(C_1-$

$C_6$ 烷基)、 $-OR^A$ 、 $-C(O)NR^B R^{B'}$ 、 $NR^B R^{B'}$ 、 $S(O)_{0-2}R^C$ 、 $-(C_0-C_6$ 亚烷基)-碳环基、和 $-(C_0-C_6$ 亚烷基)-杂环基；

[0166]  $R^5$ 和 $R^6$ 各自独立地选自氢、卤基、 $-(C_1-C_6$ 烷基)、 $-OR^A$ 、 $-C(O)NR^B R^{B'}$ 、 $NR^B R^{B'}$ 、 $S(O)_{0-2}R^C$ 、 $-(C_0-C_6$ 亚烷基)-碳环基、和 $-(C_0-C_6$ 亚烷基)-杂环基；

[0167]  $R^6$ 选自氢、 $-(C_1-C_6$ 烷基)和 $-(C_3-C_6$ 环烷基)；

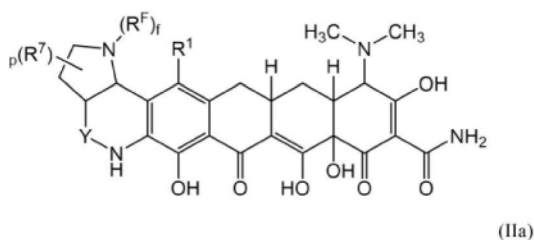
[0168] 每个 $R^A$ 独立地选自氢、 $-(C_1-C_6$ 烷基)、 $-(C_0-C_6$ 亚烷基)-碳环基、 $-(C_0-C_6$ 亚烷基)-杂环基、 $-C(O)-(C_1-C_6$ 烷基)、 $-C(O)-(C_0-C_6$ 亚烷基)-碳环基、 $-C(O)-(C_0-C_6$ 亚烷基)-杂环基、和 $-C(O)N(R^D)(R^E)$ ；

[0169] 每个 $R^B$ 和每个 $R^{B'}$ 独立地选自氢、 $-(C_1-C_6$ 烷基)、 $-(C_0-C_6$ 亚烷基)-碳环基、 $-(C_0-C_6$ 亚烷基)-杂环基、 $-S(O)_{1-2}-(C_1-C_6$ 烷基)、 $-S(O)_{1-2}-(C_0-C_6$ 亚烷基)-碳环基、 $-S(O)_{1-2}-(C_0-C_6$ 亚烷基)-杂环基、 $-C(O)-(C_1-C_6$ 烷基)、 $-C(O)-(C_0-C_6$ 亚烷基)-碳环基、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)-(C_0-C_6$ 亚烷基)-杂环基、和 $-C(O)-(C_0-C_6$ 亚烷基)- $N(R^D)(R^E)$ ；

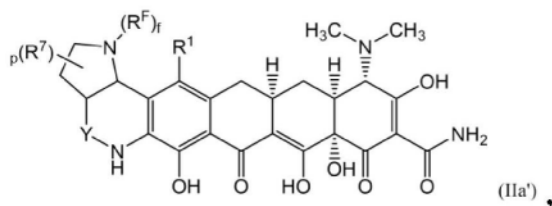
[0170] 每个 $R^C$ 独立地选自 $-(C_1-C_6$ 烷基)、 $-(C_0-C_6$ 亚烷基)-碳环基和 $-(C_0-C_6$ 亚烷基)-杂环基；以及

[0171] 每个 $R^D$ 和每个 $R^E$ 独立地选自氢、 $-(C_1-C_6$ 烷基)、 $-(C_0-C_6$ 亚烷基)-碳环基、和 $-(C_0-C_6$ 亚烷基)-杂环基，其中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^{6'}$ 、 $R^A$ 、 $R^B$ 、 $R^{B'}$ 、 $R^C$ 、 $R^D$ 、或 $R^E$ 的或由 $R^1$ 和 $R^2$ 或 $R^2$ 和 $R^3$ 一起形成的任意烷基、亚烷基、碳环基或杂环基部分任选地且独立地被取代。式II中变量的替代值是如在第一至第七实施例或其任意方面中描述的和定义的。

[0172] 在第八实施例的第一方面，该化合物是由式IIa表示：



[0173]



[0174] 或者其药学上可接受的盐，其中：

[0175] 每个 $R^7$  (如果存在) 独立地选自卤基、 $=O$ 、 $C_1-C_4$ 氟烷基、 $C_1-C_4$ 烷基、 $-(C_0-C_6$ 亚烷基)- $(C_3-C_{10}$ 碳环基)、 $-(C_0-C_6$ 亚烷基)- $(4-13$ 元杂环基)、 $OR^A$ 、 $-(C_0-C_6$ 亚烷基)- $NR^B R^{B'}$ 、和 $S(O)_{0-2}R^C$ ；

[0176]  $p$ 是0、1、2、3或4；

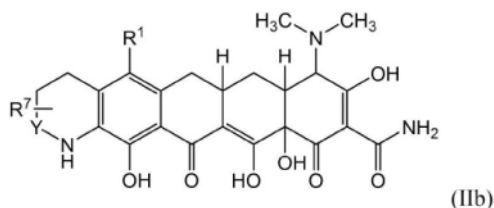
[0177]  $Y$ 是 $C(O)$ 或 $C(R^8)_2$ ，其中每个 $R^8$ 独立地选自氢、 $-(C_1-C_6$ 烷基)和 $-(C_3-C_6$ 环烷基)；和

[0178]  $f$ 是0或1。其余的变量是如在第一至第七实施例或其任意方面或第八实施例中描述的和定义的。

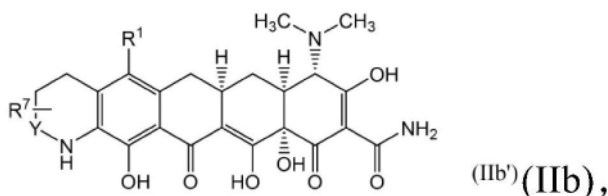
[0179] 在第八实施例的第一方面的另一方面， $p$ 是0。其余的变量是如在第一至第七实施

例或其任意方面或第八实施例或其第一方面中描述的和定义的。

[0180] 在第八实施例的第二方面,该化合物是由式IIb表示:

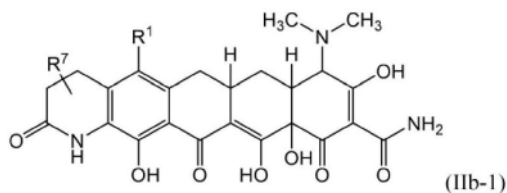


[0181]

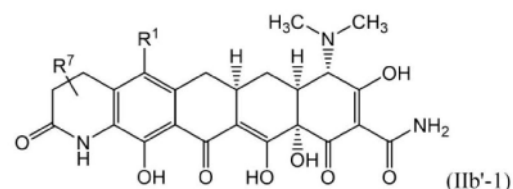


[0182] 或其药学上可接受的盐,其中 $R^7$ 选自卤基、 $=O$ 、 $C_1-C_4$ 氟烷基、 $C_1-C_4$ 烷基、 $-(C_0-C_6$ 亚烷基) $-(C_3-C_{10}$ 碳环基)、 $-(C_0-C_6$ 亚烷基) $-(4-13$ 元杂环基)、 $OR^A$ 、 $-(C_0-C_6$ 亚烷基) $-NR^B R^{B'}$ 、和 $S(O)_{0-2}R^C$ ;Y是 $C(O)$ 或 $C(R^8)_2$ ,其中每个 $R^8$ 独立地选自氢、 $-(C_1-C_6)$ 烷基和 $-(C_3-C_6$ 环烷基)。其余的变量是如在第一至第七实施例或其任意方面或第八实施例或其第一方面中描述的和定义的。

[0183] 在第八实施例的第三方面,该化合物是由式IIb-1表示:

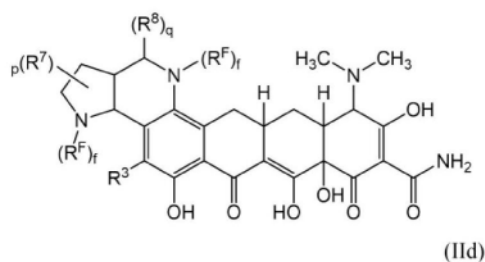


[0184]

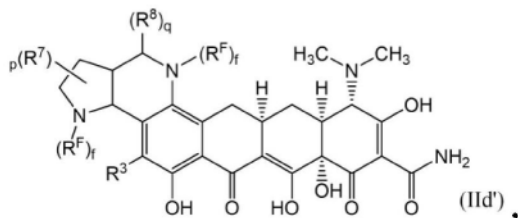


[0185] 或其药学上可接受的盐,其中 $R^7$ 选自卤基、 $=O$ 、 $C_1-C_4$ 氟烷基、 $C_1-C_4$ 烷基、 $-(C_0-C_6$ 亚烷基) $-(C_3-C_{10}$ 碳环基)、 $-(C_0-C_6$ 亚烷基) $-(4-13$ 元杂环基)、 $OR^A$ 、 $-(C_0-C_6$ 亚烷基) $-NR^B R^{B'}$ 、和 $S(O)_{0-2}R^C$ 。其余的变量是如在第一至第七实施例或其任意方面或第八实施例或其第一或第二方面中描述的和定义的。

[0186] 在第八实施例的第四方面,该化合物是由式IIId表示:



[0187]



[0188] 或者其药学上可接受的盐,其中:

[0189] 每个 $R^7$ 和 $R^8$  (如果存在) 独立地选自卤基、 $=O$ 、 $C_1-C_4$ 氟烷基、 $C_1-C_4$ 烷基、 $C_3-C_{10}$ 碳环基、4-13元杂环基、 $OR^A$ 、 $-(C_0-C_6\text{亚烷基})-NR^B R^B$ 、和 $S(O)_{0-2}R^C$ ;

[0190]  $p$ 是0、1、2、3或4;

[0191]  $q$ 是0、1或2;和

[0192] 每个 $f$ 独立地是0或1。其余的变量是如在第一至第七实施例或其任意方面或第八实施例或其第一至第三方面中描述的和定义的。

[0193] 在第八实施例的第四方面的另一方面, $p$ 和 $q$ 各自是0。其余的变量是如在第一至第七实施例或其任意方面或第八实施例或其第一至第四方面中描述的和定义的。

[0194] 在第八实施例的第五方面,每个 $R^F$ 独立地选自 $-(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-(C_1-C_6\text{卤代烷基})$ 、 $-(C_1-C_6\text{羟烷基})$ 、 $-(C_0-C_6\text{亚烷基})$ -碳环基、 $-(C_0-C_6\text{亚烷基})$ -杂环基、 $-(C_0-C_6\text{亚烷基})-C(O)_2-(C_1-C_6\text{烷基})$ 和 $-(C_1-C_6\text{亚烷基})-NR^B R^B$ 。其余的变量是如在第一至第七实施例或其任意方面或第八实施例或其第一至第四方面中描述的和定义的。

[0195] 在第八实施例的第六方面,每个 $f$ 是0。其余的变量是如在第一至第七实施例或其任意方面或第八实施例或其第一至第五方面中描述的和定义的。

[0196] 在第八实施例的第七方面,每个 $f$ 是1。其余的变量是如在第一至第七实施例或其任意方面或第八实施例或其第一至第六方面中描述的和定义的。

[0197] 在第八实施例的第八方面,由 $R^1$ 和 $R^2$ 或 $R^2$ 和 $R^3$ 与它们所连接的原子一起形成的环是4-7元非芳香族杂环,其任选地含有1-2个独立地选自N、S和O的杂原子。其余的变量是如在第一至第七实施例或其任意方面或第八实施例或其第一至第七方面中描述的和定义的。

[0198] 在第八实施例的第九方面:

[0199]  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 的任意烷基、或亚烷基部分任选地且独立地被一个或多个取代基取代,所述取代基独立地选自卤基、 $=O$ 、 $OR^A$ 、 $NR^B R^B$ 、和 $S(O)_{0-2}R^C$ ;

[0200]  $R^6$ 、 $R^A$ 、或 $R^C$ 的任意烷基或亚烷基部分任选地且独立地被一个或多个氟取代;

[0201]  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 中任一个的任意碳环基或杂环基部分,或由 $R^1$ 和 $R^2$ 或 $R^2$ 和 $R^3$ 一起形成的任意环任选地且独立地在碳原子上被一个或多个取代基取代,所述取代基独立地选自卤基、 $=O$ 、 $C_1-C_4$ 氟烷基、 $C_1-C_4$ 烷基、 $-(C_0-C_6\text{亚烷基})$ - $(C_3-C_{10}\text{碳环基})$ 、 $-(C_0-C_6\text{亚烷基})$ - $(4-13$

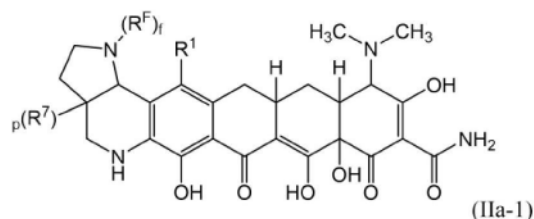
元杂环基)、 $\text{OR}^A$ 、 $-(\text{C}_0\text{-C}_6\text{亚烷基})-\text{NR}^B\text{R}^{B'}$ 、和 $\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}^C$ ;

[0202]  $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^6$ 中任一个的任意杂环基部分,或由 $\text{R}^1$ 和 $\text{R}^2$ 或 $\text{R}^2$ 和 $\text{R}^3$ 一起形成的任意环任选地且独立地在可取代的氮原子上被 $\text{R}^F$ 取代;

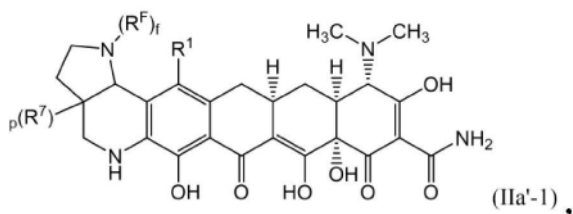
[0203] 每个 $\text{R}^F$ 独立地选自 $-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 、 $-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{卤代烷基})$ 、 $-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{羟烷基})$ 、 $-(\text{C}_0\text{-C}_6\text{亚烷基})$ -碳环基、 $-(\text{C}_0\text{-C}_6\text{亚烷基})$ -杂环基、 $-\text{S}(\text{O})_{1-2}-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{1-2}-(\text{C}_0\text{-C}_6\text{亚烷基})$ -碳环基、 $-\text{S}(\text{O})_{1-2}-(\text{C}_0\text{-C}_6\text{亚烷基})$ -杂环基、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_0\text{-C}_6\text{亚烷基})$ -碳环基、 $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_0\text{-C}_6\text{亚烷基})$ -杂环基、 $-(\text{C}_0\text{-C}_6\text{亚烷基})-\text{C}(\text{O})_2-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 、 $-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{亚烷基})-\text{NR}^B\text{R}^{B'}$ 和 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^D)(\text{R}^E)$ ;

[0204]  $\text{R}^A$ 、 $\text{R}^B$ 、 $\text{R}^{B'}$ 、 $\text{R}^C$ 、 $\text{R}^D$ 、 $\text{R}^E$ 、 $\text{R}^F$ 的任意碳环基或杂环基部分, $\text{R}^{6'}$ 的环烷基部分,或 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^6$ 的任意取代基任选地且独立地在碳原子上被一个或多个取代基取代,所述取代基独立地选自氟、氯、 $\text{C}_1\text{-C}_4\text{烷基}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_4\text{氟烷基}$ 、 $-\text{O}-\text{C}_1\text{-C}_4\text{烷基}$ 、 $-\text{O}-\text{C}_1\text{-C}_4\text{氟烷基}$ 、 $=\text{O}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{烷基})$ 、和 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{烷基})_2$ ;  $\text{R}^A$ 、 $\text{R}^B$ 、 $\text{R}^{B'}$ 、 $\text{R}^C$ 、 $\text{R}^D$ 、 $\text{R}^E$ 、 $\text{R}^F$ 的任意杂环基部分,或 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^5$ 、或 $\text{R}^6$ 的任意杂环基取代基任选地在可取代的氮原子上被 $-\text{C}_1\text{-C}_4\text{烷基}$ 、或 $-\text{S}(\text{O})_{1-2}-(\text{C}_1\text{-C}_4\text{烷基})$ 取代。其余的变量是如在第一至第七实施例或其任意方面或第八实施例或其第一至第八方面中描述的和定义的。

[0205] 在第八实施例的第十方面,该化合物是由式IIa-1表示:



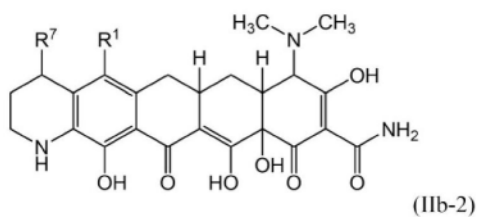
[0206]



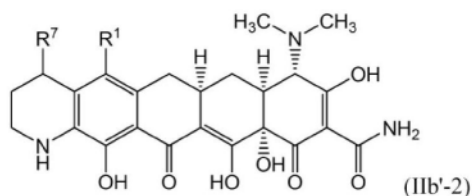
[0207] 或其药学上可接受的盐,其中p是0或1且 $\text{R}^7$  (如果存在)是 $-\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基}$ 。其余的变量是如在第一至第七实施例或其任意方面或第八实施例或其第一至第九方面中描述的和定义的。

[0208] 在第八实施例的第十一方面,该化合物是由式IIb-2表示:





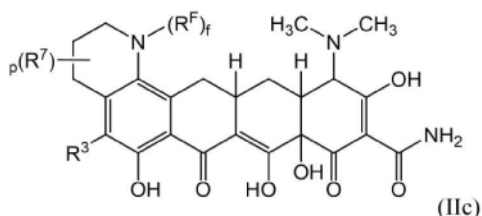
[0209]



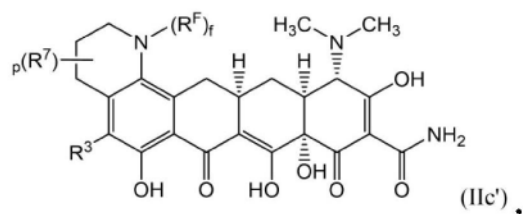
[0210] 或其药学上可接受的盐,其中 $R^7$ 选自卤基、 $=O$ 、 $C_1$ - $C_4$ 氟烷基、 $C_1$ - $C_4$ 烷基、 $-(C_0-C_6$ 亚烷基) $-(C_3-C_{10}$ 碳环基)、 $-(C_0-C_6$ 亚烷基) $-(4-13$ 元杂环基)、 $OR^A$ 、 $-(C_0-C_6$ 亚烷基) $-NR^B R^{B'}$ 、和 $S(O)_{0-2}R^C$ 。其余的变量是如在第一至第七实施例或其任意方面或第八实施例或其第一至第十方面中描述的和定义的。

[0211] 在第八实施例的第十二方面,由 $R^1$ 和 $R^2$ 或 $R^2$ 和 $R^3$ 一起形成的任意环的任意碳环基或杂环基部分任选地且独立地在碳原子上被一个或多个取代基取代,所述取代基独立地选自卤基、 $=O$ 、 $C_1$ - $C_4$ 氟烷基、 $C_1$ - $C_4$ 烷基、 $-(C_0-C_6$ 亚烷基) $-(C_3-C_{10}$ 碳环基)、 $-(C_0-C_6$ 亚烷基) $-(4-13$ 元杂环基)和 $-(C_0-C_6$ 亚烷基) $-NR^B R^{B'}$ 。其余的变量是如在第一至第七实施例或其任意方面或第八实施例或其第一至第十一方面中描述的和定义的。

[0212] 在本发明的第九实施例中,在治疗血液癌的方法中给予的化合物是由式IIc表示的化合物:



[0213]

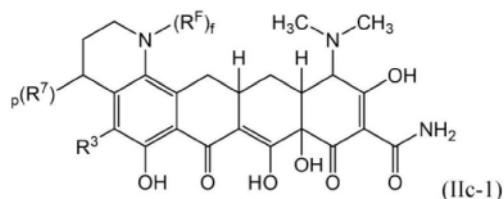


[0214] 或其药学上可接受的盐,其中 $R^7$  (如果存在) 选自卤基、 $=O$ 、 $C_1$ - $C_4$ 氟烷基、 $C_1$ - $C_4$ 烷基、 $-(C_0-C_6$ 亚烷基) $-(C_3-C_{10}$ 碳环基)、 $-(C_0-C_6$ 亚烷基) $-(4-13$ 元杂环基)、 $OR^A$ 、 $-(C_0-C_6$ 亚烷基) $-NR^B R^{B'}$ 、和 $S(O)_{0-2}R^C$ ;  $p$ 是0或1;且 $f$ 是0或1。其余的变量的值和其余的变量的替代值是如在第一至第八实施例或其任意方面中描述的和定义的。

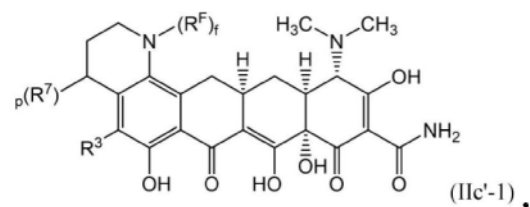
[0215] 在第九实施例的第一方面, $p$ 是1。其余的变量是如在第一至第八实施例或其任意

方面或第九实施例中描述的和定义的。

[0216] 在第九实施例的第二方面,该化合物是由式IIc-1表示:



[0217]

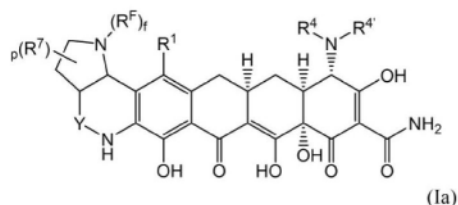


[0218] 或其药学上可接受的盐。这些变量是如在第一至第八实施例或其任意方面或第九实施例或其第一方面中描述的和定义的。

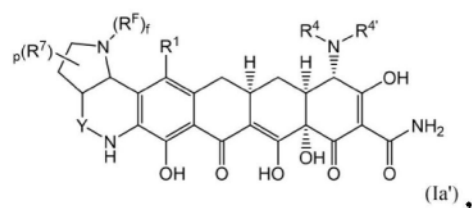
[0219] 在第九实施例的第三方面, $R^7$  (如果存在)选自 $-(C_0-C_6\text{亚烷基})-(C_3-C_{10}\text{碳环基})$ 、 $-(C_0-C_6\text{亚烷基})-(4-13\text{元杂环基})$ 和 $-(C_0-C_6\text{亚烷基})-NR^B R^{B'}$ 。其余的变量是如在第一至第八实施例或其任意方面或第九实施例或其第一或第二方面中描述的和定义的。

[0220] 在第九实施例的第四方面, $R^7$  (如果存在)是 $-NR^B R^{B'}$ 。其余的变量是如在第一至第八实施例或其任意方面或第九实施例或其第一至第三方面中描述的和定义的。

[0221] 在本发明的第十实施例中,在治疗血液癌的方法中给予的化合物是具有式Ia的化合物:



[0222]



[0223] 或者其药学上可接受的盐,其中:

[0224] 每个 $R^7$  (如果存在)独立地选自卤基、 $=O$ 、 $C_1-C_4$ 氟烷基、 $C_1-C_4$ 烷基、 $-(C_0-C_6\text{亚烷基})-(C_3-C_{10}\text{碳环基})$ 、 $-(C_0-C_6\text{亚烷基})-(4-13\text{元杂环基})$ 、 $OR^A$ 、 $-(C_0-C_6\text{亚烷基})-NR^B R^{B'}$ 、和 $S(O)_{0-2}R^C$ ;

[0225]  $p$ 是0、1、2、3或4;

[0226]  $Y$ 是 $C(O)$ 或 $C(R^8)_2$ ,其中每个 $R^8$ 独立地选自氢、 $-(C_1-C_6\text{烷基})$ 和 $-(C_3-C_6\text{环烷基})$ ;和

[0227]  $f$ 是0或1。变量的值和变量的替代值是如在第一至第九实施例或其任意方面中描

述的和定义的。

[0228] 在第十实施例的第一方面,  $p$  是 0。其余的变量是如在第一至第九实施例或其任意方面或第十实施例中描述的和定义的。

[0229] 在第十实施例的第二方面, 每个  $R^8$  是氢。其余的变量是如在第一至第九实施例或其任意方面或第十实施例或其第一方面中描述的和定义的。

[0230] 在本发明的第十一实施例中, 在治疗血液癌的方法中给予的化合物是具有式 I 的化合物、或其药学上可接受的盐, 其中  $X$  是  $C(R^2)$ ;  $R^2$  任选地是取代的  $-(C_0-C_1 \text{ 亚烷基})-(4-6\text{-元杂环基})$ 。变量的值和变量的替代值是如在第一至第十实施例或其任意方面中描述的和定义的。

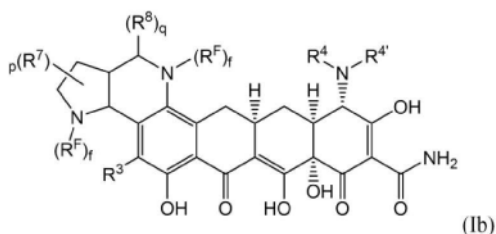
[0231] 在第十一实施例的第一方面,  $R^3$  是氢。其余的变量是如在第一至第十实施例或其任意方面或第十一实施例中描述的和定义的。

[0232] 在第十一实施例的第二方面,  $R^2$  任选地是取代的  $-(C_0-C_1 \text{ 亚烷基})$ -吡咯烷基。其余的变量是如在第一至第十实施例或其任意方面或第十一实施例或其第一方面中描述的和定义的。

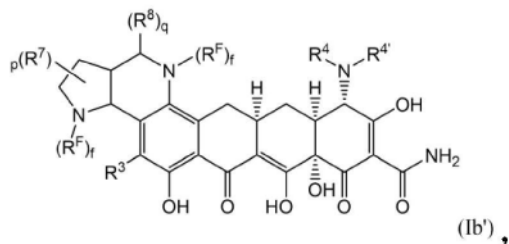
[0233] 在第十一实施例的第三方面,  $R^2$  任选地是取代的吡咯烷-2-基。其余的变量是如在第一至第十实施例或其任意方面或第十一实施例或其第一或第二方面中描述的和定义的。

[0234] 在第十一实施例的第四方面,  $R^2$  任选地是取代的  $-(C_1 \text{ 亚烷基})$ -(吡咯烷-1-基)。其余的变量是如在第一至第十实施例或其任意方面或第十一实施例或其第一至第三方面中描述的和定义的。

[0235] 在本发明的第十二实施例中, 在治疗血液癌的方法中给予的化合物是具有式 Ib 的化合物:



[0236]



[0237] 或者其药学上可接受的盐, 其中:

[0238] 每个  $R^7$  和  $R^8$  (如果存在) 独立地选自卤基、 $=O$ 、 $C_1-C_4$  氟烷基、 $C_1-C_4$  烷基、 $C_3-C_{10}$  碳环基、4-13 元杂环基、 $OR^A$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 亚烷基})-NR^B R^C$ 、和  $S(O)_{0-2} R^C$ ;

[0239]  $p$  是 0、1、2、3 或 4;

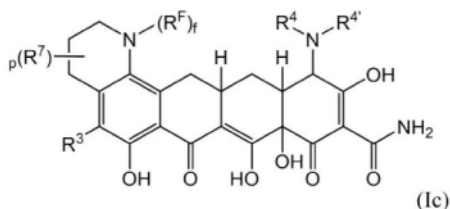
[0240]  $q$  是 0、1 或 2; 和

[0241] 每个  $f$  独立地是 0 或 1。变量的值和变量的替代值是如在第一至第十一实施例或其任意方面中描述的和定义的。

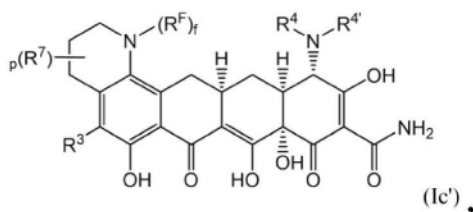
[0242] 在第十二实施例的第一方面,p和q各自是0。其余的变量是如在第一至第十一实施例或其任意方面或第十二实施例中描述的和定义的。

[0243] 在第十二实施例的第二方面, $R^3$ 是氢。其余的变量是如在第一至第十一实施例或其任意方面或第十二实施例或其第一方面中描述的和定义的。

[0244] 在本发明的第十三实施例中,在治疗血液癌的方法中给予的化合物是由式Ic表示的化合物:



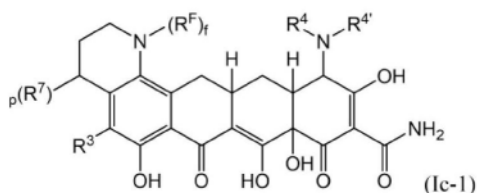
[0245]



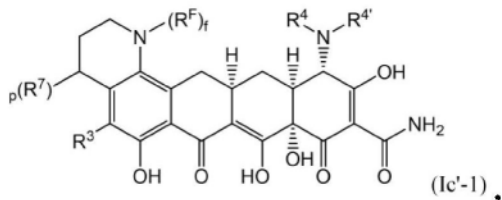
[0246] 或其药学上可接受的盐,其中 $R^7$  (如果存在) 选自卤基、 $=O$ 、 $C_1-C_4$ 氟烷基、 $C_1-C_4$ 烷基、 $-(C_0-C_6$ 亚烷基) $-(C_3-C_{10}$ 碳环基)、 $-(C_0-C_6$ 亚烷基) $-(4-13$ 元杂环基)、 $OR^A$ 、 $-(C_0-C_6$ 亚烷基) $-NR^B R^{B'}$ 、和 $S(O)_{0-2} R^C$ ; p是0或1; 且f是0或1。其余的变量的值和其余的变量的替代值是如在第一至第十二实施例或其任意方面中描述的和定义的。

[0247] 在第十三实施例的第一方面,p是1。其余的变量是如在第一至第十二实施例或其任意方面或第十三实施例中描述的和定义的。

[0248] 在第十三实施例的第二方面,该化合物是由式Ic-1表示:



[0249]



[0250] 或其药学上可接受的盐。这些变量是如在第一至第十二实施例或其任意方面或第十三实施例或其第一方面中描述的和定义的。

[0251] 在第十三实施例的第三方面, $R^7$  (如果存在) 选自 $-(C_0-C_6$ 亚烷基) $-(C_3-C_{10}$ 碳环基)、 $-(C_0-C_6$ 亚烷基) $-(4-13$ 元杂环基)和 $-(C_0-C_6$ 亚烷基) $-NR^B R^{B'}$ 。其余的变量是如在第一至第十二实施例或其任意方面或第十三实施例或其第一或第二方面中描述的和定义的。

[0252] 在第十三实施例的第四方面, $R^7$  (如果存在) 是 $-NR^B R^{B'}$ 。其余的变量是如在第一至

第十二实施例或其任意方面或第十三实施例或其第一至第三方面中描述的和定义的。

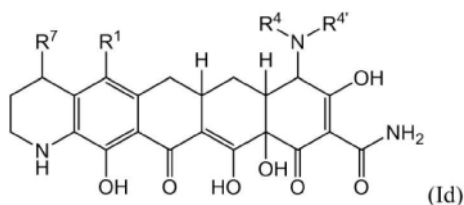
[0253] 在本发明的第十四实施例中,在治疗血液癌的方法中给予的化合物是由式I表示的化合物、或其药学上可接受的盐,其中X是N和 $R^3$ 是氢。其余的变量的值和其余的变量的替代值是如在第一至第十三实施例或其任意方面中描述的和定义的。

[0254] 在第十四实施例的第一方面, $R^1$ 选自氢和 $NR^B R^B$ 。其余的变量是如在第一至第十三实施例或其任意方面或第十四实施例中描述的和定义的。

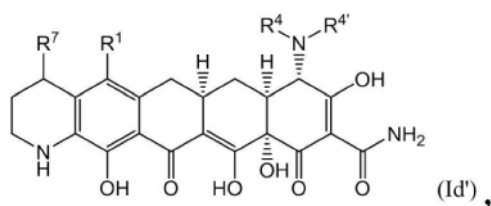
[0255] 在本发明的第十五实施例中,在治疗血液癌的方法中给予的化合物是具有式I的化合物、或其药学上可接受的盐,其中X是C( $R^2$ )且 $R^2$ 是( $C_1$ 亚烷基)- $NR^B R^B$ 。其余的变量的值和其余的变量的替代值是如在第一至第十四实施例或其任意方面中描述的和定义的。

[0256] 在第十五实施例的第一方面, $R^B$ 和 $R^B$ 各自独立地选自氢和-( $C_1$ - $C_6$ 烷基)。其余的变量是如在第一至第十四实施例或其任意方面或第十五实施例中描述的和定义的。

[0257] 在本发明的第十六实施例中,在治疗血液癌的方法中给予的化合物是由式Id表示的化合物:



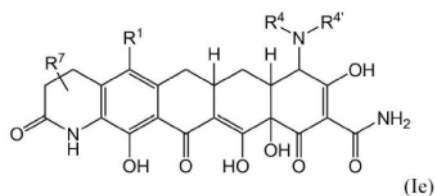
[0258]



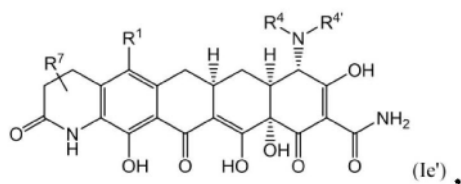
[0259] 或其药学上可接受的盐,其中 $R^7$ 选自卤基、=O、 $C_1$ - $C_4$ 氟烷基、 $C_1$ - $C_4$ 烷基、-( $C_0$ - $C_6$ 亚烷基)-( $C_3$ - $C_{10}$ 碳环基)、-( $C_0$ - $C_6$ 亚烷基)-(4-13元杂环基)、 $OR^A$ 、-( $C_0$ - $C_6$ 亚烷基)- $NR^B R^B$ 、和S( $O$ ) $_{0-2}$  $R^C$ 。变量的值和变量的替代值是如在第一至第十五实施例或其任意方面中描述的和定义的。

[0260] 在第十六实施例的第一方面, $R^7$ 是4-6元杂环基或 $NR^B R^B$ 。其余的变量是如在第一至第十五实施例或其任意方面或第十六实施例中描述的和定义的。

[0261] 在本发明的第十七实施例中,在治疗血液癌的方法中给予的化合物是由式Ie表示的化合物:



[0262]

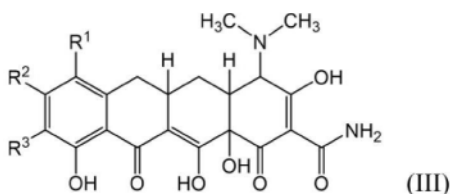


[0263] 或其药学上可接受的盐,其中 $R^7$ 选自卤基、 $=O$ 、 $C_1-C_4$ 氟烷基、 $C_1-C_4$ 烷基、 $-(C_0-C_6$ 亚烷基)- $(C_3-C_{10}$ 碳环基)、 $-(C_0-C_6$ 亚烷基)- $(4-13$ 元杂环基)、 $OR^A$ 、 $-(C_0-C_6$ 亚烷基)- $NR^B R^{B'}$ 、和 $S(O)_{0-2}R^C$ 。变量的值和变量的替代值是如在第一至第十六实施例或其任意方面中描述的和定义的。

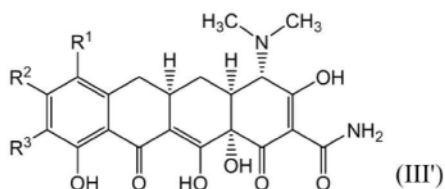
[0264] 在第十七实施例的第一方面, $R^7$ 是4-6元杂环基或 $NR^B R^{B'}$ 。其余的变量是如在第一至第十六实施例或其任意方面或第十七实施例中描述的和定义的。

[0265] 在前述实施例中任一个或其任意方面的另外的方面,每个 $R^A$ 独立地选自氢、 $-(C_1-C_6$ 烷基)、 $-(C_0-C_6$ 亚烷基)-碳环基、 $-(C_0-C_6$ 亚烷基)-杂环基、 $-S-(C_1-C_6$ 烷基)、 $-S-(C_0-C_6$ 亚烷基)-碳环基、 $-S-(C_0-C_6$ 亚烷基)-杂环基、 $-C(O)-(C_1-C_6$ 烷基)、 $-C(O)-(C_0-C_6$ 亚烷基)-碳环基、 $-C(O)-(C_0-C_6$ 亚烷基)-杂环基、和 $-C(O)N(R^D)(R^E)$ 。当本文所述结构式中的 $-N(R^F)_f-$ 中的 $f$ 是0时,指定的化学部分是 $-N(H)-$ 。类似地,当 $-(R^8)_q$ 中的 $p$ 是0,意指附接至 $-(R^8)_q$ 的碳原子附接至两个氢原子。

[0266] 本发明的第十八实施例是一种具有式(III)的化合物:



[0267]



[0268] 或者其药学上可接受的盐,其中:

[0269]  $R^1$ 选自氢、溴、氟、氯、 $C_1-C_6$ 烷基、 $-O-C_1-C_6$ 烷基、 $-S(O)_m-C_1-C_6$ 烷基、 $C_3-C_7$ 环烷基、 $-O-C_3-C_7$ 环烷基、 $-S(O)_m-C_3-C_7$ 环烷基、 $-CN$ 、 $-NR^G R^{G'}$ 、和 $-NH-C(O)-(C_1-C_6$ 亚烷基)- $NR^G R^{G'}$ ,其中由 $R^1$ 表示的基团中每个烷基、亚烷基或环烷基任选地被氟取代;

[0270]  $R^2$ 选自氟、 $C_1-C_6$ 烷基、和 $-[C(R^H)(R^H)]_m-NR^I R^{I'}$ ;

[0271]  $R^3$ 选自氢、氟、溴、 $-CN$ 、 $-[C(R^H)(R^H)]_n-NR^I R^{I'}$ 、 $-NR^G R^{G'}$ 、 $NO_2$ 、 $-NH-C(O)-C_1-C_4$ 亚烷基-

$\text{NR}^{\text{G}}\text{R}^{\text{G}'}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-\text{NH}-\text{S}(\text{O})_{\text{m}}-\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-\text{NH}-\text{S}(\text{O})_{\text{m}}-\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 碳环基、 $-\text{NH}-\text{S}(\text{O})_{\text{m}}-(4-13\text{元})$ 杂环基；

[0272] 每个 $\text{R}^{\text{G}}$ 和 $\text{R}^{\text{G}'}$ 独立地选自氢和 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基；或者

[0273]  $\text{R}^{\text{G}}$ 和 $\text{R}^{\text{G}'}$ 与它们所结合的氮原子一起形成(4-7元)杂环，其任选地包含一个另外的选自N、S和O杂原子，其中该(4-7元)杂环任选地被氟、氯、-OH、氟-取代的 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、或 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 亚烷基- $\text{O}-\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基取代，并且任选地是苯并稠合的；

[0274] 每个 $\text{R}^{\text{H}}$ 和 $\text{R}^{\text{H}'}$ 独立地选自氢、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、和 $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 碳环基；

[0275] 每个 $\text{R}^{\text{I}}$ 选自氢、 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 烷基、 $-\text{C}_0\text{-C}_6$ 亚烷基- $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 碳环基、和 $-\text{C}_0\text{-C}_6$ 亚烷基-(4-13元)杂环基；

[0276] 每个 $\text{R}^{\text{I}'}$ 选自氢、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基、 $-\text{C}_0\text{-C}_6$ 亚烷基- $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 碳环基、 $-\text{C}_0\text{-C}_6$ 亚烷基-(4-13元)杂环基、 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-\text{C}_0\text{-C}_6$ 亚烷基- $\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{\text{G}}\text{R}^{\text{G}'}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_1\text{-C}_6$ 亚烷基- $\text{NR}^{\text{G}}\text{R}^{\text{G}'}$ 、 $-\text{C}_2\text{-C}_6$ 亚烷基- $\text{NR}^{\text{G}}\text{R}^{\text{G}'}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{\text{m}}-\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-\text{S}(\text{O})_{\text{m}}-\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 碳环基、和 $-\text{S}(\text{O})_{\text{m}}-(4-13\text{元})$ 杂环基，其中由 $\text{R}^{\text{I}}$ 或 $\text{R}^{\text{I}'}$ 表示的基团中的每个烷基、碳环基、亚烷基或杂环基任选地且独立地被一个或多个取代基取代，所述取代基独立地选自氟、氯、-OH、 $-\text{O}-\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、氟-取代的 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、 $-\text{NR}^{\text{G}}\text{R}^{\text{G}'}$ 、 $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 碳环基和(4-13元)杂环基；或者

[0277]  $\text{R}^{\text{I}}$ 和 $\text{R}^{\text{I}'}$ 与它们所结合的氮原子一起形成(4-7元)单环杂环、或(6-13元)双环、螺环或桥接的杂环，其中(4-7元)单环杂环、或(6-13元)双环、螺环或桥接的杂环任选地包含1至4个独立地选自N、S和O的另外的杂原子；并且其中该(4-7元)单环杂环、或该(6-13元)双环、螺环或桥接的杂环任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基独立地选自 $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 碳环基、(4-13元)杂环基、氟、氯、-OH、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 氟烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、 $-\text{O}-\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 碳环基、 $-\text{O}-(4-13\text{元})$ 杂环基、 $-\text{C}_0\text{-C}_4$ 烷基- $\text{O}-\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、 $-\text{C}_0\text{-C}_4$ 烷基- $\text{O}-\text{C}_1\text{-C}_4$ 氟烷基、 $=\text{O}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{\text{G}}\text{R}^{\text{G}'}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{G}})-\text{C}(\text{O})-\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、和 $-\text{C}_0\text{-C}_4$ 亚烷基- $\text{NR}^{\text{G}}\text{R}^{\text{G}'}$ ，并且其中每个碳环基或杂环基取代基任选地被氟、氯、-OH、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 氟烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、 $-\text{O}-\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、 $-\text{O}-\text{C}_1\text{-C}_4$ 氟烷基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{烷基})$ 、或 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{烷基})_2$ 取代；

[0278] m是0、1或2；和

[0279] n是1或2，

[0280] 在第十八实施例的第一方面， $\text{R}^1$ 是氢、溴、氟、氯、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-\text{O}-\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-\text{S}(\text{O})_{\text{m}}-\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_7$ 环烷基、 $-\text{O}-\text{C}_3\text{-C}_7$ 环烷基、 $-\text{S}(\text{O})_{\text{m}}-\text{C}_3\text{-C}_7$ 环烷基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NR}^{\text{G}}\text{R}^{\text{G}'}$ 或 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{亚烷基})-\text{NR}^{\text{G}}\text{R}^{\text{G}'}$ 。在一些实施例中，由 $\text{R}^1$ 表示的基团中的每个烷基、亚烷基或环烷基任选地被氟取代。在其他实施例中， $\text{R}^1$ 是氟、氯、-CN或 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 。在其他实施例中， $\text{R}^1$ 是氟、氯或 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 。在其他实施例中， $\text{R}^1$ 是氟。在其他实施例中， $\text{R}^1$ 是氯。在其他实施例中， $\text{R}^1$ 是 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 。在其他实施例中， $\text{R}^1$ 是氢。其余的变量是如在第十八实施例中描述的和定义的。

[0281] 在第十八实施例的第二方面， $\text{R}^2$ 是氟、 $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、或 $-\text{C}(\text{R}^{\text{H}})(\text{R}^{\text{H}'})_{\text{m}}-\text{N}(\text{R}^{\text{I}})(\text{R}^{\text{I}'})$ 。在其他实施例中， $\text{R}^2$ 是氟、甲基、 $-\text{CH}(\text{R}^{\text{H}})-\text{N}(\text{R}^{\text{I}})(\text{R}^{\text{I}'})$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-\text{N}(\text{R}^{\text{I}})(\text{R}^{\text{I}'})$ 、 $-\text{NH}(\text{吡啶})$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_8\text{烷基})$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-\text{C}_1\text{-C}_3$ 亚烷基-哌啶、 $-\text{NHC}(\text{O})-\text{C}_1\text{-C}_3$ 亚烷基-吡咯烷或 $-\text{NHS}(\text{O})_2$ -苯基，其中由 $\text{R}^2$ 表示的基团中的每个哌啶和每个吡咯烷任选地被一个或多个 $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基取代。在其他实施例中， $\text{R}^2$ 是氟、甲基或 $-\text{CH}(\text{R}^{\text{H}})-\text{N}(\text{R}^{\text{I}})(\text{R}^{\text{I}'})$ 。在其他实施例中， $\text{R}^2$ 是 $-\text{CH}(\text{R}^{\text{H}})-\text{N}(\text{R}^{\text{I}})(\text{R}^{\text{I}'})$ 。在其他实施例中， $\text{R}^2$ 是氟。在其他实施例中， $\text{R}^2$ 是 $-\text{NHR}^{\text{I}}$ 。其余的变量是如在第十八实施例或其第一方面中描述的和定义的。

[0282] 在第十八实施例的第三方面,  $R^3$  是氢、氟、溴、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{[C(R}^{\text{H}})(\text{R}^{\text{H}})]_n-\text{N(R}^{\text{I}})(\text{R}^{\text{I}})$ 、 $-\text{NR}^{\text{G}}\text{R}^{\text{G}}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NH-C(O)-C}_1\text{-C}_4\text{亚烷基-N(R}^{\text{I}})(\text{R}^{\text{I}})$ 、 $-\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基}$ 、 $-\text{NH-C(O)-C}_1\text{-C}_6\text{烷基}$ 、 $-\text{NH-S(O)}_m\text{-C}_1\text{-C}_6\text{烷基}$ 、 $-\text{NH-S(O)}_m\text{-C}_3\text{-C}_{10}\text{碳环基}$ 或 $-\text{NH-S(O)}_m\text{-(4-13元)杂环基}$ 。在其他实施例中,  $R^3$  是氢、 $\text{NH}_2$ 或 $-\text{CH}_2\text{-NH-CH}_2\text{-C(CH}_3)_3$ 。在其他实施例中,  $R^3$  是氢。在其他实施例中,  $R^3$  是 $-\text{[C(R}^{\text{H}})(\text{R}^{\text{H}})]_n-\text{N(R}^{\text{I}})(\text{R}^{\text{I}})$ 或 $-\text{NR}^{\text{G}}\text{R}^{\text{G}}$ 。其余的变量是如在第十八实施例或其第一或第二方面中描述的和定义的。

[0283] 在第十八实施例的第四方面,  $R^{\text{H}}$ 和 $R^{\text{H}}$ 各自独立地选自氢、 $\text{C}_1\text{-C}_4\text{烷基}$ 、和 $\text{C}_3\text{-C}_{10}\text{碳环基}$ 。在其他实施例中,  $R^{\text{H}}$ 是氢或甲基。其余的变量是如在第十八实施例或其第一、第二或第三方面中描述的和定义的。

[0284] 在第十八实施例的第五方面,  $R^{\text{I}}$ 是氢、 $\text{C}_1\text{-C}_{12}\text{烷基}$ 、 $-\text{C}_0\text{-C}_6\text{亚烷基}$ 、 $\text{C}_3\text{-C}_{10}\text{碳环基}$ 、或 $-\text{C}_0\text{-C}_6\text{亚烷基-(4-13元)杂环基}$ 。在一些实施例中, 由 $R^{\text{I}}$ 表示的基团中的每个烷基、碳环基、亚烷基或杂环基任选地且独立地被一个或多个取代基取代, 所述取代基独立地选自氟、氯、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O-C}_1\text{-C}_4\text{烷基}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_4\text{烷基}$ 、氟-取代的 $-\text{C}_1\text{-C}_4\text{烷基}$ 、 $-\text{NR}^{\text{G}}\text{R}^{\text{G}}$ 、 $\text{C}_3\text{-C}_{10}\text{碳环基}$ 和(4-13元)杂环基。在其他实施例中,  $R^{\text{I}}$ 是氢、 $\text{C}_1\text{-C}_3\text{直链烷基}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_3\text{直链氟烷基}$ 、环丙基或 $-\text{CH}_2\text{-环丙基}$ 。在其他实施例中,  $R^{\text{I}}$ 是氢、 $\text{C}_1\text{-C}_3\text{直链烷基}$ 或 $-\text{CH}_2\text{-环丙基}$ 。其余的变量是如在第十八实施例或其第一至第四方面中描述的和定义的。

[0285] 在第十八实施例的第六方面,  $R^{\text{I}}$ 是氢、 $\text{C}_1\text{-C}_8\text{烷基}$ 、 $-\text{C}_0\text{-C}_6\text{亚烷基}$ 、 $\text{C}_3\text{-C}_{10}\text{碳环基}$ 、 $-\text{C}_0\text{-C}_6\text{亚烷基-(4-13元)杂环基}$ 、 $-\text{C(O)-C}_1\text{-C}_6\text{烷基}$ 、 $-\text{C}_0\text{-C}_6\text{亚烷基-C(O)NR}^{\text{G}}\text{R}^{\text{G}}$ 、 $-\text{C(O)-C}_1\text{-C}_6\text{亚烷基-NR}^{\text{G}}\text{R}^{\text{G}}$ 、 $-\text{C}_2\text{-C}_6\text{亚烷基-NR}^{\text{G}}\text{R}^{\text{G}}$ 、 $-\text{S(O)}_m\text{-C}_1\text{-C}_6\text{烷基}$ 、 $-\text{S(O)}_m\text{-C}_3\text{-C}_{10}\text{碳环基}$ 或 $-\text{S(O)}_m\text{-(4-13元)杂环基}$ 。在一些实施例中, 当 $R^2$ 是氢或 $\text{C}_1\text{-C}_2\text{烷基}$ 时,  $R^3$ 另外地是苄基。在其他实施例中, 由 $R^{\text{I}}$ 表示的基团中的每个烷基、碳环基、亚烷基或杂环基任选地且独立地被一个或多个取代基取代, 所述取代基独立地选自氟、氯、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O-C}_1\text{-C}_4\text{烷基}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_4\text{烷基}$ 、氟-取代的 $-\text{C}_1\text{-C}_4\text{烷基}$ 、 $-\text{NR}^{\text{G}}\text{R}^{\text{G}}$ 、 $\text{C}_3\text{-C}_{10}\text{碳环基}$ 和(4-13元)杂环基。在其他实施例中,  $R^{\text{I}}$ 是氢、 $\text{C}_1\text{-C}_8\text{烷基}$ 、 $-\text{CH}_2\text{-CHF}_2$ 、 $-\text{C}_2\text{-C}_6\text{亚烷基}$ 、 $-\text{O-C}_1\text{-C}_3\text{烷基}$ 、 $-\text{C}_3\text{-C}_{10}\text{环烷基}$ 、 $-\text{C}_3\text{-C}_{10}\text{环烷基-取代的C}_1\text{-C}_3\text{烷基}$ 、环丙基-取代的环丙基、 $-(\text{CH}_2)_2\text{-苯基}$ 或 $-\text{S(O)}_2\text{-苯基}$ 。在其他实施例中,  $R^{\text{I}}$ 是氢、 $\text{C}_1\text{-C}_8\text{烷基}$ 、 $-\text{CH}_2\text{-CHF}_2$ 、 $-\text{C}_1\text{-C}_6\text{亚烷基}$ 、 $-\text{O-C}_1\text{-C}_3\text{烷基}$ 、 $\text{C}_3\text{-C}_{10}\text{环烷基}$ 、 $\text{C}_3\text{-C}_{10}\text{环烷基-取代的C}_1\text{-C}_3\text{烷基}$ 、或 $-(\text{CH}_2)_2\text{-苯基}$ 、且当 $R^{\text{I}}$ 是氢或 $-\text{C}_1\text{-C}_2\text{烷基}$ 时,  $R^{\text{I}}$ 另外地是苄基。在其他实施例中,  $R^{\text{I}}$ 选自氢、 $\text{C}_1\text{-C}_8\text{烷基}$ 、 $-\text{CH}_2\text{-CHF}_2$ 、 $-\text{C}_1\text{-C}_6\text{亚烷基}$ 、 $-\text{O-C}_1\text{-C}_3\text{烷基}$ 、 $\text{C}_3\text{-C}_{10}\text{环烷基}$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{-苯基}$ 和 $\text{C}_3\text{-C}_{10}\text{环烷基-取代的C}_1\text{-C}_3\text{烷基}$ , 其中由 $R^{\text{I}}$ 表示的基团中的每个环烷基任选地被 $-\text{C}_1\text{-C}_3\text{烷基}$ 取代或任选地是苯并稠合的。其余的变量是如在第十八实施例或其第一至第五方面中描述的和定义的。

[0286] 在第十八实施例的第七方面,  $R^{\text{I}}$ 和 $R^{\text{I}}$ 与它们所结合的氮原子一起形成(4-7元)单环杂环、或(6-13元)双环、螺环或桥接的杂环, 其中该(4-7元)单环杂环、或该(6-13元)双环、螺环或桥接的杂环任选地包含1至4个另外的独立地选自N、S和O的杂原子。在一些实施例中, 该(4-7元)单环杂环、或该(6-13元)双环、螺环或桥接的杂环任选地被一个或多个取代基取代, 所述取代基独立地选自 $\text{C}_3\text{-C}_{10}\text{碳环基}$ 、(4-13元)杂环基、氟、氯、 $-\text{OH}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_4\text{氟烷基}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_4\text{烷基}$ 、 $-\text{O-C}_3\text{-C}_{10}\text{碳环基}$ 、 $-\text{O-(4-13元)杂环基}$ 、 $-\text{C}_0\text{-C}_4\text{烷基}$ 、 $-\text{O-C}_1\text{-C}_4\text{烷基}$ 、 $-\text{C}_0\text{-C}_4\text{烷基-O-C}_1\text{-C}_4\text{氟烷基}$ 、 $=\text{O}$ 、 $-\text{C(O)-C}_1\text{-C}_4\text{烷基}$ 、 $-\text{C(O)NR}^{\text{G}}\text{R}^{\text{G}}$ 、 $-\text{N(R}^{\text{G}})\text{-C(O)-C}_1\text{-C}_4\text{烷基}$ 、和 $-\text{C}_0\text{-C}_4\text{亚烷基-NR}^{\text{G}}\text{R}^{\text{G}}$ , 且其中每个碳环基或杂环基取代基任选地被氟、氯、 $-\text{OH}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_4\text{氟烷基}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_4\text{烷基}$ 、 $-\text{O-C}_1\text{-C}_4\text{烷基}$ 、 $-\text{O-C}_1\text{-C}_4\text{氟烷基}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH(C}_1\text{-C}_4\text{烷基)}$ 、或 $-\text{N(C}_1\text{-C}_4\text{烷基)}_2$ 取代。在其他实施例



中,  $R^I$  和  $R^I$  与它们所结合的氮原子一起形成选自吡咯烷、哌啶、哌嗪和吗啉的环, 其中该环任选地被一个或多个取代基取代, 所述取代基独立地选自  $-OH$ 、 $-C_1-C_3$  烷基和  $-C_1-C_3$  亚烷基- $O-C_1-C_3$  烷基, 且其中该环任选地苯并稠合或螺稠合至环丙基。在其他实施例中,  $R^I$  和  $R^I$  与它们所结合的氮原子一起形成选自吡咯烷和哌啶的环, 其中该环任选地被一个或多个取代基取代, 所述取代基独立地选自氟、 $C_1-C_3$  烷基和  $-C_1-C_3$  亚烷基- $O-C_1-C_3$  烷基, 且其中该环任选地苯并稠合或螺稠合至环丙基。其余的变量是如在第十八实施例或其第一至第六方面中描述的和定义的。

[0287] 在第十八实施例的第八方面,  $R^G$  和  $R^G$  独立地是氢或  $C_1-C_4$  烷基。在其他实施例中,  $R^G$  和  $R^G$  与它们所结合的氮原子一起形成 (4-7 元) 杂环, 其任选地包含一个另外的选自 N、S 和 O 的杂原子, 其中该 (4-7 元) 杂环任选地被氟、氯、 $-OH$ 、氟-取代的  $C_1-C_4$  烷基、 $-C_1-C_4$  烷基、或  $-C_1-C_4$  亚烷基- $O-C_1-C_4$  烷基取代, 且任选地是苯并稠合的。其余的变量是如在第十八实施例或其第一至第七方面中描述的和定义的。

[0288] 本发明的第十九实施例是一种具有结构式 (III) 或 (III') 的化合物, 其中  $R^2$  是氟、甲基、 $-CH(R^H)-N(R^I)(R^I)$ 、 $-(CH_2)_2-N(R^I)(R^I)$ 、 $-NH$ (吡啶)、 $-NH(C_1-C_8$  烷基)、 $-NHC(O)-C_1-C_3$  亚烷基-哌啶、 $-NHC(O)-C_1-C_3$  亚烷基-吡咯烷或  $-NHS(O)_2$ -苯基, 由  $R^2$  表示的基团中的每个哌啶和每个吡咯烷任选地被一个或多个  $-C_1-C_6$  烷基取代;  $R^H$  是氢或甲基;  $R^I$  是氢、 $C_1-C_3$  直链烷基、 $C_1-C_3$  直链氟烷基、环丙基或  $-CH_2$ -环丙基;  $R^I$  是氢、 $C_1-C_8$  烷基、 $-CH_2-CHF_2$ 、 $-C_2-C_6$  亚烷基- $O-C_1-C_3$  烷基、 $-C_3-C_{10}$  环烷基、 $-C_3-C_{10}$  环烷基-取代的  $C_1-C_3$  烷基、环丙基-取代的环丙基、 $-(CH_2)_2$ -苯基或  $-S(O)_2$ -苯基, 且当  $R^I$  是氢或  $C_1-C_2$  烷基时,  $R^I$  另外地是苄基; 或  $R^I$  和  $R^I$  与它们所结合的氮原子一起形成选自吡咯烷、哌啶、哌嗪或吗啉的环, 其中该环任选地被一个或多个取代基取代, 所述取代基独立地选自  $-OH$ 、 $-C_1-C_3$  烷基和  $-C_1-C_3$  亚烷基- $O-C_1-C_3$  烷基, 且其中该环任选地苯并稠合或螺稠合至环丙基。其余的变量是如在第十八实施例或其任意方面中描述的和定义的。

[0289] 本发明的第二十实施例是具有结构式 (III) 或 (III') 的化合物, 其中  $R^2$  是氟、甲基或  $-CH(R^H)-N(R^I)(R^I)$ ;  $R^H$  是氢或甲基;  $R^I$  是氢、 $C_1-C_3$  直链烷基或  $-CH_2$ -环丙基;  $R^I$  是氢、 $C_1-C_8$  烷基、 $-CH_2-CHF_2$ 、 $-C_1-C_6$  亚烷基- $O-C_1-C_3$  烷基、 $-C_3-C_{10}$  环烷基、或  $-C_3-C_{10}$  环烷基-取代的  $C_1-C_3$  烷基, 其中由  $R^I$  表示的基团中的每个环烷基任选地被  $-C_1-C_3$  烷基取代或任选地苯并稠合、或  $-(CH_2)_2$ -苯基; 且当  $R^I$  是氢或  $-C_1-C_2$  烷基时,  $R^I$  另外地是苄基; 或  $R^I$  和  $R^I$  与它们所结合的氮原子一起形成选自吡咯烷和哌啶的环, 其中该环任选地被一个或多个取代基取代, 所述取代基独立地选自氟、 $-C_1-C_3$  烷基和  $-C_1-C_3$  亚烷基- $O-C_1-C_3$  烷基, 和其中该环任选地苯并稠合或螺稠合至环丙基。其余的变量是如在第十八或第十九实施例或其任意方面中描述的和定义的。

[0290] 本发明的第二十一实施例是具有结构式 (III) 或 (III') 的化合物, 其中 X 是氟、氯、 $-CN$  或  $-N(CH_3)_2$ ; 且 Z 是氢、 $NH_2$  或  $-CH_2-NH-CH_2-C(CH_3)_3$ 。其余的变量是如在第十八至第二十实施例或其任意方面中描述的和定义的。

[0291] 本发明的第二十二实施例是具有结构式 (III) 或 (III') 的化合物, 其中

[0292]  $R^1$  选自  $-OCH_3$ 、 $-CF_3$ 、Cl、F、和  $-N(CH_3)_2$ ;

[0293] Z 是氢和当  $R^1$  是 F 时, Z 另外地选自氢、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_2$  烷基)、和  $-N(C_1-C_2$  烷基) $_2$ ; 和

[0294]  $R^2$  是  $-CH_2-NR^I R^I$ ;

[0295] 其中

[0296]  $R^I$  选自氢和  $C_1-C_3$  烷基; 和

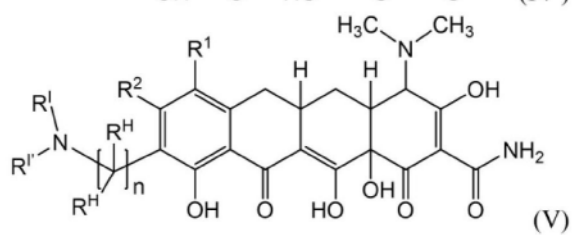
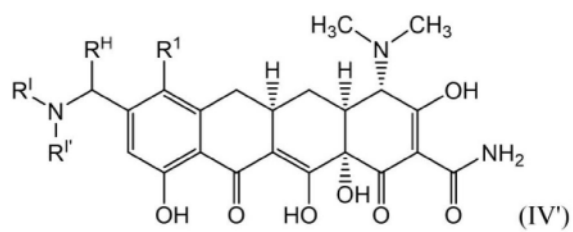
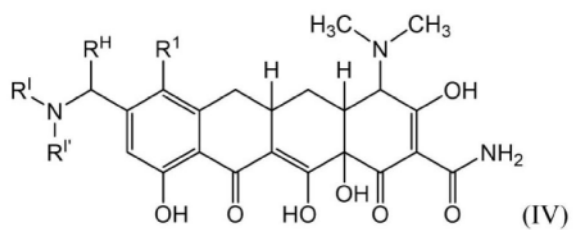
[0297]  $R^I$  选自氢、 $C_1-C_8$  烷基、 $C_0-C_6$  亚烷基、 $C_3-C_{10}$  碳环基、 $C_0-C_6$  亚烷基-(4-13元)杂环基、和  $C_2-C_6$  亚烷基- $N(R^G)(R^G)$ , 其中由  $R^I$  表示的基团中的每个碳环基或杂环基任选地被一个或多个取代基取代, 所述取代基独立地选自氟、-OH、-O- $C_1-C_3$  烷基、 $C_1-C_3$  烷基、氟-取代的  $C_1-C_3$  烷基、- $N(R^G)(R^G)$ 、 $C_3-C_{10}$  碳环基或(4-13元)杂环基; 或者

[0298]  $R^I$  和  $R^I$  与它们所结合的氮原子一起形成(4-7元)饱和单环杂环、或(6-13元)饱和双环、螺环或桥接的杂环, 其中该(4-7元)单环杂环、或该(6-13元)双环、螺环或桥接的杂环任选地被一个或多个取代基取代, 所述取代基独立地选自  $C_3-C_{10}$  碳环基、(4-13元)杂环基、氟、-OH、- $C_1-C_3$  氟烷基、- $C_1-C_3$  烷基、-O- $C_3-C_{10}$  碳环基、-O-(4-13元)杂环基、 $C_0-C_2$  亚烷基-O- $C_1-C_3$  烷基、 $C_0-C_2$  亚烷基-O- $C_1-C_3$  氟烷基、=O、和  $C_0-C_4$  亚烷基- $N(R^G)(R^G)$ , 且其中每个碳环基或杂环基取代基任选地被氟、-OH、 $C_1-C_3$  氟烷基、 $C_1-C_3$  烷基、-O- $C_1-C_3$  烷基、-O- $C_1-C_3$  氟烷基、- $NH_2-NH(C_1-C_4$  烷基)、或- $N(C_1-C_4$  烷基)<sub>2</sub>取代; 且

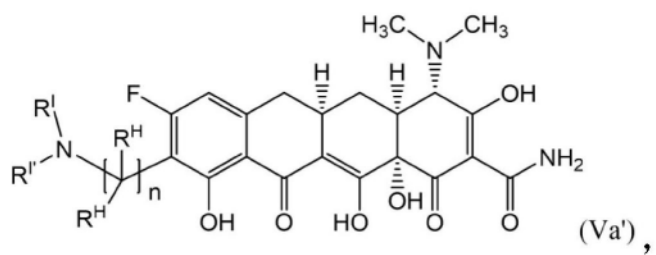
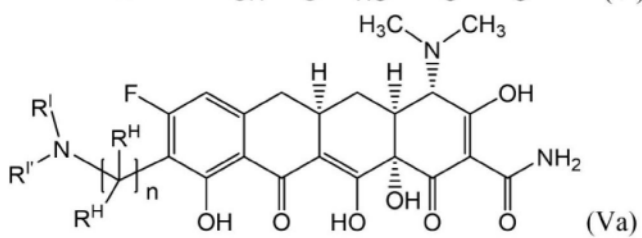
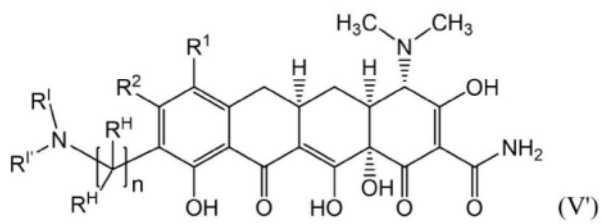
[0299] 每个  $R^G$  和  $R^G$  独立地选自氢和  $C_1-C_4$  烷基。其余的变量是如在第十八至第二十一实施例或其任意方面中描述的和定义的。

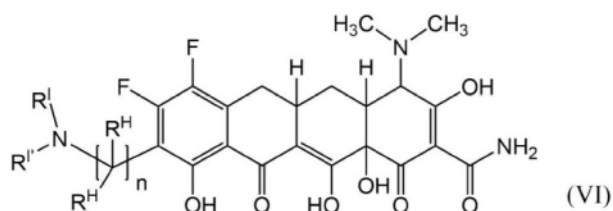
[0300] 本发明的第二十三实施例是具有结构式(III)或(III')的化合物, 其中  $R^1$  是 -OCH<sub>3</sub>。在其他实施例中,  $R^1$  是 -CF<sub>3</sub>。在其他实施例中,  $R^1$  是 -Cl。在其他实施例中,  $R^1$  是 -F 且  $R^3$  是氢。在其他实施例中,  $R^1$  是 -F 且  $R^3$  选自 -NH<sub>2</sub>、-NH( $C_1-C_2$  烷基)、和 -N( $C_1-C_2$  烷基)<sub>2</sub>。在其他实施例中,  $R^1$  是 -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>。在其他实施例中,  $R^2$  是 -NH<sup>I</sup>;  $R^I$  是吡啶、 $C_1-C_8$  烷基、-C(O)- $C_1-C_3$  亚烷基-哌啶或 -C(O)- $C_1-C_3$  亚烷基-吡咯烷。由  $R^I$  表示的基团中的每个哌啶或吡咯烷任选地被一个或多个  $C_1-C_3$  烷基取代。其余的变量是如在第十八至第二十二实施例或其任意方面中描述的和定义的。

[0301] 本发明的第二十四实施例是具有结构式(IV)、(IV')、(V)、(V')、(Va)、(Va')、(VI)、(VI')、(VII)或(VII')的化合物:

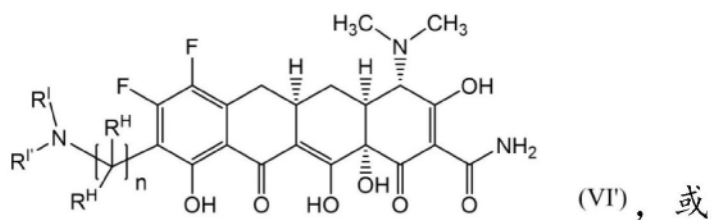


[0302]

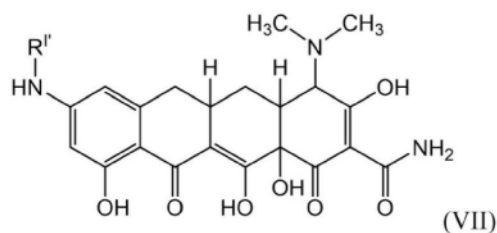




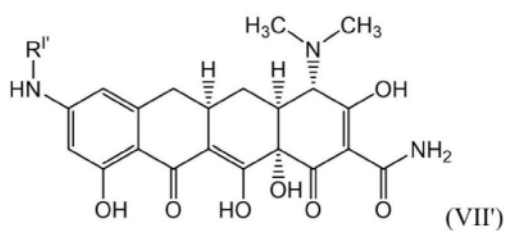
[0303]



(VI'), 或



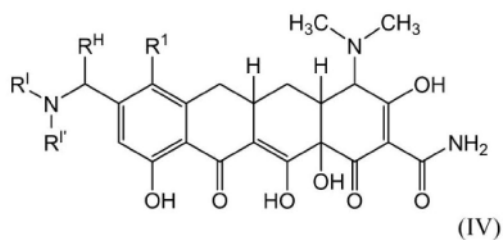
(VII)



(VII')

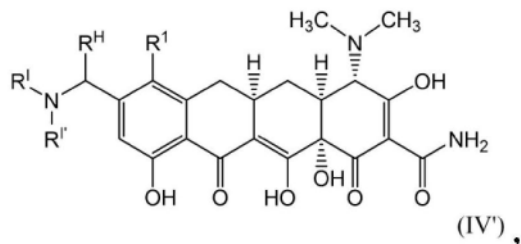
[0304] 或其药学上可接受的盐,其中变量的值和变量的替代值在本发明的第十八至第二十三实施例中发现。

[0305] 本发明的第二十五实施例是具有结构式(IV)或(IV')的化合物



(IV)

[0306]



(IV'),

[0307] 或者其药学上可接受的盐,其中:

[0308]  $R^1$ 选自溴、氟、氯、 $C_1$ - $C_6$ 氟烷基、-O- $C_1$ - $C_6$ 烷基、-S(O)<sub>m</sub>- $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_3$ - $C_7$ 环烷基、-O- $C_3$ - $C_7$ 环烷基、-S(O)<sub>m</sub>- $C_3$ - $C_7$ 环烷基、-CN、和-NH-C(O)-(C<sub>1</sub>- $C_6$ 亚烷基)-NR<sup>G</sup>R<sup>G'</sup>, 其中由 $R^1$ 表示的基团中的每个烷基、亚烷基或环烷基任选地被氟取代;

[0309] 每个R<sup>G</sup>和R<sup>G'</sup>独立地选自氢和 $C_1$ - $C_4$ 烷基;或者

[0310] R<sup>G</sup>和R<sup>G'</sup>与它们所结合的氮原子一起形成(4-7元)杂环,其任选地包含一个另外的选自N、S和O杂原子,其中该(4-7元)杂环任选地被氟、氯、-OH、氟-取代的 $C_1$ - $C_4$ 烷基、- $C_1$ - $C_4$ 烷基、或- $C_1$ - $C_4$ 亚烷基-0- $C_1$ - $C_4$ 烷基取代,并且任选地是苯并稠合的;

[0311] 每个R<sup>H</sup>和R<sup>H'</sup>独立地选自氢、 $C_1$ - $C_4$ 烷基、和 $C_3$ - $C_{10}$ 碳环基;

[0312] 每个R<sup>I</sup>选自氢、 $C_1$ - $C_{12}$ 烷基、- $C_0$ - $C_6$ 亚烷基- $C_3$ - $C_{10}$ 碳环基、和- $C_0$ - $C_6$ 亚烷基-(4-13元)杂环基;

[0313] 每个R<sup>I'</sup>选自氢、 $C_1$ - $C_8$ 烷基、- $C_0$ - $C_6$ 亚烷基- $C_3$ - $C_{10}$ 碳环基、- $C_0$ - $C_6$ 亚烷基-(4-13元)杂环基、-C(O)- $C_1$ - $C_6$ 烷基、- $C_0$ - $C_6$ 亚烷基-C(O)-NR<sup>G</sup>R<sup>G'</sup>、-C(O)- $C_1$ - $C_6$ 亚烷基-NR<sup>G</sup>R<sup>G'</sup>、- $C_2$ - $C_6$ 亚烷基-NR<sup>G</sup>R<sup>G'</sup>、-S(O)<sub>m</sub>- $C_1$ - $C_6$ 烷基、-S(O)<sub>m</sub>- $C_3$ - $C_{10}$ 碳环基、和-S(O)<sub>m</sub>-(4-13元)杂环基,其中由R<sup>I</sup>或R<sup>I'</sup>表示的基团中的每个烷基、碳环基、亚烷基或杂环基任选地且独立地被一个或多个取代基取代,所述取代基独立地选自氟、氯、-OH、-O- $C_1$ - $C_4$ 烷基、 $C_1$ - $C_4$ 烷基、氟-取代的- $C_1$ - $C_4$ 烷基、-NR<sup>G</sup>R<sup>G'</sup>、 $C_3$ - $C_{10}$ 碳环基和(4-13元)杂环基;或者

[0314] R<sup>I</sup>和R<sup>I'</sup>与它们所结合的氮原子一起形成(4-7元)单环杂环、或(6-13元)双环、螺环或桥接的杂环,其中(4-7元)单环杂环、或(6-13元)双环、螺环或桥接的杂环任选地包含1至4个独立地选自N、S和O的另外的杂原子;并且其中该(4-7元)单环杂环、或该(6-13元)双环、螺环或桥接的杂环任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基独立地选自 $C_3$ - $C_{10}$ 碳环基、(4-13元)杂环基、氟、氯、-OH、 $C_1$ - $C_4$ 氟烷基、 $C_1$ - $C_4$ 烷基、-O- $C_3$ - $C_{10}$ 碳环基、-O-(4-13元)杂环基、- $C_0$ - $C_4$ 烷基-0- $C_1$ - $C_4$ 烷基、- $C_0$ - $C_4$ 烷基-0- $C_1$ - $C_4$ 氟烷基、=O、-C(O)- $C_1$ - $C_4$ 烷基、-C(O)NR<sup>G</sup>R<sup>G'</sup>、-N(R<sup>G</sup>)-C(O)- $C_1$ - $C_4$ 烷基、和- $C_0$ - $C_4$ 亚烷基-NR<sup>G</sup>R<sup>G'</sup>,并且其中每个碳环基或杂环基取代基任选地被氟、氯、-OH、 $C_1$ - $C_4$ 氟烷基、 $C_1$ - $C_4$ 烷基、-O- $C_1$ - $C_4$ 烷基、-O- $C_1$ - $C_4$ 氟烷基、-NH<sub>2</sub>、-NH( $C_1$ - $C_4$ 烷基)、或-N( $C_1$ - $C_4$ 烷基)<sub>2</sub>取代;和

[0315] m是0、1或2。

[0316] 在第二十五实施例的第一方面,

[0317] R<sup>H</sup>选自氢和甲基;

[0318] R<sup>I</sup>选自氢、 $C_1$ - $C_3$ 直链烷基、 $C_1$ - $C_3$ 直链氟烷基、环丙基、和-CH<sub>2</sub>-环丙基;

[0319] R<sup>I'</sup>选自氢、 $C_1$ - $C_8$ 烷基、-CH<sub>2</sub>-CHF<sub>2</sub>、- $C_2$ - $C_6$ 亚烷基-0- $C_1$ - $C_3$ 烷基、- $C_3$ - $C_{10}$ 环烷基、- $C_3$ - $C_{10}$ 环烷基-取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷基、环丙基-取代的环丙基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-苯基,和-S(O)<sub>2</sub>-苯基,当R<sup>2</sup>是氢或 $C_1$ - $C_2$ 烷基时,R<sup>3</sup>另外地选自苄基;或者

[0320] R<sup>I</sup>和R<sup>I'</sup>与它们所结合的氮原子一起形成选自吡咯烷、哌啶、哌嗪或吗啉的环,其中该环任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基独立地选自-OH、- $C_1$ - $C_3$ 烷基和- $C_1$ - $C_3$ 亚烷基-0- $C_1$ - $C_3$ 烷基,且其中该环任选地稠合至苯基或螺稠合至环丙基。

[0321] 在第二十五实施例的第二方面,

[0322] R<sup>H</sup>选自氢和甲基;

[0323] R<sup>I</sup>选自氢、 $C_1$ - $C_3$ 直链烷基和-CH<sub>2</sub>-环丙基;

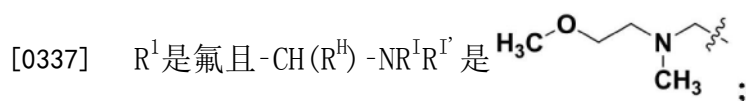
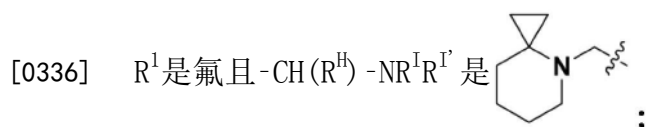
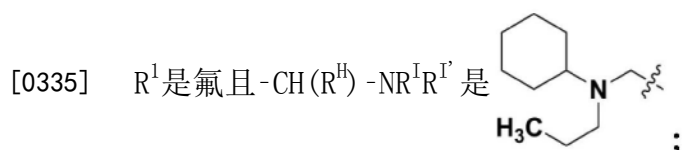
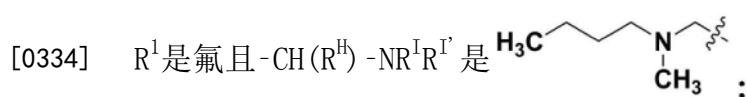
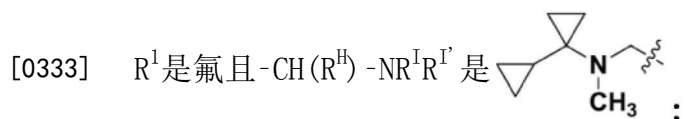
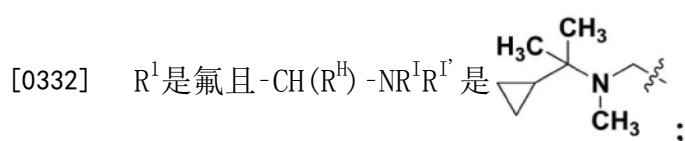
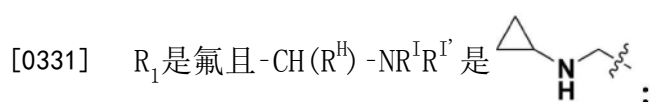
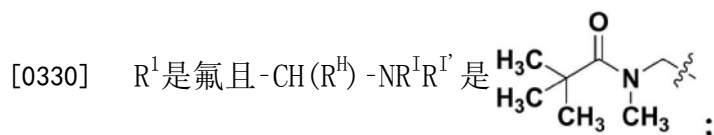
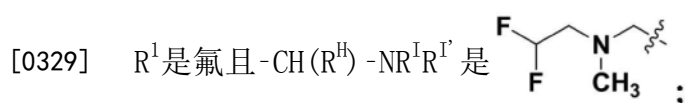
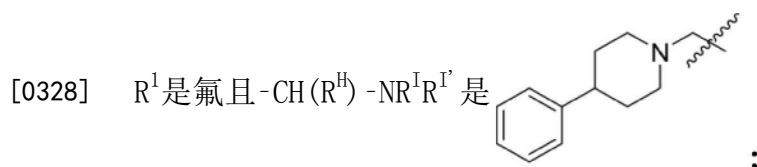
[0324] R<sup>I'</sup>选自氢、 $C_1$ - $C_8$ 烷基、-CH<sub>2</sub>-CHF<sub>2</sub>、- $C_1$ - $C_6$ 亚烷基-0- $C_1$ - $C_3$ 烷基、 $C_3$ - $C_{10}$ 环烷基、-

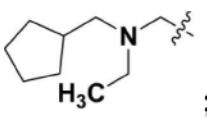
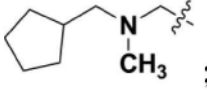
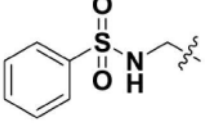
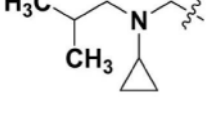
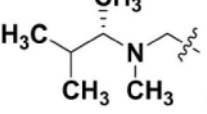
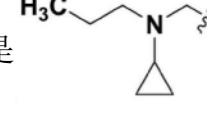
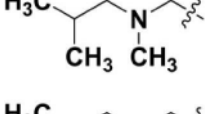
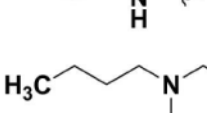
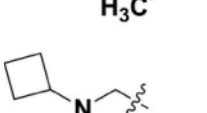
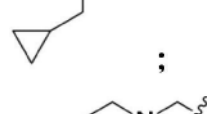
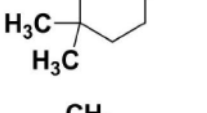
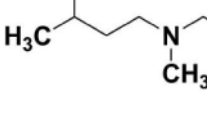
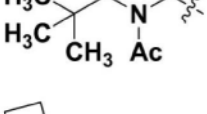
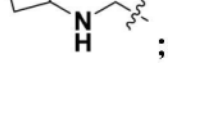
(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-苯基和C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基-取代的C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基,其中由R<sup>3</sup>表示的基团中的每个环烷基任选地被-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基取代或任选地苯并稠合且当R<sup>2</sup>是氢或-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷基时,R<sup>3</sup>另外地选自苄基;或者

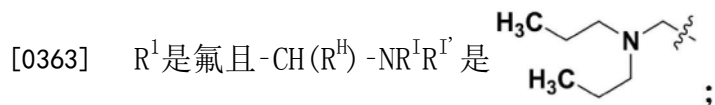
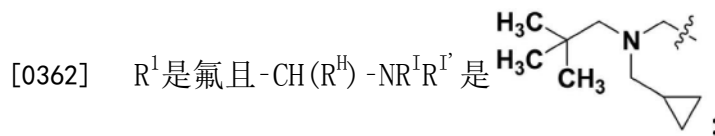
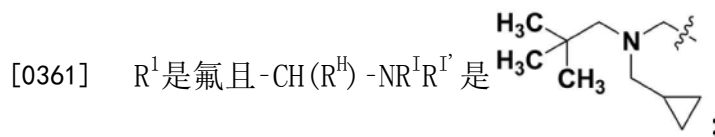
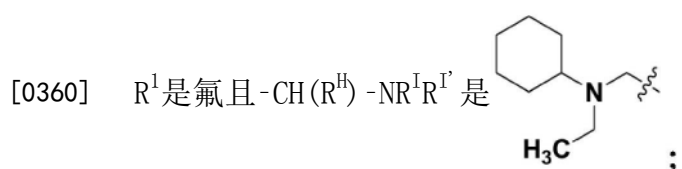
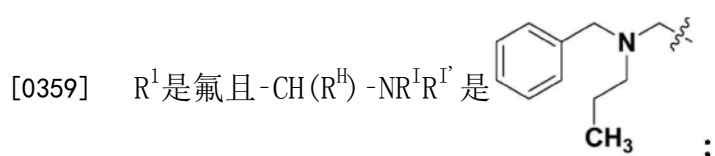
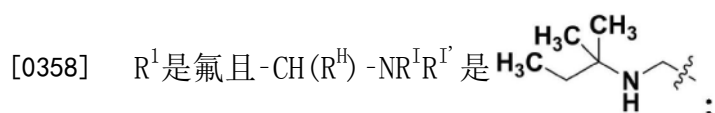
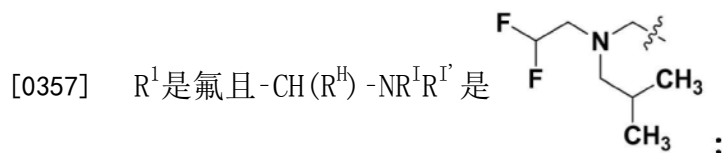
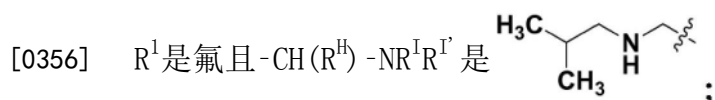
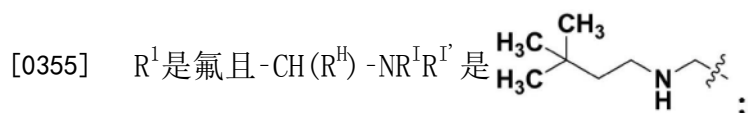
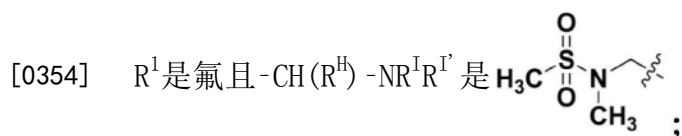
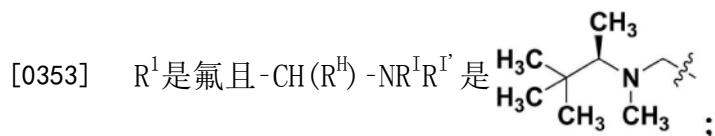
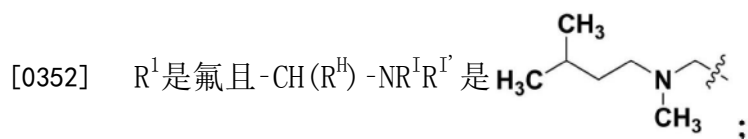
[0325] R<sup>I</sup>和R<sup>I'</sup>与它们所结合的氮原子一起形成选自吡咯烷和哌啶的环,其中该环任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基独立地选自氟、-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基和-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>亚烷基-0-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基,且其中该环任选地稠合至苯基或螺稠合至环丙基。

[0326] 在第二十五实施例的第三方面,R<sup>I</sup>是氟或氯。

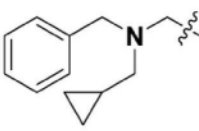
[0327] 在第二十五实施例的第四方面,治疗血液恶性肿瘤的方法中使用的化合物选自如下的任一个:

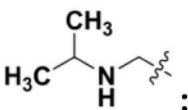


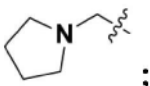
- [0338]  $R^1$ 是氟且  $-\text{CH}(R^H)-\text{NR}^I\text{R}^{I'}$  是  ;
- [0339]  $R^1$ 是氟且  $-\text{CH}(R^H)-\text{NR}^I\text{R}^{I'}$  是  ;
- [0340]  $R^1$ 是氟且  $-\text{CH}(R^H)-\text{NR}^I\text{R}^{I'}$  是  ;
- [0341]  $R^1$ 是氟且  $-\text{CH}(R^H)-\text{NR}^I\text{R}^{I'}$  是  ;
- [0342]  $R^1$ 是氟且  $-\text{CH}(R^H)-\text{NR}^I\text{R}^{I'}$  是  ;
- [0343]  $R^1$ 是氟且  $-\text{CH}(R^H)-\text{NR}^I\text{R}^{I'}$  是  ;
- [0344]  $R^1$ 是氟且  $-\text{CH}(R^H)-\text{NR}^I\text{R}^{I'}$  是  ;
- [0345]  $R^1$ 是氟且  $-\text{CH}(R^H)-\text{NR}^I\text{R}^{I'}$  是  ;
- [0346]  $R^1$ 是氟且  $-\text{CH}(R^H)-\text{NR}^I\text{R}^{I'}$  是  ;
- [0347]  $R^1$ 是氟且  $-\text{CH}(R^H)-\text{NR}^I\text{R}^{I'}$  是  ;
- [0348]  $R^1$ 是氟且  $-\text{CH}(R^H)-\text{NR}^I\text{R}^{I'}$  是  ;
- [0349]  $R^1$ 是氟且  $-\text{CH}(R^H)-\text{NR}^I\text{R}^{I'}$  是  ;
- [0350]  $R^1$ 是氟且  $-\text{CH}(R^H)-\text{NR}^I\text{R}^{I'}$  是  ;
- [0351]  $R^1$ 是氟且  $-\text{CH}(R^H)-\text{NR}^I\text{R}^{I'}$  是  ;

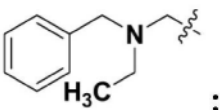


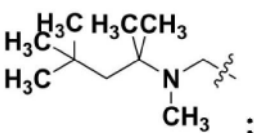


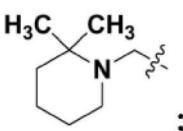
[0364]  $R^1$ 是氟且 $-\text{CH}(R^H)-\text{NR}^I\text{R}^I$ 是  ;

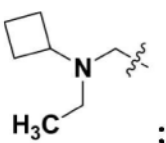
[0365]  $R^1$ 是氟且 $-\text{CH}(R^H)-\text{NR}^I\text{R}^I$ 是  ;

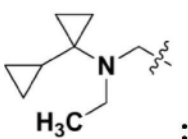
[0366]  $R^1$ 是氟且 $-\text{CH}(R^H)-\text{NR}^I\text{R}^I$ 是  ;

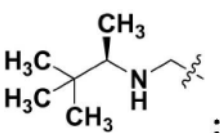
[0367]  $R^1$ 是氟且 $-\text{CH}(R^H)-\text{NR}^I\text{R}^I$ 是  ;

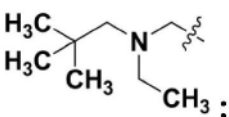
[0368]  $R^1$ 是氟且 $-\text{CH}(R^H)-\text{NR}^I\text{R}^I$ 是  ;

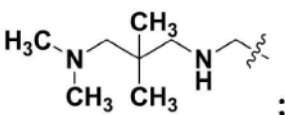
[0369]  $R^1$ 是氟且 $-\text{CH}(R^H)-\text{NR}^I\text{R}^I$ 是  ;

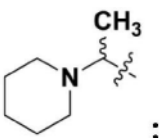
[0370]  $R^1$ 是氟且 $-\text{CH}(R^H)-\text{NR}^I\text{R}^I$ 是  ;

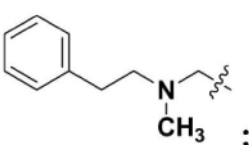
[0371]  $R^1$ 是氟且 $-\text{CH}(R^H)-\text{NR}^I\text{R}^I$ 是  ;

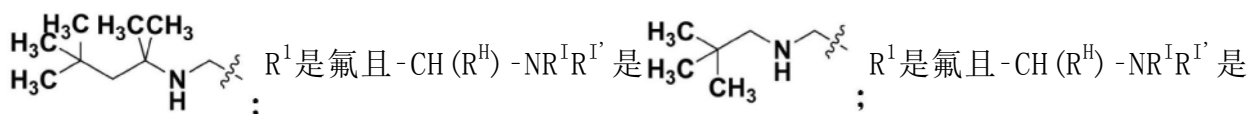
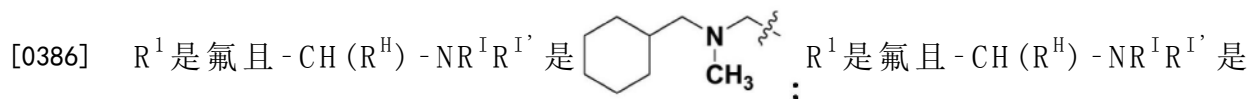
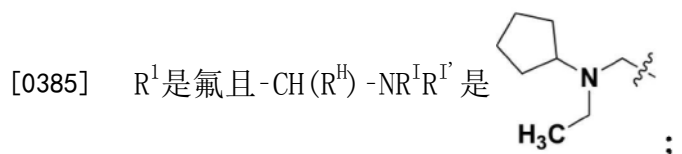
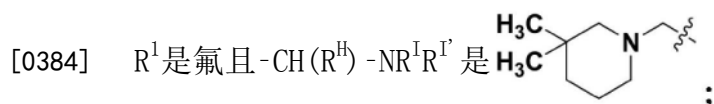
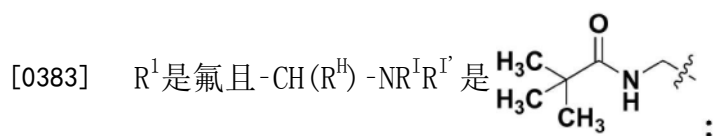
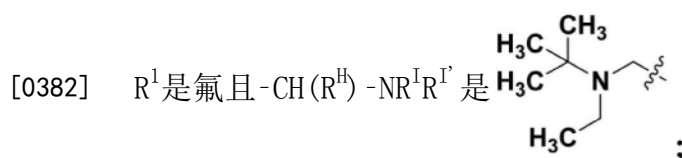
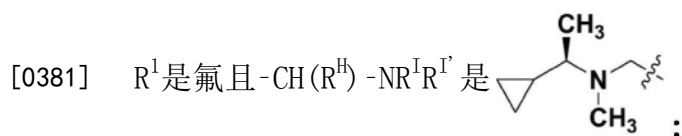
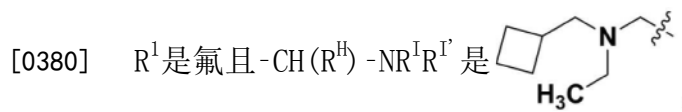
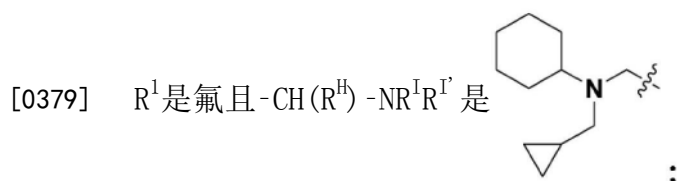
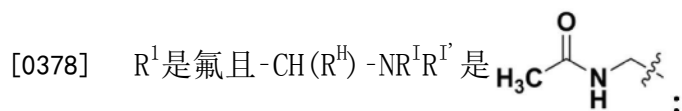
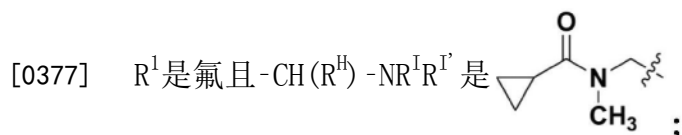
[0372]  $R^1$ 是氟且 $-\text{CH}(R^H)-\text{NR}^I\text{R}^I$ 是  ;

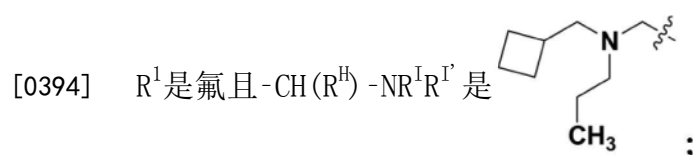
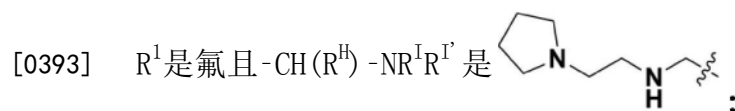
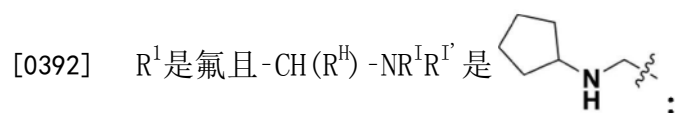
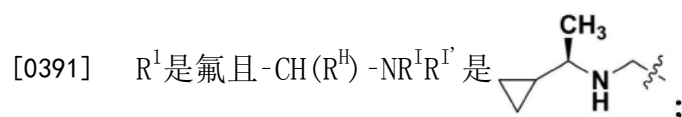
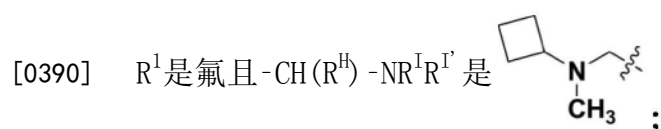
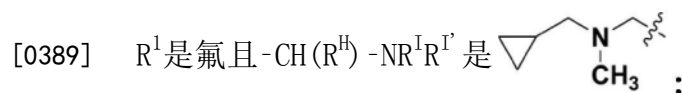
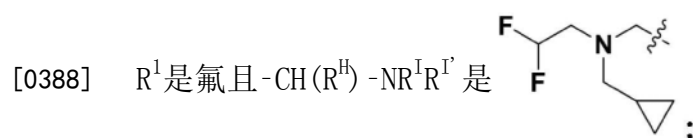
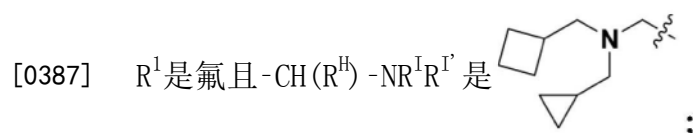
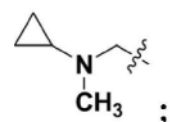
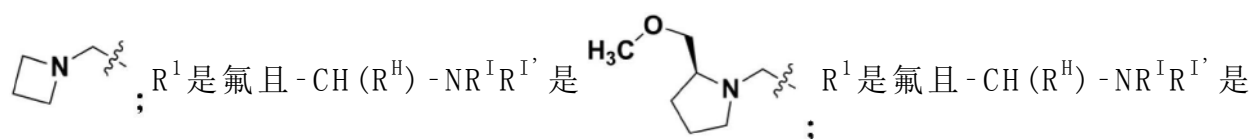
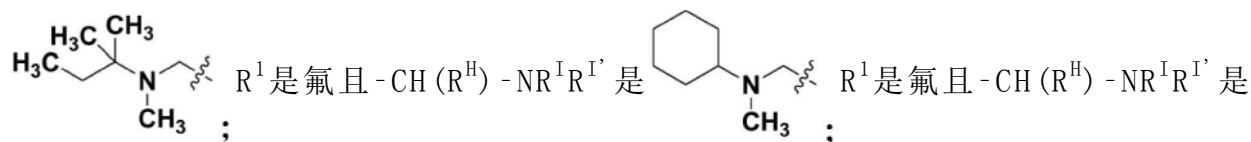
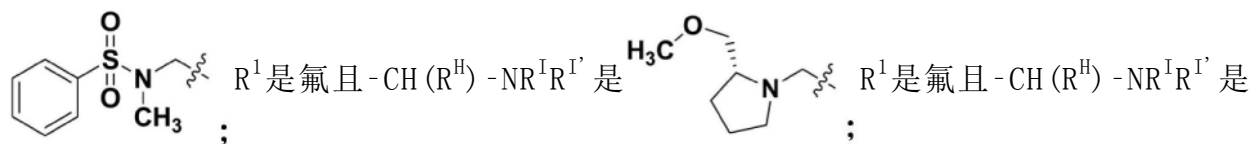
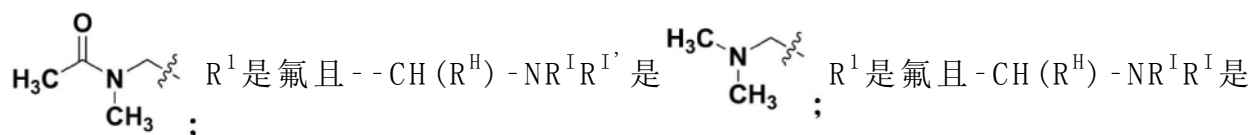
[0373]  $R^1$ 是氟且 $-\text{CH}(R^H)-\text{NR}^I\text{R}^I$ 是  ;

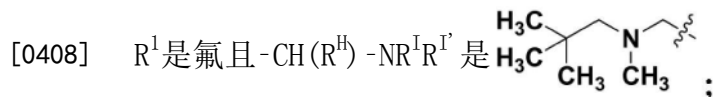
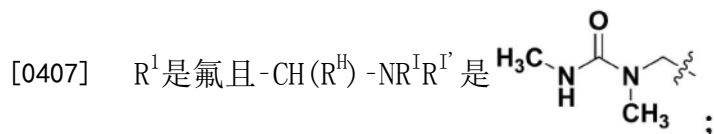
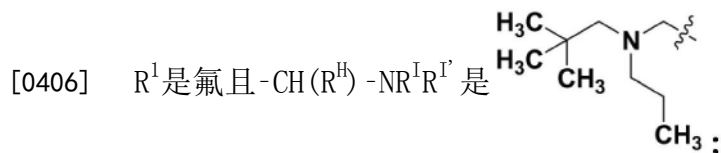
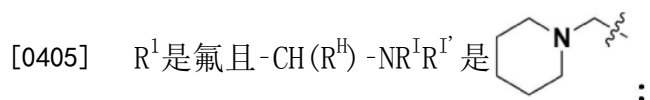
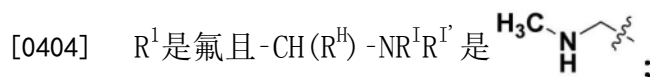
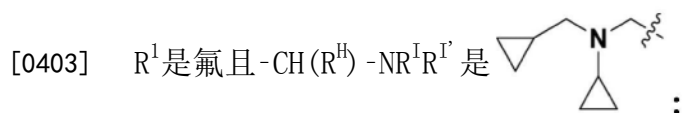
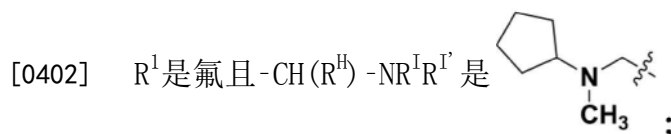
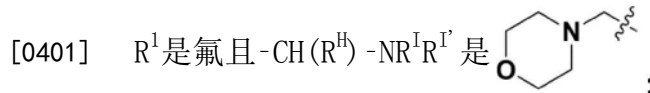
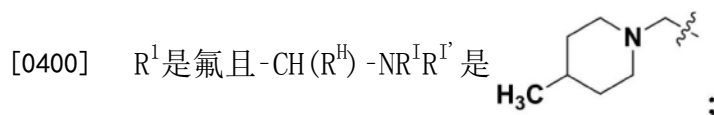
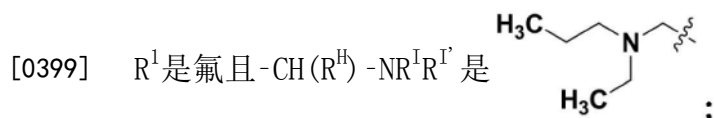
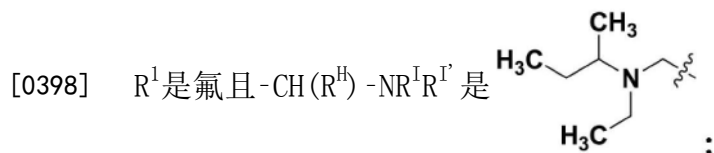
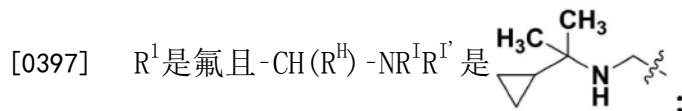
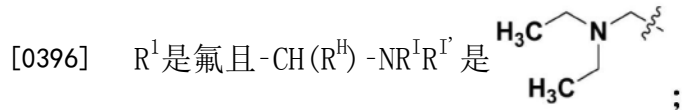
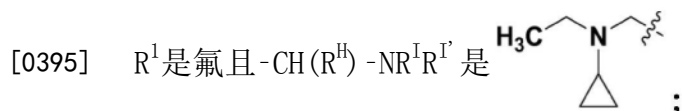
[0374]  $R^1$ 是氟且 $-\text{CH}(R^H)-\text{NR}^I\text{R}^I$ 是  ;

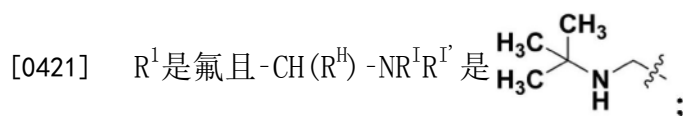
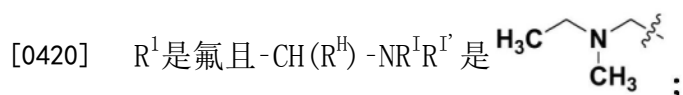
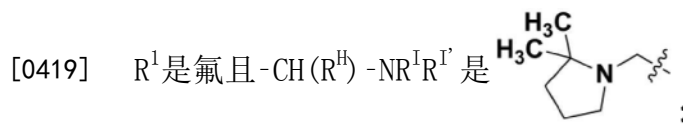
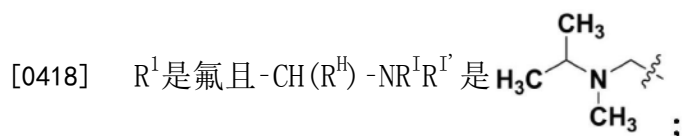
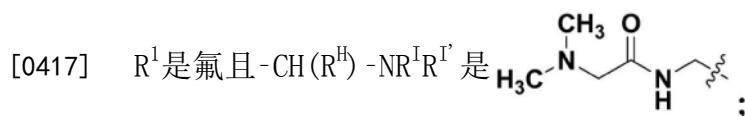
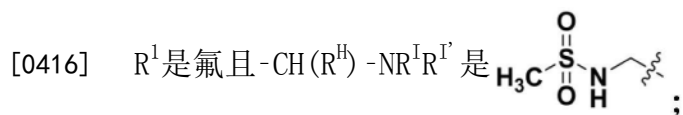
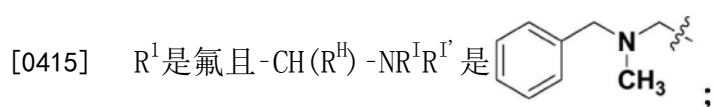
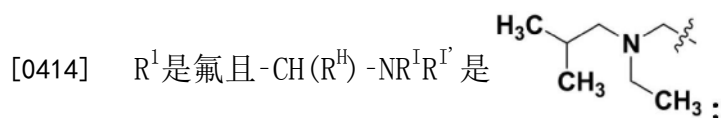
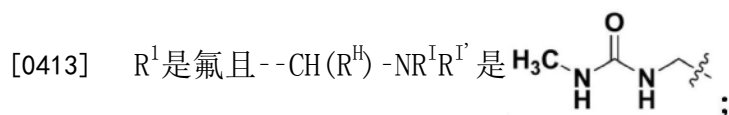
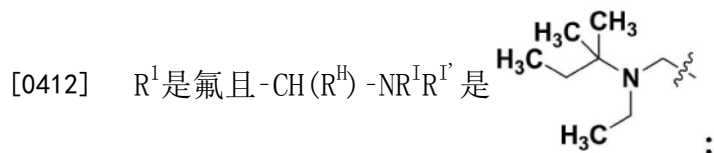
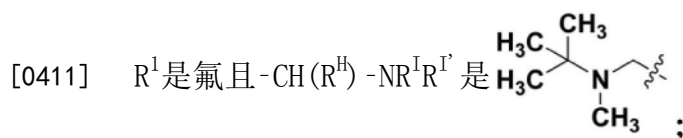
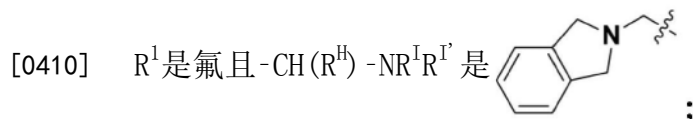
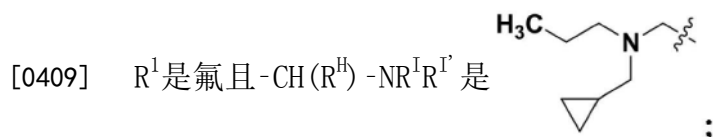
[0375]  $R^1$ 是氟且 $-\text{CH}(R^H)-\text{NR}^I\text{R}^I$ 是  ;

[0376]  $R^1$ 是氟且 $-\text{CH}(R^H)-\text{NR}^I\text{R}^I$ 是  ;

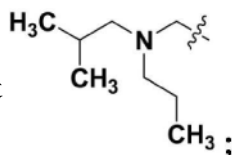




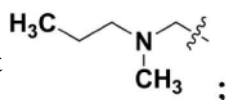




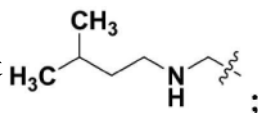
[0422]  $R^1$ 是氟且 $-\text{CH}(R^H)-\text{NR}^I\text{R}^{I'}$ 是



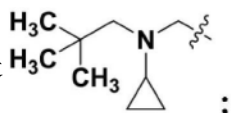
[0423]  $R^1$ 是氟且 $-\text{CH}(R^H)-\text{NR}^I\text{R}^{I'}$ 是



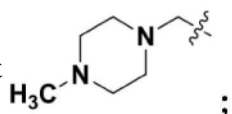
[0424]  $R^1$ 是氟且 $-\text{CH}(R^H)-\text{NR}^I\text{R}^{I'}$ 是



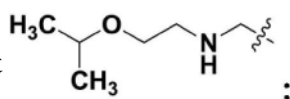
[0425]  $R^1$ 是氟且 $-\text{CH}(R^H)-\text{NR}^I\text{R}^{I'}$ 是



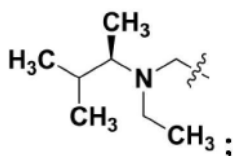
[0426]  $R^1$ 是氟且 $-\text{CH}(R^H)-\text{NR}^I\text{R}^{I'}$ 是



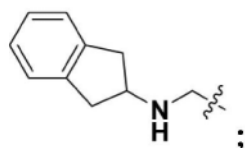
[0427]  $R^1$ 是氟且 $-\text{CH}(R^H)-\text{NR}^I\text{R}^{I'}$ 是



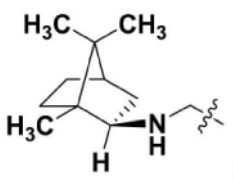
[0428]  $R^1$ 是氟且 $-\text{CH}(R^H)-\text{NR}^I\text{R}^{I'}$ 是



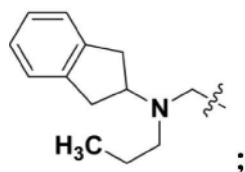
$R^1$ 是氟且 $-\text{CH}(R^H)-\text{NR}^I\text{R}^{I'}$ 是



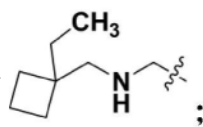
$R^1$ 是氟且 $-\text{CH}(R^H)-\text{NR}^I\text{R}^{I'}$ 是



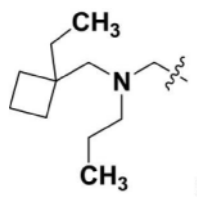
$R^1$ 是氟且 $-\text{CH}(R^H)-\text{NR}^I\text{R}^{I'}$ 是



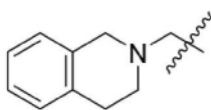
$R^1$ 是氟且 $-\text{CH}(R^H)-\text{NR}^I\text{R}^{I'}$ 是



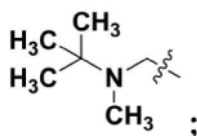
$R^1$ 是氟且 $-\text{CH}(R^H)-\text{NR}^I\text{R}^{I'}$ 是



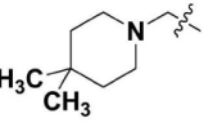
$R^1$ 是氯且 $-\text{CH}(R^H)-\text{NR}^I\text{R}^{I'}$ 是



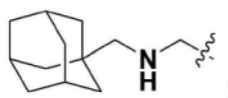
$R^1$ 是氯且 $-\text{CH}(R^H)-\text{NR}^I\text{R}^{I'}$ 是



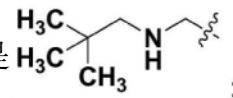
$R^1$ 是氯且 $-\text{CH}(R^H)-\text{NR}^I\text{R}^{I'}$ 是



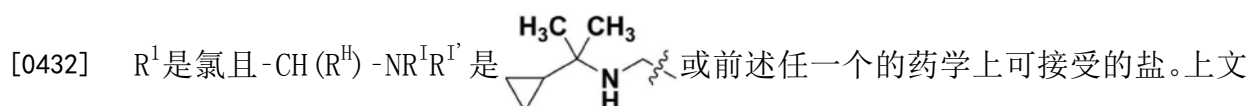
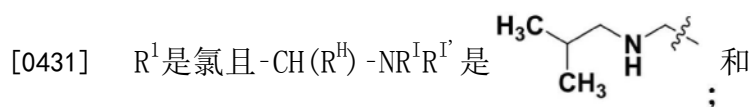
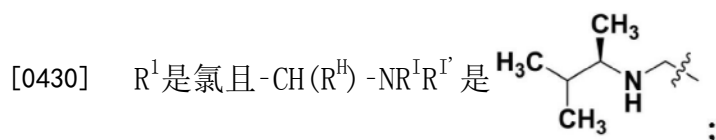
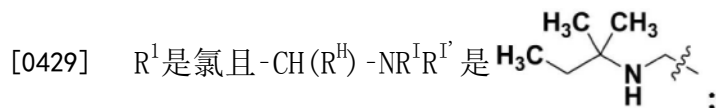
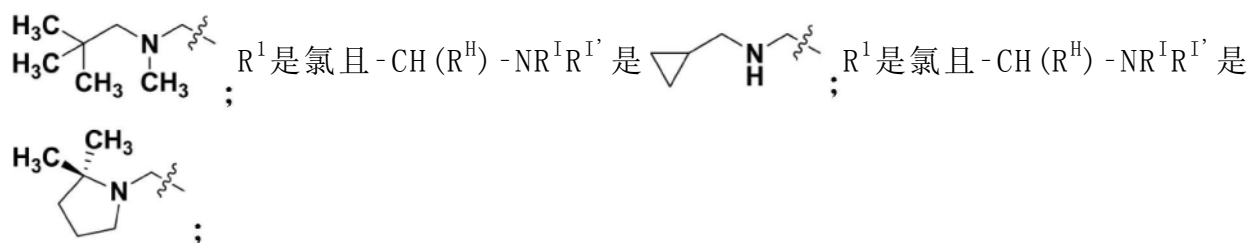
$R^1$ 是氯且 $-\text{CH}(R^H)-\text{NR}^I\text{R}^{I'}$ 是



$R^1$ 是氯且 $-\text{CH}(R^H)-\text{NR}^I\text{R}^{I'}$ 是



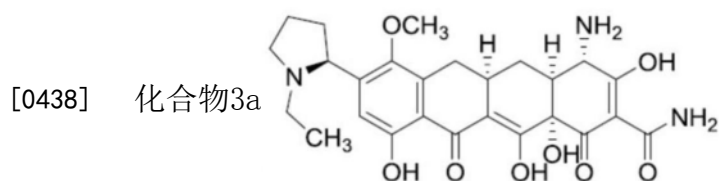
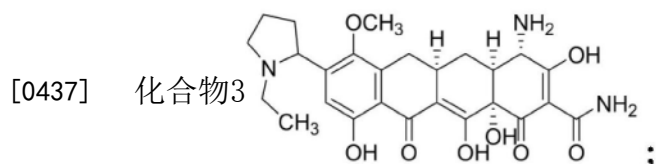
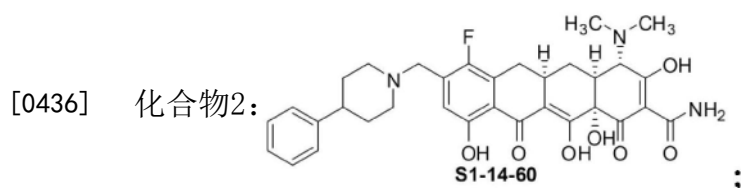
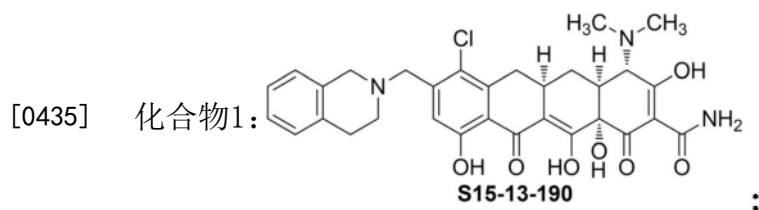
$R^1$ 是氯且 $-\text{CH}(R^H)-\text{NR}^I\text{R}^{I'}$ 是



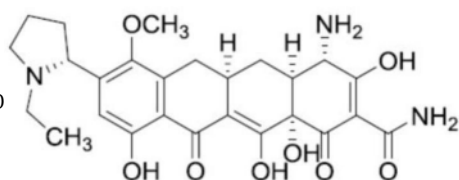
列出的化合物根据详细描述于美国专利号9,315,451中的合成程序制备,将其通过引用以其全部内容并入本文。

[0433] 在第二十五实施例的第五方面, $R^1$ 是 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、Cl或F。

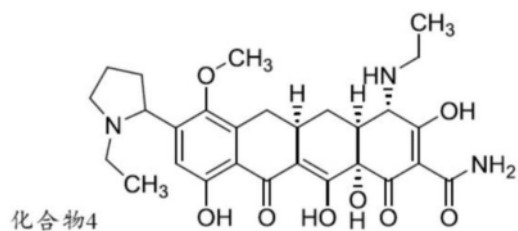
[0434] 本发明的第二十六实施例是选自如下的化合物



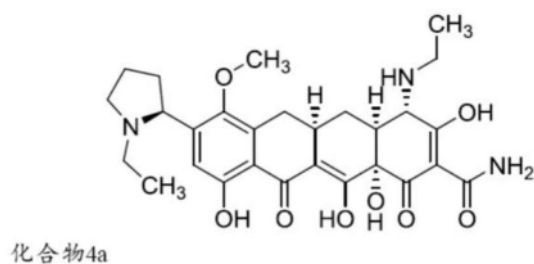
[0439] 化合物3b



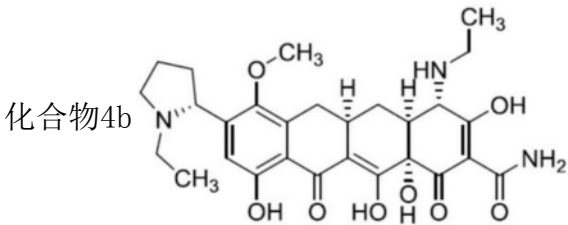
[0440]



[0441]

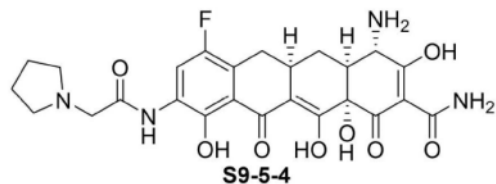


[0442]



以及

;



[0443] 化合物5

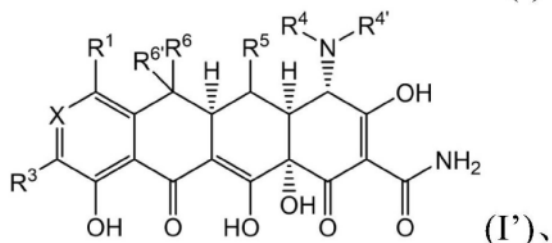
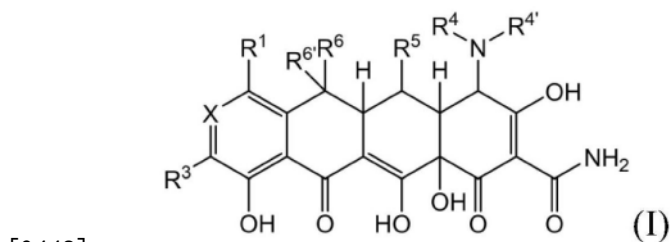
[0444] 或其药学上可接受的盐。

[0445] 另外的实施例

[0446] 在另外的实施例中,本发明涉及治疗有需要的受试者的血液癌的方法,和用于治疗此类癌症的化合物。该方法包括给予受试者有效量的由下述结构式中任一个表示的化合物,或其药学上可接受的盐。

[0447] 在第二十七实施例中,本发明是一种治疗血液癌的方法,该方法包括给予需要治疗的受试者有效量的具有结构式(I)或(I')的化合物:





[0449] 或其药学上可接受的盐、或其药学上可接受的组合物。在第二十六实施例的第一方面：

[0450] X选自C(R<sup>2</sup>)和N；

[0451] R<sup>1</sup>是-OR<sup>A</sup>、氢、卤基、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、-C(O)NR<sup>B</sup>R<sup>B'</sup>、-NR<sup>B</sup>R<sup>B'</sup>、-S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>C</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基)-(C<sub>3-12</sub>)碳环基、和-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基)-(4-至13-元)杂环基；

[0452] R<sup>2</sup>是-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基)-(4-至13-元)杂环基、氢、卤基、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、-OR<sup>A</sup>、-C(O)NR<sup>B</sup>R<sup>B'</sup>、-NR<sup>B</sup>R<sup>B'</sup>、-S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>C</sup>、或(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基)-(C<sub>3-12</sub>)碳环基；或者

[0453] R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>任选地与它们所结合的原子一起形成C<sub>3-12</sub>碳环基环或4-至13-元杂环基环；

[0454] R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>各自独立地选自氢、卤基、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、-OR<sup>A</sup>、-C(O)NR<sup>B</sup>R<sup>B'</sup>、NR<sup>B</sup>R<sup>B'</sup>、S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>C</sup>、-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基)-(C<sub>3-12</sub>)碳环基、和-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基)-(4-至13-元)杂环基；或者

[0455] R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>任选地与它们所结合的原子一起形成C<sub>3-12</sub>碳环基环或4-至13-元杂环基环；

[0456] R<sup>4</sup>选自氢、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基)-(C<sub>3-12</sub>)碳环基、和-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基)-(4-至13-元)杂环基；

[0457] R<sup>4'</sup>选自氢、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、S(O)<sub>1-2</sub>R<sup>C</sup>、-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基)-(C<sub>3-12</sub>)碳环基、-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基)-(4-至13-元)杂环基、-C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、和-C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)-NR<sup>D</sup>R<sup>E</sup>、-C(NR\*)NR<sup>\*\*</sup>R<sup>\*\*\*</sup>，其中R\*、R<sup>\*\*</sup>、和R<sup>\*\*\*</sup>各自独立地是H或C<sub>1-4</sub>烷基、-C(O)-(C<sub>3-12</sub>)碳环基；或者

[0458] R<sup>4</sup>和R<sup>4'</sup>任选地与它们通常所结合的氮原子一起形成4-8元环，其任选地包含1-2个独立地选自N、O和S的另外的杂原子；

[0459] R<sup>6'</sup>选自氢、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)和-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基)；

[0460] 每个R<sup>A</sup>独立地选自-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、氢、-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基)-(C<sub>3-12</sub>)碳环基、-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基)-(4-至13-元)杂环基、-C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、-C(O)-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基)-(C<sub>3-12</sub>)碳环基、-C(O)-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基)-(4-至13-元)杂环基、和-C(O)N(R<sup>D</sup>)(R<sup>E</sup>)；

[0461] 每个R<sup>B</sup>和每个R<sup>B'</sup>独立地选自氢、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基)、-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基)-(C<sub>3-12</sub>)碳环基、-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基)-(4-至13-元)杂环基、-S(O)<sub>1-2</sub>-(C<sup>1</sup>-C<sub>6</sub>烷基)、-S(O)<sub>1-2</sub>-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基)-(C<sub>3-12</sub>)碳环基、-S(O)<sub>1-2</sub>-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基)-(4-至13-元)杂环基、-C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、-C(O)-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基)-(C<sub>3-12</sub>)碳环基、-C(O)H、-C(O)-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基)-(4-至13-元)杂环基、-C(O)-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基)-N(R<sup>D</sup>)(R<sup>E</sup>)、和-N<sup>+</sup>(R<sup>F</sup>)<sub>3</sub>，其中R<sup>F</sup>对于每次出现独立地是H、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、(C<sub>1-4</sub>烷氧基)-(C<sub>1-6</sub>)烷基、氨基(C<sub>1-6</sub>)烷基或单-或二(C<sub>1-4</sub>烷基)氨基-

(C<sub>1-6</sub>) 烷基、(C<sub>3-12</sub>) 碳环基 - (C<sub>0-3</sub>) 亚烷基、一个或任意两个R<sup>F</sup>与它们所附接的氮原子一起形成任选地包括选自O、N或S的一个另外的杂原子的4-至13-元杂环基；

[0462] 每个R<sup>C</sup>独立地选自 - (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、- (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基) - (C<sub>3-12</sub>) 碳环基和 - (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基) - (4-至13-元) 杂环基；和

[0463] 每个R<sup>D</sup>和每个R<sup>E</sup>独立地选自氢、- (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、- (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基) - (C<sub>3-12</sub>) 碳环基、和 - (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基) - (4-至13-元) 杂环基，

[0464] 其中：

[0465] R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>4'</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>的任意烷基、或亚烷基部分任选地且独立地被一个或多个取代基取代，所述取代基独立地选自卤基、=O、OR<sup>A</sup>、NR<sup>B</sup>R<sup>B'</sup>、和S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>C</sup>；

[0466] R<sup>6'</sup>、R<sup>A</sup>、或R<sup>C</sup>的任意烷基或亚烷基部分任选地且独立地被一个或多个氟取代；

[0467] R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>4'</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>中任一个的任意碳环基或杂环基部分，或由R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>、R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>或R<sup>4</sup>和R<sup>4'</sup>一起形成的任意环任选地且独立地在碳原子上被一个或多个取代基取代，所述取代基独立地选自卤基、=O、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>氟烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、- (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基) - (C<sub>3-10</sub>碳环基)、- (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基) - (4-13元杂环基)、OR<sup>A</sup>、- (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基) - NR<sup>B</sup>R<sup>B'</sup>、和S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>C</sup>；

[0468] R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>4'</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>中任一个的任意杂环基部分，或由R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>、R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>或R<sup>4</sup>和R<sup>4'</sup>一起形成的任意环任选地且独立地在可取代的氮原子上被R<sup>F</sup>取代；

[0469] 每个R<sup>F</sup>独立地选自 - (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、- (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基)、- (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羟烷基)、- (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基) - (C<sub>3-12</sub>) 碳环基、- (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基) - (4-至13-元) 杂环基、-S(O)<sub>1-2</sub> - (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、-S(O)<sub>1-2</sub> - (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基) - (C<sub>3-12</sub>) 碳环基、-S(O)<sub>1-2</sub> - (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基) - (4-至13-元) 杂环基、-C(O) - (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、-C(O) - (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基) - (C<sub>3-12</sub>) 碳环基、-C(O)H、-C(O) - (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基) - (4-至13-元) 杂环基、- (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基) - C(O)<sub>2</sub> - (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、- (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基) - NR<sup>B</sup>R<sup>B'</sup> 和 -C(O)N(R<sup>D</sup>)(R<sup>E</sup>)；

[0470] R<sup>A</sup>、R<sup>B</sup>、R<sup>B'</sup>、R<sup>C</sup>、R<sup>D</sup>、R<sup>E</sup>、R<sup>F</sup>的任意碳环基或杂环基部分，R<sup>6'</sup>的任意环烷基部分，或R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>4'</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>的任意取代基任选地且独立地在碳原子上被一个或多个取代基取代，所述取代基独立地选自氟、氯、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>氟烷基、-O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、-O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>氟烷基、=O、-OH、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、和-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)<sub>2</sub>；

[0471] R<sup>A</sup>、R<sup>B</sup>、R<sup>B'</sup>、R<sup>C</sup>、R<sup>D</sup>、R<sup>E</sup>、R<sup>F</sup>的任意杂环基部分，或R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>4'</sup>、R<sup>5</sup>、或R<sup>6</sup>的任意杂环基取代基任选地在可取代的氮原子上被-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、或-S(O)<sub>1-2</sub> - (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)取代。

[0472] 在第二十六实施例的第二方面：

[0473] X选自N和C(R<sup>2</sup>)；

[0474] R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>各自独立地选自氢、卤基、- (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、-OR<sup>A</sup>、-C(O)NR<sup>B</sup>R<sup>B'</sup>、NR<sup>B</sup>R<sup>B'</sup>、S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>C</sup>、- (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基) - (C<sub>3-12</sub>) 碳环基、和 - (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基) - (4-至13-元) 杂环基；或者

[0475] R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>任选地与它们所结合的原子一起形成C<sub>3-12</sub>碳环基环或4-至13-元杂环基环；或者

[0476] R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>任选地与它们所结合的原子一起形成C<sub>3-12</sub>碳环基环或4-至13-元杂环基环；

[0477] R<sup>4</sup>选自氢、- (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、- (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基) - (C<sub>3-12</sub>) 碳环基、和 - (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基) - (4-至13-元) 杂环基；

[0478] R<sup>4'</sup>选自氢、- (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、S(O)<sub>1-2</sub>R<sup>C</sup>、- (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基) - (C<sub>3-12</sub>) 碳环基、- (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基) - (4-至13-元) 杂环基、-C(O) - (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、和 -C(O) - (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基) - NR<sup>D</sup>R<sup>E</sup>；或者

[0479] R<sup>4</sup>和R<sup>4'</sup>任选地与它们通常所结合的氮原子一起形成4-8元环，其任选地包含1-2个

独立地选自N、O和S的另外的杂原子；

[0480]  $R^6$  选自氢、 $-(C_1-C_6\text{烷基})$  和  $-(C_3-C_6\text{环烷基})$ ；

[0481] 每个 $R^A$ 独立地选自氢、 $-(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-(C_0-C_6\text{亚烷基})$ 、 $-(C_{3-12})$  碳环基、 $-(C_0-C_6\text{亚烷基})$ 、 $-(4\text{至}13\text{-元})$  杂环基、 $-C(O)-(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-C(O)-(C_0-C_6\text{亚烷基})$ 、 $-(C_{3-12})$  碳环基、 $-C(O)-(C_0-C_6\text{亚烷基})$ 、 $-(4\text{至}13\text{-元})$  杂环基、和  $-C(O)N(R^D)(R^E)$ ；

[0482] 每个 $R^B$ 和每个 $R^{B'}$ 独立地选自氢、 $-(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-(C_0-C_6\text{亚烷基})$ 、 $-(C_{3-12})$  碳环基、 $-(C_0-C_6\text{亚烷基})$ 、 $-(4\text{至}13\text{-元})$  杂环基、 $-S(O)_{1-2}-(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-S(O)_{1-2}-(C_0-C_6\text{亚烷基})$ 、 $-(C_{3-12})$  碳环基、 $-S(O)_{1-2}-(C_0-C_6\text{亚烷基})$ 、 $-(4\text{至}13\text{-元})$  杂环基、 $-C(O)-(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-C(O)-(C_0-C_6\text{亚烷基})$ 、 $-(C_{3-12})$  碳环基、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)-(C_0-C_6\text{亚烷基})$ 、 $-(4\text{至}13\text{-元})$  杂环基、和  $-C(O)N(R^D)(R^E)$ ；

[0483] 每个 $R^C$ 独立地选自  $-(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-(C_0-C_6\text{亚烷基})$ 、 $-(C_{3-12})$  碳环基和  $-(C_0-C_6\text{亚烷基})$ 、 $-(4\text{至}13\text{-元})$  杂环基；和

[0484] 每个 $R^D$ 和每个 $R^E$ 独立地选自氢、 $-(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-(C_0-C_6\text{亚烷基})$ 、 $-(C_{3-12})$  碳环基、和  $-(C_0-C_6\text{亚烷基})$ 、 $-(4\text{至}13\text{-元})$  杂环基，

[0485] 其中：

[0486]  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^{4'}$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 的任意烷基、或亚烷基部分任选地且独立地被一个或多个取代基取代，所述取代基独立地选自卤基、 $=O$ 、 $OR^A$ 、 $NR^B R^{B'}$ 、和  $S(O)_{0-2}R^C$ ；

[0487]  $R^6$ 、 $R^A$ 、或 $R^C$ 的任意烷基或亚烷基部分任选地且独立地被一个或多个氟取代；

[0488]  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^{4'}$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 中任一个的任意碳环基或杂环基部分，或由 $R^1$ 和 $R^2$ 、 $R^2$ 和 $R^3$ 、或 $R^4$ 和 $R^{4'}$ 一起形成的任意环任选地且独立地在碳原子上被一个或多个取代基取代，所述取代基独立地选自卤基、 $=O$ 、 $C_1-C_4$ 氟烷基、 $C_1-C_4$ 烷基、 $C_3-C_{10}$ 碳环基、4-13元杂环基、 $OR^A$ 、 $NR^B R^{B'}$ 、和  $S(O)_{0-2}R^C$ ；

[0489]  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^{4'}$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 中任一个的任意杂环基部分，或由 $R^1$ 和 $R^2$ 、 $R^2$ 和 $R^3$ 、或 $R^4$ 和 $R^{4'}$ 一起形成的任意环任选地且独立地在可取代的氮原子上被 $R^F$ 取代；

[0490] 每个 $R^F$ 独立地选自  $-(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-(C_0-C_6\text{亚烷基})$ 、 $-(C_{3-12})$  碳环基、 $-(C_0-C_6\text{亚烷基})$ 、 $-(4\text{至}13\text{-元})$  杂环基、 $-S(O)_{1-2}-(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-S(O)_{1-2}-(C_0-C_6\text{亚烷基})$ 、 $-(C_{3-12})$  碳环基、 $-S(O)_{1-2}-(C_0-C_6\text{亚烷基})$ 、 $-(4\text{至}13\text{-元})$  杂环基、 $-C(O)-(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-C(O)-(C_0-C_6\text{亚烷基})$ 、 $-(C_{3-12})$  碳环基、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)-(C_0-C_6\text{亚烷基})$ 、 $-(4\text{至}13\text{-元})$  杂环基、和  $-C(O)N(R^D)(R^E)$ ；

[0491]  $R^A$ 、 $R^B$ 、 $R^{B'}$ 、 $R^C$ 、 $R^D$ 、 $R^E$ 、 $R^F$ 的任意碳环基或杂环基部分， $R^6$ 的任意环烷基部分，或 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^{4'}$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 的任意取代基任选地且独立地在碳原子上被一个或多个取代基取代，所述取代基独立地选自氟、氯、 $C_1-C_4$ 烷基、 $C_1-C_4$ 氟烷基、 $-O-C_1-C_4$ 烷基、 $-O-C_1-C_4$ 氟烷基、 $=O$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4\text{烷基})$ 、和  $-N(C_1-C_4\text{烷基})_2$ ；和

[0492]  $R^A$ 、 $R^B$ 、 $R^{B'}$ 、 $R^C$ 、 $R^D$ 、 $R^E$ 、 $R^F$ 的任意杂环基部分，或 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^{4'}$ 、 $R^5$ 、或 $R^6$ 的任意杂环基取代基任选地在可取代的氮原子上被  $-C_1-C_4$ 烷基、或  $-S(O)_{1-2}-(C_1-C_4\text{烷基})$  取代。关于第26实施例的第一方面，第26实施例的结构式(I)和(I')中的其余部分的变量的值和示例值是如上文所定义的。

[0493] 在第26实施例的第三方面， $R^5$ 、 $R^6$ 和 $R^{6'}$ 各自是氢。关于第26实施例的第一和第二方面，第26实施例的结构式(I)和(I')中的其余部分的变量的值和示例值是如上文所定义的。

[0494] 在第26实施例的第四方面， $R^4$ 选自氢和  $-(C_1-C_6\text{烷基})$ ； $R^{4'}$ 选自氢、任选地被一个或

多个取代基取代的 $-(C_2-C_6\text{烷基})$ ，所述取代基独立地选自羟基和卤基、 $-(C_3-C_6\text{环烷基})$ 、 $-C(O)-(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-C(O)-(C_1-C_6\text{亚烷基})-N(R^D)(R^E)$ 、和 $S(O)_{1-2}R^C$ ；或 $R^4$ 和 $R^{4'}$ 与它们通常所结合的氮原子一起形成4-6元环，其任选地包含1-2个独立地选自N、O和S的另外的杂原子； $R^C$ 是 $-(C_1-C_6\text{烷基})$ ；并且 $R^D$ 和 $R^E$ 各自独立地选自氢和 $-(C_1-C_6\text{烷基})$ 。关于第26实施例的第一至第三方面，第26实施例的结构式(I)和(I')中的其余部分的变量的值和示例值是如上文所定义的。

[0495] 在第26实施例的第五方面， $R^4$ 选自氢和 $-(C_1-C_6\text{烷基})$ ； $R^{4'}$ 选自氢、 $-(C_2-C_6\text{烷基})$ 、 $-(C_3-C_6\text{环烷基})$ 、 $-C(O)-(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-C(O)-(C_1-C_6\text{亚烷基})-N(R^D)(R^E)$ 、和 $S(O)_{1-2}R^C$ ； $R^C$ 是 $-(C_1-C_6\text{烷基})$ ；并且 $R^D$ 和 $R^E$ 各自独立地选自氢和 $-(C_1-C_6\text{烷基})$ 。关于第26实施例的第一至第四方面，第26实施例的结构式(I)和(I')中的其余部分的变量的值和示例值是如上文所定义的。

[0496] 在第26实施例的第六方面， $R^4$ 选自氢、甲基、乙基和丙基； $R^{4'}$ 选自氢、乙基、丙基、环丙基、

[0497]  $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CH_2N(CH_3)_2$ 、和 $-S(O)_2CH_3$ 。关于第26实施例的第一至第五方面，第26实施例的结构式(I)和(I')中的其余部分的变量的值和示例值是如上文所定义的。

[0498] 在第26实施例的第七方面， $R^1$ 选自氢、卤基、任选地被一个或多个取代基取代的 $-(C_1-C_6\text{烷基})$ ，所述取代基独立地选自卤基、 $-NR^B R^{B'}$ 、 $-C(O)NR^B R^{B'}$ 、 $-OR^A$ 、 $-(C_0-C_6\text{亚烷基})$ 、 $-(C_{3-12})$ 碳环基、和 $-(C_0-C_6\text{亚烷基})-(4\text{-至}13\text{-元})$ 杂环基，其中 $R^A$ 是任选地被一个或多个氟取代的 $C_1-C_6\text{烷基}$ 。关于第26实施例的第一至第六方面，第26实施例的结构式(I)和(I')中的其余部分的变量的值和示例值是如上文所定义的。

[0499] 在第26实施例的第八方面， $R^3$ 选自氢和 $-N(R^B)(R^{B'})$ ，其中 $R^B$ 是氢。关于第26实施例的第一至第七方面，第26实施例的结构式(I)和(I')中的其余部分的变量的值和示例值是如上文所定义的。

[0500] 在第26实施例的第九方面，X是 $C(R^2)$ 。关于第26实施例的第一至第八方面，第26实施例的结构式(I)和(I')中的其余部分的变量的值和示例值是如上文所定义的。

[0501] 在第26实施例的第十方面，X是 $C(R^2)$ ； $R^1$ 选自氢、卤基、任选地被一个或多个取代基取代的 $-(C_1-C_6\text{烷基})$ ，所述取代基独立地选自卤基、 $-NR^B R^{B'}$ 、 $-C(O)NR^B R^{B'}$ 、 $-OR^A$ 、 $-(C_0-C_6\text{亚烷基})$ 、 $-(C_{3-12})$ 碳环基、和 $-(C_0-C_6\text{亚烷基})-(4\text{-至}13\text{-元})$ 杂环基，其中 $R^A$ 是任选地被一个或多个氟取代的 $C_1-C_6\text{烷基}$ 。关于第26实施例的第一至第八方面，第26实施例的结构式(I)和(I')中的其余部分的变量的值和示例值是如上文所定义的。

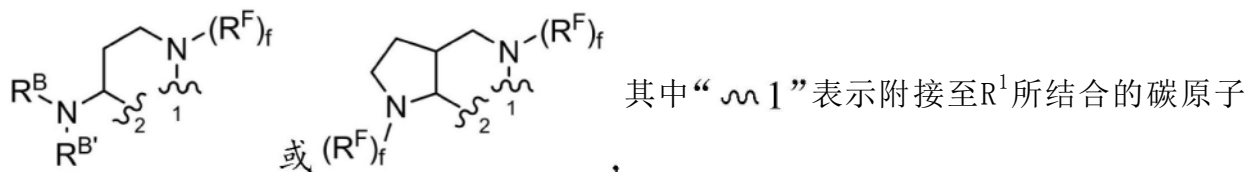
[0502] 在第26实施例的第十方面， $R^1$ 选自氢、卤基、任选地被一个或多个取代基取代的 $-(C_1-C_6\text{烷基})$ ，所述取代基独立地选自卤基、和 $-OR^A$ ，其中 $R^A$ 是任选地被一个或多个氟取代的 $C_1-C_6\text{烷基}$ 。关于第26实施例的第一至第九方面，第26实施例的结构式(I)和(I')中的其余部分的变量的值和示例值是如上文所定义的。

[0503] 在第26实施例的第十一方面， $R^1$ 选自氢、氟、氯、 $CF_3$ 、 $OCH_3$ 、 $OCF_3$ 、 $N(CH_3)_2$ 和 $NHCH_3$ ，例如， $R^1$ 选自氢、氟、氯、 $CF_3$ 和 $OCF_3$ 。关于第26实施例的第一至第十方面，第26实施例的结构式(I)和(I')中的其余部分的变量的值和示例值是如上文所定义的。

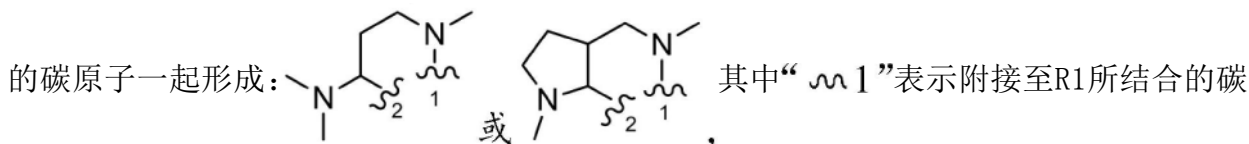
[0504] 在第26实施例的第十二方面，X是 $C(R^2)$ ； $R^1$ 和 $R^2$ 与它们所结合的原子一起形成4-至13-元含氮杂环基环，其中包含 $R^1$ 和 $R^2$ 的环任选地在任意可取代的氮原子上被 $C_1-C_4\text{烷基}$ 取

代;以及任选地在碳原子上被 $\text{NR}^{\text{B}}\text{R}^{\text{B}'}$ 取代,其中 $\text{R}^{\text{B}}$ 和 $\text{R}^{\text{B}'}$ 各自独立地选自氢和 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基。关于第26实施例的第一至第十一方面,第26实施例的结构式(I)和(I')中的其余部分的变量的值和示例值是如上文所定义的。

[0505] 在第26实施例的第十三方面,X是 $\text{C}(\text{R}^2)$ ;  $\text{R}^1$ 和 $\text{R}^2$ 与它们所结合的碳原子一起形成:



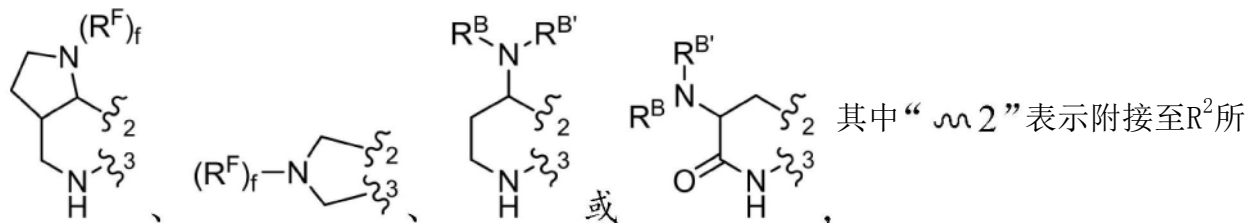
的点;且“~2”表示附接至 $\text{R}^2$ 所结合的碳原子的点;且f是0或1。例如, $\text{R}^1$ 和 $\text{R}^2$ 与它们所结合的



原子的点且“~2”表示附接至 $\text{R}^2$ 所结合的碳原子的点。关于第26实施例的第一至第十二方面,第26实施例的结构式(I)和(I')中的其余部分的变量的值和示例值是如上文所定义的。

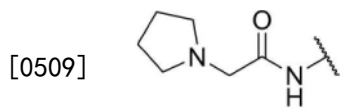
[0506] 在第26实施例的第十四方面,X是 $\text{C}(\text{R}^2)$ ;  $\text{R}^2$ 是任选地在氮原子上被 $-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 取代的 $-(\text{C}_0\text{-C}_6\text{亚烷基})-(4\text{-至}13\text{-元})$ 杂环基; $-(\text{C}_0\text{-C}_6\text{亚烷基})-(\text{C}_{3-12})$ 碳环基;或被 $\text{NR}^{\text{B}}\text{R}^{\text{B}'}$ 取代的 $-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 。例如, $\text{R}^2$ 是任选地在氮原子上被 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基或苄基取代的吡咯烷基。关于第26实施例的第一至第十一方面,第26实施例的结构式(I)和(I')中的其余部分的变量的值和示例值是如上文所定义的。

[0507] 在第26实施例的第十五方面,X是 $\text{C}(\text{R}^2)$ ;  $\text{R}^2$ 和 $\text{R}^3$ 与它们所结合的原子一起形成含氮4-至13-元杂环基。例如, $\text{R}^2$ 和 $\text{R}^3$ 与它们所结合的原子一起形成



结合的碳原子的点;“~3”附接至 $\text{R}^3$ 所结合的碳原子的点;且f是0或1。关于第26实施例的第一至第十一方面,第26实施例的结构式(I)和(I')中的其余部分的变量的值和示例值是如上文所定义的。

[0508] 在第26实施例的第十六方面,X是 $\text{C}(\text{R}^2)$ ;  $\text{R}^3$ 选自氢和 $-\text{N}(\text{R}^{\text{B}})(\text{R}^{\text{B}'})$ ,其中 $\text{R}^{\text{B}}$ 是氢且 $\text{R}^{\text{B}'}$ 是 $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_0\text{-C}_6\text{亚烷基})-(4\text{-至}13\text{-元})$ 杂环基或 $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_0\text{-C}_6\text{亚烷基})-\text{N}(\text{R}^{\text{D}})(\text{R}^{\text{E}})$ 。例如, $\text{R}^3$ 选自氢和



[0509] 关于第26实施例的第一至第十四方面,第26实施例的结构式

(I)和(I')中的其余部分的变量的值和示例值是如上文所定义的。

[0510] 在第26实施例的第十七方面,X是 $\text{C}(\text{R}^2)$ 。关于第26实施例的第一至第九方面,第26

实施例的结构式(I)和(I')中的其余部分的变量的值和示例值是如上文所定义的。

[0511] 在第26实施例的第十八方面,该化合物是由以下结构式中任一个或其药学上可接受的盐表示:

[0512]

化合物编号	化合物结构	化合物编号	化合物结构	化合物编号	化合物结构
S3-7-1-A (非对映异构体 A) S3-7-1-B (非对映异构体 B)		S3-7-2		S3-7-3-A (非对映异构体 A) S3-7-3-B (非对映异构体 B)	
S3-7-4-A (非对映异构体 A) S3-7-4-B (非对映异构体 B)		S3-7-5		S3-7-6-A (非对映异构体 A) S3-7-6-B (非对映异构体 B)	
S3-7-7-A (非对映异构体 A) S3-7-7-B (非对映异构体 B)		S3-7-8-A (非对映异构体 A) S3-7-8-B (非对映异构体 B)		S3-7-9-A (非对映异构体 A) S3-7-9-B (非对映异构体 B)	
S3-7-10-A (非对映异构体 A) S3-7-10-B (非对映异构体 B)		S3-7-11		S3-7-12	

[0513]

化合物编号	化合物结构	化合物编号	化合物结构	化合物编号	化合物结构
S3-7-13-A (非对映异构体 A) S3-7-13-B (非对映异构体 B)		S4-14-1 (非对映异构体 A)		S4-14-2 (非对映异构体 A)	
S4-14-3 (非对映异构体 A)		S4-14-4 (非对映异构体 A)		S4-14-5-A (非对映异构体 A) S4-14-5-B (非对映异构体 B)	
S4-14-7 (非对映异构体 A)		S4-14-8 (非对映异构体 A)		S4-14-9 (非对映异构体 A)	
S4-14-10 (非对映异构体 A)		S4-14-11 (非对映异构体 A)		S4-14-12 (非对映异构体 A)	
S4-14-13 (非对映异构体 A)		S4-14-14-A (非对映异构体 A) S4-14-14-B (非对映异构体 B)		S4-14-16 (非对映异构体 A)	
S4-14-17 (非对映异构体 A)		S4-14-18 (非对映异构体 A)		S5-10-1-A (非对映异构体 A) S5-10-1-B (非对映异构体 B)	
S5-10-1-2-A (非对映异构体 A) S5-10-1-2-B (非对映异构体 B)		S5-10-3-A (非对映异构体 A) S5-10-3-B (非对映异构体 B)		S5-10-4-A (非对映异构体 A) S5-10-4-B (非对映异构体 B)	
S6-6-1 (单一 非对映异构体)		S6-6-2 (单一 非对映异构体)		S6-6-3 (单一 非对映异构体)	
S7-14-1-A (非对映异构体 A) S7-14-1-B (非对映异构体 B)		S7-14-2-A (非对映异构体 A)		S7-14-3-A (非对映异构体 A)	
S8-4-1		S8-4-2		S8-4-3	
S9-4-1		S9-5-1		S9-5-2	
S9-5-3		S9-5-4		S9-5-5	
S9-5-6		S10-4-1 (单一非对映异构体)		S10-4-2 (单一非对映异构体)	
S10-4-3 (单一非对映异构体)		S11-3-1		S11-3-2	
S11-3-3		S12-8-1-A (非对映异构体 A) S12-8-1-B (非对映异构体 B)		S12-8-2-A (非对映异构体 A)	

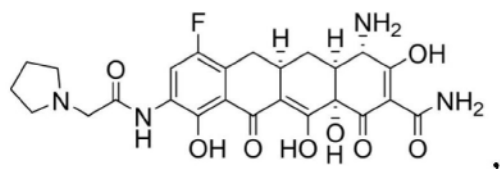
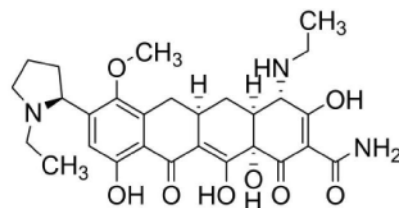
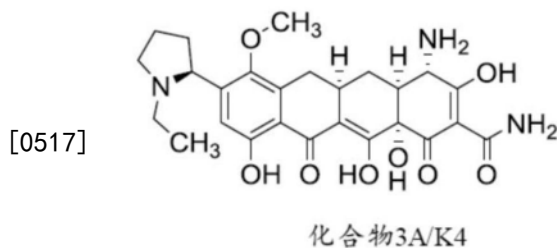
化合物编号	化合物结构	化合物编号	化合物结构	化合物编号	化合物结构
S12-8-3-A (非对映异构体 A) S12-8-3-B (非对映异构体 B)		S12-8-4-A (非对映异构体 A)		S12-8-5-A (非对映异构体 A)	
S12-8-6-A (非对映异构体 A) S12-8-6-B (非对映异构体 B)		S12-8-7-A (非对映异构体 A)		S12-8-8-A (非对映异构体 A)	
S13-5-1		S13-5-2		S14-8-1	
S14-8-2		S14-8-3-A (非对映异构体 A) S14-8-3-B (非对映异构体 B)		S15-10-1	
S15-10-2		S15-10-3-A (非对映异构体 A) S15-10-3-B (非对映异构体 B)		S16-7-1 (单一非对映异构体)	
S16-7-2 (单一非对映异构体)		S16-7-3 (单一非对映异构体)		S16-7-4 (单一非对映异构体)	
S16-7-5 (单一非对映异构体)		S16-7-6 (单一非对映异构体)		S17-3-1	
S17-3-2		S17-3-3		S17-3-4	
S17-3-5		S17-3-6		S17-3-7	
S17-3-8		S17-3-9		S17-3-10	
S17-3-11		S18-5-1-1		S18-5-1-2	
S18-5-2-1		S18-5-2-2		S19-7-1-B (非对映异构体 B)	
S19-7-2		S19-7-3-A (非对映异构体 A) S19-7-3-B (非对映异构体 B)		S19-7-4-A (非对映异构体 A) S19-7-4-B (非对映异构体 B)	
S19-7-5-A (非对映异构体 A) S19-7-5-B (非对映异构体 B)		S19-7-6		S19-7-7-A (非对映异构体 A) S19-7-7-B (非对映异构体 B)	
S20-4-1 (单一非对映异构体)		S20-4-2 (单一非对映异构体)		S20-4-3 (单一非对映异构体)	
S20-4-4 (单一非对映异构体)		S21-5-1		S21-5-2	
S21-5-3		S21-5-4			

[0514]

[0515] 列于上文的表中的化合物编号引用W0 2014/03650中的合成方案,所有这些都在美国专利号9,573,895中发现,将其全部内容通过引用结合在此。

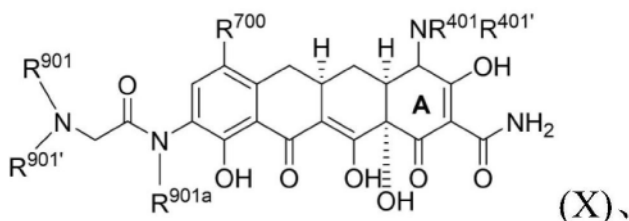
[0516] 在第26实施例的第十九方面,该化合物是由以下结构式中任一个表示:



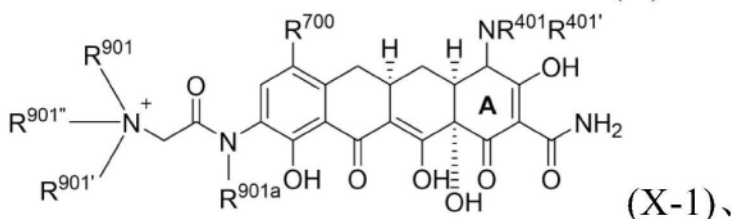


[0518] 或其药学上可接受的盐。

[0519] 在第27实施例中,本发明是治疗血液癌的方法,该方法包括给予需要治疗的受试者有效量的由结构式(X)或(X-1)中任一个表示的化合物

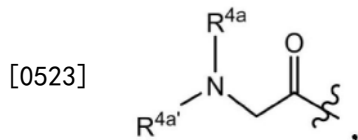


[0520]




[0521] 或其药学上可接受的盐、或其药学上可接受的组合物。

[0522] 在第27实施例的第一方面,  $R^{700}$  对于每次出现独立地是卤素;  $R^{901a}$ , 对于每次出现独立地是H或  $C_1-C_4$  烷基;  $R^{401}$  和  $R^{401'}$ , 对于每次出现独立地是H或  $C_1-C_4$  烷基;  $C_1-C_4$  羟烷基;  $(C_{1-4}$  烷基)  $C(O)-$ ;  $C_{3-12}$  碳环基- $C(O)-$ , 其中该碳环基部分任选地被羟基基团取代;  $(C_{1-4}$  烷基)  $S(O)_{1-2}-$ ;  $(C_{1-4}$  烷基)  $C(O)NH(C_{1-4}$  亚烷基)-;  $(C_{1-4}$  烷基)  $S(O)_{1-2}NH(C_{1-4}$  亚烷基)-; 或由以下结构式表示的部分:



[0523]

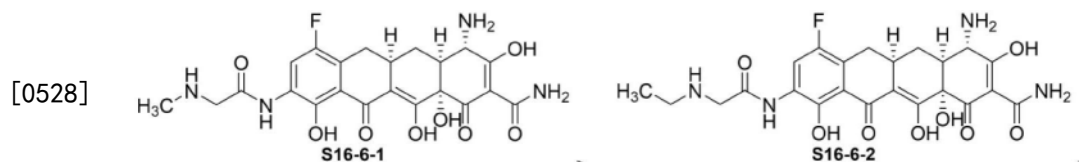
[0524] 其中“”表示附接至氮原子的点,以及R<sup>4a</sup>和R<sup>4a'</sup>,对于每次出现独立地是H或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基,或与它们所附接的氮原子一起形成4-13元杂环基;R<sup>901</sup>、R<sup>901'</sup>、和R<sup>901''</sup>,对于每次出现独立地是H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羟烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-(C<sub>1-6</sub>)烷基、氨基-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、单-或二-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氨基-(C<sub>1-6</sub>)烷基、C<sub>3-12</sub>碳环基-(C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)亚烷基、(4-13元)杂环基-(C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)亚烷基,或R<sup>901</sup>、R<sup>901'</sup>、和R<sup>901''</sup>中的任两个与它们所附接的氮原子一起形成4-13元杂环基。

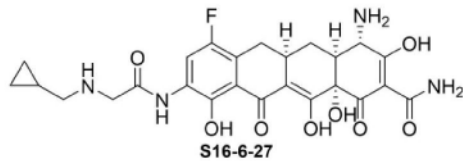
[0525] 在第27实施例的第二方面,  $R^{700}$  是  $F; R^{901}$ 、 $R^{901'}$ 、和  $R^{901''}$ , 对于每次出现独立地是 H、

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羟烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-(C<sub>1-6</sub>)烷基、氨基-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、单-或二-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氨基-(C<sub>1-6</sub>)烷基、C<sub>3-12</sub>碳环基-(C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)亚烷基、(4-13元)杂环基-(C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)亚烷基。关于第27实施例的第一方面,第27实施例的结构式(X)和(X-1)中的其余部分的变量的值和示例值是如上文所定义的。

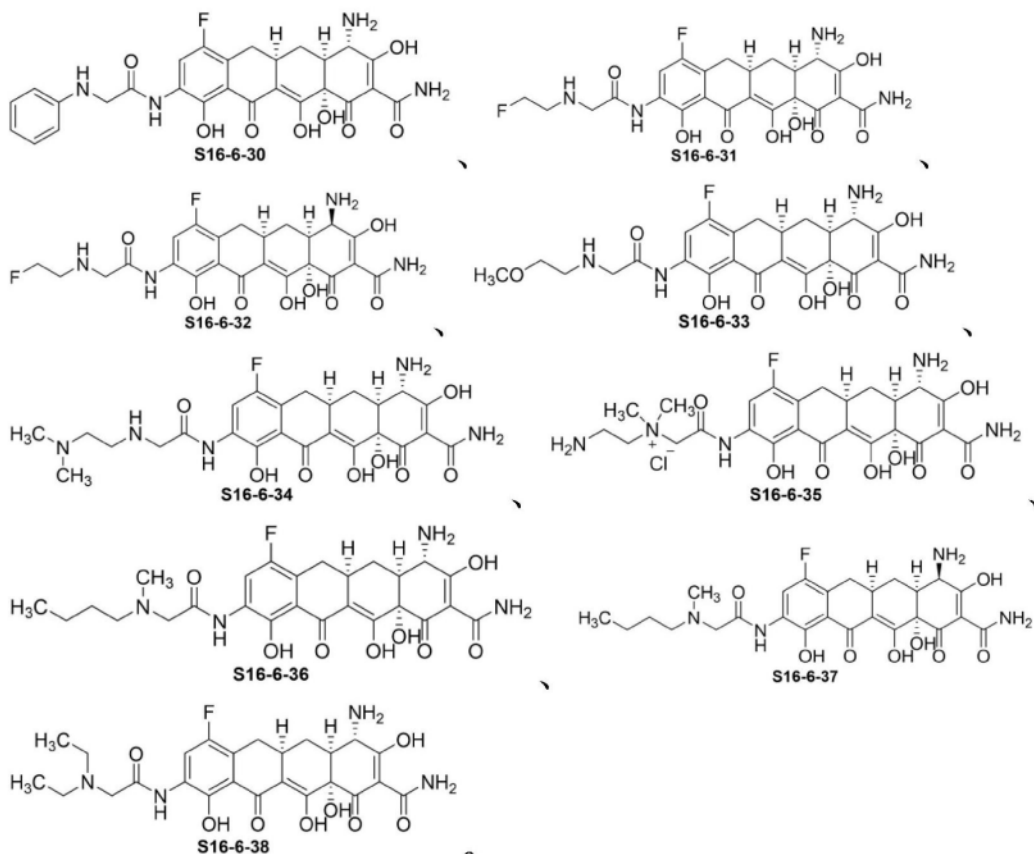
[0526] 在第27实施例的第三方面,该化合物是由结构式(X)表示的;R<sup>700</sup>是F;R<sup>901</sup>和R<sup>901'</sup>与它们所附接的氮原子一起形成4-13元杂环基。关于第27实施例的第一至第二方面,第27实施例的结构式(X)和(X-1)中的其余部分的变量的值和示例值是如上文所定义的。

[0527] 在第27实施例的第四方面,该化合物是由以下结构式中任一个或其药学上可接受的盐表示:





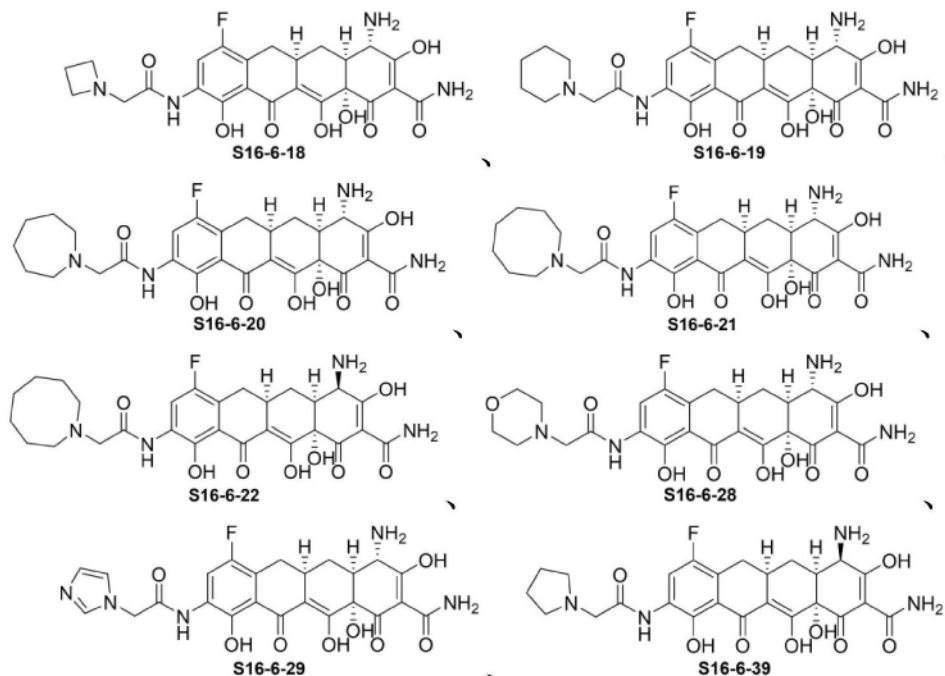
[0530]

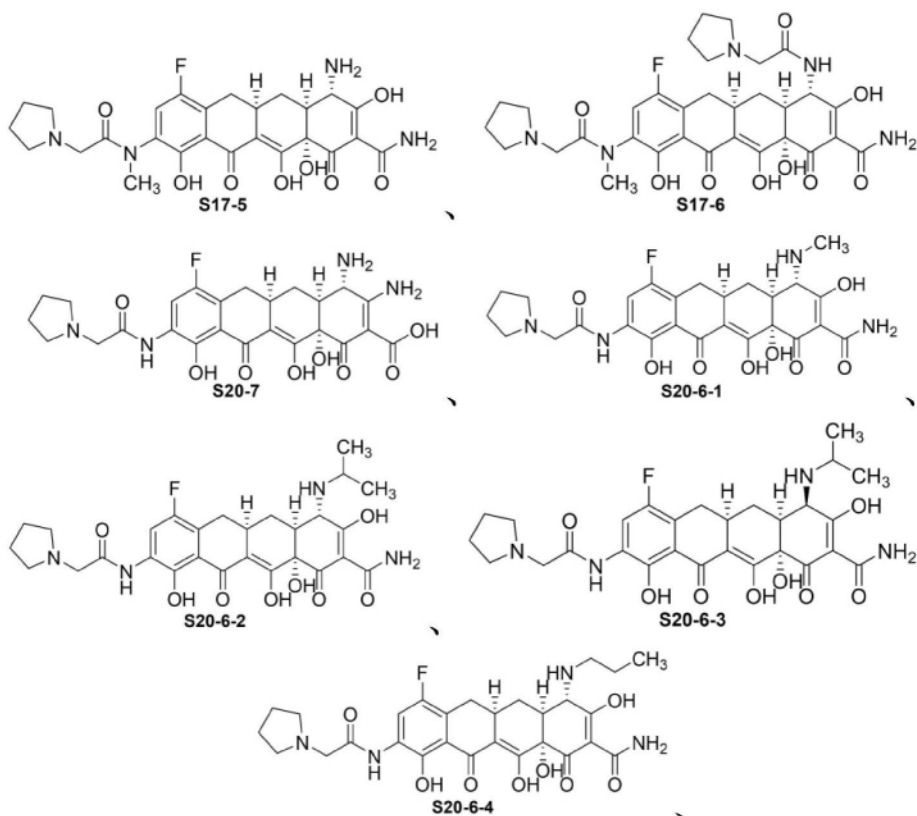


和

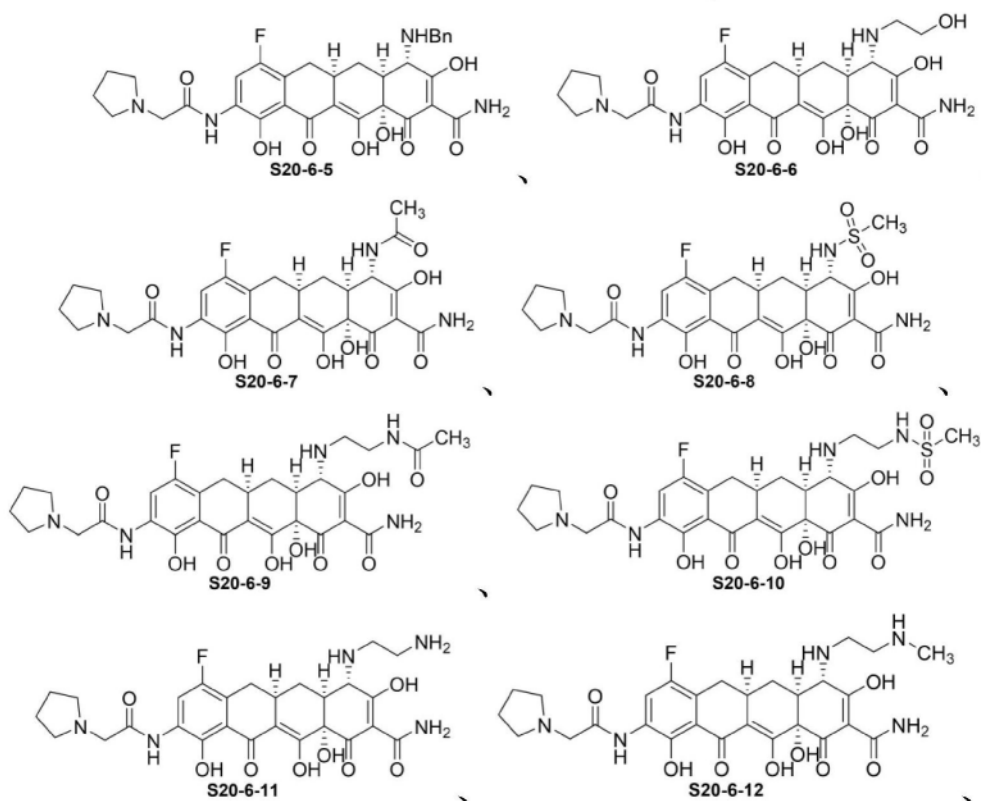
[0531] 在第27实施例的第五方面,该化合物是由以下结构式中任一个或其药学上可接受的盐表示:

[0532]

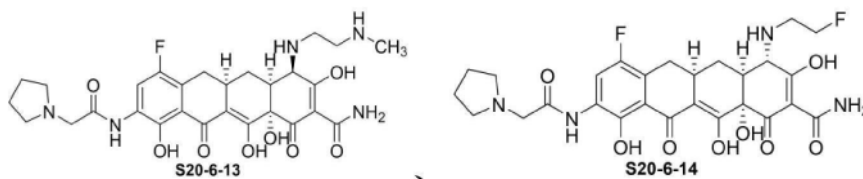


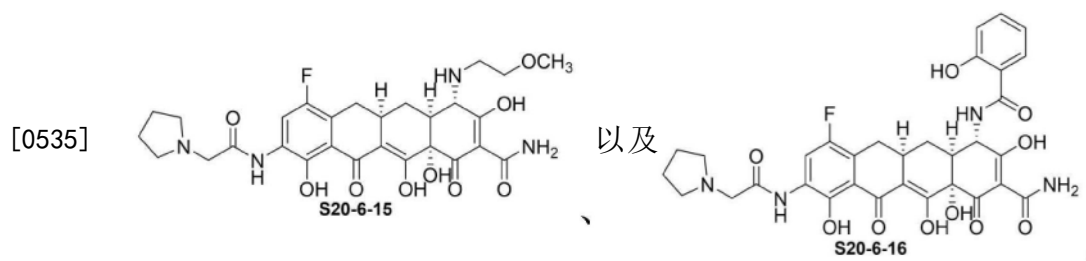


[0533]

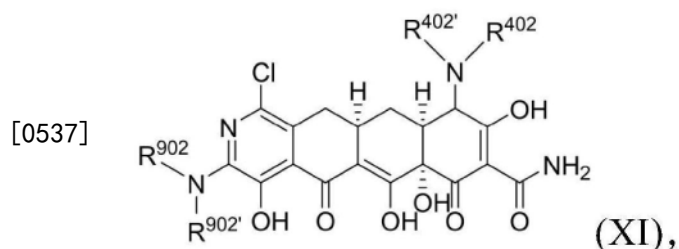


[0534]

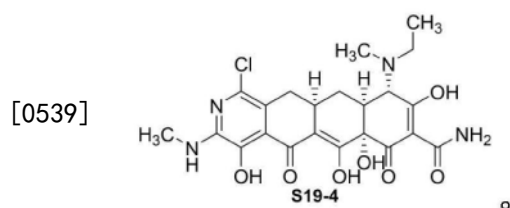




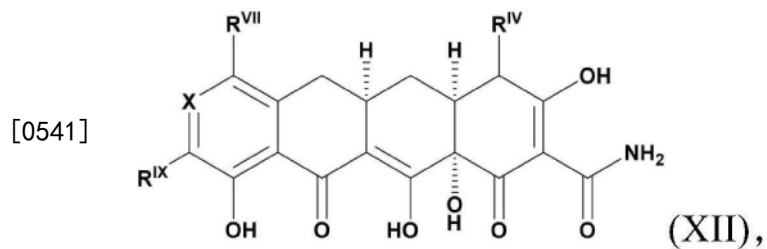
[0536] 在第28实施例中,本发明是治疗血液癌的方法,该方法包括给予需要治疗的受试者有效量的由结构式(XI)中任一个表示的化合物、或其药学上可接受的盐、或其药学上可接受的组合物,



[0538] 其中 $R^{902}$ 、 $R^{902'}$ 、 $R^{402}$ 、和 $R^{402'}$ ,对于每次出现独立地是H或 $C_1$ - $C_6$ 烷基。例如,具有结构式(XI)的化合物由以下结构式或其药学上可接受的盐表示:





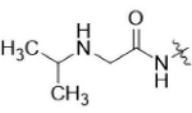


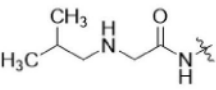


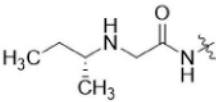


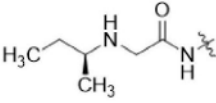


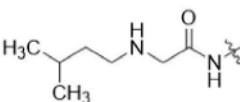


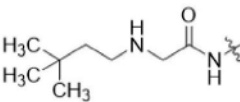


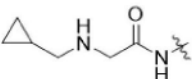


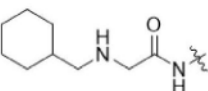


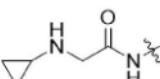


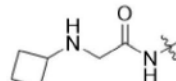


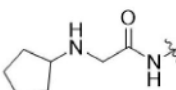
[0540] 在第29实施例中,本发明是一种由结构式(XII)表示的化合物、或其药学上可接受的盐:



[0542] 其中:

[0543]

化合物 编号	R <sup>IV</sup>	R <sup>VII</sup>	R <sup>IX</sup>	X
S16-5				CH
S17-3				CH
S16-6-4				CH
S16-6-2				CH
S16-6-31				CH
S16-6-32				CH
S16-6-33				CH
S16-6-34				CH
S16-6-35				CH
S16-6-3				CH
S16-6-4				CH

化合物 编号	R <sup>IV</sup>	R <sup>VII</sup>	R <sup>IX</sup>	X
S16-6-5				CH
S16-6-15				CH
S16-6-13				CH
S16-6-14				CH
S16-6-16				CH
S16-6-17				CH
S16-6-27				CH
S16-6-29				CH
S16-6-23				CH
S16-6-24				CH
S16-6-25				CH



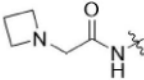


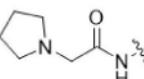


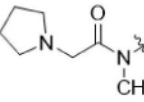
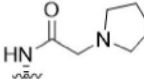

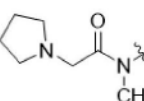


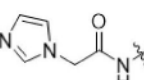


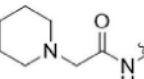


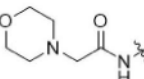


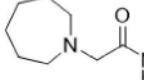


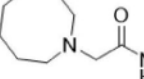


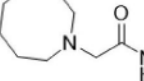


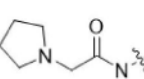
[0544]



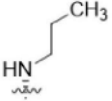

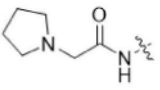
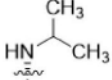

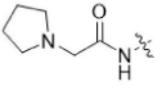
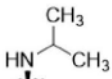

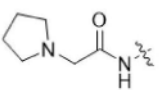
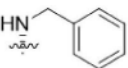

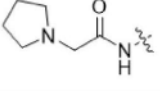


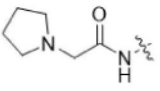
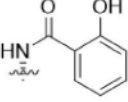

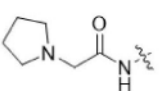


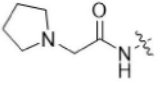


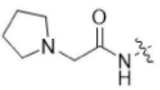


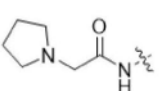


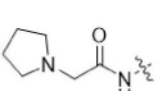


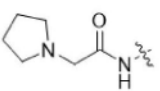
化合物 编号	R <sup>IV</sup>	R <sup>VII</sup>	R <sup>IX</sup>	X
S16-6-30				CH
S16-6-6				CH
S16-6-7				CH
S16-6-8				CH
S16-6-9				CH
S16-6-10				CH
S16-6-36				CH
S16-6-37				CH
S16-6-38				CH
S16-6-11				CH
S16-6-12				CH

[0545]

[0546]

化合物 编号	R <sup>IV</sup>	R <sup>VII</sup>	R <sup>IX</sup>	X
S16-6-18				CH
S16-6-39				CH
S17-5				CH
S17-6				CH
S16-6-29				CH
S16-6-19				CH
S16-6-28				CH
S16-6-20				CH
S16-6-21				CH
S16-6-22				CH
S20-6-1				CH

[0547]

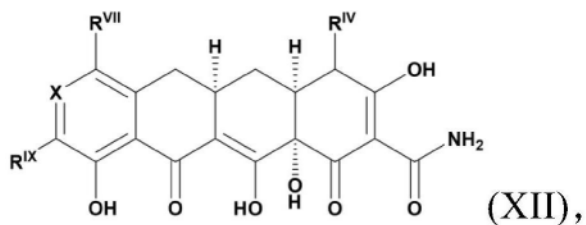
化合物 编号	R <sup>IV</sup>	R <sup>VII</sup>	R <sup>IX</sup>	X
S20-6-4				CH
S20-6-2				CH
S20-6-3				CH
S20-6-5				CH
S20-6-7				CH
S20-6-16				CH
S20-6-8				CH
S20-6-14				CH
S20-6-6				CH
S20-6-15				CH
S20-6-11				CH

[0548]

化合物 编号	R <sup>IV</sup>	R <sup>VII</sup>	R <sup>IX</sup>	X
S20-6-12				CH
S20-6-13				CH
S20-6-9				CH
S20-6-10				CH
S19-4				N

[0549] 在第30实施例中,本发明是治疗血液癌的方法,该方法包括给予需要治疗的受试者有效量的由以下结构式表示的化合物、或其药学上可接受的盐、或其药学上可接受的组合物:

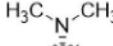


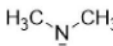

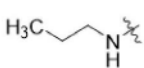
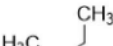

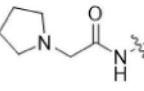
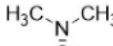

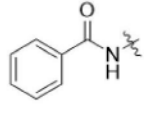
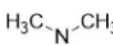

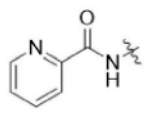
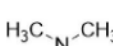

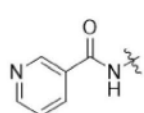
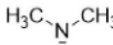

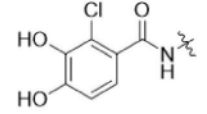
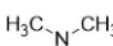

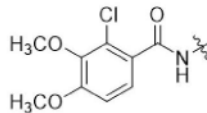
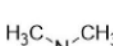

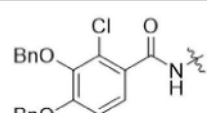
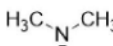

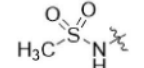
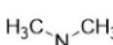

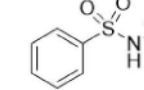
[0550]



[0551] 其中:

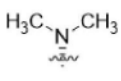

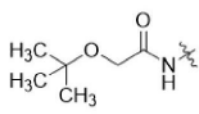
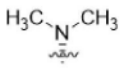

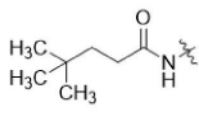
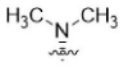

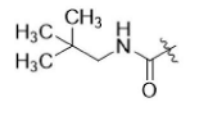
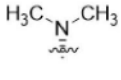

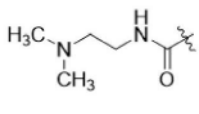
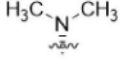

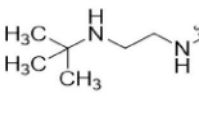
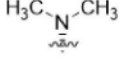

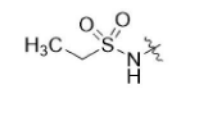
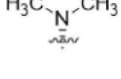

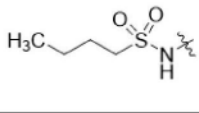
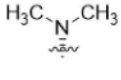

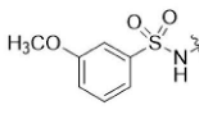
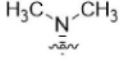

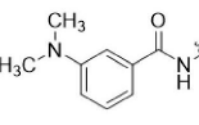
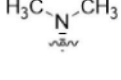

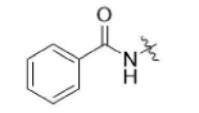
[0552]

化合物 编号	R <sup>IV</sup>	R <sup>VII</sup>	R <sup>IX</sup>	X
K43				CH
K44				CH

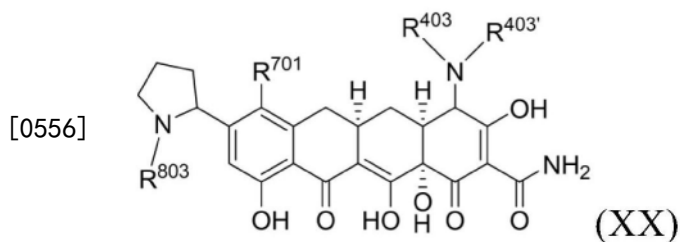
化合物 编号	R <sup>IV</sup>	R <sup>VII</sup>	R <sup>IX</sup>	X
K45				N
K46				N
K47				CH
K48				CH
K49				CH
K50				CH
K51				CH
K52				CH
K53				CH
K54				CH
K55				CH

[0553]

[0554]

化合物 编号	R <sup>IV</sup>	R <sup>VII</sup>	R <sup>IX</sup>	X
K56				CH
K57				CH
K58				CH
K59				CH
K60				CH
K61				CH
K62				CH
K63				CH
K64				CH
K65				CH

[0555] 在第31实施例中,本发明是治疗血液癌的方法,该方法包括给予需要治疗的受试者有效量的由以下结构式表示的化合物



[0557] 或其药学上可接受的盐、或其药学上可接受的组合物。

[0558] 在第31实施例的第一方面,  $R^{803}$  是H、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{1-6}$ 羟烷基、 $C_{3-12}$ 碳环基- ( $C_{0-3}$ ) 亚烷基、氨基- ( $C_1-C_4$ ) 烷基、单-或二- ( $C_1-C_4$ 烷基) 氨基- ( $C_{1-4}$ ) 烷基、(4-13元) 杂环基- ( $C_0-C_3$ ) 亚烷基, 其中该杂环基部分任选地被 $C_{1-3}$ 烷基取代;  $R^{701}$  是H、 $C_{1-4}$ 烷基氧基、-OH、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、 $C_{1-4}$ 羟烷基、 $C_{1-4}$ 卤代烷氧基;  $R^{403}$  和 $R^{403'}$  各自独立地是H、 $C_{1-4}$ 烷基;  $C_1-C_4$ 卤代烷基;  $C_1-C_4$ 羟烷基; ( $C_1-C_4$ 烷氧基) - ( $C_{1-4}$ ) 烷基; 氨基- ( $C_1-C_4$ ) 烷基; 单-或二- ( $C_1-C_4$ 烷基) 氨基- ( $C_{1-4}$ ) 烷基;  $C_{3-12}$ 碳环基- ( $C_0-C_3$ ) 亚烷基, 其中该碳环基部分任选地被羟基基团取代; ( $C_{1-4}$ 烷基) C(O)-、( $C_{1-4}$ 烷基) S(O)<sub>1-2</sub>-; ( $C_{1-4}$ 烷基) C(O)NH( $C_{1-4}$ 亚烷基)-; ( $C_{1-4}$ 烷基) S(O)<sub>1-2</sub>NH( $C_{1-4}$ 亚烷基)-; HOC(O)- ( $C_1-C_3$ ) 亚烷基;  $H_2NC(O)-$  ( $C_1-C_3$ ) 亚烷基; ( $C_{1-4}$ 烷基氧基) C(O)- ( $C_1-C_3$ ) 亚烷基取代。

[0559] 在第31实施例的第二方面,  $R^{701}$  是- $OCH_3$ , 且 $R^{803}$  是乙基。关于第31实施例的第一方面, 第31实施例的结构式(XX)中的其余部分的变量的值和示例值是如上文所定义的。

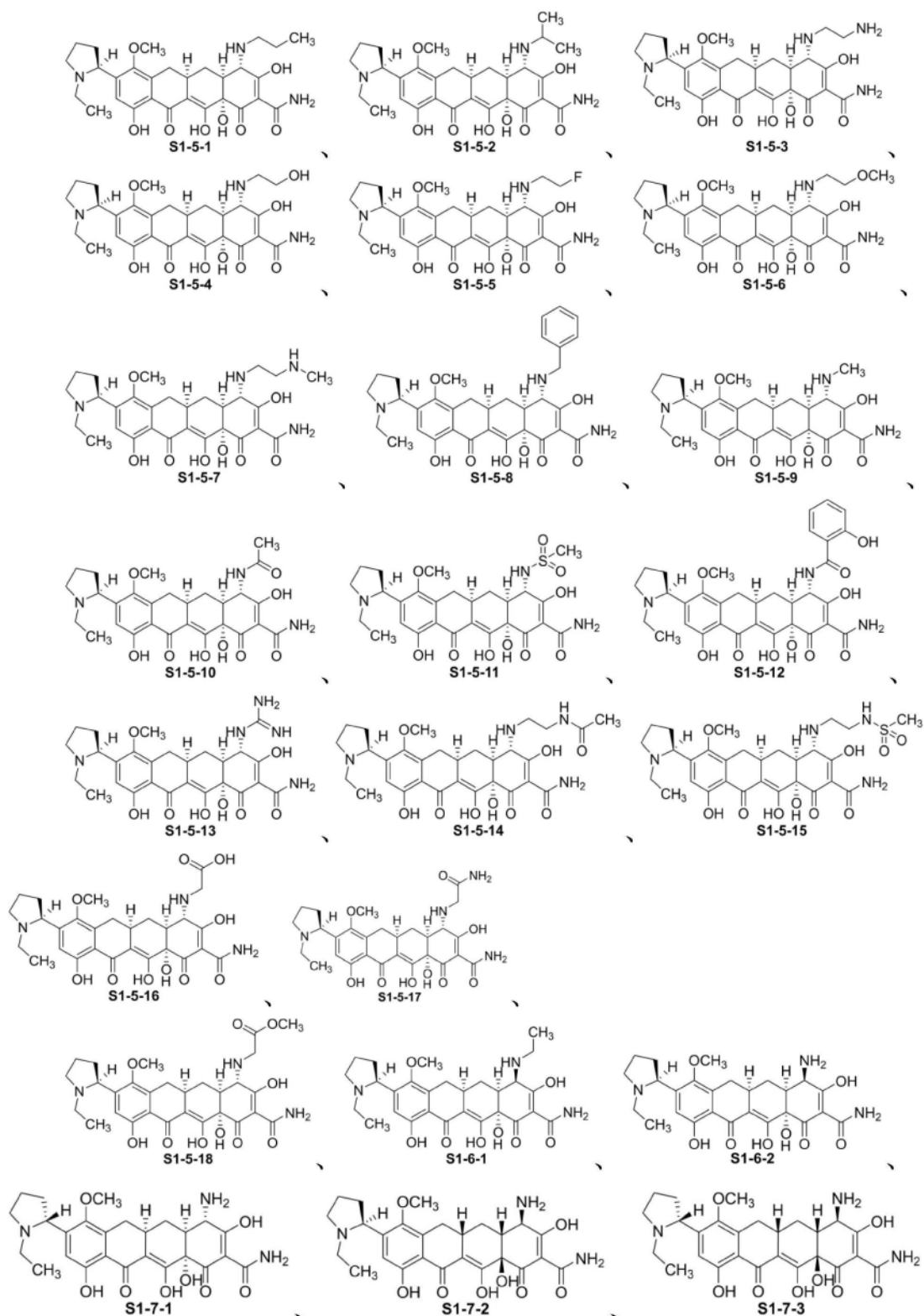
[0560] 在第31实施例的第三方面,  $R^{701}$  是- $OCH_3$ , 且 $R^{403}$  和 $R^{403'}$  各自是氢。关于第31实施例的第一或第二方面, 第31实施例的结构式(XX)中的其余部分的变量的值和示例值是如上文所定义的。

[0561] 在第31实施例的第四方面,  $R^{803}$  是乙基, 且 $R^{403}$  和 $R^{403'}$  各自是氢。关于第31实施例的第一至第三方面, 第31实施例的结构式(XX)中的其余部分的变量的值和示例值是如上文所定义的。

[0562] 在第31实施例的第五方面,  $R^{701}$  是- $OCF_3$ , 且 $R^{803}$  是甲基。关于第31实施例的第一至第四方面, 第31实施例的结构式(XX)中的其余部分的变量的值和示例值是如上文所定义的。

[0563] 在第31实施例的第六方面, 该化合物是由以下结构式中任一个或其药学上可接受的盐表示:

[0564]

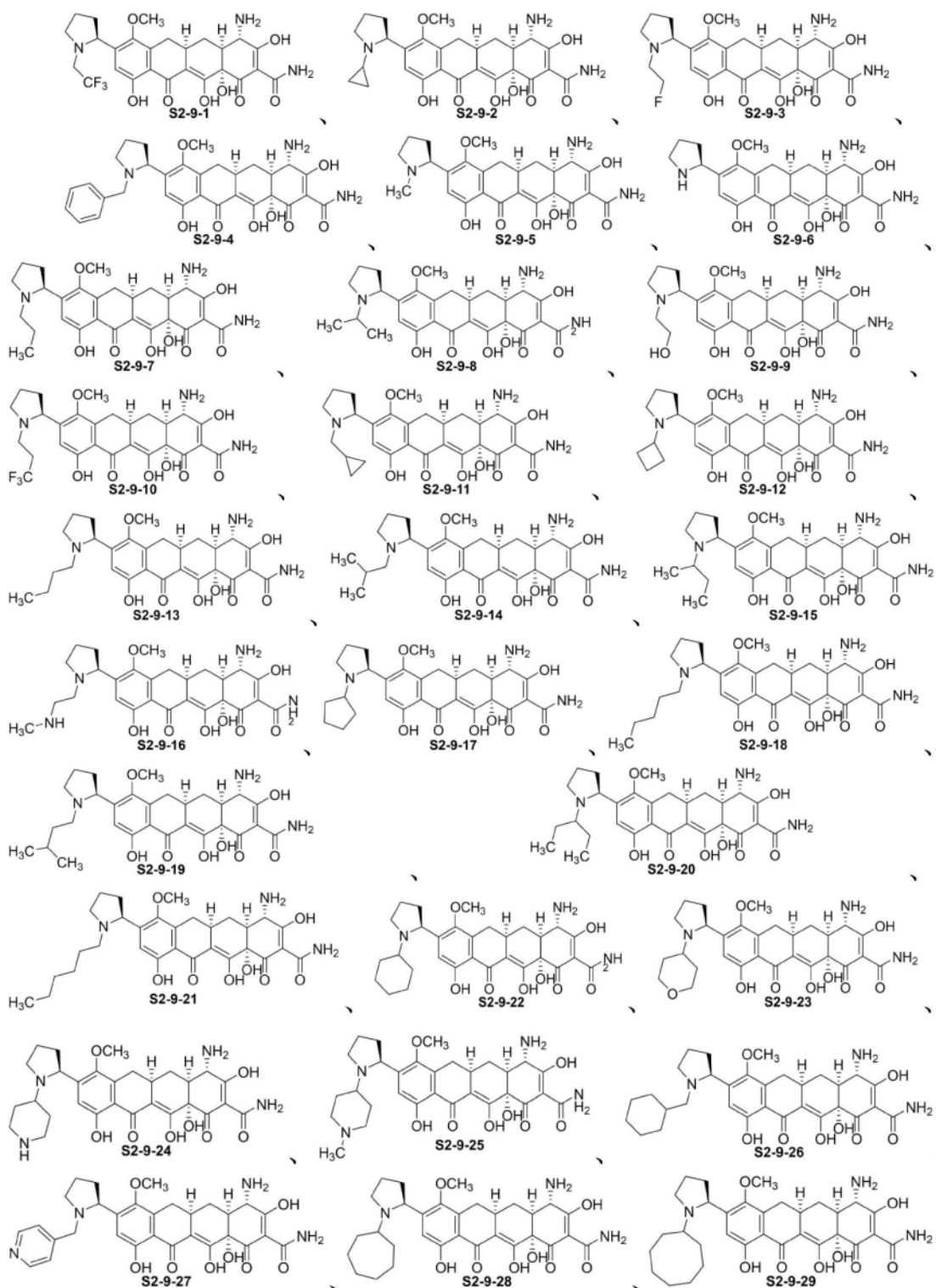


[0565]

[0566] 在第31实施例的第七方面,该化合物是由以下结构式中任一个或其药学上可接受的盐表示:

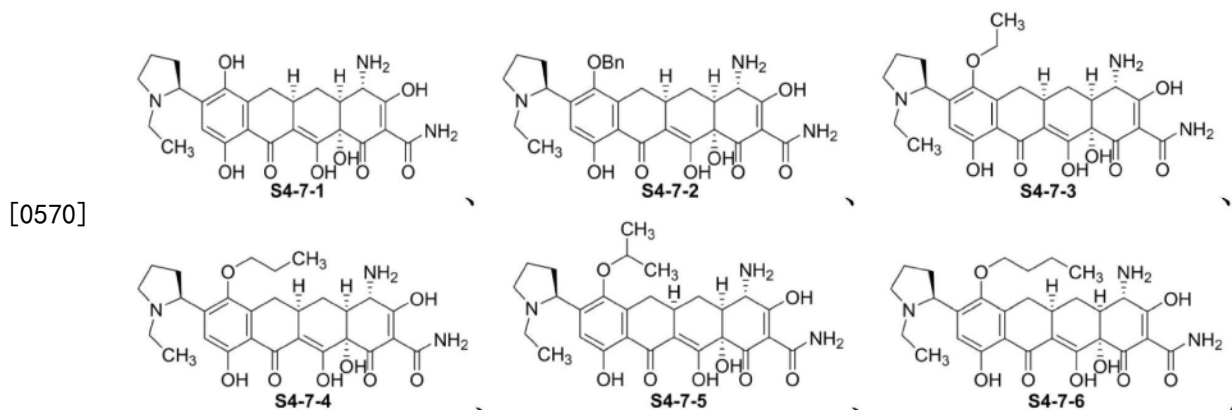


[0567]

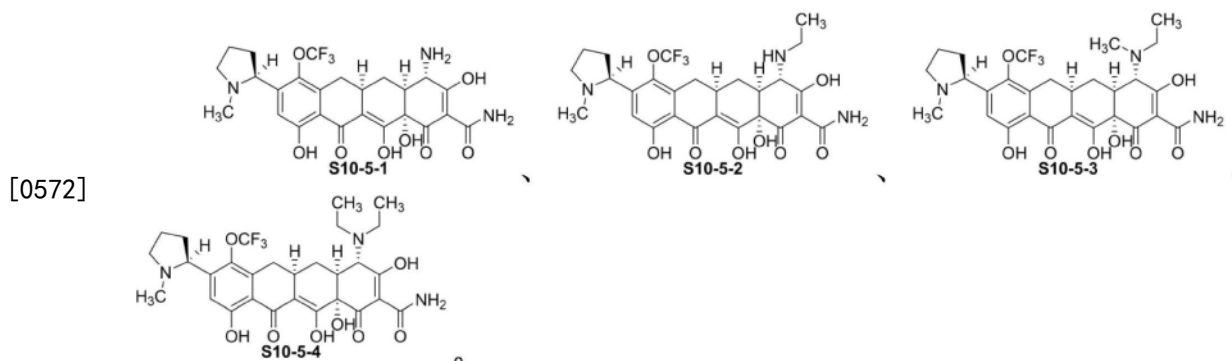


[0568]

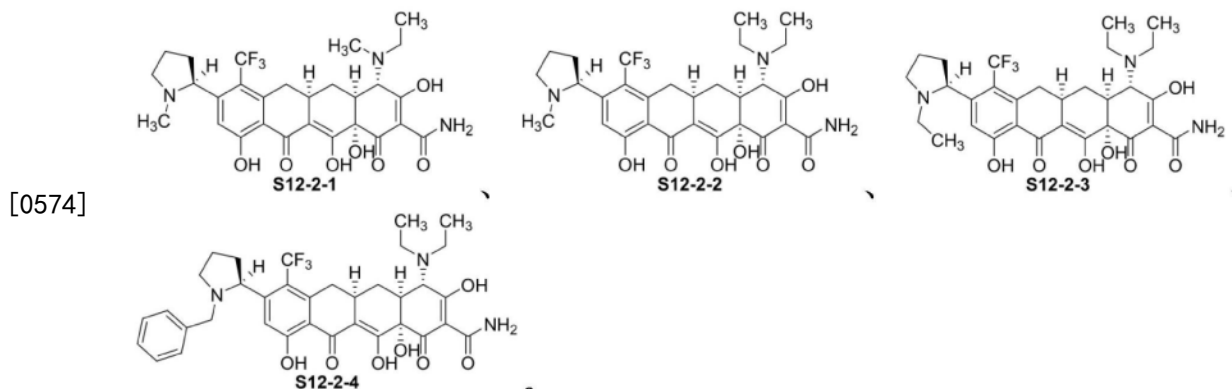
[0569] 在第31实施例的第八方面,该化合物是由以下结构式中任一个或其药学上可接受的盐表示:



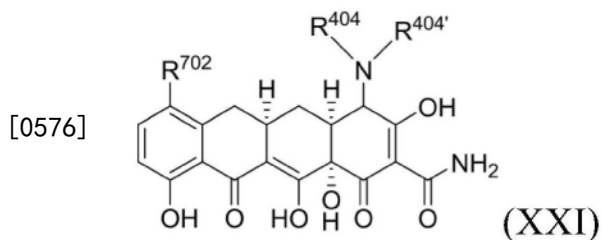
[0571] 在第31实施例的第九方面,该化合物是由以下结构式中任一个或其药学上可接受的盐表示:



[0573] 在第31实施例的第十方面,该化合物是由以下结构式中任一个或其药学上可接受的盐表示:



[0575] 在第32实施例中,本发明是治疗血液癌的方法,该方法包括给予需要治疗的受试者有效量的由以下结构式表示的化合物:



[0577] 或其药学上可接受的盐、或其药学上可接受的组合物。在第32实施例的第一方面, $R^{702}$ 是H、卤素、 $C_{1-4}$ 烷基氧基、-OH、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、 $C_{1-4}$ 羟烷基、 $C_{1-4}$ 卤代烷氧基; $R^{404}$ 和

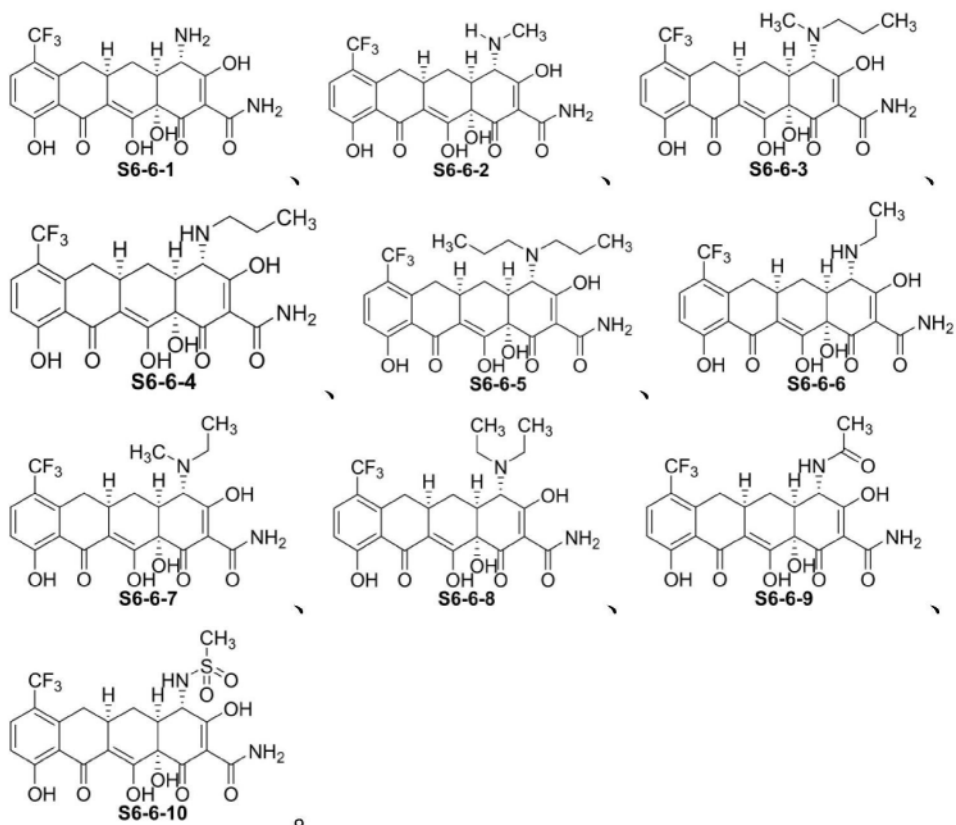
$R^{404'}$  各自独立地是H;  $C_{1-4}$ 烷基;  $C_1-C_4$ 卤代烷基;  $C_1-C_4$ 羟烷基;  $(C_1-C_4$ 烷氧基) -  $(C_{1-4})$ 烷基; 氨基 -  $(C_1-C_4)$ 烷基; 单-或二-  $(C_1-C_4$ 烷基) 氨基 -  $(C_{1-4})$ 烷基;  $C_{3-12}$ 碳环基 -  $(C_0-C_3)$ 亚烷基, 其中该碳环基部分任选地被羟基基团取代;  $(C_{1-4}$ 烷基)  $C(O)-$ 、 $(C_{1-4}$ 烷基)  $S(O)_{1-2}-$ ;  $(C_{1-4}$ 烷基)  $C(O)NH-C_{1-4}$ 亚烷基;  $(C_{1-4}$ 烷基)  $S(O)_{1-2}NH-C_{1-4}$ 亚烷基;  $HOC(O)-$   $(C_1-C_3)$ 亚烷基;  $H_2NC(O)-$   $(C_1-C_3)$ 亚烷基;  $(C_{1-4}$ 烷基氧基)  $C(O)-$   $(C_1-C_3)$ 亚烷基。

[0578] 在第32实施例的第二方面,  $R^{702}$ 是 $C_{1-4}$ 卤代烷基。关于第32实施例的第一方面, 第32实施例的结构式(XXI)中的其余部分的变量的值和示例值是如上文所定义的。

[0579] 在第32实施例的第三方面,  $R^{702}$ 是H或卤素。关于第32实施例的第一或第二方面, 第32实施例的结构式(XXI)中的其余部分的变量的值和示例值是如上文所定义的。

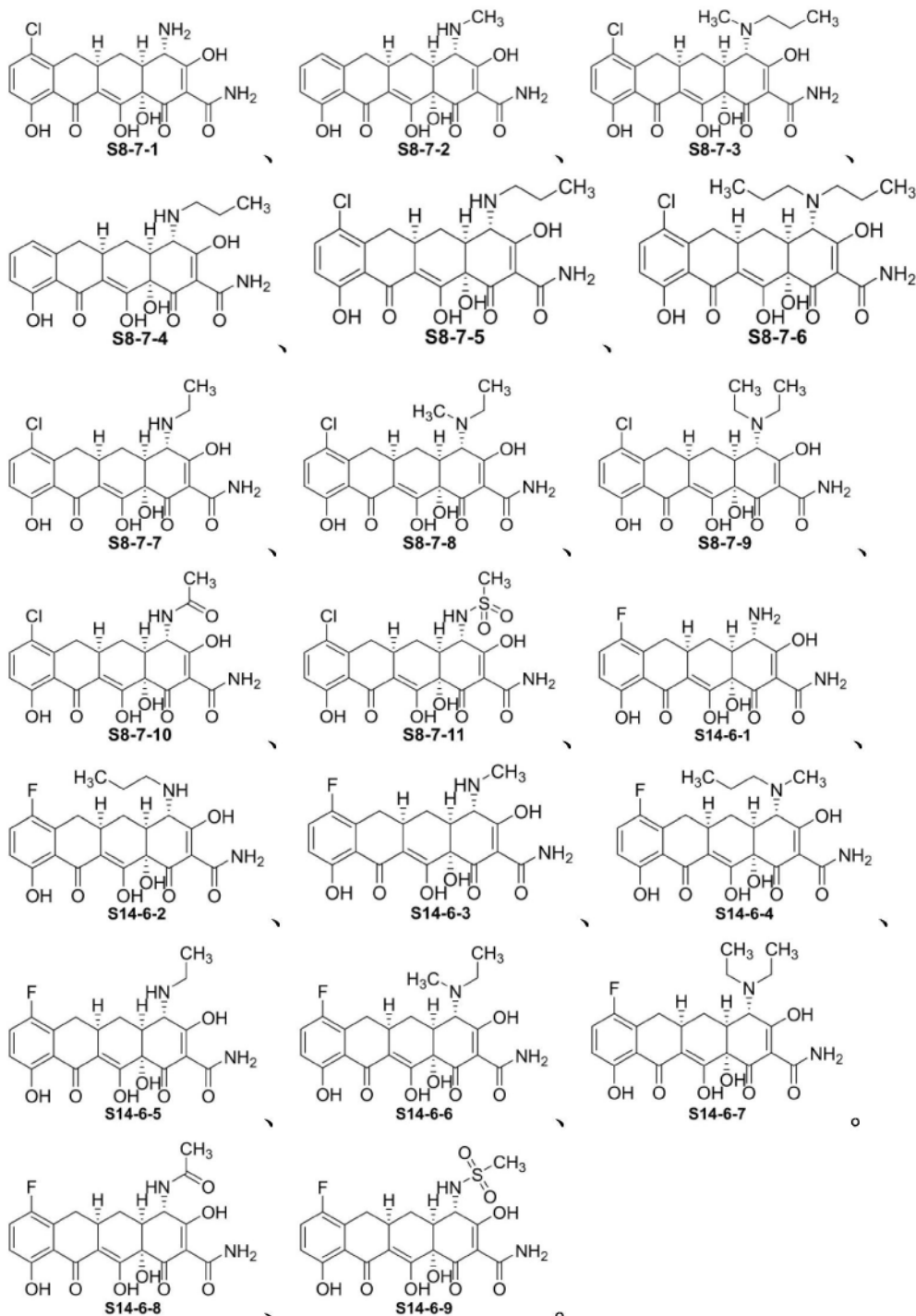
[0580] 在第32实施例的第四方面,  $R^{702}$ 是 $-OCH_3$ 。关于第32实施例的第一至第三方面, 第32实施例的结构式(XXI)中的其余部分的变量的值和示例值是如上文所定义的。

[0581] 在第32实施例的第五方面, 该化合物是由以下结构式中任一个或其药学上可接受的盐表示:



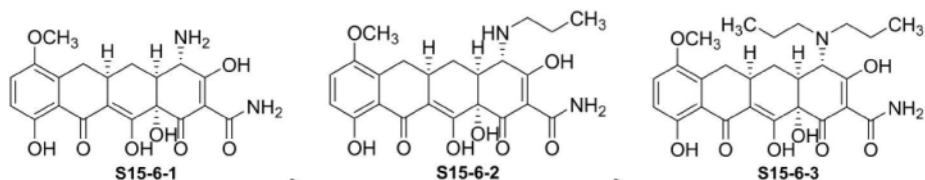
[0583] 在第32实施例的第六方面, 该化合物是由以下结构式中任一个或其药学上可接受的盐表示:

[0584]

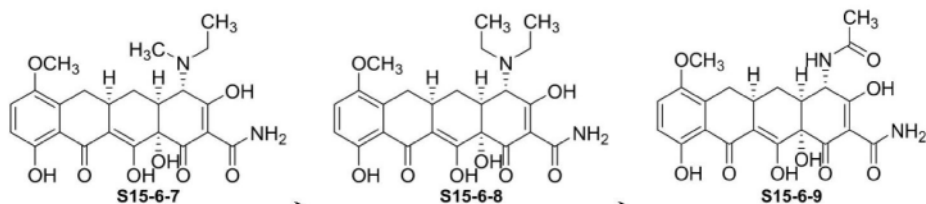
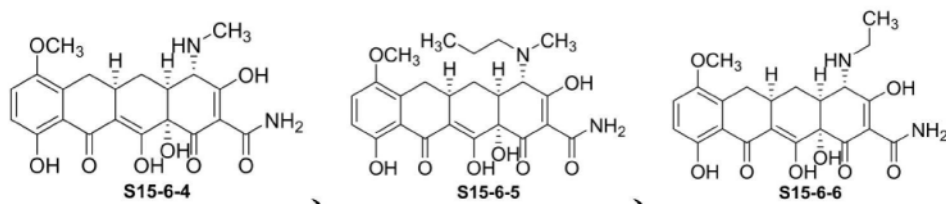


[0585]

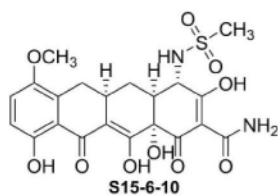
[0586] 在第32实施例的第七方面,该化合物是由以下结构式中任一个或其药学上可接受的盐表示:



[0587]

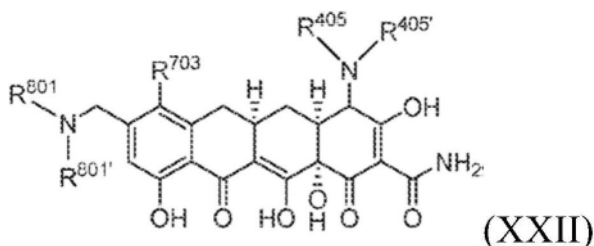


[0588]



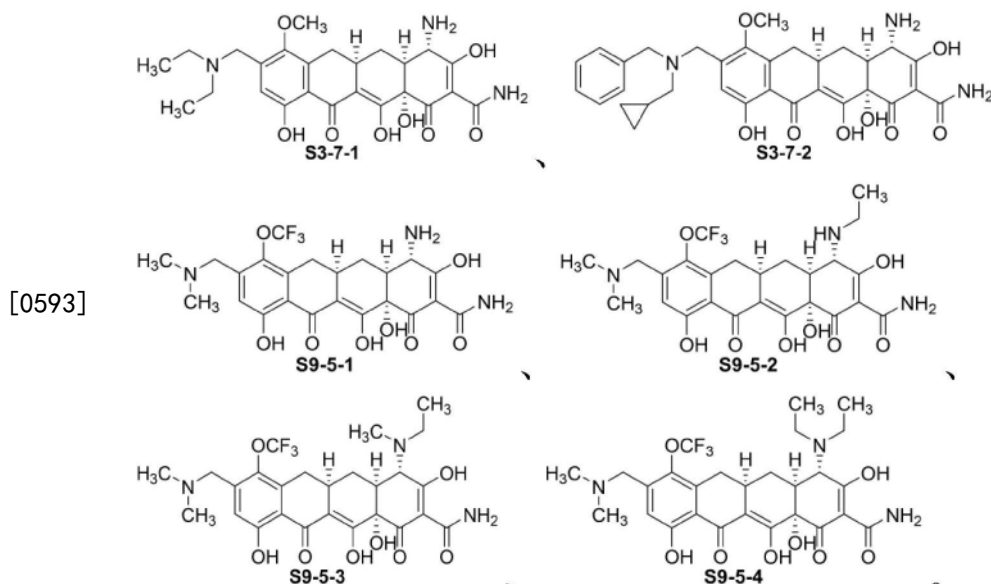
[0589] 在第33实施例中,本发明是治疗血液癌的方法,该方法包括给予需要治疗的受试者有效量的由以下结构式中任一个表示的化合物

[0590]

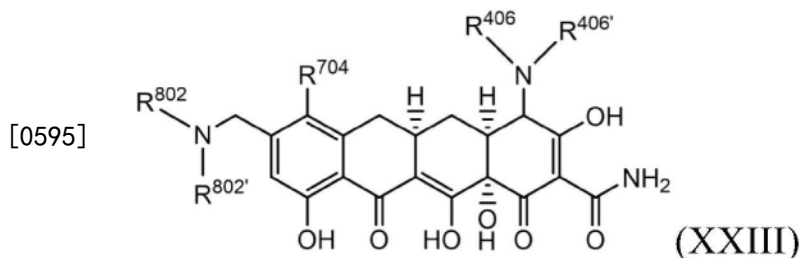


[0591] 或其药学上可接受的盐、或其药学上可接受的组合物。在第33实施例的第一方面,  $R^{703}$  是H、卤素、 $C_{1-4}$ 烷基氧基、-OH、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、 $C_{1-4}$ 羟烷基、 $C_{1-4}$ 卤代烷氧基,  $R^{801}$  和  $R^{801'}$  各自独立地是H、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-12}$ 碳环基- ( $C_{0-3}$ ) 亚烷基;  $R^{405}$  和  $R^{405'}$  各自独立地是H;  $C_{1-4}$ 烷基;  $C_1$ - $C_4$ 卤代烷基;  $C_1$ - $C_4$ 羟烷基; ( $C_1$ - $C_4$ 烷基氧基) - ( $C_{1-4}$ ) 烷基; 氨基- ( $C_1$ - $C_4$ ) 烷基; 单-或二- ( $C_1$ - $C_4$ 烷基) 氨基- ( $C_{1-4}$ ) 烷基;  $C_{3-12}$ 碳环基- ( $C_0$ - $C_3$ ) 亚烷基, 其中该碳环基部分任选地被羟基基团取代; ( $C_{1-4}$ 烷基) C(O)-、( $C_{1-4}$ 烷基) S(O)<sub>1-2</sub>-; ( $C_{1-4}$ 烷基) C(O)NH( $C_{1-4}$ 亚烷基)-; ( $C_{1-4}$ 烷基) S(O)<sub>1-2</sub>NH( $C_{1-4}$ 亚烷基)-; HOC(O)- ( $C_1$ - $C_3$ ) 亚烷基;  $H_2NC(O)$ - ( $C_1$ - $C_3$ ) 亚烷基; ( $C_{1-4}$ 烷基氧基) C(O)- ( $C_1$ - $C_3$ ) 亚烷基取代。

[0592] 在第33实施例的第二方面,  $R^{703}$  是 $C_{1-4}$ 烷基氧基且  $R^{405}$  和  $R^{405'}$  各自独立地是H或 $C_{1-4}$ 烷基。关于第33实施例的第一方面, 第33实施例的结构式(XXII)中的其余部分的变量的值和示例值是如上文所定义的。第33实施例的化合物的实例包括由以下结构式中任一个表示的化合物、或其药学上可接受的盐:



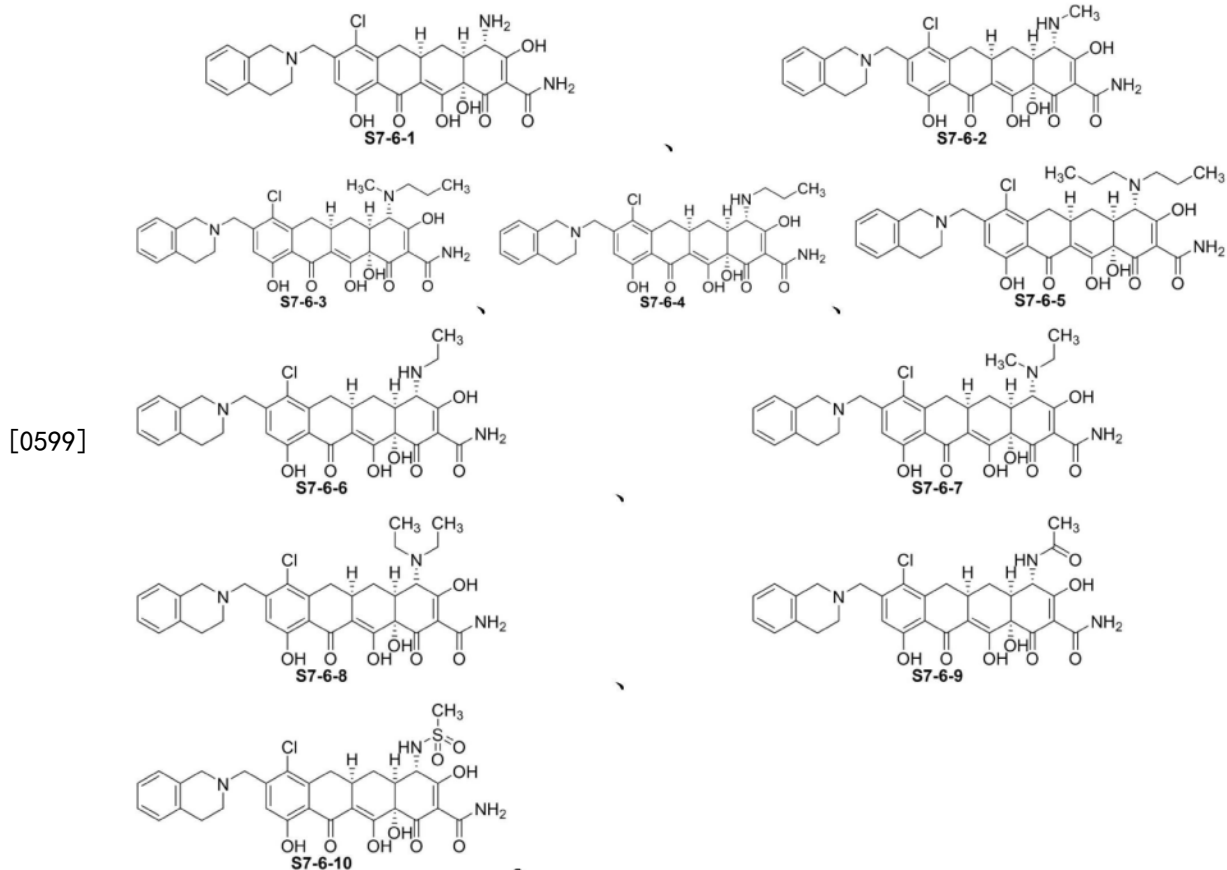
[0594] 在第34实施例中,本发明是治疗血液癌的方法,该方法包括给予需要治疗的受试者有效量的由以下结构式表示的化合物



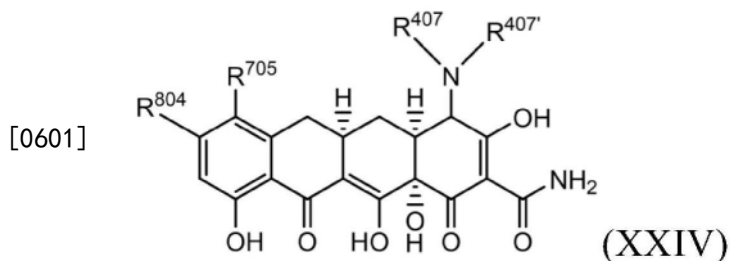
[0596] 或其药学上可接受的盐、或其药学上可接受的组合物。在第34实施例的第一方面,  $R^{704}$  是H、卤素、 $C_{1-4}$ 烷基氧基、 $-OH$ 、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、 $C_{1-4}$ 羟烷基、 $C_{1-4}$ 卤代烷氧基;  $R^{802}$ 和  $R^{802'}$  与它们所附接的氮原子一起形成4-13单环或7-13双环杂环基;  $R^{406}$ 和  $R^{406'}$  各自独立地是H;  $C_{1-4}$ 烷基;  $C_1-C_4$ 卤代烷基;  $C_1-C_4$ 羟烷基;  $(C_1-C_4$ 烷氧基) -  $(C_{1-4})$ 烷基; 氨基 -  $(C_1-C_4)$ 烷基; 单-或二-  $(C_1-C_4$ 烷基) 氨基 -  $(C_{1-4})$ 烷基;  $C_{3-12}$ 碳环基 -  $(C_0-C_3)$ 亚烷基, 其中该碳环基部分任选地被羟基基团取代;  $(C_{1-4}$ 烷基)  $C(O)-$ 、 $(C_{1-4}$ 烷基)  $S(O)_{1-2}-$ ;  $(C_{1-4}$ 烷基)  $C(O)NH(C_{1-4}$ 亚烷基) -;  $(C_{1-4}$ 烷基)  $S(O)_{1-2}NH(C_{1-4}$ 亚烷基) -;  $HOC(O)-$   $(C_1-C_3)$ 亚烷基;  $H_2NC(O)-$   $(C_1-C_3)$ 亚烷基;  $(C_{1-4}$ 烷基氧基)  $C(O)-$   $(C_1-C_3)$ 亚烷基取代。

[0597] 在第34实施例的第二方面,  $R^{704}$ 是卤素; 以及  $R^{802}$ 和  $R^{802'}$  与它们所附接的氮原子一起形成1,2,3,4-四氢异喹啉。关于第34实施例的第一方面, 第34实施例的结构式(XXIII)中的其余部分的变量的值和示例值是如上文所定义的。

[0598] 第34实施例的化合物的实例包括由以下结构式中任一个表示的化合物、或其药学上可接受的盐:



[0600] 在第35实施例中,本发明是治疗血液癌的方法,该方法包括给予需要治疗的受试者有效量的由以下结构式表示的化合物

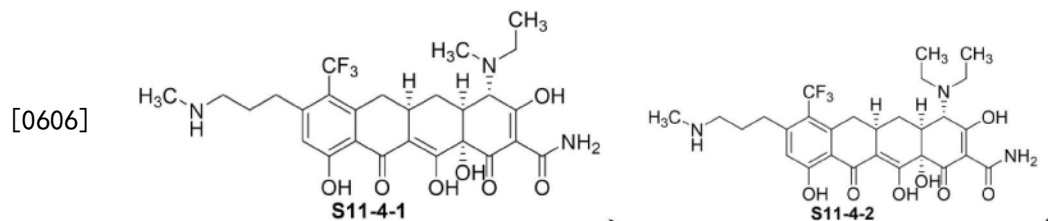


[0602] 或其药学上可接受的盐、或其药学上可接受的组合物。在第35实施例的第一方面,  $R^{705}$  是H、卤素、 $C_{1-4}$ 烷基氧基、-OH、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、 $C_{1-4}$ 羟烷基、或 $C_{1-4}$ 卤代烷氧基; $R^{804}$  是氨基- $C_{1-6}$ 烷基、单-或二- ( $C_{1-4}$ 烷基)氨基( $C_{1-6}$ )烷基、或C-附接的4-13单环杂环基,其中杂环基任选地被 $C_{1-4}$ 烷基N-取代; $R^{407}$ 和 $R^{407'}$ 各自独立地是H; $C_{1-4}$ 烷基; $C_{1-4}$ 卤代烷基; $C_{1-4}$ 羟烷基; $(C_{1-4}$ 烷基氧基)-( $C_{1-4}$ )烷基;氨基-( $C_{1-4}$ )烷基;单-或二- ( $C_{1-4}$ 烷基)氨基-( $C_{1-4}$ )烷基; $C_{3-12}$ 碳环基- ( $C_0-C_3$ )亚烷基,其中该碳环基部分任选地被羟基基团取代; $(C_{1-4}$ 烷基)C(O)-、( $C_{1-4}$ 烷基)S(O)<sub>1-2</sub>-; ( $C_{1-4}$ 烷基)C(O)NH( $C_{1-4}$ 亚烷基)-; ( $C_{1-4}$ 烷基)S(O)<sub>1-2</sub>NH( $C_{1-4}$ 亚烷基)-;HOC(O)- ( $C_1-C_3$ )亚烷基; $H_2NC(O)-$  ( $C_1-C_3$ )亚烷基; $(C_{1-4}$ 烷基氧基)C(O)- ( $C_1-C_3$ )亚烷基取代。

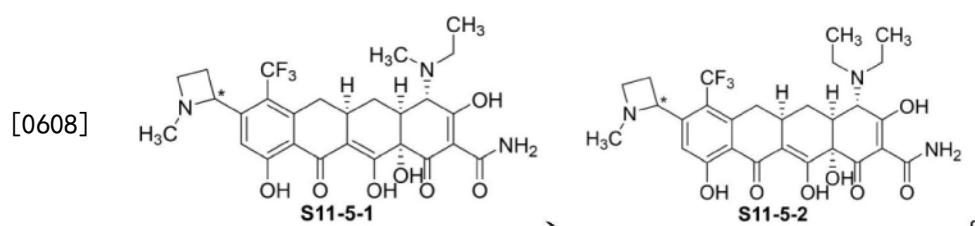
[0603] 在第35实施例的第二方面, $R^{705}$ 是 $C_{1-4}$ 卤代烷基; $R^{804}$ 是单-或二- ( $C_{1-2}$ 烷基)氨基( $C_{1-6}$ )烷基。关于第35实施例的第一方面,第35实施例的结构式(XXIV)中的其余部分的变量的值和示例值是如上文所定义的。

[0604] 在第35实施例的第三方面,  $R^{705}$  是  $C_{1-4}$  卤代烷基;  $R^{804}$  是4-5单环杂环基, 被甲基或乙基N-取代。关于第35实施例的第一方面, 第35实施例的结构式 (XXIV) 中的其余部分的变量的值和示例值是如上文所定义的。

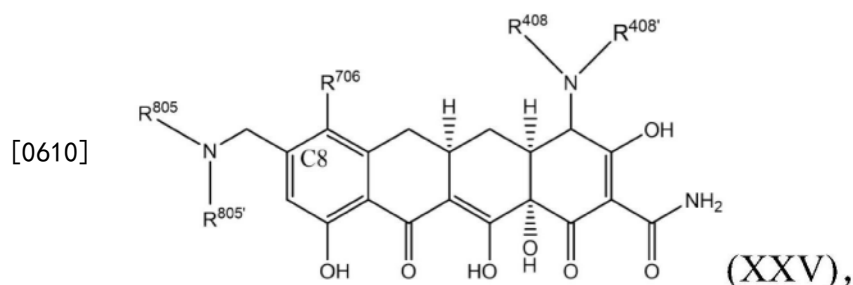
[0605] 在第35实施例的第四方面, 该化合物是由以下结构式中任一个或其药学上可接受的盐表示:



[0607] 在第35实施例的第五方面, 该化合物是由以下结构式中任一个或其药学上可接受的盐表示:



[0609] 在第36实施例中, 本发明是治疗血液癌的方法, 该方法包括给予需要治疗的受试者有效量的由以下结构式表示的化合物

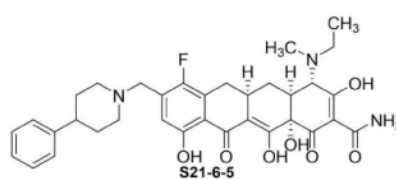
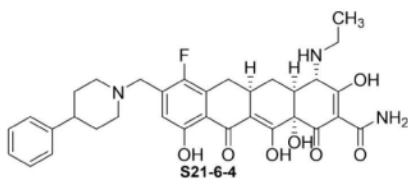
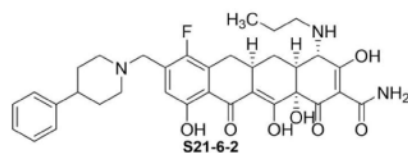
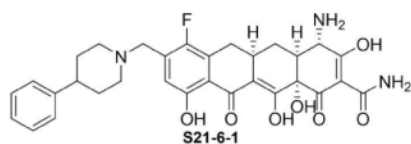


[0611] 或其药学上可接受的盐、或其药学上可接受的组合物。在第36实施例的第一方面,  $R^{706}$  是H、卤素、 $C_{1-4}$  烷基氧基、-OH、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  卤代烷基、 $C_{1-4}$  羟烷基、或 $C_{1-4}$  卤代烷氧基;  $R^{805}$  和  $R^{805'}$  与它们所附接的氮原子一起形成4-13单环杂环基, 其任选地被 $C_{3-12}$  碳环基取代;  $R^{408}$  和  $R^{408'}$  各自独立地是H;  $C_{1-4}$  烷基;  $C_1-C_4$  卤代烷基;  $C_1-C_4$  羟烷基;  $(C_1-C_4$  烷基氧基) -  $(C_{1-4})$  烷基; 氨基 -  $(C_1-C_4)$  烷基; 单-或二-  $(C_1-C_4$  烷基) 氨基 -  $(C_{1-4})$  烷基;  $C_{3-12}$  碳环基 -  $(C_0-C_3)$  亚烷基, 其中该碳环基部分任选地被羟基基团取代;  $(C_{1-4}$  烷基)  $C(O)-$ 、 $(C_{1-4}$  烷基)  $S(O)_{1-2}-$ ;  $(C_{1-4}$  烷基)  $C(O)NH(C_{1-4}$  亚烷基) -;  $(C_{1-4}$  烷基)  $S(O)_{1-2}NH(C_{1-4}$  亚烷基) -;  $HOC(O)-$   $(C_1-C_3)$  亚烷基;  $H_2NC(O)-$   $(C_1-C_3)$  亚烷基;  $(C_{1-4}$  烷基氧基)  $C(O)-$   $(C_1-C_3)$  亚烷基取代。

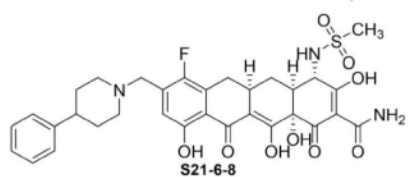
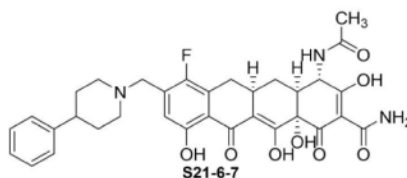
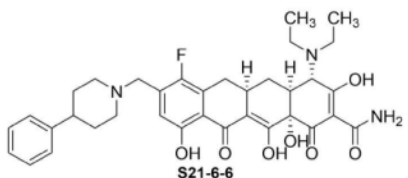
[0612] 在第36实施例的第二方面,  $R^{706}$  是卤素, 且  $R^{805}$  和  $R^{805'}$  与它们所附接的氮原子一起形成任选地被苯基取代的5-6单环杂环基。关于第36实施例的第一方面, 第36实施例的结构式 (XXV) 中的其余部分的变量的值和示例值是如上文所定义的。

[0613] 第36实施例包括由以下结构式中任一个表示的化合物、或其药学上可接受的盐:

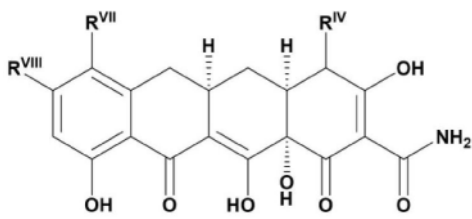




[0614]



[0615] 在第37实施例中,本发明由结构式(XIII)表示的任意化合物:



[0616]

[0617] 或其药学上可接受的盐、或其药学上可接受的组合物。在第37实施例的第一方面,

化合物 编号	R <sup>IV</sup>	R <sup>VII</sup>	R <sup>VIII</sup>
S8-7-2			
S8-7-4			

[0618]



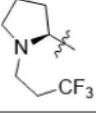


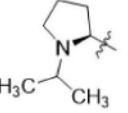


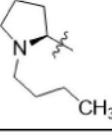


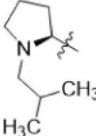





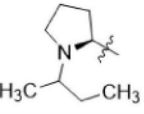


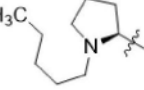


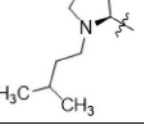


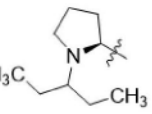


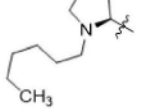
[0619]

化合物 编号	R <sup>IV</sup>	R <sup>VII</sup>	R <sup>VIII</sup>
S15-6-1			
S15-6-4			
S15-6-6			
S15-6-2			
S15-6-7			
S15-6-8			
S15-6-5			
S15-6-3			
S15-6-9			
S15-6-10			
S2-9-6			



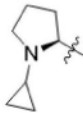


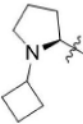


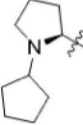


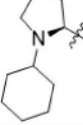


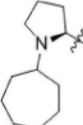


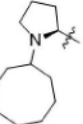


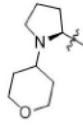


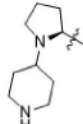


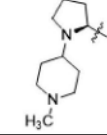


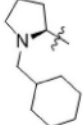


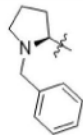
[0620]

化合物 编号	R <sup>IV</sup>	R <sup>VII</sup>	R <sup>VIII</sup>
S2-9-5			
S1-7-3			
S1-7-1			
S1-7-2			
S1-6-2			
S2-9-3			
S2-9-1			
S2-9-9			
S2-9-16			
S2-9-7			

[0621]

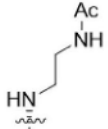

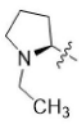
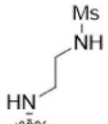

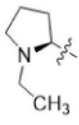
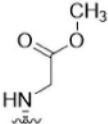

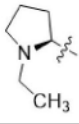
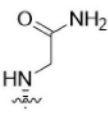

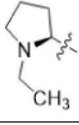
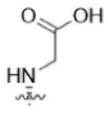

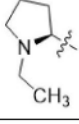
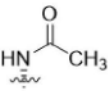

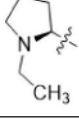
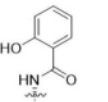

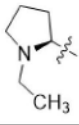
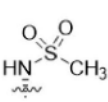

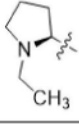
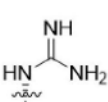

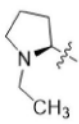


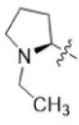


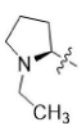
化合物 编号	R <sup>IV</sup>	R <sup>VII</sup>	R <sup>VIII</sup>
S2-9-10			
S2-9-8			
S2-9-13			
S2-9-14			
S2-9-11			
S2-9-15			
S2-9-18			
S2-9-19			
S2-9-20			
S2-9-21			

[0622]

化合物 编号	R <sup>IV</sup>	R <sup>VII</sup>	R <sup>VIII</sup>
S2-9-2			
S2-9-12			
S2-9-17			
S2-9-22			
S2-9-28			
S2-9-29			
S2-9-23			
S2-9-24			
S2-9-25			
S2-9-26			
S2-9-4			

化合物 编号	R <sup>IV</sup>	R <sup>VII</sup>	R <sup>VIII</sup>
S2-9-27			
S1-5-9			
S1-6-1			
S1-5-1			
S1-5-2			
S1-5-8			
S1-5-4			
S1-5-6			
S1-5-5			
S1-5-3			
S1-5-7			

[0623]

化合物 编号	R <sup>IV</sup>	R <sup>VII</sup>	R <sup>VIII</sup>
S1-5-14			
S1-5-15			
S1-5-18			
S1-5-17			
S1-5-16			
S1-5-10			
S1-5-12			
S1-5-11			
S1-5-13			
S4-7-1			
S4-7-3			

[0624]

化合物 编号	R <sup>IV</sup>	R <sup>VII</sup>	R <sup>VIII</sup>
S4-7-4			
S4-7-5			
S4-7-6			
S4-7-2			
S3-7-1			
S3-7-2			
S9-5-1			
S9-5-2			
S9-5-3			
S9-5-4			
S10-5-1			

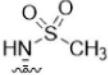




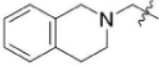


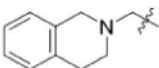


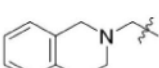
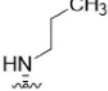

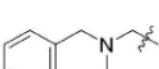
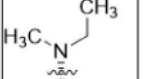

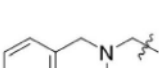


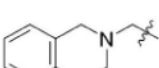
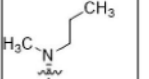

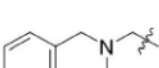
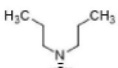

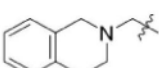
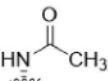

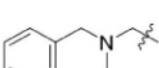
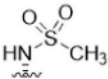

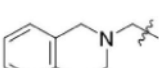
[0625]



化合物 编号	R <sup>IV</sup>	R <sup>VII</sup>	R <sup>VIII</sup>
S10-5-2			
S10-5-3			
S10-5-4			
S8-7-1			
S8-7-7			
S8-7-5			
S8-7-8			
S8-7-9			
S8-7-3			
S8-7-6			
S8-7-10			

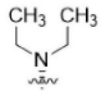

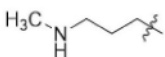
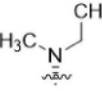

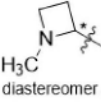
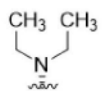

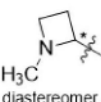
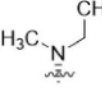

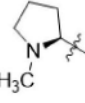
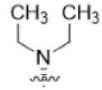

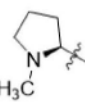
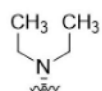

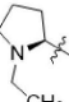
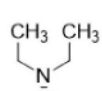

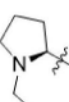









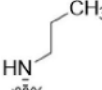


[0626]

[0627]

化合物 编号	R <sup>IV</sup>	R <sup>VII</sup>	R <sup>VIII</sup>
S8-7-11			
S7-6-1			
S7-6-2			
S7-6-6			
S7-6-4			
S7-6-7			
S7-6-8			
S7-6-3			
S7-6-5			
S7-6-9			
S7-6-10			

[0628]

化合物 编号	R <sup>IV</sup>	R <sup>VII</sup>	R <sup>VIII</sup>
S6-6-1			
S6-6-2			
S6-6-6			
S6-6-7			
S6-6-3			
S6-6-8			
S6-6-5			
S6-6-4			
S6-6-9			
S6-6-10			
S11-4-1			

化合物 编号	R <sup>IV</sup>	R <sup>VII</sup>	R <sup>VIII</sup>
S11-4-2			
S11-5-1			
S11-5-2			
S12-2-1			
S12-2-2			
S12-2-3			
S12-2-4			
S14-6-1			
S14-6-3			
S14-6-5			
S14-6-2			

[0629]

[0630]

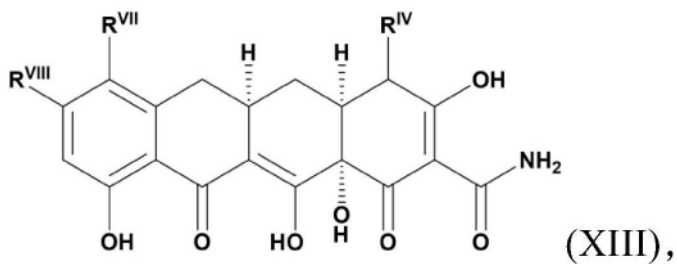
化合物 编号	R <sup>IV</sup>	R <sup>VII</sup>	R <sup>VIII</sup>
S14-6-6			
S14-6-4			
S14-6-7			
S14-6-8			
S14-6-9			
S21-6-1			
S21-6-3			
S21-6-4			
S21-6-2			
S21-6-5			
S21-6-6			

[0631]

化合物编号	R <sup>IV</sup>	R <sup>VII</sup>	R <sup>VIII</sup>
S21-6-7			
S21-6-8			

[0632] 在第38实施例中,本发明是治疗血液癌的方法,该方法包括给予需要治疗的受试者有效量的化合物由以下结构式中任一个表示的化合物:

[0633]



[0634] 或其药学上可接受的盐、或其药学上可接受的组合物,其中:

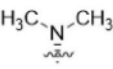

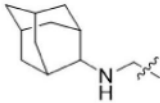
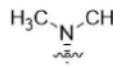

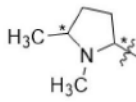


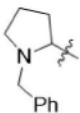
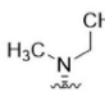

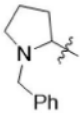
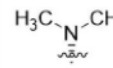


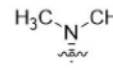

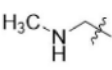
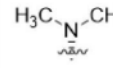

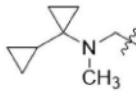


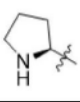



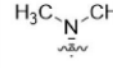


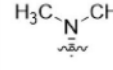

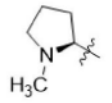
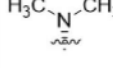

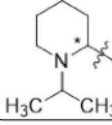
[0635]

化合物编号	R <sup>IV</sup>	R <sup>VII</sup>	R <sup>VIII</sup>
K1			
K2			
K3			
K4 (化合物3A)			
K5			

[0636]

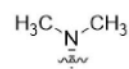


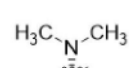

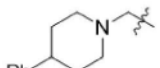
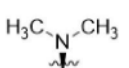

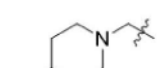
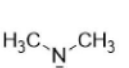


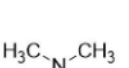

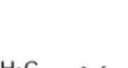
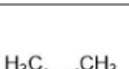


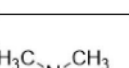

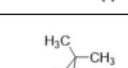


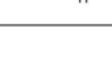


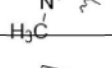
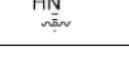

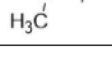


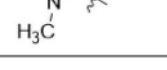
化合物编号	R <sup>IV</sup>	R <sup>VII</sup>	R <sup>VIII</sup>
K6			
K7			
K8			
K9			
K10			
K11			
K12			
K13			
K14			
K15			
K16			
K17			

[0637]

化合物编号	R <sup>IV</sup>	R <sup>VII</sup>	R <sup>VIII</sup>
K18			
K19			
K20			
K21			
K22			
K23			
K24			
K25			
K26			
K27			
K28			
K29			

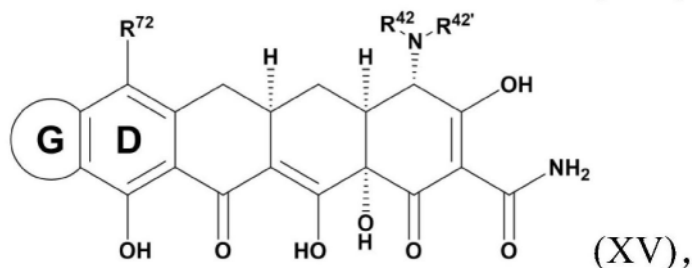
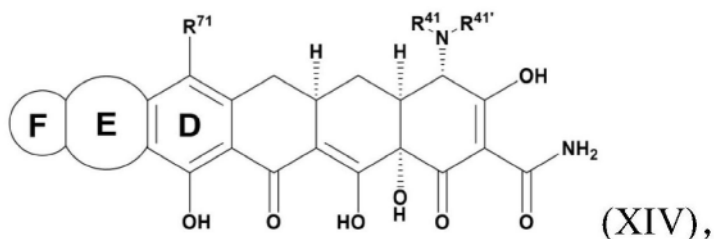


[0638]

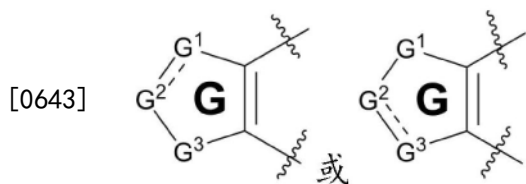
化合物编号	R <sup>IV</sup>	R <sup>VII</sup>	R <sup>VIII</sup>
K30			
K31			
K32			
K33			
K34			
K35			
K36			
K37			
K38			
K39			
K40			

化合物编号	R <sup>IV</sup>	R <sup>VII</sup>	R <sup>VIII</sup>
K41			
K42			

[0640] 在第40实施例中,本发明由结构式(XIV)或(XV)中任一个表示的化合物:



[0642] 或其药学上可接受的盐。在第40实施例的第一方面,环E是4-或5-元碳环基;环F是5-或6-元杂环基,其包括至少一个氮原子;环G是由以下结构式中的任一个表示



[0644] 其中“”表示环G至环D的附接的点,“”是单键或双键,G<sup>1</sup>、G<sup>2</sup>、和G<sup>3</sup>各自独立地是-CH=、-CH<sub>2</sub>-、-N=、或-NH-,只要化合价允许,条件是当“”是单键时,则G<sup>1</sup>、G<sup>2</sup>、和G<sup>3</sup>中的至少两个是-NH-;

[0645]  $R^{71}$ 和 $R^{72}$ 各自独立地选自氢、卤基、 $-(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-OR^A$ 、 $-C(O)NR^BR^{B'}$ 、 $NR^BR^{B'}$ 、 $S(O)_0$ 、 $R^C$ 、 $-(C_0-C_6\text{亚烷基})$ 、 $-(C_{3-12})$ 碳环基、和 $-(C_0-C_6\text{亚烷基})$ -(4-至13-元)杂环基；

[0646]  $R^{41}$ 、 $R^{41'}$ 、 $R^{42}$ 、和 $R^{42'}$ 各自独立地选自氢、 $-(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $S(O)_{1-2}R^C$ 、 $-(C_0-C_6\text{亚烷基})$ 、 $-(C_{3-12}\text{碳环基})$ 、 $-(C_0-C_6\text{亚烷基})$ 、 $-(4\text{至}13\text{-元杂环基})$ 、 $-C(O)-(C_1-C_6\text{烷基})$ 、和 $-C(O)-(C_1-C_6\text{烷基})-NR^D R^E$ ；或者

[0647]  $R^{41}$ 和 $R^{41'}$ 以及单独地 $R^{42}$ 和 $R^{42'}$ 与它们通常所结合的氮原子一起形成4-8元环,所述环任选地包含1-2个独立地选自N、O和S的另外的杂原子;

[0648] 每个 $R^A$ 独立地选自氢、 $-(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-(C_0-C_6\text{亚烷基})$ 、 $-(C_{3-12})$ 碳环基、 $-(C_0-C_6\text{亚烷基})$ 、 $-(4\text{-至}13\text{-元})$ 杂环基、 $-C(O)-(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-C(O)-(C_0-C_6\text{亚烷基})$ 、 $-(C_{3-12})$ 碳环基、 $-C(O)-(C_0-C_6\text{亚烷基})$ 、 $-(4\text{-至}13\text{-元})$ 杂环基、和 $-C(O)N(R^D)(R^E)$ ；

[0649] 每个 $R^B$ 和每个 $R^{B'}$ 独立地选自氢、 $-(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-(C_1-C_6\text{卤代烷基})$ 、 $-(C_0-C_6\text{亚烷基})$ 、 $-(C_{3-12})$ 碳环基、 $-(C_0-C_6\text{亚烷基})$ 、 $-(4\text{-至}13\text{-元})$ 杂环基、 $-S(O)_{1-2}-(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-S(O)_{1-2}-(C_0-C_6\text{亚烷基})$ 、 $-(C_{3-12})$ 碳环基、 $-S(O)_{1-2}-(C_0-C_6\text{亚烷基})$ 、 $-(4\text{-至}13\text{-元})$ 杂环基、 $-C(O)-(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-C(O)-(C_0-C_6\text{亚烷基})$ 、 $-(C_{3-12})$ 碳环基、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)-(C_0-C_6\text{亚烷基})$ 、 $-(4\text{-至}13\text{-元})$ 杂环基、和 $-C(O)-(C_0-C_6\text{亚烷基})-N(R^D)(R^E)$ ；

[0650] 每个 $R^C$ 独立地选自 $-(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-(C_0-C_6\text{亚烷基})$ 、 $-(C_{3-12})$ 碳环基和 $-(C_0-C_6\text{亚烷基})$ 、 $-(4\text{-至}13\text{-元})$ 杂环基；和

[0651] 每个 $R^D$ 和每个 $R^E$ 独立地选自氢、 $-(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-(C_0-C_6\text{亚烷基})$ 、 $-(C_{3-12})$ 碳环基、和 $-(C_0-C_6\text{亚烷基})$ 、 $-(4\text{-至}13\text{-元})$ 杂环基；

[0652] 其中：

[0653]  $R^{71}$ 、 $R^{72}$ 、 $R^{41}$ 、 $R^{41'}$ 、 $R^{42}$ 、或 $R^{42'}$ 的任意烷基、或亚烷基部分任选地且独立地被一个或多个取代基取代，所述取代基独立地选自卤基、 $=O$ 、 $OR^A$ 、 $NR^B R^{B'}$ 、和 $S(O)_{0-2}R^C$ ；

[0654]  $R^A$ 或 $R^C$ 的任意烷基或亚烷基部分任选地且独立地被一个或多个氟取代；

[0655] 环E、F、和G，或 $R^{71}$ 、 $R^{72}$ 、 $R^{41}$ 、 $R^{41'}$ 、 $R^{42}$ 、或 $R^{42'}$ 中任一个的任意碳环基或杂环基部分，或由 $R^{41}$ 和 $R^{41'}$ 或 $R^{42}$ 和 $R^{42'}$ 一起形成的任意环任选地且独立地在碳原子上被一个或多个取代基取代，所述取代基独立地选自卤基、 $=O$ 、 $C_1-C_4$ 氟烷基、 $C_1-C_4$ 烷基、 $-(C_0-C_6\text{亚烷基})$ 、 $-(C_{3-12})$ 碳环基、 $-(C_0-C_6\text{亚烷基})$ 、 $-(4\text{-至}13\text{-元})$ 杂环基、 $OR^A$ 、 $-(C_0-C_6\text{亚烷基})-NR^B R^{B'}$ 、和 $S(O)_{0-2}R^C$ ；

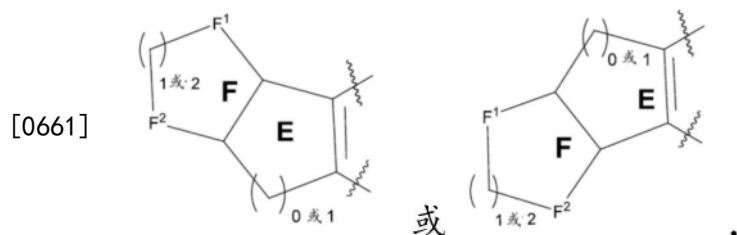
[0656] 环F和G，或 $R^{71}$ 、 $R^{72}$ 、 $R^{41}$ 、 $R^{41'}$ 、 $R^{42}$ 、或 $R^{42'}$ 中任一个的任意杂环基部分、或由 $R^{41}$ 和 $R^{41'}$ 或 $R^{42}$ 和 $R^{42'}$ 一起形成的任意环任选地且独立地在可取代的氮原子上被 $R^F$ 取代；


[0657] 每个 $R^F$ 独立地选自 $-(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-(C_1-C_6\text{卤代烷基})$ 、 $-(C_1-C_6\text{羟烷基})$ 、 $-(C_0-C_6\text{亚烷基})$ 、 $-(C_{3-12})$ 碳环基、 $-(C_0-C_6\text{亚烷基})$ 、 $-(4\text{-至}13\text{-元})$ 杂环基、 $-S(O)_{1-2}-(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-S(O)_{1-2}-(C_0-C_6\text{亚烷基})$ 、 $-(C_{3-12})$ 碳环基、 $-S(O)_{1-2}-(C_0-C_6\text{亚烷基})$ 、 $-(4\text{-至}13\text{-元})$ 杂环基、 $-C(O)-(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-C(O)-(C_0-C_6\text{亚烷基})$ 、 $-(C_{3-12})$ 碳环基、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)-(C_0-C_6\text{亚烷基})$ 、 $-(4\text{-至}13\text{-元})$ 杂环基、 $-(C_0-C_6\text{亚烷基})-C(O)_2-(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-(C_1-C_6\text{亚烷基})-NR^B R^{B'}$ 和 $-C(O)N(R^D)(R^E)$ ；

[0658]  $R^A$ 、 $R^B$ 、 $R^{B'}$ 、 $R^C$ 、 $R^D$ 、 $R^E$ 、 $R^F$ 的任意碳环基或杂环基部分，或 $R^{71}$ 、 $R^{72}$ 、 $R^{41}$ 、 $R^{41'}$ 、 $R^{42}$ 、或 $R^{42'}$ 的任意取代基任选地且独立地在碳原子上被一个或多个取代基取代，所述取代基独立地选自氟、氯、 $C_1-C_4$ 烷基、 $C_1-C_4$ 氟烷基、 $-O-C_1-C_4$ 烷基、 $-O-C_1-C_4$ 氟烷基、 $=O$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4\text{烷基})$ 、和 $-N(C_1-C_4\text{烷基})_2$ ；和

[0659]  $R^A$ 、 $R^B$ 、 $R^{B'}$ 、 $R^C$ 、 $R^D$ 、 $R^E$ 、 $R^F$ 的任意杂环基部分，或 $R^{71}$ 、 $R^{72}$ 、 $R^{41}$ 、 $R^{41'}$ 、 $R^{42}$ 、或 $R^{42'}$ 的任意杂环基取代基任选地在可取代的氮原子上被 $-C_1-C_4$ 烷基、或 $-S(O)_{1-2}-(C_1-C_4\text{烷基})$ 取代。

[0660] 在第40实施例的第二方面，环E和环F一起是由以下结构式中任一个表示：



[0662] 其中 $F^1$ 和 $F^2$ ,对于每次出现独立地选自 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{NR}^0-$ ,其中 $R^0$ 对于每次出现独立地是H或 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基,且“”表示环E至环D的附接的点。关于第40实施例的第一方面,第40实施例的结构式(XIV)和(XV)中的其余部分的变量的值和示例值是如上文所定义的。

[0663] 在第40实施例的第三方面, $R^{41}$ 、 $R^{41'}$ 、 $R^{42}$ 、或 $R^{42'}$ 各自独立地选自氢;  $-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基})$ ,其任选地被一个或多个独立地选自羟基和卤基的取代基取代;  $-(\text{C}_3-\text{C}_6\text{环烷基})$ ;  $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基})$ ;  $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{亚烷基})-\text{N}(\text{R}^D)(\text{R}^E)$ ; 和 $\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{R}^C$ ; 或 $R^{41}$ 和 $R^{41'}$ 或 $R^{42}$ 和 $R^{42'}$ 与它们通常所结合的氮原子一起形成4-6元环,所述环任选地包含1-2个另外的独立地选自N、O和S的杂原子; $R^C$ 是 $-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基})$ ; 并且 $R^D$ 和 $R^E$ 各自独立地选自氢和 $-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基})$ 。关于第40实施例的第一和第二方面,第40实施例的结构式(XIV)和(XV)中的其余部分的变量的值和示例值是如上文所定义的。

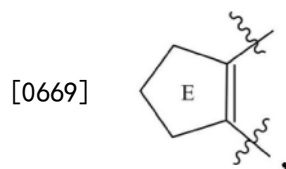
[0664] 在第40实施例的第四方面, $R^{41}$ 、 $R^{41'}$ 、 $R^{42}$ 、或 $R^{42'}$ 各自独立地选自氢、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基})$ 、 $-(\text{C}_3-\text{C}_6\text{环烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{亚烷基})-\text{N}(\text{R}^D)(\text{R}^E)$ 、和 $\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{R}^C$ ;  $R^C$ 是 $-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基})$ ; 并且 $R^D$ 和 $R^E$ 各自独立地选自氢和 $-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基})$ 。关于第40实施例的第一至第三方面,第40实施例的结构式(XIV)和(XV)中的其余部分的变量的值和示例值是如上文所定义的。


[0665] 在第40实施例的第五方面, $R^{41}$ 、 $R^{41'}$ 、 $R^{42}$ 、或 $R^{42'}$ 各自独立地选自氢、甲基、乙基、丙基、环丙基、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、和 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 。关于第40实施例的第一至第四方面,第40实施例的结构式(XIV)和(XV)中的其余部分的变量的值和示例值是如上文所定义的。

[0666] 在第40实施例的第六方面, $R^{71}$ 和 $R^{72}$ 各自独立地选自氢; 卤基;  $-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基})$ ,其任选地被一个或多个独立地选自羟基、卤基、和 $-\text{NR}^B\text{R}^{B'}$ 的取代基取代;  $-\text{NR}^B\text{R}^{B'}$ ;  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^B\text{R}^{B'}$ ;  $-\text{OR}^A$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6\text{亚烷基})-(\text{C}_3-\text{C}_8\text{碳环基})$ 、和 $-(\text{C}_0-\text{C}_6\text{亚烷基})-(4\text{-至}8\text{-元杂环基})$ ,其中 $R^A$ 是任选地被一个或多个氟取代的 $\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基}$ 。例如, $R^{71}$ 和 $R^{72}$ 各自独立地选自氢; 卤基; 任选地被一个或多个卤基取代的 $(\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基})$ ; 和 $-\text{OR}^A$ ,其中 $R^A$ 是任选地被一个或多个氟取代的 $\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基}$ 。关于第40实施例的第一至第五方面,第40实施例的结构式(XIV)和(XV)中的其余部分的变量的值和示例值是如上文所定义的。

[0667] 在第40实施例的第七方面, $R^{71}$ 和 $R^{72}$ 各自独立地选自氢、氟、氯、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 和 $-\text{NHCH}_3$ 。关于第40实施例的第一至第七方面,第40实施例的结构式(XIV)和(XV)中的其余部分的变量的值和示例值是如上文所定义的。

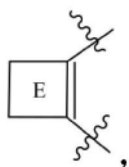
[0668] 在第40实施例的第八方面,环E是由以下结构式表示的



[0670] 其中每个“”表示环E至环D的附接的点。关于第40实施例的第一至第七方面,第40实施例的结构式(XIV)和(XV)中的其余部分的变量的值和示例值是如上文所定义的。

[0671] 在第40实施例的第九方面,其中环E是由以下结构式表示的

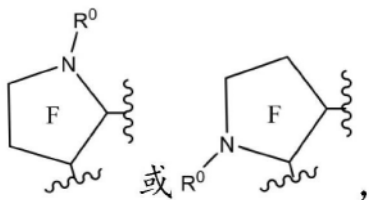
[0672]



[0673] 其中每个“ $\sim$ ”表示环E至环D的附接的点。关于第40实施例的第一至第八方面，第40实施例的结构式(XIV)和(XV)中的其余部分的变量的值和示例值是如上文所定义的。

[0674] 在第40实施例的第十方面，环F是由以下结构式中任一个表示的

[0675]

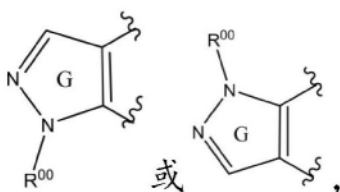


[0676] 其中每个“ $\sim$ ”表示环F至环E的附接的点，并且其中 $R^0$ ，

[0677] 对于每次出现独立地是H或C1-C4烷基。关于第40实施例的第一至第九方面，第40实施例的结构式(XIV)和(XV)中的其余部分的变量的值和示例值是如上文所定义的。

[0678] 在第40实施例的第十一方面，环G是由以下结构式中任一个表示：

[0679]



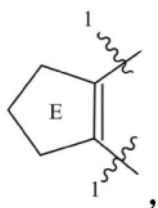
[0680] 其中每个“ $\sim$ ”表示环G至环D的附接的点，并且其中

[0681]  $R^{00}$ 对于每次出现独立地是H或C1-C4烷基。关于第40实施例的第一至第十方面，第40实施例的结构式(XIV)和(XV)中的其余部分的变量的值和示例值是如上文所定义的。

[0682] 在第40实施例的第十二方面， $R^{41}$ 、 $R^{41'}$ 、 $R^{42}$ 、或 $R^{42'}$ 各自独立地是H或C1-C4烷基； $R^{71}$ 和 $R^{72}$ 各自独立地是F或 $-CF_3$ 。关于第40实施例的第一至第十一方面，第40实施例的结构式(XIV)和(XV)中的其余部分的变量的值和示例值是如上文所定义的。

[0683] 在第40实施例的第十三方面，环E是由以下结构式表示的

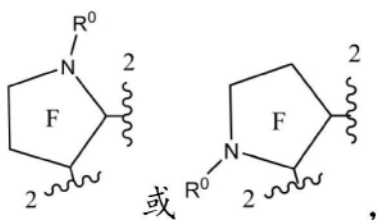
[0684]



[0685] 其中每个“ $1 \sim$ ”表示环E至环D的附接的点，环F是

[0686] 由以下结构式中任一个表示的

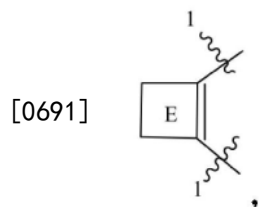
[0687]



[0688] 其中每个“ $2 \sim$ ”表示环F至环E的附接的点,  $R^0$ 对于每次

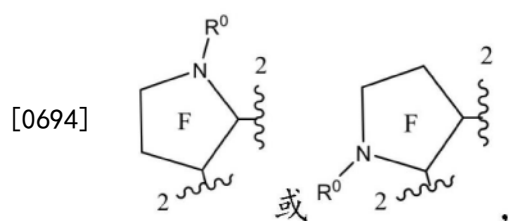
[0689] 出现独立地是H或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基;  $R^{41}$ 、 $R^{41'}$ 、 $R^{42}$ 、或 $R^{42'}$ 各自独立地是H或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基; 和  $R^{71}$ 和 $R^{72}$ 各自独立地是F或-CF<sub>3</sub>。关于第40实施例的第一至第十二方面, 第40实施例的结构式 (XIV) 和 (XV) 中的其余部分的变量的值和示例值是如上文所定义的。

[0690] 在第40实施例的第十四方面, 环E是由以下结构式表示的



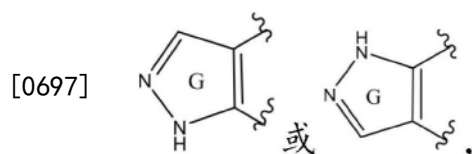
[0692] 其中每个“ $1 \sim$ ”表示环E至环D的附接的点, 环F是

[0693] 由以下结构式中任一个表示的



[0695] 其中每个“ $2 \sim$ ”表示环F至环E的附接的点,  $R^0$ 对于每次出现独立地是H或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基;  $R^{41}$ 、 $R^{41'}$ 、 $R^{42}$ 、或 $R^{42'}$ 各自独立地是H或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基;  $R^{71}$ 和 $R^{72}$ 各自独立地是F或-CF<sub>3</sub>。关于第40实施例的第一至第十三方面, 第40实施例的结构式 (XIV) 和 (XV) 中的其余部分的变量的值和示例值是如上文所定义的。

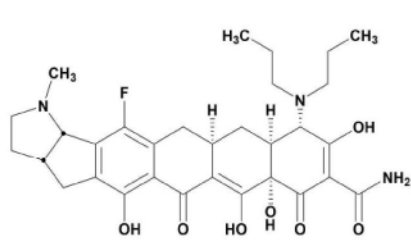
[0696] 在第40实施例的第十五方面, 环G是由以下结构式中任一个表示:



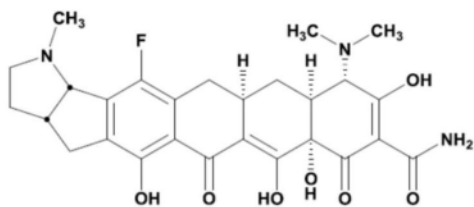
[0698] 其中每个“ $\sim$ ”表示环G至环D的附接的点;  $R^{41}$ 、 $R^{41'}$ 、 $R^{42}$ 、或

[0699]  $R^{42'}$ 各自独立地是H或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基; 和 $R^{71}$ 和 $R^{72}$ 各自独立地是F或-CF<sub>3</sub>。关于第40实施例的第一至第十四方面, 第40实施例的结构式 (XIV) 和 (XV) 中的其余部分的变量的值和示例值是如上文所定义的。

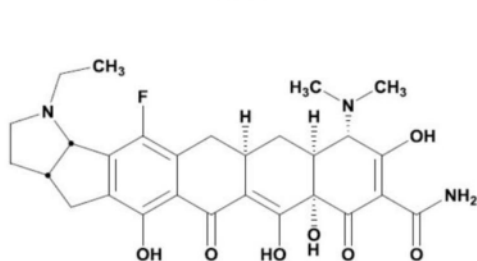
[0700] 在第40实施例的第十六方面, 该化合物是由以下结构式中任一个或其药学上可接受的盐表示:



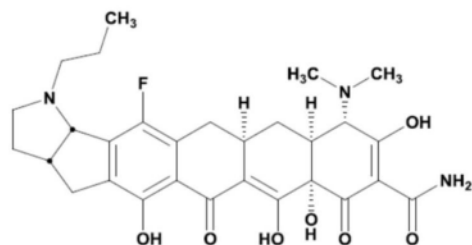
S5-9-7



S5-9-2, 非对映异构体A和B

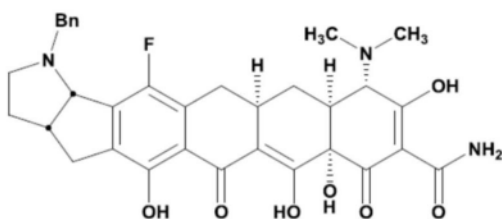


S5-9-3, 非对映异构体A和B

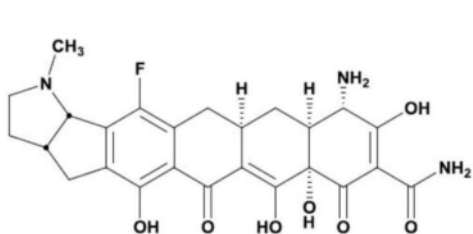


S5-9-4, 非对映异构体A和B

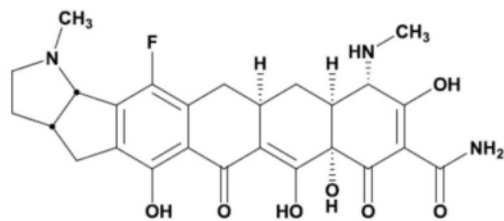
[0701]



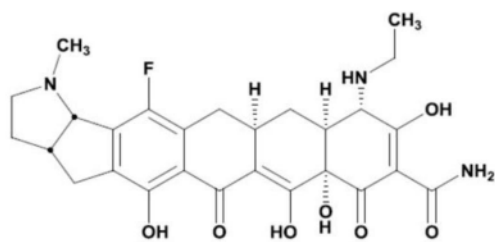
S5-9-5, 非对映异构体A和B



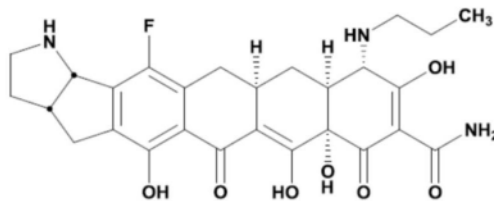
S5-9-10, 非对映异构体A和B



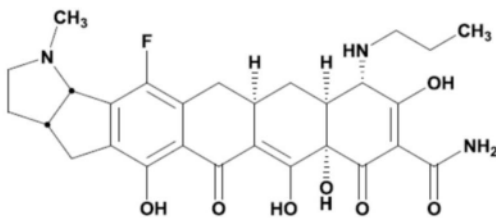
S5-9-9, 非对映异构体A和B



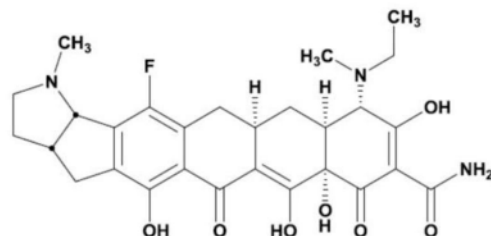
S5-9-11, 非对映异构体A和B



S5-9-8, 非对映异构体B

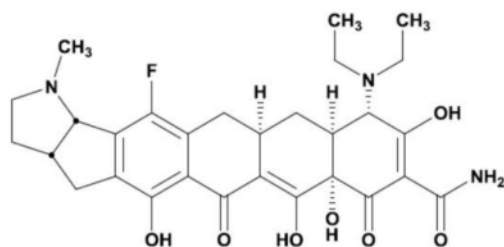


S5-9-6, 非对映异构体A和B

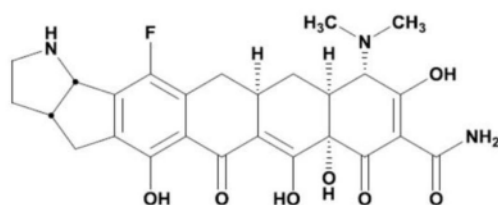


S5-9-12, 非对映异构体A和B

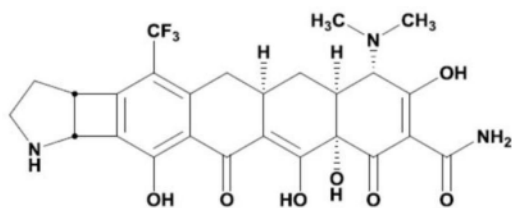
[0702]



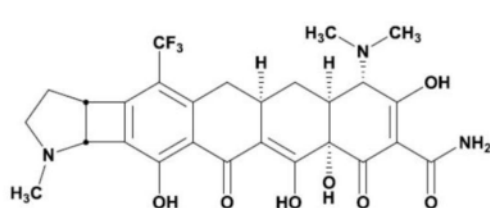
S5-9-13, 非对映异构体A和B



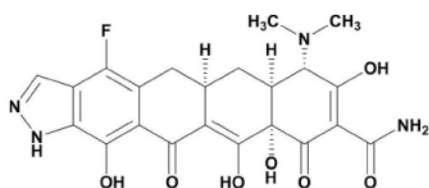
S5-9-1, 非对映异构体A和B



S13-9-1, 非对映异构体A和B



S13-9-2, 非对映异构体A和B

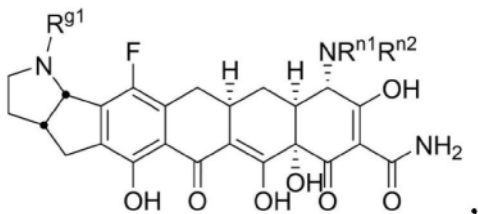


S18-3-1

[0703] 或前述任一个的药学上可接受的盐。

[0704] 在第40实施例的第十七方面,该化合物是由以下结构式表示的

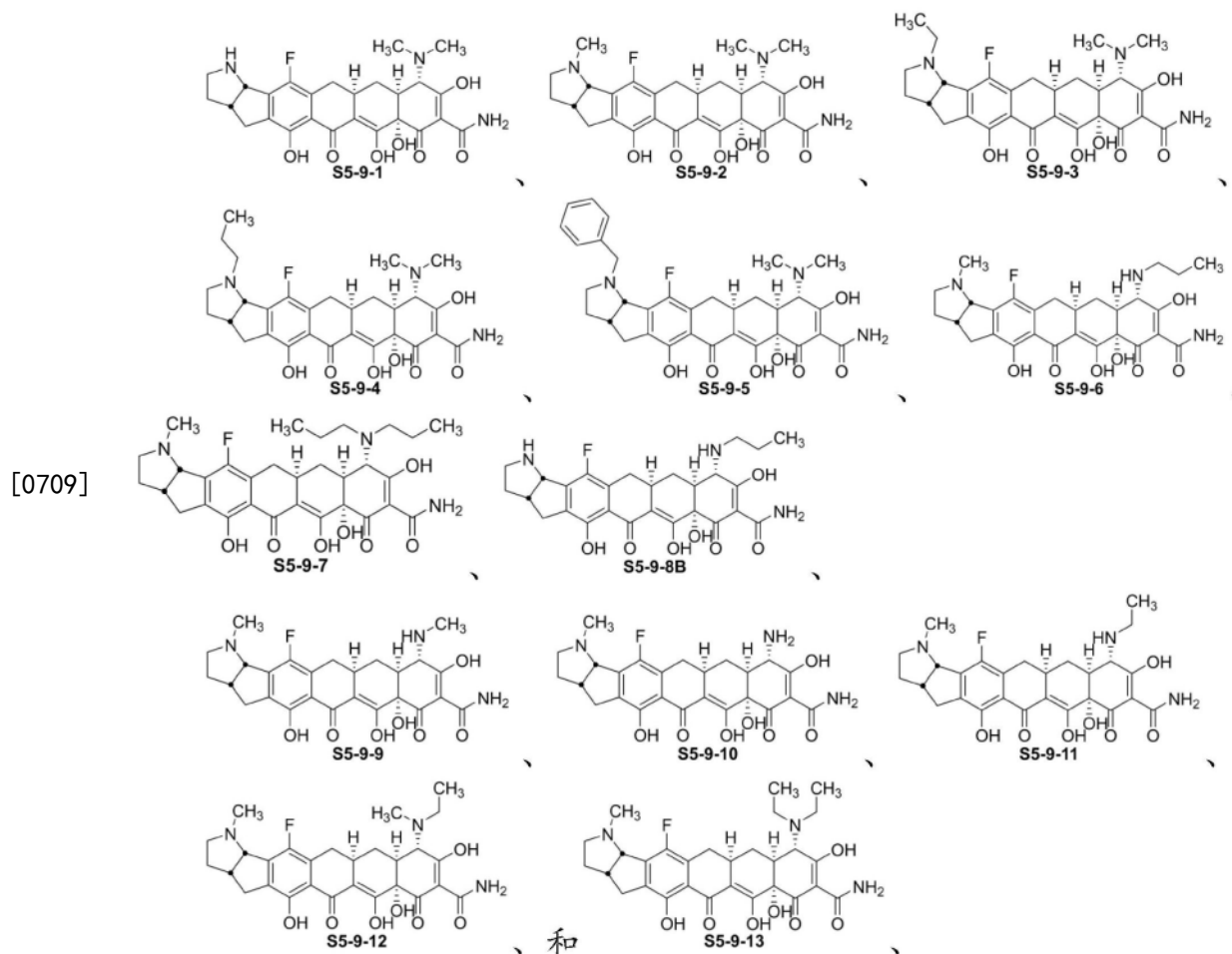
[0705]

[0706] 或其药学上可接受的盐,其中 $R^{g1}$ 、 $R^{n1}$ 、和 $R^{n2}$ 各自独立地是H



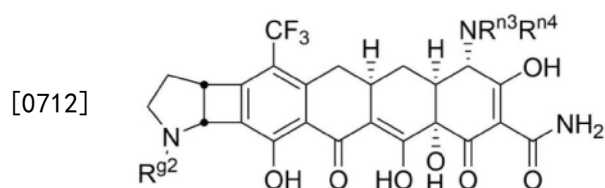
[0707] 或任选地被苯基取代的 $C_1$ - $C_4$ 烷基。关于第40实施例的第一至第十五方面,第40实施例的结构式(XIV)和(XV)中的其余部分的变量的值和示例值是如上文所定义的。

[0708] 在第40实施例的第十八方面,该化合物是由以下结构式中任一个表示:



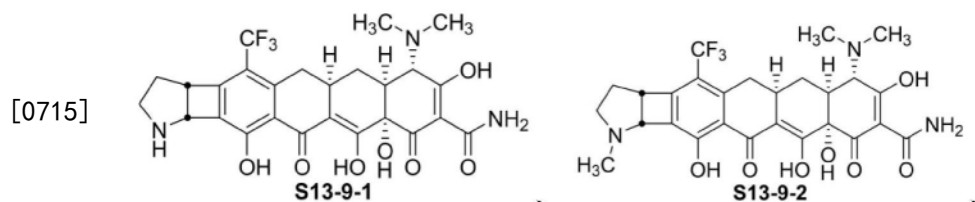
[0710] 或前述任一个的药学上可接受的盐。

[0711] 在第40实施例的第十九方面,该化合物是由以下结构式表示的



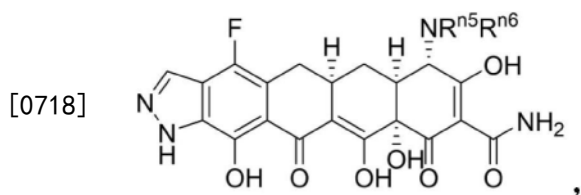
[0713] 或其药学上可接受的盐,其中 $R^{g2}$ 、 $R^{n3}$ 、和 $R^{n4}$ 各自独立地是H或 $C_1$ - $C_4$ 烷基。关于第40实施例的第一至第十五方面,第40实施例的结构式(XIV)和(XV)中的其余部分的变量的值和示例值是如上文所定义的。

[0714] 在第40实施例的第二十方面,该化合物是由以下结构式中任一个表示:



[0716] 或其药学上可接受的盐。

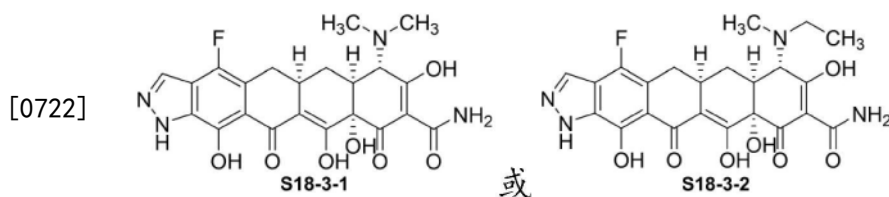
[0717] 在第40实施例的第二十一方面,该化合物是由以下结构式表示的



[0719] 或其药学上可接受的盐,其中 $R^{n5}$ 和 $R^{n6}$ 各自独立地是H或

[0720]  $C_1-C_4$ 烷基。关于第40实施例的第一至第十五方面,第40实施例的结构式(XIV)和(XV)中的其余部分的变量的值和示例值是如上文所定义的。

[0721] 在第40实施例的第二十二方面,该化合物是由以下结构式中任一个表示:



[0723] 或前述任一个的药学上可接受的盐。

[0724] 在第41实施例中,本发明是药物组合物,其包含药学上可接受的载体或稀释剂,和本文所述的关于实施例1至40,尤其是实施例37-40及其各个方面的任意化合物的化合物。

[0725] 在第42实施例中,本发明是治疗患有血液肿瘤的受试者的方法,该方法包括给予受试者治疗有效量的本文所述的关于实施例1至40及其各个方面的任意化合物、或其药学上可接受的盐、或实施例41的药物组合物。

[0726] 在第42实施例的第一方面,该血液癌是白血病。白血病的实例包括急性髓性白血病、急性淋巴细胞性白血病、慢性淋巴细胞白血病、慢性髓细胞性白血病、慢性髓单核细胞白血病、急性单核细胞白血病。

[0727] 在第42实施例的第二方面,该白血病是急性髓性白血病。

[0728] 在第42实施例的第三方面,该血液癌是淋巴瘤。淋巴瘤的实例包括霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、多发性骨髓瘤、骨髓增生异常综合征或骨髓增生综合征、套细胞淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、伯基特淋巴瘤/白血病和B细胞淋巴瘤。

[0729] 在第42实施例的第四方面,该方法包括给予一种或多种另外的治疗剂。另外的治疗剂的实例包括阿糖胞苷和蒽环类药物。蒽环类药物的实例包括柔红霉素或伊达比星。

[0730] 在第42实施例的第五方面,该方法进一步包括给予克拉屈滨。

[0731] 在第42实施例的各种方面,该受试者是人。

[0732] 在第43实施例中,本发明是治疗有需要的受试者的细菌感染(包括预防受试者中的感染或定殖)的方法,该方法包括给予受试者治疗有效量的本文所述的关于实施例1至40(特别是实施例37-40)及其各个方面的任意化合物、或其药学上可接受的盐、或实施例41的药物组合物。

[0733] 在第43实施例的第一方面,其中该感染由革兰氏阳性生物体引起。革兰氏阳性生物体的实例包括选自杆菌纲;放线菌门;和梭菌纲。

[0734] 在第43实施例的第二方面,其中该感染由革兰氏阴性生物体引起。革兰氏阴性生物体的实例包括选自下组的生物体,该组由以下组成:肠杆菌、拟杆菌、弧菌、巴斯德氏菌、

假单胞菌、奈瑟氏菌、立克次体、莫拉氏菌、变形菌族的任何物种、不动杆菌属物种、螺杆菌属物种、和弯曲杆菌属物种。

[0735] 在第43实施例的第三方面,该感染由选自立克次体目和衣原体目的生物体引起。

[0736] 在第43实施例的第四方面,该感染由选自衣原体门和螺旋体门的生物体引起。

[0737] 在第43实施例的第五方面,该感染由选自柔膜菌纲的生物体引起。

[0738] 在第43实施例的第六方面,该感染由超过一种生物体引起。

[0739] 在第43实施例的第七方面,该感染由对一种或多种抗生素有抗性的生物体引起。

[0740] 在第43实施例的第八方面,该感染由革兰氏阳性生物体引起,并且该革兰氏阳性生物体选自金黄色葡萄球菌、CoNS、肺炎链球菌、化脓性链球菌、无乳链球菌、粪肠球菌和屎肠球菌。

[0741] 在第43实施例的第九方面,该感染由革兰氏阴性生物体引起,并且该革兰氏阴性生物体选自流感嗜血杆菌、卡他莫拉菌和嗜肺军团菌。

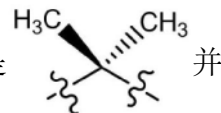
[0742] 定义

[0743] “烷基”是指任选地取代的饱和的具有特定数目碳原子的脂肪族支链或直链-的单价烃基团。因此,“(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基”是指具有1-6个碳原子的、以直链或支链安排的基团。“(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基”包括甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或己基。“(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) 烷基”是指具有1-12个碳原子的、以直链或支链安排的基团。“(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) 烷基”包括甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基、十一烷基和十二烷基。除非另有说明,“取代的烷基”的合适的取代包括卤素、-OH、-O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、氟-取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、-O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>氟烷基、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>碳环基(如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基或萘基)、(4-13元)杂环基(如吡咯烷、哌啶、哌嗪、四氢呋喃、四氢吡喃或吗啉)或-N(R<sup>x</sup>)(R<sup>x</sup>),其中R<sup>x</sup>和R<sup>x</sup>独立地是氢或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基,或与它们所结合的氮原子一起形成任选地包含一个另外的选自N、S和O的杂原子的(4-7元)杂环,其中(4-7元)杂环任选地被氟、氯、-OH、氟-取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、或-C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>亚烷基-O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基取代,并且任选地苯并稠合。

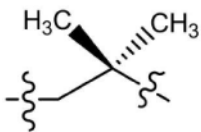
[0744] “苯并稠合”当指代环系统时,意指稠合至苯基环,形成稠合二环的环。

[0745] “亚烷基(Alkylene)”或“亚烷基(alkylenyl)”(可互换使用的)意指任选地取代的饱和的具有特定数目碳原子的脂肪族支链或直链的二价烃基团。亚烷基基团的烷基部分可以是较大部分的部分,如烷氧基、烷基铵等。因此,“(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 亚烷基”是指具有1-6个碳原子的线性二价饱和的脂肪族基团,例如-[(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>]-,其中n是1至6的整数,“(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 亚烷基”包括亚甲基、亚乙基、亚丙基、亚丁基、亚戊基和亚己基。可替代地,“(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 亚烷基”意指具有1至6个碳原子的支链的二价饱和基团,例如:-[(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>))]-、-[(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)]-、-[(CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>))]-等。“(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) 亚烷基”包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、

正丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、己基、庚基或辛基。具体的支链C<sub>3</sub>-亚烷基是



且具体的C<sub>4</sub>-亚烷基是



二价C<sub>1-6</sub>烷基基团的其他实例包括,例如,亚甲基基

团、亚乙基基团、乙叉基团、正亚丙基基团、异亚丙基基团、异亚丁基基团、叔亚丁基基团、正

亚丁基基团、和叔亚丁基基团。

[0746] “C<sub>0</sub>亚烷基”是共价键。

[0747] “烷基氧基”是指通过氧连接原子附接的烷基。“(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) - 烷基氧基”包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、和丁氧基。

[0748] “烷基硫基”是指通过硫连接原子附接的烷基。“(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基硫基”包括甲硫基、乙硫基、丙硫基和丁硫基。

[0749] “烷基亚磺酰基”是指通过-S(O)-连接基团附接的烷基。“(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基亚磺酰基”包括甲基亚磺酰基、乙基亚磺酰基、丙基亚磺酰基和丁基亚磺酰基。

[0750] “烷基磺酰基”是指通过-S(O)<sub>2</sub>-连接基团附接的烷基。“(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基磺酰基”包括甲基磺酰基、乙基磺酰基、丙基磺酰基和丁基磺酰基。

[0751] “芳基”或“芳香族”是指芳香族6-18元单环或或多环(例如二环或三环)的碳环系统。在一实施例中,“芳基”是6至18元单环或二环系统。芳基系统包括但并不限于苯基、萘基、蒽基、茚基、茚基、萘基、蒽基和蒽基。

[0752] “芳氧基”是指通过氧连接原子附接的芳基部分。芳氧基包括但并不限于苯氧基。

[0753] “芳硫基”是指通过硫连接原子附接的芳基部分。芳硫基包括但并不限于苯硫基。

[0754] “芳基亚磺酰基”是指通过-S(O)-连接基团附接的芳基部分。芳基亚磺酰基包括但并不限于苯基亚磺酰基。

[0755] “芳基磺酰基”是指通过-S(O)<sub>2</sub>-连接基团附接的芳基部分。芳基磺酰基包括但并不限于苯基磺酰基。

[0756] “胺”是指H<sub>2</sub>N-,也可以用作指代铵基团H<sub>3</sub>N<sup>+</sup>-。

[0757] 术语“烷基胺”包括单-、二烷基胺,也可以用作指代铵(带正电荷)。“单烷基胺”是指H(烷基)N-,“二烷基胺”是指(烷基)(烷基)N-,且“铵”是指(烷基)(烷基)(烷基)N<sup>+</sup>-、H(烷基)(烷基)(烷基)N<sup>+</sup>-、或H<sub>2</sub>(烷基)N<sup>+</sup>-,其中“烷基”的每个实例独立地指代具有特定数量原子的烷基。

[0758] “碳环基”是指具有特定数量原子的环基团,其中环内所有与化合物其余部分(也称为“第一环”)结合的环原子都是碳原子。“碳环基”的实例包括3-18(例如3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、12、1、14、15、16、17或17或其任何范围,如3-12或3-10)元饱和或不饱和脂肪环烃环、或6-18元芳基环。碳环基部分是单环、稠合二环、桥联二环、螺二环或多环。

[0759] “环烷基”是完全饱和碳环基的一个实例。

[0760] 单环碳环基是具有指定数量碳原子(如3-7个碳原子)的饱和或不饱和脂肪环烃环或芳香族烃环。单环碳环基包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基、环烯基、环炔基和苯基。

[0761] 稠合二环碳环基具有两个环,这两个环共有两个相邻环原子,并且可以是例如(6-13元)稠合二环。附接至亲代分子团的第一环是单环碳环基并且稠合至该第一环的环(也称为“第二环”)也是单环碳环基。

[0762] 桥接二环碳环基具有两个环,这两个环共有三个或更多个相邻环原子,可以是例如(4-13元)桥接二环或(6-13元)桥接三环如金刚烷基。附接至亲代分子团的第一环是单环碳环基并且第二环也是单环碳环基。

[0763] 一个螺双环碳环基有两个环,它们仅共有一个环原子,并且可以是例如(6-13元)

螺双环。附接至亲代分子团的第一环是单环碳环基并且第二环也是单环碳环基。

[0764] 多环碳环基具有两个以上的环(例如,三个环形成三环系统),并且相邻的环共有至少一个环原子。第一环为单环碳环基,其余环结构为单环碳环基。多环体系系包括稠合、桥联和螺环系统。稠合多环体系具有至少两个环,并且这至少两个环共有两个相邻环原子。螺多环系统具有至少两个环,这至少两个环仅共有一个环原子。桥联多环系统具有至少两个环,这至少两个环共有三个或更多个相邻环原子。

[0765] 用于“取代的碳环基”的合适的取代基包括但不限于:卤素、-OH、-O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、氟-取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>18</sub>碳环基(如环丙基、环丁基、环戊基、环己基)、苯基、萘基、(4-13元)杂环基(如吡咯烷、哌啶、哌嗪、四氢呋喃、四氢吡喃或吗啉)、或-N(R<sup>X</sup>)(R<sup>X</sup>),其中R<sup>X</sup>和R<sup>X</sup>是如上所述的。

[0766] “环烷氧基”是指通过氧连接原子附接的环烷基。“(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)环烷氧基”包括环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基和环己氧基。

[0767] “环烯”是指环中具有一个或多个双键的脂肪族环状烃环。

[0768] “环炔”是指环中具有一个或多个三键的脂肪族环状烃环。

[0769] “杂”是指替代环系统中至少一个碳原子成员,其中至少一个杂原子选自N、S和O。“杂”也指替代非环系统中至少一个碳原子。当一个杂原子是S时,它可以任选地进行单氧化或双氧化(即-S(O)-或-S(O)<sub>2</sub>-)。杂环系统或杂非环系统可具有1、2、3或4个碳原子环成员被杂原子替代。

[0770] “杂环基”是指3-18元环,例如3-13元、3-15、5-18、5-12、3-12、5-6或5-7元饱和或不饱和脂肪族或芳香族环系统。其含有1、2、3、4或5个独立地选自N、O和S的杂原子。当一个杂原子是S时,它可以任选地进行单氧化或双氧化(即-S(O)-或-S(O)<sub>2</sub>-)。杂环基是单环、稠合二环、桥联二环、螺二环或多环。非限制性实例包括(4-7元)单环、(6-13元)稠合双环、(6-13元)桥接双环、或(6-13元)螺二环。

[0771] “饱和杂环基”是指没有任何程度不饱和的脂肪族杂环基(即,没有双键或三键)。其可以是单环、稠合二环、桥联二环、螺二环或多环。

[0772] 单环饱和杂环基的实例包括但并不限于氮杂环丁烷、吡咯烷、哌啶、哌嗪、氮杂环庚烷、氢化嘧啶、四氢呋喃、四氢吡喃、吗啉、硫代吗啉、硫代吗啉1,1-二氧化物、四氢-2H-1,2-噻嗪、四氢-2H-1,2-噻嗪1,1-二氧化物、异噻唑烷、异噻唑烷1,1-二氧化物。

[0773] “杂环基”的一种类型是“杂芳基”或“杂芳香族环”,其是指5-18元单价杂芳香族单环或二环基团。杂芳基含有1、2、3或4个独立地选自N、O、和S的杂原子。

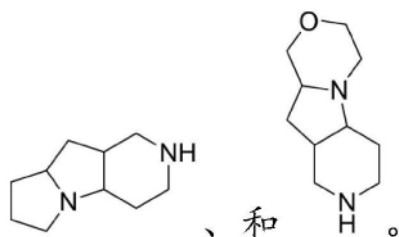
[0774] 稠合二环杂环基具有两个环,并且这两个环共有两个相邻环原子。第一环是单环杂环基,且第二环是单环碳环或单环杂环基。例如,第二环是(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)环烷基,如环丙基、环丁基、环戊基和环己基。稠合二环杂环基的实例包括但不限于:八氢环戊并[c]吡咯基、吲哚啉、异吲哚啉、2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑、2,3-二氢苯并[d]噻唑、2,3-二氢苯并[d]噻唑、八氢苯并[d]噻唑、八氢-1H-苯并[d]咪唑、八氢苯并[d]噻唑、八氢环五[c]吡咯、3-氮杂双环[3.1.0]己烷、和3-氮杂双环[3.2.0]庚烷。

[0775] 螺二环杂环基具有两个环,并且这两个环仅共有一个环原子。第一环是单环杂环基且第二环是单环碳环或单环杂环基。例如,第二环是(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)环烷基。螺二环杂环基的实例包括但不限于:氮杂螺[4.4]壬烷、7-氮杂螺[4.4]壬烷、氮杂螺[4.5]癸烷、8-氮杂螺[4.5]

癸烷、氮杂螺[5.5]十一烷、3-氮杂螺[5.5]十一烷和3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷。

[0776] 桥接二环杂环基具有两个环,并且这两个环共有三个或更多个相邻环原子。第一环是单环杂环基,另一个环是单环碳环或单环杂环基。桥接二环杂环基的实例包括但不限于:氮杂二环[3.3.1]壬烷、3-氮杂二环[3.3.1]壬烷、氮杂二环[3.2.1]辛烷、3-氮杂二环[3.2.1]辛烷、6-氮杂二环[3.2.1]辛烷和氮杂二环[2.2.2]辛烷、2-氮杂二环[2.2.2]辛烷。

[0777] 多环杂环基具有两个以上的环,其中第一环可以是杂环基(例如,三个环形成三环系统),并且相邻的环共用至少一个环原子,并且是杂环基或碳环基。多环体系系包括稠合、桥联和螺环系统。稠合多环体系具有至少两个环,并且这至少两个环共有两个相邻环原子。螺多环系统具有至少两个环,这至少两个环仅共有一个环原子。桥联多环系统具有至少两个环,这至少两个环共有三个或更多个相邻环原子。多环杂环基的实例包括



[0778] “杂芳基”或“杂芳香族环”是指5-18元单价杂芳香族单环或二环基团。杂芳基包含1、2、3或4个杂原子,该杂原子独立地选自N、O和S。杂芳基包括但不限于呋喃、噁唑、噻吩、1,2,3-三唑、1,2,4-三唑、1,2,4-三唑、1,2,5-噻二唑、1,1-二氧化物、1,2,5-噻二唑1-氧化物、1,2,5-噻二唑、1,3,4-噻二唑、1,3,4-噻二唑、1,3,5-三唑、咪唑、异噻唑、异噻唑、吡唑、哒嗪、吡啶、吡啶-N-氧化物、吡嗪、嘧啶胺、吡咯、四唑和噻唑。二环杂芳基环包括但不限于二环[4.4.0]和二环[4.3.0]稠合体系,如中氮茚、吲哚、异吲哚、吲唑、苯并咪唑、苯并噻唑、嘌呤、喹啉、异喹啉、噌啉、酞嗪、喹啉、喹喔啉、1,8-萘啶和蝶啶。

[0779] “卤素(halogen)”和“卤基(halo)”在本文中可互换地使用,并指代氟、氯、溴或碘。

[0780] “卤代烷基”和“卤代环烷基”包括单、多、和全卤代烷基基团,其中每个卤素独立地选自氟、氯和溴。

[0781] “氟”是指-F。

[0782] “氯”是指-Cl。

[0783] 如本文使用的,“氟-取代的-烷基”或“氟烷基”是指具有指定数量的原子并被一个或多个-F基团取代的烷基。氟-取代的-烷基的实例包括但不限于:-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>H、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F和-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>。

[0784] 如本文使用的,“羟烷基”是指被一个或多个羟基取代的烷基基团。羟烷基包括单、多、和全羟烷基基团。羟烷基的实例包括-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH和-CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>OH。

[0785] “氧代”是指被=O取代。

[0786] 如本文所述,本发明的化合物可以含有“任选取代的”部分。一般来说,术语“经取代的”,无论前面是否有术语“任选地”,是指所指定部分的一个或多个氢被合适的取代基替代。除非另有说明,否则任选地经取代的基团可在该基团的每一可取代位置处具有合适的取代基,且在任一给定结构中的一个以上的位置可经一个以上的选自指定基团的取代基取代时,在每一位置处的取代基可相同或不同。本发明所设想取代基的组合优选是导致形成稳定或化学上可行的化合物的组合。如本文使用的,术语“稳定的”是指如下化合物,在出于

本文所披露的一或多个目的而经历其制备、检测和在某些实施例中,其回收、纯化及使用的条件时,其并不发生实质性变化。

[0787] 在如下的段落中,其中“Ph”是苯基。

[0788] “任选取代的”基团的可取代的碳原子上的合适的单价取代基独立地是卤素;  $-(CH_2)_{0-4}R^0$ ;  $-(CH_2)_{0-4}OR^0$ ;  $-O(CH_2)_{0-4}R^0$ ;  $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^0$ ;  $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^0)_2$ ;  $-(CH_2)_{0-4}SR^0$ ;  $-(CH_2)_{0-4}Ph$ ;  $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$ ;  $-(CH_2)_{0-4}CH=CHPh$ ;  $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$ -吡啶;  $-NO_2$ ;  $-CN$ ;  $-N_3$ ;  $-(CH_2)_{0-4}N(R^0)_2$ ;  $-(CH_2)_{0-4}N(R^0)C(O)R^0$ ;  $-N(R^0)C(S)R^0$ ;  $-(CH_2)_{0-4}N(R^0)C(O)NR^0_2$ ;  $-N(R^0)C(S)NR^0_2$ ;  $-(CH_2)_{0-4}N(R^0)C(O)OR^0$ ;  $-N(R^0)N(R^0)C(O)R^0$ ;  $-N(R^0)N(R^0)C(O)NR^0_2$ ;  $-N(R^0)N(R^0)C(O)OR^0$ ;  $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^0$ ;  $-C(S)R^0$ ;  $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^0$ ;  $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^0$ ;  $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^0_3$ ;  $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^0$ ;  $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^0$ ;  $-SC(S)SR^0$ ;  $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^0$ ;  $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^0_2$ ;  $-C(S)NR^0_2$ ;  $-C(S)SR^0$ ;  $-SC(S)SR^0$ ;  $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^0_2$ ;  $-C(O)N(OR^0)R^0$ ;  $-C(O)C(O)R^0$ ;  $-C(O)CH_2C(O)R^0$ ;  $-C(NOR^0)R^0$ ;  $-(CH_2)_{0-4}SSR^0$ ;  $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^0$ ;  $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^0$ ;  $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^0$ ;  $-S(O)_2NR^0_2$ ;  $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^0$ ;  $-N(R^0)S(O)_2NR^0_2$ ;  $-N(R^0)S(O)_2R^0$ ;  $-N(OR^0)R^0$ ;  $-C(NH)NR^0_2$ ;  $-P(O)_2R^0$ ;  $-P(O)R^0_2$ ;  $-OP(O)R^0_2$ ;  $-OP(O)(OR^0)_2$ ;  $SiR^0_3$ ;  $-(C_{1-4}$ 直链或支链亚烷基) $O-N(R^0)_2$ ; 或  $-(C_{1-4}$ 直链或支链亚烷基) $C(O)O-N(R^0)_2$ , 其中每个 $R^0$ 可以是如下定义被取代的,并可以独立地是氢、 $C_{1-6}$ 脂肪族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ 、 $-CH_2$ -(5-6元杂芳基环)、或5-6-元饱和的、部分不饱和的、或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的芳基环,或,尽管如上述定义,两个独立出现的 $R^0$ 与它们的一个或多个插入的原子一起形成具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的经如下定义取代的3-12元饱和的、部分不饱和的或芳基的单环或双环。

[0789]  $R^0$ 上合适的单价取代基(或通过两个独立出现的 $R^0$ 与它们的插入的原子一起形成的环)独立地是卤素、 $-(CH_2)_{0-2}R^*$ 、 $-(\text{卤基}R^*)$ 、 $-(CH_2)_{0-2}OH$ 、 $-(CH_2)_{0-2}OR^*$ 、 $-(CH_2)_{0-2}CH(OR^*)_2$ 、 $-O(\text{卤基}R^*)$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)R^*$ 、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$ 、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^*$ 、 $-(CH_2)_{0-2}SR^*$ 、 $-(CH_2)_{0-2}SH$ 、 $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ 、 $-(CH_2)_{0-2}NHR^*$ 、 $-(CH_2)_{0-2}NR^*_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SiR^*_3$ 、 $-OSiR^*_3$ 、 $-C(O)SR^*$ 、 $-(C_{1-4}$ 直链或支链亚烷基) $C(O)OR^*$ 、或 $-SSR^*$ , 其中每个 $R^*$ 是未被取代的或者当其前面有“卤基”时仅被一个或多个卤素取代,并且独立地选自 $C_{1-4}$ 脂肪族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ 、或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6-元饱和的、部分不饱的环或芳基环。 $R^0$ 的饱和碳原子上的合适的二价取代基包括 $=O$ 和 $=S$ 。

[0790] 在“任选取代的”基团的饱和碳原子上合适的二价取代基包括: $=O$ 、 $=S$ 、 $=NNR^*_2$ 、 $=NNHC(O)R^*$ 、 $=NNHC(O)OR^*$ 、 $=NNHS(O)_2R^*$ 、 $=NR^*$ 、 $=NOR^*$ 、 $-O(C(R^*_2))_{2-3}O-$ 、或 $-S(C(R^*_2))_{2-3}S-$ , 其中每个独立出现的 $R^*$ 选自氢、如下定义被取代的 $C_{1-6}$ 脂肪族、或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的未被取代的5-6-元饱和的、部分不饱的环或芳基环。与“任选取代的”基团的相邻可取代的碳结合的合适的二价取代基包括: $-O(C(R^*_2))_{2-3}O-$ , 其中每个独立出现的 $R^*$ 选自氢、如下定义被取代的 $C_{1-6}$ 脂肪族、或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的未被取代的5-6-元饱和的、部分不饱的环或芳基环。

[0791]  $R^*$ 的脂肪族基团上的合适的取代基包括卤素、 $-R^*$ 、 $-(\text{卤基}R^*)$ 、 $-OH$ 、 $-OR^*$ 、 $-O(\text{卤基}R^*)$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^*$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^*$ 、 $-NR^*_2$ 、或 $-NO_2$ , 其中每个 $R^*$ 是未被取代的或者当其前面有“卤基”时仅被一个或多个卤素取代,并且独立地是 $C_{1-4}$ 脂肪族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ 、或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6-元饱和的、部分不饱的环或芳基

环。

[0792] “任选取代的”基团的可取代的氮上的合适的取代基包括 $-R^{\dagger}$ 、 $-NR^{\dagger}_2$ 、 $-C(O)R^{\dagger}$ 、 $-C(O)OR^{\dagger}$ 、 $-C(O)C(O)R^{\dagger}$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^{\dagger}$ 、 $-S(O)_2R^{\dagger}$ 、 $-S(O)_2NR^{\dagger}_2$ 、 $-C(S)NR^{\dagger}_2$ 、 $-C(NH)NR^{\dagger}_2$ 、或 $-N(R^{\dagger})S(O)_2R^{\dagger}$ ；其中每个 $R^{\dagger}$ 独立地是氢、如下定义被取代的 $C_{1-6}$ 脂肪族、未被取代的 $-OPh$ 、或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的未被取代的5-6-元饱和的、部分不饱的环或芳基环，或，尽管如上述定义，两个独立出现的 $R^{\dagger}$ 与它们的一个或多个插入的原子一起形成具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的未被取代的3-12-元饱和的、部分不饱和的或芳基的单环-或双环。

[0793]  $R^{\dagger}$ 的脂肪族基团的合适的取代基独立地是卤素、 $-R^{\bullet}$ 、 $-(\text{卤基}R^{\bullet})$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{\bullet}$ 、 $-O(\text{卤基}R^{\bullet})$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^{\bullet}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{\bullet}$ 、 $-NR^{\bullet}_2$ 、或 $-NO_2$ ，其中每个 $R^{\bullet}$ 是未被取代的或者当其前面有“卤基”时仅被一个或多个卤素取代，并且独立地是 $C_{1-4}$ 脂肪族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ 、或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6-元饱和的、部分不饱的环或芳基环。

[0794] 本发明的另一个实施例是药物组合物，其包含一种或多种药学上可接受的载体和/或稀释剂和本文披露的化合物、或其药学上可接受的盐。

[0795] “药学上可接受的载体”和“药学上可接受的稀释剂”是指纯度和质量足以使用在本发明所述化合物制剂中的非治疗性成分，在适当的施用于动物或人时，不会引起副作用，并且该“药学上可接受的载体”和“药学上可接受的稀释剂”可用作药品的媒介（例如，本发明所述的化合物）。

[0796] 还包括本发明化合物的药学上可接受的盐。例如，可以通过将本发明的化合物与适合的有机或无机酸反应来得到包含胺或其他碱性基团的化合物的酸性盐，生成药学上可接受的阴离子盐形式。阴离子盐的实例包括乙酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、重碳酸盐、酒石酸氢盐、溴化物、依地酸钙、樟脑磺酸盐、碳酸盐、氯化物、柠檬酸盐、二氢氯化物、依地酸盐、乙二磺酸盐、丙酸酯月桂硫酸盐、乙磺酸盐、富马酸盐、glyceptate、葡萄糖酸盐、谷氨酸盐、对羟乙酰氨基苯磺酸盐、己基间苯二酚盐、氢溴化物、盐酸盐、羟萘甲酸盐、碘化物、羟乙磺酸盐、乳酸盐、乳糖醛酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、甲基硫酸盐、粘酸盐、萘磺酸盐、硝酸盐、扑酸盐、泛酸盐、磷酸盐/二磷酸盐、聚半乳糖醛酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、碱式乙酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、鞣酸盐、酒石酸盐、茶氯酸盐、甲苯磺酸盐、以及三乙基碘盐。

[0797] 可以通过与合适的碱反应来制备本发明的化合物的盐，该化合物的盐中包含羧酸或其他的酸官能团。可以用提供了药学上可接受的阳离子的碱来制造这类药学上可接受的盐，该盐包括碱金属盐类（特别是钠和钾）、碱土金属盐类（特别是钙和镁）、铝盐类以及铵盐类，以及由生理学可接受的有机碱来制造的盐类，这些有机碱例如：三甲胺、三乙胺、吗啉、吡啶、哌啶、甲基吡啶、二环己胺、 $N,N'$ -二苄基乙二胺、2-羟乙胺、双-(2-羟乙基)胺、三-(2-羟乙基)胺、普鲁卡因、二苄基哌啶、脱氢松香胺、 $N,N'$ -双脱氢松香胺、葡糖胺、 $N$ -甲葡糖胺、三甲基吡啶、奎宁、喹啉、以及碱性氨基酸例如赖氨酸和精氨酸。

[0798] 本发明还包括各种异构体及其混合物。本发明的某些化合物可以呈各种立体异构形式存在。立体异构体是仅在它们的空间排布方面不同的化合物。对映异构体是立体异构



体对,它们彼此是非重叠的镜像,最常见地是因为它们含有一个充当手性中心的不对称取代的碳原子。“对应异构体”是相互为不可叠加的镜像的一对分子。非对映异构体是镜像不关联的立体异构体,最常是因为它们包含两个或更多个不对称取代的碳原子。“R”和“S”代表围绕一个或多个手性碳原子的取代基的构型。在手性中心并非定义为R或S时,会出现纯异构对应体或两种构型的混合物。

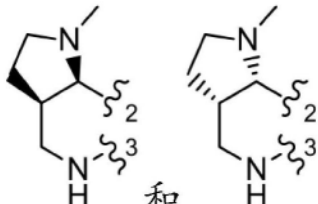
[0799] “外消旋体”或“外消旋混合物”是指具有等摩尔量的两种对应异构体的化合物,其中这样的混合物不呈现光学活性,例如,它们不使偏振光平面旋转。

[0800] 本发明的化合物可通过异构体特异性合成或异构体混合物拆分作为单个异构体制备。常规拆分技术包括通过使用光学活性酸(随后通过游离碱的分步结晶和再生)生成异构体对中每个异构体的游离碱形式的盐;通过使用光学活性胺(随后通过游离酸的分步结晶和再生)生成异构体对中每个异构体的游离酸形式的盐;通过使用光学纯酸、胺或酒精(随后通过色谱分离和手性辅助剂的移除)生成异构体对中每个异构体的脂或酰胺;或者使用各种已知色谱方法的起始原料或最终产物的异构体混合物的拆分。

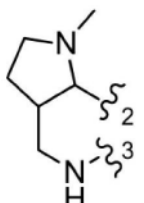
[0801] 当通过结构来命名或描述所披露的化合物立体化学时,所命名的或描述的立体异构体是相对于其他的立体异构体按重量计至少约60%、约70%、约80%、约90%、约99%或约99.9%纯的。当单一的对映异构体被命名或描述时,所描述或命名的对映异构体是按重量计至少约60%、约70%、约80%、约90%、约99%或约99.9%光学纯的。按重量计的百分比比光学纯度是存在的对映异构体的重量的除以存在的对映体和其光学异构体重量的组合重量的比值。

[0802] “顺式”意指在同一边。“反式”意指在相反的两边。当两个取代基具有“上-上”或“下-下”的关系时,就用“顺式”来表示。当两个取代基具有“上-下”或“下-上”的关系时,就用“反式”来表示。通常,彼此是“顺式”的两个取代基被排列在分子的同侧。当术语“顺式”一词用于指耦合的、饱和的或部分饱和的环系统时,该术语的意思是指附接至共有环原子

上的两个原子是顺式取代基。例如,



式非对映异构体:



[0803] 如本文使用的,术语“受试者”是指需要治疗或预防的哺乳动物,如人、伴侣动物(如狗、猫等)、农场动物(如牛、猪、马、绵羊、山羊等)和实验室动物(如大鼠、小鼠、豚鼠等)。通常,该受试者是需要特定治疗的人。

[0804] 如本文使用的,术语“治疗(treating)”或“治疗(treatment)”是指获得所需要的药理和/或生理效果。其效果可包括部分地或基本上取得以下一种或多种结果:部分或全部减轻疾病、病症或综合征的程度;改进或改善与该病症有关的临床症状或指标;延缓、抑制

或降低疾病、病症或综合征发展的可能性。

[0805] 如本文使用的,“预防(preventing)”或“预防(prevention)”是指减少疾病、病症或综合征发生或发展的可能性。

[0806] “有效量”是指能引起受试者所希望的生物应答的活性化合物药物的量。在一个实施例中,本发明的化合物的有效量从约0.01mg/kg/天至约1000mg/kg/天,从约0.1mg/kg/天至约100mg/kg/天,或者从约0.5mg/kg/天至约50mg/kg/天。

[0807] 如本文使用的术语血液恶性肿瘤和血液癌可互换地使用,并指血液癌症(白血病)或淋巴系统癌症(淋巴瘤)。白血病可以包括急性髓性白血病(AML),也称为急性骨髓性白血病、急性髓细胞白血病、急性粒细胞白血病或急性非淋巴细胞性白血病、急性淋巴细胞性白血病(ALL)、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、慢性髓细胞性白血病(CML)、慢性髓单核细胞白血病(CMML)、急性单核细胞白血病(AMoL)。淋巴瘤包括霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、多发性骨髓瘤、骨髓增生异常综合征或骨髓增生综合征、套细胞淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、伯基特淋巴瘤/白血病和B细胞淋巴瘤。

[0808] 适应症

[0809] 血液恶性肿瘤是影响血液和淋巴系统的癌症。血液恶性肿瘤的一些类型包括:多发性骨髓瘤、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤和白血病。癌症可能起源于造血组织(如骨髓)或免疫系统的细胞。例如,白血病起源于造血组织。白血病的特征在于骨髓中的血细胞,通常是白细胞(白血球)的不受控制地生长。白细胞是人体免疫应答的基本成份。白血病细胞排挤并代替正常的血液和骨髓细胞。

[0810] 存在四种主要类型的白血病:急性髓性白血病(AML);慢性髓系白血病(CML);急性淋巴细胞白血病(ALL);和慢性淋巴细胞白血病(CLL)。四种主要类型的白血病类型之间的主要差异与它们的进展速度和癌症发生的位置有关。急性髓性白血病(AML),也称为急性骨髓性白血病、急性髓细胞白血病、急性粒细胞白血病或急性非淋巴细胞性白血病,是一种生长迅速的形式的血液和骨髓癌症。AML是急性白血病中最常见的类型。它发生在骨髓开始产生胚细胞(尚未完全成熟的细胞)的时候。这些胚细胞通常发育成白细胞。然而,在AML中,这些细胞不发育,并无法抵御感染。在AML中,骨髓也会产生异常的红细胞和血小板。这些异常细胞的数量迅速增加,异常(白血病)细胞开始排挤人体所需的正常白细胞、红细胞和血小板。

[0811] 在某些实施例中,本文提供了治疗需要治疗的受试者的血液癌的方法,该方法包括给予需要治疗的受试者有效量的本文披露的任意化合物,包括具有式(I)、式(I')、式(II)、式(II')、式(III)、式(III')、式(IV)、式(IV')、式(V)、式(V')、式(VI)、式(VI')、式(VII)或式(VII')的化合物、或其药学上可接受的盐或其药学上可接受的组合物。在另外的实施例中,本文提供了治疗需要治疗的受试者的血液癌的方法,该方法包括给予需要治疗的受试者有效量的本文披露的任意化合物,包括具有式(X)、(X-1)、(XI)、(XII)、(XX)、(XXI)、(XXII)、(XXIII)、(XXIV)、(XXV)、(XIII)、(XIV)、或(XV)的化合物。

[0812] 在一方面,该血液癌选自急性髓性白血病、多发性骨髓瘤、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤和白血病。

[0813] 在具体的实施例中,本文提供了治疗需要治疗的受试者的白血病的方法,该方法包括给予需要治疗的受试者有效量的本文披露的任意化合物,包括具有式(I)、式(I')、式

(II)、式(II')、式(III)、式(III')、式(IV)、式(IV')、式(V)、式(V')、式(VI)、式(VI')、式(VII)或式(VII')的化合物、或其药学上可接受的盐或其药学上可接受的组合物。在另外的实施例中,本文提供了治疗需要治疗的受试者的白血病的的方法,该方法包括给予需要治疗的受试者有效量的本文披露的任意化合物,包括具有式(X)、(X-1)、(XI)、(XII)、(XX)、(XXI)、(XXII)、(XXIII)、(XXIV)、(XXV)、(XIII)、(XIV)、或(XV)的化合物。

[0814] 在一些实施例中,本文提供了治疗需要治疗的受试者的急性髓性白血病的方法,该方法包括给予受试者有效量的本文披露的任意化合物,包括具有式(I)、式(I')、式(II)、式(II')、式(III)、式(III')、式(IV)、式(IV')、式(V)、式(V')、式(VI)、式(VI')、式(VII)或式(VII')的化合物、或其药学上可接受的盐或其药学上可接受的组合物。在一些实施例中,本文提供了治疗需要治疗的受试者的急性髓性白血病的方法,该方法包括给予受试者有效量的本文披露的任意化合物,包括具有式(X)、(X-1)、(XI)、(XII)、(XX)、(XXI)、(XXII)、(XXIII)、(XXIV)、(XXV)、(XIII)、(XIV)、或(XV)的化合物。

[0815] 在某些实施例中,本文提供了治疗急性髓性白血病的方法,该方法包括给予受试者有效量的具有式(I)、式(I')的化合物、或其药学上可接受的盐或其药学上可接受的组合物。在本实施例的一个方面,该化合物选自如本文定义的化合物3、3a、3b、4、4a、4b和5或其药学上可接受的盐。在一个具体方面,化合物是化合物3a。

[0816] 在某些实施例中,本文提供了治疗需要治疗的受试者的急性髓性白血病的方法,该方法包括给予受试者有效量的具有式(II)、式(II')的化合物、或其药学上可接受的盐或其药学上可接受的组合物。

[0817] 在某些实施例中,本文提供了治疗需要治疗的受试者的急性髓性白血病的方法,该方法包括给予受试者有效量的具有式(III)、式(III')的化合物、或其药学上可接受的盐或其药学上可接受的组合物。在本实施例的一个方面,该化合物选自如本文定义的化合物1和2或其药学上可接受的盐。

[0818] 在某些实施例中,本文提供了治疗需要治疗的受试者的急性髓性白血病的方法,该方法包括给予受试者有效量的具有式(IV)、式(IV')的化合物、或其药学上可接受的盐或其药学上可接受的组合物。

[0819] 在其他实施例中,本文提供了治疗对其有需要的受试者的急性髓性白血病的方法,该方法包括给予受试者有效量的具有式(V)、式(V')的化合物或其药学上可接受的盐或其药学上可接受的组合物。

[0820] 在某些实施例中,本文提供了治疗需要治疗的受试者的急性髓性白血病的方法,该方法包括给予受试者有效量的具有式(VI)、式(VI')的化合物、或其药学上可接受的盐或其药学上可接受的组合物。

[0821] 在某些实施例中,本文提供了治疗需要治疗的受试者的急性髓性白血病的方法,该方法包括给予受试者有效量的具有式(VII)、式(VII')的化合物、或其药学上可接受的盐或其药学上可接受的组合物。

[0822] 在一些实施例中,具有式(I)的化合物是选自式(Ia)、(Ia')、(Ib)、(Ib')、(Ic)、(Ic')、(Ic-1)、(Ic'-1)、(Id)、(Id')、(Ie)和(Ie')的化合物。在一些实施例中,具有式(II)的化合物是选自式(IIa)、(IIa')、(IIa-1)、(IIa'-1)、(IIb)、(IIb')、(IIb-1)、(IIb'-1)、(IIb-2)、(IIb'-2)、(IIc)、(IIc')、(IIc-1)、(IIc'-1)、(IId)和(IId')的化合物。在一些实

施例中,该化合物选自式(III)、式(III')、式(IV)、式(IV')、式(V)、式(V')、式(VI)、式(VI')、式(VII)和式(VII')。

[0823] 在一些实施例中,本文所述方法包括给予需要治疗的受试者有效量的选自化合物1、化合物2、化合物3、化合物3a、化合物3b、化合物4、化合物4a、化合物4b和化合物5的化合物。

[0824] 在某些实施例中,该化合物是化合物1。在某些实施例中,该化合物是化合物2。在某些实施例中,该化合物是化合物3a。在某些实施例中,该化合物是化合物4a。在某些实施例中,该化合物是化合物5。

[0825] 在其他实施例中,本文提供了有效量的具有式(I)、式(I')、式(II)、式(II')、式(III)、式(III')、式(IV)、式(IV')、式(V)、式(V')、式(VI)、式(VI')、式(VII)或式(VII')的化合物、或其药学上可接受的盐或其药学上可接受的组合物在制造用于治疗血液癌的药物中的用途。在一个方面,该血液癌是多发性骨髓瘤、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤和白血病。在具体的方面,该血液癌是白血病。在更具体的方面,该白血病是急性髓性白血病。上文所述的所有化合物和化学式实施例是考虑用于这些用途的。

[0826] 在其他实施例中,本文提供了有效量的具有式(I)、式(I')、式(II)、式(II')、式(III)、式(III')、式(IV)、式(IV')、式(V)、式(V')、式(VI)、式(VI')、式(VII)、式(VII')、式(X)、式(X-1)、式(XI)、式(XII)、式(XX)、式(XXI)、式(XXII)、式(XXIII)、式(XXIV)、式(XXV)、式(XIII)、式(XIV)或式(XV)的化合物

[0827] 或其药学上可接受的盐或其药学上可接受的组合物在治疗血液癌中的用途。在一个方面,该血液癌是多发性骨髓瘤、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤和白血病。在具体的方面,该血液癌是白血病。在更具体的方面,该白血病是急性髓性白血病。

[0828] 上文所述的所有化合物和化学式是考虑用于这些用途的。

#### [0829] 细菌感染

[0830] 本发明的化合物,特别是由结构式XV或XIV中任一个表示的化合物或具有式XIII或XII的化合物可用于预防或治疗重要的哺乳动物和动物疾病,如腹泻、尿路感染、皮肤和皮肤结构感染包括创伤、蜂窝组织炎和脓肿、耳、鼻和喉感染、乳腺炎等。此外,还包括使用本发明的四环素化合物治疗肿瘤的方法(van der Bozert等人,Cancer Res.[癌症研究],48:6686-6690(1988))。

[0831] 可以使用本发明的化合物或其药学上可接受的盐治疗的感染包括但不限于:皮肤感染、胃肠道感染、尿路感染、生殖泌尿系感染、呼吸道感染、鼻窦感染、中耳感染、全身性感染、腹内感染、肾盂肾炎、肺炎、细菌性阴道病、链球菌性咽喉炎、慢性细菌性前列腺炎、妇科炎症和盆腔炎、性传播细菌性疾病、眼部和耳部感染、霍乱、流行性感、支气管炎、痤疮、牛皮癣、酒渣鼻、脓疱病、疟疾、性传播疾病(包括梅毒和淋病)、军团病、莱姆病、落基山斑疹热、Q热病、斑疹伤寒症、黑死病、气性坏疽、医院获得性感染、钩端螺旋体病、百日咳、炭疽和由治疗性病淋巴肉芽肿、包涵体性结膜炎、或鹦鹉热的药剂引起的感染。感染可以是细菌、真菌、寄生虫和病毒感染(包括对其他四环素化合物具有抗性的感染)。

[0832] 在一个实施例中,该感染是呼吸道感染。在具体的方面,该呼吸道感染是社区获得性细菌性肺炎(CABP)。在更具体的实施例中,该呼吸道感染(例如CABP)是由选自金黄色葡萄球菌、肺炎链球菌、化脓性链球菌、流感嗜血杆菌、卡他莫拉菌和嗜肺军团菌的细菌引起

的。

[0833] 在另一个实施例中,该感染是皮肤感染。在具体的方面,该皮肤感染是一种急性细菌性皮肤及皮肤结构感染(ABSSSI)。在更具体的实施例中,该皮肤感染(例如ABSSSI)是由选自金黄色葡萄球菌、CoNS、化脓性链球菌、无乳链球菌、粪肠球菌和屎肠球菌的细菌引起的。

[0834] 在一个实施例中,该感染可以由细菌(如厌氧或好氧细菌)引起。

[0835] 在另一个实施例中,该感染由革兰氏阳性细菌引起。在本实施例的一个具体方面,该感染由革兰氏阳性细菌引起,所述革兰氏阳性细菌选自杆菌纲,包括但不限于葡萄球菌属物种、链球菌属物种、肠球菌属物种、芽孢杆菌属物种、李斯特氏菌属物种;放线菌门,包括但不限于丙酸杆菌属物种、棒杆菌属物种、诺卡氏菌属物种、放线菌物种,和梭菌纲,包括但不限于梭菌属物种。

[0836] 在另一个实施例中,该感染由革兰氏阳性细菌引起,所述革兰氏阳性细菌选自金黄色葡萄球菌、CoNS、肺炎链球菌、化脓性链球菌、无乳链球菌、粪肠球菌和屎肠球菌。

[0837] 在另一个实施例中,该感染由革兰氏阴性细菌引起。在本实施例的一方面,该感染由变形菌门(例如, $\beta$ -变形菌和 $\gamma$ -变形菌),包括大肠杆菌、沙门氏菌、志贺氏菌、其他肠杆菌、假单胞菌、莫拉氏菌、螺杆菌、寡养单胞菌、蛭弧菌、醋酸菌、军团菌或 $\alpha$ -变形杆菌如沃巴赫菌(*Wolbachia*.)引起。在另一实施例中,该感染由革兰氏阴性细菌引起,所述革兰氏阴性细菌选自蓝藻细菌、螺旋体、绿色硫或绿色非硫细菌。在本实施例的一个具体方面,该感染由革兰氏阴性细菌引起,所述革兰氏阴性细菌选自肠杆菌(如大肠杆菌包括含有广谱 $\beta$ -内酰胺酶和/或碳青霉烯酶的肺炎克雷伯菌(*Klebsiella pneumoniae*))、拟杆菌(如脆弱拟杆菌)、弧菌(霍乱弧菌)、巴斯德氏菌(如流感嗜血杆菌)、假单胞菌(如绿脓杆菌)、奈瑟氏菌科(如脑膜炎奈瑟氏菌)、立克次体、莫拉氏菌(如卡他莫拉氏菌)、变形菌的任何物种、不动杆菌属物种、螺杆菌属物种、和弯曲杆菌属物种。在具体实施例中,该感染由革兰氏阴性细菌引起,所述革兰氏阴性细菌选自下组,该组由以下组成:肠杆菌(如大肠杆菌、肺炎克雷伯菌(*Klebsiella pneumoniae*))、假单胞菌、和不动杆菌属物种。在另一个实施例中,该感染由选自下组的生物体引起,该组由以下组成:肺炎克雷伯菌(*K. pneumoniae*)沙门氏菌、海氏肠球菌、鲍曼不动杆菌、卡他莫拉菌、流感嗜血杆菌、绿脓杆菌、屎肠球菌、大肠杆菌、金黄色葡萄球菌、和粪肠球菌。

[0838] 在另一个实施例中,该感染由革兰氏阴性细菌引起,所述革兰氏阴性细菌选自流感嗜血杆菌、卡他莫拉菌和嗜肺军团菌。

[0839] 在一个实施例中,该感染由细胞内生长作为其感染过程的部分的生物体引起。

[0840] 在另一个实施例中,该感染由选自下组的生物体引起,该组由以下组成:立克次体目;衣原体门;衣原体目;军团菌属物种;柔膜菌纲,包括但不限于支原体属物种(如肺炎支原体);分支杆菌属物种(如肺结核分枝杆菌);和螺旋体门(如包柔氏螺旋体属物种和密螺旋体属物种)。

[0841] 在另一个实施例中,该感染由如下所述A类生物防御生物体引起的<http://www.bt.cdc.gov/agent/agentlist-category.asp>,其全部传授的内容通过引用结合在此。A类生物体的实例包括但不限于炭疽杆菌(炭疽)、鼠疫耶尔森菌(鼠疫)、肉毒梭菌(肉毒杆菌中毒)或土拉热弗朗西丝菌(兔热病)。在另一个实施例中,该感染是炭疽杆菌感染。“炭疽

杆菌感染”包括暴露于或所谓的暴露于炭疽杆菌或细菌的蜡样芽孢杆菌组的其他成员引起的或导致的任何状态、疾病、或病症。

[0842] 可以使用本发明的化合物或其药学上可接受的盐治疗的另外的感染包括但不限于：炭疽、肉毒杆菌中毒、黑死病、和兔热病。

[0843] 在另一个实施例中，该感染由如下所述B类生物防御生物体引起的<http://www.bt.cdc.gov/agent/agentlist-category.asp>，其全部传授的内容通过引用结合在此。B类生物体的实例包括但不限于：布鲁氏杆菌属物种、产气荚膜梭菌、沙门氏菌属物种、大肠杆菌0157:H7、志贺氏菌属物种、鼻疽伯克霍尔德菌、类鼻疽伯克霍尔德菌、鹦鹉热衣原体、伯纳特氏立克次体、葡萄球菌肠毒素B、普氏立克次体、乱弧菌、和隐孢子虫。

[0844] 可以使用本发明的化合物或其药学上可接受的盐治疗的另外的感染包括但不限于：普鲁氏菌病、产气荚膜梭菌食物传染疾病、鼻疽病、类鼻疽、鹦鹉热、Q热病、和水传染疾病。

[0845] 在又一个实施例中，该感染由上述一种或多于一种生物体引起。此类感染的实例包括但不限于腹腔内感染(通常为革兰氏阴性物种如大肠杆菌和脆弱类杆菌等厌氧菌的混合物)、糖尿病足(链球菌属物种、沙雷菌属物种、葡萄球菌属物种和肠球菌属物种的各种组合)、厌氧菌(S.E.Dowd等人, PloS one 2008;3:e3326, 其全部传授的内容通过引用结合在此)和呼吸系统疾病(尤其是在患有囊胞性纤维症(如金黄色葡萄球菌加绿脓杆菌或流感嗜血杆菌、非典型病原体)等慢性感染的患者中)、创伤和脓肿(各种革兰氏阴性和革兰氏阳性细菌, 尤其是MSSA/MRSA、凝固酶阴性葡萄球菌、肠球菌、不动杆菌、绿脓杆菌、大肠杆菌、脆弱类杆菌)、血液感染(13%是多微生物感染(H.Wisplinghoff等人, Clin. Infect. Dis. [临床感染疾病]2004;39:311-317, 其全部传授的内容通过引用结合在此))。

[0846] 在一个实施例中，该感染由对一种或多种抗生素有抗性的生物体引起。

[0847] 在另一个实施例中，该感染由对四环素或四环素抗菌素的第一代和第二代的任何成员(如强力霉素或二甲胺四环素)有抗性的生物体引起。

[0848] 在另一个实施例中，该感染由对甲氧西林有抗性的生物体引起。

[0849] 在另一个实施例中，该感染由对万古霉素有抗性的生物体引起。

[0850] 在另一个实施例中，该感染由对喹诺酮或氟喹诺酮有抗性的生物体引起。

[0851] 在另一个实施例中，该感染由对替加环素或任何其他四环素衍生物有抗性的生物体引起。在具体实施例中，该感染由对替加环素有抗性的生物体引起。

[0852] 在另一个实施例中，该感染由对 $\beta$ -内酰胺或头孢菌素类抗生素有抗性的生物体或对青霉烯类或碳青霉烯类有抗性的生物体引起。

[0853] 在另一个实施例中，该感染由对抗菌肽或生物类似疗法治疗有抗性的生物体引起。抗微生物肽(也称为宿主防御肽)是先天性免疫应答的进化保守成分, 存在于所有种类的生命中。在这种情况下, 抗微生物肽是指任何天然存在的分子或任何半合成/合成分子, 所述分子是富集特定的氨基酸(即富含脯氨酸、精氨酸、苯丙氨酸、甘氨酸、色氨酸)的阴离子肽、线性阳离子 $\alpha$ 螺旋肽、阳离子肽, 以及含有半胱氨酸并形成二硫键的阴离子和阳离子肽的类似物。

[0854] 在另一个实施例中，该感染由对大环内酯类、林可酰胺类、链阳性菌素抗生素、噁唑烷酮类、和截短侧耳素有抗性的生物体引起。

[0855] 在另一个实施例中,该感染由对PTK0796 (7-二甲基氨基、9-(2,2-二甲基-丙基)-氨基甲基四环素)有抗性的生物体引起。

[0856] 在另一个实施例中,该感染由多药抗性病原体(具有对任何两种或两种以上抗生素中等或完全抗性)引起。

#### [0857] 癌症组合疗法

[0858] 在一些实施例中,本文所述的化合物与另外的癌症治疗一起给予。示例性癌症治疗包括例如化学疗法、靶向疗法(如抗体疗法、激酶抑制剂、免疫疗法、和激素疗法)和抗血管形成疗法。下面提供了这些治疗的每种的实例。

[0859] 如本文使用的,术语“组合”、“组合的”和相关术语是指根据本发明同时或依次给予治疗剂。例如,本发明的化合物可以与另一种治疗剂同时或依次以分开的单位剂型或一起以单一的单位剂型给予。因此,本发明提供单一的单位剂型,其包括本发明的化合物、另外的治疗剂和药学上可接受的载体、佐剂或媒介物。

[0860] 本发明的化合物和可以与载体材料组合以生产单一剂型的另外的治疗剂(在那些包含如上所述的另外的治疗剂的那些组合物中)的量取决于治疗的宿主和具体的给药模式。例如,所提供的组合物应当配制为使得可以给予0.01-100mg/kg体重/天的本发明的化合物的剂量。

#### [0861] 化学疗法

[0862] 在一些实施例中,本文所述的化合物与化学疗法一起给予。化学疗法是用能破坏癌细胞的药物治疗癌症。与靶向治疗相比,“化学疗法”通常指的是影响细胞快速分裂的细胞毒性药物。化学疗法药物以各种可能的方式干扰细胞分裂,例如干扰DNA复制或新形成染色体的分离。大多数形式的化学疗法靶向所有快速分裂的细胞,并不特异性针对癌细胞,尽管某种程度的特异性可能来自于许多癌细胞无法修复DNA损伤,而正常细胞通常可以。

[0863] 用于癌症治疗的化学治疗剂的实例包括,例如,抗代谢物(如叶酸、嘌呤和嘧啶衍生物)和烷基化剂(如氮芥、亚硝基脲、铂、烷基磺酸盐、胍、三氮烯、氮杂环丙烷、纺锤体毒素、细胞毒性药物、拓扑异构酶抑制剂等)。示例性药剂包括阿柔比星、放线菌素、Alitretinon、六甲蜜胺、氨喋呤、氨基乙酰丙酸、氨柔比星、安吡啶、阿那格雷、三氧化二砷、天冬酰胺酶、阿曲生坦、贝洛替康、蓓萨罗丁、苯达莫司汀、博来霉素、硼替佐米、白消安、喜树碱、卡培他滨、卡铂、卡波醌、卡莫氟、卡莫司汀、塞来昔布、苯丁酸氮芥、氮芥、顺铂、克拉屈滨、氯法拉滨、克立他酶、环磷酰胺、阿糖胞苷、达卡巴嗪、放线菌素D、柔红霉素、地西他滨、秋水仙胺、多西他赛、阿霉素、乙丙昔罗、伊利司莫、依沙芦星、依诺他滨、表柔比星、雌氮芥、依托格鲁、依托泊苷、氟尿苷、氟达拉滨、氟二氧嘧啶(5FU)、福莫司汀、吉西他滨、Gliadel植入物、羟基尿素、羟基脲、伊达比星、异环磷酰胺、伊立替康、伊洛福芬、伊沙匹隆、莱龙泰素、亚叶酸、阿霉素脂质体、柔红霉素脂质体、氯尼达明、洛莫司汀、甲硫蒽酮、甘露舒凡、马索罗酚、美法仑、巯嘌呤、美司钠、甲氨蝶呤、甲基氨基酮戊酸盐、二溴甘露醇、米托蒽酮、米托坦、丝裂霉素、米托蒽醌、奈达铂、尼莫司汀、奥利默森、高三尖杉酯碱、奥他赛、奥沙利铂、紫杉醇、培门冬酶、培美曲塞、喷司他丁、吡柔比星、匹杉琼、普卡霉素、吡吩姆钠、松龙苯芥、甲苄胍、雷替曲塞、雷莫司汀、鲁比替康、沙帕他滨、司莫司汀、塞西马集、斯特拉塔铂(Strataplatin)、链脲佐菌素、他拉泊芬、优福定、替莫唑胺、替莫唑胺、替尼泊苷、Tasetaxel、睾内酯、四硝酸酯、噻替派、噻唑呋林、硫鸟嘌呤、替吡法尼、拓扑替康、曲贝替

定、三亚胺醌、癌宁、三核铂(Triplatin)、维甲酸、苏消安、曲洛磷胺、乌拉莫司汀、戊柔比星、维替泊芬、长春花碱、长春新碱、长春地辛、长春氟宁、长春瑞滨、伏立诺他、佐柔比星、和本文所述其他细胞生长抑制剂或细胞毒性剂。

[0864] 因为一些药物联合使用比单独使用效果更好,所以常常同时使用两种或更多种的药物。通常使用两种或更多种化学治疗剂作为组合化学疗法。在一些实施例中,可以将化学治疗剂(包括联合化疗)与本文所述的化合物组合使用。

[0865] 在具体实施例中,与本发明的化合物组合使用的两种另外的治疗剂包括:阿糖胞苷(ara-C)和葱环类药物,如柔红霉素(道诺霉素)或伊达比星。在某些情况下,使用第三种另外的药物克拉屈滨。

[0866] 靶向疗法

[0867] 靶向疗法包括使用针对癌细胞失调蛋白的药物。小分子靶向治疗药物通常是抑制癌细胞内突变的、过表达的或其他关键蛋白上的酶结构域。明显的实例是酪氨酸激酶抑制剂(如阿西替尼、博舒替尼、西地尼布、达沙替尼、厄洛替尼、伊马替尼、吉非替尼、拉帕替尼、来妥替尼、尼罗替尼、司马沙尼、索拉非尼、舒尼替尼、和凡德他尼)以及细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂(如alvociclib和seliciclib)。单克隆抗体疗法是另一种策略,其中治疗剂是抗体,它特异性地与癌细胞表面的蛋白结合。例如,抗-HER2/neu抗体曲妥珠单抗(Herceptin®)通常用于乳腺癌,抗-CD20抗体利妥昔单抗和托西莫单抗通常用于各种B-细胞恶性肿瘤。其他示例性抗体包括西妥昔单抗、帕尼单抗、曲妥珠单抗、阿仑单抗、贝伐单抗、依决洛单抗、和吉姆单抗。示例性融合蛋白包括阿柏西普和地尼白介素。在一些实施例中,靶向疗法可与本文描述的化合物如格列卫(Vignari和Wang 2001)组合使用。

[0868] 靶向疗法也可以包括作为“归巢装置”的小肽,其可以结合到细胞表面受体或肿瘤周围受影响的细胞外基质。如果核素在细胞附近衰变,附接至这些肽(如RGD)上的放射性核素最终会杀死癌细胞。此类疗法的一个实例包括BEXXAR®。

[0869] 药物制剂

[0870] 本发明的这些组合物包括眼部、口腔、鼻腔、经皮肤的、局部有或没有阻塞的,静脉内的(推注和输注),可吸入的、和注射(腹腔内给药、皮下给药、肌肉注射,瘤内给药、或肠胃外给药)制剂。该组合物的剂量单位可以是片、丸、胶囊、粉末、颗粒、脂质体、离子交换树脂、无菌眼液,或眼输送装置(如隐形眼镜等方便即时发布、定时发布,或持续释放)、肠胃外溶液或悬浮液,定量气雾剂或液体喷雾、滴、安瓿、自动注射装置、或栓剂;可用于眼部给药、口服给药、鼻腔内给药、舌下给药、或直肠给药、或者通过吸入或吹气给药。

[0871] 适用于口服给药的本发明的组合物包括丸、片剂、囊片、胶囊(每个包括立即释放、定时释放和持续释放配制品)、颗粒和粉末状等固体形式;和液体形式,比如溶液、糖浆、药酒、乳液和悬浮液等。用于眼部给药的形式包括无菌溶液或眼输送装置。用于肠胃外给药的形式包括无菌溶液、乳液和悬浮液。

[0872] 本发明的组合物可以以适合于每周一次或每月一次给药的形式给药。例如,该活性化合物的不溶性盐可以适合于为肌肉注射提供长效制剂(例如,癸酸盐)或为点眼疗法提供溶液。

[0873] 含有本发明的该组合物的剂型含有有效量的、达到疗效所必须的有效成分。该组合物可包含约5000mg至0.5mg(优选地,从约1,000mg至约0.5mg)的本发明化合物或其盐形



式,并可以构成适用于所选中的给药模式的任何形式。该组合物可每天给药约1至5次。可以采用每日给药或定期给药。

[0874] 对于口服给药,该组合物优选以片剂或胶囊的形式(例如,约500mg至约0.5mg的活性化合物)。剂量会有所不同,这取决于与被治疗的特定病人相关的因素(例如,年龄,体重,饮食,和时间的管理)、所治病情的严重程度、所采用的化合物、给药模式、和制剂强度。

[0875] 优选地将该口服组合物配制成均匀的组合物,其中该活性成分均匀地分散在整个混合物中,该混合物可以很容易地细分成含有等量的本发明化合物的剂量单位。优选地,通过将本发明的化合物(或其药学上可接受的盐)和一种或多种任选存在的药物载体(如淀粉、糖、稀释剂、润滑剂、助流剂、粘合剂和崩解剂)、一种或多种任选存在的惰性药用辅料(如水、乙二醇、油类、醇类、调味剂、防腐剂、着色剂,和糖浆)、一种或多种任选存在的常规压片成分(如玉米淀粉、乳糖、蔗糖、山梨醇,滑石粉,硬脂酸,硬脂酸镁,磷酸钙,和任何一种胶),以及任选的稀释剂(如水)相混合来制备该组合物。

[0876] 粘合剂包括淀粉、明胶、天然糖(如葡萄糖和 $\beta$ -乳糖)、玉米甜味剂、天然和合成胶(如阿拉伯树胶和黄蓍胶)。崩解剂包括淀粉、甲基纤维素、琼脂和膨润土。

[0877] 片剂和胶囊代表有利的口服剂量单位形式。可以用标准技术将片剂包上糖衣或薄膜。片剂也可以进行包衣或复合,以提供长期的、控释型的治疗效果。该剂型可能包括内剂量成分和外剂量成分,其中外剂量成分以信封的形式包裹着内剂量成分。这两种成分可以进一步被抵抗胃崩解的层(如肠层)分离,并允许内剂量成分完整地通过进入十二指肠或延迟或维持释放的层。可以使用各种肠道和非肠道层或包衣材料(如聚合酸、虫胶、乙酰基乙醇和醋酸纤维素,或它们的组合)。

[0878] 本发明的化合物也可以通过缓慢释放的组合物给药,其中该组合物包含本发明化合物和生物可降解缓释载体(例如,聚合物载体)或其药学上可接受的非生物降解缓释载体(例如,离子交换载体)。

[0879] 生物可降解的和不可生物降解的缓释载体是本领域中公知的。生物可降解的载体用于形成保持一种或多种活性剂和缓慢降解/溶解在合适的环境(例如,含水,酸性,碱性等)中的颗粒或基质以释放该剂。这样的颗粒在体液中降解/溶解,以释放其中的一种或多种活性化合物。这些颗粒优选纳米颗粒或纳米乳剂(例如,直径范围为约1至约500nm,优选直径范围为约50至约200nm,最优选直径为约100nm)。在制备缓释组合物的过程中,缓释载体和本发明的化合物首先溶解或分散在有机溶剂中。将所得的混合物添加到含有任选的一种或多种表面活性剂的水溶液中,以产生乳液。然后将该有机溶剂从乳液蒸发,以给出含有该缓释载体和本发明化合物的颗粒的胶体悬浮液。

[0880] 在此所公开的化合物可以加入口服给药中或以液体形式(如水溶液、适当调味的糖浆、水或油混悬剂、与食用油(如棉籽油、芝麻油、椰子油或花生油等)混合的调味乳液,或药酒或类似的药物载体)注射。合适的用于水性悬浮液的分散剂或悬浮剂包括合成的和天然的树胶如西黄蓍胶、阿拉伯树胶、藻酸盐、葡聚糖,羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮和明胶。适当调味的悬浮剂或分散剂的液体形式还可以包括合成和天然树胶。对于肠胃外给药,无菌的悬浮液和溶液是理想的。当需要静脉给药时,采用通常包含合适的防腐剂的等渗制剂。

[0881] 这些化合物可以通过注射进行肠胃外给药。肠胃外配制品可以包括溶解在合适的

惰性液体载体中的或与合适的惰性液体载体混合的活性成分。可接受的液体载体通常包括水性溶剂和其他任选成分,用于帮助溶解或保存。这种水性溶剂包括无菌水、林格氏液,或等渗盐水溶液。其他可选成分包括植物油(如花生油、棉籽油、和芝麻油),和有机溶剂(如丙酮缩甘油、甘油、和甲酰基)。无菌、非挥发性油可以用作溶剂或悬浮剂。肠胃外配制品可以通过将该活性成分溶解或悬浮在液体载体中进行制备,由此该最终的剂量单位含有约0.005%至约10%重量的该活性成分。其它添加剂包括防腐剂、等渗剂、增溶剂、稳定剂、和疼痛舒缓剂。也可以制备可注射的悬浮液,在这种情况下,可采用适当的液体载体、悬浮剂等。

[0882] 本发明的化合物可以鼻内使用合适的鼻内载体给药。

[0883] 在另一个实施例中,本发明的化合物可直接通过吸入给药到肺部。

[0884] 本发明的化合物还可以局部给药或通过使用合适的局部经皮给药载体或皮肤药贴进行加强。

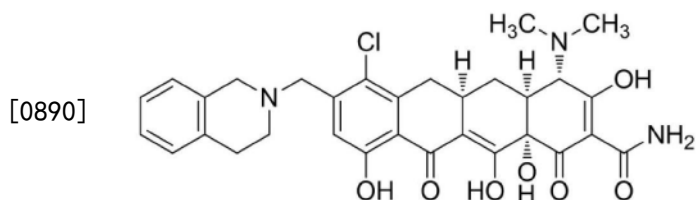
[0885] 对于眼部给药,该组合物优选眼用组合物的形式。优选地将该眼用组合物配制成滴眼剂配制品并装在合适的容器中以促进眼部给药,例如,配备有合适的移液管的滴管。优选无菌、水基(使用纯净水)组合物。除了本发明的化合物,眼用组合物可以包含以下各项中的一项或多项:a)表面活性剂如聚氧乙烯脂肪酸酯;b)增稠剂如纤维素、纤维素衍生物、羧乙烯基聚合物、聚乙烯醇聚合物、和聚乙烯吡咯烷酮,典型地浓度范围大约为0.05%至5.0%(wt/vol);c)(作为将该组合物储存在含有氮和优选地含有游离氧吸收剂(如Fe)的容器中的替选方案或补充)抗氧化剂如丁基羟基茴香醚、抗坏血酸、硫代硫酸钠、或浓度范围大约为0.00005%至0.1%(wt/vol)的丁羟甲苯;d)浓度范围大约为0.01%至0.5%(wt/vol)的乙醇;和e)其他辅料如等渗剂、缓冲剂、防腐剂、和/或pH控制剂。该眼用组合物的pH值理想范围为4至8。

[0886] 虽然本发明参考其实例实施例已经进行了具体显示和描述,本领域的技术人员应当理解的是,在不偏离由所附权利要求书所涵盖的本发明的范围的情况下,可以在其中做出在形式和细节方面的多种改变。

[0887] 实例

[0888] 合成本文所述化合物及其合成前体的另外的方法是在本领域普通技术的化学家的手段内。在合成可用的化合物中有用的合成性化学转化和保护性基团方法学(保护和去保护)是本领域已知的,例如Larock R,Comprehensive Organic Transformations[复杂有机转化],VCH Publishers[VCH出版商](1989);Greene,TW等人,Protective Groups in Organic Synthesis[有机合成中的保护基团],第3版,约翰威利父子出版公司(John Wiley and Sons)(1999);Fieser,L等人,Fieser和Fieser's Reagents for Organic Synthesis[用于有机合成的Fieser(费舍尔)和Fieser(费舍尔)氏试剂],约翰威利父子出版公司(John Wiley and Sons)(1994);以及Paquette,L编辑,Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis[用于有机合成的试剂的百科全书],约翰威利父子出版公司(John Wiley and Sons)(1995),及其后续版本中描述的那些。

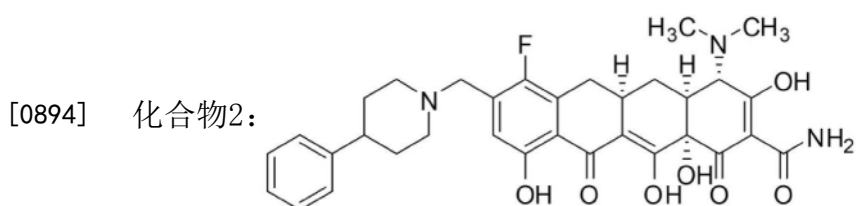
[0889] 实例1:化合物1至5的合成



[0891] 化合物1:

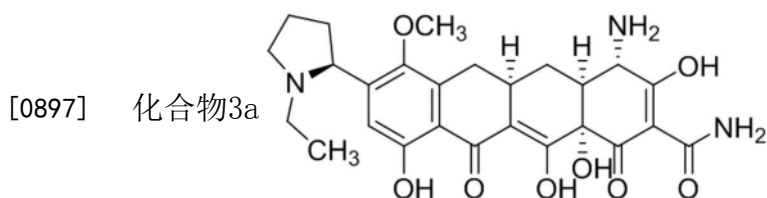
[0892] 化合物1是根据W0 2010/129057在第69-70页(S15-13-190)中所述的合成方法制备的,将其通过引用以其全部内容并入本文。

[0893]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.34-7.24 (comp, 4H), 7.21-7.17 (m, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 4.11 (s, 1H), 3.90-3.53 (m, 2H), 3.47-3.39 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 3.28-2.94 (comp, 3H), 2.50-2.40 (m, 1H), 2.29-2.22 (m, 1H), 1.72-1.61 (m, 1H); MS (ESI)  $m/z$  594.15 (M+H)。



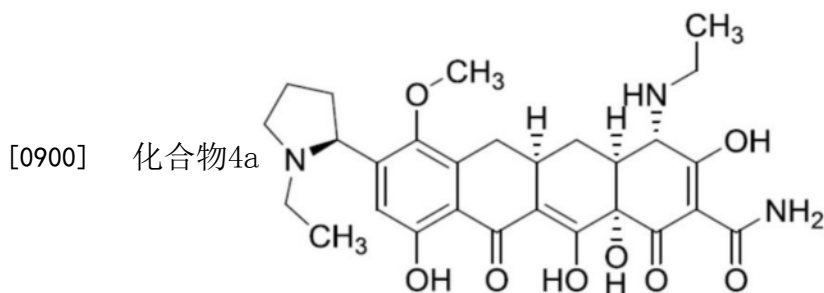
[0895] 化合物2是根据W0 2010/129057在第248-249页(S1-14-60)中所述的合成方法制备的。

[0896]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.24-7.11 (m, 5H), 7.07 (d,  $J=4.8\text{Hz}$ , 1H), 4.35 (s, 2H), 4.04 (s, 1H), 3.60-3.57 (m, 3H), 3.16-2.80 (m, 11H), 2.31-2.17 (m, 2H), 2.06-1.96 (s, 4H), 1.63-1.52 (m, 1H); MS (ESI)  $m/z$  606.2 (M+H)。



[0898] 化合物3a是根据W0 2014/036502在第142页(S10-4-1)中所述的合成方法制备的,将其通过引用以其全部内容并入本文。

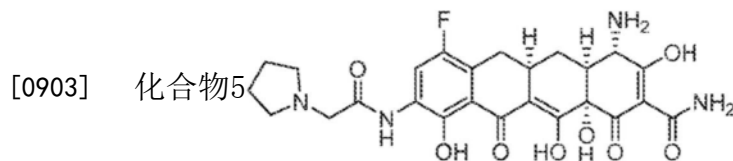
[0899]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 盐酸盐)  $\delta$  7.09 (s, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.86-3.80 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.37-3.30 (m, 1H), 3.28-3.07 (m, 3H), 3.00-2.91 (m, 1H), 2.67-2.54 (m, 2H), 2.41 (t,  $J=14.2\text{Hz}$ , 1H), 2.34-2.21 (m, 5H), 1.66-1.57 (m, 1H), 1.25 (t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 3H); MS (ESI)  $m/z$  514.28 (M+H)。



[0901] 化合物4a是根据W0 2014/036502在第142-143页(S10-4-2)中所述的合成方法制

备的。

[0902] (单一非对映异构体):  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 盐酸盐)  $\delta$  7.10 (s, 1H), 3.88 (s, 1H), 3.85-3.80 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.46-3.31 (m, 3H), 3.27-3.07 (m, 3H), 3.01-2.92 (m, 1H), 2.86-2.83 (m, 1H), 2.62-2.55 (m, 1H), 2.39 (t,  $J=14.2\text{Hz}$ , 1H), 2.34-2.22 (m, 5H), 1.64-1.55 (m, 1H), 1.36 (t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 3H), 1.25 (t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 3H); MS (ESI)  $m/z$  542.35 (M+H)。



[0904] 化合物5是根据WO 2014/036502在第140页(S9-5-4)中所述的合成方法制备的。

[0905]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 盐酸盐)  $\delta$  8.22 (d,  $J=11.0\text{Hz}$ , 1H), 4.33 (s, 2H), 3.89 (s, 1H), 3.82-3.76 (m, 2H), 3.23-3.12 (m, 3H), 3.02-2.94 (m, 1H), 2.67-2.64 (m, 1H), 2.32-2.14 (m, 4H), 2.12-2.02 (m, 2H), 1.63-1.54 (m, 1H); MS (ESI)  $m/z$  531.31 (M+H)。

[0906] 化合物1、2、3a、4a和5在本文也称为化合物K11、K31、K4、K5和K43。

[0907] 实例2: 化合物1-5的抗癌活性

[0908] 使用AML癌细胞系THP-1和MV4-11测定化合物1、2、3a、4a和5以及图15A-15M、16A-16F和17A-17D的化合物的肿瘤细胞增殖情况。测量了化合物1、2、3a、4a和5对MV4-11细胞中细胞色素氧化酶1 (COX-1) 表达的抑制作用。

[0909] A. THP-1抗增殖测定

[0910] 使用THP-1细胞(ATCC目录号TIB-202)抑制真核细胞培养生长,该细胞为人急性单核细胞白血病细胞系。这些是悬浮细胞。该用于抑制真核细胞培养生长的基于细胞的测定在384孔板的形式进行,以确定测试化合物的体外细胞毒性。

[0911] 将这些化合物溶于水。将化合物以1:2稀释于测定培养基中,在50:50培养基:水混合物中进行1:2连续稀释。高剂量为40 $\mu\text{M}$ , 10%水(最终)。5 $\mu\text{L}$ 的化合物以5x最终浓度分配于384测定板。添加20 $\mu\text{L}$ 的THP-1细胞。

[0912] 将化合物以剂量应答格式(10%水最终浓度)铺在平板上,然后添加细胞。在RPMI-1640培养基/pen/strep/L-谷氨酰胺/10%FBS/2-巯基乙醇中用化合物生长并孵育细胞,在37 $^{\circ}\text{C}$ 下用5% $\text{CO}_2$ 孵育72小时。在孵育时间结束时,用细胞滴度GLO(Cell Titer GLO, 普洛麦格公司(Promega))测定细胞活性。被认为是细胞毒性的化合物会导致发光信号降低。

[0913] B. MV4-11抗增殖测定

[0914] MV4-11细胞系(MV-4-11, CRL-9591<sup>TM</sup>)获得自美国典型培养物保藏中心(ATCC)。细胞在含有10%胎牛血清(ATCC, 目录30-2020)和青霉素-链霉素(ATCC, 目录号30-2300)的RPMI培养基(GIBCO, 目录11875-093)的T-75烧瓶中,在37 $^{\circ}\text{C}$ 在湿润的5% $\text{CO}_2$ 恒温箱中培养。

[0915] 将50 $\mu\text{L}$ 的细胞(10000个细胞/孔)铺在96孔板上并在37 $^{\circ}\text{C}$ 在湿润的5% $\text{CO}_2$ 恒温箱中孵育过夜。第二天,将一式两份含有3倍连续稀释化合物的50 $\mu\text{L}$ 培养基添加到孔中,使得第一对孔的化合物的起始浓度为10 $\mu\text{M}$ 。用化合物孵育72小时后,如制造商所推荐在添加100 $\mu\text{L}$ /孔CellTiterGlo试剂(普洛麦格公司(Promega))后用光度计测量细胞活性。使用SoftMax软件计算了化合物的 $\text{IC}_{50}$ 值。

[0916] C. 抗增殖活性

[0917] 如表1A中所示的数据,化合物1、2、3a、4a和5展示出针对两种癌细胞系(THP-1和MV4-11)的有效的抗增殖活性,IC<sub>50</sub>值为0.10到1.05μM。

[0918] 表1A

	化合物 ID	IC50 (μM)	
		THP-1	MV4-11
[0919]	1	0.57	0.22
	2	1.05	0.41
	3a	0.75	0.10
[0920]	4a	0.90	0.13
	5	0.64	0.17
	替加环素	29.13	4.64

[0921] 图15A-15M、16A-16F和17A-17D中还报告了在THP-1和MV4-11细胞系中本文所述某些化合物的进一步测试结果。

[0922] D-1. 化合物在其他细胞系中的抗增殖活性

[0923] 化合物1、2、3a、4a和5以及图15A-15M、16A-16F和17A-17D中包括的某些化合物在如下细胞系中测试:MOLT4和K562。化合物1、2、3a、4a和5也在细胞系HL60中进行了测试。

[0924] 细胞系和培养:

[0925] MOLT4细胞系(CRL-1582<sup>TM</sup>)和K562细胞系(CCL-243<sup>TM</sup>)获得自美国典型培养物保藏中心(ATCC)。细胞在含有10%胎牛血清(ATCC,目录30-2020)和青霉素-链霉素(ATCC,目录号30-2300)的RPMI培养基(GIBCO,目录11875-093)的T-75烧瓶中,在37℃在湿润的5%CO<sub>2</sub>恒温箱中培养。HL60细胞系(CCL-240<sup>TM</sup>)取自美国典型培养物保藏中心(ATCC)。细胞在含有20%胎牛血清(ATCC,目录30-2020)和青霉素-链霉素(ATCC,目录号30-2300)的DMEM培养基(GIBCO,目录11965-092)的T-75烧瓶中,在37℃在湿润的5%CO<sub>2</sub>恒温箱中培养。

[0926] 增殖测定:

[0927] 将50μL的细胞(8,500个细胞/孔)铺在96孔板上并在37℃在湿润的5%CO<sub>2</sub>恒温箱中孵育过夜。第二天,将一式两份含有3倍连续稀释化合物的50μL培养基添加到孔中,使得第一对孔的化合物的起始浓度为10μM。用化合物孵育72小时后,如制造商所推荐在添加100μL/孔CellTiterGlo试剂(普洛麦格公司(Promega))后用光度计测量细胞活性。使用SoftMax软件计算化合物的IC<sub>50</sub>值。

[0928] 表1B

	化合物 ID	IC50 (μM)		
		MOLT4	K562	HL60
[0929]	1	0.19	0.43	0.36

[0930]	2	0.31	0.48	无活性的
	3a	0.12	0.11	0.37
	4a	0.13	0.13	0.41
	5	0.13	0.16	0.51
	替加环素	5.1	7.2	15.4

[0931] 图15A-15M、16A-16F和17A-17D中报告了在MOLT4和K562细胞系中本文所述的另外的化合物的测试结果。

[0932] D-2. 化合物在KG-1、KU812和MEG-01细胞系中的抗增殖活性

[0933] 在如下细胞系中测试化合物:KG-1急性骨髓性白血病ATCCCCL-246、KU812人慢性骨髓性白血病(CML) ATCC CRL-2099、和MEG-01人慢性骨髓性白血病(CML) ATCC CRL-2021, 根据如下条件和程序进行:

[0934] 生长培养基:RPMI培养基1640Gibco#11875-093

[0935] 补充剂:胎牛血清(FBS)Gibco#10437-028

[0936] 通过向每个500mL的RPMI培养基1640 (RPMI) 的瓶中添加50mLFBS(终浓度10%) 制备完全细胞培养基。在使用前,允许培养基在水浴中平衡到37℃。

[0937] 在完全细胞培养基中准备一毫米体积的2X初始浓度(20μM或100μM) 的培养基用于每个待测试的化合物。一式三份地将50μl添加至96孔板的泳道2的孔和泳道3的孔,上述孔含有50μl完全细胞培养基作为稀释剂。将两倍连续稀释的化合物继续添加在泳道4-10,最终体积50μl。将不含有化合物的50μl培养基添加到泳道11,并将100μl培养基添加到泳道1、12和行A、H,以防止或者减少实验孔中的热梯度的形成。

[0938] 离心生长至 $1-4 \times 10^5$ /mL的细胞,在新鲜培养基中重悬至 $2 \times 10^5$ /mL并添加50μl (10000个细胞)至每个含有化合物(泳道2-10) 和仅含有培养基的6个孔(泳道11) 中。细胞的添加导致化合物稀释到预期的1x浓度。

[0939] 在37℃5%CO<sub>2</sub>中孵育平板72小时。

[0940] 孵育72小时后,平板被允许平衡至室温30分钟,并使用间接测量ATP的普洛麦格CellTiter-Glo试剂盒(普洛麦格公司(Promega) #G7572) 测定细胞增殖。将100μl的用CellTiter-Glo缓冲液重构的CellTiter-Glo底物添加至每个含有细胞的孔中以及6个只含有培养基的孔中。将平板在室温下避光孵育10分钟,以允许发光信号稳定。使用MARS数据分析软件(BMG LABTECH),在LUMI star OPTIMA发光酶标仪上读取并记录发光。

[0941] 使用Prism GraphPad将含有化合物的孔(一式三份)的发光值绘制为无化合物对照相对于浓度的平均%。从表中获得IC<sub>50</sub> (使生长减少50%的化合物的浓度(如通过ATP测定))。

[0942] 
$$\% \text{ 无化合物对照} = \frac{\text{荧光值 (细胞加化合物)} \times 100}{\text{荧光值 (细胞, 无化合物), 平均}}$$

[0943] 平板格式

[0944]

培养基	培养基	培养基	培养基	培养基	培养基	培养基	培养基	培养基	培养基	培养基	培养基
培养基	TP-化合物 (10 $\mu$ M)	5	2.5	1.25	0.63	0.31	0.16	0.08	0.04	细胞	培养基
培养基	TP-化合物 (10 $\mu$ M)	5	2.5	1.25	0.63	0.31	0.16	0.08	0.04	细胞	培养基
培养基	TP-化合物 (10 $\mu$ M)	5	2.5	1.25	0.63	0.31	0.16	0.08	0.04	细胞	培养基
培养基	替加环素 (50 $\mu$ M)	25	12.5	6.25	3.12	1.56	0.78	0.39	0.20	细胞	培养基
培养基	替加环素 (50 $\mu$ M)	25	12.5	6.25	3.12	1.56	0.78	0.39	0.20	细胞	培养基
培养基	替加环素 (50 $\mu$ M)	25	12.5	6.25	3.12	1.56	0.78	0.39	0.20	细胞	培养基
培养基	培养基	培养基	培养基	培养基	培养基	培养基	培养基	培养基	培养基	培养基	培养基

[0945] 上表的TP-化合物,是指本文所述正在被检测的化合物。

[0946] 图15A-15M、16A-16F和17A-17D中报告了在KG-1、KU812和MEG-01细胞系中的测试结果。

[0947] E. 对15个AML体外骨髓样品的抗增殖活性

[0948] 测定化合物3a和阿糖胞苷对15个AML体外骨髓样品(包括2个阿糖胞苷抗性样品)的抗增殖活性。使用的测定是Vivia的自然环境细胞耗竭测定。这项研究的大纲如下:

[0949] -五种不同浓度的每一药物被用作单一疗法

[0950] -用于测量的孵育时间点为药物暴露后48小时

[0951] 结果在图6中以图形方式示出。化合物3a对来自AML患者的冷冻骨髓的肿瘤细胞具有有效的离体活性。化合物C3a的活性优于阿糖胞苷,具有较强的效力和较高的功效。根据观察到的活性曲线,化合物3a的平均EC50值为170nM。

[0952] F. MV4-11异种移植

[0953] 测试化合物3a、4a、5在CB17 SCID小鼠皮下MV4-11白血病模型中的体内抗肿瘤功效。

[0954] 细胞培养:

[0955] 在37℃,在空气中5%CO<sub>2</sub>的气氛中,MV4-11细胞(ATCC-CRL-9591)在体外作为悬浮培养物(密度为0.2-1.5x10<sup>6</sup>个细胞/ml)在RPMI1640培养基(补充有10%加热灭活胎牛血清、100U/ml青霉素和100 $\mu$ g/ml链霉素)中维持。按常规每周进行两次肿瘤细胞传代培养。收获生长于对数生长期的细胞,并将其计数用于肿瘤接种。

[0956] 动物:

[0957] CB17 SCID,雌性,6-8周,体重约18-22g。

[0958] 肿瘤接种:

[0959] 每只小鼠右肋皮下接种0.2ml PBS中的MV4-11肿瘤细胞(10<sup>6</sup> × 10<sup>6</sup>) (与基质凝胶比1:1),进行肿瘤生长。将动物随机化,当平均肿瘤体积达到150~200mm<sup>3</sup>时开始治疗,进行功效研究。测试制品的给药及各组中动物数量如下。

[0960] 表1C: 组和治疗

[0961]

组	N <sup>a</sup>	治疗	剂量 (mg/kg)	给药 路径	时间表
1	10	空白对照	--	I.P.	QD <sup>b</sup> , 给药 4 天, 停药 6 天, 天数 0-14
2	10	阿糖胞苷	100	I.P.	QD, 给药 5 天, 停药 2 天, 天数 0-14
3	10	替加环素	50	I.P.	BID <sup>c</sup> , 天数 0-14
4	10	化合物 3a - 剂量 1	12.5	I.P.	QD, 给药 4 天, 停药 6 天, 天数 0-14
5	10	化合物 3a -	12.5	I.P.	QD, 给药 2 天, 停药 6 天,

[0962]

		剂量 2			天数 0-14
6	10	化合物 4a - 剂量 1	12.5	I.P.	QD, 给药 4 天, 停药 6 天, 天数 0-14
7	10	化合物 4a - 剂量 2	12.5	I.P.	QD, 给药 2 天, 停药 6 天, 天数 0-14
8	10	化合物 5 - 剂量 1	12.5	I.P.	QD, 给药 4 天, 停药 6 天, 天数 0-14
9	10	化合物 5 - 剂量 2	12.5	I.P.	QD, 给药 2 天, 停药 6 天, 天数 0-14

[0963] 注意:

[0964] a.N:每组的动物数量

[0965] b.QD:每天一次;

[0966] c.BID:每天两次。BID给药为间隔8小时。

[0967] 终点:

[0968] 监测的主要终点是肿瘤生长延迟或治愈。每周两次使用游标卡尺在两个维度上进行肿瘤测量以确定肿瘤大小,使用如下公式以mm<sup>3</sup>表示体积: $V=0.5a \times b^2$ ,其中a和b分别为肿瘤的长径和短径。然后用肿瘤大小计算T-C和T/C值。计算T-C时,T为治疗组肿瘤达到预定大小(如1000mm<sup>3</sup>)所需的中位时间(以天为单位),C为对照组肿瘤达到相同大小所需的中位时间(以天为单位)。T/C值(以百分比表示)是抗肿瘤效果的指标,T和C分别是治疗组和对照组在给定的某天的平均体积。

[0969] 使用如下公式计算每组的TGI: $TGI(\%) = [1 - (Ti - T0) / (Vi - V0)] \times 100$ ;Ti是治疗组在给定的某天的平均肿瘤体积,T0是治疗组在治疗的第一天的平均肿瘤体积,Vi是空白对照组在与Ti的同一天平均肿瘤体积,V0是空白对照组在治疗的第一天的平均肿瘤体积。

[0970] 图7A-7F中显示了肿瘤体积相对于时间以及体重相对于治疗开始后天数的变化结



果。从图7可以看出,所有经化合物3a治疗的动物肿瘤缩小均达到 $\geq 70\%$ 。以最大耐受剂量(MTD)给药的阿糖胞苷(标准治疗)和替加环素仅显示出温和的效果-两组均无肿瘤应答。

[0971] G. 化合物3a对大鼠心脏线粒体蛋白合成的影响

[0972] 化合物3a对线粒体蛋白合成的影响是使用之前描述的完整的分离大鼠心脏线粒体蛋白合成测定确定的[参见下文1、2]。从正常大鼠心脏分离的完整的高度偶联线粒体在含有 $[S^{35}]$ -蛋氨酸的孵育培养基中孵育。稀释化合物以产生从0.15至40 $\mu$ M的最终剂量反应曲线。使用滤纸圆盘检查法测定针对每个样品在孵育20、40和60分钟时测量 $[S^{35}]$ -蛋氨酸与蛋白质的结合率,并以每mg线粒体蛋白结合pmol蛋氨酸的形式表达,如描述于[下文1、2、3]。用于对照的时程数据以及所有药物浓度几乎是线性的。每个时程数据图的斜率计算为通过零点和每个样本的三个时间点的最小二乘最佳拟合直线。蛋白质合成速率随每一线粒体制备的不同而略有不同(平均值和SEM=20.3 $\pm$ 2.4pm/mg蛋白质)。为了使这种变化标准化,将这些比率针对每次线粒体制备表示为对照线的比率的百分比。每个实验重复三次。

[0973] 通过针对化合物3a的浓度表示对于化合物3a的各浓度获得的对照百分比,得到剂量-应答曲线。一起绘制所有三个实验的剂量-应答曲线,并用方程 $y = ab/(b+x)$  (Sigma Plot 10.0)拟合,报告每种药物的半-最大抑制浓度(IC<sub>50</sub>)。

[0974] 结果概述:

[0975] 图8显示了化合物3a的剂量应答结果。剂量应答曲线IC<sub>50</sub>是0.7 $\mu$ M。因此,该数据代表了化合物3a穿过线粒体膜和抑制线粒体翻译的能力。

[0976] 1. McKee, E.E., Ferguson, M., Bentley, A.T. 和 Marks, T.A. (2006) Inhibition of mammalian mitochondrial protein synthesis by oxazolidinones [噁唑烷酮对哺乳动物线粒体蛋白合成的抑制作用]. *Antimicrob Agents Chemother* [抗微生物剂化疗] 50, 2042-2049.

[0977] 2. McKee, E.E., Grier, B.L., Thompson, G.S. 和 McCourt, J.D. (1990) Isolation and incubation conditions to study heart mitochondrial protein synthesis [分离和孵育条件研究心脏线粒体蛋白合成]. *Am J Physiol* [美国生理学会杂志] 258, E492-502.

[0978] 3. Flanagan, S., McKee, E.E., Das, D., Tulkens, P.M., Hosako, H., Fiedler-Kelly, J., Passarelli, J., Rodovsky, A., 和 Prokocimer, P. Nonclinical and pharmacokinetic assessments to evaluate the potential of tedizolid and linezolid to affect mitochondrial function [非临床和药代动力学评估评估泰地唑胺和利奈唑胺对线粒体功能的潜在影响] (2014) *Antimicrobial Agents and Chemo* [抗微生物剂和化疗] 59:178-185, doi 10.1128/AAC03684, PMID25331703.

[0979] H. MV4-11细胞中的COX1和COX4蛋白水平

[0980] 材料:

[0981] 1) MV4-11细胞系: MV411细胞系(MV-4-11, CRL-9591™) 获得自美国典型培养物保藏中心(ATCC)。

[0982] 2) 抗体: 如下表2所示购买以下抗体, 并按照制造商的推荐在蛋白质印迹分析中使用的稀释。

[0983] 表2

	抗体	公司	目录编号
	兔中的抗-人 COX1 抗体	博士德生物 (BosterBio)	PA1317
	小鼠中的抗-人 COX4 抗体	圣克鲁斯实验室 (Santa Cruz Laboratories)	SC376831
[0984]	HRP-缀合的抗小鼠抗体	美国伯乐 (Bio-Rad)	170-5047
	HRP-缀合的抗兔抗体	美国伯乐 (Bio-Rad)	170-5046
	HRP-抗人 $\beta$ -肌动蛋白	细胞信号技术公司 (Cell Signal Technologies)	12262S

[0985] 方法:

[0986] 1) 细胞系和培养条件: MV4-11 细胞在含有 10% 胎牛血清 (ATCC, 目录 30-2020) 和青霉素-链霉素 (ATCC, 目录号 30-2300) 的 RPMI 培养基 (GIBCO, 目录 11875-093) 的 T-75 烧瓶中, 在 37°C 在湿润的 5% CO<sub>2</sub> 恒温箱中培养。

[0987] 2) 化合物处理: 将 2mL 的细胞 (500,000 个细胞) 铺在 6 孔板的每个孔中并在 37°C 在湿润的 5% CO<sub>2</sub> 恒温箱中孵育。第二天, 将 2.5 $\mu$ L、6.25 $\mu$ L、12.5 $\mu$ L、25 $\mu$ L 和 50 $\mu$ L 的 400 $\mu$ M 化合物添加到每个孔。这些添加得到了 0.5 $\mu$ M、1.25 $\mu$ M、2.5 $\mu$ M、5 $\mu$ M、和 10 $\mu$ M 的化合物终浓度。其中一个孔没有接受任何化合物, 其作为未经治疗的对照。与化合物孵育 18 小时后, 通过 2000g 离心一分钟收集细胞, 并用 1mL PBS 洗涤细胞。将细胞沉淀物在 50 $\mu$ L 裂解缓冲液中裂解, 并存储在 -20°C 直到进一步使用。

[0988] 3) 蛋白质估算: 使细胞裂解物在 12000rpm 旋转一分钟, 并按照推荐的方案使用 3 $\mu$ L 的上清液使用考马斯蓝色试剂检查蛋白质浓度。电泳时, 每种化合物均采用等量的蛋白质提取物。对于不同化合物, 每个样品加载的蛋白质提取物的量从 7.5 至 15 $\mu$ g 不等。

[0989] 4) 蛋白质印迹:

[0990] 样品溶液

[0991] x $\mu$ L 的细胞裂解物 (调整体积, 使蛋白质浓度相等)

[0992] 0.1 $\mu$ L DTT (1M)

[0993] 15-x $\mu$ L 的裂解缓冲液

[0994] 5 $\mu$ L 的 4X Laemmle 样品缓冲液

[0995] 将样品在 95°C 下加热 5 分钟。

[0996] 凝胶电泳:

[0997] a) NuPAGE 4%-12%Bis-Tris 凝胶 (Novex, 目录号 NP0322BOX) 在 XCell II Blot module 中组装 (英杰公司, 目录号 EI9051) 并添加运行缓冲液。

[0998] b) 将 20 $\mu$ L 的样品和 5 $\mu$ L 的预染色的分子量标记物分别加载在孔中。

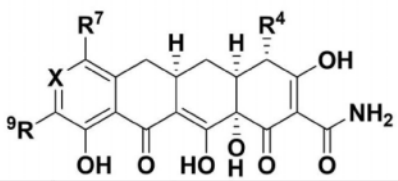


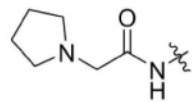
- [0999] c) 以150V运行凝胶约1.5小时,直到蓝色染料到达底部。
- [1000] 将蛋白质从凝胶转移到硝酸纤维素膜:
- [1001] a) 运行后,去除凝胶,根据制造商的建议使用iBlot (英杰公司,目录号IB301002)进行蛋白质转移。
- [1002] 一抗孵育:
- [1003] a) 将硝酸纤维素膜去除,并在室温下置于20mL的封闭溶液(含5%牛奶的5% TBST)中1小时。
- [1004] b) 将印迹用TBST洗涤3次,每次5分钟。
- [1005] c) 将印迹在15mL含有0.5% BSA、0.02% 叠氮化钠和15 $\mu$ L的抗-COX1抗体或37.5 $\mu$ L抗-COX4抗体的TBST中在室温下孵育过夜。
- [1006] d) 将印迹用TBST洗涤3次,每次5分钟。
- [1007] 二抗孵育:
- [1008] a) 将印迹在15mL含有0.5% BSA和1.5 $\mu$ L的HRP-缀合的二抗-兔抗体(用于COX1印迹)或抗-小鼠抗体(用于COX4印迹)溶液的TBST中在室温下孵育1h。
- [1009] b) 将印迹用TBST洗涤3次,每次5分钟。
- [1010] 成像
- [1011] a) 将印迹置于保鲜膜上。
- [1012] b) 将底物A和底物B按40:1的比例(赛默飞世尔科技公司(ThermoScientific),目录号32132)混合制备底物工作溶液,并添加1mL/印迹,使印迹被底物溶液均匀覆盖。在室温下孵育4分钟。
- [1013] c) 将印迹用另一层保鲜膜覆盖,置于盒中,并在安全灯亮着的暗室里暴露于X线胶片。
- [1014] d) 一分钟后,将胶片从暗盒中取出,并冲洗显影。
- [1015] 探测 $\beta$ -肌动蛋白:
- [1016] a) 监控 $\beta$ -肌动蛋白水平,将印迹在TBST中洗涤3次,每次5分钟,并在含有0.5% BSA和3 $\mu$ L HRP-缀合的 $\beta$ -肌动蛋白抗体的15mL TBST中在室温下孵育一小时。
- [1017] b) 将印迹用15mL TBST洗涤3次,每次5分钟,并如上所述成像。
- [1018] 试剂和缓冲液:
- [1019] • 1X细胞裂解/蛋白提取试剂(细胞信号技术公司(Cell Signal Technologies),目录号9803)
- [1020] • 20mM Tris-HCl (pH 7.5)
- [1021] • 150mM NaCl
- [1022] • 1mM Na<sub>2</sub>EDTA
- [1023] • 1mM EGTA
- [1024] • 1% Triton
- [1025] • 2.5mM 焦磷酸钠
- [1026] • 1mM  $\beta$ -甘油磷酸盐
- [1027] • 1mM Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub>
- [1028] • 1 $\mu$ g/mL 亮抑酶肽

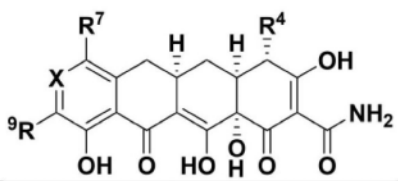
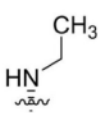

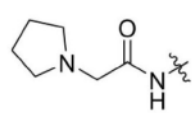
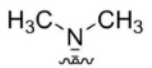


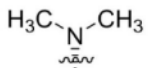

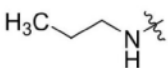
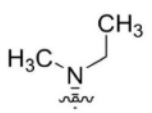

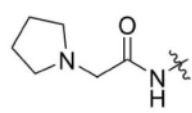
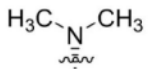

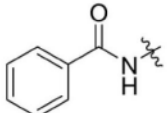
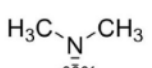

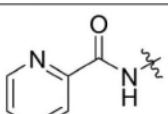
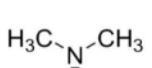

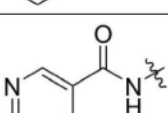
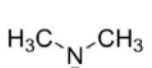

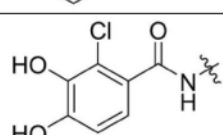
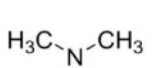

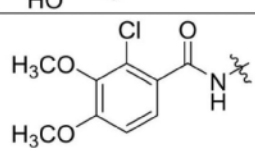
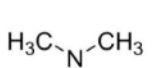

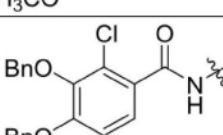
- [1029] • 蛋白酶抑制剂(罗氏公司(Roche), 目录号11873580001)
- [1030] • 蛋白质估算: 考马斯蛋白质测定试剂(赛默飞世尔科技公司(ThermoScientific), 目录号1856209)
- [1031] • 用于电泳的加样缓冲液
- [1032] • 4X Laemmli样品缓冲液(Novex, 目录号NP0007)
- [1033] • 电泳运行缓冲液
- [1034] • NuPAGE MOPS/SDS运行缓冲液(Novex, 目录号NP0001)
- [1035] • 用于蛋白质印迹的清洗缓冲液
- [1036] • Tris缓冲盐水与Tween 20(TBST缓冲液)
- [1037] • 20mM Tris-HCl (pH 7.5)
- [1038] • 150mM NaCl
- [1039] • 0.1% Tween 20
- [1040] • 用于蛋白质印迹的封闭缓冲液
- [1041] • TBST中的5%脱脂无水牛奶
- [1042] • 信号检测试剂盒: Pierce ECL Plus底物(赛默飞世尔科技公司(ThermoScientific), 目录号32132)
- [1043] • 电泳凝胶: NuPAGE 4-12%Bis-Tris凝胶(Novex, 目录号NP0322BOX)
- [1044] 5) 对MV4-11细胞中COX1和COX4蛋白水平的影响
- [1045] 如图1-5中蛋白质印迹中所示, 随着化合物浓度的增加, 所有五种化合物都降低线粒体翻译的COX1蛋白的表达, 而COX4和肌动蛋白水平相对保持不变。
- [1046] 使用化合物3a、替加环素和阿糖胞苷治疗时MV4-11中基因表达变化
- [1047] 将MV411细胞以约 $1 \times 10^5$ /ml铺板到24孔板中, 在RPMI 1640/10%FBS中在37°C/5% CO<sub>2</sub>的条件下过夜生长。使用Qiagen RNeasy试剂盒收获细胞用于RNA制备。一式三份制备样品, 使用约100ng的总输入RNA制备cDNA。qPCR测定使用可商购的引物/探针设计在Applied Biosystems Step One Plus仪器上运行。MV411 MT-COX1 (细胞色素氧化酶亚基1, 在线粒体中表达) 的表达结果示于图9中。MV411 COX-IV (细胞色素氧化酶亚基4, 在细胞核中表达) 的表达结果示于图10中。MV411 PIG3表达 (TP<sub>53</sub>I<sub>3</sub>-p53应答性蛋白, p53激活应答诱导表达, 与氧化应激应答相关的作用) 的结果示于图11中。MV411 BAX表达 (p53激活诱导的促凋亡蛋白表达, 与BCL2形成异二聚体诱导凋亡) 的结果示于图12中。CDKN2A表达 (也称为p14<sup>ARF</sup>或ARF-核基因, 翻译受cMyc调控, 通过结合和隔离Mdm2来稳定/激活p53) 的结果示于图13中。
- [1048] 实例3: 实例化合物的合成
- [1049] 在如下段落中使用了以下缩写。
- [1050] Ac 乙酰基
- [1051] aq 水性
- [1052] 9-BBN 9-硼二环[3.3.1]壬烷
- [1053] BHT 叔丁基羟基甲苯
- [1054] Bn 苄基
- [1055] Boc 叔丁氧基羰基
- [1056] Bu 丁基

- [1057] dba 二亚苄基丙酮
- [1058] DCE 1,2-二氯乙烷
- [1059] DCM二氯甲烷
- [1060] DEM二乙氧基甲烷
- [1061] DIBAL-H氢化二异丁基铝
- [1062] DIEA二异丙基乙胺
- [1063] DMAP 4-(二甲基氨基)吡啶
- [1064] DME二甲氧基乙烷
- [1065] DMF N,N-二甲基甲酰胺
- [1066] DMPU 1,3-二甲基-3,4,5,6-四氢-2(1H)-嘧啶酮
- [1067] DMSO二甲亚砜
- [1068] DPPB 1,4-双(二苯基膦丁烷)
- [1069] ESI ESI电离
- [1070] Et 乙基
- [1071] eq当量
- [1072] h小时
- [1073] HPLC高效液相色谱法
- [1074] i 异
- [1075] IBX 2-碘酰基苯甲酸
- [1076] LDA二异丙基酰胺锂
- [1077] LHMDs双(三甲基甲硅烷基)酰胺锂
- [1078] M-D Michael-Dieckmann环状结构
- [1079] MHz兆赫兹
- [1080] Ms 甲磺酰基
- [1081] MS质谱法
- [1082] MTBE 甲基叔丁基醚
- [1083] m/z 质荷比
- [1084] MW分子量
- [1085] NCS N-氯代琥珀酰亚胺
- [1086] NDMBA 1,3-二甲基巴比妥酸
- [1087] NMO N-甲基吗啉N-氧化物
- [1088] NMR核磁共振波谱法
- [1089] Ph 苯基
- [1090] Pr 丙基
- [1091] s继发性
- [1092] t叔
- [1093] TBAF氟化四丁基铵
- [1094] TEA三乙胺
- [1095] Tf 三氟甲磺酰基

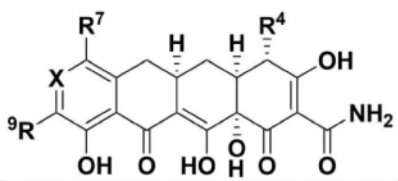
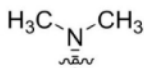

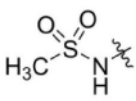
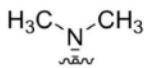

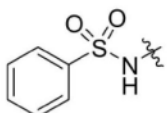
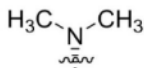

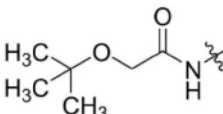
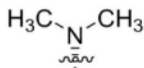

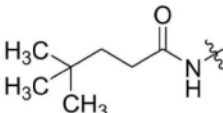
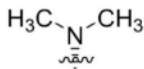

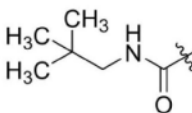
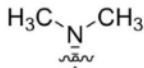

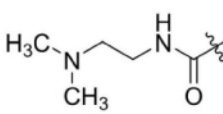
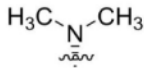

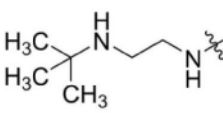
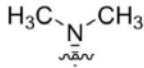

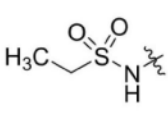
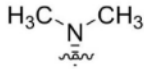

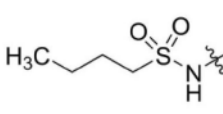
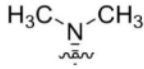

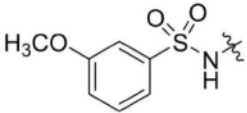
- [1096] TFA三氟乙酸  
 [1097] TFAA三氟乙酸酐  
 [1098] THF四氢呋喃  
 [1099] TLC薄层色谱  
 [1100] TMEDA N,N,N' N' -四甲基乙二胺  
 [1101] TMP 2,2,6,6-四甲基哌啶  
 [1102] STAB三乙酰氧基硼氢化钠  
 [1103] 在本文如“K-数字”(如K1、K2、K43、K44等)指示的化合物根据下表3A和3B中所述的程序制备:  
 [1104] 表3A

[1105]

化合物编号					合成程序 参见脚注 1
	R <sup>4</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>9</sup>	X	
K43				CH	

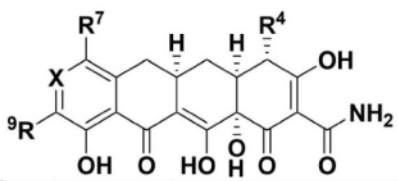
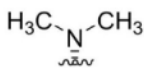

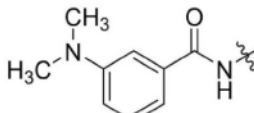
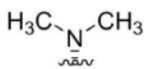

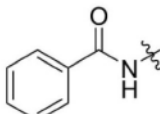
化合物编号					合成程序
	R <sup>4</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>9</sup>	X	
K44				CH	参见脚注 1
K45				N	参见脚注 3
K46				N	参见脚注 3
K47				CH	参见脚注 1
K48				CH	参见脚注 4
K49				CH	参见脚注 4
K50				CH	参见脚注 4
K51				CH	参见脚注 4
K52				CH	参见脚注 4
K53				CH	参见脚注 4

[1106]

化合物编号					合成程序
	R <sup>4</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>9</sup>	X	
K54				CH	参见脚注 4
K55				CH	参见脚注 4
K56				CH	参见脚注 3
K57				CH	参见脚注 3
K58				CH	参见脚注 3
K59				CH	参见脚注 3
K60				CH	参见脚注 3
K61				CH	参见脚注 3
K62				CH	参见脚注 3
K63				CH	参见脚注 3

[1107]



[1108]	化合物编号					合成程序
		R <sup>4</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>9</sup>	X	
	K64				CH	
	K65				CH	参见脚注 3

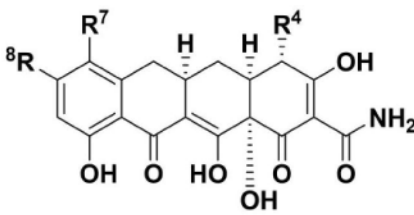


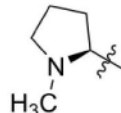
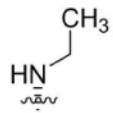

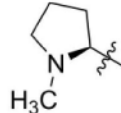
[1109] <sup>1</sup>按照美国专利号9,573,895B2所述程序制成的化合物,将其全部内容通过引用结合在此。

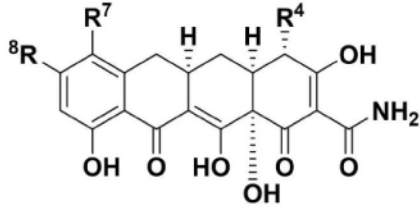
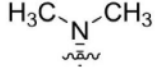

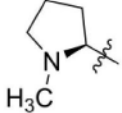


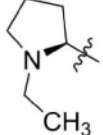
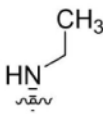

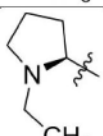
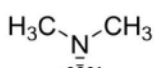


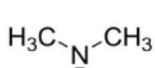


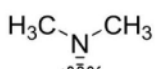


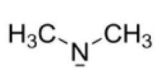

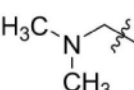
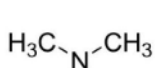

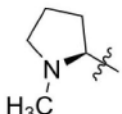
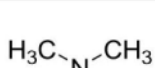

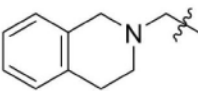
[1110] <sup>2</sup>按照美国专利号9,315,451B2所述程序制成的化合物,将其全部内容通过引用结合在此。

[1111] <sup>3</sup>按照美国专利号9,624,166B2所述程序制成的化合物,将其全部内容通过引用结合在此。

[1112] <sup>4</sup>按照美国专利号8,906,887B2所述程序制成的化合物,将其全部内容通过引用结合在此。

[1113] 表3B

[1114]	化合物编号				合成方法
		R <sup>4</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	
	K1				参见脚注 5
	K2				参见脚注 5

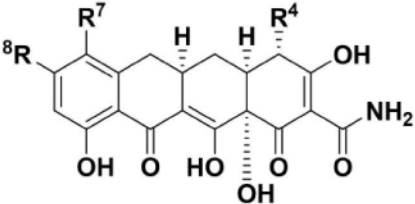
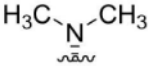

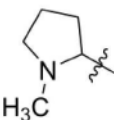
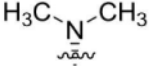
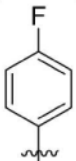
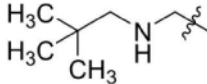
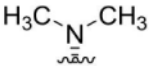
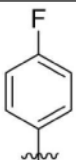
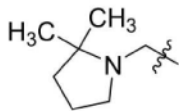
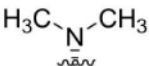
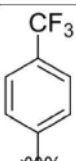
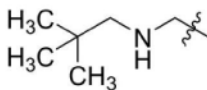
化合物编号				合成方法
	R <sup>4</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	
K3				参见脚注 6
K4				参见脚注 5
K5				参见脚注 5
K6				参见脚注 7
K7				参见脚注 6
K8				参见脚注 7
K9				参见脚注 6
K10				参见脚注 6
K11				参见脚注 6

[1115]







化合物编号				合成方法
	R <sup>4</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	
K39				参见脚注 6
K40				参见脚注 6
K41				参见脚注 6
K42				参见脚注 6

[1120] <sup>5</sup>按照美国专利号9,573,895B2所述程序制成的化合物,将其全部内容通过引用结合在此。

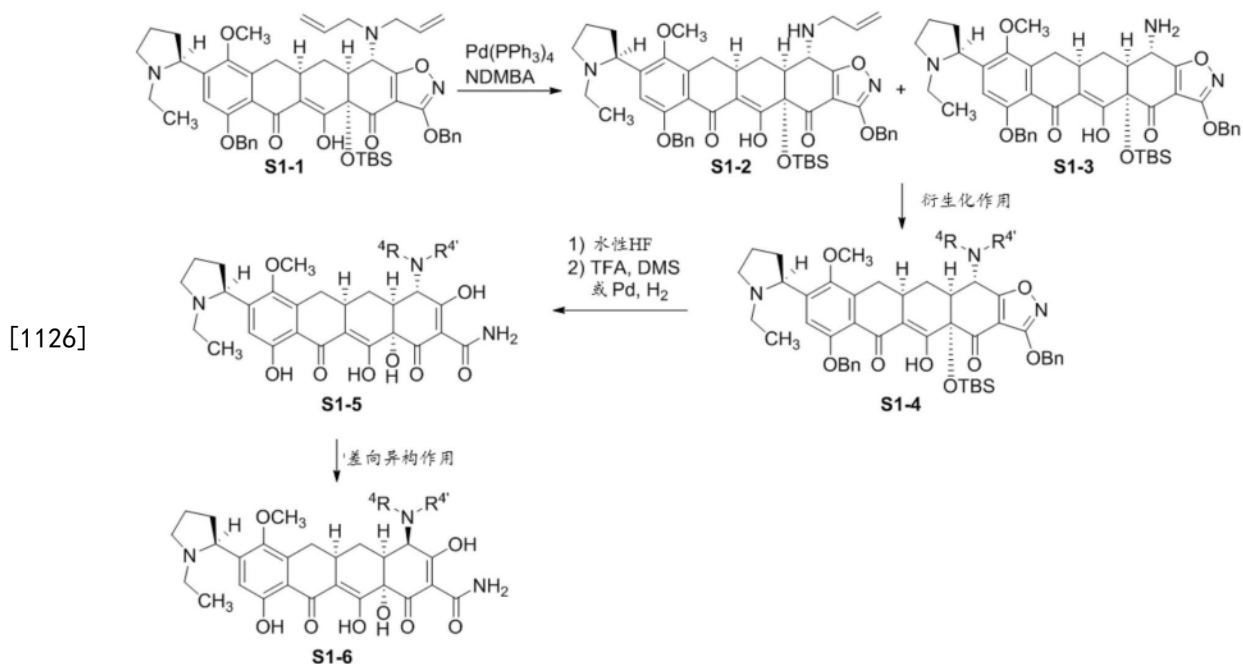
[1121] <sup>6</sup>按照美国专利号9,315,451所述程序制成的化合物,将其全部内容通过引用结合在此。

[1122] <sup>7</sup>按照美国专利号9,624,166所述程序制成的化合物,将其全部内容通过引用结合在此。

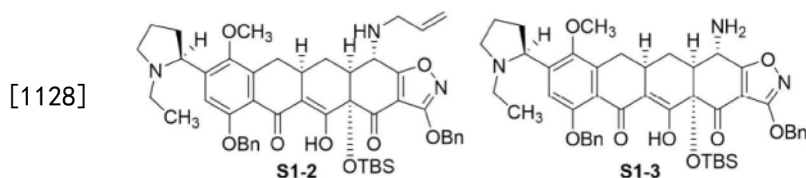
[1123] <sup>8</sup>按照美国专利号8,906,887所述程序制成的化合物,将其全部内容通过引用结合在此。

[1124] 根据下面描述的方案1至21,进一步制备了本文披露的实例化合物。

[1125] 方案1

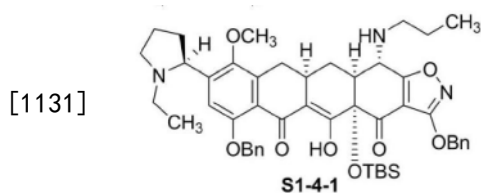


[1127] 遵照方案1制备以下化合物。



[1129] 一般程序A(脱烯丙基化作用):在氮气下,向化合物S1-1(498mg,0.56mmol,1当量,根据包括W0 2014036502的文献程序制备)、1,3-二甲基巴比妥酸(439mg,2.81mmol,5当量)和 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (32mg,0.028mmol,0.05当量)的混合物中添加DCM(5mL)。将得到的反应溶液在室温下搅拌5h。将反应混合物用饱和的碳酸氢钠水溶液淬灭(鼓泡)。将得到的反应混合物在室温下搅拌10min,并用二氯甲烷( $3 \times 10\text{mL}$ )萃取。将合并的有机萃取物经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法使用10%→100%EtOAc/己烷进行纯化以产生所希望的产物S1-2(82mg,17%,MS(ESI) $m/z$  846.47(M+H))和S1-3(307mg,68%)。

[1130] S1-3:  $^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 16.54(s,1H),7.42-7.41(m,2H),7.37-7.34(m,2H),7.27-7.15(m,7H),5.29,5.25(ABq, $J=12.2\text{Hz}$ ,2H),5.16,5.07(ABq, $J=12.2\text{Hz}$ ,2H),3.82(br s,1H),3.61(t, $J=8.5\text{Hz}$ ,1H),3.48(s,3H),3.32-3.28(m,1H),2.95(dd, $J=4.3,15.3\text{Hz}$ ,1H),2.69-2.59(m,1H),2.52-2.43(m,2H),2.18-1.98(m,5H),1.88-1.73(m,2H),1.56-1.38(m,2H),0.90(t, $J=7.3\text{Hz}$ ,3H),0.63(s,9H),0.11(s,3H),0.00(s,3H);MS(ESI) $m/z$  806.51(M+H)。



[1132] 一般程序B-1(还原烷基化):在0℃,向胺S1-3(40mg,0.05mmol,1.0当量)于DCM

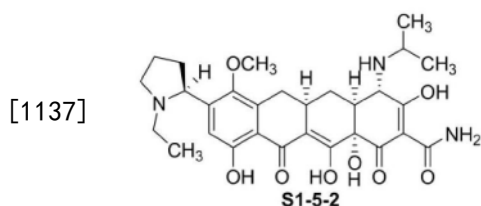
(1mL)中的溶液中添加HOAc (5.7μL, 0.1mmol, 2当量) 和STAB (16mg, 0.08mmol, 1.5当量)。然后添加丙醛 (3.6μL, 0.05mmol, 1.0当量)。将得到的反应混合物在0℃搅拌2h。添加饱和的NaHCO<sub>3</sub>。将得到的混合物用DCM (10mL) 萃取。将有机相经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并在减压下浓缩。将得到的粗产物S1-4-1直接用于下一反应: MS (ESI) m/z 848.48 (M+H)。



[1134] 一般程序C (HF脱甲硅基): 在室温下, 将水性HF (48% - 50%, 0.1mL) 添加至在聚丙烯反应器中的化合物S1-4-1 (0.05mmol, 1当量) 于CH<sub>3</sub>CN (1mL) 中的溶液中。将混合物在室温下剧烈搅拌过夜并缓慢倒入饱和的NaHCO<sub>3</sub>水溶液 (3mL) (剧烈鼓泡)。将得到的混合物用EtOAc (10mL) 萃取。将有机相用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩。将残余物不经进一步纯化即用于下一步骤 (MS (ESI) m/z 734.40 (M+H))。

[1135] 一般程序D-1 (整体脱保护): 向上述中间体在TFA (1mL) 中的溶液中添加二甲基硫 (0.1mL)。将得到的反应溶液在室温下搅拌过夜。将反应物蒸发并将残余物溶解于0.05N HCl于水中的溶液中。将得到的溶液通过制备型反相HPLC在沃特世自动纯化系统使用Phenomenex Polymerx10μRP-γ 100A柱 [10μm, 150×21.20mm; 流速, 20mL/min; 溶剂A: 0.05N HCl/水; 溶剂B: CH<sub>3</sub>CN; 注射体积: 2.0mL (0.05N HCl/水); 梯度: 10% → 25% B于A中经20min; 质量定向级分收集] 进行纯化。收集含有所希望的产物的级分并冷冻干燥以产生化合物S1-5-1 (14.3mg, 46% 经3步): <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD, 二盐酸盐) δ 7.14 (s, 1H), 4.87-4.84 (m, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.87-3.81 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.37-3.29 (m, 2H), 3.28-3.07 (m, 4H), 3.01-2.88 (m, 2H), 2.62-2.55 (m, 1H), 2.43-2.24 (m, 5H), 1.83-1.73 (m, 2H), 1.64-1.54 (m, 1H), 1.26 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.03 (t, J=7.3Hz, 3H); MS (ESI) m/z 556.30 (M+H)。

[1136] 通过使用一般程序B-1、C、和D-1制备如下化合物。



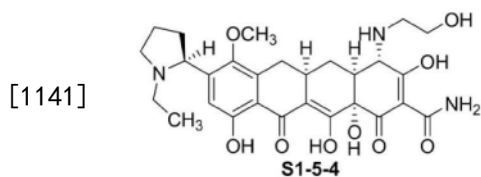
[1138] 由化合物S1-3和丙酮制备化合物S1-5-2: <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD, 二盐酸盐) δ 7.15 (s, 1H), 4.90-4.85 (m, 1H), 3.99 (s, 1H), 3.88-3.82 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.38-3.33 (m, 1H), 3.25 (dd, J=16.0, 4.6Hz, 1H), 3.20-3.08 (m, 2H), 3.02-2.94 (m, 1H), 2.87 (d, J=12.4Hz, 1H), 2.62-2.55 (m, 1H), 2.42-2.37 (m, 5H), 1.65-1.56 (m, 1H), 1.44 (d, J=6.4Hz, 3H), 1.40 (d, J=6.4Hz, 3H), 1.26 (t, J=7.3Hz, 3H); MS (ESI) m/z 556.31 (M+H)。



[1140] 由化合物S1-3和BocNHCH<sub>2</sub>CHO制备化合物S1-5-3: <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD, 三盐酸



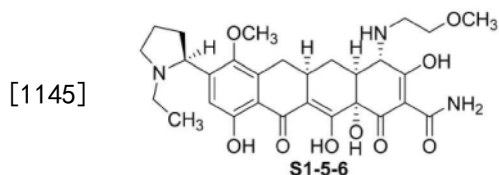
盐)  $\delta$  7.11 (s, 1H), 4.09 (s, 1H), 3.78-3.87 (m, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.60-3.65 (m, 1H), 3.39-3.43 (m, 2H), 2.93-3.24 (m, 5H), 2.55-2.62 (m, 1H), 2.23-2.40 (m, 6H), 1.52-1.62 (m, 1H), 1.25 (t, J=7.2Hz, 3H); MS (ESI) m/z 557.3 (M+H)。



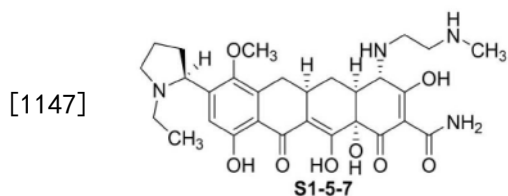
[1142] 由化合物S1-3和TBSOCH<sub>2</sub>CHO制备化合物S1-5-4: <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD, 二盐酸盐)  $\delta$  7.12 (s, 1H), 4.01 (s, 1H), 3.80-3.91 (m, 4H), 3.67 (s, 3H), 3.39-3.50 (m, 2H), 3.05-3.24 (m, 4H), 2.88-3.00 (m, 2H), 2.55-2.61 (m, 1H), 2.20-2.40 (m, 5H), 1.55-1.62 (m, 1H), 1.25 (t, J=8.0Hz, 3H); MS (ESI) m/z 558.3 (M+H)。



[1144] 由化合物S1-3和FCH<sub>2</sub>CHO (根据WO 2011146089 A1中的文献程序由相应的醇制备) 制备化合物S1-5-5: <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD, 二盐酸盐)  $\delta$  7.13 (s, 1H), 4.03 (s, 1H), 3.69-3.88 (m, 4H), 3.66 (s, 3H), 3.25-3.38 (m, 3H), 3.05-3.23 (m, 2H), 2.89-3.00 (m, 2H), 2.55-2.61 (m, 1H), 2.21-2.42 (m, 6H), 1.56-1.66 (m, 1H), 1.23 (t, J=7.2Hz, 3H); MS (ESI) m/z 560.3 (M+H)。

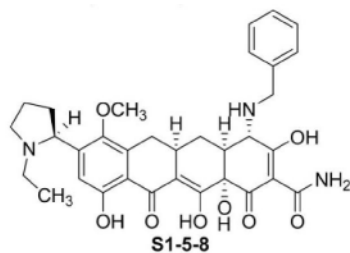


[1146] 由化合物S1-3和CH<sub>3</sub>OCH<sub>2</sub>CHO (根据WO 2011146089 A1中的文献程序由相应的醇制备) 制备化合物S1-5-6: <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD, 二盐酸盐)  $\delta$  7.03 (s, 1H), 3.88 (s, 1H), 3.69-3.75 (m, 1H), 3.61-3.64 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.38-3.42 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.18-3.25 (m, 3H), 2.95-3.15 (m, 2H), 2.75-2.90 (m, 2H), 2.45-2.51 (m, 1H), 2.09-2.31 (m, 5H), 1.44-1.54 (m, 1H), 1.12 (t, J=7.2Hz, 3H); MS (ESI) m/z 572.3 (M+H)。



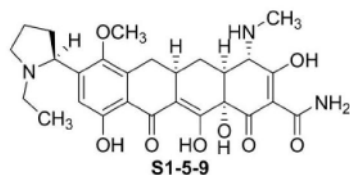
[1148] 由化合物S1-3和BocN(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CHO制备化合物S1-5-7: <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD, 三盐酸盐)  $\delta$  7.11 (s, 1H), 4.09 (s, 1H), 3.79-3.89 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.55-3.60 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.95-3.18 (m, 4H), 2.79 (s, 3H), 2.55-2.61 (m, 1H), 2.21-2.31 (m, 6H), 1.56-1.63 (m, 1H), 1.25 (t, J=7.2Hz, 3H); MS (ESI) m/z 571.3 (M+H)。

[1149]



[1150] 由化合物S1-3和PhCHO制备化合物S1-5-8:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 二盐酸盐)  $\delta$  7.55-7.62 (m, 2H), 7.45-7.51 (m, 3H), 7.09 (s, 1H), 4.47-4.52 (m, 2H), 3.80-3.75 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.09-3.23 (m, 4H), 2.83-2.93 (m, 2H), 2.55-2.61 (m, 1H), 2.21-2.40 (m, 5H), 2.00-2.08 (m, 1H), 1.51-1.63 (m, 1H), 1.25 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H); MS (ESI)  $m/z$  604.3 (M+H)。

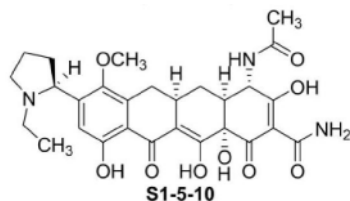
[1151]



[1152] 通过使用一般程序B-1和C,随后使用如下一般程序D-2,由化合物S1-2 (44mg, 0.052mmol, 1当量) 和HCHO制备化合物S1-5-9。

[1153] 一般程序D-2: 在室温下,一次性添加Pd-C (10wt%, 5mg) 至上述粗产物于 $\text{CH}_3\text{OH}$  (1mL) 和HCl/水 (1N, 130 $\mu\text{L}$ , 0.13mmol, 2.5当量) 的混合物中的溶液中。密封反应容器并通过将烧瓶短暂地抽真空用氢气吹扫随后用氢气冲洗 (1atm)。将反应混合物在氢气气氛下 (1atm) 在室温下搅拌1h 30min。添加更多的Pd-C (10wt%, 5mg) 并将得到的反应混合物在氢气气氛下 (1atm) 在室温下搅拌1h。将反应物通过小硅藻土垫过滤。将滤饼用 $\text{CH}_3\text{OH}$ 洗涤。将滤液浓缩。将残余物通过制备型反相HPLC在沃特世自动纯化系统使用Phenomenex Polymerx 10 $\mu\text{RP}-\gamma$  100A柱 [10 $\mu\text{m}$ , 150 $\times$ 21.20mm; 流速, 20mL/min; 溶剂A: 0.05N HCl/水; 溶剂B:  $\text{CH}_3\text{CN}$ ; 注射体积: 3.0mL (0.05N HCl/水); 梯度: 5% $\rightarrow$ 25%B于A中经15min; 质量定向级分收集] 进行纯化。收集含有所希望的产物的级分并冷冻干燥以产生化合物S1-5-9 (12.3mg):  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 二盐酸盐)  $\delta$  7.15 (s, 1H), 4.96-4.89 (m, 1H), 3.84-3.81 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.36-3.33 (m, 1H), 3.27-2.99 (m, 5H), 2.93 (s, 3H), 2.88-2.83 (m, 1H), 2.62-2.55 (m, 1H), 2.42-2.24 (m, 4H), 1.63-1.54 (m, 1H), 1.26 (t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 3H); MS (ESI)  $m/z$  528.23 (M+H)。

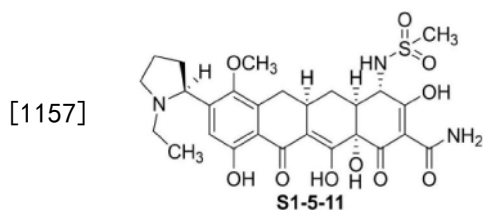
[1154]



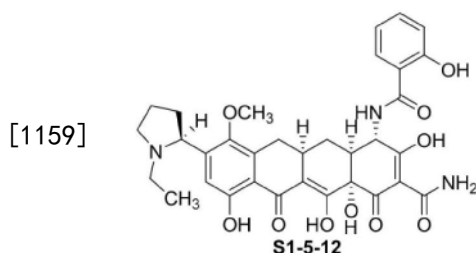
[1155] 一般程序B-2 (酰化/磺酰化) 在0 $^\circ\text{C}$ , 向化合物S1-3 (43mg, 0.053mmol, 1当量) 和TEA (30 $\mu\text{L}$ , 0.21mmol, 4当量) 于DCM (3mL) 中的溶液中添加乙酸酐 (16 $\mu\text{L}$ , 0.16mmol, 3当量)。将得到的反应混合物在0 $^\circ\text{C}$ 搅拌并允许升温至室温过夜。将反应物用DCM稀释, 用饱和的碳酸氢钠和盐水洗涤。将得到的有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 并浓缩。将粗产物进行一般程序C (在50 $^\circ\text{C}$ ) 用于HF脱甲硅基和一般程序D-1以给出S1-5-10 (11.2mg, 36%经3步):

[1156]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 盐酸盐)  $\delta$  7.04 (s, 1H), 3.79-3.85 (m, 2H), 3.69 (s, 3H),

3.05-3.21 (m, 4H) , 2.90-3.00 (m, 1H) , 2.53-2.70 (m, 2H) , 2.21-2.45 (m, 6H) , 2.05 (s, 3H) , 1.51-1.60 (m, 1H) , 1.25 (t, J=7.2Hz, 3H) ;MS (ESI)m/z 556.3 (M+H) 。



[1158] 按照如化合物S1-5-10的相同程序,由化合物S1-3和 $\text{Ms}_2\text{O}$ 制备化合物S1-5-11: $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 盐酸盐)  $\delta$  7.01 (s, 1H) , 4.15 (m, 1H) , 3.75-3.83 (m, 2H) , 3.69 (s, 3H) , 3.16-3.40 (m, 4H) , 2.92-3.11 (m, 3H) , 2.41-2.61 (m, 3H) , 2.22-2.38 (m, 5H) , 1.75-1.83 (m, 1H) , 1.25 (t, J=7.2Hz, 3H) ;MS (ESI)m/z 592.3 (M+H) 。



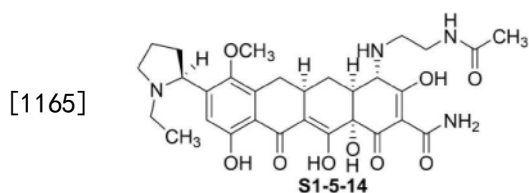
[1160] 在氮气下向胺S1-3 (48mg, 0.06mmol, 1.0当量)、HOBt (12mg, 0.09mmol, 1.5当量) 和 EDC (17mg, 0.09mmol, 1.5当量) 在10mL RBF中的混合物中添加DCM (1mL)。随后添加 $\text{EtN}^i\text{Pr}_2$  (21 $\mu\text{L}$ , 0.12mmol, 2当量) 和水杨酸 (9mg, 0.07mmol, 1.1当量)。将得到的反应混合物在室温下搅拌5天。将得到的深色反应混合物用DCM (10mL) 萃取。将有机相用盐水洗涤, 经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 过滤并在减压下浓缩。将残余物通过快速柱色谱法 (10g硅胶柱, 10%-80% EtOAc/己烷) 进行纯化以给出所希望的产物 (13mg, 23%) :MS (ESI)m/z 926.53 (M+H) 。

[1161] 将上述产物进行一般程序C和D-1以给出化合物S1-5-12: $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 盐酸盐)  $\delta$  7.83 (d, J=7.3Hz, 1H) , 7.40 (t, J=7.3Hz, 1H) , 7.03 (s, 1H) , 6.94-6.90 (m, 2H) , 5.07-5.06 (m, 1H) , 3.81-3.76 (m, 2H) , 3.65 (s, 3H) , 3.21-3.06 (m, 4H) , 2.98-2.94 (m, 1H) , 2.62-2.58 (m, 2H) , 2.45-2.22 (m, 5H) , 1.74-1.67 (m, 1H) , 1.23 (t, J=7.3Hz, 3H) ;MS (ESI)m/z 634.39 (M+H) 。

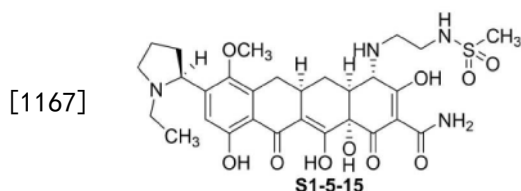


[1163] 在0℃, 将胺S1-3 (82mg, 0.10mmol, 1.0当量) 的溶液进行一般程序C以给出脱甲基产物74mg。向该中间体 (42mg, 0.06mmol, 1.0当量) 于DCM (1mL) 中的溶液中添加 $\text{HgCl}_2$  (33mg, 0.12mmol, 2.2当量) 和TEA (30 $\mu\text{L}$ , 0.21mmol, 3.5当量)。然后添加1,3-双(叔丁氧羰基)-2-甲基异硫脲 (39mg, 0.12mmol, 2.2当量)。将得到的反应混合物允许升温至室温并搅拌过夜。将得到的反应混合物过滤, 用DCM (10mL) 洗涤。将滤液在减压下浓缩。将残余物通过快速柱色谱法 (10g硅胶柱, 10%  $\text{CH}_3\text{OH}$ /DCM) 进行纯化以给出所希望的产物 (20mg, 35%) :MS (ESI)m/z 934.57 (M+H) 。

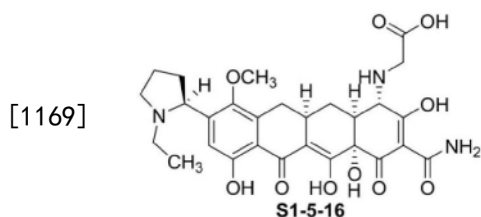
[1164] 将上述产物进行一般程序D-1以给出化合物S1-5-13:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 二盐酸盐)  $\delta$  7.06 (s, 1H), 4.30 (s, 1H), 3.78-3.84 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.32-3.40 (m, 2H), 3.08-3.17 (m, 3H), 2.90-3.00 (m, 1H), 2.53-2.60 (m, 3H), 2.21-2.39 (m, 5H), 1.58-1.64 (m, 1H), 1.22 (t,  $J=6.8\text{Hz}$ , 3H); MS (ESI)  $m/z$  556.3 (M+H)。



[1166] 通过使用一般程序B-1,由化合物S1-3和 $\text{BocNHCH}_2\text{CHO}$ 制备化合物S1-5-14。然后将得到的产物用4N HCl于二噁烷(1mL)中的溶液处理30min并浓缩。将残余物进行一般程序B-2、C和D-1以给出所希望的产物S1-5-14:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 二盐酸盐)  $\delta$  7.10 (s, 1H), 3.99 (s, 1H), 3.79-3.83 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.55-3.60 (m, 1H), 3.45-3.51 (m, 3H), 3.31-3.35 (m, 1H), 3.05-3.27 (m, 4H), 2.92-3.00 (m, 1H), 2.79-2.83 (m, 1H), 2.55-2.60 (m, 1H), 2.20-2.40 (m, 5H), 1.98 (s, 3H), 1.52-1.62 (m, 1H), 1.22 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H); MS (ESI)  $m/z$  599.3 (M+H)。



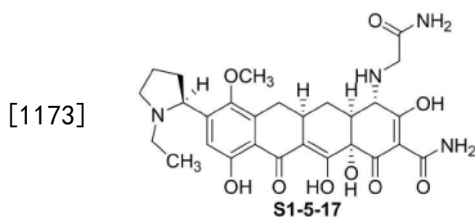
[1168] 类似于化合物S1-5-14制备化合物S1-5-15:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 二盐酸盐)  $\delta$  7.08 (s, 1H), 4.05 (s, 1H), 3.78-3.85 (m, 2H), 3.68 (m, 5H), 3.45-3.52 (m, 6H), 3.09-3.20 (m, 2H), 2.89-3.00 (m, 2H), 2.55-2.62 (m, 1H), 2.21-2.51 (m, 6H), 1.53-1.63 (m, 1H), 1.23 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H); MS (ESI)  $m/z$  635.3 (M+H)。



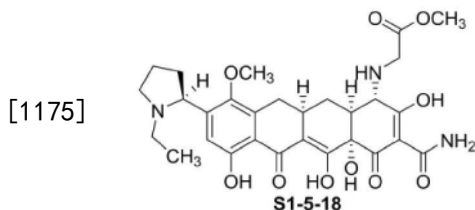
[1170] 一般程序B-3(取代):向胺S1-3(42mg, 0.05mmol, 1.0当量)于DMF(0.7mL)中的溶液中添加 $\text{BrCH}_2\text{CO}_2^t\text{Bu}$ (8 $\mu\text{L}$ , 0.05mmol, 1当量)和 $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (45 $\mu\text{L}$ , 0.25mmol, 5当量)。将得到的反应混合物在室温下搅拌过夜并加热至 $50^\circ\text{C}$  6h。将得到的反应混合物用EtOAc稀释,用盐水洗涤,经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物直接用于下一反应。

[1171] 然后将粗产物进行一般程序C和D-1以给出所希望的产物S1-5-16:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 二盐酸盐)  $\delta$  7.08 (s, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.99 (s, 1H), 3.78-3.83 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.05-3.22 (m, 3H), 2.83-3.00 (m, 2H), 2.52-2.61 (m, 1H), 2.19-2.40 (m, 5H), 1.56-1.67 (m, 1H), 1.22 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H); MS (ESI)  $m/z$  572.2 (M+H)。

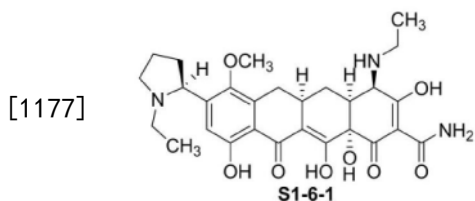
[1172] 通过使用一般程序B-3、C、和D-1制备如下化合物。



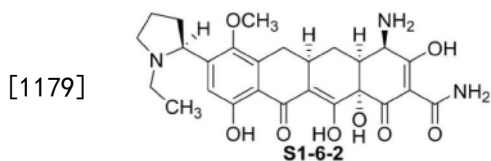
[1174] 由化合物S1-3和 $\text{BrCH}_2\text{CONH}_2$ 制备化合物S1-5-17:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 二盐酸盐)  $\delta$  7.11 (s, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.98 (s, 1H), 3.79-3.84 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.09-3.24 (m, 3H), 2.83-3.00 (m, 2H), 2.55-2.63 (m, 1H), 2.20-2.40 (m, 5H), 1.55-1.65 (m, 1H), 1.22 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H); MS (ESI)  $m/z$  571.3 (M+H)。



[1176] 由化合物S1-3和 $\text{BrCH}_2\text{CO}_2\text{Me}$ 制备化合物S1-5-18:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 二盐酸盐)  $\delta$  7.11 (s, 1H), 4.26 (s, 2H), 4.03 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.79-3.82 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.09-3.24 (m, 3H), 2.87-3.00 (m, 2H), 2.55-2.62 (m, 1H), 2.20-2.50 (m, 5H), 1.55-1.63 (m, 1H), 1.21 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H); MS (ESI)  $m/z$  586.3 (M+H)。



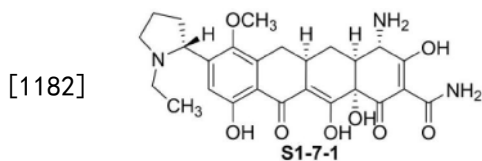
[1178] 在室温下,向相应的C-4差向异构体(71mg, 0.12mmol, 1当量,根据包括W0 2014036502的文献程序制备)于 $\text{CH}_3\text{OH}$ (1mL)中的溶液中添加吡啶(38 $\mu\text{L}$ , 0.47mmol, 4当量)。将得到的反应溶液在室温下搅拌3天。将反应物浓缩以给出黄色固体,其溶解于0.05N HCl于水中的溶液。将得到的反应溶液通过制备型反相HPLC在沃特世自动纯化系统使用Phenomenex Polymerx 10 $\mu\text{RP}$ - $\gamma$ 100A column[10 $\mu\text{m}$ , 150 $\times$ 21.20mm;流速,20mL/min;溶剂A:0.05N HCl/水;溶剂B: $\text{CH}_3\text{CN}$ ;注射体积:2.0mL(0.05N HCl/水);梯度:10% $\rightarrow$ 25%B于A中经20min;质量定向级分收集]进行纯化。收集含有所希望的产物的级分并冷冻干燥以产生化合物S1-6-1(27.2mg, 38%):  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 二盐酸盐)  $\delta$  7.18 (s, 1H), 4.88-4.84 (m, 1H), 4.72 (d,  $J=4.0\text{Hz}$ , 1H), 3.88-3.82 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.41-3.30 (m, 3H), 3.27-3.22 (m, 1H), 3.20-3.06 (m, 2H), 3.03-2.98 (m, 1H), 2.96-2.88 (m, 2H), 2.61-2.54 (m, 1H), 2.41 (t,  $J=14.8\text{Hz}$ , 1H), 2.36-2.23 (m, 3H), 2.18-2.14 (m, 1H), 1.56-1.46 (m, 1H), 1.44 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.26 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 3H); MS (ESI)  $m/z$  541.4 (M+H)。



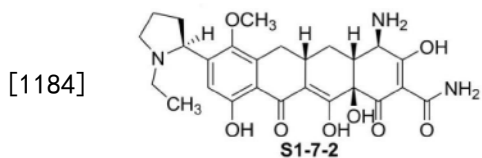
[1180] 在室温下,向7-甲氧基-8-[(2S)-1-乙基-2-吡咯烷基]-6-脱甲基-6-脱氧四环素

(550mg, 0.89mmol, 1当量, 根据包括Org.Process Res.Dev. [有机加工研究与开发], 2016, 20 (2), 284-296. 的文献程序制备) 于DMF (4.4mL) 中的悬浮液中添加NH<sub>2</sub>OH (109μL, 1.78mmol, 2当量) 于水 (109μL) 中的溶液。将得到的反应混合物在80℃用隔膜针搅拌过夜并向空气开放。将得到的深棕色反应溶液冷却至室温, 并滴加至搅拌的MTBE (220mL) 中以给出悬浮液。

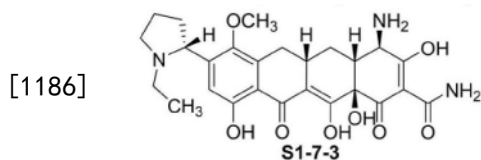
[1181] 通过过滤收集固体并用MTBE洗涤。然后将固体在真空下干燥。然后将固体溶解于TFA (4mL)。添加Pd/C (10wt%, 80mg)。密封反应容器并通过将烧瓶短暂地抽真空用氢气吹扫随后用氢气冲洗 (1atm)。将反应混合物在氢气气氛下 (1atm) 在室温下搅拌过夜。添加更多的Pd-C (10wt%, 80mg) 并将得到的反应混合物在氢气气氛下 (1atm) 在室温下搅拌过夜。将反应物浓缩并用CH<sub>3</sub>OH稀释。将混合物通过小硅藻土垫过滤。将滤饼用CH<sub>3</sub>OH洗涤。将滤液浓缩。将残余物通过制备型反相HPLCCH<sub>3</sub>OH在沃特世自动纯化系统使用Phenomenex Polymerx 10μRP-γ 100Acolumn [10μm, 150×21.20mm; 流速, 20mL/min; 溶剂A: 0.05N HCl/水; 溶剂B: CH<sub>3</sub>CN; 注射体积: 3.0mL (0.05N HCl/水); 梯度: 10%→20%B于A中经15min; 质量定向级分收集进行纯化。收集含有所希望的产物的级分并冷冻干燥以产生化合物S1-6-2 (91mg): <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD, 二盐酸盐) δ7.12 (s, 1H), 4.93-4.85 (m, 1H), 4.76 (d, J=4.8Hz, 1H), 3.86-3.81 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.37-3.31 (m, 1H), 3.25 (dd, J=15.2, 4.0Hz, 1H), 3.20-3.07 (m, 2H), 2.90-2.82 (m, 2H), 2.62-2.56 (m, 1H), 2.43 (t, J=14.8Hz, 1H), 2.36-2.23 (m, 3H), 2.16-2.12 (m, 1H), 1.53-1.43 (m, 1H), 1.25 (t, J=7.2Hz, 3H); MS (ESI) m/z 514.36 (M+H)。



[1183] 根据包括W0 2014036502的文献程序由左手 (LHS) 的对映异构体和二烯丙基烯酮 S2-3制备化合物S1-7-1: <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD, 二盐酸盐) δ7.11 (s, 1H), 4.77 (dd, J=10.8, 8.0Hz, 1H), 3.92-3.86 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.37-3.29 (m, 1H), 3.25-3.10 (m, 3H), 3.01-2.93 (m, 1H), 2.68 (dt, J=12.4, 1.2Hz, 1H), 2.63-2.54 (m, 1H), 2.38 (t, J=14.8Hz, 1H), 2.32-2.24 (m, 3H), 2.17-2.07 (m, 1H), 1.64-1.55 (m, 1H), 1.28 (t, J=7.6Hz, 3H); MS (ESI) m/z 514.36 (M+H)。

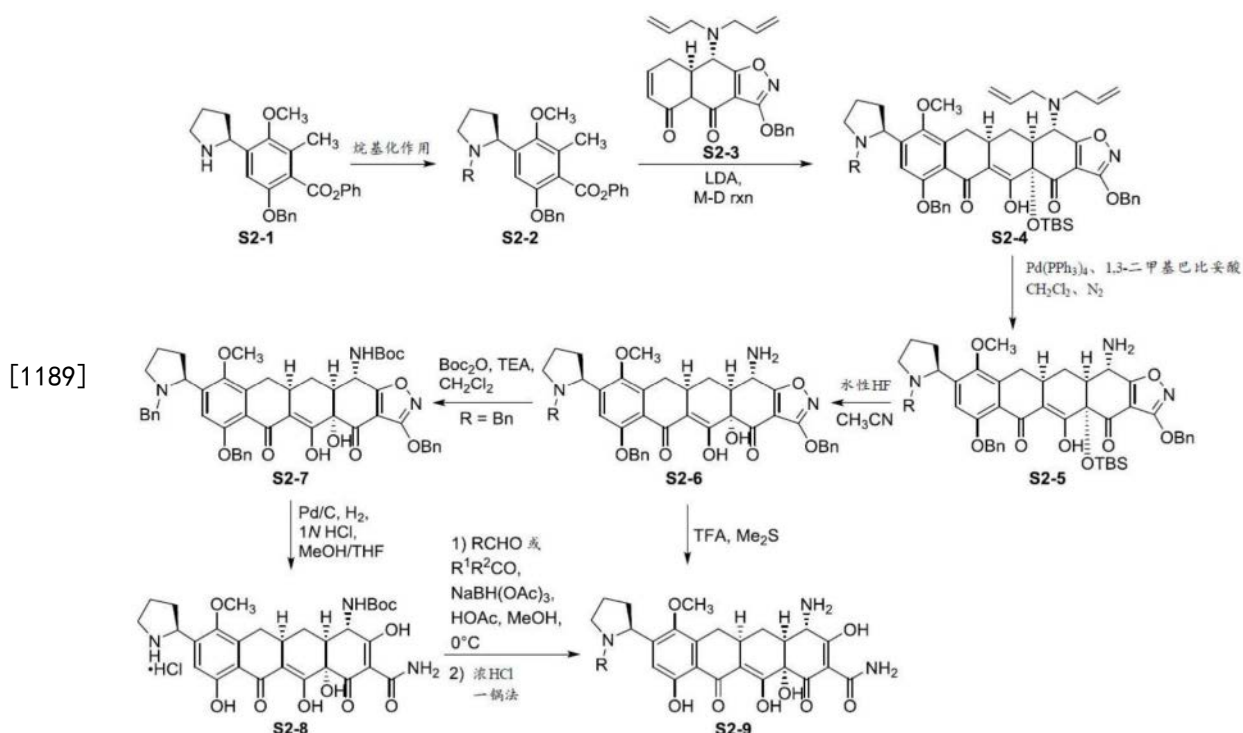


[1185] 根据包括W0 2014036502的文献程序由正常LHS和二烯丙基烯酮的对映异构体制备化合物S1-7-2: <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD, 二盐酸盐) δ7.06 (s, 1H), 4.76 (dd, J=10.4, 7.6Hz, 1H), 3.91-3.85 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.37-3.30 (m, 1H), 3.25-3.09 (m, 3H), 3.00-2.92 (m, 1H), 2.67-2.57 (m, 2H), 2.39 (t, J=14.8Hz, 1H), 2.34-2.24 (m, 3H), 2.17-2.09 (m, 1H), 1.65-1.56 (m, 1H), 1.27 (t, J=7.2Hz, 3H); MS (ESI) m/z 514.36 (M+H)。

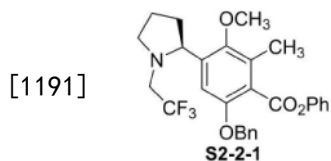


[1187] 根据包括W0 2014036502的文献程序由LHS的对映异构体和二烯丙基烯酮的对映异构体制备化合物S1-7-3:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 二盐酸盐)  $\delta$  7.15 (s, 1H), 4.94-4.85 (m, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.80-3.72 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.37-3.07 (m, 4H), 3.00-2.91 (m, 1H), 2.70-2.67 (m, 1H), 2.62-2.56 (m, 1H), 2.45-2.23 (m, 5H), 1.65-1.56 (m, 1H), 1.26 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H); MS (ESI)  $m/z$  514.36 (M+H)。

[1188] 方案2

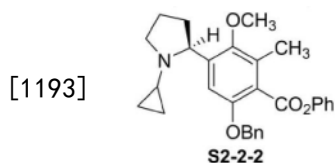


[1190] 遵照方案2制备以下化合物。



[1192] 将化合物S2-1 (125mg, 0.299mmol, 1当量, 根据文献程序: org. Process Res. Dev. [有机加工研究与开发], 2016, 20(2), 284-296制备) 和  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (76mg, 1.209mmol, 4当量) 添加至  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  和  $\text{CH}_3\text{CN}$  (0.8+0.8mL) 的混合物中。将烧瓶冷却至  $0^\circ\text{C}$ , 随后添加三氟乙酸 (0.092mL, 1.202mmol, 4当量) 和三氟乙醛一水合物 (75% 于  $\text{H}_2\text{O}$  中, 0.240mL, 1.50mmol, 5当量)。移除冷却浴并将得到的混合物在室温下搅拌2h。添加  $\text{EtOAc}$  并将混合物用饱和的  $\text{NaHCO}_3$  溶液洗涤。将有机相通过旋转蒸发浓缩。将残余物通过快速柱色谱法进行纯化以提供呈无色油状物的所希望的产物S2-2-1 (59mg, 40%, 也可以回收未反应的SM):  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.08-7.50 (m, 11H), 5.09-5.17 (m, 2H), 3.92-4.00 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.51-3.60 (m, 1H), 3.08-3.20 (m, 1H), 2.75-2.83 (m, 1H), 2.49-2.57 (m, 1H), 2.40 (s, 3H),

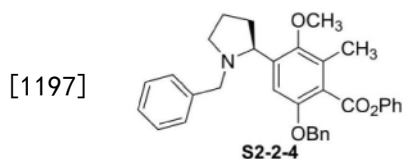
2.20-2.28 (m, 1H), 1.88-2.00 (m, 1H), 1.55-1.65 (m, 1H), 1.21-1.30 (m, 1H); MS (ESI) m/z 500.3 (M+H)。



[1194] 向火焰烘干圆底烧瓶中添加化合物S2-1 (125mg, 0.299mmol, 1当量)、NaBH<sub>3</sub>CN (57mg, 0.907mmol, 3当量) 和4Å分子筛(100mg), 烧瓶是抽真空的并用N<sub>2</sub>再填充。然后添加无水CH<sub>3</sub>OH (2mL)、(1-乙氧基环丙基)三甲基硅烷 (0.240mL, 1.193mmol, 4当量) 和HOAc (0.086mL, 1.500mmol, 5当量) 并将得到的混合物在55℃搅拌16h。添加EtOAc并将混合物通过硅藻土过滤。将滤液用饱和的NaHCO<sub>3</sub>溶液洗涤。将有机相通过旋转蒸发浓缩。将残余物通过快速柱色谱法进行纯化以提供呈无色油状物的所希望的产物S2-2-2 (89mg, 65%) : <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.10-7.58 (m, 10H), 7.02 (s, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.95-4.01 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.21-3.30 (m, 1H), 2.55-2.63 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.20-2.30 (m, 1H), 1.78-1.90 (m, 2H), 1.55-1.70 (m, 2H), 0.27-0.35 (m, 2H), 0.00-0.16 (m, 2H); MS (ESI) m/z 458.3 (M+H)。

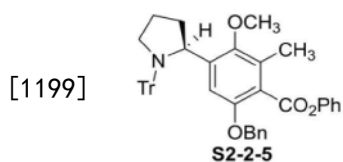


[1196] 将化合物S2-1 (125mg, 0.299mmol, 1当量)、N,N-二异丙基乙基胺 (DIPEA, 0.105mL, 0.602mmol, 2当量) 和NaI (5mg, 0.033mmol, 0.1当量) 添加至DMF (1mL)、然后添加2-氟乙基溴化物 (0.045mL, 0.604mmol, 2当量) 并将得到的混合物在室温下搅拌21h。添加EtOAc并用盐水溶液洗涤。将有机相通过旋转蒸发浓缩。将残余物通过快速柱色谱法进行纯化以提供呈无色油状物的所希望的产物S2-2-3 (79mg, 57%) : <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.09-7.50 (m, 11H), 5.10-5.15 (m, 2H), 4.30-4.51 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.40-3.50 (m, 1H), 2.79-2.90 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.30-2.35 (m, 1H), 2.18-2.26 (m, 1H), 1.82-2.00 (m, 2H), 1.53-1.61 (m, 1H), 1.21-1.30 (m, 1H), 0.82-0.91 (m, 1H); MS (ESI) m/z 464.3 (M+H)。

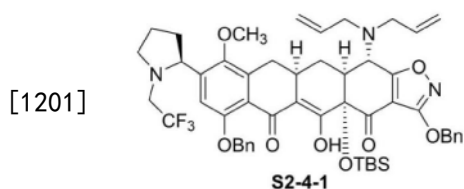


[1198] 向吡咯烷S2-1 (8.74mmol, 1当量, 粗材料) 中添加NaI (10mg)、二甲基甲酰胺 (DMF, 10mL) 和三乙胺 (TEA, 2.82mL, 20.231mmol) 并冷却至0℃。添加苄基溴 (1.650mL, 13.867mmol) 于DMF (5mL) 中的溶液。将反应混合物在室温下搅拌3h。添加CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100mL) 并将得到的混合物用盐水溶液洗涤。将有机相在减压下浓缩。将残余物通过快速柱色谱法进行纯化以提供呈白色固体的所希望的产物S2-2-4 (3.83g, 86%经3步) : <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.09-7.59 (m, 16H), 5.12-5.20 (m, 2H), 3.80-3.90 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.03-3.12 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.20-2.30 (m, 2H), 1.80-1.94 (m, 2H), 1.60-1.70 (m, 2H); MS (ESI) m/z 508.3 (M+H)。

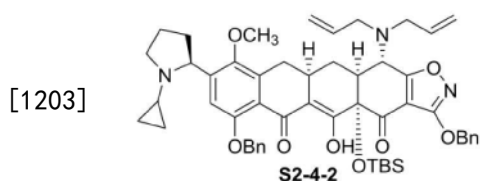




[1200] 在室温下,将TrCl (87mg,0.31mmol,1.0当量)和TEA (48 $\mu$ L,0.34mmol,1.1当量)添加至S2-1 (130mg,0.31mmol,1当量)于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3mL)中。将反应混合物在室温下搅拌3天并用DCM稀释。将得到的溶液用饱和的NaHCO<sub>3</sub>和盐水洗涤,经MgSO<sub>4</sub>干燥,并在减压下浓缩以给出呈黄色固体的所希望的产物S2-2-5。该粗产物无需进一步纯化而用于后续反应。

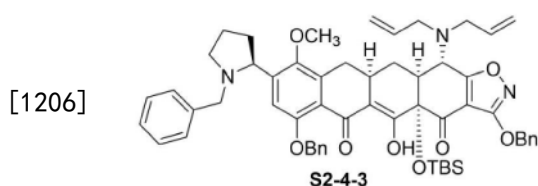


[1202] 一般程序E (Michael-Dieckmann环化反应):在-50℃,将n-BuLi (70 $\mu$ L,2.5M于己烷中的溶液,0.17mmol,1.4当量)逐滴添加至二异丙胺 (23 $\mu$ L,0.17mmol,1.4当量)和TEA·HCl (1mg,0.005当量)于THF (1mL)中的溶液。将反应混合物升温至-20℃并再冷却至低于-70℃。在低于-73℃,经由套管经10min逐滴添加S2-2-1 (59mg,0.12mmol,1当量)于THF (1mL)的溶液。将得到的橘红色溶液在-78℃搅拌1h,并使用EtOH/液N<sub>2</sub>浴冷却至-100℃。将烯酮S2-3 (64mg,0.12mmol,1当量,根据包括W0 2014036502文献程序制备)于THF (1mL)的溶液添加至反应混合物,随后添加LHMDS (120 $\mu$ L,1.0M于THF中的溶液,0.12mmol,1当量)。将反应混合物缓慢升温至-15℃并在此温度下搅拌45min。将饱和的NH<sub>4</sub>Cl (20mL)水溶液添加至反应物。将反应混合物用EtOAc (40mL)萃取。将有机相用盐水洗涤 (20mL),经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并在减压下浓缩。硅胶快速色谱法使用0%→50%EtOAc/己烷产生呈黄色固体的所希望的产物S2-4-1 (59mg,53%):<sup>1</sup>H NMR (400MHz,CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ 16.2 (s,1H), 7.28-7.51 (m,8H), 6.83-6.95 (m,3H), 5.79-5.90 (m,2H), 5.10-5.27 (m,7H), 3.99-4.13 (m,2H), 3.68 (s,3H), 3.03-3.67 (m,7H), 2.57-2.80 (m,6H), 1.19-1.26 (m,6H), 0.85 (s,9H), 0.27 (s,3H), 0.15 (s,3H); MS (ESI) m/z 940.3 (M+H)。



[1204] 通过使用一般程序A由S2-2-2和S2-3制备化合物S2-4-2:

[1205] <sup>1</sup>H NMR (400MHz,CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ 16.1 (s,1H), 7.09-7.50 (m,9H), 6.70-7.00 (m,2H), 5.60-5.75 (m,2H), 4.95-5.13 (m,7H), 3.98-4.08 (m,5H), 3.59 (s,3H), 3.07-3.21 (m,4H), 2.15-2.50 (m,4H), 1.55-1.75 (m,6H), 1.13-1.21 (m,5H), 0.77 (s,9H), 0.17 (s,3H), 0.04 (s,3H); MS (ESI) m/z 898.3 (M+H)。



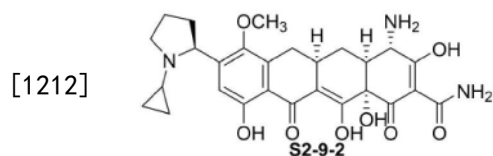
[1207] 通过使用一般程序A由S2-2-4和S2-3制备化合物S2-4-3:

[1208]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  16.1 (s, 1H), 7.10-7.41 (m, 14H), 6.71-6.89 (m, 2H), 5.69-5.71 (m, 2H), 4.98-5.18 (m, 9H), 3.98-4.07 (m, 2H), 3.65-3.79 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.00-3.28 (m, 4H), 2.30-2.57 (m, 4H), 2.10-2.21 (m, 2H), 1.69-1.82 (m, 3H), 1.10-1.20 (m, 3H), 0.73 (s, 9H), 0.17 (s, 3H), 0.04 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$  948.3 (M+H)。



[1210] 通过使用一般程序A、C和D-1由S2-4-1制备化合物S2-9-1:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 二盐酸盐)  $\delta$  7.08 (s, 1H), 3.88 (s, 1H), 3.70-3.74 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.55-3.62 (m, 2H), 3.10-3.25 (m, 2H), 2.90-3.00 (m, 1H), 2.60-2.65 (m, 1H), 2.35-2.50 (m, 3H), 2.15-2.25 (m, 3H), 2.00-2.10 (m, 1H), 1.58-1.64 (m, 1H); MS (ESI)  $m/z$  568.3 (M+H)。

[1211] 类似于化合物S2-9-1制备如下化合物。



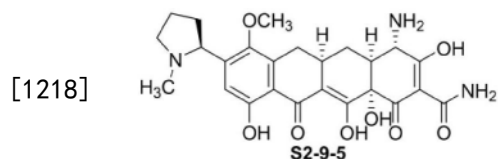
[1213] S2-9-2:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 二盐酸盐)  $\delta$  7.11 (s, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.77-3.83 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.50-3.57 (m, 1H), 3.21-3.27 (m, 1H), 2.87-3.00 (m, 2H), 2.55-2.70 (m, 2H), 2.21-2.44 (m, 6H), 1.58-1.65 (m, 1H), 0.85-0.91 (m, 2H), 0.63-0.70 (m, 1H), 0.30-0.40 (m, 1H); MS (ESI)  $m/z$  526.3 (M+H)。



[1215] S2-9-3:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 二盐酸盐)  $\delta$  7.12 (s, 1H), 3.92-3.96 (m, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.40-3.51 (m, 4H), 3.21-3.26 (m, 1H), 2.90-2.98 (m, 1H), 2.55-2.78 (m, 2H), 2.21-2.45 (m, 6H), 1.55-1.82 (m, 2H); MS (ESI)  $m/z$  532.3 (M+H)。



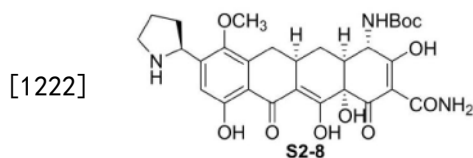
[1217] S2-9-4:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 二盐酸盐)  $\delta$  7.31-7.42 (m, 5H), 7.02 (s, 1H), 4.21-4.36 (m, 2H), 3.89 (s, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.56-3.62 (m, 1H), 3.42-3.50 (m, 1H), 3.18-3.22 (m, 1H), 2.89-2.97 (m, 1H), 2.55-2.65 (m, 2H), 2.21-2.49 (m, 6H), 1.55-1.65 (m, 1H); MS (ESI)  $m/z$  576.3 (M+H)。



[1219] 通过使用一般程序E由S2-2-5和S2-3制备化合物S2-9-5。将得到的产物用0.5N HCl于THF中的溶液(将83 $\mu$ L的6N aq HCl添加至917 $\mu$ L的THF中)在室温下处理45min。然后缓慢添加饱和的NaHCO<sub>3</sub>并用EtOAc萃取。然后将有机溶液用盐水洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤和浓缩。将残余物通过使用一般程序B-1,随后一般程序A、C、D-1用HCHO甲基化以提供化合物S2-9-5: <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD, 二盐酸盐)  $\delta$  7.10 (s, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.78-3.85 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.32-3.38 (m, 1H), 3.21-3.28 (m, 1H), 2.90-3.00 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.55-2.68 (m, 2H), 2.21-2.41 (m, 6H), 1.55-1.65 (m, 1H); MS (ESI) m/z 500.2 (M+H)。



[1221] 通过使用一般程序A和C,随后C-4氨基基团的Boc保护化合物由S2-4-3 (3.47g, 3.92mmol) 制备化合物S2-7。因此S2-6 (R=Bn) 与Boc<sub>2</sub>O (655mg, 3.0mmol) 和TEA (0.6mL) 于DCM (30mL) 中的溶液在室温下反应4h。将反应混合物浓缩并通过快速柱色谱法 (50g硅胶, 0%-60% EtOAc/己烷) 纯化以给出呈黄色油状物的所希望的产物S2-7 (1.14g, 33% 经4步)。

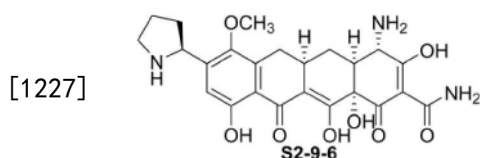


[1223] 将化合物2-7 (1.14g, 1.34mmol) 溶解于1N aq HCl (1.34mL, 1当量)、THF (6mL) 和CH<sub>3</sub>OH (6mL) 的混合物中。一次性添加Pd-C (10wt%, 110mg)。密封反应容器并通过将烧瓶短暂地抽真空用氢气吹扫随后用氢气冲洗 (1atm)。将反应混合物在氢气气氛下 (1atm) 在室温下搅拌过夜两夜。将反应物通过小硅藻土垫过滤。将滤饼用CH<sub>3</sub>OH洗涤。将滤液浓缩。由MTBE将残余物再形成浆液以给出呈黄色固体的产物S2-8, 无需进一步纯化而用于以下还原烷基化反应: MS (ESI) m/z 586.2 (M+H)。

[1224] 一般程序F (还原烷基化): 在0℃向吡咯烷S2-8 (1当量) 于CH<sub>3</sub>OH (1mL) 中的溶液中添加醛/酮 (4当量)、HOAc (4当量) 和NaBH(OAc)<sub>3</sub> (4当量)。将得到的反应混合物在0℃搅拌1h或更长 (通过LC-MS来监测)。

[1225] 一般程序G (Boc脱保护): 还原胺化反应完成后, 添加浓缩HCl (0.5mL)。将得到的混合物在室温下搅拌0.5h。在减压下和制备型HPLC除去有机溶剂以得到呈黄色固体的所希望的产物。

[1226] 注意: 酮和4-吡啶甲醛的还原胺化反应需要较长的时间。

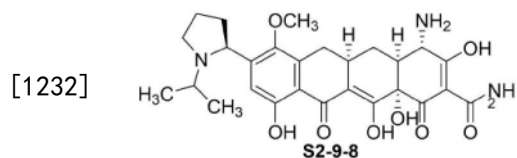


[1228] 通过使用一般程序G由化合物S2-8制备化合物S2-9-6: <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD, 二盐酸盐)  $\delta$  6.96 (s, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.40-3.47 (m, 1H), 3.30-3.35 (m, 1H), 3.20-3.25 (m, 1H), 2.88-2.95 (m, 1H), 2.63-2.67 (m, 1H), 2.39-2.50 (m, 2H), 2.15-2.30 (m, 5H), 1.58-1.65 (m, 1H); MS (ESI) m/z 486.2 (M+H)。

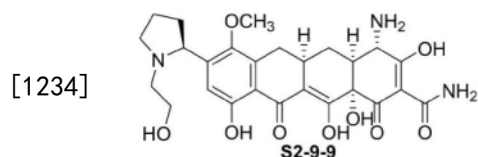
[1229] 通过使用一般程序F和G由化合物S2-8制备如下化合物。



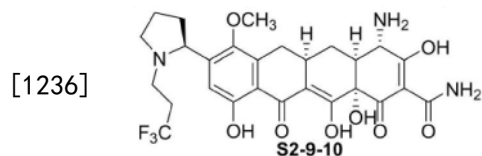
[1231] S2-9-7:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 二盐酸盐)  $\delta$  7.09 (s, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.78-3.88 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.34-3.38 (m, 1H), 3.22-3.28 (m, 1H), 2.94-3.05 (m, 4H), 2.55-2.65 (m, 2H), 2.21-2.49 (m, 5H), 1.55-1.82 (m, 3H), 0.88-0.94 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 3H); MS (ESI)  $m/z$  528.2 (M+H)。



[1233] S2-9-8:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 二盐酸盐)  $\delta$  7.19 (s, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.39-3.48 (m, 2H), 3.27-3.11 (m, 4H), 2.89-2.96 (m, 1H), 2.55-2.71 (m, 2H), 2.37-2.45 (m, 1H), 2.21-2.31 (m, 3H), 1.55-1.65 (m, 1H), 1.28 (t,  $J=6.0\text{Hz}$ , 6H); MS (ESI)  $m/z$  528.3 (M+H)。



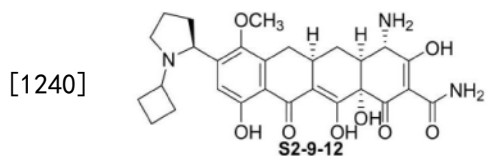
[1235] S2-9-9:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 二盐酸盐)  $\delta$  7.13 (s, 1H), 3.92-3.97 (m, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.72-3.80 (m, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.37-3.41 (m, 1H), 3.15-3.20 (m, 3H), 2.90-3.00 (m, 1H), 2.55-2.70 (m, 2H), 2.20-2.41 (m, 5H), 1.57-1.67 (m, 1H); MS (ESI)  $m/z$  530.2 (M+H)。



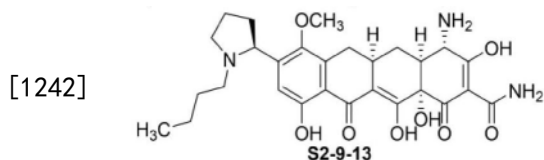
[1237] S2-9-10:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 二盐酸盐)  $\delta$  7.11 (s, 1H), 3.85-3.91 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.38-3.48 (m, 4H), 2.90-3.00 (m, 1H), 2.73-2.81 (m, 1H), 2.68-2.78 (m, 3H), 2.23-2.41 (m, 5H), 1.58-1.65 (m, 1H), 1.26-1.31 (m, 1H); MS (ESI)  $m/z$  582.3 (M+H)。



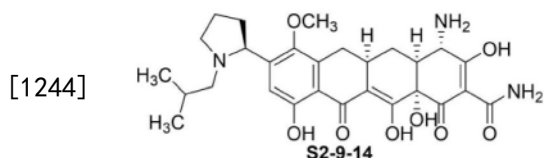
[1239] S2-9-11:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 二盐酸盐)  $\delta$  7.15 (s, 1H), 3.91-4.00 (m, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.40-3.50 (m, 1H), 3.20-3.41 (m, 4H), 2.93-3.04 (m, 1H), 2.56-2.71 (m, 2H), 2.19-2.51 (m, 5H), 1.54-1.65 (m, 1H), 0.98-1.07 (m, 1H), 0.58-0.77 (m, 2H), 0.32-0.40 (m, 1H), 0.20-0.27 (m, 1H); MS (ESI)  $m/z$  540.3 (M+H)。



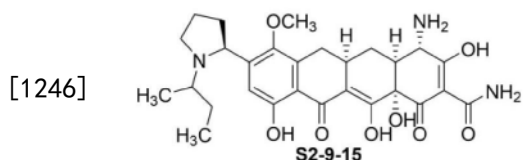
[1241] S2-9-12:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 二盐酸盐)  $\delta$  7.17 (s, 1H), 3.83-3.91 (m, 2H), 3.70-3.75 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.20-3.24 (m, 1H), 2.88-2.95 (m, 1H), 2.53-2.78 (m, 2H), 2.21-2.42 (m, 8H), 1.84-2.93 (m, 1H), 1.58-1.80 (m, 4H); MS (ESI)  $m/z$  540.3 (M+H)。



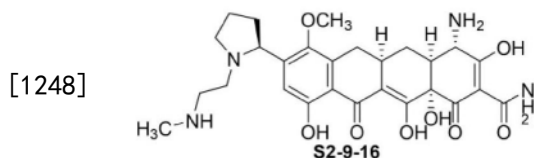
[1243] S2-9-13:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 二盐酸盐)  $\delta$  7.13 (s, 1H), 3.92 (s, 1H), 3.82-3.89 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.50-3.57 (m, 1H), 3.03-3.12 (m, 2H), 2.91-3.00 (m, 1H), 2.55-2.71 (m, 3H), 2.21-2.45 (m, 5H), 1.55-1.71 (m, 3H), 1.25-1.37 (m, 3H), 0.88-0.93 (m, 3H); MS (ESI)  $m/z$  542.3 (M+H)。



[1245] S2-9-14:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 二盐酸盐)  $\delta$  7.17 (s, 1H), 3.88-3.95 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.45-3.51 (m, 1H), 3.23-3.30 (m, 4H), 2.82-3.05 (m, 3H), 2.55-2.70 (m, 2H), 2.23-2.45 (m, 3H), 1.93-2.00 (m, 1H), 1.57-1.63 (m, 1H), 0.89-0.95 (m, 6H); MS (ESI)  $m/z$  542.3 (M+H)。

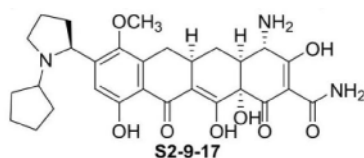


[1247] S2-9-15:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 二盐酸盐, two isomers)  $\delta$  7.11+7.13 (s, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.40-3.48 (m, 1H), 3.10-3.18 (m, 1H), 2.90-3.00 (m, 1H), 2.52-2.63 (m, 2H), 2.38-2.48 (m, 1H), 2.20-2.31 (m, 5H), 1.80-1.90 (m, 1H), 1.56-1.62 (m, 2H), 1.25-1.30 (m, 5H), 0.88-0.93 (m, 3H); MS (ESI)  $m/z$  583.3 (M+H)。



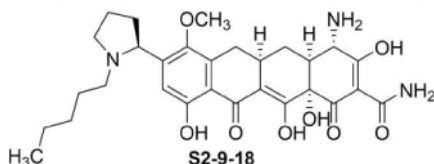
[1249] S2-9-16:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 三盐酸盐)  $\delta$  7.30 (s, 1H), 3.95-4.03 (m, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.39-3.51 (m, 5H), 3.21-3.25 (m, 1H), 2.94-3.02 (m, 1H), 2.58-2.69 (m, 5H), 2.31-2.43 (m, 5H), 2.20-2.27 (m, 1H), 1.55-1.65 (m, 1H); MS (ESI)  $m/z$  543.3 (M+H)。

[1250]



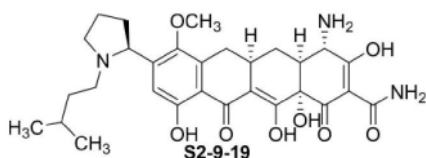
[1251] S2-9-17:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 二盐酸盐)  $\delta$  7.17 (s, 1H), 3.92 (s, 1H), 3.75-3.81 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.41-3.50 (m, 1H), 2.90-3.00 (m, 1H), 2.58-2.70 (m, 2H), 2.20-2.42 (m, 6H), 2.07-2.14 (m, 1H), 1.50-1.90 (m, 8H), 1.27-1.40 (m, 2H); MS (ESI)  $m/z$  554.3 (M+H)。

[1252]



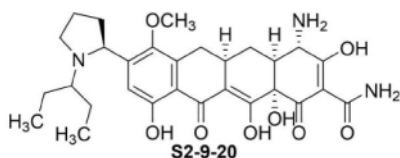
[1253] S2-9-18:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 二盐酸盐)  $\delta$  7.12 (s, 1H), 3.85-3.91 (m, 2H), 3.72-3.75 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.39-3.43 (m, 5H), 2.75-3.00 (m, 3H), 2.58-2.69 (m, 4H), 2.21-2.45 (m, 6H), 1.58-1.67 (m, 2H), 1.27-1.31 (m, 1H); MS (ESI)  $m/z$  556.3 (M+H)。

[1254]



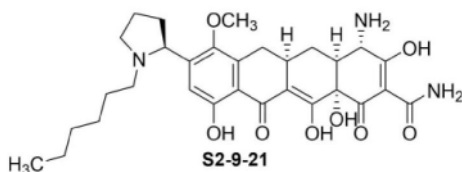
[1255] S2-9-19:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 二盐酸盐)  $\delta$  7.14 (s, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.81-3.88 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.25-3.50 (m, 3H), 3.05-3.15 (m, 2H), 2.90-3.00 (m, 1H), 2.55-2.70 (m, 2H), 2.22-2.58 (m, 5H), 1.47-1.70 (m, 4H), 0.87 (t,  $J=6.0\text{Hz}$ , 6H); MS (ESI)  $m/z$  556.3 (M+H)。

[1256]



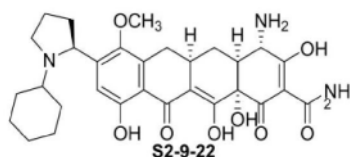
[1257] S2-9-20:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 二盐酸盐)  $\delta$  7.13 (s, 1H), 3.78 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.41-3.50 (m, 2H), 2.80-2.92 (m, 3H), 2.50-2.61 (m, 3H), 2.18-2.33 (m, 5H), 1.61-1.88 (m, 4H), 1.27-1.31 (m, 1H), 0.85-0.97 (m, 6H); MS (ESI)  $m/z$  556.3 (M+H)。

[1258]



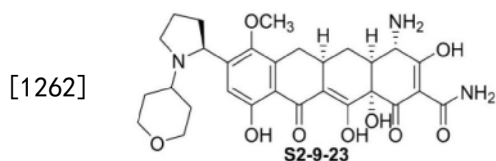
[1259] S2-9-21:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 二盐酸盐)  $\delta$  7.11 (s, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.82-3.90 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.02-3.10 (m, 2H), 2.90-3.00 (m, 1H), 2.55-2.70 (m, 2H), 2.21-2.45 (m, 6H), 1.55-1.70 (m, 4H), 1.18-1.31 (m, 7H), 0.83-0.91 (m, 3H); MS (ESI)  $m/z$  570.4 (M+H)。

[1260]

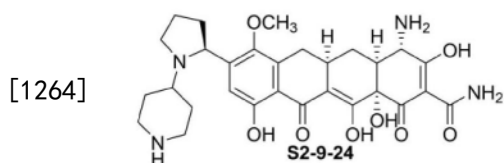


[1261] S2-9-22:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 二盐酸盐)  $\delta$  7.11 (s, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.68 (s,

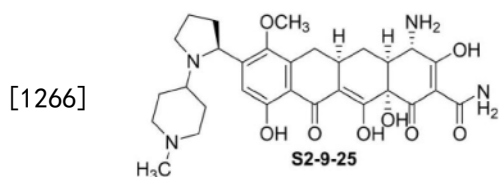
3H), 3.45-3.51 (m, 1H), 3.07-3.12 (m, 1H), 2.90-3.00 (m, 1H), 2.55-2.67 (m, 2H), 2.38-2.43 (m, 1H), 2.20-2.31 (m, 5H), 2.05-2.11 (m, 1H), 1.88-2.00 (m, 3H), 1.59-1.67 (m, 3H), 1.11-1.42 (m, 6H); MS (ESI)  $m/z$  568.3 (M+H)。



[1263] S2-9-23:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 二盐酸盐)  $\delta$  7.18 (s, 1H), 3.88-4.01 (m, 2H), 3.70-3.75 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.40-3.51 (m, 2H), 3.30-3.38 (m, 2H), 2.90-3.00 (m, 1H), 2.59-2.70 (m, 2H), 2.20-2.42 (m, 6H), 1.96-2.02 (m, 1H), 1.85-1.92 (m, 1H), 1.58-1.78 (m, 4H); MS (ESI)  $m/z$  570.3 (M+H)。



[1265] S2-9-24:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 三盐酸盐)  $\delta$  7.25 (s, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.73-3.81 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.45-3.61 (m, 5H), 2.98-3.11 (m, 3H), 2.69-2.70 (m, 2H), 2.21-2.42 (m, 8H), 1.83-2.05 (m, 2H), 1.57-1.65 (m, 1H); MS (ESI)  $m/z$  569.3 (M+H)。



[1267] S2-9-25:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 三盐酸盐)  $\delta$  7.20 (s, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.72-3.80 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.53-3.61 (m, 5H), 3.05-3.18 (m, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.60-2.70 (m, 2H), 2.23-2.41 (m, 8H), 1.93-2.15 (m, 2H), 1.58-1.63 (m, 1H); MS (ESI)  $m/z$  583.3 (M+H)。

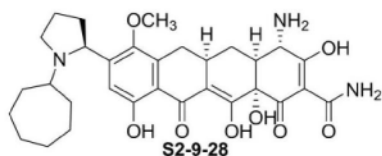


[1269] S2-9-26:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 二盐酸盐)  $\delta$  7.16 (s, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.21-3.51 (m, 5H), 2.88-3.06 (m, 3H), 2.52-2.72 (m, 2H), 2.21-2.45 (m, 5H), 1.77-1.85 (m, 1H), 1.50-1.72 (m, 5H), 1.05-1.30 (m, 3H), 0.78-0.96 (m, 2H); MS (ESI)  $m/z$  582.4 (M+H)。



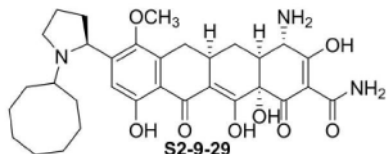
[1271] S2-9-27:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 三盐酸盐)  $\delta$  8.80-8.89 (m, 2H), 8.12-8.20 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 4.58-4.63 (m, 2H), 3.88-3.95 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.47-3.55 (m, 1H), 3.21-3.30 (m, 1H), 3.03-3.11 (m, 1H), 2.85-2.95 (m, 1H), 2.58-2.77 (m, 2H), 2.25-2.41 (m, 5H), 1.50-1.61 (m, 1H); MS (ESI)  $m/z$  577.3 (M+H)。

[1272]



[1273] S2-9-28:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 二盐酸盐)  $\delta$  7.11 (s, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.39-3.45 (m, 2H), 3.15-3.20 (m, 1H), 2.93-3.00 (m, 1H), 2.38-2.61 (m, 4H), 2.20-2.31 (m, 5H), 1.95-2.01 (m, 3H), 1.60-1.80 (m, 5H), 1.37-1.51 (m, 7H); MS (ESI)  $m/z$  582.3 (M+H)。

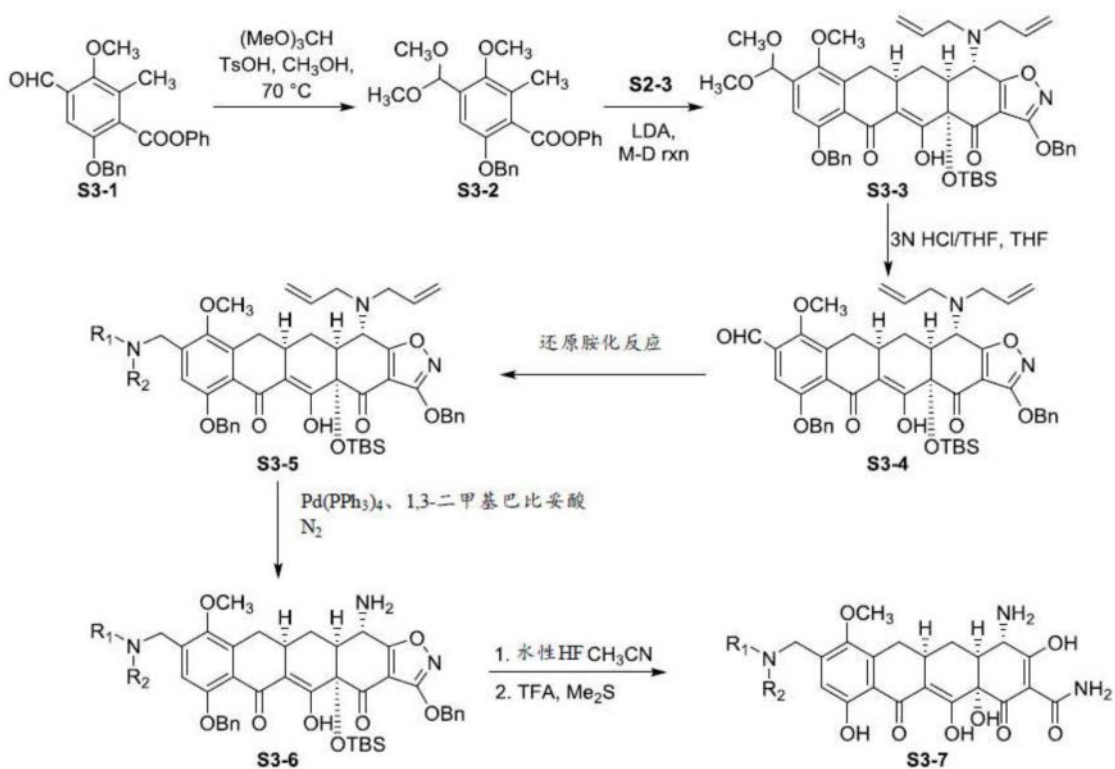
[1274]



[1275] S2-9-29:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 二盐酸盐)  $\delta$  7.12 (s, 1H), 3.73-3.78 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.78-2.83 (m, 2H), 2.41-2.55 (m, 3H), 2.25-2.31 (m, 6H), 2.11-2.18 (m, 1H), 1.95-2.01 (m, 1H), 1.70-1.80 (m, 4H), 1.45-1.52 (m, 8H), 1.25-1.30 (m, 3H); MS (ESI)  $m/z$  596.3 (M+H)。

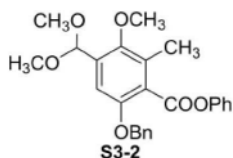
[1276] 方案3

[1277]



[1278] 遵照方案3制备以下化合物。

[1279]

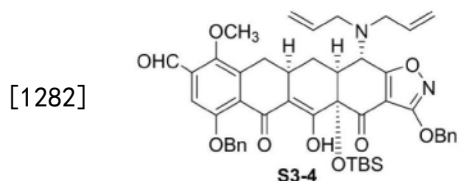


[1280] 将化合物S3-1 (1.88g, 5.0mmol, 1当量, 根据文献程序: Org. Process Res. Dev. [有机加工研究与开发], 2016, 20 (2), 284-296制备) 溶解于 $\text{CH}_3\text{OH}$  (10mL), 添加原甲酸三甲酯

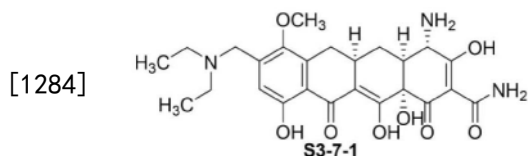


(1.10mL, 10.05mmol, 2当量) 和对甲苯磺酸水合物 (29mg, 0.152mmol, 0.03当量)。将反应混合物在70℃搅拌24h。添加饱和的NaHCO<sub>3</sub>和EtOAc。将有机相分离, 通过旋转蒸发浓缩并通过快速柱色谱法纯化以提供呈黄色油状物的所希望的产物S3-2 (2.03g, 96%) :

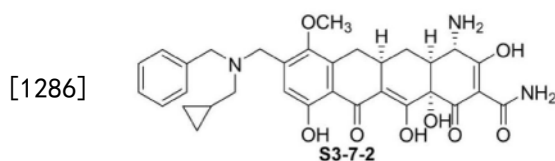
[1281] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.23-7.45 (m, 8H) , 7.05-7.11 (m, 3H) , 5.61 (s, 1H) , 5.15 (s, 2H) , 3.76 (s, 3H) , 3.36 (s, 6H) , 2.39 (s, 3H) ; MS (ESI) m/z 423.2 (M+H) 。



[1283] 通过使用一般程序E, 随后酸处理由S3-2与烯酮S2-3制备化合物S3-4。将M-D产物S3-3 (1.30g, 1.51mmol, 1当量) 溶解于THF (20mL) 。然后添加3N HCl/THF (4mL) 以使HCl水溶液终浓度为0.5M。将反应混合物在室温下搅拌2h。添加饱和的NaHCO<sub>3</sub>和EtOAc。将有机相通过旋转蒸发浓缩, 并将残余物通过快速柱色谱法进行纯化以提供呈黄色油状物的所希望的产物S3-4 (1.15g, 47%经2步) : <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 15.89 (s, 1H) , 10.35 (s, 1H) , 7.31-7.52 (m, 11H) , 5.78-5.85 (m, 2H) , 5.35 (s, 2H) , 5.08-5.25 (m, 5H) , 4.06-4.11 (m, 1H) , 3.86 (s, 3H) , 3.18-3.38 (m, 5H) , 2.41-2.63 (m, 4H) , 0.81 (s, 9H) , 0.25 (s, 3H) , 0.12 (s, 3H) ; MS (ESI) m/z 817.3 (M+H) 。

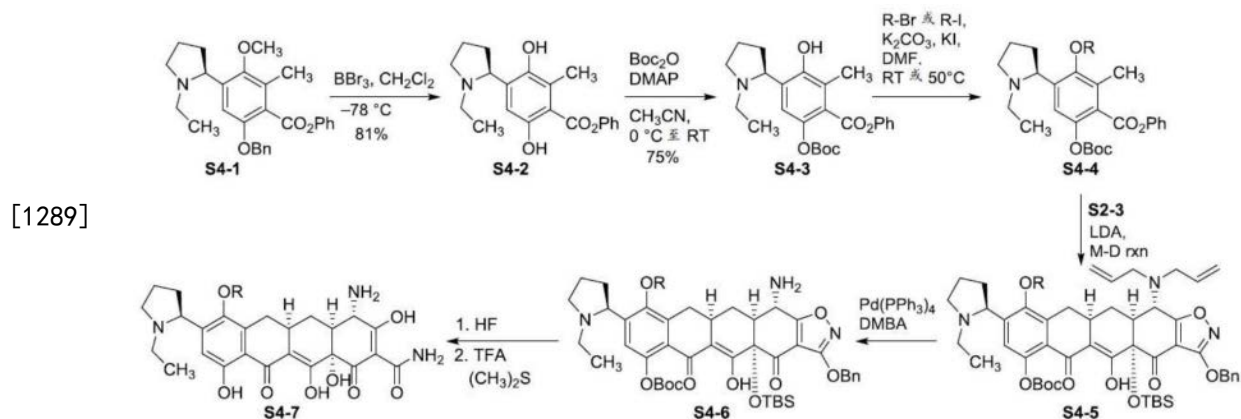


[1285] 通过使用一般程序B-1, 随后一般程序A、C和D-1由醛S3-4和二乙胺制备化合物S3-7-1: <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD, 二盐酸盐) δ 7.01 (s, 1H) , 4.34 (d, J=8.0, 1H) , 4.30 (d, J=8.0, 1H) , 3.89 (s, 1H) , 3.73 (s, 3H) , 3.13-3.27 (m, 5H) , 2.90-2.98 (m, 1H) , 2.62-2.67 (m, 1H) , 2.37-2.45 (m, 1H) , 2.20-2.28 (m, 1H) , 1.59-1.65 (m, 1H) , 1.30-1.42 (m, 6H) ; MS (ESI) m/z 502.4 (M+H) 。

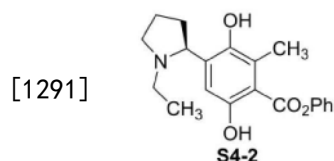


[1287] 通过使用一般程序B-1, 随后与环丙烷甲醛反应, 再次使用一般程序B-1和然后A、C和D-1由醛S3-4和苄基胺制备化合物S3-7-2: <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD, 2盐酸盐, 两种旋转异构体) δ 7.40-7.60 (m, 5H) , 6.83+6.93 (s, 1H) , 4.48-4.68 (m, 2H) , 4.21-4.49 (m, 2H) , 3.88+3.53 (s, 3H) , 3.02-3.18 (m, 3H) , 2.88-2.97 (m, 1H) , 2.60-2.68 (m, 1H) , 2.19-2.38 (m, 2H) , 1.51-1.61 (m, 1H) , 1.18-1.27 (m, 1H) , 0.70-0.85 (m, 2H) , 0.38-0.45 (m, 2H) ; MS (ESI) m/z 590.3 (M+H) 。

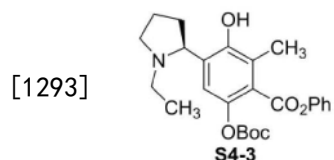
[1288] 方案4



[1290] 遵照方案4制备以下化合物。



[1292] 将化合物S4-1 (504mg, 1.13mmol, 1当量, 根据文献程序: Org. Process Res. Dev. [有机加工研究与开发], 2016, 20(2), 284-296制备) 溶解于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3mL) 并在N<sub>2</sub>下冷却至-78 °C, 然后在5min期间逐滴添加BBr<sub>3</sub>溶液 (1.0M于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中, 3.4mL, 3.4mmol, 3当量)。将得到的混合物在-78 °C搅拌4.5h并小心用CH<sub>3</sub>OH (2mL) 淬灭。添加CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40mL) 至深色溶液并用饱和的NaHCO<sub>3</sub>洗涤。将有机相通过旋转蒸发浓缩。将残余物通过快速柱色谱法 (0→55% EtOAc/己烷) 进行纯化以提供呈黄色油状物的所希望的产物S4-2 (312mg, 81%) : <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.65 (br s, 1H), 10.25 (br s, 1H), 7.39-7.47 (m, 2H), 7.15-7.30 (m, 3H), 6.66 (s, 1H), 3.39-3.55 (m, 2H), 3.79-3.88 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.20-2.43 (m, 3H), 1.90-2.11 (m, 3H), 1.10-1.23 (m, 3H); MS (ESI) m/z 342.2 (M+H)。

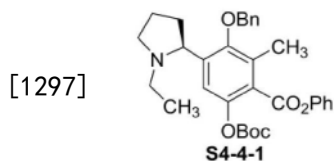


[1294] 将化合物S4-2 (141mg, 0.413mmol, 1当量) 和4-二甲基氨基吡啶 (DMAP, 8mg, 0.066mmol, 0.16当量) 溶解于CH<sub>3</sub>CN (1mL) 并将得到的溶液冷却至0 °C。缓慢添加二碳酸二叔丁酯 (Boc<sub>2</sub>O, 90mg, 0.413mmol, 1当量) 于CH<sub>3</sub>CN (1.0mL) 中的溶液。将反应混合物升温至室温并出现白色沉淀。搅拌过夜后, 添加CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100mL) 并通过饱和的NaHCO<sub>3</sub>洗涤。将有机相通过旋转蒸发浓缩并通过快速柱色谱法纯化 (0%→50% EtOAc/己烷) 以提供呈白色固体的所希望的产物S4-3 (136mg, 75%) : <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.62 (br s, 1H), 7.38-7.45 (m, 2H), 7.21-7.30 (m, 3H), 6.75 (s, 1H), 3.50-3.55 (m, 1H), 3.37-3.42 (m, 1H), 2.88-2.95 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.17-2.31 (m, 3H), 1.86-2.00 (m, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.08-1.14 (m, 3H); MS (ESI) m/z 442.2 (M+H)。

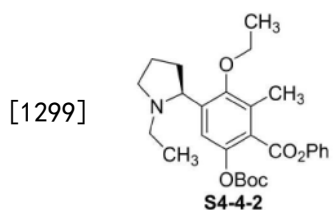
[1295] [注意: 该产物在DCM、EtOAc和CH<sub>3</sub>OH中的溶解度较低, 应能通过简单的再结晶纯化。]

[1296] 一般程序H (C7-OH烷基化反应): 将苯酚S4-3和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>添加至DMF, 然后添加R-Br/KI

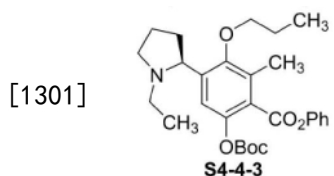
或R-I并将得到的混合物在室温下或50℃搅拌所指示的小时。添加EtOAc并用盐水溶液洗涤。将有机相通过旋转蒸发浓缩。将残余物通过快速柱色谱法进行纯化以提供呈无色油状物的所希望的产物S4-4-1至S4-4-5。



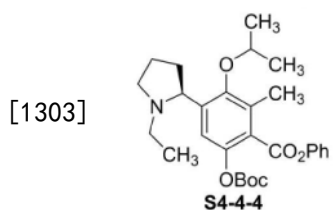
[1298] 将苯酚S4-3 (125mg, 0.283mmol, 1当量) 用 $K_2CO_3$  (60mg, 0.434mmol, 1.5当量)、KI (5mg, 0.030mmol, 0.1当量)、和BnBr (0.031mL, 0.286mmol, 1当量) 于DMF (2mL) 中的溶液在室温下处理18h以给出产物S4-4-1 (111mg, 74%) :  $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.21-7.51 (m, 11H), 4.81 (s, 2H), 3.65-3.71 (m, 1H), 3.30-3.39 (m, 1H), 2.59-2.65 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.05-2.21 (m, 2H), 1.57-1.95 (m, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.20-1.25 (m, 1H), 1.00-1.09 (m, 3H); MS (ESI)  $m/z$  532.3 (M+H)。



[1300] 将苯酚S4-3 (88mg, 0.199mmol, 1当量) 用 $K_2CO_3$  (41mg, 0.297mmol, 1.5当量)、KI (3mg, 0.018mmol, 0.1当量)、和 $C_2H_5Br$  (0.030mL, 0.402mmol, 2当量) 于DMF (2mL) 中的溶液在50℃处理23h以给出产物S4-4-2 (81mg, 86%) :  $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.35-7.43 (m, 2H), 7.20-7.30 (m, 4H), 4.06-4.12 (m, 1H), 3.75-3.82 (m, 2H), 3.57-3.65 (m, 1H), 3.31-3.38 (m, 1H), 2.55-2.62 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.15-2.25 (m, 2H), 1.78-1.85 (m, 2H), 1.53-1.62 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.20-1.25 (m, 2H), 0.97-1.05 (m, 3H); MS (ESI)  $m/z$  470.3 (M+H)。

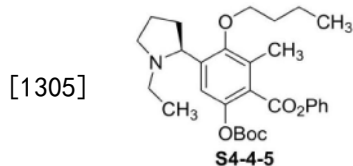


[1302] 将苯酚S4-3 (89mg, 0.202mmol, 1当量) 用 $K_2CO_3$  (41mg, 0.297mmol, 1.5当量)、和 $n-C_3H_7I$  (0.039mL, 0.401mmol) 于DMF (2mL) 中的溶液在50℃处理24h以给出产物S4-4-3 (98mg, 90%) :  $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.38-7.45 (m, 2H), 7.21-7.28 (m, 4H), 4.05-4.11 (m, 1H), 3.70-3.81 (m, 2H), 3.30-3.37 (m, 1H), 2.56-2.63 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.15-2.22 (m, 2H), 1.78-1.85 (m, 2H), 1.55-1.66 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.20-1.27 (m, 2H), 1.00-1.15 (m, 6H); MS (ESI)  $m/z$  484.3 (M+H)。



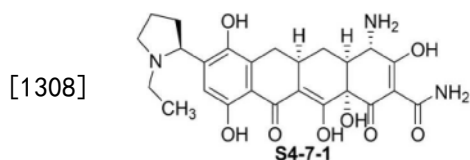
[1304] 将苯酚S4-3 (220mg, 0.499mmol, 1当量) 用 $K_2CO_3$  (104mg, 0.753mmol, 1.5当量)、KI

(9mg, 0.054mmol, 0.1当量)、和 $(\text{CH}_3)_2\text{CHBr}$  (0.470mL, 5.00mmol, 10当量)于DMF中的溶液在50℃处理40h以给出产物S4-4-4 (133mg, 55%) :  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.38-7.45 (m, 2H), 7.21-7.28 (m, 4H), 4.07-4.16 (m, 2H), 3.65-3.71 (m, 1H), 3.30-3.40 (m, 1H), 2.52-2.61 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.15-2.26 (m, 2H), 1.78-1.95 (m, 2H), 1.50-1.60 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.20-1.35 (m, 5H), 0.98-1.05 (m, 3H); MS (ESI)  $m/z$  484.3 (M+H)。

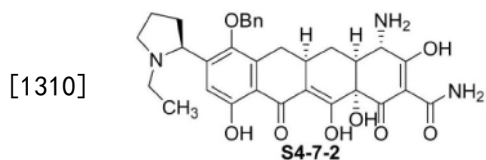


[1306] 将苯酚S4-3 (89mg, 0.202mmol, 1当量)用 $\text{K}_2\text{CO}_3$  (41mg, 0.297mmol, 1.5当量)、KI (3mg, 0.018mmol, 0.1当量)、和 $n\text{-C}_4\text{H}_9\text{Br}$  (0.193mL, 1.79mmol, 9当量)于DMF (2mL)中的溶液在50℃处理53h以给出产物S4-4-5 (75mg, 75%) :  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.21-7.43 (m, 6H), 4.08-4.13 (m, 2H), 3.69-3.75 (m, 2H), 3.30-3.36 (m, 1H), 2.56-2.63 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.15-2.22 (m, 2H), 1.75-1.82 (m, 2H), 1.50-1.55 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.20-1.27 (m, 3H), 0.97-1.05 (m, 6H); MS (ESI)  $m/z$  498.3 (M+H)。

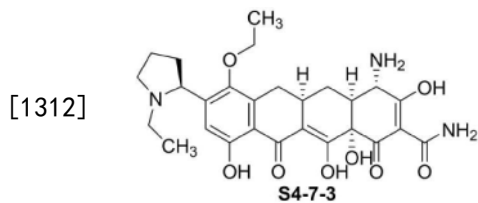
[1307] 通过使用一般程序E、A、C和D-1由相应的左手S4-4和烯酮S2-3制备化合物。



[1309] 在当使用S4-4-1作为左手化合物的最后步骤中,分离出化合物S4-7-1和S4-7-2作为副产物:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 二盐酸盐)  $\delta$  7.47-7.51 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.69-4.76 (m, 1H), 3.82-3.90 (m, 2H), 3.11-3.20 (m, 3H), 2.90-2.98 (m, 1H), 2.62-2.67 (m, 1H), 2.45-2.52 (m, 1H), 2.20-2.30 (m, 5H), 1.55-1.62 (m, 1H), 1.25 (t,  $J=5.6\text{Hz}$ , 3H); MS (ESI)  $m/z$  500.3 (M+H)。

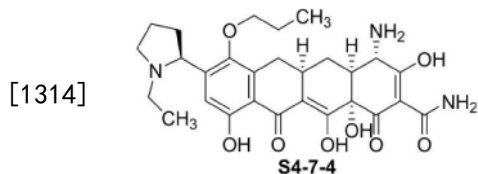


[1311] S4-7-2:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 二盐酸盐)  $\delta$  7.32-7.40 (m, 5H), 6.98 (s, 1H), 4.68-4.72 (m, 2H), 4.47-4.51 (m, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.67-3.72 (m, 1H), 2.92-3.11 (m, 4H), 2.61-2.67 (m, 1H), 2.45-2.52 (m, 1H), 2.00-2.25 (m, 5H), 1.75-1.81 (m, 1H), 1.55-1.62 (m, 1H), 1.28 (t,  $J=5.6\text{Hz}$ , 3H); MS (ESI)  $m/z$  590.3 (M+H)。

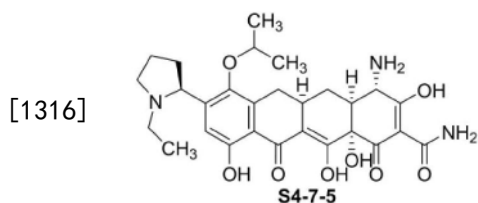


[1313] S4-7-3:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 二盐酸盐)  $\delta$  7.09 (s, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.78-3.88 (m, 2H), 3.68-3.75 (m, 1H), 3.32-3.40 (m, 2H), 3.05-3.22 (m, 3H), 2.90-2.98 (m, 1H), 2.53-

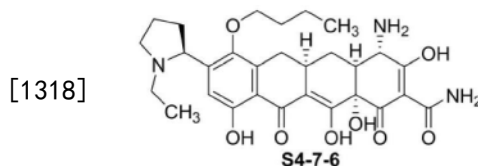
2.62 (m, 2H) , 2.21-2.40 (m, 5H) , 1.55-1.64 (m, 1H) , 1.39 (t, J=5.6Hz, 3H) ; 1.25 (t, J=5.6Hz, 3H) ; MS (ESI) m/z 528.2 (M+H) 。



[1315] S4-7-4:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 二盐酸盐)  $\delta$  7.09 (s, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.79-3.85 (m, 1H), 3.69-3.75 (m, 1H), 3.57-3.63 (m, 1H), 3.32-3.40 (m, 2H), 3.06-3.22 (m, 3H), 2.89-2.96 (m, 1H), 2.55-2.62 (m, 2H), 2.21-2.40 (m, 6H), 1.79-1.86 (m, 1H), 1.55-1.64 (m, 1H), 1.23 (t,  $J=5.6\text{Hz}$ , 3H); 1.05 (t,  $J=5.6\text{Hz}$ , 3H); MS (ESI)  $m/z$  542.3 (M+H)。

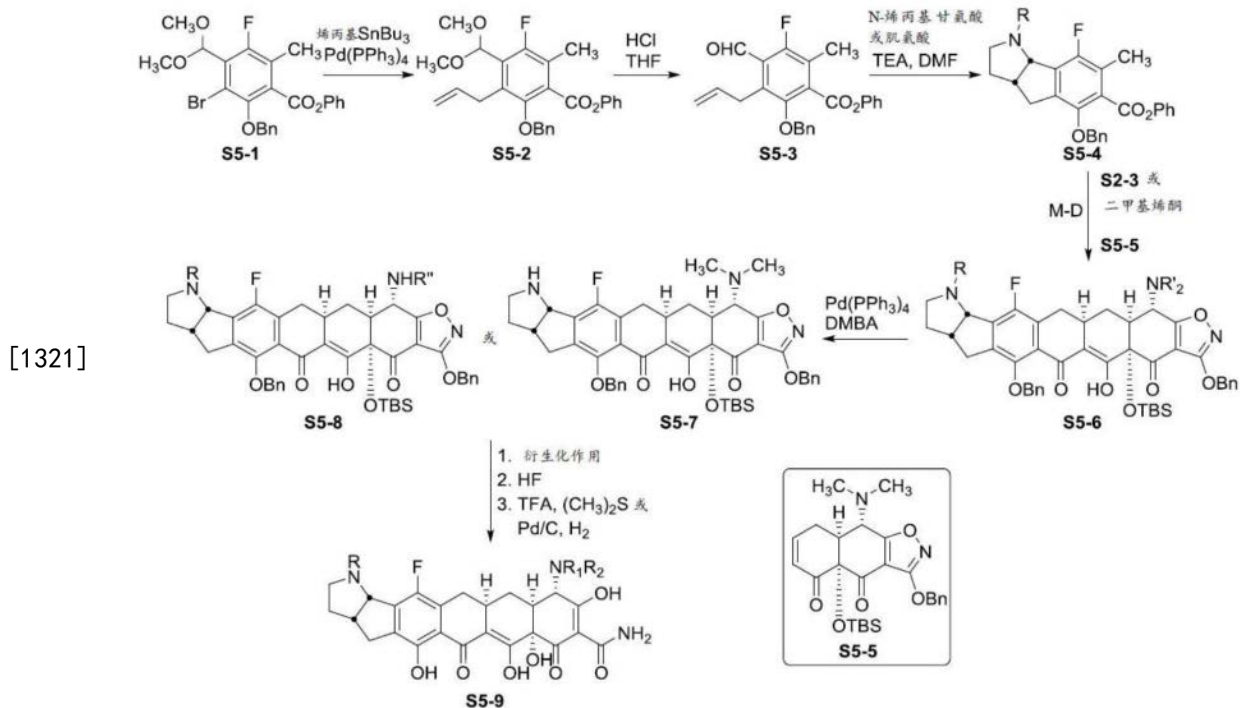


[1317] S4-7-5:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 二盐酸盐)  $\delta$  7.11 (s, 1H), 3.99-4.06 (m, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.75-3.82 (m, 1H), 3.32-3.40 (m, 2H), 3.02-3.21 (m, 3H), 2.88-2.94 (m, 1H), 2.53-2.67 (m, 2H), 2.20-2.38 (m, 6H), 1.55-1.65 (m, 1H), 1.36 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 3H), 1.21 (t,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H); 1.12 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 3H); MS (ESI)  $m/z$  542.3 (M+H)。

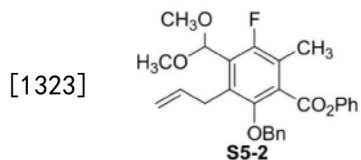


[1319] S4-7-6:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 二盐酸盐)  $\delta$  7.09 (s, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.73-3.86 (m, 2H), 3.59-3.65 (m, 1H), 3.32-3.40 (m, 2H), 3.06-3.25 (m, 3H), 2.89-2.96 (m, 1H), 2.55-2.67 (m, 2H), 2.21-2.38 (m, 5H), 1.75-1.83 (m, 2H), 1.48-1.60 (m, 3H), 1.24 (t,  $J=5.6\text{Hz}$ , 3H); 0.98 (t,  $J=5.6\text{Hz}$ , 3H); MS (ESI)  $m/z$  556.3 (M+H)。

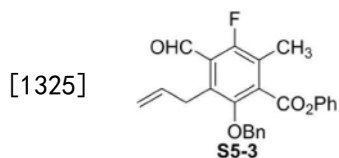
[1320] 方案5



[1322] 遵照方案5制备以下化合物。

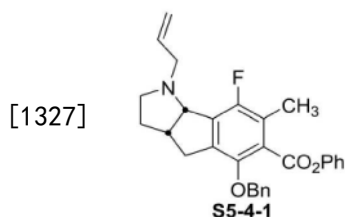


[1324] 在氮气下,向化合物S5-1(1.71g,3.50mmol,1当量,根据文献程序J.Med.Chem.[药物化学期刊],2013,56,8112-8138制备)和Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(404mg,0.35mmol,0.1当量)于甲苯(15mL)中的溶液中添加丙烯基三丁基锡(1.29mL,4.2mmol,1.2当量)。将得到的反应混合物在预热的油浴中(顶部有冷水冷凝器)中回流。加热后将反应物变成澄清溶液。将反应物加热20h并冷却至室温。将反应物通过旋转蒸发浓缩。将残余物通过快速柱色谱法(50g硅胶,1→10%EtOAc/己烷)进行纯化以提供所希望的产物S5-2(1.55g,97%):<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ7.42-7.33(m,7H),7.26-7.24(m,1H),7.05-7.03(m,2H),6.06-6.00(m,1H),5.53(d,J=3.0Hz,1H),5.06-4.98(m,4H),3.71-3.67(m,2H),3.44(d,J=3.0Hz,6H),2.35(s,3H);MS(ESI)m/z 499.29(M-H)。

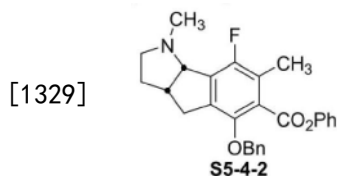


[1326] 将化合物S5-2(1.55g,3.4mmol,1当量)溶解于预混合的THF(9.17mL)和6N aq HCl(0.83mL)的溶液中。将得到的反应溶液在室温下搅拌1h。添加饱和的NaHCO<sub>3</sub>和EtOAc。将有机相分离,并通过旋转蒸发浓缩。将残余物通过快速柱色谱法(50g硅胶,1→10%EtOAc/己烷)进行纯化以提供呈白色固体的所希望的产物S5-3(1.24g,90%):<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ10.46(s,1H),7.41-7.34(m,7H),7.27-7.24(m,1H),7.05-7.03(m,2H),6.05-5.96(m,1H),5.06-5.03(m,1H),4.98(s,2H),4.98-4.91(m,1H),3.87-3.86(m,2H),2.40(d,J=2.4Hz,

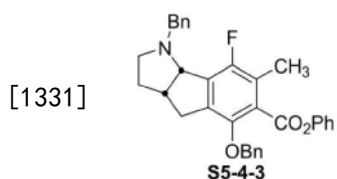
3H); MS (ESI)  $m/z$  403.27 (M-H)。



[1328] 在氮气下,向化合物S5-3 (702mg, 1.74mmol, 1当量) 和N-烯丙基甘氨酸HCl (439mg, 2.89mmol, 1.7当量) 的混合物中添加DMF (8mL), 随后添加TEA (408 $\mu$ L, 2.89mmol, 1.7当量)。将得到的反应混合物在80℃搅拌1h 45min, 并冷却至室温。然后将得到的反应混合物在EtOAc和水之间分配。将有机相分离, 用盐水洗涤, 并在减压下浓缩。硅胶快速色谱法使用10%→40% EtOAc/己烷产生呈白色固体的所希望的产物S5-4-1 (650mg, 82%):  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.41-7.34 (m, 7H), 7.26-7.22 (m, 1H), 7.07-7.04 (m, 2H), 6.01-5.97 (m, 1H), 5.26-5.14 (m, 2H), 5.01 (s, 2H), 4.30 (br s, 1H), 3.79 (br s, 1H), 3.21-3.09 (m, 4H), 2.87 (br d,  $J=15.9\text{Hz}$ , 1H), 2.52 (br s, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.13 (br s, 1H), 1.66 (br s, 1H); MS (ESI)  $m/z$  458.30 (M+H)。



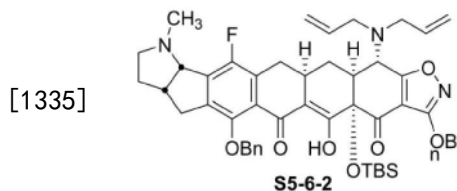
[1330] 在氮气下,向化合物S5-3 (290mg, 0.72mmol, 1当量) 和肌氨酸 (76mg, 0.86mmol, 1.2当量) 的混合物中添加DMF (3mL)。将得到的反应混合物在80℃搅拌2h 30min, 并冷却至室温。然后将得到的反应混合物在EtOAc和水之间分配。将有机相分离, 用盐水洗涤, 并在减压下浓缩。硅胶快速色谱法使用10%→100% EtOAc/己烷产生呈白色固体的所希望的产物S5-4-2 (250mg, 81%):  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.41-7.34 (m, 7H), 7.26-7.22 (m, 1H), 7.06-7.04 (m, 2H), 5.04, 5.00 (ABq,  $J=11.0\text{Hz}$ , 2H), 4.09 (br s, 1H), 3.24-3.12 (m, 3H), 2.88 (br d,  $J=12.8\text{Hz}$ , 1H), 2.64 (s, 3H), 2.56 (br s, 1H), 2.35 (d,  $J=1.8\text{Hz}$ , 3H), 2.21-2.12 (m, 1H), 1.76-1.69 (m, 1H); MS (ESI)  $m/z$  432.24 (M+H)。



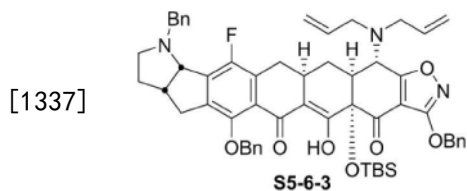
[1332] 在氮气下,向化合物S5-3 (575mg, 1.42mmol, 1当量) 和N-苄基甘氨酸HCl (344mg, 1.71mmol, 1.2当量) 的混合物中添加DMF (6mL), 随后添加TEA (302 $\mu$ L, 2.13mmol, 1.5当量)。将得到的反应混合物在80℃搅拌2h 30min, 并冷却至室温。然后将得到的反应混合物在EtOAc和水之间分配。将有机相分离, 用盐水洗涤, 并在减压下浓缩。硅胶快速色谱法使用1%→20% EtOAc/己烷产生呈白色固体的所希望的产物S5-4-3 (600mg, 83%):  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.42-7.30 (m, 12H), 7.26-7.22 (m, 1H), 7.08-7.05 (m, 2H), 5.03 (s, 2H), 4.39 (br s, 2H), 3.63-3.61 (m, 1H), 3.16-3.12 (m, 2H), 2.89-2.86 (m, 2H), 2.44-2.42 (m, 1H), 2.38 (d,  $J=1.8\text{Hz}$ , 3H), 2.08 (br s, 1H), 1.60-1.56 (m, 1H); MS (ESI)  $m/z$  508.27 (M+H)。



[1334] 通过使用一般程序E由S5-4-1 (650mg, 1.42mmol, 1当量) 和C-4二甲基氨基烯酮S5-5 (690mg, 1.42mmol, 1当量) 制备化合物S5-6-1。产物S5-6-1 (957mg, 非对映异构体的混合物, 80%) :  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  16.08 (s, 0.5H), 16.05 (s, 0.5H), 7.50-7.48 (m, 2H), 7.41-7.30 (m, 8H), 6.02-5.94 (m, 1H), 5.36 (s, 2H), 5.22 (br d,  $J=16.5\text{Hz}$ , 1H), 5.14 (br d,  $J=9.2\text{Hz}$ , 1H), 4.93-4.85 (m, 2H), 4.33-4.26 (m, 1H), 3.98-3.94 (m, 1H), 3.84-3.76 (m, 1H), 3.26-3.22 (m, 2H), 3.06-2.92 (m, 4H), 2.80-2.65 (m, 1H), 2.56-2.41 (m, 9H), 2.14-2.10 (m, 2H), 1.70-1.49 (m, 1H), 0.82 (s, 4.5H), 0.81 (s, 4.5H), 0.27 (s, 3H), 0.12 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$  846.62 (M+H)。



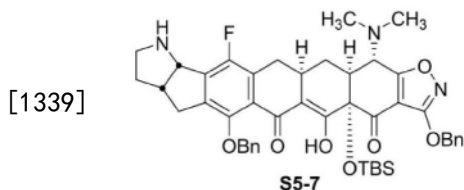
[1336] 通过使用一般程序E由S5-4-2 (250mg, 0.58mmol, 1当量) 和C-4二烯丙基氨基烯酮S2-3 (310mg, 0.58mmol, 1当量) 制备化合物S5-6-2。产物S5-6-2 (421mg, 非对映异构体的混合物, 83%) :  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  15.84 (br s, 1H), 7.41-7.39 (m, 2H), 7.29-7.23 (m, 8H), 5.75-5.65 (m, 1H), 5.26 (s, 2H), 5.13-5.09 (m, 2H), 5.02-5.00 (m, 2H), 4.82-4.68 (m, 2H), 3.97-3.95 (m, 1H), 3.24-2.88 (m, 10H), 2.55-2.34 (m, 7H), 2.09-2.01 (m, 2H), 0.71 (s, 4.5H), 0.69 (s, 4.5H), 0.16 (s, 1.5H), 0.15 (s, 1.5H), 0.00 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$  872.56 (M+H)。



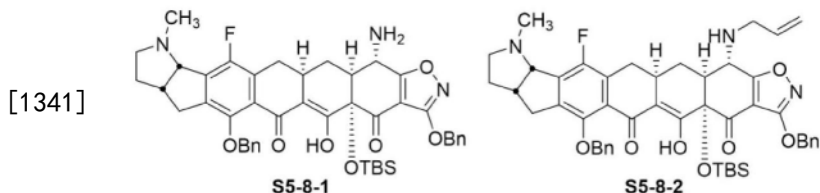
[1338] 通过使用一般程序E由S5-4-3 (600mg, 1.18mmol, 1当量) 和C-4二烯丙基氨基烯酮S2-3 (631mg, 1.18mmol, 1当量) 制备化合物S5-6-3。通过快速柱色谱法分离产物S5-6-3的非对映异构体B (S5-6-3B, 405mg, 36%)。但是非对映异构体A (S5-6-3A, 570mg, 51%) 仍与少量非对映异构体混合。S5-6-3A:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  16.03 (s, 1H), 7.53-7.51 (m, 2H), 7.51-7.31 (m, 12H), 7.28-7.24 (m, 1H), 5.88-5.78 (m, 2H), 5.39 (s, 2H), 5.24 (d,  $J=17.1\text{Hz}$ , 2H), 5.14 (d,  $J=9.8\text{Hz}$ , 2H), 4.89-4.82 (m, 2H), 4.46-4.40 (m, 2H), 4.11 (d,  $J=10.4\text{Hz}$ , 1H), 3.67 (d,  $J=12.8\text{Hz}$ , 1H), 3.36-3.33 (m, 2H), 3.27-3.21 (m, 3H), 3.10-3.02 (m, 3H), 2.85-2.83 (m, 1H), 2.72-2.43 (m, 4H), 2.16 (d,  $J=14.0\text{Hz}$ , 1H), 2.05-2.02 (m, 1H), 1.58-1.45 (m, 2H), 0.85 (s, 9H), 0.28 (s, 3H), 0.14 (s, 3H)。S5-6-3B:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  16.03 (s, 1H), 7.53-7.51 (m, 2H), 7.43-7.30 (m, 12H), 7.26-7.24 (m, 1H), 5.88-5.78 (m, 2H), 5.39 (s, 2H),



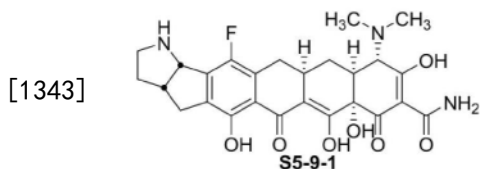
5.24(d, J=17.1Hz, 2H), 5.17(d, J=9.8Hz, 2H), 4.91, 4.87(ABq, J=11.0Hz, 2H), 4.13(d, J=9.8Hz, 1H), 3.68(br d, J=12.2Hz, 1H), 3.39-3.19(m, 5H), 3.02-2.78(m, 4H), 2.67-2.63(m, 1H), 2.58-2.54(m, 1H), 2.51-2.43(m, 2H), 2.17(br d, J=14.6Hz, 1H), 2.10-2.05(m, 1H), 1.58-1.55(m, 2H), 0.83(s, 9H), 0.28(s, 3H), 0.13(s, 3H); MS (ESI) m/z 948.56 (M+H)。



[1340] 通过使用一般程序A由S5-6-1 (205mg, 0.24mmol, 1当量) 制备化合物S5-7 (168mg, 非对映异构体的混合物, 86%) :  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.66-7.61 (m, 1H), 7.53-7.44 (m, 3H), 7.38-7.32 (m, 6H), 5.36 (s, 2H), 4.98-4.82 (m, 3H), 3.95 (d, J=10.4Hz, 1H), 3.25-3.22 (m, 1H), 3.14-3.00 (m, 4H), 2.77-2.65 (m, 2H), 2.56-2.37 (m, 9H), 2.13 (br d, J=14.6Hz, 1H), 1.98-1.95 (m, 1H), 1.56-1.44 (m, 1H), 0.82 (s, 4.5H), 0.81 (s, 4.5H), 0.27 (s, 3H), 0.12 (s, 3H); MS (ESI) m/z 806.55 (M+H)。



[1342] 通过使用一般程序A由S5-6-2 (377mg, 0.43mmol, 1当量) 制备化合物S5-8-1和S5-8-2。S5-8-1 (198mg, 非对映异构体的混合物, 58%) : MS (ESI) m/z 792.46 (M+H)。S5-8-2 (58mg, 非对映异构体的混合物, 16%) : MS (ESI) m/z 832.49 (M+H)。

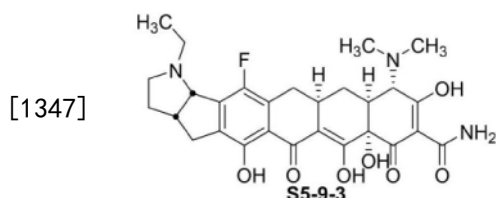


[1344] 通过使用一般程序C和D-1由S5-7 (42mg, 0.052mmol, 1当量) 制备化合物S5-9-1。通过制备型反相HPLC分离S5-9-1的两种非对映异构体。S5-9-1A:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 二盐酸盐)  $\delta$  5.36 (d, J=8.8Hz, 1H), 4.11 (s, 1H), 3.50-3.45 (m, 1H), 3.36-3.33 (m, 2H), 3.27-3.18 (m, 2H), 3.12-2.89 (m, 9H), 2.50-2.42 (m, 1H), 2.34-2.22 (m, 2H), 1.86-1.77 (m, 1H), 1.68-1.58 (m, 1H)。S5-9-1B:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 二盐酸盐)  $\delta$  5.36 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.11 (s, 1H), 3.51-3.43 (m, 1H), 3.37-3.33 (m, 2H), 3.27-3.17 (m, 2H), 3.12-2.87 (m, 9H), 2.50-2.42 (m, 1H), 2.34-2.22 (m, 2H), 1.86-1.77 (m, 1H), 1.68-1.58 (m, 1H); MS (ESI) m/z 514.32 (M+H)。

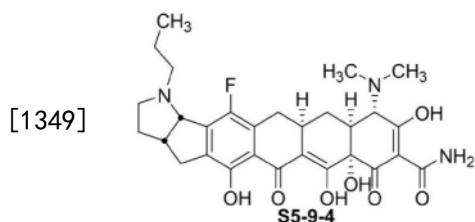


[1346] 通过使用一般程序B-1、C和D-1由S5-7 (21 mg, 0.026 mmol, 1当量) 和HCHO制备化

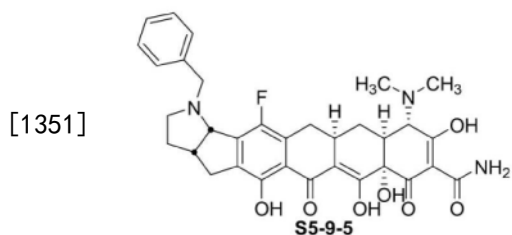
合物S5-9-2。通过制备型反相HPLC分离S5-9-2的两种非对映异构体。S5-9-2A:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 二盐酸盐)  $\delta$  5.22 (d,  $J=8.8$  Hz, 1 H), 4.11 (s, 1 H), 3.72-3.68 (m, 1 H), 3.61-3.57 (m, 1 H), 3.36-3.30 (m, 1 H), 3.24-3.18 (m, 5 H), 3.13-3.05 (m, 4 H), 3.00-2.92 (m, 5 H), 2.60-2.56 (m, 1 H), 2.37-2.24 (m, 2 H), 1.85-1.75 (m, 1 H), 1.69-1.60 (m, 1 H)。S5-9-2B:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 二盐酸盐)  $\delta$  5.21 (d,  $J=8.4$  Hz, 1 H), 4.11 (s, 1 H), 3.72-3.68 (m, 1 H), 3.61-3.57 (m, 1 H), 3.35-3.30 (m, 1 H), 3.26-3.20 (m, 5 H), 3.13-3.05 (m, 4 H), 3.01-2.89 (m, 5 H), 2.62-2.55 (m, 1 H), 2.36-2.23 (m, 2 H), 1.85-1.79 (m, 1 H), 1.69-1.59 (m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  528.27 (M+H)。



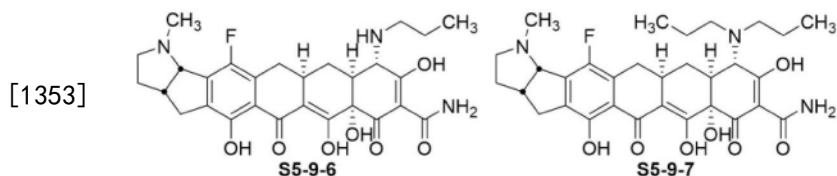
[1348] 通过使用一般程序B-1、C和D-1由S5-7 (42 mg, 0.052 mmol, 1当量) 和 $\text{CH}_3\text{CHO}$ 制备化合物S5-9-3。通过制备型反相HPLC分离S5-9-3的两种非对映异构体。S5-9-3A:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 二盐酸盐)  $\delta$  5.29 (d,  $J=8.8$  Hz, 1 H), 4.13 (s, 1 H), 3.86-3.77 (m, 1 H), 3.74-3.69 (m, 1 H), 3.58-3.53 (m, 1 H), 3.42-3.37 (m, 1 H), 3.28-2.92 (m, 12 H), 2.60-2.52 (m, 1H), 2.36-2.25 (m, 2 H), 1.85-1.75 (m, 1 H), 1.69-1.59 (m, 1 H), 1.42 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H)。S5-9-3B:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 二盐酸盐)  $\delta$  5.27 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 4.12 (s, 1H), 3.85-3.78 (m, 1H), 3.75-3.70 (m, 1H), 3.57-3.54 (m, 1H), 3.42-3.37 (m, 1H), 3.28-3.19 (m, 2H), 3.14-2.90 (m, 10H), 2.60-2.52 (m, 1H), 2.34-2.25 (m, 2H), 1.86-1.76 (m, 1H), 1.68-1.59 (m, 1H), 1.44 (t,  $J=7.6$  Hz, 3H); MS (ESI)  $m/z$  542.37 (M+H)。



[1350] 通过使用一般程序C和D-2由S5-6-1 (46mg, 0.054mmol, 1当量) 制备化合物S5-9-4。通过制备型反相HPLC分离S5-9-4的两种非对映异构体。S5-9-4A:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 二盐酸盐)  $\delta$  5.30 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 4.13 (s, 1H), 3.74-3.62 (m, 2H), 3.57-3.53 (m, 1H), 3.39-3.29 (m, 1H), 3.24-3.17 (m, 2H), 3.12-2.92 (m, 10H), 2.60-2.53 (m, 1H), 2.36-2.25 (m, 2H), 1.88-1.76 (m, 3H), 1.69-1.59 (m, 1H), 1.06 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H)。S5-9-4B:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 二盐酸盐)  $\delta$  5.28 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 4.11 (s, 1H), 3.74-3.61 (m, 2H), 3.56-3.53 (m, 1H), 3.34-3.29 (m, 1H), 3.27-3.18 (m, 2H), 3.12-2.92 (m, 10H), 2.59-2.53 (m, 1H), 2.32-2.25 (m, 2H), 1.88-1.76 (m, 3H), 1.67-1.57 (m, 1H), 1.06 (t,  $J=7.6$  Hz, 3H); MS (ESI)  $m/z$  556.33 (M+H)。



[1352] 通过使用一般程序B-1、C和D-1由S5-7 (42mg, 0.052mmol, 1当量) 和PhCHO制备化合物S5-9-5。通过制备型反相HPLC分离S5-9-5的两种非对映异构体。S5-9-5A:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 二盐酸盐)  $\delta$  7.56-7.53 (m, 2H), 7.50-7.49 (m, 3H), 5.44 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 4.94 (d,  $J=13.2\text{Hz}$ , 1H), 4.48 (d,  $J=13.2\text{Hz}$ , 1H), 4.10 (s, 1H), 3.61-3.57 (m, 1H), 3.44-3.42 (m, 1H), 3.34-3.30 (m, 2H), 3.28-2.91 (m, 10H), 2.58-2.52 (m, 1H), 2.40-2.23 (m, 2H), 1.76-1.64 (m, 2H)。S5-9-5B:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 二盐酸盐)  $\delta$  7.58-7.56 (m, 2H), 7.51-7.49 (m, 3H), 5.43 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 4.94 (d,  $J=13.2\text{Hz}$ , 1H), 4.51 (d,  $J=13.2\text{Hz}$ , 1H), 4.13 (s, 1H), 3.62-3.58 (m, 1H), 3.47-3.41 (m, 1H), 3.34-3.20 (m, 3H), 3.15-2.91 (m, 9H), 2.58-2.52 (m, 1H), 2.37-2.26 (m, 2H), 1.78-1.64 (m, 2H); MS (ESI)  $m/z$  604.41 (M+H)。



[1354] 通过使用一般程序C和D-2由S5-6-2 (44mg, 0.050mmol, 1当量) 制备化合物S5-9-6和S5-9-7。通过制备型反相HPLC分离S5-9-6的两种非对映异构体, 而S5-9-7作为非对映异构体的混合物被分离。S5-9-6A:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 二盐酸盐)  $\delta$  5.21 (d,  $J=9.2\text{Hz}$ , 1H), 3.88 (s, 1H), 3.70-3.66 (m, 1H), 3.60-3.57 (m, 1H), 3.34-3.29 (m, 2H), 3.26-3.16 (m, 6H), 3.04-2.98 (m, 1H), 2.94-2.85 (m, 2H), 2.61-2.54 (m, 1H), 2.35-2.22 (m, 2H), 1.83-1.72 (m, 3H), 1.61-1.51 (m, 1H), 1.02 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H)。S5-9-6B:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 二盐酸盐)  $\delta$  5.21 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 3.89 (s, 1H), 3.72-3.68 (m, 1H), 3.61-3.57 (m, 1H), 3.55-3.29 (m, 2H), 3.26-3.19 (m, 6H), 3.06-2.98 (m, 1H), 2.93-2.87 (m, 2H), 2.61-2.55 (m, 1H), 2.34-2.22 (m, 2H), 1.85-1.73 (m, 3H), 1.61-1.52 (m, 1H), 1.03 (t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 3H); MS (ESI)  $m/z$  542.30 (M+H)。

[1355] S5-9-7:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 二盐酸盐, 非对映异构体的混合物)  $\delta$  5.23-5.20 (m, 1H), 4.23 (s, 1H), 3.73-3.68 (m, 1H), 3.61-3.57 (m, 1H), 3.51-3.47 (m, 1H), 3.38-3.33 (m, 2H), 3.26-3.20 (m, 7H), 3.10-3.04 (m, 1H), 2.99-2.89 (m, 3H), 2.36-2.22 (m, 2H), 1.86-1.76 (m, 5H), 1.69-1.59 (m, 1H), 1.05-0.98 (m, 6H); MS (ESI)  $m/z$  584.3 (M+H)。

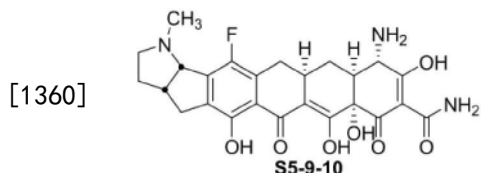


[1357] 通过使用一般程序C和D-2由S5-6-3B (20mg, 0.021mmol, 1当量) 制备化合物S5-9-8B。  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 二盐酸盐)  $\delta$  5.34 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 3.88 (s, 1H), 3.48-3.43 (m, 1H), 3.35-3.32 (m, 3H), 3.26-3.16 (m, 3H), 3.05-2.96 (m, 1H), 2.93-2.85 (m, 2H), 2.49-2.41

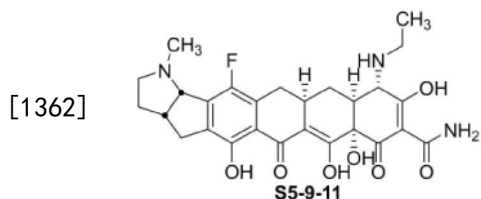
(m, 1H), 2.32-2.21 (m, 2H), 1.85-1.72 (m, 3H), 1.60-1.51 (m, 1H), 1.02 (t, J=7.2Hz, 3H); MS (ESI) m/z 528.29 (M+H)。



[1359] 通过使用一般程序B-1和A由S5-8-2 (58mg, 0.07mmol, 1当量) 和HCHO制备化合物S5-9-9。根据一般程序C和D-1处理一半的材料以给出产物S5-9-9。通过制备型反相HPLC分离S5-9-9的两种非对映异构体。S5-9-9A:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 二盐酸盐)  $\delta$  5.21 (d, J=8.8Hz, 1H), 3.82 (s, 1H), 3.71-3.67 (m, 1H), 3.63-3.56 (m, 1H), 3.35-3.31 (m, 1H), 3.23-3.16 (m, 5H), 3.06-2.91 (m, 5H), 2.83-2.80 (m, 1H), 2.61-2.55 (m, 1H), 2.35-2.28 (m, 1H), 2.25-2.21 (m, 1H), 1.84-1.74 (m, 1H), 1.62-1.52 (m, 1H)。S5-9-9B:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 二盐酸盐)  $\delta$  5.20 (d, J=8.8Hz, 1H), 3.81 (s, 1H), 3.72-3.68 (m, 1H), 3.61-3.56 (m, 1H), 3.35-3.30 (m, 1H), 3.26-3.18 (m, 5H), 3.06-2.97 (m, 1H), 2.95-2.89 (m, 4H), 2.83-2.76 (m, 1H), 2.62-2.55 (m, 1H), 2.36-2.28 (m, 1H), 2.25-2.20 (m, 1H), 1.85-1.75 (m, 1H), 1.63-1.53 (m, 1H); MS (ESI) m/z 514.27 (M+H)。

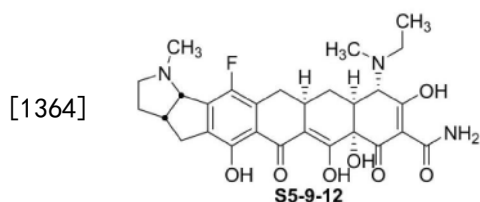


[1361] 通过使用一般程序C和D-1由S5-8-1 (30mg, 0.38mmol, 1当量) 制备化合物S5-9-10以给出产物S5-9-10。通过制备型反相HPLC分离S5-9-10的两种非对映异构体。S5-9-10A:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 二盐酸盐)  $\delta$  5.22 (d, J=8.8Hz, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.72-3.67 (m, 1H), 3.62-3.57 (m, 1H), 3.35-3.28 (m, 1H), 3.23-3.17 (m, 5H), 3.04-2.91 (m, 2H), 2.72-2.65 (m, 1H), 2.62-2.55 (m, 1H), 2.37-2.30 (m, 1H), 2.28-2.23 (m, 1H), 1.84-1.77 (m, 1H), 1.64-1.54 (m, 1H)。S5-9-10B:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 二盐酸盐)  $\delta$  5.21 (d, J=9.2Hz, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.72-3.68 (m, 1H), 3.62-3.57 (m, 1H), 3.35-3.29 (m, 1H), 3.25-3.19 (m, 5H), 3.04-2.96 (m, 1H), 2.93-2.87 (m, 1H), 2.69-2.65 (m, 1H), 2.62-2.55 (m, 1H), 2.36-2.23 (m, 2H), 1.86-1.76 (m, 1H), 1.64-1.54 (m, 1H); MS (ESI) m/z 500.26 (M+H)。

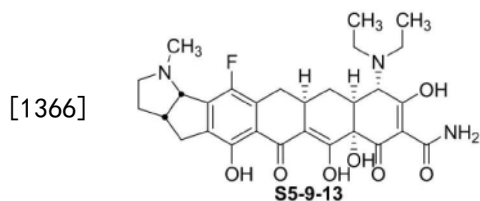


[1363] 通过使用一般程序B-1、C和D-1由S5-8-1和 $\text{CH}_3\text{CHO}$ 制备化合物S5-9-11以给出产物S5-9-11。通过制备型反相HPLC分离S5-9-11的两种非对映异构体。S5-9-11A:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 二盐酸盐)  $\delta$  5.22 (d, J=8.4Hz, 1H), 3.88 (s, 1H), 3.71-3.68 (m, 1H), 3.62-3.57 (m, 1H), 3.46-3.39 (m, 1H), 3.38-3.28 (m, 2H), 3.23-3.17 (m, 5H), 3.05-2.99 (m, 1H), 2.96-2.91 (m, 1H), 2.87-2.83 (m, 1H), 2.62-2.55 (m, 1H), 2.36-2.23 (m, 2H), 1.84-1.74 (m, 1H), 1.62-1.52 (m, 1H), 1.36 (t, J=7.2Hz, 3H)。S5-9-11B:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 二盐酸盐)

$\delta$ 5.21 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 3.88 (s, 1H), 3.72-3.68 (m, 1H), 3.64-3.55 (m, 1H), 3.48-3.41 (m, 1H), 3.38-3.28 (m, 2H), 3.26-3.18 (m, 5H), 3.07-2.99 (m, 1H), 2.96-2.84 (m, 2H), 2.62-2.55 (m, 1H), 2.36-2.22 (m, 2H), 1.84-1.74 (m, 1H), 1.66-1.52 (m, 1H), 1.36 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H); MS (ESI)  $m/z$  528.23 (M+H)。

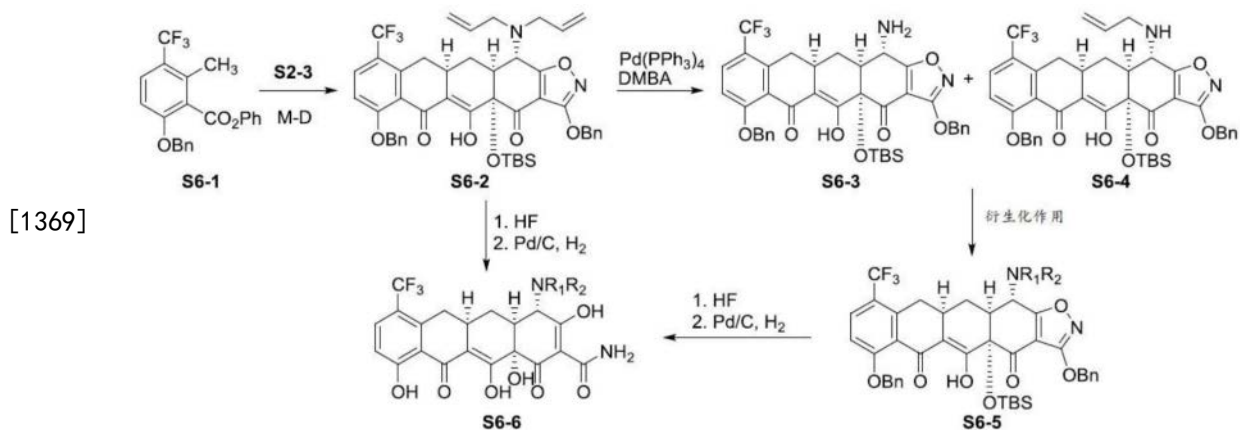


[1365] 通过使用一般程序B-1,和再次B-1与HCHO,随后一般程序C和D-1由S5-8-1和 $\text{CH}_3\text{CHO}$ 制备化合物S5-9-12以给出产物S5-9-12。通过制备型反相HPLC分离S5-9-12的两种非对映异构体。S5-9-12A:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 二盐酸盐)  $\delta$ 5.22 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 4.23 (s, 0.5H), 4.14 (s, 0.5H), 3.71-3.67 (m, 1H), 3.61-3.56 (m, 1H), 3.50-3.46 (m, 1H), 3.35-3.30 (m, 2H), 3.24-3.17 (m, 5H), 3.10-3.02 (m, 2.5H), 2.95-2.91 (m, 3.5H), 2.62-2.55 (m, 1H), 2.36-2.22 (m, 2H), 1.84-1.74 (m, 1H), 1.67-1.58 (m, 1H), 1.43-1.39 (m, 3H)。S5-9-12B:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 二盐酸盐)  $\delta$ 5.21 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 4.23 (s, 0.5H), 4.14 (s, 0.5H), 3.73-3.68 (m, 1H), 3.62-3.57 (m, 1H), 3.52-3.47 (m, 1H), 3.38-3.30 (m, 2H), 3.26-3.20 (m, 5H), 3.09-2.88 (m, 6H), 2.61-2.57 (m, 1H), 2.36-2.22 (m, 2H), 1.85-1.75 (m, 1H), 1.67-1.58 (m, 1H), 1.44-1.39 (m, 3H); MS (ESI)  $m/z$  542.30 (M+H)。

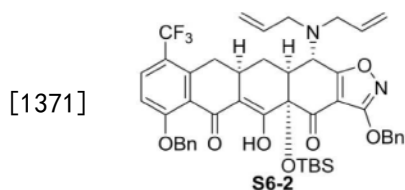


[1367] 通过使用一般程序B-1、C和D-1由S5-8-1和 $\text{CH}_3\text{CHO}$ 制备化合物S5-9-13以给出产物S5-9-13。通过制备型反相HPLC分离S5-9-13的两种非对映异构体。S5-9-13A:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 二盐酸盐)  $\delta$ 5.22 (d,  $J=9.2\text{Hz}$ , 1H), 4.25 (s, 1H), 3.72-3.67 (m, 1H), 3.62-3.54 (m, 2H), 3.48-3.43 (m, 2H), 3.35-3.28 (m, 2H), 3.25-3.17 (m, 5H), 3.09-3.02 (m, 1H), 2.94-2.90 (m, 1H), 2.62-2.54 (m, 1H), 2.36-2.26 (m, 2H), 1.84-1.75 (m, 1H), 1.69-1.59 (m, 1H), 1.41 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 6H)。S5-9-13B:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 二盐酸盐)  $\delta$ 5.21 (d,  $J=9.2\text{Hz}$ , 1H), 4.25 (s, 1H), 3.73-3.68 (m, 1H), 3.63-3.55 (m, 2H), 3.50-3.42 (m, 2H), 3.36-3.28 (m, 2H), 3.25-3.19 (m, 5H), 3.12-3.02 (m, 1H), 2.95-2.89 (m, 1H), 2.62-2.54 (m, 1H), 2.34-2.23 (m, 2H), 1.85-1.75 (m, 1H), 1.68-1.59 (m, 1H), 1.41 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 6H); MS (ESI)  $m/z$  556.29 (M+H)。

[1368] 方案6

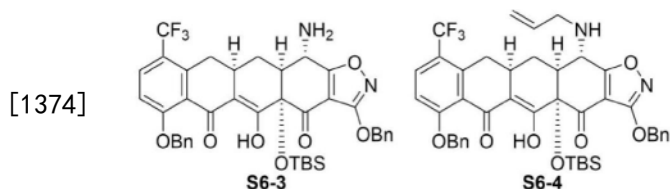


[1370] 遵照方案6制备以下化合物。

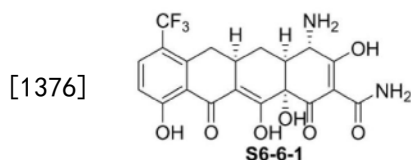


[1372] 通过使用一般程序E由化合物S6-1 (根据包括W02011/025982A2的文献程序制备) 和二烯丙基烯酮S2-3制备化合物S6-2:

[1373]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  15.91 (s, 1H), 7.65 (d,  $J=9.2\text{Hz}$ , 1H), 7.51-7.44 (m, 4H), 7.40-7.27 (m, 6H), 6.93 (d,  $J=9.2\text{Hz}$ , 1H), 5.85-5.75 (m, 2H), 5.36 (s, 2H), 5.30-5.19 (m, 4H), 5.11 (d,  $J=10.0\text{Hz}$ , 2H), 4.09 (d,  $J=10.4\text{Hz}$ , 1H), 3.35-3.32 (m, 2H), 3.22-3.12 (m, 3H), 2.96-2.92 (m, 2H), 2.52-2.45 (m, 2H), 2.14-2.10 (m, 1H), 0.82 (s, 9H), 0.28 (s, 3H), 0.14 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$  827.60 (M+H)。

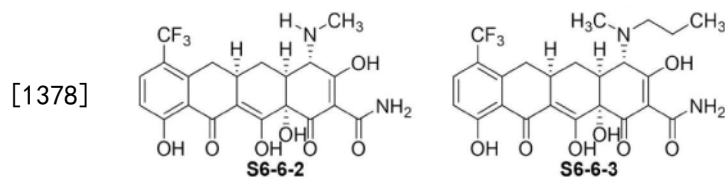


[1375] 通过使用一般程序A由化合物S6-2制备化合物S6-3和S6-4。S6-3:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  16.41 (s, 1H), 7.64 (d,  $J=9.2\text{Hz}$ , 1H), 7.52-7.46 (m, 4H), 7.42-7.30 (m, 6H), 6.95 (d,  $J=9.2\text{Hz}$ , 1H), 5.45, 5.35 (ABq,  $J=12.0\text{Hz}$ , 2H), 5.31, 5.24 (ABq,  $J=12.8\text{Hz}$ , 2H), 4.00 (br s, 1H), 3.07-3.03 (m, 1H), 2.88-2.79 (m, 1H), 2.69-2.66 (m, 1H), 2.42 (t,  $J=15.2\text{Hz}$ , 1H), 2.17-2.12 (m, 1H), 1.47-1.38 (m, 1H), 0.74 (s, 9H), 0.23 (s, 3H), 0.10 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$  747.50 (M+H)。S6-4: MS (ESI)  $m/z$  787.55 (M+H)。

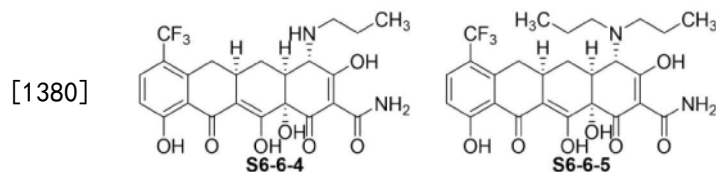


[1377] 通过使用一般程序C和D-2由化合物S6-3制备化合物S6-6-1:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 盐酸盐)  $\delta$  7.75 (d,  $J=9.2\text{Hz}$ , 1H), 6.95 (d,  $J=9.2\text{Hz}$ , 1H), 3.90 (br s, 1H), 3.22-3.17 (m, 1H), 3.04-2.96 (m, 1H), 2.63 (dt,  $J=12.4, 2.0\text{Hz}$ , 1H), 2.54 (t,  $J=14.8\text{Hz}$ , 1H), 2.22 (ddd,  $J$

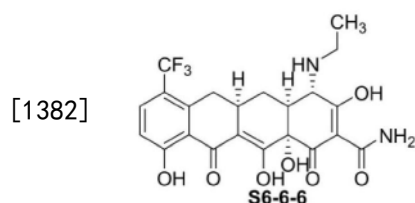
=13.2, 4.8, 2.0 Hz, 1H), 1.63-1.54 (m, 1H); MS (ESI)  $m/z$  455.30 (M+H)。



[1379] 通过使用一般程序B-1、C和D-2由化合物S6-4与HCHO制备化合物S6-6-2和S6-6-3。S6-6-2:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 盐酸盐)  $\delta$  7.75 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 6.94 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 3.83 (br s, 1H), 3.19-3.15 (m, 1H), 3.06-2.98 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.82-2.79 (m, 1H), 2.51 (t,  $J=14.8$  Hz, 1H), 2.20 (ddd,  $J=13.2, 5.2, 2.4$  Hz, 1H), 1.60-1.51 (m, 1H); MS (ESI)  $m/z$  469.30 (M+H)。S6-6-3:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 盐酸盐)  $\delta$  7.77 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 6.95 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 4.22 (br s, 0.5H), 4.14 (br s, 0.5H), 3.40-3.29 (m, 1H), 3.22-2.94 (m, 7H), 2.53 (t,  $J=14.8$  Hz, 1H), 2.26-2.19 (m, 1H), 1.88-1.75 (m, 2H), 1.70-1.59 (m, 1H), 1.06-0.98 (m, 3H); MS (ESI)  $m/z$  511.36 (M+H)。

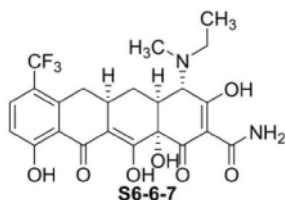


[1381] 通过使用一般程序C和D-2由化合物S6-2制备化合物S6-6-4和S6-6-5。S6-6-4:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 盐酸盐)  $\delta$  7.75 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 6.93 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.34-3.15 (m, 3H), 3.06-2.97 (m, 1H), 2.87 (d,  $J=12.4$  Hz, 1H), 2.50 (t,  $J=14.8$  Hz, 1H), 2.21 (ddd,  $J=14.0, 5.2, 2.8$  Hz, 1H), 1.82-1.73 (m, 2H), 1.60-1.50 (m, 1H), 1.02 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H); MS (ESI)  $m/z$  497.29 (M+H)。S6-6-5:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 盐酸盐)  $\delta$  7.77 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 6.96 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 4.24 (s, 1H), 3.51-3.46 (m, 1H), 3.41-3.26 (m, 2H), 3.23-3.03 (m, 3H), 2.95-2.92 (m, 1H), 2.54 (t,  $J=14.8$  Hz, 1H), 2.20 (ddd,  $J=13.2, 4.4, 2.4$  Hz, 1H), 1.89-1.79 (m, 4H), 1.68-1.59 (m, 1H), 1.03 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H), 0.99 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H); MS (ESI)  $m/z$  539.38 (M+H)。



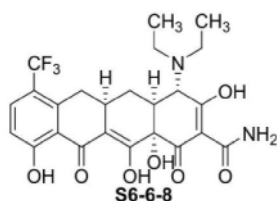
[1383] 通过使用一般程序B-1 (在0℃下)、C和D-2由化合物S6-3与 $\text{CH}_3\text{CHO}$ 制备化合物S6-6-6:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 盐酸盐)  $\delta$  7.75 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 6.94 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 3.88 (s, 1H), 3.47-3.39 (m, 1H), 3.37-3.29 (m, 1H), 3.19-3.15 (m, 1H), 3.05-2.97 (m, 1H), 2.84 (d,  $J=12.4$  Hz, 1H), 2.51 (t,  $J=14.8$  Hz, 1H), 2.21 (ddd,  $J=13.6, 4.8, 2.4$  Hz, 1H), 1.60-1.51 (m, 1H), 1.36 (t,  $J=7.6$  Hz, 3H); MS (ESI)  $m/z$  483.29 (M+H)。

[1384]



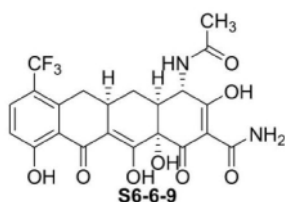
[1385] 通过使用一般程序B-1 (在0℃下)、然后再次B-1与HCHO、C和D-2由化合物S6-3与CH<sub>3</sub>CHO制备化合物S6-6-7: <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD, 盐酸盐) δ7.76 (d, J=9.2Hz, 1H), 6.95 (d, J=9.2Hz, 1H), 4.25 (br s, 0.5H), 4.16 (br s, 0.5H), 3.52-3.43 (m, 1H), 3.39-3.31 (m, 1H), 3.22-3.18 (m, 5H), 2.53 (t, J=14.8Hz, 1H), 2.27-2.20 (m, 1H), 1.70-1.58 (m, 1H), 1.43-1.36 (m, 3H); MS (ESI) m/z 497.32 (M+H)。

[1386]



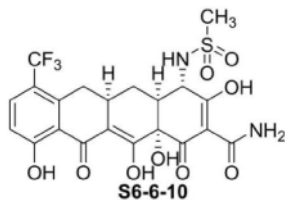
[1387] 通过使用一般程序B-1、C和D-2由化合物S6-3与CH<sub>3</sub>CHO制备化合物S6-6-8: <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD, 盐酸盐) δ7.76 (d, J=9.2Hz, 1H), 6.95 (d, J=9.2Hz, 1H), 4.27 (s, 1H), 3.64-3.55 (m, 1H), 3.46 (q, J=7.6Hz, 2H), 3.36-3.29 (m, 1H), 3.22-3.17 (m, 1H), 3.11-3.03 (m, 1H), 2.93-2.90 (m, 1H), 2.53 (t, J=14.8Hz, 1H), 2.22 (ddd, J=13.6, 5.2, 2.8Hz, 1H), 1.68-1.59 (m, 1H), 1.41 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.40 (t, J=7.2Hz, 3H); MS (ESI) m/z 511.34 (M+H)。

[1388]



[1389] 通过使用一般程序B-2、C和D-2由化合物S6-3与Ac<sub>2</sub>O制备化合物S6-6-9: <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ7.74 (d, J=9.2Hz, 1H), 6.92 (d, J=9.2Hz, 1H), 4.69 (d, J=6.4Hz, 1H), 3.14-3.10 (m, 1H), 3.04-2.96 (m, 1H), 2.72 (t, J=14.8Hz, 1H), 2.47-2.42 (m, 1H), 2.39-2.33 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.62-1.55 (m, 1H); MS (ESI) m/z 497.29 (M+H)。

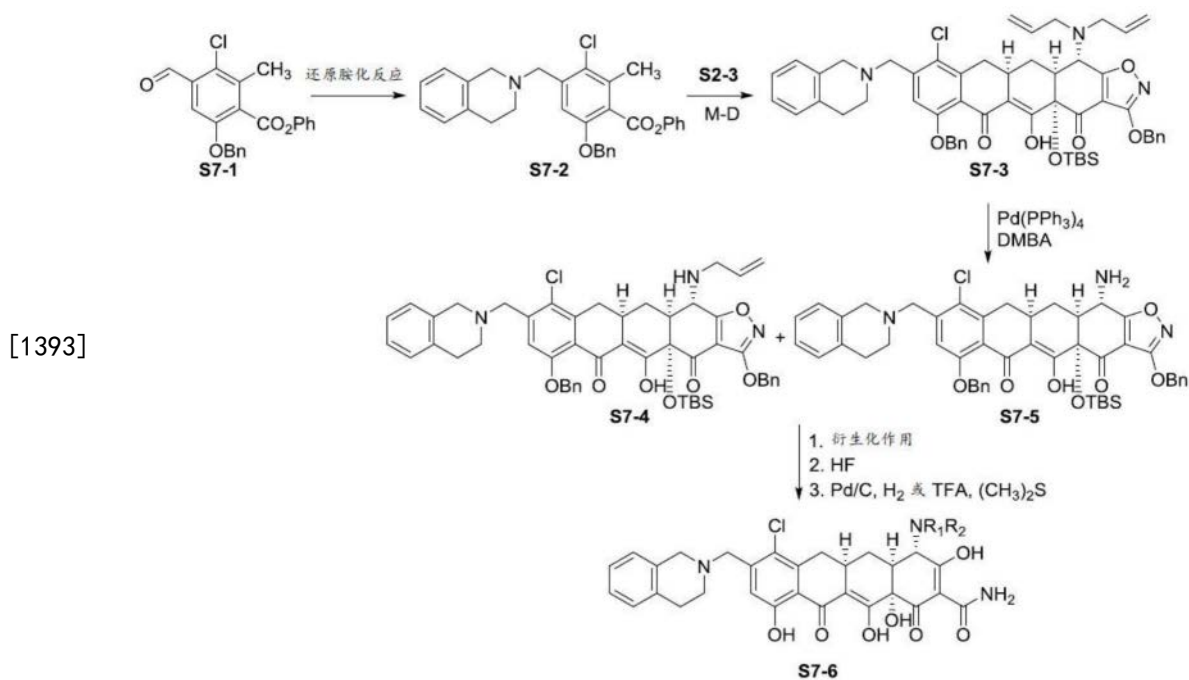
[1390]



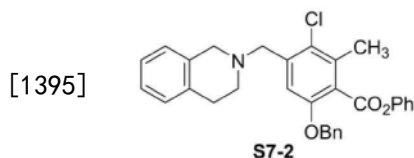
[1391] 通过使用一般程序B-2、C和D-2由化合物S6-3与Ms<sub>2</sub>O制备化合物S6-6-10: <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ7.73 (d, J=9.2Hz, 1H), 6.91 (d, J=9.2Hz, 1H), 4.10 (d, J=4.4Hz, 1H), 3.19-3.14 (m, 1H), 3.14 (s, 3H), 3.04-2.96 (m, 1H), 2.70 (t, J=14.8Hz, 1H), 2.51 (dt, J=14.0, 4.0Hz, 1H), 2.27 (ddd, J=14.0, 6.4, 3.6Hz, 1H), 1.69-1.61 (m, 1H); MS (ESI) m/z 533.32 (M+H)。

[1392] 方案7

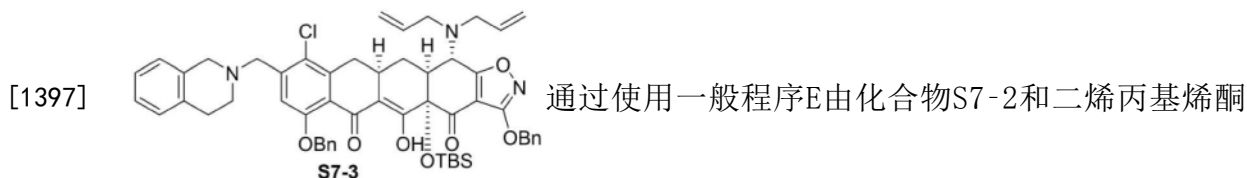




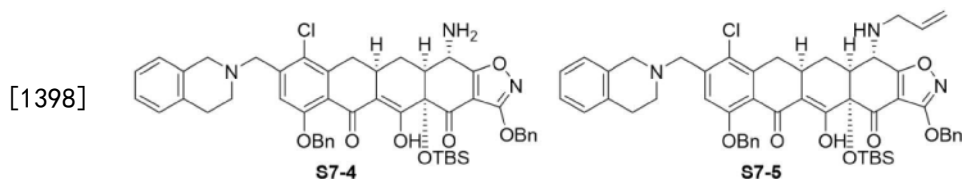
[1394] 遵照方案7制备以下化合物。



[1396] 通过使用一般程序B-1由化合物S7-1 (根据包括J. Med. Chem. [药物化学期刊], 2013, 56, 8112-8138的文献程序制备) 和异喹啉化合物制备S7-2: <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.38-7.22 (m, 9H), 7.14-7.08 (m, 5H), 7.00-6.99 (m, 1H), 5.13 (br s, 2H), 3.78 (br s, 2H), 3.70 (br s, 2H), 2.87 (br s, 2H), 2.74 (br s, 2H), 2.48 (s, 3H); MS (ESI) m/z 498.5 (M+H)。

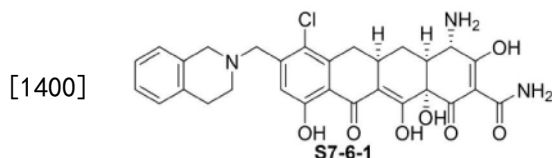


S2-3制备化合物S7-3: <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 15.96 (br s, 1H), 7.51-7.49 (m, 2H), 7.40-7.31 (m, 5H), 7.27-7.20 (m, 4H), 7.16-7.12 (m, 3H), 6.98-6.96 (m, 1H), 5.86-5.76 (m, 2H), 5.36 (s, 2H), 5.23-5.16 (m, 4H), 5.12-5.10 (m, 2H), 4.09 (d, J=9.6Hz, 1H), 3.74-3.65 (m, 4H), 3.37-3.31 (m, 4H), 3.23-3.17 (m, 2H), 3.02-2.94 (m, 1H), 2.84-2.70 (m, 4H), 2.52-2.42 (m, 2H), 2.15-2.12 (m, 1H), 0.83 (s, 9H), 0.26 (s, 3H), 0.14 (s, 3H); MS (ESI) m/z 938.70 (M+H)。

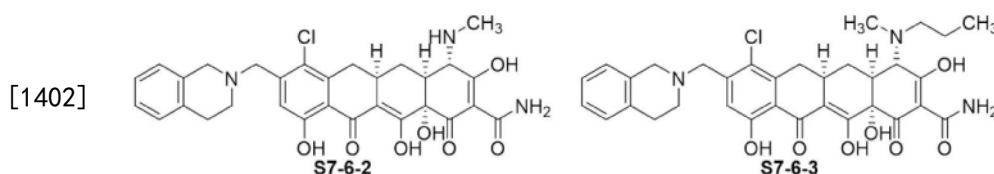


[1399] 通过使用一般程序A由化合物S7-3制备化合物S7-4和S7-5。S7-4: MS (ESI) m/z

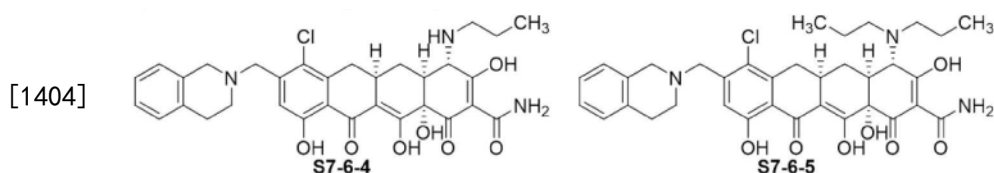
858.59 (M+H)。<sup>+</sup>S7-5:MS (ESI) $m/z$  898.71 (M+H)。



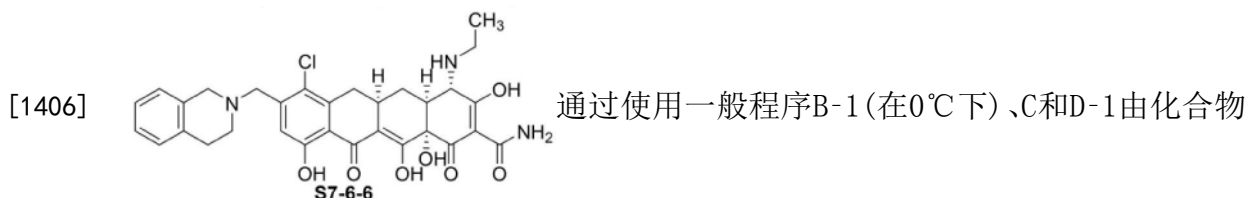
[1401] 通过使用一般程序C和D-1由化合物S7-4制备化合物S7-6-1:<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD, 二盐酸盐)  $\delta$  7.33-7.25 (m, 4H), 7.19 (d,  $J$ =7.2Hz, 1H), 4.73, 4.68 (ABq,  $J$ =13.6Hz, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.92 (s, 1H), 3.84 (br s, 1H), 3.62 (br s, 1H), 3.42 (dd,  $J$ =16.0, 4.4Hz, 1H), 3.30-3.18 (m, 2H), 3.09-3.02 (m, 1H), 2.72-2.69 (m, 1H), 2.42 (t,  $J$ =14.8Hz, 1H), 2.29 (ddd,  $J$ =14.0, 5.2, 2.4Hz, 1H), 1.65-1.55 (m, 1H); MS (ESI) $m/z$  566.35 (M+H)。



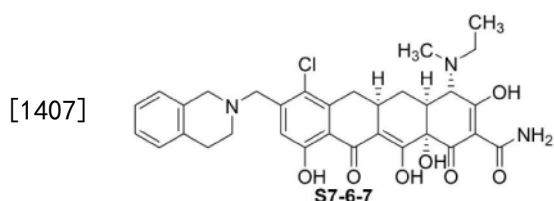
[1403] 通过使用一般程序B-1、C和D-2由化合物S7-5与HCHO制备化合物S7-6-2和S7-6-3。  
S7-6-2:<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD, 二盐酸盐)  $\delta$  7.33-7.26 (m, 4H), 7.19 (d,  $J$ =7.2Hz, 1H), 4.72, 4.67 (ABq,  $J$ =13.2Hz, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.85 (br s, 2H), 3.63 (br s, 1H), 3.42 (dd,  $J$ =16.0, 4.0Hz, 1H), 3.30-3.22 (m, 2H), 3.10-3.04 (m, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.85 (d,  $J$ =12.6Hz, 1H), 2.43 (t,  $J$ =14.8Hz, 1H), 2.29-2.23 (m, 1H), 1.64-1.54 (m, 1H); MS (ESI) $m/z$  580.4 (M+H)。  
S7-6-3:<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD, 二盐酸盐)  $\delta$  7.33-7.26 (m, 4H), 7.21-7.19 (m, 1H), 4.72, 4.68 (ABq,  $J$ =15.6Hz, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.24 (s, 0.5H), 4.17 (s, 0.5H), 3.84 (br s, 1H), 3.62 (br s, 1H), 3.46-3.34 (m, 2H), 3.32-2.96 (m, 8H), 2.44 (br t,  $J$ =15.2Hz, 1H), 2.99 (br t,  $J$ =13.2Hz, 1H), 1.86-1.77 (m, 2H), 1.68-1.65 (m, 1H), 1.05-0.99 (m, 3H); MS (ESI) $m/z$  622.4 (M+H)。



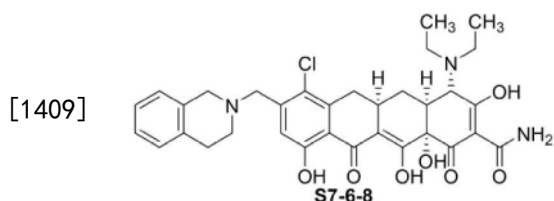
[1405] 通过使用一般程序C和D-2由化合物S7-3制备化合物S7-6-4和S7-6-5。  
S7-6-4:<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD, 二盐酸盐)  $\delta$  7.31-7.18 (m, 5H), 4.71 (q,  $J$ =13.6Hz, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.93 (s, 1H), 3.84 (br s, 1H), 3.63 (br s, 1H), 3.42-3.38 (m, 1H), 3.38-3.17 (m, 4H), 3.07 (br s, 1H), 2.95 (d,  $J$ =12.8Hz, 1H), 2.39 (t,  $J$ =14.4Hz, 1H), 2.29 (d,  $J$ =12.0Hz, 1H), 1.83-1.74 (m, 2H), 1.61-1.52 (m, 1H), 1.03 (t,  $J$ =7.6Hz, 3H); MS (ESI) $m/z$  608.43 (M+H)。  
S7-6-5:<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD, 二盐酸盐)  $\delta$  7.34-7.19 (m, 5H), 4.70 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.26 (s, 1H), 3.87-3.85 (m, 1H), 3.63 (br s, 1H), 3.54-3.37 (m, 3H), 3.29-3.13 (m, 5H), 2.99 (d,  $J$ =13.2Hz, 1H), 2.44 (t,  $J$ =14.4Hz, 1H), 2.27 (d,  $J$ =12.0Hz, 1H), 1.90-1.80 (m, 4H), 1.71-1.61 (m, 1H), 1.05-0.98 (m, 6H); MS (ESI) $m/z$  650.45 (M+H)。



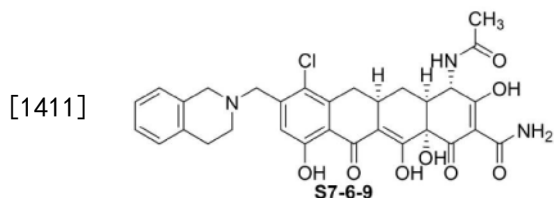
S7-4与CH<sub>3</sub>CHO制备化合物S7-6-6: <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD, 二盐酸盐) δ7.33-7.18(m, 5H), 4.73, 4.67(ABq, J=13.6Hz, 2H), 4.55(s, 2H), 3.90(s, 1H), 3.84(brs, 1H), 3.62(br s, 1H), 3.48-3.32(m, 3H), 3.29-3.21(m, 2H), 3.10-3.03(m, 1H), 2.90(d, J=12.8Hz, 1H), 2.41(t, J=14.4Hz, 1H), 2.30-2.26(m, 1H), 1.63-1.53(m, 1H), 1.37(t, J=7.6Hz, 3H); MS(ESI)m/z 594.40(M+H)。



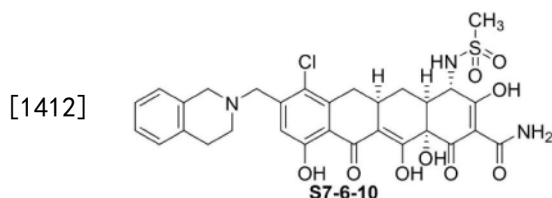
[1408] 通过使用一般程序B-1(在0℃下)、然后再次B-1与HCHO、C和D-1由化合物S7-4与CH<sub>3</sub>CHO制备化合物S7-6-7: <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD, 二盐酸盐) δ7.33-7.26(m, 4H), 7.21-7.19(m, 1H), 4.73, 4.68(ABq, J=13.2Hz, 2H), 4.55(s, 2H), 4.26(s, 0.5H), 4.18(s, 0.5H), 3.85(brs, 1H), 3.62(br s, 1H), 3.56-3.34(m, 3H), 3.30-3.14(m, 3H), 3.04-2.95(m, 4H), 2.42(br t, J=15.2Hz, 1H), 2.30(br t, J=15.2Hz, 1H), 1.73-1.61(m, 1H), 1.44-1.37(m, 3H); MS(ESI)m/z 608.43(M+H)。



[1410] 通过使用一般程序B-1、C和D-1由化合物S7-4与CH<sub>3</sub>CHO制备化合物S7-6-8: <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD, 二盐酸盐) δ7.34-7.25(m, 4H), 7.20-7.18(m, 1H), 4.74, 4.68(ABq, J=13.2Hz, 2H), 4.55(s, 2H), 4.28(s, 1H), 3.84(br s, 1H), 3.65-3.56(m, 2H), 3.53-3.34(m, 4H), 3.29-3.10(m, 3H), 2.98(d, J=13.2Hz, 1H), 2.41(t, J=14.8Hz, 1H), 2.30(br d, J=12.4Hz, 1H), 1.71-1.64(m, 1H), 1.43(t, J=7.2Hz, 3H), 1.42(t, J=7.2Hz, 3H); MS(ESI)m/z 622.42(M+H)。

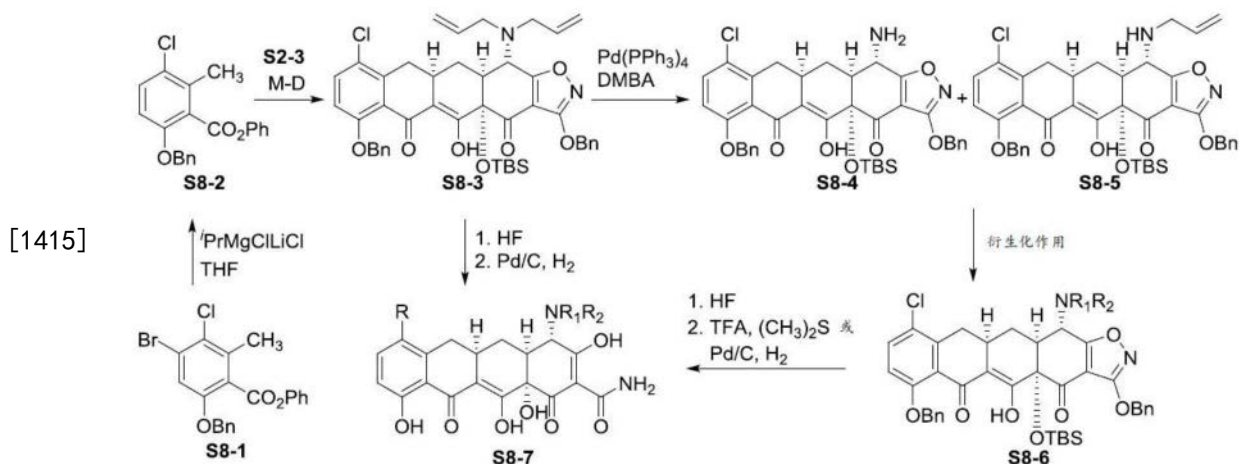


Ac<sub>2</sub>O制备化合物S7-6-9: <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD, 盐酸盐) δ7.33-7.24(m, 4H), 7.21-7.19(m, 1H), 4.72-4.65(m, 3H), 4.55(s, 2H), 3.84(br s, 1H), 3.61(brs, 1H), 3.37-3.33(m, 1H), 3.30-3.20(m, 2H), 3.05-2.99(m, 1H), 2.63(t, J=15.2Hz, 1H), 2.46-2.36(m, 2H), 2.05(s, 3H), 1.66-1.59(m, 1H); MS(ESI)m/z 608.42(M+H)。

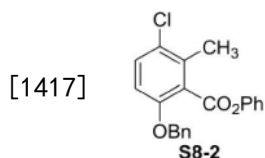


[1413] 通过使用一般程序B-2、C和D-1由化合物S7-4与 $\text{Ms}_2\text{O}$ 制备化合物S7-6-10:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 盐酸盐)  $\delta$  7.32-7.23 (m, 4H), 7.20-7.18 (m, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 4.10 (d,  $J=4.4\text{Hz}$ , 1H), 3.84 (br s, 1H), 3.63 (br s, 1H), 3.38 (dd,  $J=16.8, 5.2\text{Hz}$ , 1H), 3.28-3.20 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.99-2.91 (m, 1H), 2.60 (t,  $J=16.0\text{Hz}$ , 1H), 2.48-2.44 (m, 1H), 2.32-2.26 (m, 1H), 1.72-1.64 (m, 1H); MS (ESI)  $m/z$  644.36 (M+H)。

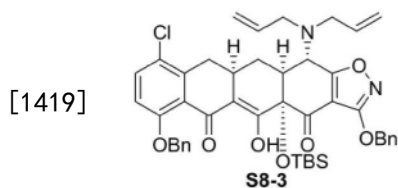
[1414] 方案8



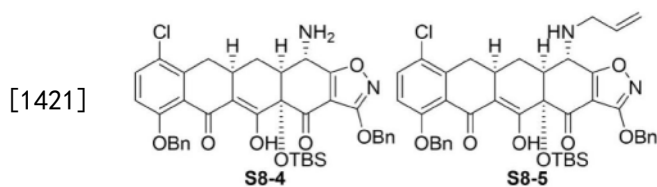
[1416] 遵照方案8制备以下化合物。



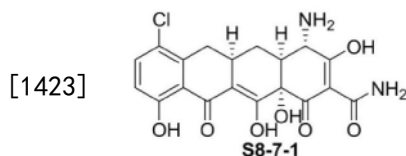
[1418] 将化合物S8-1 (1.62g, 3.76mmol, 1当量, 根据包括J. Med. Chem. [药物化学期刊], 2013, 56, 8112-8138的文献程序制备) 溶解于THF (16mL)。将得到的反应溶液冷却至 $-78^\circ\text{C}$ 。添加 $^1\text{PrMgCl} \cdot \text{LiCl}$  (1.3M, 4.89mL, 4.89mmol, 1.3当量) 的溶液。然后将得到的反应溶液在冰/水浴中搅拌2h并添加饱和的 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 溶液。将得到的反应混合物用EtOAc萃取。将有机相分离, 用盐水洗涤并浓缩。将残余物通过快速柱色谱法 (100g硅胶, 2 $\rightarrow$ 8% EtOAc/己烷) 进行纯化以给出呈白色固体的化合物S8-2 (1.1g, 83%):  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.43-7.34 (m, 8H), 7.26-7.23 (m, 1H), 7.10-7.08 (m, 2H), 6.83-6.80 (m, 1H), 5.13 (s, 2H), 2.45 (s, 3H)。



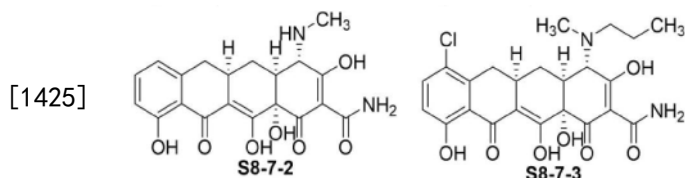
[1420] 通过使用一般程序E由化合物S8-2和二烯丙基烯酮S2-3制备化合物S8-3: MS (ESI)  $m/z$  793.60 (M+H)。



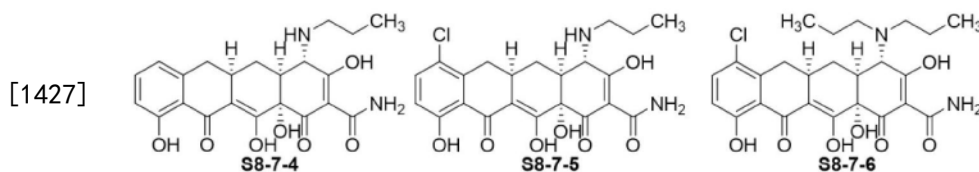
[1422] 通过使用一般程序A由化合物S8-3制备化合物S8-4和S8-5。S8-4:MS (ESI)  $m/z$  713.45 (M+H)。S8-5:MS (ESI)  $m/z$  753.51 (M+H)。



[1424] 通过使用一般程序C和D-1由化合物S8-4制备化合物S8-7-1: $^1\text{H}$ NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 盐酸盐)  $\delta$  7.49 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 6.83 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 3.90 (s, 1H), 3.32-3.27 (s, 1H), 3.10-2.94 (m, 1H), 2.66-2.62 (m, 1H), 2.34 (t,  $J=15.6\text{Hz}$ , 1H), 2.23 (ddd,  $J=13.6, 5.2, 2.8\text{Hz}$ , 1H), 1.63-1.54 (m, 1H); MS (ESI)  $m/z$  421.24 (M+H)。

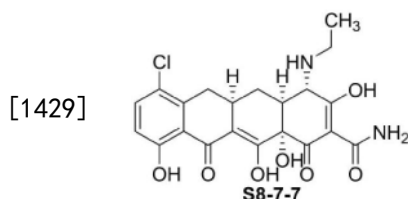


[1426] 通过使用一般程序B-1、C和D-2由化合物S8-5与HCHO制备化合物S8-7-2和S8-7-3。S8-7-2: $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 盐酸盐)  $\delta$  7.40 (dd,  $J=8.4, 7.2\text{Hz}$ , 1H), 6.79 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 6.73 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H), 3.79 (s, 1H), 3.04-2.95 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.87-2.82 (m, 1H), 2.77-2.74 (m, 1H), 2.54 (t,  $J=14.8\text{Hz}$ , 1H), 2.15 (ddd,  $J=13.2, 4.8, 2.8\text{Hz}$ , 1H), 1.56-1.47 (m, 1H); MS (ESI)  $m/z$  401.29 (M+H)。S8-7-3: $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 盐酸盐)  $\delta$  7.50 (d,  $J=9.2\text{Hz}$ , 1H), 6.84 (d,  $J=9.2\text{Hz}$ , 1H), 4.22 (s, 0.5H), 4.13 (s, 0.5H), 3.41-3.32 (m, 2H), 3.22-3.15 (m, 1H), 3.09-2.91 (m, 5H), 2.34 (t,  $J=15.2\text{Hz}$ , 1H), 2.26-2.19 (m, 1H), 1.88-1.74 (m, 2H), 1.68-1.62 (m, 1H), 1.06-0.99 (m, 3H); MS (ESI)  $m/z$  477.33 (M+H)。

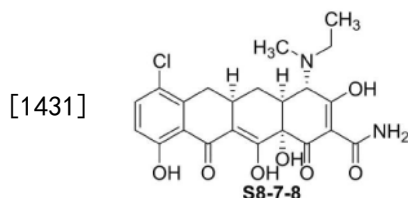


[1428] 通过使用一般程序C和D-2由化合物S8-3制备化合物S8-7-4、S8-7-5和S8-7-6。S8-7-4: $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 盐酸盐)  $\delta$  7.40 (dd,  $J=8.8, 7.2\text{Hz}$ , 1H), 6.79 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 6.73 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H), 3.86 (s, 1H), 3.33-3.17 (m, 2H), 3.03-2.94 (m, 1H), 2.87-2.80 (m, 1H), 2.53 (t,  $J=14.4\text{Hz}$ , 1H), 2.17 (ddd,  $J=13.2, 4.8, 2.4\text{Hz}$ , 1H), 1.82-1.72 (m, 2H), 1.56-1.47 (m, 1H), 1.03 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 3H); MS (ESI)  $m/z$  429.34 (M+H)。S8-7-5: $^1\text{H}$ NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 盐酸盐)  $\delta$  7.48 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 6.82 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 3.88 (s, 1H), 3.34-3.18 (m, 2H), 3.03-2.94 (m, 1H), 2.85 (d,  $J=12.8\text{Hz}$ , 1H), 2.30 (t,  $J=15.2\text{Hz}$ , 1H), 2.24-2.20 (m, 1H), 1.82-1.72 (m, 2H), 1.60-1.50 (m, 1H), 1.02 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 3H); MS (ESI)  $m/z$  463.31 (M+H)。S8-7-6: $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 盐酸盐)  $\delta$  7.50 (d,  $J=9.2\text{Hz}$ , 1H), 6.84 (d,  $J=9.2\text{Hz}$ , 1H),

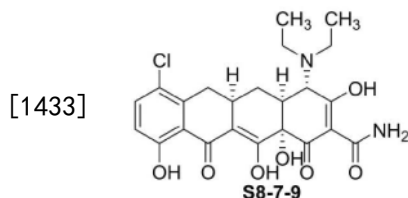
4.24 (s, 1H), 3.53-3.45 (m, 1H), 3.41-3.25 (m, 3H), 3.22-3.16 (m, 1H), 3.09-2.99 (m, 1H), 2.95-2.92 (m, 1H), 2.33 (t, J=14.8Hz, 1H), 2.21 (ddd, J=13.2, 4.4, 2.8Hz, 1H), 1.89-1.74 (m, 4H), 1.68-1.59 (m, 1H), 1.03 (t, J=7.6Hz, 3H), 0.99 (t, J=7.6Hz, 3H); MS (ESI) m/z 505.35 (M+H)。



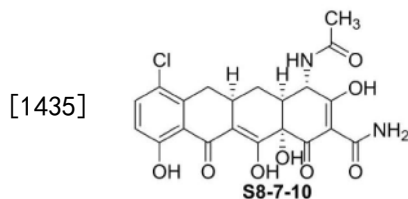
[1430] 通过使用一般程序B-1 (在0℃下)、C和D-1由化合物S8-4与CH<sub>3</sub>CHO制备化合物S8-7-7: <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD, 盐酸盐) δ7.48 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.82 (d, J=8.4Hz, 1H), 3.88 (s, 1H), 3.46-3.41 (m, 1H), 3.37-3.32 (m, 1H), 3.30-3.25 (m, 1H), 3.03-2.95 (m, 1H), 2.85-2.82 (m, 1H), 2.30 (t, J=15.2Hz, 1H), 2.24-2.20 (m, 1H), 1.60-1.51 (m, 1H), 1.36 (t, J=7.6Hz, 3H); MS (ESI) m/z 449.26 (M+H)。



[1432] 通过使用一般程序B-1 (在0℃下)、然后再次B-1与HCHO、C和D-1由化合物S8-4与CH<sub>3</sub>CHO制备化合物S8-7-8: <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD, 盐酸盐) δ7.50 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.84 (d, J=8.8Hz, 1H), 4.23 (s, 0.5H), 4.14 (s, 0.5H), 3.51-3.43 (m, 1H), 3.37-3.30 (m, 2H), 3.08-2.89 (m, 5H), 2.34 (t, J=15.2Hz, 1H), 2.28-2.19 (m, 1H), 1.71-1.58 (m, 1H), 1.42 (t, J=7.2Hz, 1.5H), 1.38 (t, J=7.2Hz, 1.5H); MS (ESI) m/z 463.28 (M+H)。

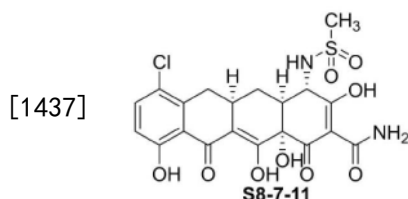


[1434] 通过使用一般程序B-1、C和D-1由化合物S8-4与CH<sub>3</sub>CHO制备化合物S8-7-9: <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD, 盐酸盐) δ7.50 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.84 (d, J=8.8Hz, 1H), 4.23 (s, 1H), 3.65-3.56 (m, 1H), 3.50-3.44 (m, 2H), 3.36-3.29 (m, 2H), 3.08-3.01 (m, 1H), 2.93-2.90 (m, 1H), 2.36-2.23 (m, 2H), 1.69-1.59 (m, 1H), 1.42 (t, J=7.6Hz, 6H), 0.99 (t, J=7.6Hz, 3H); MS (ESI) m/z 477.30 (M+H)。



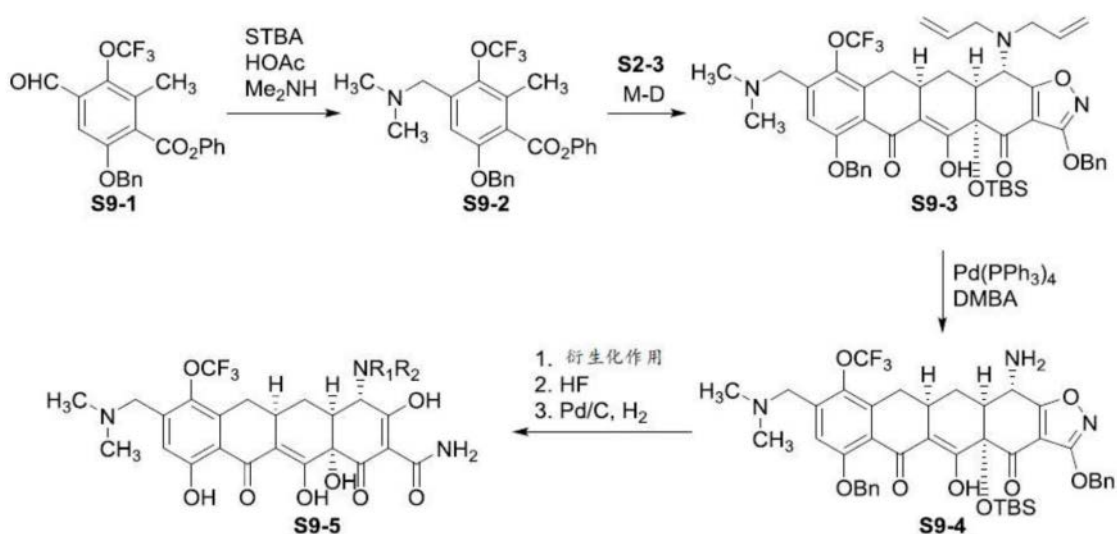
[1436] 通过使用一般程序B-2、C和D-1由化合物S8-4与Ac<sub>2</sub>O制备化合物S8-7-10: <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ7.47 (d, J=9.2Hz, 1H), 6.80 (d, J=9.2Hz, 1H), 4.68 (d, J=6.4Hz, 1H),

3.22 (dd,  $J=16.0, 4.4\text{Hz}$ , 1H), 3.01-2.93 (m, 1H), 2.52 (t,  $J=15.6\text{Hz}$ , 1H), 2.46-2.42 (m, 1H), 2.39-2.32 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.64-1.56 (m, 1H); MS (ESI)  $m/z$  463.27 (M+H)。

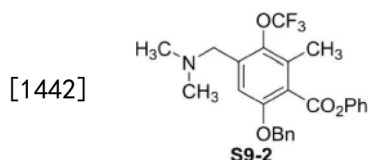


[1438] 通过使用一般程序B-2、C和D-1由化合物S8-4与 $\text{Ms}_2\text{O}$ 制备化合物S8-7-11:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.46 (d,  $J=9.2\text{Hz}$ , 1H), 6.79 (d,  $J=9.2\text{Hz}$ , 1H), 4.10 (d,  $J=4.4\text{Hz}$ , 1H), 3.25 (dd,  $J=16.0, 4.4\text{Hz}$ , 1H), 3.14 (s, 3H), 3.01-2.92 (m, 1H), 2.53-2.48 (m, 2H), 2.30-2.24 (m, 1H), 1.69-1.61 (m, 1H); MS (ESI)  $m/z$  499.22 (M+H)。

[1439] 方案9

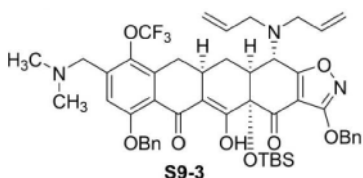


[1441] 遵照方案9制备以下化合物。



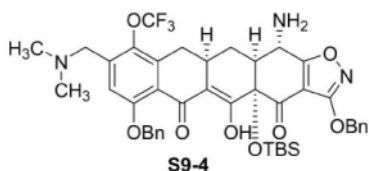
[1443] 将化合物S9-1 (0.15g, 0.35mmol, 1.0当量, 根据包括W0 2014036502A2的文献程序制备) 溶解于DCM (2mL)。在氮气气氛下添加二甲胺 (0.12mL, 5.6M于EtOH中, 0.70mmol, 2.0当量) 和乙酸 (60 $\mu\text{L}$ , 1.14mmol, 3.0当量)。然后添加三乙酰氧基硼氢化钠 (148mg, 0.70mmol, 2.0当量)。10min后, LC/MS指示其实材料被消耗。添加饱和的 $\text{NaHCO}_3$ 溶液并用DCM萃取。将有机相在减压下浓缩。将残余物通过快速柱色谱法 (Biotage 10g硅胶柱, 10%  $\rightarrow$  30% EtOAc于己烷中的梯度) 进行纯化, 产生100mg (62%) 的呈无色油状物的化合物S9-2:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.45-7.43 (m, 2H), 7.38-7.34 (m, 5H), 7.26-7.22 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.09-7.06 (m, 2H), 5.17 (s, 2H), 3.49 (s, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.23 (s, 6H); MS (ESI)  $m/z$  460.23 (M+H)。

[1444]



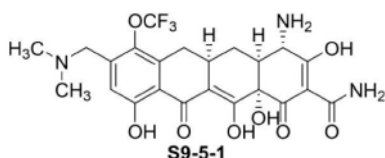
[1445] 通过使用一般程序E由化合物S9-2和二烯丙基烯酮S2-3制备化合物S9-3:MS (ESI)  $m/z$  900.41 (M+H)。

[1446]



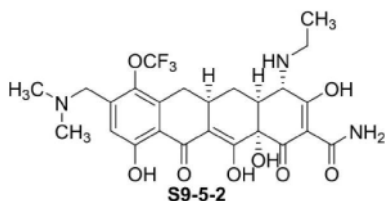
[1447] 通过使用一般程序A由化合物S9-3制备化合物S9-4: $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  16.52 (s, 1H), 7.49-7.44 (m, 6H), 7.41-7.29 (m, 6H), 7.25 (s, 1H), 5.40, 5.36 (ABq,  $J=12.0\text{Hz}$ , 2H), 5.31, 5.22 (ABq,  $J=12.0\text{Hz}$ , 2H), 3.92 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H), 3.49, 3.43 (ABq,  $J=14.4\text{Hz}$ , 2H), 3.02 (dd,  $J=16.0, 4.4\text{Hz}$ , 1H), 2.79-2.71 (m, 1H), 2.64-2.61 (m, 1H), 2.28-2.20 (m, 1H), 2.20 (s, 6H), 2.13-2.08 (m, 1H), 1.58-1.49 (m, 1H), 0.74 (s, 9H), 0.22 (s, 3H), 0.10 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$  820.33 (M+H)。

[1448]



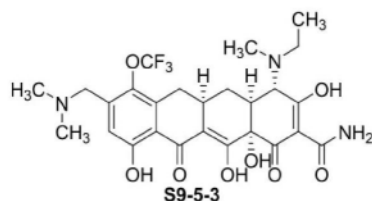
[1449] 通过使用一般程序C和D-2由化合物S9-4制备化合物S9-5-1: $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 二盐酸盐)  $\delta$  7.24 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.90 (s, 1H), 3.19 (dd,  $J=15.6, 3.6\text{Hz}$ , 1H), 3.04-2.96 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.68 (br d,  $J=12.8\text{Hz}$ , 1H), 2.41 (t,  $J=14.4\text{Hz}$ , 1H), 2.27-2.24 (m, 1H), 1.64-1.54 (m, 1H); MS (ESI)  $m/z$  528.18 (M+H)。

[1450]



[1451] 通过使用一般程序B-1 (在 $0^\circ\text{C}$ 下)、C和D-2由化合物S9-4与 $\text{CH}_3\text{CHO}$ 制备化合物S9-5-2: $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 二盐酸盐)  $\delta$  7.20 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.88 (s, 1H), 3.46-3.39 (m, 1H), 3.37-3.30 (m, 1H), 3.18 (dd,  $J=15.6, 4.4\text{Hz}$ , 1H), 3.05-2.97 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.86-2.83 (m, 1H), 2.41 (t,  $J=14.8\text{Hz}$ , 1H), 2.24 (ddd,  $J=14.0, 5.6, 2.8\text{Hz}$ , 1H), 1.64-1.54 (m, 1H), 1.36 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H); MS (ESI)  $m/z$  556.2 (M+H)。

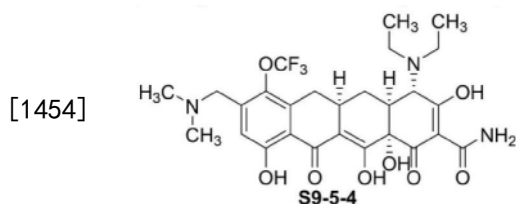
[1452]



[1453] 通过使用一般程序B-1 (在 $0^\circ\text{C}$ 下)、再次B-1与 $\text{HCHO}$ 、C和D-2由化合物S9-4与 $\text{CH}_3\text{CHO}$

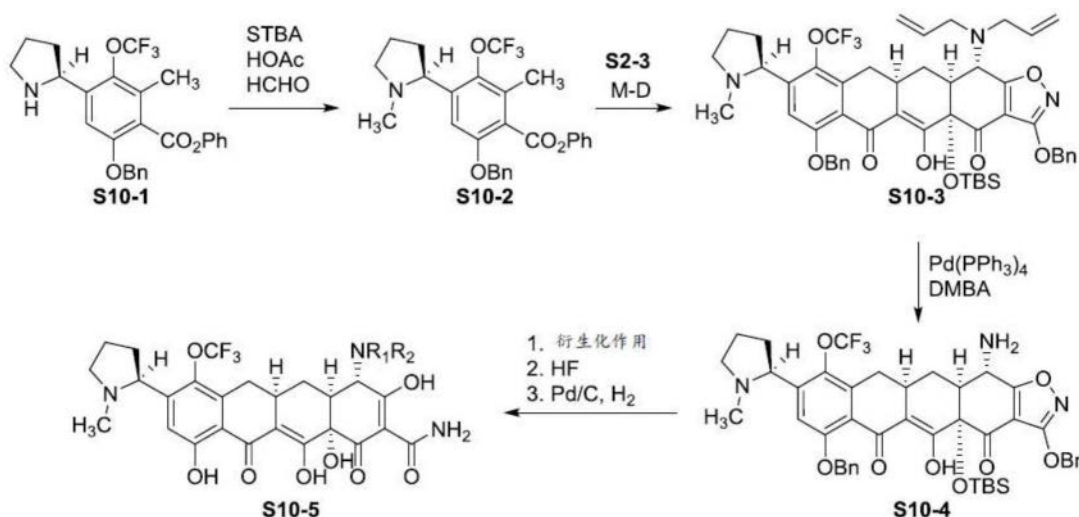


制备化合物S9-5-3:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 二盐酸盐)  $\delta$  7.22 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.24 (s, 0.5H), 4.15 (s, 0.5H), 3.53-3.44 (m, 1H), 3.38-3.30 (m, 1H), 3.22-3.18 (m, 1H), 3.11-2.94 (m, 8H), 2.86 (s, 3H), 2.42 (t,  $J=14.4\text{Hz}$ , 1H), 2.29-2.23 (m, 1H), 1.68-1.60 (m, 1H), 1.44-1.34 (m, 3H); MS (ESI)  $m/z$  570.2 (M+H)。



[1455] 通过使用一般程序B-1、C和D-2由化合物S9-4与 $\text{CH}_3\text{CHO}$ 制备化合物S9-5-4:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 二盐酸盐)  $\delta$  7.28 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.28 (s, 1H), 3.65-3.56 (m, 1H), 3.54-3.43 (m, 2H), 3.41-3.34 (m, 1H), 3.21 (br d,  $J=15.6\text{Hz}$ , 1H), 3.13-3.05 (m, 1H), 2.99-2.96 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.41 (t,  $J=14.8\text{Hz}$ , 1H), 2.28 (br d,  $J=12.8\text{Hz}$ , 1H), 1.69-1.60 (m, 1H), 1.42 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 6H); MS (ESI)  $m/z$  584.20 (M+H)。

[1456] 方案10

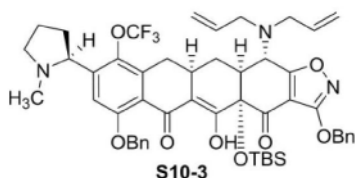


[1458] 遵照方案10制备以下化合物。



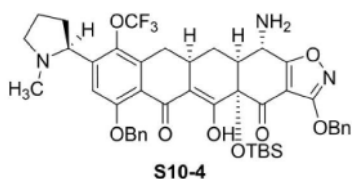
[1460] 通过使用一般程序B-1由S10-1 (根据包括WO 2014036502 A2的文献程序制备) 与 $\text{HCHO}$ 制备化合物S10-2:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.46-7.44 (m, 2H), 7.38-7.33 (m, 5H), 7.26 (s, 1H), 7.26-7.22 (m, 1H), 7.09-7.06 (m, 2H), 5.19, 5.15 (ABq,  $J=11.6\text{Hz}$ , 2H), 3.49 (t,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 3.26-3.21 (m, 1H), 2.33 (q,  $J=9.2\text{Hz}$ , 1H), 2.29-2.20 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.97-1.88 (m, 1H), 1.86-1.78 (m, 1H), 1.60-1.50 (m, 1H); MS (ESI)  $m/z$  486.15 (M+H)。

[1461]



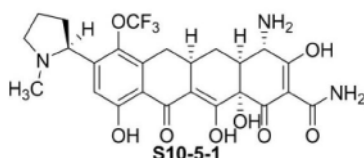
[1462] 通过使用一般程序E由化合物S10-2和二烯丙基烯酮S2-3制备化合物S10-3:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  15.99 (s, 1H), 7.51-7.47 (m, 4H), 7.40-7.31 (m, 5H), 7.28-7.26 (m, 2H), 5.83-5.73 (m, 2H), 5.36 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 5.23-5.18 (m, 2H), 5.09 (d,  $J=10.4\text{Hz}$ , 2H), 4.09 (d,  $J=10.4\text{Hz}$ , 1H), 3.43 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 3.35-3.30 (m, 2H), 3.22-3.16 (m, 3H), 3.12 (dd,  $J=15.2, 4.0\text{Hz}$ , 1H), 2.95-2.88 (m, 1H), 2.66 (t,  $J=15.6\text{Hz}$ , 1H), 2.52-2.48 (m, 1H), 2.45-2.40 (m, 1H), 2.30 (q,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 2.23-2.10 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.96-1.89 (m, 1H), 1.85-1.77 (m, 1H), 1.59-1.51 (m, 1H), 0.82 (s, 9H), 0.25 (s, 3H), 0.13 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$  926.37 (M+H)。

[1463]



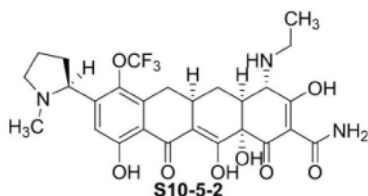
[1464] 通过使用一般程序A由化合物S10-3制备化合物S10-4:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  16.51 (s, 1H), 7.55-7.53 (m, 2H), 7.49-7.47 (m, 2H), 7.41-7.28 (m, 7H), 5.40, 5.36 (ABq,  $J=12.4\text{Hz}$ , 2H), 5.28, 5.22 (ABq,  $J=12.0\text{Hz}$ , 2H), 3.92 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H), 3.43 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 3.23-3.19 (m, 1H), 3.02 (dd,  $J=15.2, 3.6\text{Hz}$ , 1H), 2.80-2.71 (m, 1H), 2.64-2.61 (m, 1H), 2.34-2.10 (m, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.96-1.79 (m, 3H), 1.58-1.49 (m, 2H), 0.74 (s, 9H), 0.22 (s, 3H), 0.10 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$  846.37 (M+H)。

[1465]



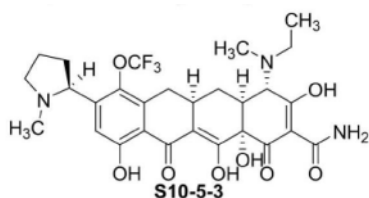
[1466] 通过使用一般程序C和D-2由化合物S10-4制备化合物S10-5-1:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 二盐酸盐)  $\delta$  7.27 (s, 1H), 4.85-4.74 (m, 1H), 3.88 (s, 1H), 3.88-3.83 (m, 1H), 3.42-3.33 (m, 1H), 3.21 (dd,  $J=16.0, 3.6\text{Hz}$ , 1H), 3.03-2.94 (m, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.66-2.54 (m, 2H), 2.54-2.23 (m, 5H), 1.65-1.55 (m, 1H); MS (ESI)  $m/z$  554.14 (M+H)。

[1467]



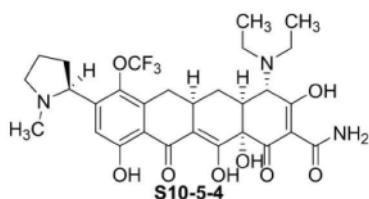
[1468] 通过使用一般程序B-1 (在 $0^\circ\text{C}$ 下)、C和D-2由化合物S10-4与 $\text{CH}_3\text{CHO}$ 制备化合物S10-5-2:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 二盐酸盐)  $\delta$  7.33 (s, 1H), 4.82-4.75 (m, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.89-3.83 (m, 1H), 3.47-3.33 (m, 3H), 3.21 (dd,  $J=16.0, 4.0\text{Hz}$ , 1H), 3.06-2.98 (m, 1H), 2.87 (d,  $J=12.8\text{Hz}$ , 1H), 2.77 (s, 3H), 2.61-2.52 (m, 1H), 2.43-2.44 (m, 5H), 1.64-1.54 (m, 1H), 1.37 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H); MS (ESI)  $m/z$  582.16 (M+H)。

[1469]



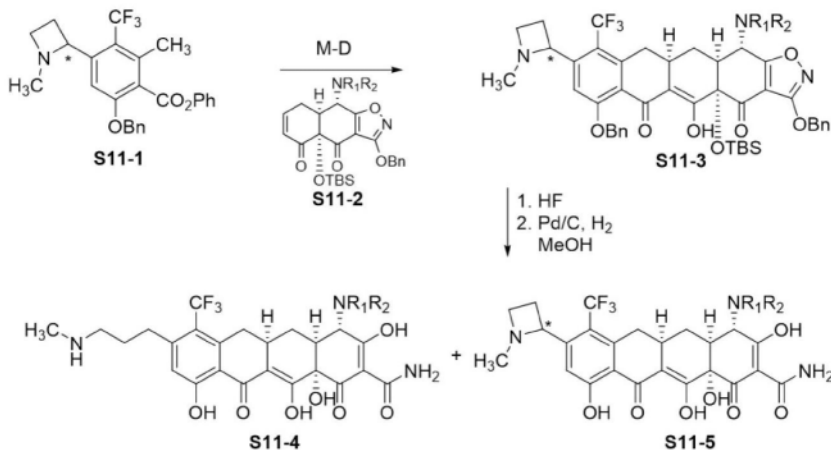
[1470] 通过使用一般程序B-1 (在0℃下)、再次B-1与HCHO、C和D-2由化合物S9-4与CH<sub>3</sub>CHO制备化合物S9-5-3: <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD, 二盐酸盐) δ7.38 (s, 1H), 4.80-4.75 (m, 1H), 4.26 (s, 0.5H), 4.18 (s, 0.5H), 3.89-3.85 (m, 1H), 3.56-3.46 (m, 1H), 3.43-3.32 (m, 2H), 3.23 (d, J=15.6Hz, 1H), 3.13-2.95 (m, 5H), 2.77 (s, 3H), 2.62-2.55 (m, 1H), 2.44-2.26 (m, 5H), 1.70-1.60 (m, 1H), 1.44-1.37 (m, 3H); MS (ESI) m/z 596.18 (M+H)。

[1471]



[1472] 通过使用一般程序B-1、C和D-2由化合物S9-4与CH<sub>3</sub>CHO制备化合物S9-5-4: <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD, 二盐酸盐) δ7.40 (s, 1H), 4.79-4.77 (m, 1H), 4.27 (s, 1H), 3.89-3.86 (m, 1H), 3.63-3.56 (m, 1H), 3.48-3.35 (m, 4H), 3.23 (br d, J=15.6Hz, 1H), 3.09 (br s, 1H), 2.97 (br d, J=13.6Hz, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.60-2.54 (m, 1H), 2.42-2.27 (m, 5H), 1.68-1.60 (m, 1H), 1.41 (t, J=6.4Hz, 6H); MS (ESI) m/z 610.19 (M+H)。

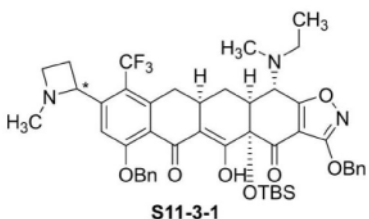
[1473] 方案11



[1474]

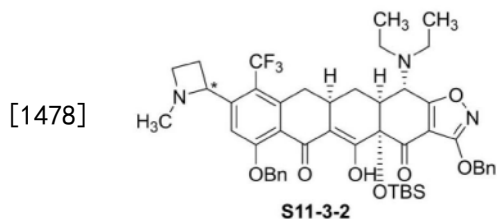
[1475] 遵照方案11制备以下化合物。

[1476]

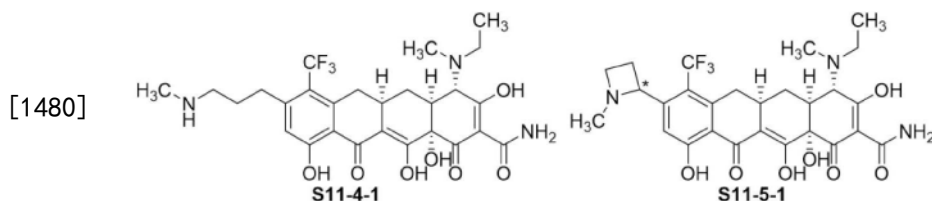


[1477] 通过使用一般程序E由S11-1 (根据包括W0 2012021712 A1的文献程序制备) 和C-4 甲基乙基氨基烯酮S11-2-1 (根据包括W0 2014036502 A2的文献程序制备) 制备化合物S11-3-1: <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ15.84 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.51-7.49 (m, 4H), 7.39-7.32 (m,

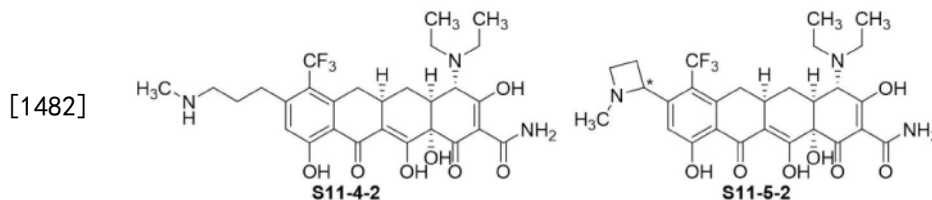
5H), 7.28-7.24(m, 1H), 5.39, 5.34(ABq,  $J=12.8\text{Hz}$ , 2H), 5.36(s, 2H), 4.24(br s, 1H), 4.02(d,  $J=9.6\text{Hz}$ , 1H), 3.43-3.39(m, 1H), 3.20(d,  $J=15.6\text{Hz}$ , 1H), 2.94-2.80(m, 3H), 2.74-2.60(m, 2H), 2.56-2.44(m, 3H), 3.36(s, 3H), 2.26-2.14(m, 1H), 2.21(s, 3H), 1.97-1.90(m, 1H), 1.05(t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 0.84(s, 9H), 0.28(s, 3H), 0.16(s, 3H); MS (ESI)  $m/z$  858.3 ( $M+H$ )。



[1479] 通过使用一般程序E由S11-1和C-4二乙基氨基烯酮S11-2-2(根据包括W0 2014036502 A2的文献程序制备)制备化合物S11-3-2:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  15.83(s, 1H), 7.60(s, 1H), 7.51-7.47(m, 4H), 7.39-7.31(m, 5H), 7.28-7.24(m, 1H), 5.42-5.30(m, 4H), 4.24-4.19(m, 1H), 4.03(d,  $J=10.4\text{Hz}$ , 1H), 3.42-3.38(m, 1H), 3.23-3.19(m, 1H), 2.95-2.86(m, 2H), 2.75-2.68(m, 5H), 2.51-2.44(m, 3H), 2.23-2.20(m, 1H), 2.20(s, 3H), 1.97-1.90(m, 1H), 1.08(t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 0.84(s, 9H), 0.28(s, 3H), 0.16(s, 3H); MS (ESI)  $m/z$  872.3 ( $M+H$ )。



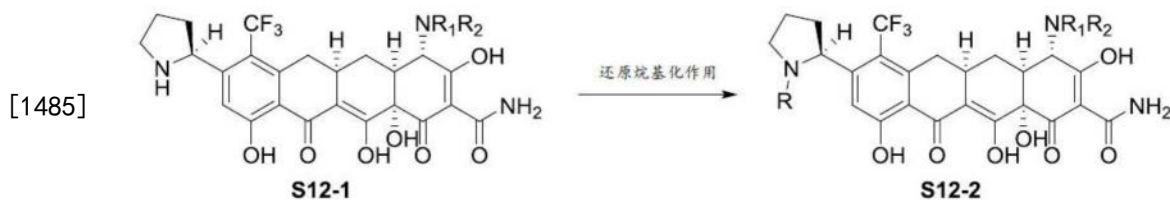
[1481] 通过使用一般程序C和D-2由化合物S11-3-1制备化合物S11-4-1和S11-5-1。S11-4-1:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 二盐酸盐)  $\delta$  6.89(s, 1H), 4.16(s, 1H), 3.39(br s, 2H), 3.29-3.22(m, 1H), 3.08-2.86(m, 9H), 2.70(s, 3H), 2.53(t,  $J=15.1\text{Hz}$ , 1H), 2.21-2.18(m, 1H), 2.02-1.92(m, 2H), 1.67-1.61(m, 1H), 1.37(t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 3H); MS (ESI)  $m/z$  568.18 ( $M+H$ )。S11-5-1:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 二盐酸盐)  $\delta$  7.05(s, 1H), 5.94(t,  $J=8.2\text{Hz}$ , 1H), 4.17-4.10(m, 3H), 3.40(br s, 2H), 3.22-3.18(m, 1H), 3.12-2.90(m, 8H), 2.72-2.58(m, 3H), 2.24-2.21(m, 1H), 1.69-1.60(m, 1H), 1.39(t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 3H); MS (ESI)  $m/z$  566.16 ( $M+H$ )。



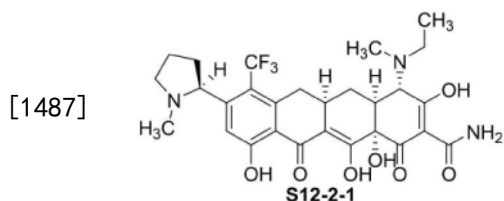
[1483] 通过使用一般程序C和D-2由化合物S11-3-1制备化合物S11-4-2和S11-5-2。S11-4-2:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 二盐酸盐)  $\delta$  6.89(s, 1H), 4.24(s, 1H), 3.53-3.47(m, 2H), 3.42-3.34(m, 2H), 3.27-3.22(m, 1H), 3.08-3.04(m, 2H), 2.99-2.86(m, 4H), 2.70(s, 3H), 2.53(t,  $J=15.2\text{Hz}$ , 1H), 2.20(ddd,  $J=14.0, 5.2, 2.8\text{Hz}$ , 1H), 2.00-1.93(m, 2H), 1.67-1.57(m, 1H), 1.40(t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 6H); MS (ESI)  $m/z$  582.2 ( $M+H$ )。S11-5-2:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 二盐酸盐)  $\delta$  7.05(s, 1H), 5.94(t,  $J=8.2\text{Hz}$ , 1H), 4.24-4.10(m, 3H), 3.51(br s, 2H), 3.40(br s,

2H), 3.23-3.19 (m, 1H), 3.12-2.89 (m, 6H), 2.72-2.54 (m, 2H), 2.22 (ddd,  $J=13.7, 4.6, 2.7\text{Hz}$ , 1H), 1.68-1.59 (m, 1H), 1.40 (t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 6H); MS (ESI)  $m/z$  580.2 (M+H)。

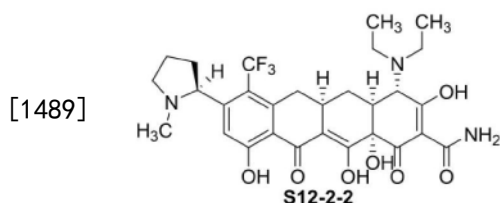
[1484] 方案12



[1486] 遵照方案12制备以下化合物。



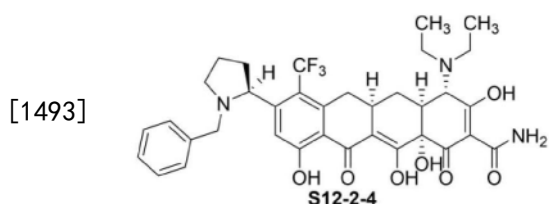
[1488] 向化合物S12-1-1 ( $R_1, R_2 = \text{CH}_3, \text{CH}_3\text{CH}_2$ , 26mg, 0.041mmol, 1当量, 根据包括W0 2014036502 A2的文献程序制备) 于 $\text{CH}_3\text{OH}$  (1mL) 中的溶液中添加HCHO溶液 (9 $\mu\text{L}$ , 0.12mmol, 3.0当量)。在氮气下添加Pd-C (10wt%, 10mg)。密封反应容器并通过将烧瓶短暂地抽真空用氢气吹扫随后用氢气冲洗 (1atm)。将反应混合物在氢气气氛下 (1atm) 在室温下搅拌过夜。将反应物通过小硅藻土垫过滤。将滤饼用 $\text{CH}_3\text{OH}$ 洗涤。将滤液浓缩。将残余物通过制备型反相HPLC在沃特世自动纯化系统使用Phenomenex Polymerx 10 $\mu\text{RP}-\gamma$  100A柱 [10 $\mu\text{m}$ , 150 $\times$  21.20mm; 流速, 20mL/min; 溶剂A: 0.05N HCl/水; 溶剂B:  $\text{CH}_3\text{CN}$ ; 注射体积: 3.0mL (0.05N HCl/水); 梯度: 5% $\rightarrow$ 35%B于A中经20min; 质量定向级分收集] 进行纯化。收集含有所希望的产物的级分并冷冻干燥以产生化合物S12-2-1 (15.6mg):  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 二盐酸盐)  $\delta$  7.49 (s, 1H), 4.75 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 4.26 (s, 0.5H), 4.18 (s, 0.5H), 3.94-3.89 (m, 1H), 3.55-3.48 (m, 1H), 3.43-3.26 (m, 3H), 3.04-2.95 (m, 5H), 2.75-2.61 (m, 5H), 2.36-2.24 (m, 4H), 1.70-1.61 (m, 1H), 1.42-1.389 (m, 3H); MS (ESI)  $m/z$  580.23 (M+H)。



[1490] 通过使用化合物S12-2-1的类似程序由化合物S12-1-2 ( $R_1, R_2 = \text{Et}_2$ , 根据包括W0 2014036502 A2的文献程序制备) 制备化合物S12-2-2:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 二盐酸盐)  $\delta$  7.50 (s, 1H), 4.74 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 4.26 (s, 1H), 3.94-3.89 (m, 1H), 3.64-3.56 (m, 1H), 3.53-3.45 (m, 2H), 3.42-3.34 (m, 2H), 3.29-3.26 (m, 1H), 3.06-2.96 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.71-2.61 (m, 5H), 2.36-2.22 (m, 4H), 1.69-1.59 (m, 1H), 1.41 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 6H); MS (ESI)  $m/z$  594.06 (M+H)。

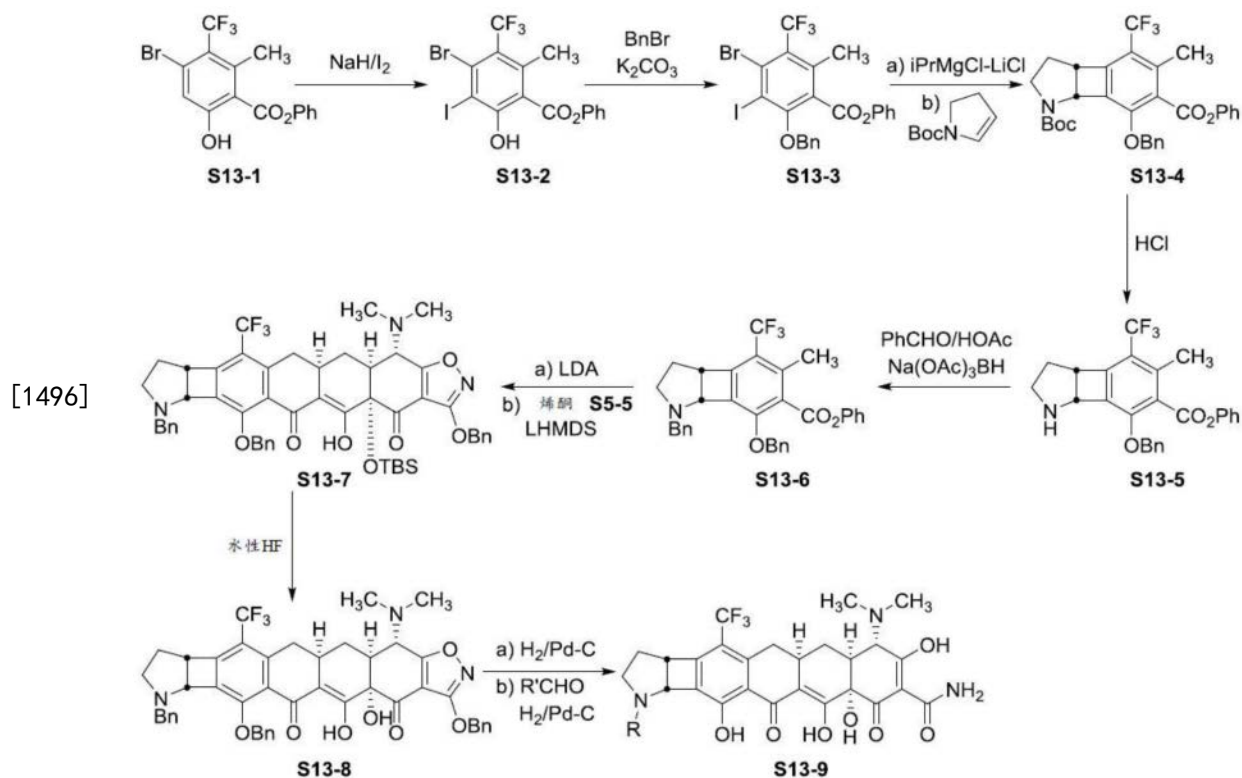


[1492] 通过使用化合物S12-2-1的类似程序由化合物S12-1-2 ( $R_1R_2=Et_2$ ) 和  $CH_3CHO$  制备化合物S12-2-3:  $^1H$  NMR (400MHz,  $CD_3OD$ , 二盐酸盐)  $\delta$  7.56 (s, 1H), 4.75 (t,  $J=8.0Hz$ , 1H), 4.26 (s, 1H), 3.99-3.93 (m, 1H), 3.63-3.56 (m, 1H), 3.53-3.43 (m, 2H), 3.39-3.32 (m, 2H), 3.29-3.25 (m, 1H), 3.10-2.95 (m, 4H), 2.70-2.62 (m, 2H), 2.34-2.20 (m, 4H), 1.69-1.59 (m, 1H), 1.41 (t,  $J=7.2Hz$ , 6H), 1.24 (t,  $J=7.2Hz$ , 3H); MS (ESI)  $m/z$  608.07 (M+H)。

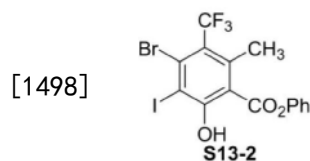


[1494] 在  $0^\circ C$ , 向化合物S12-1-2 ( $R_1R_2=Et_2$ , 266mg, 0.41mmol, 1当量) 于  $CH_3OH$  (3mL) 中的溶液中添加  $PhCHO$  (100 $\mu$ L, 0.99mmol, 2.4当量) 和  $NaBH(OAc)_3$  (110mg, 0.52mmol, 1.3当量)。将得到的反应混合物在  $0^\circ C$  搅拌15min。将冷却浴移除并将反应物在室温下搅拌15min。添加浓HCl (4滴) 并将得到的反应物浓缩至 $\sim$ 2mL。将残余物滴加至搅拌的MTBE (70mL) 中以给出悬浮液。通过过滤收集固体, 在真空下干燥。然后将固体溶解于0.05N HCl/水中。将得到的溶液通过制备型反相HPLC在沃特世自动纯化系统使用Phenomenex Polymerx 10 $\mu$ RP- $\gamma$  100A柱 [10 $\mu$ m, 150 $\times$ 21.20mm; 流速, 20mL/min; 溶剂A: 0.05N HCl/水; 溶剂B:  $CH_3CN$ ; 注射体积: 3.0mL (0.05N HCl/水); 梯度: 10% $\rightarrow$ 60%B于A中经20min; 质量定向级分收集] 进行纯化:  $^1H$  NMR (400MHz,  $CD_3OD$ , 二盐酸盐)  $\delta$  7.32-7.31 (m, 6H), 4.89 (t,  $J=8.0Hz$ , 1H), 4.47 (d,  $J=12.8Hz$ , 1H), 4.27 (s, 1H), 4.22 (d,  $J=12.8Hz$ , 1H), 3.88-3.83 (m, 1H), 3.64-3.37 (m, 5H), 3.19-3.15 (m, 1H), 3.03-2.95 (m, 2H), 2.77-2.68 (m, 1H), 2.57 (t,  $J=14.8Hz$ , 1H), 2.24-2.12 (m, 4H), 1.67-1.58 (m, 1H), 1.43 (t,  $J=7.2Hz$ , 6H); MS (ESI)  $m/z$  670.32 (M+H)。

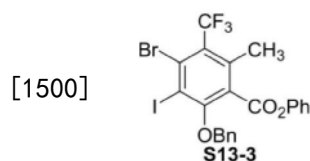
[1495] 方案13



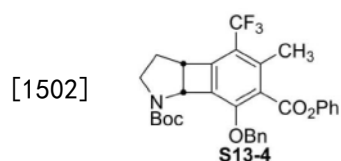
[1497] 遵照方案13制备以下化合物。



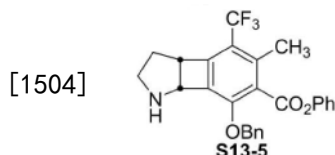
[1499] 向化合物S13-1 (1.04g, 2.77mmol, 1当量) 于甲苯 (8mL) 中的溶液中添加NaH (444mg, 60% 于矿物油中, 11.09mmol, 4当量)。将白色悬浮液在室温下搅拌8min。添加碘 (2.81g, 11.09mmol, 4当量)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。添加水和1N HCl (11mL), 随后添加10%水性Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>。将混合物用EtOAc萃取。将有机相用盐水洗涤并在减压下浓缩以给出所希望的产物S13-2: MS (ESI) m/z 498.9 (M-H)。



[1501] 将上述产物S13-2 (2.77mmol, 粗品, 1当量) 溶解于DMF (5mL) 中。添加BnBr (0.40mL, 3.32mmol, 1.2当量) 和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.57g, 4.16mmol, 1.5当量)。将悬浮液在室温下搅拌过夜。将反应混合物用EtOAc稀释, 用水 (50mL x 2) 和盐水 (30mL x 1) 洗涤。将有机相在减压下浓缩并将残余物在硅胶上 (0% 至3% EtOAc/己烷) 纯化以产生所希望的产物S13-3: MS (ESI) m/z 589.0 (M-H)。



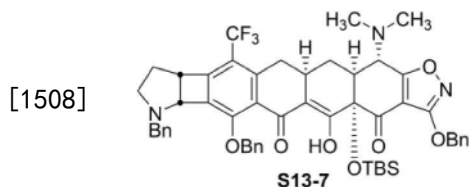
[1503] 向在-78℃冷却的化合物S13-3 (632mg, 1.07mmol, 1当量) 于THF (5mL) 中的溶液逐滴添加iPrMgCl-LiCl (1.07mL, 1.3M/THF, 1.39mmol, 1.3当量) 同时保持反应物内部温度在-72℃至-75℃之间。将反应物在-78℃搅拌30min。逐滴添加1-N-Boc-2,3-二氢吡咯 (0.92mL, 5.33mmol, 5当量)。将反应物经2h从-78℃缓慢升温至室温, 并伴随搅拌。将反应物在室温下进一步搅拌48小时。添加EtOAc (100mL)。将反应混合物用饱和氯化铵水溶液 (50mL x 2) 和盐水 (50mL x 1) 洗涤, 经硫酸镁干燥, 并在减压下浓缩。硅胶柱色谱法 (0至8% EtOAc/己烷) 产生呈苍白色油的所希望的产物S13-4 (224mg, 38%) : MS (ESI) m/z 576.4 (M+Na)。



[1505] 将化合物S13-4 (224mg, 0.40mmol) 用4N HCl于二噁烷中的溶液在室温下处理1h。添加饱和的碳酸氢钠水溶液 (50mL) 并将反应混合物用EtOAc (50mL x 3) 萃取。将合并的EtOAc提取物经硫酸钠干燥并在减压下浓缩以给出成苍白色固体的化合物S13-5 (165mg, 90%) :  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.20-7.60 (m, 8H), 7.10 (d,  $J=7.3\text{Hz}$ , 2H), 5.56 (ABq,  $J=12.2, 28.1\text{Hz}$ , 2H), 4.76 (d,  $J=3.6\text{Hz}$ , 1H), 4.03 (br d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 3.10-3.20 (m, 1H), 2.65-2.80 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 1.90-2.00 (m, 1H), 1.55-1.70 (m, 1H) ; MS (ESI) m/z 454.4 (M+H)。



[1507] 在室温下, 向化合物S13-5 (165mg, 0.36mmol, 1当量) 于1,2-二氯乙烷 (4mL) 中的溶液中添加HOAc (0.033mL, 0.55mmol, 1.5当量)、苯甲醛 (0.055mL, 0.54mmol, 1.5当量)、和 $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$  (116mg, 0.55mmol, 1.5当量)。将反应混合物在室温下搅拌过夜, 添加碳酸氢钠水溶液 (50mL), 并用EtOAc (50mL x 3) 萃取。将合并的EtOAc提取物经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。硅胶柱色谱法 (0%-8% EtOAc/己烷) 产生呈苍白色油的所希望的产物S13-6 (178mg, 91%) :  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.20-7.70 (m, 13H), 7.07 (d,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 5.48 (br d,  $J=12.2\text{Hz}$ , 1H), 5.18 (br d,  $J=12.2\text{Hz}$ , 1H), 4.62 (br s, 1H), 4.23 (br s, 1H), 3.85 (br s, 1H), 3.64 (d,  $J=12.8\text{Hz}$ , 1H), 3.01 (br s, 1H), 2.82 (br s, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.04 (br s, 1H), 1.87 (br s, 1H) ; MS (ESI) m/z 544.4 (M+H)。



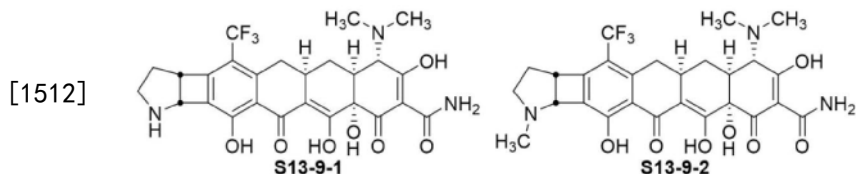
[1509] 在-78℃, 向二异丙胺 (0.058mL, 0.41mmol, 1.25当量) 于THF (2mL) 中的溶液逐滴添加nBuLi (0.164mL, 2.5M/己烷, 0.41mmol, 1.25当量)。将反应物在0℃搅拌10min并冷却至-78℃。逐滴添加化合物S13-6 (178mg, 0.33mmol, 于4mL THF中) 同时保持反应物内部温度在-70℃至-78℃之间。将得到的深红色溶液在-78℃搅拌30min。逐滴添加LHMDS (0.41mL, 1M/



THF, 0.41mmol, 1.25当量) 和烯酮S5-5 (198mg, 0.41mmol, in 2mL THF) 同时保持反应物内部温度在-70℃至-78℃之间。将反应物经2h从-78℃缓慢升温至0℃, 并伴随搅拌。添加饱和的碳酸氢钠水溶液 (50mL)。将反应混合物用EtOAc (50mL x 3) 萃取。将合并的EtOAc提取物经硫酸镁干燥。硅胶柱色谱法 (0%至25% EtOAc/己烷) 产生呈黄色泡沫的所希望的产物的两种非对映异构体。S13-7A, 非对映异构体A (125mg, 41%) :  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  16.01 (s, 1H), 7.18-7.50 (m, 11H), 6.80-6.90 (m, 4H), 5.49 (br s, 2H), 5.36 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.50 (br s, 1H), 4.13 (br s, 1H), 3.94 (d,  $J=13.0\text{Hz}$ , 1H), 3.76 (br s, 1H), 3.62 (d,  $J=13.4\text{Hz}$ , 1H), 3.19 (br d,  $J=16.5\text{Hz}$ , 1H), 2.90-3.05 (m, 2H), 2.40-3.80 (m, 4H), 2.48 (s, 6H), 2.11 (br d,  $J=14.7\text{Hz}$ , 1H), 0.85 (s, 9H), 0.28 (s, 3H), 0.16 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$  932.6 (M+H)。  
S13-7B, 非对映异构体B (136mg, 44%) :  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  15.87 (s, 1H), 6.85-7.45 (m, 15H), 6.05 (d,  $J=10.4\text{Hz}$ , 1H), 5.35 (br s, 1H), 5.25-5.35 (m, 1H), 5.30 (d,  $J=10.2\text{Hz}$ , 2H), 4.51 (br s, 1H), 4.07 (br s, 1H), 3.90 (d,  $J=13.1\text{Hz}$ , 1H), 3.70-3.80 (m, 1H), 3.75 (d,  $J=13.0\text{Hz}$ , 1H), 3.55-3.65 (m, 1H), 3.08-3.18 (m, 1H), 2.00-2.95 (m, 6H), 2.40 (s, 6H), 0.80 (s, 9H), 0.00-0.25 (m, 6H); MS (ESI)  $m/z$  932.6 (M+H)。



[1511] 在室温下将化合物S13-7A (125mg, 0.134mmol) 于二噁烷 (4mL) 中的溶液用48%水性HF (4mL) 处理过夜。将反应混合物缓慢添加至剧烈搅拌的饱和的 $\text{K}_2\text{HPO}_4$ 水溶液 (160mL) 中。将混合物用EtOAc (50mL x 3) 萃取。合并EtOAc提取物, 经硫酸镁干燥, 并在减压下浓缩以产生呈黄色泡沫的粗产物S13-8A: MS (ESI)  $m/z$  818.5 (M+H)。类似地, 化合物S13-7B (136mg, 0.146mmol) 脱甲硅基以给出呈黄色泡沫的化合物S13-8B: MS (ESI)  $m/z$  818.5 (M+H)。



[1513] 将化合物S13-8A (0.134mmol, 粗品) 溶解于二噁烷: 甲醇 (3:1, v/v, 4mL) 中。添加HCl (0.5M/水性甲醇, 1mL) 和10% Pd-C (29mg, 0.014mmol, 0.1当量)。然后将反应混合物在 $\text{H}_2$  (1atm) 下搅拌4小时。将一半的反应混合物 (2.5mL) 从反应容器中除去并通过小硅藻土垫过滤。将硅藻土垫用甲醇 (2mL x 3) 洗涤。将合并的滤液在减压下浓缩。将粗产物通过制备型HPLC (梯度为5% 乙腈/0.05N HCl至40% 乙腈/0.05N HCl) 经20min进行纯化冻干后以产生呈黄色固体的所希望的产物S13-9-1A (22mg, 二HCl盐, 53%) :  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  5.31 (d,  $J=3.7\text{Hz}$ , 1H), 4.40 (br d,  $J=5.5\text{Hz}$ , 1H), 4.13 (s, 1H), 3.64 (dd,  $J=6.7, 11.6\text{Hz}$ , 1H), 2.90-3.20 (m, 4H), 3.05 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 2.50-2.62 (m, 1H), 2.10-2.30 (m, 3H), 1.55-1.70 (m, 1H); MS (ESI)  $m/z$  550.4 (M+H)。

[1514] 添加上述反应混合物的一半 (2.5mL) 和甲醛 (0.10mL, 37% 于水中, 1.33mmol, 20当量)。将反应混合物在 $\text{H}_2$  (1atm) 下在室温下搅拌72h并通过小硅藻土垫过滤。将硅藻土垫用甲醇 (2mL x 3) 洗涤并将合并的滤液在减压下浓缩。将粗产物通过制备型HPLC (梯度为5%

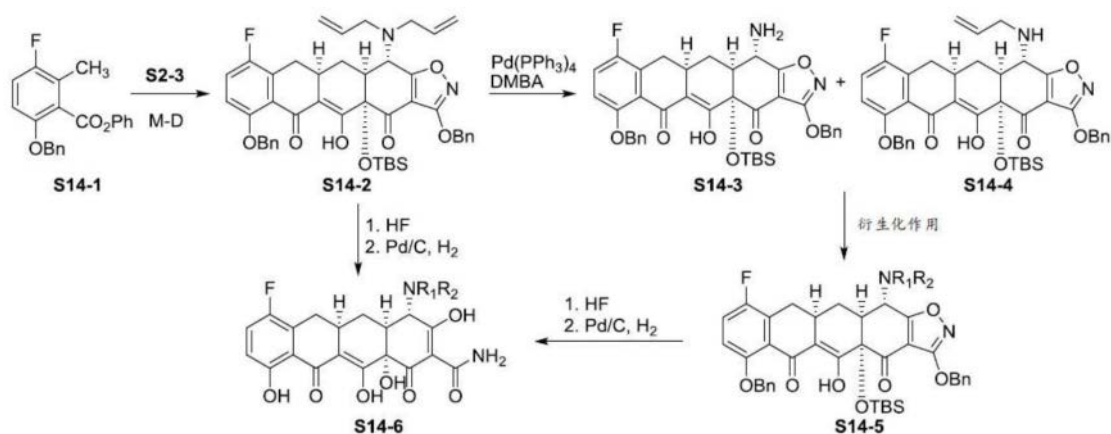
乙腈/0.05N HCl至40%乙腈/0.05N HCl)经20min进行纯化冻干后以产生呈橘色固体的所希望的产物S13-9-2A(16mg,二HCl盐,38%): $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ 5.42(d,  $J=3.0\text{Hz}$ , 1H), 4.40(br s, 1H), 4.13(s, 1H), 3.70-3.80(m, 1H), 2.94-3.15(m, 4H), 3.08(s, 3H), 3.05(s, 3H), 2.95(s, 3H), 2.55-2.65(m, 1H), 2.20-2.35(m, 3H), 1.58-1.70(m, 1H); MS (ESI)  $m/z$  564.3(M+H)。

[1515] 如S13-8A类似地处理化合物S13-8B(0.146mmol,粗品)以产生如下所希望的化合物:

[1516] S13-9-1B(19mg,二HCl盐,黄色固体,42%): $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ 5.30(d,  $J=3.0\text{Hz}$ , 1H), 4.40(br d,  $J=5.5\text{Hz}$ , 1H), 4.13(s, 1H), 3.63(dd,  $J=6.3, 11.6\text{Hz}$ , 1H), 2.90-3.22(m, 4H), 3.04(s, 3H), 2.94(s, 3H), 2.52-2.61(m, 1H), 2.08-2.30(m, 3H), 1.56-1.68(m, 1H); MS (ESI)  $m/z$  550.4(M+H)。

[1517] S13-9-2B(18mg,二HCl盐,黄色固体,39%): $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ 5.41(d,  $J=2.8\text{Hz}$ , 1H), 4.39(br s, 1H), 4.14(s, 1H), 3.70-3.78(m, 1H), 2.90-3.25(m, 4H), 3.11(s, 3H), 3.04(s, 3H), 2.95(s, 3H), 2.54-2.63(m, 1H), 2.20-2.35(m, 3H), 1.58-1.69(m, 1H); MS (ESI)  $m/z$  564.3(M+H)。

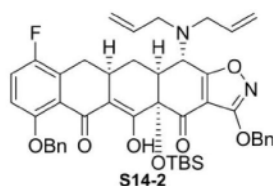
[1518] 方案14



[1519]

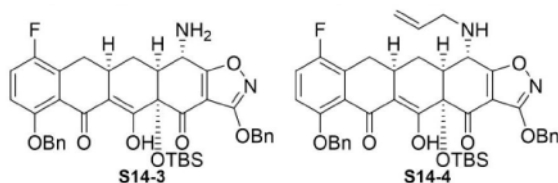
[1520] 遵照方案14制备以下化合物。

[1521]



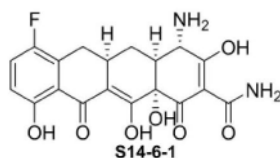
[1522] 通过使用一般程序E由化合物S14-1(经由相应的苯酚的标准苄基化获得的,该化合物根据包括W02012/021712A1的文献程序制备)和二烯丙基烯酮S2-3制备化合物S14-2: $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 16.05(s, 1H), 7.52-7.42(m, 4H), 7.41-7.25(m, 6H), 7.13-7.07(m, 1H), 6.83(dd,  $J=9.4, 4.1\text{Hz}$ , 1H), 5.85-5.73(m, 2H), 5.36(s, 2H), 5.24-5.07(m, 6H), 4.08(d,  $J=10.1\text{Hz}$ , 1H), 3.36-3.27(m, 2H), 3.25-3.10(m, 3H), 3.04-2.9(m, 1H), 2.68-2.57(m, 1H), 2.54-2.39(m, 2H), 2.15-2.08(m, 1H), 0.816(s, 9H), 0.25(s, 3H), 0.12(s, 3H); MS (ESI)  $m/z$  777.58(M+H)。

[1523]



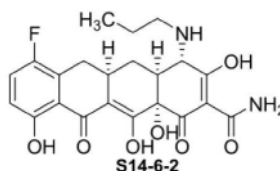
[1524] 通过使用一般程序A由化合物S14-2制备化合物S14-3和S14-4。S14-3:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 16.61 (s, 1H), 7.54-7.42 (m, 4H), 7.42-7.26 (m, 6H), 7.08 (t,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 6.83 (dd,  $J=9.0, 4.0\text{Hz}$ , 1H), 5.39, 5.35 (ABq,  $J=12.2\text{Hz}$ , 2H), 5.23, 5.14 (ABq,  $J=12.2\text{Hz}$ , 2H), 3.92 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H), 3.02 (dd,  $J=16.0, 3.6\text{Hz}$ , 1H), 2.87-2.75 (m, 1H), 2.64-2.57 (m, 1H), 2.19 (t,  $J=16.0\text{Hz}$ , 1H), 2.15-2.05 (m, 2H), 0.73 (s, 9H), 0.20 (s, 3H), 0.09 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$  697.53 ( $M+H$ )。S14-4:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 16.66 (s, 1H), 7.54-7.42 (m, 4H), 7.42-7.25 (m, 6H), 7.10-7.04 (m, 1H), 6.83 (dd,  $J=9.2, 4.5\text{Hz}$ , 1H), 5.93-5.78 (m, 1H), 5.41-5.34 (m, 2H), 5.30-5.08 (m, 4H), 4.69 (d,  $J=6.1\text{Hz}$ , 1H), 3.76-3.70 (m, 1H), 3.58-3.50 (m, 1H), 3.46-3.37 (m, 1H), 3.02-2.94 (m, 1H), 2.83-2.67 (m, 2H), 2.15 (t,  $J=15.0\text{Hz}$ , 1H), 2.06-1.98 (m, 1H), 0.72 (s, 9H), 0.20 (s, 3H), 0.07 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$  737.51 ( $M+H$ )。

[1525]



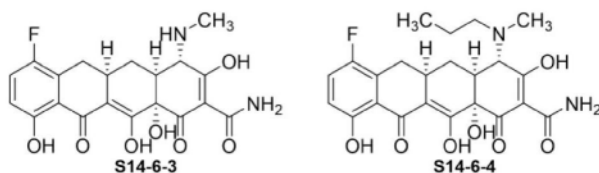
[1526] 通过使用一般程序C和D-2由化合物S14-3制备化合物S14-6-1: S14-6-1:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 盐酸盐)  $\delta$ 7.26 (t,  $J=8.9\text{Hz}$ , 1H), 6.80 (dd,  $J=9.2, 4.0\text{Hz}$ , 1H), 3.87 (s, 1H), 3.15 (dd,  $J=15.3, 4.9\text{Hz}$ , 1H), 2.97 (qd,  $J=9.8, 4.9\text{Hz}$ , 1H), 2.61 (dt,  $J=12.6, 2.1\text{Hz}$ , 1H), 2.29 (t,  $J=10.4\text{Hz}$ , 1H), (qd,  $J=13.7, 2.4\text{Hz}$ , 1H), 1.59 (td,  $J=13.3, 10.6\text{Hz}$ , 1H); MS (ESI)  $m/z$  405.25 ( $M+H$ )。

[1527]



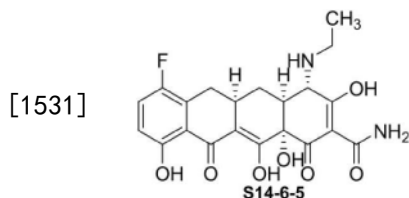
[1528] 通过使用一般程序C和D-2由化合物S14-2制备化合物S14-6-2: S14-6-2  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 盐酸盐)  $\delta$ 7.26 (t,  $J=9.2\text{Hz}$ , 1H), 6.81 (dd,  $J=9.2, 4.0\text{Hz}$ , 1H), 3.86 (s, 1H), 3.27-3.17 (m, 2H), 3.16-3.09 (m, 1H), 3.04-2.92 (m, 1H), 2.82 (d,  $J=12.8\text{Hz}$ , 1H), 2.27 (t,  $J=14.6\text{Hz}$ , 1H), 2.19 (dq,  $J=13.6, 2.6\text{Hz}$ , 1H), 1.76 (td,  $J=15.6, 7.7\text{Hz}$ , 2H), 1.57 (td,  $J=13.4, 11.0\text{Hz}$ , 1H), 1.03 (t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 3H); MS (ESI)  $m/z$  447.33 ( $M+H$ )。

[1529]

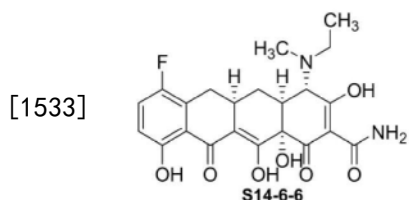


[1530] 通过使用一般程序B-1、C和D2由化合物S14-4与HCHO制备化合物S14-6-3和S14-6-4。S14-6-3:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 盐酸盐)  $\delta$ 7.27 (t,  $J=8.9\text{Hz}$ , 1H), 6.81 (dd,  $J=9.2$ ,

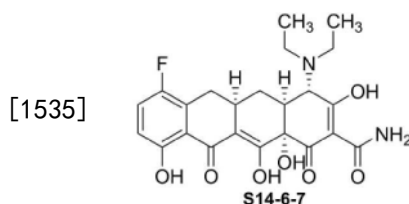
4.0Hz, 1H), 3.78 (s, 1H), 3.14 (dd,  $J=15.0, 4.6$ Hz, 1H), 3.04-2.93 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.80-2.73 (m, 1H), 2.28 (t,  $J=14.6$ Hz, 1H), 2.18 (dq,  $J=13.6, 2.6$ Hz, 1H), 1.62-1.50 (m, 1H), MS (ESI)  $m/z$  419.32 (M+H)。  
S14-6-4:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 盐酸盐)  $\delta$  7.27 (t,  $J=9.2$ Hz, 1H), 6.81 (dd,  $J=9.2, 4.0$ Hz, 1H), 4.19 (s, 0.5H), 4.09 (s, 0.5H), 3.39-3.31 (m, 1H), 3.22-3.09 (m, 2H), 3.08-2.86 (m, 5H), 2.34-2.13 (m, 2H), 1.90-1.56 (m, 3H), 1.08-0.95 (m, 3H); MS (ESI)  $m/z$  461.32 (M+H)。



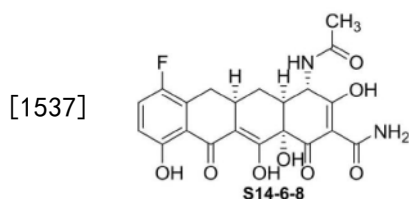
[1532] 通过使用一般程序B-1 (在0℃下)、C、和D2由化合物S14-3与 $\text{CH}_3\text{CHO}$ 制备化合物S14-6-5:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 盐酸盐)  $\delta$  7.26 (t,  $J=8.9$ Hz, 1H), 6.81 (dd,  $J=9.2, 4.0$ Hz, 1H), 3.84 (s, 1H), 3.48-3.30 (m, 2H), 3.14 (dd,  $J=14.6, 4.3$ Hz, 1H), 3.03-2.92 (m, 1H), 2.79 (d,  $J=12.2$ Hz, 1H), 2.27 (t,  $J=14.4$ Hz, 1H), 2.19 (qd,  $J=11.2, 3.2$ Hz, 1H), 1.62-1.50 (m, 1H), 1.35 (t,  $J=7.3$ Hz, 3H); MS (ESI)  $m/z$  433.31 (M+H)。



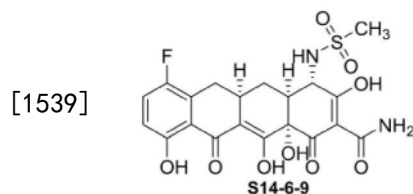
[1534] 通过使用一般程序B-1 (在0℃下)、然后再次B-1与 $\text{HCHO}$ 、C和D-2由化合物S14-3与 $\text{CH}_3\text{CHO}$ 制备化合物S14-6-6:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 盐酸盐)  $\delta$  7.27 (t,  $J=8.9$ Hz, 1H), 6.81 (dd,  $J=9.2, 4.0$ Hz, 1H), 4.21 (s, 0.5H), 4.10 (s, 0.5H), 3.52-3.41 (m, 1H), 3.38-3.29 (m, 1H), 3.19-3.11 (m, 1H), 3.09-2.85 (m, 5H), 2.34-2.15 (m, 2H), 1.71-1.56 (m, 1H), 1.44-1.33 (m, 3H); MS (ESI)  $m/z$  447.29 (M+H)。



[1536] 通过使用一般程序B-1、C、和D2由化合物S14-3与 $\text{CH}_3\text{CHO}$ 制备化合物S14-6-7:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 盐酸盐)  $\delta$  7.27 (t,  $J=9.2$ Hz, 1H), 6.81 (dd,  $J=9.2, 4.0$ Hz, 1H), 4.23 (s, 1H), 3.63-3.52 (m, 1H), 3.80-3.40 (m, 2H), 3.35-3.24 (m, 1H), 3.19-3.11 (m, 1H), 3.07-2.96 (m, 1H), 2.88 (d,  $J=12.8$ Hz, 1H), 2.32-2.16 (m, 2), 1.69-1.56 (m, 1H), 1.40 (t,  $J=7.0$ Hz, 6H); MS (ESI)  $m/z$  461.32 (M+H)。

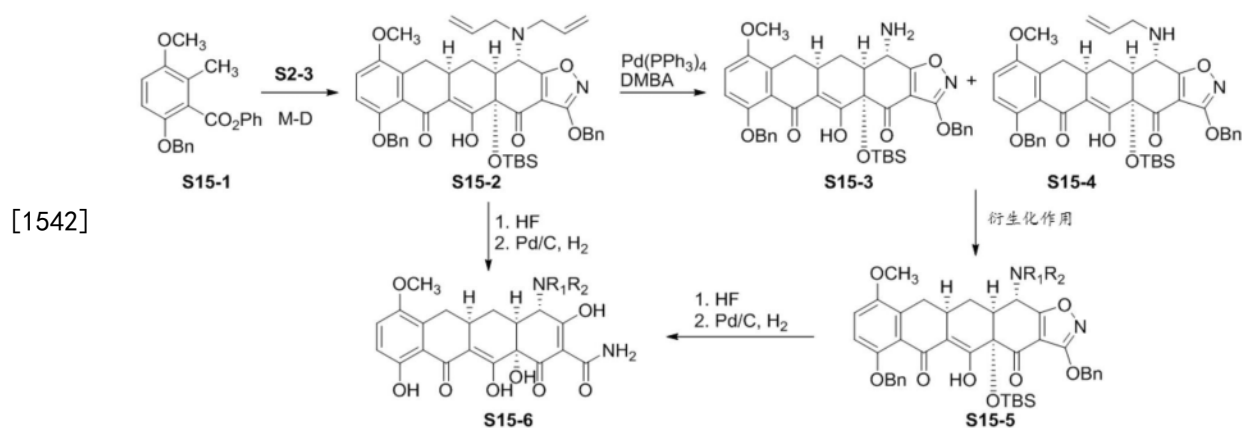


[1538] 使用一般程序B-2、C、和D-2由化合物S14-3与Ac<sub>2</sub>O制备化合物S14-6-8: <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD, 盐酸盐) δ7.23 (t, J=9.2Hz, 1H), 6.76 (dd, J=9.2, 3.7Hz, 1H), 4.70-4.59 (m, 1H), 3.10-3.03 (m, 1H), 3.02-2.91 (m, 1H), 2.53-2.30 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.65-1.56 (m, 1H); MS (ESI) m/z 447.24 (M+H)。

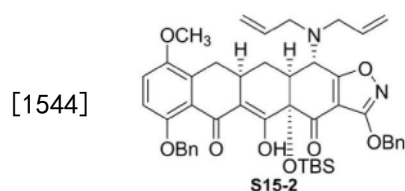


[1540] 使用一般程序B-2、C、和D-2由化合物S14-3与Ms<sub>2</sub>O制备化合物S14-6-9: <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD, 盐酸盐) δ7.24 (t, J=8.9Hz, 1H), 6.77 (dd, J=8.9, 4.0Hz, 1H), 4.09 (d, J=4.3Hz, 1H), 3.16-3.08 (m, 4H), 3.04-2.92 (m, 1H), 2.53-2.40 (m, 2H), 2.31-2.23 (m, 1H), 1.72-1.61 (m, 1H); MS (ESI) m/z 483.1 (M+H)。

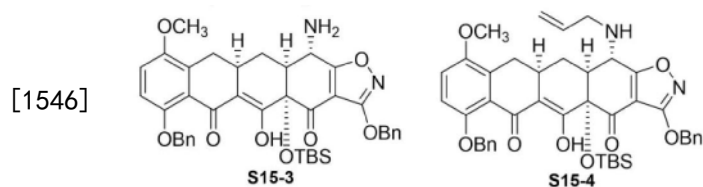
[1541] 方案15



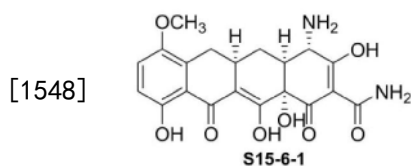
[1543] 遵照方案15制备以下化合物。



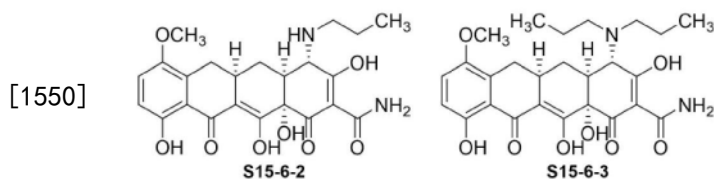
[1545] 通过使用一般程序E由化合物S15-1 (根据包括W02011/025982A2的文献程序制备) 和二烯丙基烯酮S2-3制备化合物S15-2: <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ16.07 (s, 1H), 7.51-7.43 (m, 4H), 7.40-7.25 (m, 6H), 6.92, 6.82 (ABq, J=8.8Hz, 2H), 5.88-5.73 (m, 2H), 5.35 (s, 2H), 5.23-5.06 (m, 6H), 4.11 (d, J=9.8Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.36-3.15 (m, 5H), 3.00-2.77 (m, 1H), 2.56-2.34 (m, 3H), 2.15-2.08 (m, 1H), 0.81 (s, 9H), 0.25 (s, 3H), 0.12 (s, 3H); MS (ESI) m/z 789.55 (M+H)。



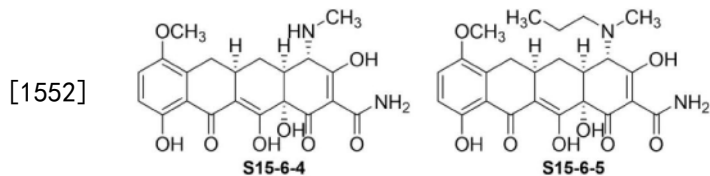
[1547] 通过使用一般程序A由化合物S15-2制备化合物S15-3和S15-4。S15-3:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 16.63 (s, 1H), 7.53-7.46 (m, 4H), 7.41-7.27 (m, 6H), 6.93 (d,  $J=9.2\text{Hz}$ , 1H), 6.85 (d,  $J=9.2\text{Hz}$ , 1H), 5.41, 5.36 (ABq,  $J=12.1\text{Hz}$ , 2H), 5.22, 5.12 (ABq,  $J=12.1\text{Hz}$ , 2H), 3.96-3.92 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.16 (dd,  $J=15.9, 4.3\text{Hz}$ , 1H), 2.84-2.72 (m, 1H), 2.64-2.57 (m, 1H), 2.13-2.06 (m, 3H), 0.75 (s, 9H), 0.22 (s, 3H), 0.12 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$  709.49 (M+H)。S15-3:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 16.70 (s, 1H), 7.54-7.46 (m, 4H), 7.41-7.28 (m, 6H), 6.93 (d,  $J=9.2$ , 1H), 6.85 (d,  $J=9.2\text{Hz}$ , 1H), 5.95-5.84 (m, 1H), 5.42, 5.37 (ABq,  $J=12.2\text{Hz}$ , 2H), 5.32-5.08 (m, 4H), 3.77 (s, 3H), 3.56 (dd,  $J=13.2, 6.7\text{Hz}$ , 1H), 3.47-3.39 (m, 1H), 3.11 (dd,  $J=15.9, 4.9\text{Hz}$ , 1H), 2.80-2.68 (m, 2H), 2.61-2.45 (m, 1H), 2.08-1.98 (m, 2H), 1.51-1.39 (m, 1H), 0.73 (s, 9H), 0.22 (s, 3H), 0.10 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$  749.48 (M+H)。



[1549] 通过使用一般程序C和D-2由化合物S15-3制备化合物S15-6-1: S15-6-1:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 盐酸盐)  $\delta$ 7.21 (d,  $J=9.2\text{Hz}$ , 1H), 6.78 (d,  $J=9.2\text{Hz}$ , 1H), 3.83 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.93-2.82 (m, 1H), 2.60-2.52 (m, 1H), 2.22-2.07 (m, 2H), 1.63-1.50 (m, 1H); MS (ESI)  $m/z$  417.25 (M+H)。



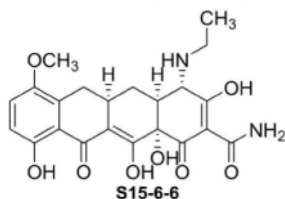
[1551] 通过使用一般程序C和D-2由化合物S15-2制备化合物S15-6-2和S15-6-3。S15-6-2:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 盐酸盐)  $\delta$ 7.21 (d,  $J=9.2\text{Hz}$ , 1H), 6.78 (d,  $J=9.2\text{Hz}$ , 1H), 3.85 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.28-3.14 (m, 3H), 2.96-2.84 (m, 1H), 2.80 (d,  $J=12.2\text{Hz}$ , 1H), 2.20-2.05 (m, 2H), 1.81-1.65 (m, 2H), 1.60-1.48 (m, 1H), 1.02 (t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 3H); MS (ESI)  $m/z$  459.4 (M+H)。S15-6-3:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 盐酸盐)  $\delta$ 7.22 (d,  $J=9.2\text{Hz}$ , 1H), 6.78 (d,  $J=9.2\text{Hz}$ , 1H), 4.18 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.39-3.14 (m, 5H), 3.04-2.64 (m, 2H), 2.20-2.08 (m, 2H), 1.90-1.74 (m, 2H), 1.70-1.52 (m, 1H), 1.08-0.98 (m, 6H); MS (ESI)  $m/z$  501.3 (M+H)。



[1553] 通过使用一般程序B-1、C和D2由化合物S15-4与HCHO制备化合物S14-6-4和S14-6-5。S15-6-4:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 盐酸盐)  $\delta$ 7.21 (d,  $J=9.2\text{Hz}$ , 1H), 6.78 (d,  $J=9.2\text{Hz}$ , 1H), 3.80-3.76 (m, 4H), 3.26-3.20 (m, 1H), 2.95-2.84 (m, 4H), 2.78-2.71 (m, 1H), 2.19-2.04 (m, 2H), 1.60-1.47 (m, 1H); MS (ESI)  $m/z$  431.2 (M+H)。S15-6-5:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 盐酸盐, 旋转异构体)  $\delta$ 7.21 (d,  $J=9.2\text{Hz}$ , 1H), 6.78 (d,  $J=9.2\text{Hz}$ , 1H), 4.18 (s, 0.5H), 4.08 (s, 0.5H), 3.78 (s, 3H), 3.40-3.23 (m, 3H), 3.22-3.10 (m, 1H), 3.04-2.85 (m, 4H), 2.23-2.06 (m,

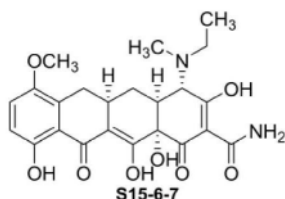
2H), 1.90-1.69 (m, 2H), 1.69-1.54 (m, 1H), 1.07-0.96 (m, 3H); MS (ESI) m/z 473.2 (M+H)。

[1554]



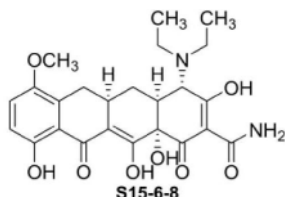
[1555] 通过使用一般程序B-1 (在0℃下)、C、和D2由化合物S15-3与CH<sub>3</sub>CHO制备化合物S15-6-6: <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD, 盐酸盐) δ7.21 (d, J=9.2Hz, 1H), 6.77 (d, J=9.2Hz, 1H), 3.84 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.45-3.20 (m, 2H), 2.96-2.83 (m, 1H), 2.78 (d, J=12.8Hz, 1H), 2.21-2.00 (m, 2H), 1.59-1.46 (m, 1H), 1.35 (t, J=7.3Hz, 3H); MS (ESI) m/z 445.2 (M+H)。

[1556]



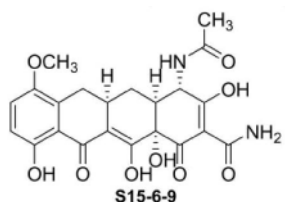
[1557] 通过使用一般程序B-1 (在0℃下)、然后再次B-1与HCHO、C和D-2由化合物S15-3与CH<sub>3</sub>CHO制备化合物S15-6-7: <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD, 盐酸盐, 旋转异构体) δ7.22 (d, J=9.2Hz, 1H), 6.77 (d, J=9.2Hz, 1H), 4.20 (s, 0.5H), 4.09 (s, 0.5H), 3.77 (s, 3H), 3.52-3.40 (m, 1H), 3.38-3.22 (m, 2H), 3.04-2.83 (m, 5H), 2.23-2.06 (m, 2H), 1.70-1.53 (m, 1H), 1.44-1.33 (m, 3H); MS (ESI) m/z 459.2 (M+H)。

[1558]

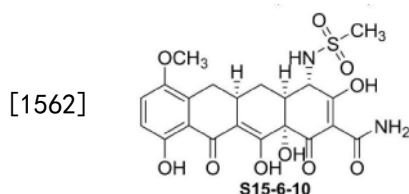


[1559] 通过使用一般程序B-1、C、和D2由化合物S15-3与CH<sub>3</sub>CHO制备化合物S15-6-8: <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD, 盐酸盐) δ7.21 (d, J=9.2Hz, 1H), 6.77 (d, J=9.2Hz, 1H), 4.22 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.64-3.52 (m, 1H), 3.48-3.37 (m, 2H), 3.30-3.23 (m, 2H), 3.01-2.81 (m, 2H), 2.23-2.05 (m, 2H), 1.66-1.53 (m, 1H), 1.39 (t, J=7.3Hz, 6H); MS (ESI) m/z 473.2 (M+H)。

[1560]

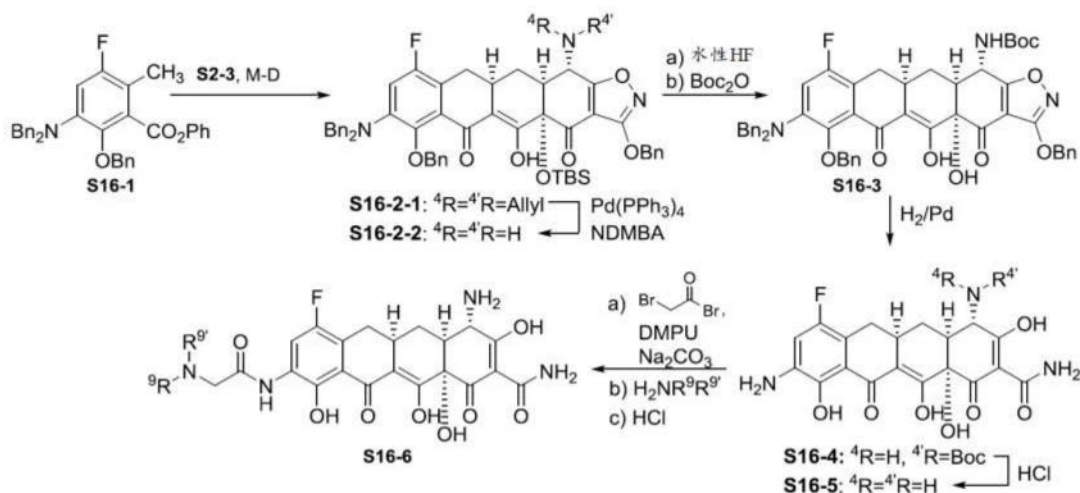


[1561] 使用一般程序B-2、C、和D-2由化合物S15-3与Ac<sub>2</sub>O制备化合物S15-6-9: <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD, 盐酸盐, 旋转异构体) δ7.18 (d, J=9.2Hz, 1H), 6.75 (d, J=8.5Hz, 1H), 4.71-4.64 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.20 (dd, J=16.5, 4.9Hz, 1H), 2.94-2.84 (m, 1H), 2.46-2.22 (m, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.63-1.52 (m, 1H); MS (ESI) m/z 459.2 (M+H)。



[1563] 使用一般程序B-2、C、和D-2由化合物S15-3与 $\text{Ms}_2\text{O}$ 制备化合物S15-6-10:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 盐酸盐, 旋转异构体)  $\delta$  7.18 (d,  $J=9.2\text{Hz}$ , 1H), 6.74 (d,  $J=9.2\text{Hz}$ , 1H), 4.71-4.64 (m, 1H), 4.08 (d,  $J=4.3\text{Hz}$ , 1H), 3.77 (s, 3H), 3.23 (dd,  $J=15.9, 4.9\text{Hz}$ , 1H), 3.13 (s, 3H), 2.95-2.84 (m, 1H), 2.48 (td,  $J=7.2, 3.5\text{Hz}$ , 1H), 2.33-2.18 (m, 2H), 1.69-1.58 (m, 1H); MS (ESI)  $m/z$  495.18 (M+H)。

[1564] 方案16



[1566] 遵照方案16制备以下化合物。



[1568] 通过使用一般程序E由S16-1 (6.574g, 12.36mmol, 2.1当量) 和C-4乙基甲基氨基烯酮S2-3 (3.149g, 5.89mmol, 1当量) 制备化合物S16-2-1。产物S16-2-1 (1.321g, 23%):  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  16.17 (s, 1H), 7.55-7.50 (m, 4H), 7.41-7.30 (m, 8H), 7.29-7.22 (m, 4H), 7.18-7.11 (m, 4H), 6.68 (d,  $J=11.0\text{Hz}$ , 1H), 5.88-5.76 (m, 2H), 5.37 (s, 2H), 5.27-5.10 (m, 5H), 5.00 (d,  $J=9.5\text{Hz}$ , 1H), 4.33 (d,  $J=14.6\text{Hz}$ , 2H), 4.19 (d,  $J=14.0\text{Hz}$ , 2H), 3.38-3.19 (m, 4H), 3.13-2.95 (m, 2H), 2.17-2.10 (m, 1H), 0.83 (s, 9H), 0.26 (s, 3H), 0.15 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$  972.55 (M+H)。



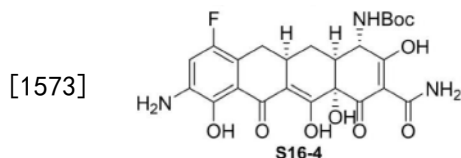
[1570] 通过使用一般程序A由化合物S16-2-1 (1.321g, 1.36mmol, 1当量) 制备化合物S16-



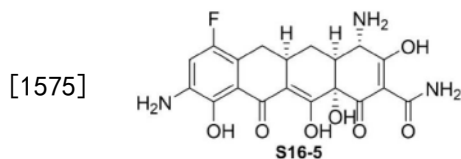
2-2.S16-2-2(884mg,72%):<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ16.52(s,1H),7.40-7.33(m,4H),7.30-7.20(m,6H),7.20-7.13(m,2H),7.09-7.02(m,4H),6.56(d,J=10.4Hz,1H),5.31,5.26(ABq,J=16.8Hz,2H),5.17,5.04(ABq,J=10.4Hz,2H),4.26,4.11(ABq,J=14.0Hz,2H),3.82(s,1H),2.82(dd,J=15.3,4.3Hz,1H),2.64-2.52(m,1H),2.52-2.44(m,1H),2.08-1.92(m,4H),0.67(s,9H),0.12(s,3H),0.00(s,3H);MS(ESI)m/z892.56(M+H)。



[1572] 使用一般程序C,在0℃,由化合物S16-2-2(884mg,0.99mmol,1当量)随后用Boc<sub>2</sub>O(227mg,1.04mmol,1.05当量)于DCM(10mL)中的溶液处理,随后升温至环境温度直至通过LCMS分析反应结束来制备化合物S16-3。将反应溶液用饱和的氯化铵水溶液(30mL)稀释并用EtOAc(2x 35mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在减压下浓缩。将得到的粗产物经由快速硅胶柱色谱法(使用8%-50%EtOAc/己烷)进行纯化以产生所希望的产物S16-3(750mg,86%):<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ16.03(s,1H),7.50-7.21(m,15H),7.18-7.11(m,5H),6.68(d,J=10.4Hz,1H),5.83-5.77(m,1H),5.35(s,2H),5.23(d,J=9.7Hz,1H),5.13-5.03(m,2H),4.57(s,1H),4.33(d,J=14.6Hz,2H),4.22(d,J=14.0Hz,2H),2.92-2.85(m,1H),2.70-2.57(m,2H),2.16-2.05(m,2H),1.57(s,9H);MS(ESI)m/z878.61(M+H)。

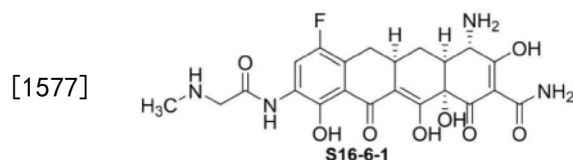


[1574] 通过将S16-3(750mg,0.854mmol,1当量)与1N水性HCl(854μL,1当量)溶解于甲醇:二噁烷(1:1,8mL)中制备化合物S16-4。一次性添加Pd-C(10wt%,106mg)并密封反应容器并通过将烧瓶短暂地抽真空用氢气吹扫随后用氢气冲洗(1atm)。将反应混合物在氢气气氛下(1atm)在室温下搅拌6.5h。将反应物通过小硅藻土垫过滤。将滤饼用CH<sub>3</sub>OH洗涤。将滤液浓缩并且得到的橘色泡沫无需进一步纯化即可使用。S16-4:MS(ESI)m/z 518.26(M-H)。

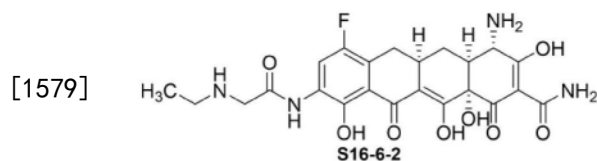


[1576] 向S16-4(20mg,0.038mmol,1当量)于CH<sub>3</sub>OH(750μL)中的溶液中添加浓HCl(12N,200μL)。将反应物在室温下搅拌4小时。将溶液在减压下浓缩并将残余物溶解于0.05N HCl于水中的溶液并将得到的溶液通过制备型反相HPLC在沃特世自动纯化系统使用PhenomenexPolymerx 10μRP-γ 100A column[10μm,150×21.20mm;流速,20mL/min;溶剂A:0.05N HCl/水;溶剂B:CH<sub>3</sub>CN;注射体积:2.0mL(0.05N HCl/水);梯度:5%→30%B于A中经20min;质量定向级分收集]进行纯化。收集含有所希望的产物的级分并冷冻干燥以产生化合物S16-5:<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD,二盐酸盐) δ7.38(d,J=8.6Hz,1H),3.88(s,1H),3.23-3.10(m,1H),3.09-2.95(m,1H),2.64(d,J=12.2Hz,1H),2.42-2.30(m,1H),2.29-2.19(m,

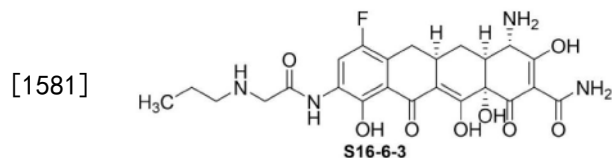
1H), 2.68-2.45 (m, 1H); MS (ESI)  $m/z$  420.2 (M+H)。



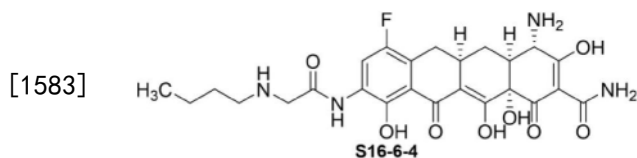
[1578] 一般程序H(酰化/胺加成):向S16-4 (32mg, 0.62mmol, 1当量) 于DMPU:CH<sub>3</sub>CN (400μL:1.6mL) 中的溶液中添加Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (32mg, 0.302mmol, 5当量) 和溴乙酰溴 (6.5μL, 0.72mmol, 1.2当量)。将混合物在氮气气氛下搅拌1.5小时。添加甲基胺 (2.0M与THF中, 335μL, 0.62mmol, 10当量) 的溶液并将反应物在室温下搅拌17小时。将反应溶液在减压下浓缩, 然后溶解于CH<sub>3</sub>OH (400μL) 并逐滴添加至快速搅拌的MTBE (15mL)。将得到的硅藻土垫上的绿色沉淀滤出并用MTBE洗涤。将固体用CH<sub>3</sub>OH (含有几滴浓HCl) 从硅藻土垫上洗去。将得到的橘色溶液在真空中浓缩。将粗残余物溶解于CH<sub>3</sub>OH (1mL), 向其中添加0.05N HCl于水 (300μL) 中的溶液和浓HCl (200μL)。将反应溶液在室温下搅拌1.5小时。将溶液在减压下浓缩并将得到的残余物溶解于CH<sub>3</sub>OH (800μL) 并添加至快速搅拌的MTBE (15mL) 中。将得到的橘色沉淀通过硅藻土垫过滤并如前文所述洗涤, 然后用CH<sub>3</sub>OH从硅藻土垫上洗去。将溶液在减压下浓缩。将残余物溶解于0.05N HCl于水的溶液中并将得到的溶液通过制备型反相HPLC在沃特世自动纯化系统使用Phenomenex Polymerx 10μRP-γ 100A column [10μm, 150×21.20mm; 流速, 20mL/min; 溶剂A:0.05N HCl/水; 溶剂B:CH<sub>3</sub>CN; 注射体积:2.0mL (0.05N HCl/水); 梯度:5%→30%B于A中经20min; 质量定向级分收集] 进行纯化。收集含有所希望的产物的级分并冷冻干燥以产生化合物S16-6-1 (4.9mg, 4%): <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD, 二盐酸盐) δ8.22 (d, J=11.0Hz, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.88 (s, 1H), 3.18-3.10 (m, 1H), 3.07-2.93 (m, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.62 (d, J=12.8Hz, 1H), 2.33-2.18 (m, 2H), 1.64-1.56 (m, 1H); MS (ESI)  $m/z$  491.21 (M+H)。



[1580] 使用一般程序H由化合物S16-4与乙胺制备化合物S16-6-2:<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD, 二盐酸盐) δ8.22 (d, J=11.0Hz, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.88 (s, 1H), 3.18-3.10 (m, 3H), 3.07-2.93 (m, 1H), 2.67-2.60 (m, 1H), 2.33-2.20 (m, 2H), 1.64-1.56 (m, 1H) 1.35 (t, J=7.3Hz, 3H); MS (ESI)  $m/z$  565.19 (M+H)。



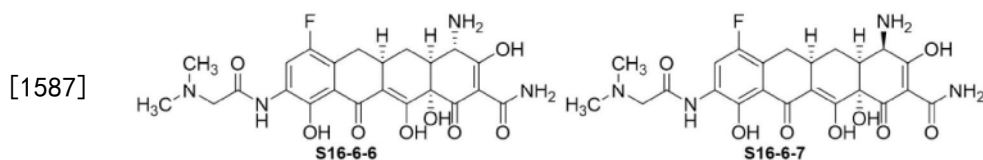
[1582] 使用一般程序H由化合物S16-4与丙胺制备化合物S16-6-3:<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD, 二盐酸盐) δ8.22 (d, J=11.0Hz, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.89 (s, 1H), 3.17-2.92 (m, 4H), 2.66 (d, J=12.2Hz, 1H), 2.33-2.20 (m, 2H), 1.85-1.72 (m, 2H), 1.64-1.56 (m, 1H), 1.04 (t, J=7.6Hz, 3H); MS (ESI)  $m/z$  519.26 (M+H)。



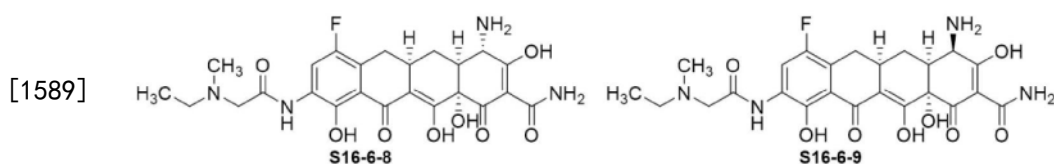
[1584] 使用一般程序H由化合物S16-4与丁胺制备化合物S16-6-4: $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 二盐酸盐)  $\delta$ 8.22(d,  $J=11.0\text{Hz}$ , 1H), 4.08(s, 2H), 3.88(s, 1H), 3.18-2.94(m, 4H), 2.66(d,  $J=12.2\text{Hz}$ , 1H), 2.33-2.20(m, 2H), 1.78-1.68(m, 2H), 1.64-1.52(m, 1H), 1.48-1.38(m, 2H), 1.00(t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 3H); MS(ESI)  $m/z$  533.32(M+H)。



[1586] 使用一般程序H由化合物S16-4与异丙胺制备化合物S16-6-5: $^1\text{H}$ NMR(400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 二盐酸盐)  $\delta$ 8.23(d,  $J=11.0\text{Hz}$ , 1H), 4.08(s, 2H), 3.88(s, 1H), 3.52-3.43(m, 1H), 3.18-3.10(m, 1H), 3.05-2.95(m, 1H), 2.63(d,  $J=12.8\text{Hz}$ , 1H), 2.35-2.20(m, 2H), 1.64-1.56(m, 1H), 1.37(d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 6H); MS(ESI)  $m/z$  519.19(M+H)。

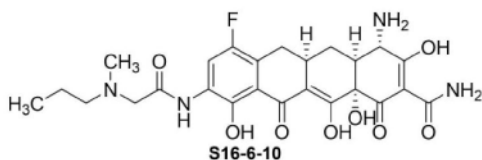


[1588] 使用一般程序H由化合物S16-4与二甲基胺制备化合物S16-6-6和S16-6-7。S16-6-6: $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 二盐酸盐)  $\delta$ 8.22(d,  $J=11.0\text{Hz}$ , 1H), 4.22(s, 2H), 3.87(s, 1H), 3.18-3.10(m, 1H), 3.07-2.93(m, 7H), 2.77(s, 3H), 2.64-2.60(m, 1H), 2.33-2.18(m, 2H), 1.64-1.56(m, 1H); MS(ESI) 505.27 $m/z$  (M+H)。S16-6-7: $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 二盐酸盐)  $\delta$ 8.22(d,  $J=11.0\text{Hz}$ , 1H), 4.78-4.74(m, 1H), 4.22(s, 2H), 3.18-3.08(m, 1H), 2.99(s, 6H), 2.92-2.74(m, 2H), 2.36-2.27(s, 1H), 2.14-2.05(m, 1H), 1.52-1.42(m, 1H); MS(ESI)  $m/z$  505.27(M+H)。



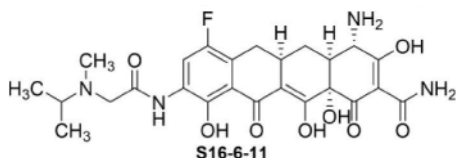
[1590] 使用一般程序H由化合物S16-4与二甲基胺制备化合物S16-6-8和S16-6-9。S16-6-8: $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 二盐酸盐)  $\delta$ 8.22(d,  $J=11.0\text{Hz}$ , 1H), 4.28(d,  $J=17.7\text{Hz}$ , 1H), 4.16(d,  $J=17.7\text{Hz}$ , 1H), 3.88(s, 1H), 3.50-3.23(m, 2H), 3.17-3.10(m, 1H), 3.03-2.94(m, 4H), 2.64-2.60(m, 1H), 2.36-2.19(m, 2H), 1.66-1.55(m, 1H), 1.38(t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 3H); MS(ESI)  $m/z$  519.26(M+H)。S16-6-9: $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 二盐酸盐)  $\delta$ 8.22(d,  $J=11.0\text{Hz}$ , 1H), 4.78-4.74(m, 1H), 4.28(d,  $J=17.7\text{Hz}$ , 1H), 4.16(d,  $J=17.7\text{Hz}$ , 1H), 3.50-3.23(m, 2H), 3.17-3.10(m, 1H), 3.03-3.73(m, 6H), 2.37-2.26(m, 1H), 2.15-2.05(m, 1H), 1.51-1.35(m, 4H); MS(ESI)  $m/z$  519.26(M+H)。

[1591]



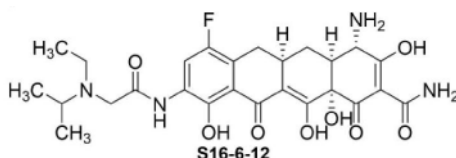
[1592] 使用一般程序H由化合物S16-4与N-甲基丙胺制备化合物S16-6-10:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 二盐酸盐)  $\delta$ 8.22 (d,  $J=11.0\text{Hz}$ , 1H), 4.29 (d,  $J=16.5\text{Hz}$ , 1H), 4.18 (d,  $J=18.9\text{Hz}$ , 1H), 3.30-3.12 (m, 2H), 3.15-2.92 (m, 4H), (d,  $J=12.2\text{Hz}$ , 1H), 2.36-2.20 (m, 2H), 1.86-1.76 (m, 2H), 1.64-1.56 (m, 1H), 1.03 (t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 3H); MS (ESI)  $m/z$  533.23 (M+H)。

[1593]



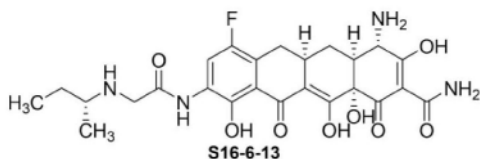
[1594] 使用一般程序H由化合物S16-4与N-甲基异丙胺制备化合物S16-6-11:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 二盐酸盐)  $\delta$ 8.23 (d,  $J=11.0\text{Hz}$ , 1H), 4.30 (d,  $J=15.9\text{Hz}$ , 1H), 4.09 (d,  $J=15.9\text{Hz}$ , 1H), 3.88 (s, 1H), 3.72-3.65 (m, 1H), 3.18-3.10 (m, 1H), 3.05-2.93 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.66-2.61 (m, 1H), 2.35-2.18 (m, 2H), 1.59-1.52 (m, 1H), 1.43-1.32 (m, 6H); MS (ESI)  $m/z$  533.25 (M+H)。

[1595]



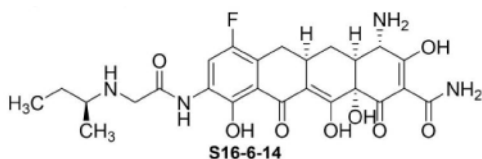
[1596] 使用一般程序H由化合物S16-4与N-乙基异丙胺制备化合物S16-6-12:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 二盐酸盐)  $\delta$ 8.22 (d,  $J=11.0\text{Hz}$ , 1H), 4.31 (d,  $J=17.1\text{Hz}$ , 1H), 4.08 (d,  $J=16.5\text{Hz}$ , 1H), 3.88 (s, 1H), 3.82-3.72 (m, 1H), 3.41-3.32 (m, 1H), 3.21-3.10 (m, 1H), 3.17-2.93 (m, 1H), 2.66-2.61 (m, 1H), 2.35-2.18 (m, 2H), 1.64-1.52 (m, 1H), 1.44-1.30 (m, 9H); MS (ESI)  $m/z$  547.26 (M+H)。

[1597]



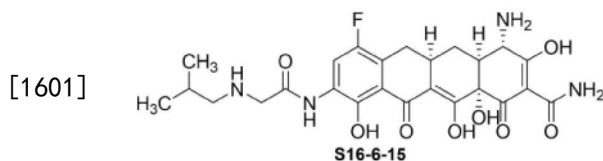
[1598] 使用一般程序H由化合物S16-4与R-(-)-仲丁胺制备化合物S16-6-13:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 二盐酸盐)  $\delta$ 8.24 (d,  $J=11.0\text{Hz}$ , 1H), 4.10 (s, 2H), 3.88 (s, 1H), 3.72-3.65 (m, 1H), 3.31-3.25 (m, 2H), 3.18-3.10 (m, 1H), 3.05-2.93 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.66-2.61 (m, 1H), 2.35-2.18 (m, 2H), 1.88-1.82 (m, 1H), 1.65-1.52 (m, 1H), 1.38-1.25 (m, 3H), 1.04 (t,  $J=7.9\text{Hz}$ , 3H); MS (ESI)  $m/z$  533.23 (M+H)。

[1599]

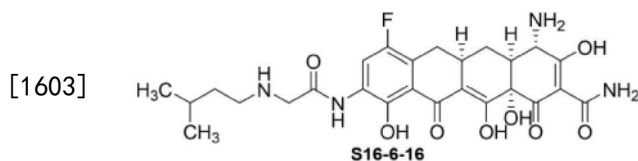


[1600] 使用一般程序H由化合物S16-4与S-(+)-仲丁胺制备化合物S16-6-14:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 二盐酸盐)  $\delta$ 8.23 (d,  $J=11.0\text{Hz}$ , 1H), 4.09 (s, 2H), 3.87 (s, 1H), 3.18-3.10

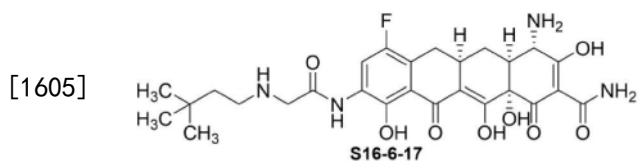
(m, 1H), 3.05-2.92 (m, 1H), 2.65-2.60 (m, 1H), 2.36-2.18 (m, 2H), 1.94-1.80 (m, 1H), 1.66-1.53 (m, 2H), 1.33 (d, J=6.7Hz, 3H), 1.03 (t, J=7.3Hz, 3H); MS (ESI) m/z 533.23 (M+H)。



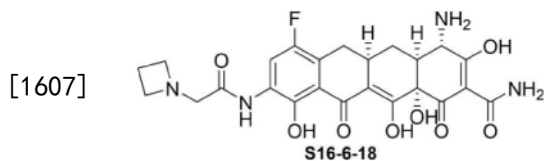
[1602] 使用一般程序H由化合物S16-4与异丁胺制备化合物S16-6-15:  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 二盐酸盐)  $\delta$  8.24 (d,  $J=11.0\text{Hz}$ , 1H), 4.09 (s, 2H), 3.89 (s, 1H), 3.18-3.10 (m, 1), 3.15-2.92 (m, 3H), 2.67-2.60 (m, 1H), 2.34-2.19 (m, 2H), 2.13-2.00 (m, 1H), 1.66-1.52 (m, 1H), 1.06 (d,  $J=6.7\text{Hz}$ , 6H); MS (ESI)  $m/z$  533.32 (M+H)。



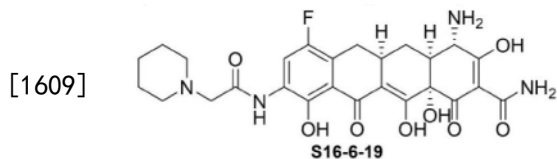
[1604] 使用一般程序H由化合物S16-4与异戊胺制备化合物S16-6-16:  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 二盐酸盐)  $\delta$  8.23 (d,  $J=11.0\text{Hz}$ , 1H), 4.08 (s, 2H), 3.88 (s, 1H), 3.20-3.08 (m, 3H), 3.15-2.92 (m, 1H), 2.68-2.62 (m, 1H), 2.36-2.20 (m, 2H), 1.78-1.52. (m, 3H), 0.99 (d,  $J=6.1\text{Hz}$ , 6H); MS (ESI)  $m/z$  547.25 (M+H)。



[1606] 使用一般程序H由化合物S16-4与3,3-二甲基丁胺制备化合物S16-6-17:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 二盐酸盐)  $\delta$  8.23 (d,  $J=11.0\text{Hz}$ , 1H), 4.10 (s, 2H), 3.89 (s, 1H), 3.19-3.09 (m, 3H), 3.15-2.92 (m, 1H), 2.68-2.62 (m, 1H), 2.35-2.20 (m, 2H), 1.68-1.56 (m, 3H), 0.99 (s, 9H); MS (ESI)  $m/z$  561.27 (M+H)。

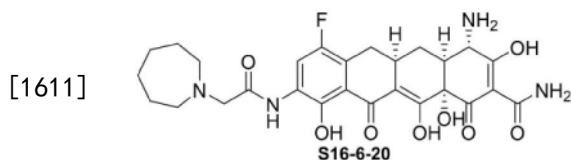


[1608] 使用一般程序H由化合物S16-4与氮杂环丁烷制备化合物S16-6-18:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 二盐酸盐)  $\delta$  8.18 (d,  $J=11.0\text{Hz}$ , 1H), 4.42-4.30 (m, 4H), 4.27-4.10 (m, 2H), 3.87 (s, 1H), 3.19-3.10 (m, 1H), 3.02-2.92 (m, 1H), 2.71-2.59 (m, 2H), 2.53-2.40 (m, 1H), 2.34-2.17 (m, 2H), 1.64-1.52 (m, 1H); MS (ESI)  $m/z$  517.27 (M+H)。

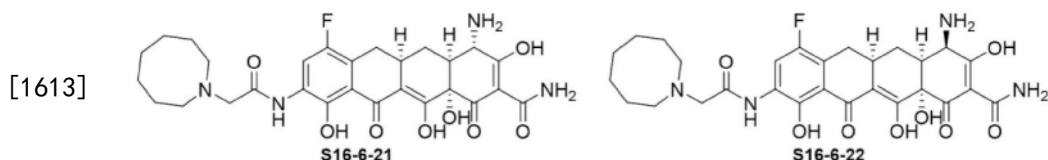


[1610] 使用一般程序H由化合物S16-4与哌啶制备化合物S16-6-19:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 二盐酸盐)  $\delta$  8.22 (d,  $J=11.0\text{Hz}$ , 1H), 4.19 (s, 2H), 3.88 (s, 1H), 3.77-3.58 (m, 2H), 3.20-3.08 (m, 3H), 3.07-2.94 (m, 1H), 2.68-2.62 (m, 1H), 2.35-2.20 (m, 2H), 2.00-1.82 (m,

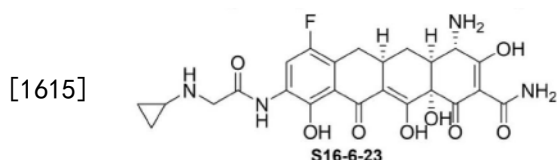
5H), 1.65-1.52 (m, 2H); MS (ESI)  $m/z$  545.25 (M+H)。



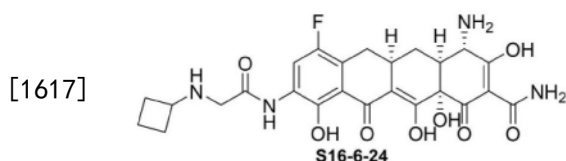
[1612] 使用一般程序H由化合物S16-4与环己亚胺制备化合物S16-6-20:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 二盐酸盐)  $\delta$  8.24 (d,  $J=11.0\text{Hz}$ , 1H), 4.27 (s, 2H), 3.89 (s, 1H), 3.61-3.51 (m, 2H), 3.41-3.32 (m, 2H), 3.19-3.09 (m, 1H), 3.07-2.94 (m, 1H), 2.66-2.61 (m, 1H), 2.35-2.20 (m, 2H), 2.06-1.90 (m, 4H), 1.86-1.69 (m, 4H), 1.67-1.53 (m, 1H); MS (ESI)  $m/z$  559.56 (M+H)。



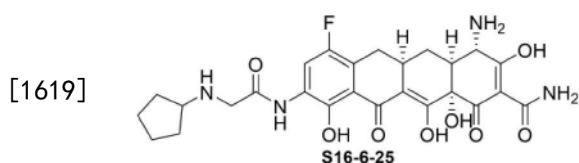
[1614] 使用一般程序H由化合物S16-4与环庚亚胺制备化合物S16-6-21和S16-6-22。S16-6-21:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 二盐酸盐)  $\delta$  8.23 (d,  $J=11.0\text{Hz}$ , 1H), 4.27 (s, 2H), 3.88 (s, 1H), 3.58-3.45 (m, 2H), 3.43-3.32 (m, 2H), 3.18-3.09 (m, 1H), 3.05-2.92 (m, 1H), 2.68-2.59 (m, 1H), 2.36-2.18 (m, 2H), 2.10-1.90 (m, 4H), 1.88-1.52 (m, 7H); MS (ESI)  $m/z$  573.59 (M+H)。S16-6-22:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 二盐酸盐)  $\delta$  8.23 (d,  $J=11.0\text{Hz}$ , 1H), 4.74 (d,  $J=4.9\text{Hz}$ , 1H), 4.25 (s, 2H), 3.56-3.45 (m, 2H), 3.41-3.31 (m, 2H), 3.16-3.07 (m, 1H), 2.92-2.74 (m, 2H), 2.37-2.26 (m, 1H), 2.12-1.89 (m, 5H), 1.86-1.61 (m, 5H), 1.51-1.40 (m, 1H); MS (ESI)  $m/z$  573.59 (M+H)。



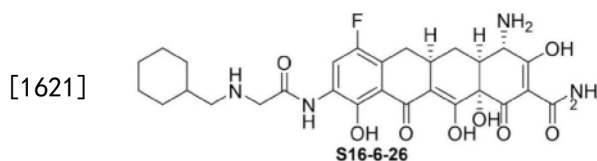
[1616] 使用一般程序H由化合物S16-4与环丙胺制备化合物S16-6-23:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 二盐酸盐)  $\delta$  8.21 (d,  $J=11.0\text{Hz}$ , 1H), 4.18 (s, 2H), 3.88 (s, 1H), 3.18-3.08 (m, 1H), 3.05-2.93 (m, 1H), 2.90-2.81 (m, 1H), 2.67-2.62 (m, 1H), 2.33-2.19 (m, 2H), 1.64-1.53 (m, 1H), 0.98-0.89 (m, 4H); MS (ESI)  $m/z$  517.27 (M+H)。



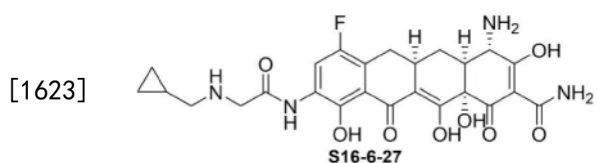
[1618] 使用一般程序H由化合物S16-4与环丁胺制备化合物S16-6-24:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 二盐酸盐)  $\delta$  8.23 (d,  $J=11.0\text{Hz}$ , 1H), 3.96 (s, 2H), 3.91-3.79 (m, 2H), 3.19-3.09 (m, 1H), 3.05-2.92 (m, 1H), 2.68-2.60 (m, 1H), 2.40-2.19 (m, 6H), 2.00-1.88 (m, 2H), 1.65-1.53 (m, 1H); MS (ESI)  $m/z$  531.37 (M+H)。



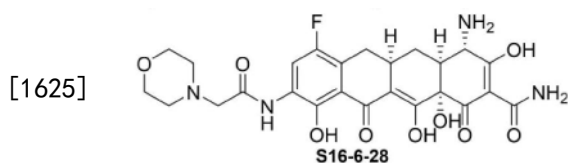
[1620] 使用一般程序H由化合物S16-4与环戊胺制备化合物S16-6-25。<sup>1</sup>HNMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD, 二盐酸盐) δ8.25 (d, J=11.0Hz, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.88 (m, 2H), 3.68-3.58 (m, 1H), 3.19-3.09 (m, 1H), 3.05-2.92 (m, 1H), 2.68-2.60 (m, 1H), 2.38-2.12 (m, 4H), 1.91-1.54 (m, 7H); MS (ESI) m/z 545.23 (M+H)。



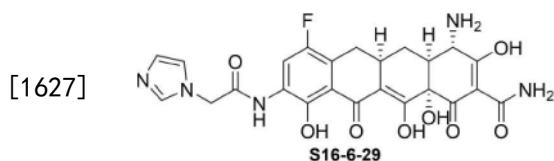
[1622] 使用一般程序H由化合物S16-4与环己甲胺制备化合物S16-6-26。<sup>1</sup>HNMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD, 二盐酸盐) δ8.23 (d, J=11.0Hz, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.87 (m, 2H), 3.19-3.09 (m, 1H), 3.03-2.90 (m, 3H), 2.68-2.60 (m, 1H), 2.38-2.20 (m, 2H), 1.91-1.71 (m, 6H), 1.65-1.55 (m, 1H), 1.42-1.20 (m, 3H), 1.13-1.00 (m, 2H); MS (ESI) m/z 573.26 (M+H)。



[1624] 使用一般程序H由化合物S16-4与环丙甲胺制备化合物S16-6-27。<sup>1</sup>HNMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD, 二盐酸盐) δ8.23 (d, J=11.0Hz, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.87 (m, 2H), 3.19-3.10 (m, 1H), 3.04-2.92 (m, 3H), 2.65-2.60 (m, 1H), 2.34-1.97 (m, 2H), 1.65-1.55 (m, 1H), 1.16-1.08 (m, 1H), 0.78-0.70 (m, 2H), 0.46-0.40 (m, 2H); MS (ESI) m/z 531.21 (M+H)。



[1626] 使用一般程序H由化合物S16-4与吗啉制备化合物S16-6-28。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD, 二盐酸盐) δ8.21 (d, J=11.0Hz, 1H), 4.26 (s, 2H), 4.13-3.97 (m, 2H), 3.95-3.81 (m, 3H), 3.67-3.51 (m, 2H), 3.38-3.33 (m, 2H), 3.19-3.10 (m, 1H), 3.04-2.92 (m, 3H), 2.65-2.58 (m, 1H), 2.34-1.97 (m, 2H), 1.65-1.55 (m, 1H); MS (ESI) m/z 547.3 (M+H)。

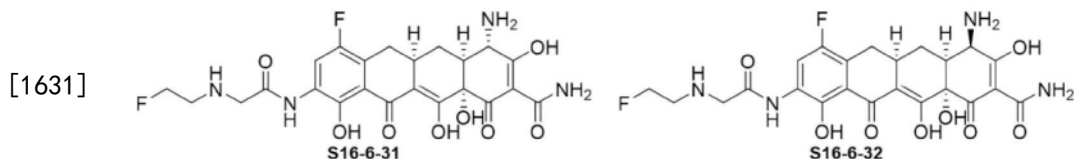


[1628] 使用一般程序H由化合物S16-4与咪唑制备化合物S16-6-29。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD, 二盐酸盐) δ8.99 (s, 1H), 8.16 (d, J=10.8Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 5.32 (s, 2H), 3.87 (s, 1H), 3.17-3.10 (m, 1H), 3.05-2.92 (m, 1H), 2.65-2.58 (m, 1H), 2.34-2.15 (m, 2H), 1.65-1.52 (m, 1H); MS (ESI) m/z 528.15 (M+H)。

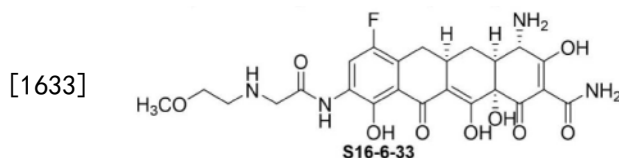


[1630] 使用一般程序H由化合物S16-4与苯胺制备化合物S16-6-30。<sup>1</sup>H NMR (400MHz,

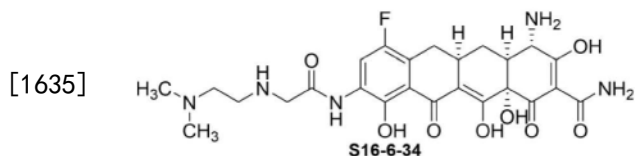
CD<sub>3</sub>OD, 二盐酸盐)  $\delta$ 8.29 (d,  $J=11.0$ Hz, 1H), 7.40-7.32 (m, 2H), 7.11-7.00 (m, 3H), 4.14 (s, 2H), 3.86 (s, 1H), 3.19-3.09 (m, 1H), 3.02-2.90 (m, 1H), 2.65-2.55 (m, 1H), 2.34-2.16 (m, 2H), 1.62-1.52 (m, 1H); MS (ESI)  $m/z$  551.21 (M-H)。



[1632] 使用一般程序H由化合物S16-4与2-氟乙胺盐酸盐(4当量)制备化合物S16-6-31和S16-6-32。S16-6-31: <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD, 二盐酸盐)  $\delta$ 8.23 (d,  $J=11.0$ Hz, 1H), 4.88-4.83 (m, 1H), 4.76-4.70 (m, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.87 (s, 1H), 3.56-3.44 (m, 2H), 3.19-3.09 (m, 1H), 3.06-2.94 (m, 1H), 2.67-2.57 (m, 1H), 2.34-2.16 (m, 2H), 1.62-1.52 (m, 1H); MS (ESI) 523.27  $m/z$  (M+H)。S16-6-32: <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD, 二盐酸盐)  $\delta$ 8.25 (d,  $J=11.0$ Hz, 1H), 4.89-4.81 (m, 1H), 4.78-4.72 (m, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.56-3.44 (m, 2H), 3.19-3.09 (m, 1H), 2.98-2.78 (m, 1H), 2.39-2.24-2.67 (m, 1H), 2.14-2.08 (m, 1H), 1.55-1.42 (m, 1H); MS (ESI)  $m/z$  523.27 (M+H)。



[1634] 使用一般程序H由化合物S16-4与2-甲氧基乙胺制备化合物S16-6-33。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD, 二盐酸盐)  $\delta$ 8.23 (d,  $J=11.0$ Hz, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.87 (s, 1H), 3.72-3.67 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.35-3.31 (m, 2H), 3.19-3.09 (m, 1H), 3.04-2.92 (m, 1H), 2.65-2.60 (m, 1H), 2.34-2.18 (m, 2H), 1.64-1.52 (m, 1H); MS (ESI)  $m/z$  535.24 (M+H)。

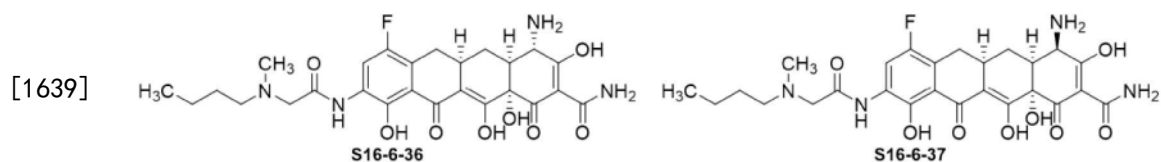


[1636] 使用一般程序H由化合物S16-4与N,N-二甲基乙二胺制备化合物S16-6-34。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD, 三盐酸盐)  $\delta$ 8.23 (d,  $J=11.0$ Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.87 (s, 1H), 3.67-3.55 (m, 4H), 3.19-3.09 (m, 1H), 3.05-2.92 (m, 7H), 2.65-2.60 (m, 1H), 2.35-2.18 (m, 2H), 1.64-1.52 (m, 1H); MS (ESI)  $m/z$  548.24 (M+H)。

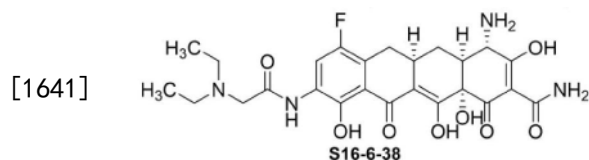


[1638] 从产生S16-6-34的反应也获得了副产物S16-6-35。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD, 二盐酸盐)  $\delta$ 8.18 (d,  $J=10.4$ Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.10-4.02 (m, 2H), 3.87 (s, 1H), 3.60-3.52 (m, 2H), 3.46 (s, 6H), 3.19-3.10 (m, 1H), 3.04-2.93 (m, 1H), 2.66-2.59 (m, 1H), 2.35-2.17 (m, 2H), 1.65-1.43 (m, 1H); MS (ESI)  $m/z$  548.5 (M+H)。

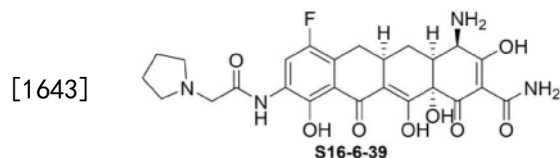




[1640] 使用一般程序H由化合物S16-4与N-甲基丁基胺化合物制备S16-6-36和S16-6-37。  
 S16-6-36:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 二盐酸盐)  $\delta$  8.23 (d,  $J=11.0\text{Hz}$ , 1H), 4.31, 4.19 (ABq,  $J=16.5\text{Hz}$ , 2H), 3.88 (s, 1H), 3.34-3.25 (m, 1H), 3.23-3.11 (m, 2H), 3.05-2.94 (m, 4H), 2.67-2.60 (m, 1H), 2.36-2.18 (m, 2H), 1.82-1.71 (m, 2H), 1.66-1.54 (m, 1H), 1.50-1.39 (m, 2H), 1.02 (t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 3H); MS (ESI)  $m/z$  547.26 (M+H).  
 S16-6-37:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 二盐酸盐)  $\delta$  8.24 (d,  $J=11.0\text{Hz}$ , 1H), 4.76 (d,  $J=4.9\text{Hz}$ , 1H), 4.29, 4.19 (ABq,  $J=16.8\text{Hz}$ , 2H), 3.41-3.24 (m, 2H), 3.21-3.10 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.94-2.70 (m, 2H), 2.38-2.28 (m, 1H), 2.13-2.05 (m, 1H), 1.82-1.71 (m, 2H), 1.52-1.39 (m, 3H), 1.02 (t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 3H); MS (ESI)  $m/z$  547.26 (M+H)。

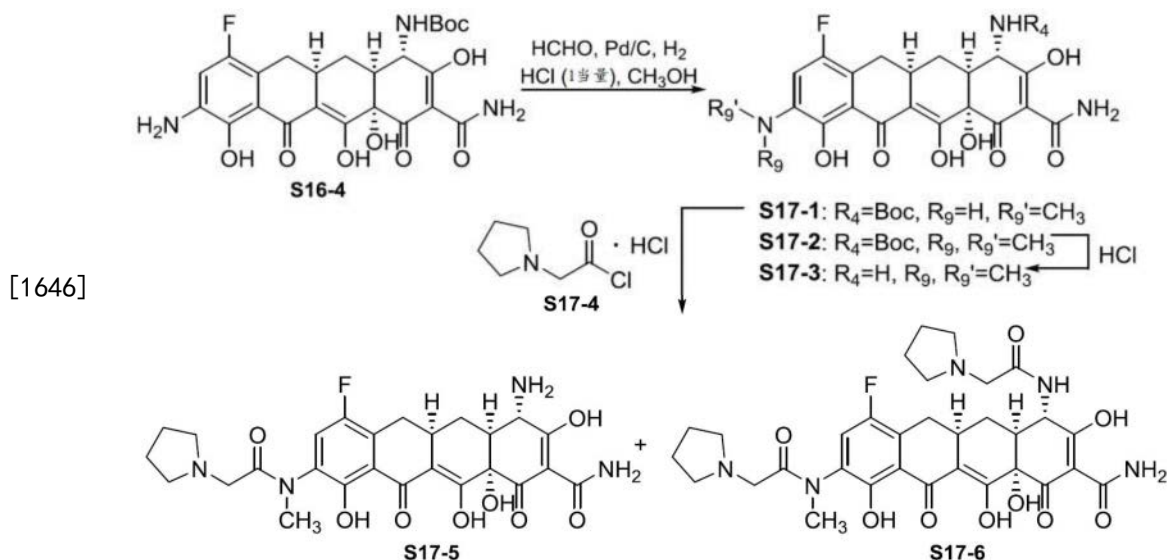


[1642] 使用一般程序H由化合物S16-4与二乙胺制备化合物S16-6-38。 $^1\text{H}$ NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 二盐酸盐)  $\delta$  8.21 (d,  $J=11.0\text{Hz}$ , 1H), 4.24 (s, 2H), 3.88 (s, 1H), 3.39-3.30 (m, 4H), 3.14 (dd,  $J=15.3, 4.3\text{Hz}$ , 1H), 3.05-2.93 (m, 1H), 2.64 (d,  $J=12.8\text{Hz}$ , 1H), 2.35-2.18 (m, 2H), 1.64-1.51 (m, 1H), 1.36 (t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 6H); MS (ESI)  $m/z$  533.36 (M+H)。

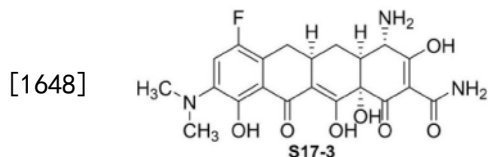


[1644] 以与S1-6-2类似的方式由7-氟-9-吡咯烷乙酰胺基-6-脱甲基-6-脱氧四环素 (J. Med. Chem. [药物化学期刊], 2012, 597-605) 制备化合物S16-6-39。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 二盐酸盐)  $\delta$  8.22 (d,  $J=11.0\text{Hz}$ , 1H), 4.74 (d,  $J=4.9\text{Hz}$ , 1H), 4.31 (s, 2H), 3.82-3.72 (m, 2H), 3.23-3.06 (m, 3H), 2.94-2.74 (m, 2H), 2.37-2.26 (m, 1H), 2.23-1.99 (m, 5H), 1.52-1.39 (m, 1H); MS (ESI)  $m/z$  531.35 (M+H)。

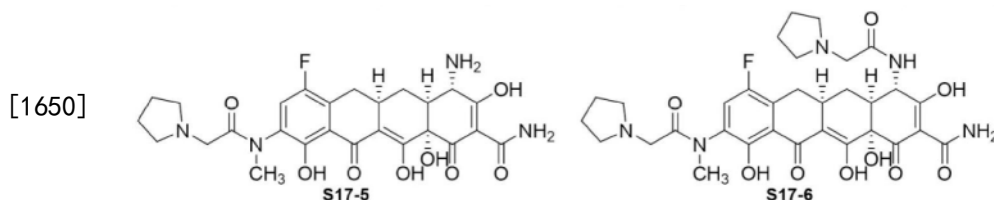
[1645] 方案17



[1647] 遵照方案17制备以下化合物。



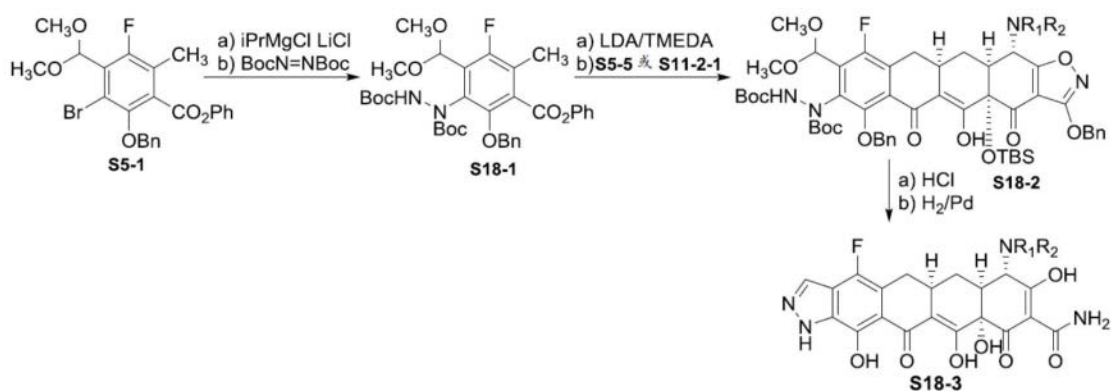
[1649] 向S16-4 (26.7mg, 0.051mmol, 1当量) 于CH<sub>3</sub>OH (1mL) 的溶液中添加1N水性HCl (51μL, 0.051mmol, 1当量)、HCHO (水性, 37wt%, 5.7μL, 0.77mmol, 1.5当量) 和Pd-C (10wt%, 15mg)。密封反应容器并通过将烧瓶短暂地抽真空用氢气吹扫随后用氢气冲洗(1atm)。将反应混合物在氢气气氛下(1atm)在室温下搅拌2h 30min。将反应物通过小硅藻土垫过滤。将滤饼用CH<sub>3</sub>OH洗涤。将滤液浓缩并将粗残余物溶解于CH<sub>3</sub>OH (1mL), 向其中添加0.05N HCl于水(300μL)中的溶液和浓HCl (200μL)。将反应溶液在室温下搅拌1.5小时。将溶液在减压下浓缩并将得到的残余物通过制备型反相HPLC在沃特世自动纯化系统使用Phenomenex Polymerx 10μRP-γ 100A column [10μm, 150×21.20mm; 流速, 20mL/min; 溶剂A: 0.05N HCl/水; 溶剂B: CH<sub>3</sub>CN; 注射体积: 3.0mL (0.05N HCl/水); 梯度: 5%→30%B于A中经15min; 质量定向级分收集] 进行纯化。收集含有所希望的产物的级分并冷冻干燥以产生化合物S17-3 (10.8mg, 40%): <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD, 二盐酸盐) δ 7.91 (d, J=9.8Hz, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.31-3.30 (m, 6H), 3.26-3.18 (m, 1H), 3.12-3.01 (m, 1H), 2.69 (d, J=12.2Hz, 1H), 2.45-2.34 (m, 1H), 2.32-2.23 (m, 1H), 1.69-1.55 (m, 1H); MS (ESI) m/z 448.25 (M+H)。



[1651] 向S16-4 (17.6mg, 0.034mmol, 1当量) 于CH<sub>3</sub>OH (1mL) 中的溶液中添加1N水性HCl (34μL, 0.034mmol, 1当量)、HCHO (水性, 37wt%, 25μL的10%体积溶液于CH<sub>3</sub>OH中, 0.034mmol, 1当量)、和Pd-C (10wt%, 10mg)。密封反应容器并通过将烧瓶短暂地抽真空用氢气吹扫随后用氢气冲洗(1atm)。将反应混合物在氢气气氛下(1atm)在室温下搅拌1h 30min。将反应物通过小硅藻土垫过滤。将滤饼用CH<sub>3</sub>OH洗涤。将滤液浓缩。在氮气气氛下, 将粗残余物溶解于

NMP并填充S17-4(根据文献程序:Org.Process Res.Dev.[有机加工研究与开发],2013,17,838-845制备;10当量)。将反应溶液逐滴添加至快速搅拌的MTBE(15mL)。将得到的黄褐色沉淀在硅藻土垫上滤出并用MTBE洗涤。将固体用CH<sub>3</sub>OH从硅藻土垫上洗去。将得到的橘色溶液在真空中浓缩。将粗残余物溶解于CH<sub>3</sub>OH(1mL),向其中添加0.05N HCl于水(300μL)中的溶液和浓HCl(200μL)。将反应溶液在室温下搅拌15小时。将溶液在减压下浓缩并将得到的残余物溶解于CH<sub>3</sub>OH(800μL)并添加至快速搅拌的MTBE(15mL)中。将得到的橘色沉淀通过硅藻土垫过滤并如前文所述洗涤,然后用CH<sub>3</sub>OH从硅藻土垫上洗去。将溶液在减压下浓缩。将残余物溶解于0.05N HCl于水的溶液中并将得到的溶液通过制备型反相HPLC在沃特世自动纯化系统使用Phenomenex Polymerx 10μRP-γ100A column[10μm,150×21.20mm;流速,20mL/min;溶剂A:0.05NHCl/水;溶剂B:CH<sub>3</sub>CN;注射体积:2.0mL(0.05N HCl/水);梯度:5%→30%B于A中经20min;质量定向级分收集]进行纯化。收集含有所希望的产物的级分和那些含有相应的二酰化化合物的级分并冷冻干燥以产生化合物S17-5(5mg,24%) 和S17-6(3mg,12%)。S17-5:<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD,二盐酸盐)δ7.53-7.48(m,1H),4.10,4.05(ABq,10.5Hz,1H),3.93-3.83(m,2H),3.79-3.62(m,2H),3.27-3.13(m,4H),3.10-2.93(m,3H),2.70-2.61(m,1H),2.43-1.91(m,6H),1.68-1.52(m,1H);MS(ESI)m/z 545.33(M+H)。S17-6:<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD,二盐酸盐)δ8.72(at,J=7.3Hz,1H),7.49(dd,J=8.5,2.4Hz,1H),4.78-4.68(m,1H),4.21-4.01(m,2H),3.89,3.84(ABq,8.0Hz,1H),3.81-3.61(m,4H),3.23(d,J=7.6Hz,3H),3.21-3.10(m,3H),3.10-2.92(m,3H),2.61-2.31(m,2H),2.22-1.92(m,9H),1.73-1.52(m,1H);MS(ESI)m/z 656.30(M+H)。

#### [1652] 方案18



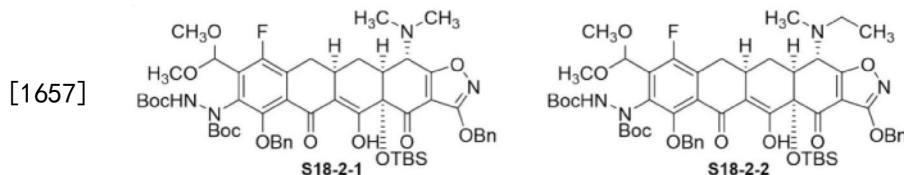
[1653]

[1654] 遵照方案18制备以下化合物。

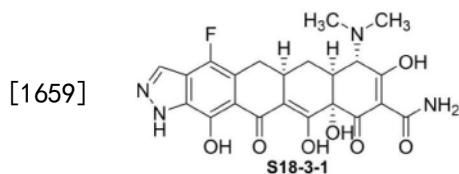


[1656] 在N<sub>2</sub>下将火焰烘干烧瓶中填充S5-1(748mg,1.53mmol,1当量),溶解于THF(24mL)并冷却至-78℃。经15min将异丙基氯化镁锂络合物(1.3N于THF中,5.88mL,7.64mmol,5当量)逐滴添加反应溶液,保持内部温度低于-70℃。阴离子混合物被允许经一小时缓慢升温至0℃然后再冷却至-78℃。将火焰烘干烧瓶中填充二叔丁基偶氮二碳酸酯(1.76g,7.63mmol,5当量),排空并再填充N<sub>2</sub>,然后溶解于THF(5mL)。将该溶液经30min逐滴添加至冷的阴离子溶液,之前用THF(1mL)冲洗,保持内部温度低于-70℃。允许得到的反应混合物缓

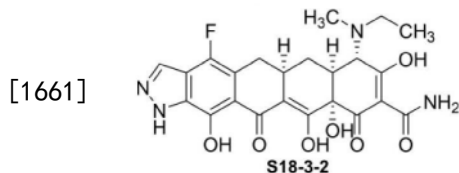
慢升温至室温过夜。添加饱和的氯化铵水溶液 (12mL)、然后添加水 (10mL) 并将混合物用 EtOAc (50mL, 2x 20mL) 萃取三次。将合并的有机层经  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 过滤, 并在减压下浓缩。将得到的残余物经由快速硅胶柱色谱法 (2% - 25% EtOAc 于己烷中作为洗脱液) 进行纯化以提供所希望的化合物 S18-1 (746mg, 76%) :  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 旋转异构体)  $\delta$  7.44-7.23 (m, 8H), 7.09-6.76 (m, 2H), 5.99 (m, 0.5H), 5.88 (m, 0.5H), 5.10-5.94 (m, 2H), 3.60-3.43 (m, 6H), 2.40-2.33 (m, 3H), 1.57-1.38 (m, 18H); MS (ESI)  $m/z$  641.26 (M+H)。



[1658] 通过使用一般程序E由化合物S18-1和二甲基酮S5-5和乙基甲基烯酮S11-2-1分别制备化合物S18-2-1和S18-2-2。S18-2-1: MS (ESI)  $m/z$  1029.22 (M+H)。S18-2-2: MS (ESI)  $m/z$  1043.41 (M+H)。

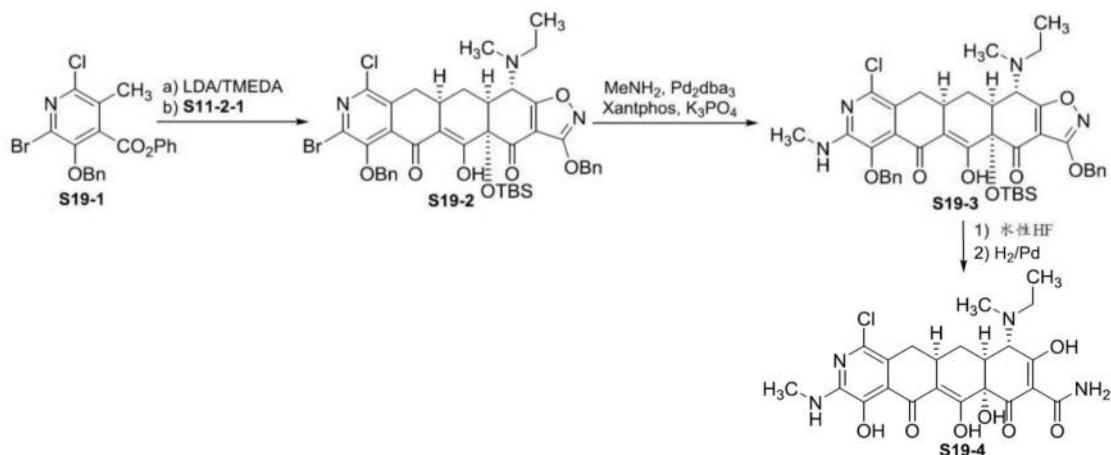


[1660] 将S18-2-1 (33mg, 0.032mmol, 1当量) 于THF (500 $\mu$ L) 和4N水性HCl (500 $\mu$ L) 中的溶液在室温下搅拌过夜, 然后在50 $^{\circ}\text{C}$ 加热3.5小时。将溶液经由添加pH 7磷酸盐缓冲液中和并将溶液用EtOAc萃取。将合并的有机层经  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 过滤并在减压下浓缩。将粗残余物使用一般程序D-2脱保护以提供所希望的化合物S18-3-1:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 二盐酸盐)  $\delta$  8.05 (s, 1H), 4.08 (s, 1H), 3.39-3.22 (m, 1H), 3.09-2.91 (m, 8H), 2.34-2.17 (m, 2H), 1.70-1.57 (m, 1H); MS (ESI)  $m/z$  472.98 (M+H)。



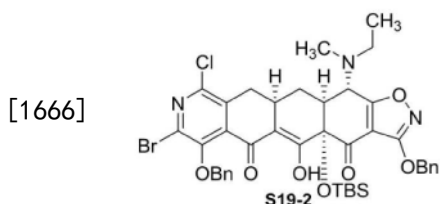
[1662] 将S18-2-2 (207mg, 0.198mmol, 1当量) 在THF (3mL) 和4N水性HCl (3mL) 中的溶液搅拌并在50 $^{\circ}\text{C}$ 加热3小时。将溶液经由小心添加6N水性NaOH中和并将溶液用EtOAc萃取。将合并的有机层经  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 过滤并在减压下浓缩。将粗残余物使用一般程序D-2脱保护以提供所希望的化合物S18-3-2:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 旋转异构体, 二盐酸盐)  $\delta$  8.06 (s, 1H), 4.22 (s, 0.5H), 4.12 (s, 0.5H), 3.54-3.42 (m, 1H), 3.40-3.19 (m, 2H), 3.08-2.87 (m, 5H), 2.34-2.17 (m, 2H), 1.72-1.57 (m, 1H), 1.54-1.34 (m, 3H)。MS (ESI)  $m/z$  487.09 (M+H)。

[1663] 方案19



[1664]

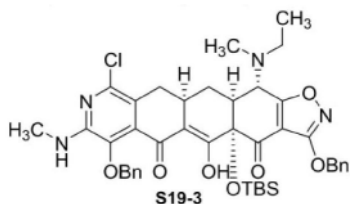
[1665] 遵照方案19制备以下化合物。



[1666]

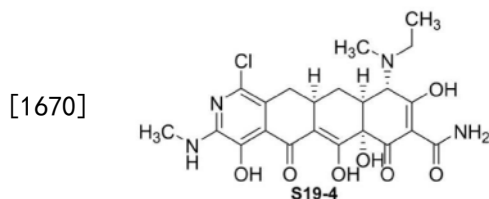
[1667] 将化合物S19-1(根据包括W0 2010/129055 A1的文献程序制备;518mg,1.20mmol,1当量)和乙基甲基烯酮S11-2-1(600mg,1.21mmol,1当量)置于N<sub>2</sub>下,溶解于THF(12mL),并冷却至-73℃。经26min逐滴添加LHMDS(1.0M于THF中,3.6mL,3.6mmol,3当量),保持内部温度低于-70℃。反应溶液被允许经1小时缓慢升温至0℃。将溶液经由添加pH 7磷酸盐缓冲液(20mL)中和并且溶液被允许升温至室温。将溶液用DCM(3x 40mL)萃取并将合并的有机层用1N NaOH(2x25mL)和盐水洗涤,然后经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤,并在减压下浓缩。将得到的残余物经由快速硅胶柱色谱法(2%-25%EtOAc在己烷中作为洗脱液)进行纯化以提供所希望的化合物S19-2(812mg,81%);<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>,旋转异构体) δ15.45(brs,1H),7.54-7.45(m,4H),7.43-7.30(m,6H),5.40-5.30(m,2H),5.03(aq,J=9.4Hz,2H),3.97-3.86(m,1H),3.24(dd,J=16.2,5.2Hz,1H),3.12-3.02(m,1H),2.90-2.75(m,1H),2.72-2.56(m,2H),2.55-2.32(m,5H),2.23-2.11(m,1H),1.19-1.06(m,3H),0.81(s,9H),0.288-0.20(brm,3H),0.13(s,3H);MS(ESI)m/z 836.16(M+H)。

[1668]



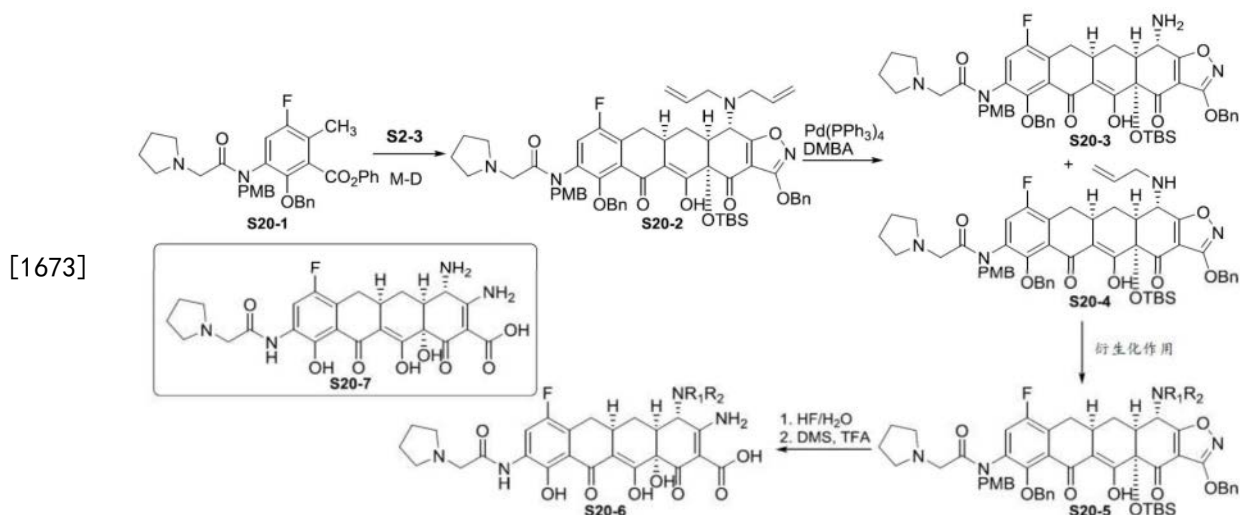
[1669] 将密封的容器填充有S19-2(290mg,0.317mmol,1当量)、Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>(13.5mg、0.015mmol、0.05当量)、Xantphos(30.3mg、0.052mmol、0.15当量)、K<sub>3</sub>P0<sub>4</sub>(202mg、0.952mmol、3当量)。将容器加盖并密封,然后排空并再填充N<sub>2</sub>(g)三次。将容器填充有1,4-二噁烷(3.2mL)和甲基胺溶液(2.0M于THF中,475μL,0.951mmol,3当量)然后置于100℃浴中2小时。将得到的混合物通过硅藻土垫过滤用EtOAc洗涤。将滤液在减压下浓缩。将得到的残余物通过制备型反相HPLC在沃特世自动纯化系统使用Sunfire Prep C18 OBD柱[5μm,19×50mm;流速,20mL/min;溶剂A:H<sub>2</sub>O与0.1%HCO<sub>2</sub>H;溶剂B:CH<sub>3</sub>CN与0.1%HCO<sub>2</sub>H;梯度:5%→100%B于

A中经20min;质量定向级分收集]进行纯化。含有所希望的MW的级分也含有起始材料。冻干这些级分提供S19-2和S19-3的混合物,比率为1:0.43(经由 $^1\text{H}$  NMR在 $\text{CDCl}_3$ 中确定比率;总计99mg,28.5mg所希望的产物,11%)。该混合物无需进一步纯化即可使用。S19-3:MS (ESI)m/z 785.18 (M+H)。

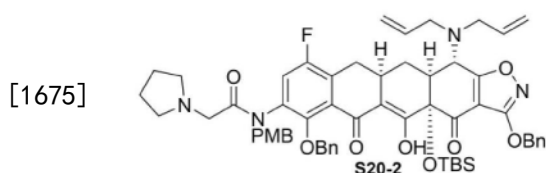


[1671] 使用一般程序C、和D-2(在 $\text{CH}_3\text{OH}$ :二噁烷1:1中无 $\text{HCl}$ /水)由S19-3制备化合物S19-4。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ,旋转异构体,二盐酸盐)  $\delta$ 4.22(s,0.5H),4.12(s,0.5H),3.53-3.41(m,1H),3.37-3.29(m,1H),3.10-2.87(m,9H),2.31-2.15(m,2H),1.69-1.53(m,1H),1.45-1.33(m,3H)。MS (ESI)m/z 493.05 (M+H)。

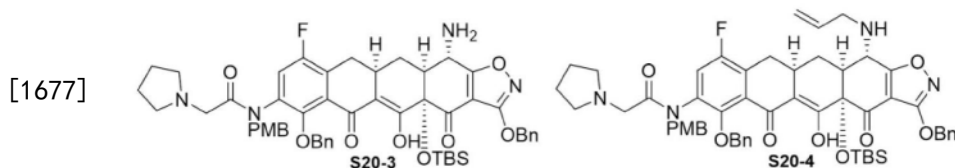
[1672] 方案20



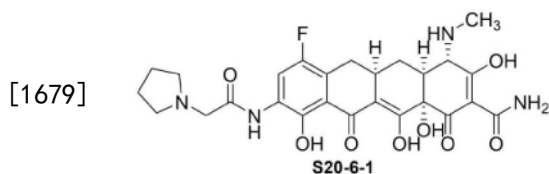
[1674] 遵照方案20制备以下化合物。



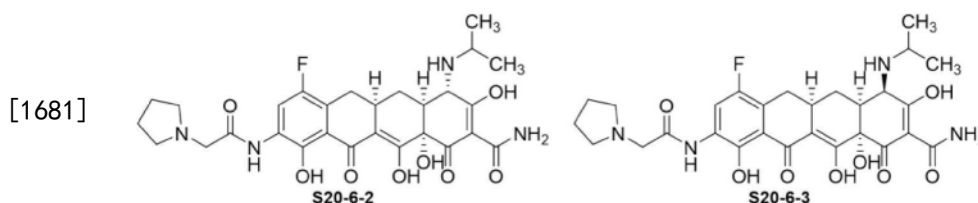
[1676] 使用一般程序E由已知的D-环前体S20-1(根据文献程序:J.Org.Chem.[有机化学期刊],2017,82,936-943制备)和S2-3(经由 $^1\text{H}$ NMR光谱分析观察到作为旋转异构体在 $\text{CDCl}_3$ 中的混合物)制备化合物S20-2。S20-2:MS (ESI)m/z 1023.74 (M+H)。



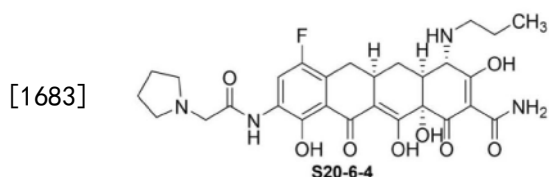
[1678] 通过使用一般程序A由化合物S20-2制备化合物S20-3和S20-4。S20-3:MS (ESI)m/z 943.67 (M+H)。S20-4:MS (ESI)m/z 983.67 (M+H)。



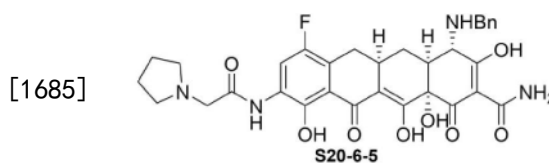
[1680] 通过使用一般程序B-1与HCHO、C、和D-1由化合物S20-3制备化合物S20-6-1。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD, 二盐酸盐)  $\delta$  8.21 (d, J=10.6Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.75-3.83 (m, 3H), 3.10-3.25 (m, 4H), 2.95-3.04 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.05-2.30 (m, 5H), 1.63-1.71 (m, 1H); MS (ESI) m/z 545.3 (M+H)。



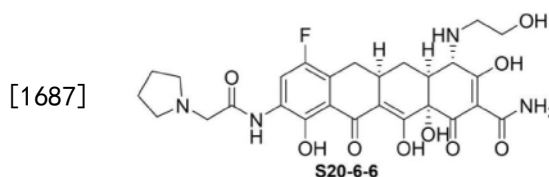
[1682] 通过使用一般程序B-1与丙酮、C、和D-1由化合物S20-3制备化合物S20-6-2和S20-6-3。S20-6-2:<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD, 二盐酸盐)  $\delta$  8.21 (d, J=10.6Hz, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.75-3.85 (m, 3H), 3.10-3.25 (m, 3H), 2.95-3.04 (m, 1H), 2.80-2.85 (m, 1H), 2.05-2.27 (m, 5H), 1.80-1.90 (m, 2H), 1.53-1.62 (m, 1H), 1.35-1.45 (m, 6H); MS (ESI) m/z 573.3 (M+H)。S20-6-3:<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD, 二盐酸盐)  $\delta$  8.21 (d, J=10.6Hz, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.75-3.82 (m, 3H), 3.63-3.70 (m, 1H), 3.08-3.22 (m, 3H), 2.81-2.98 (m, 2H), 2.05-2.21 (m, 7H), 1.40-1.46 (m, 6H); MS (ESI) m/z 573.3 (M+H)。



[1684] 通过使用一般程序B-1与丙醛、C、和D-1由化合物S20-3制备化合物S20-6-4。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD, 二盐酸盐)  $\delta$  8.20 (d, J=10.6Hz, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.72-3.81 (m, 3H), 3.10-3.25 (m, 3H), 2.95-3.04 (m, 2H), 2.80-2.87 (m, 2H), 2.05-2.25 (m, 6H), 1.80-1.90 (m, 2H), 1.55-1.60 (m, 1H), 0.98-1.05 (t, J=7.8Hz, 3H); MS (ESI) m/z 573.2 (M+H)。

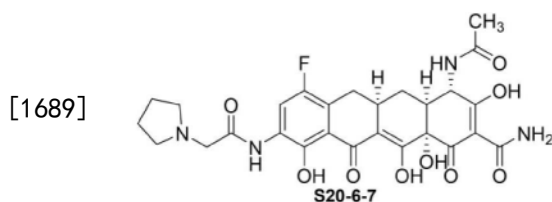


[1686] 通过使用一般程序B-1与苯甲醛、C、和D-1由化合物S20-3制备化合物S20-6-5。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD, 二盐酸盐)  $\delta$  8.21 (d, J=10.6Hz, 1H), 7.56-7.60 (m, 2H), 7.45-7.51 (m, 3H), 4.46-4.51 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.72-3.83 (m, 5H), 2.90-3.20 (m, 3H), 1.97-2.25 (m, 7H), 1.25-1.30 (m, 1H); MS (ESI) m/z 621.2 (M+H)。

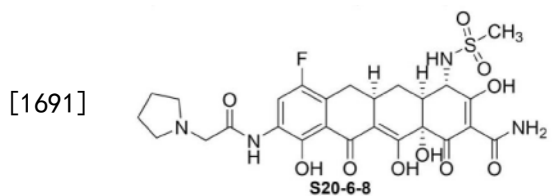




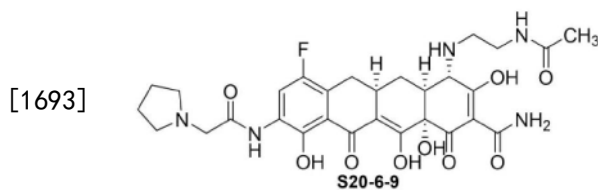
[1688] 通过使用一般程序B-1与2-((叔丁基二甲基烷基)氧基)乙醛、C、和D-1由化合物S20-3制备化合物S20-6-6。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD, 二盐酸盐) δ8.20 (d, J=10.6Hz, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.75-3.95 (m, 5H), 3.40-3.45 (m, 1H), 2.95-3.25 (m, 5H), 2.80-2.90 (m, 1H), 2.03-2.30 (m, 6H), 1.53-1.62 (m, 1H); MS (ESI) m/z 575.2 (M+H)。



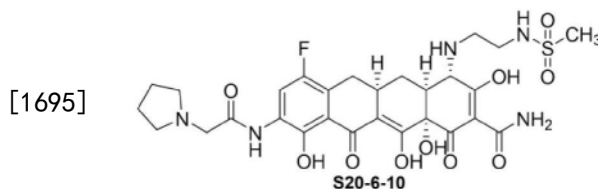
[1690] 通过使用一般程序B-2与Ac<sub>2</sub>O、C、和D-1由化合物S20-3制备化合物S20-6-7。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD, 盐酸盐) δ8.20 (d, J=10.6Hz, 1H), 4.69-4.72 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.75-3.81 (m, 2H), 3.15-3.21 (m, 3H), 2.90-3.10 (m, 2H), 2.30-2.45 (m, 3H), 2.05-2.20 (m, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.55-1.63 (m, 1H); MS (ESI) m/z 573.2 (M+H)。



[1692] 通过使用一般程序B-2与Ms<sub>2</sub>O、C、和D-1由化合物S20-3制备化合物S20-6-8。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD, 盐酸盐) δ8.20 (d, J=10.6Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.08-4.11 (m, 1H), 3.75-3.82 (m, 3H), 3.09-3.21 (m, 4H), 2.95-3.03 (m, 1H), 2.55-2.61 (m, 3H), 2.02-2.30 (m, 5H), 1.66-1.72 (m, 1H); MS (ESI) m/z 609.2 (M+H)。



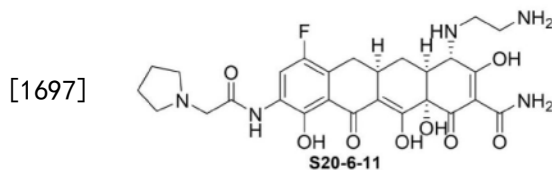
[1694] 通过使用一般程序B-1与N-Boc-2-氨基乙醛(用HCl (4N水性) 于二噁烷中处理)、B-2与Ac<sub>2</sub>O、C、和D-1由化合物S20-3制备化合物S20-6-9。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD, 二盐酸盐) δ8.23 (d, J=11.0Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.96 (s, 1H), 3.83-3.73 (m, 2H), 3.65-3.52 (m, 1H), 3.52-3.42 (m, 2H), 3.24-3.08 (m, 3H), 3.06-2.96 (m, 1H), 2.82-2.75 (m, 1H), 2.32-1.96 (m, 10H), 1.63-1.50 (m, 1H); MS (ESI) m/z 616.5 (M+H)。



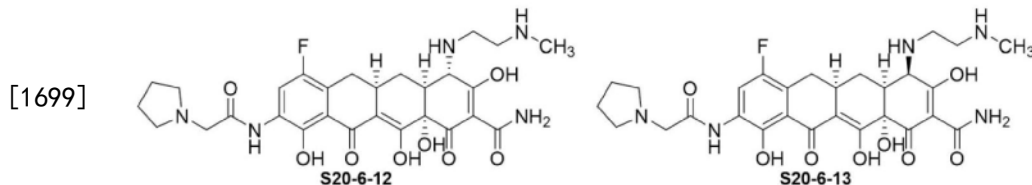
[1696] 通过使用一般程序B-1与N-Boc-2-氨基乙醛(用HCl (4N水性) 于二噁烷中处理)、B-2与Ms<sub>2</sub>O、C、和D-1由化合物S20-3制备化合物S20-6-10。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD, 二盐酸盐) δ8.23 (d, J=11.0Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.02 (s, 1H), 3.83-3.71 (m, 2H), 3.54-3.43 (m, 3H), 3.28-3.11 (m, 4H), 3.12 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.87-2.79 (m, 1H), 2.32-2.00 (m,



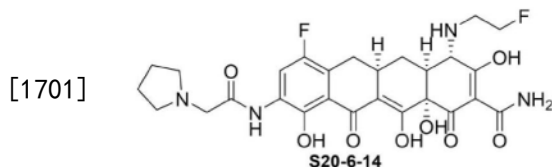
5H), 1.63-1.50 (m, 1H); MS (ESI)  $m/z$  652.3 (M+H)。



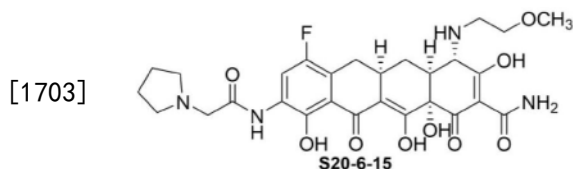
[1698] 通过使用一般程序B-1与N-Boc-2-氨基乙醛、C、和D-1由化合物S20-3制备化合物S20-6-11。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD, 三盐酸盐) δ8.24(d, J=11.0Hz, 1H), 4.31(s, 2H), 4.01(s, 1H), 3.83-3.71(m, 3H), 3.66-3.54(m, 1H), 3.45-3.35(m, 2H), 3.34-3.28(m, 1H), 3.34-2.91(m, 7H), 2.34-2.03(m, 7H), 1.65-1.50(m, 1H); MS (ESI) m/z 574.2 (M+H)。



[1700] 通过使用一般程序B-1与N-Boc-2-甲基氨基乙醛,用HCl(4N水性)于二噁烷中的溶液处理并经由反相制备型HPLC纯化(如一般程序D-1中所述的)由已知的化合物S20-7(使用包括W0 2014/036502 A2的文献程序制备)制备化合物S20-6-12和S20-6-13  
S20-6-12:  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 三盐酸盐)  $\delta$ 8.23(d,  $J=11.0\text{Hz}$ , 1H), 4.31(s, 2H), 4.03(s, 1H), 3.86-3.72(m, 3H), 3.72-3.61(m, 1H), 3.46(t,  $J=7.0\text{Hz}$ , 1H), 3.24-3.09(m, 5H), 2.79(m, 3H), 2.32-2.01(m, 6H), 1.63-1.50(m, 1H); MS(ESI)  $m/z$  588.4(M+H)。  
S20-6-13:  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 三盐酸盐)  $\delta$ 8.22(d,  $J=11.0\text{Hz}$ , 1H), 4.83(d,  $J=4.9\text{Hz}$ , 1H), 4.31(s, 2H), 3.87-3.72(m, 3H), 3.70-3.59(m, 1H), 3.57-3.42(m, 2H), 3.24-3.09(m, 3H), 3.09-3.01(m, 1H), 3.01-2.89(m, 1H), 2.82(s, 3H), 2.36-1.99(m, 6H), 1.56-1.43(m, 1H); MS(ESI)  $m/z$  588.4(M+H)。



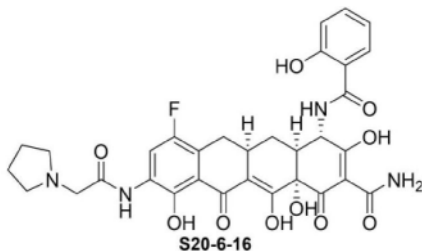
[1702] 通过使用一般程序B-1与FCH<sub>2</sub>CHO (根据WO 2011146089 A1中的文献程序由相应的醇制备)、C-和D-1由化合物S20-3制备化合物S20-6-14。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD, 二盐酸盐) δ 8.23 (d, J=11.0Hz, 1H), 4.88-4.72 (m, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.00 (s, 1H), 3.85-3.58 (m, 4H), 3.27-3.08 (m, 3H), 3.07-2.94 (m, 4H), 2.89 (d, J=13.4Hz, 1H), 2.34-1.99 (m, 6H), 1.65-1.51 (m, 1H); MS (ESI) m/z 577.3 (M+H)。



[1704] 通过使用一般程序B-1与 $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CHO}$ (根据WO 2011146089 A1中的文献程序由相应的醇制备)、C-和D-1由化合物S20-3制备化合物S20-6-15。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 二盐酸盐)  $\delta$ 8.23(d,  $J=11.0\text{Hz}$ , 1H), 4.31(s, 2H), 3.96(s, 1H), 3.83-3.62(m, 4H), 3.54-3.44(m, 2H), 3.40(s, 3H), 3.24-3.09(m, 3H), 3.05-2.93(m, 1H), 2.85(ad,  $J=12.8\text{Hz}$ , 1H), 2.33-2.00(m,

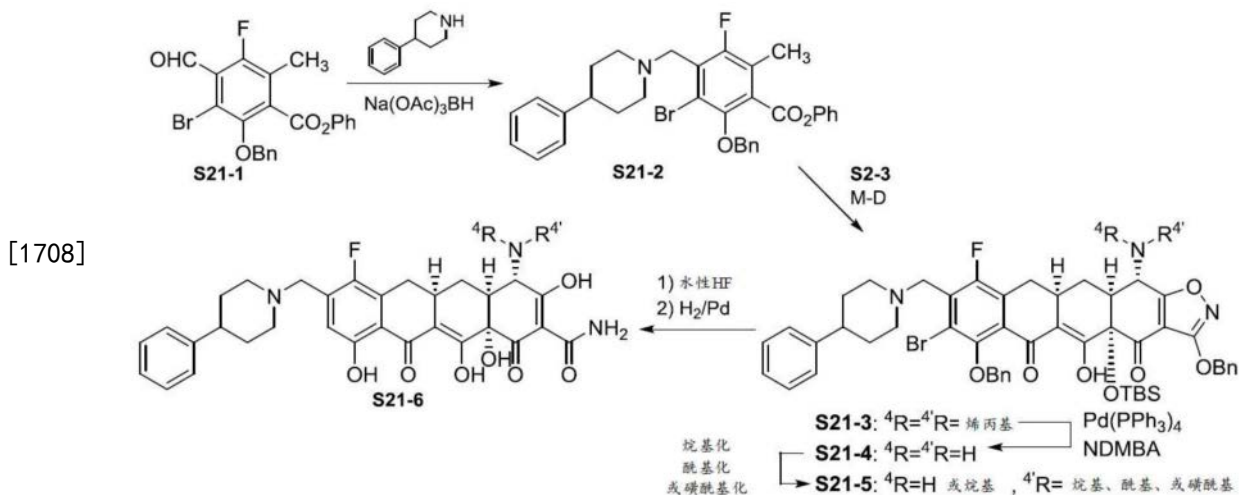
6H), 1.65-1.52 (m, 1H)。

[1705]

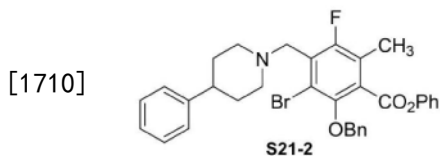


[1706] 将烧瓶填充S20-7 (51mg, 0.096mmol, 1当量, (使用包括W02014/036502A2的文献程序制备), N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳化二亚胺盐酸盐 (29.8mg, 0.16mmol, 1.1当量) 和1-羟基苯并三唑 (19.7mg, 0.15mmol, 1.5当量) 并置于N<sub>2</sub>下。向容器中添加DMF (2mL) 和DIEA (26.6μL, 0.15mmol, 1.6当量)。将混合物在室温下搅拌1h, 然后通过制备型反相HPLC在沃特世自动纯化系统使用Phenomenex Polymerx 10μRP-γ 100A柱 [10μm, 150×21.20mm; 流速, 20mL/min; 溶剂A: 0.05N HCl/水; 溶剂B: CH<sub>3</sub>CN; 注射体积: 2.0mL (0.05N HCl/水); 梯度: 0%→85%B于A中经30min; 质量定向级分收集] 进行纯化。收集含有所希望的产物的级分并冷冻干燥以产生化合物S20-6-16。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD, 盐酸盐) δ 8.18 (d, J=11.0Hz, 1H), 7.92 (dd, J=7.9, 1.8Hz, 1H), 7.43-7.35 (m, 1H), 6.96-6.88 (m, 2H), 5.69-5.60 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.91-3.58 (m, 2H), 3.12-3.04 (m, 1H), 2.96-2.87 (m, 1H), 2.85-2.73 (m, 1H), 2.30-2.00 (m, 7H), 1.49-1.35 (m, 1H); MS (ESI) m/z 651.3 (M+H)。

[1707] 方案21



[1709] 遵照方案21制备以下化合物。



[1710]

[1711] 向S21-1 (1.65g, 3.72mmol, 1当量, 根据文献程序: J. Med. Chem. [药物化学期刊], 2013, 56, 8112-8138制备) 于DCM (37mL) 中的溶液中添加4-苯基哌啶 (2.99g, 18.6mmol, 5当量), 随后添加HOAc (1mL, 18.6mmol, 5当量)。一小时后, 添加STAB (2.37g, 11.18mmol, 3当量)。1h后, 将反应混合物用EtOAc (150mL) 稀释并用饱和的NaHCO<sub>3</sub>水溶液 (2x90mL)、1N NaOH (30mL) 和盐水 (30mL) 洗涤。将有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥、过滤、并且在减压下进行浓缩。将得到的

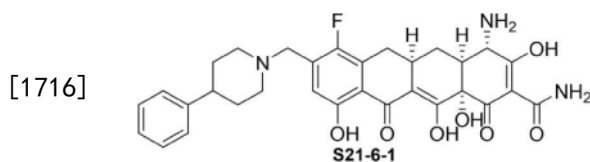
残余物经由快速硅胶柱色谱法( $\text{CH}_3\text{OH}$ 于DCM中, 0.5%-3%)进行纯化以提供S21-2(1.42g, 65%)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 13.35 (brs, 1H), 7.53-7.45 (m, 2H), 7.43-7.18 (m, 11H), 7.09-7.02 (m, 2H), 5.14 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 3.85-3.75 (m, 2H), 2.92-2.55 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 2.04-1.94 (m, 2H)。MS (ESI)  $m/z$  588.37 (M+H)。



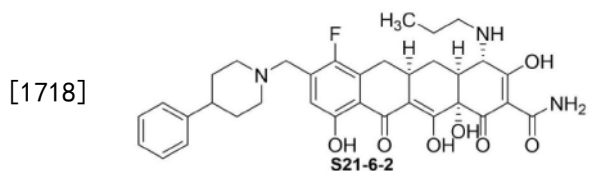
[1713] 使用一般程序E由S21-2和S2-3制备化合物S21-3。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 15.92 (s, 1H), 7.62-7.48 (m, 4H), 7.43-7.14 (m, 11H), 5.89-5.76 (m, 2H), 5.38 (s, 2H), 5.23 (d,  $J=17.1\text{Hz}$ , 2H), 5.15 (d,  $J=9.58\text{Hz}$ , 2H), 5.04-4.94 (m, 2H), 4.07 (d,  $J=10.4\text{Hz}$ , 1H), 3.79 (brs, 1H), 3.39-3.30 (m, 2H), 3.28-3.14 (m, 3H), 3.13-2.98 (m, 2H), 5.67-2.42 (m, 4H), 2.39-2.25 (m, 1H), 2.15 (d,  $J=17.7\text{Hz}$ , 1H), 1.8 (brs, 1H), 0.83 (s, 9H), 0.27 (s, 3H), 0.13 (s, 3H)。MS (ESI)  $m/z$  1028.69 (M+H)。



[1715] 通过使用一般程序A由化合物S21-3制备化合物S21-4。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 旋转异构体, 所有峰是宽的)  $\delta$ 16.19 (m, 1H), 13.19 (brs, 1H), 7.54-7.17 (m, 15H), 5.42-4.91 (m, 5H), 4.61-4.35 (m, 2H), 4.09-3.99 (m, 1H), 3.90-3.60 (m, 2H), 3.29-2.44 (m, 7H), 2.36-1.82 (m, 4H), 0.87-0.59 (m, 9H), 0.22--0.04 (m, 6H)。MS (ESI)  $m/z$  948.60 (M+H)。

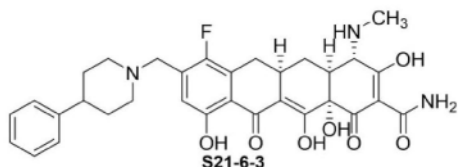


[1717] 通过使用一般程序C和D-2由化合物S21-4制备化合物S21-6-1。 $^1\text{H}$ NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 二盐酸盐)  $\delta$ 7.35-7.18 (m, 5H), 7.09 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 1H), 4.40 (s, 2H), 3.87 (s, 1H), 3.69-3.56 (m, 2H), 3.28-3.17 (m, 3H), 3.07-2.95 (m, 1H), 2.94-2.83 (m, 1H), 2.63 (d,  $J=12.8\text{Hz}$ , 1H), 2.43-2.31 (m, 1H), 2.28-2.20 (m, 1H), 2.15-1.91 (m, 4H), 1.67-1.54 (m, 1H); MS (ESI)  $m/z$  578.46 (M+H)。



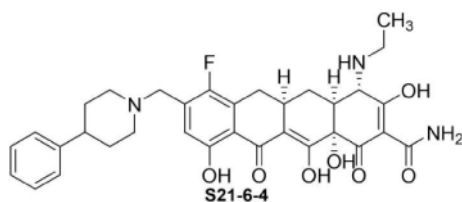
[1719] 通过使用一般程序C和D-2由化合物S21-3制备化合物S21-6-2。 $^1\text{H}$ NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 二盐酸盐)  $\delta$ 7.36-7.19 (m, 5H), 7.13-7.07 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.86 (s, 1H), 3.69-3.59 (m, 2H), 3.28-3.14 (m, 5H), 3.09-2.96 (m, 1H), 2.93-2.81 (m, 2H), 2.41-2.31 (m, 1H), 2.26-2.18 (m, 1H), 2.15-1.91 (m, 4H), 1.83-1.70 (m, 2H), 1.65-1.53 (m, 1H), 1.03 (t,  $J=8\text{Hz}$ , 3H)。MS (ESI)  $m/z$  620.50 (M+H)。

[1720]



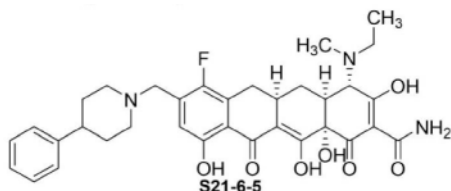
[1721] 向S21-4于THF中的溶液中添加烯丙基溴(4当量)、碳酸钾(8当量)和催化量的NaI。将该混合物在40℃加热5h。将溶液用盐水稀释并用EtOAc萃取。将有机层在减压下浓缩并将得到的残余物通过快速柱色谱法在硅胶(10%-80%EtOAc于己烷中)上纯化。将得到的产物进行一般程序B-1、C和D-2以提供S21-6-3:<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD, 二盐酸盐) δ7.38-7.20(m, 5H), 7.15-7.07(m, 1H), 4.42(s, 2H), 3.80(s, 1H), 3.70-3.59(m, 2H), 3.28-3.15(m, 3H), 3.00-2.98(m, 1H), 2.95-2.73(m, 5H), 2.42-2.30(m, 1H), 2.26-2.17(m, 1H), 2.16-1.91(m, 4H), 1.67-1.54(m, 1H); MS(ESI)m/z 592.4(M+H)。

[1722]



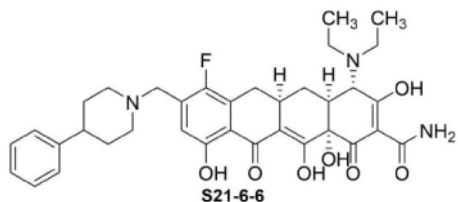
[1723] 通过使用一般程序B-1(在0℃下)、C、和D2由化合物S21-4与CH<sub>3</sub>CHO制备化合物S21-6-4:<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD二盐酸盐) δ7.39-7.19(m, 5H), 7.13-7.06(m, 1H), 4.41(s, 2H), 3.85(s, 1H), 3.70-3.60(m, 2H), 3.44-3.14(m, 3H), 3.07-2.98(m, 1H), 2.95-2.71(m, 4H), 2.41-2.30(m, 1H), 2.26-2.18(m, 1H), 2.16-1.89(m, 4H), 1.64-1.51(m, 1H), 1.35(t, J = 7.3Hz, 3H); MS(ESI)m/z 606.47(M+H)。

[1724]



[1725] 通过使用一般程序B-1(在0℃下)、B-1与HCHO、C、和D-2由化合物S21-4与CH<sub>3</sub>CHO制备化合物S21-6-5:<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD, 二盐酸盐) δ7.38-7.17(m, 5H), 7.14-7.09(m, 1H), 4.42(s, 2H), 4.22(s, 0.5H), 4.13(s, 0.5H), 3.71-3.60(m, 2H), 3.54-3.40(m, 1H), 3.29-3.17(m, 2H), 3.16-2.83(m, 6H), 2.41-2.30(m, 1H), 2.30-2.20(m, 1H), 2.15-1.94(m, 4H), 1.73-1.59(m, 1H), 1.46-1.33(m, 3H); MS(ESI)m/z 620.50(M+H)。

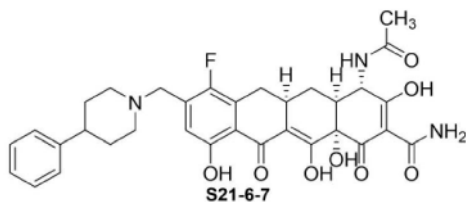
[1726]



[1727] 通过使用一般程序B-1(在0℃下)、B-1再次与CH<sub>3</sub>CHO、C、和D-2由化合物S21-4与CH<sub>3</sub>CHO制备化合物S21-6-6:<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD, 二盐酸盐) δ7.38-7.18(m, 5H), 7.13-7.08(m, 1H), 4.42(s, 2H), 4.24(s, 1H), 3.70-3.53(m, 3H), 3.50-3.40(m, 2H), 3.29-3.17(m, 4H), 3.14-3.02(m, 1H), 2.95-2.84(m, 2H), 2.41-2.30(m, 1H), 2.28-2.20(m, 1H), 2.15-1.92

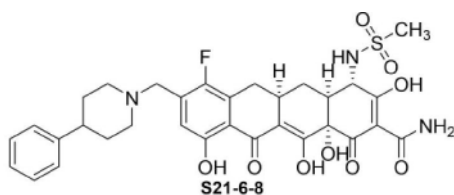
(m, 4H), 1.72-1.58 (m, 1H), 1.40 (t, J=7.2Hz, 6H); MS (ESI) m/z 634.49 (M+H)。

[1728]



[1729] 通过使用一般程序B-2与Ac<sub>2</sub>O、C、和D-2由化合物S21-4制备化合物S21-6-7: <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD, 二盐酸盐) δ8.39-8.31 (m, 1H), 7.37-7.19 (m, 5H), 7.09-7.03 (m, 1H), 4.76-4.69 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.71-3.61 (m, 2H), 3.28-3.21 (m, 1H), 3.19-3.11 (m, 1H), 3.08-2.98 (m, 1H), 2.95-2.84 (m, 1H), 2.65-2.53 (m, 1H), 2.47-2.34 (m, 2H), 2.28-2.20 (m, 1H), 2.18-1.91 (m, 7H), 1.68-1.58 (m, 1H); MS (ESI) m/z 620.3 (M+H)。

[1730]



[1731] 通过使用一般程序B-2与Ms<sub>2</sub>O、C、和D-2由化合物S21-4制备化合物S21-6-8: <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD, 二盐酸盐) δ7.35-7.17 (m, 5H), 7.03 (d, J=5.6Hz, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.14-4.09 (m, 1H), 3.66-3.55 (m, 2H), 3.27-3.09 (m, 6H), 3.08-2.98 (m, 1H), 2.92-2.82 (m, 1H), 2.67-2.54 (m, 1H), 2.53-2.44 (m, 1H), 2.37-2.26 (m, 1H), 2.13-2.88 (m, 4H), 1.79-1.69 (m, 1H); MS (ESI) m/z 656.3 (M+H)。

[1732] 实例4: 抗细菌活性

[1733] 本发明化合物的抗细菌活性根据以下方案进行了研究。

[1734] 最小抑菌浓度(MIC)测定

[1735] MIC是根据临床和实验室标准协会(CLSI)指南(如CLSI。抗微生物敏感性测试性能标准:19信息补充。CLSI文件M100-S19, CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, 宾夕法尼亚州19087-1898, 美国, 2009)确定的。简而言之, 将冷冻的菌株解冻并传代到Mueller Hinton液体培养基(MHB)或其他适当的培养基上(链球菌需要血液, 嗜血杆菌需要血红素和NAD)。孵育过夜后, 将菌株传代到Mueller Hinton琼脂上, 并再次孵育过夜。观察菌落形态是否合适, 有无污染。选择分离的菌落制备相当于0.5McFarland标准的起始接种物。使用MHB将起始接种物稀释为1:125(这是工作接种物), 以便进一步使用。将化合物在无菌水中稀释至终浓度5.128mg/mL。抗生素(冷冻储存, 解冻, 解冻3小时内使用)和化合物被进一步稀释到所需的工作浓度。

[1736] 如下述运行测定。将50μL MHB添加至96孔板的2-12孔。将100μL适当稀释的抗生素添加到孔1。从孔1中取出50μL抗生素并添加到孔2并将孔2的内容物通过上下移液五次混合。从孔2中取出50μL的混合物并添加到孔3并如上混合。以相同方式继续连续稀释至孔12。从孔12中除去50μL, 这样所有孔都含有50μL。50μL工作接种物被添加到所有的测试孔中。通过添加50μL工作接种物和50μL的MHB至空的孔来制备生长对照孔。然后, 将平板在37℃孵育过夜, 从恒温箱中取出, 并在平板读数镜上读取每个孔。记录了测试化合物抑制细菌生长的最低浓度(MIC)。

[1737] 示例:

[1738] [abt] = 孔中的抗生素浓度 ( $\mu\text{g/ml}$ ) 生长 = 细菌生长 (浑浊度)

[1739] 解释: MIC =  $2\mu\text{g/mL}$

[1740]

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
[Abt]	32	16	8	4	2	1	0.5	0.25	0.125	0.06	0.03	0.015
生长	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+

[1741] 测定接种物浓度的方案 (活菌数)

[1742] 50 $\mu\text{l}$ 培养液用移液器吸取到孔1。90 $\mu\text{l}$ 无菌0.9%NaCl用移液器吸取到96孔微量滴定板的孔2-6。从孔1中取出10 $\mu\text{L}$ ,并添加至孔2,随后混合。从孔二中取出10 $\mu\text{L}$ ,并与孔3的内容物混合,继续系列稀释至孔6。从每个孔中取出10 $\mu\text{L}$ 并点在适当的琼脂板上。将平板置于恒温箱中过夜。对含有不同菌落的斑点上的菌落进行计数。活菌计数是通过将菌落数量乘以稀释倍数来计算的。

[1743]

孔中的斑点	1	2	3	4	5	6
稀释倍数	$10^2$	$10^3$	$10^4$	$10^5$	$10^6$	$10^7$

[1744] 细菌菌株

[1745] 在最低抑菌浓度 (MIC) 测定中检测了以下列出的细菌菌株。

[1746]

生物体	菌株设计	主要性质
金黄色葡萄球菌	SA100	ATCC 13709, MSSA, Smith 菌株
金黄色葡萄球菌	SA101	ATCC 29213, CLSI 质量

[1747]

生物体	菌株设计	主要性质
		对照菌株, MSSA
金黄色葡萄球菌	SA191	HA-MRSA, 四环素抗性, 肺部感染模型分离株
金黄色葡萄球菌	SA161	HA-MRSA, 四环素抗性, <i>tet</i> (M)
金黄色葡萄球菌	SA158	四环素抗性 <i>tet</i> (K)
表皮葡萄球菌	SE164	ATCC 12228, CLSI 质量对照菌株, 四环素抗性
粪肠球菌	EF103	ATCC 29212, <i>tet</i> -I/R, 对照菌株
粪肠球菌	EF159	四环素抗性, <i>tet</i> (M)
粪肠球菌	EF327	伤口分离株(US) <i>tet</i> (M)
屎肠球菌	EF404	血液分离株(US) <i>tet</i> (M)
肺炎链球菌	SP106	ATCC 49619, CLSI 质量对照菌株
肺炎链球菌	SP160	四环素抗性, <i>tet</i> (M)
化脓性链球菌	SP312	2009 临床分离株, <i>tet</i> (M)
化脓性链球菌	SP193	用于功效模型的化脓性链球菌; <i>tet</i> S; 对磺胺类药物敏感
流感嗜血杆菌 ( <i>Haemophilus influenzae</i> )	HI262	四环素抗性, 氨苄西林抗性
卡他莫拉氏菌	MC205	ATCC 8176, CLSI 质量对照菌株
大肠杆菌	EC107	ATCC 25922, CLSI 质量对照菌株
大肠杆菌	EC155	四环素抗性, <i>tet</i> (A)
阴沟肠杆菌 ( <i>Enterobacter cloacae</i> )	EC108	ATCC 13047, wt
阴沟肠杆菌	EC603	尿分离株 (西班牙)

[1748]

生物体	菌株设计	主要性质
( <i>Enterobacter cloacae</i> )		
大肠杆菌	EC878	MG1655 <i>tolC::kan</i>
肺炎克雷伯菌 ( <i>Klebsiella pneumoniae</i> )	KP109	ATCC 13883, wt
肺炎克雷伯菌 ( <i>Klebsiella pneumoniae</i> )	KP153	四环素抗性, <i>tet(A)</i> , MDR, ESBL <sup>+</sup>
肺炎克雷伯菌 ( <i>Klebsiella pneumoniae</i> )	KP457	2009 ESBL <sup>+</sup> , CTX-M, OXA
奇异变形杆菌	PM112	ATCC 35659
奇异变形杆菌	PM385	尿 ESBL <sup>+</sup> 分离株
绿脓杆菌	PA111	ATCC 27853, wt, 对照菌株
绿脓杆菌	PA169	Wt, PA170-173 的亲本
绿脓杆菌	PA173	PA170 $\Delta mexX$ ; MexXY- (缺少功能外排泵)
绿脓杆菌	PA555	ATCC BAA-47, 野生型菌株 PAO1
绿脓杆菌	PA556	Multiple-Mex 外排泵缺失菌株
绿脓杆菌	PA673	2009 来自美国中部东北部男性导尿管的尿分离株
绿脓杆菌	PA669	2009 来自气道灌洗液的临床分离株
绿脓杆菌	PA693	2009 来自美国太平洋地区女性角膜刮除的分离株
绿脓杆菌	PA1145	用于小鼠肺炎模型的菌株
鲍氏不动杆菌	AB110	ATCC 19606, wt
鲍氏不动杆菌	AB250	囊胞性纤维症分离株,



[1749]

生物体	菌株设计	主要性质
		MDR
嗜麦芽寡养单胞菌	SM256	囊胞性纤维症分离株, MDR
洋葱伯克霍尔德菌 ( <i>Burkholderia cenocepacia</i> )	BC240	囊胞性纤维症分离株, MDR

[1750] \*MDR, 多重耐药性; MRSA, 甲氧西林抗性的金黄色葡萄球菌; MSSA, 甲氧西林敏感的金黄色葡萄球菌; HA-MRSA, 医院感染MRSA; tet (K), 主要革兰氏阳性四环素外排机制; tet (M), 主要革兰氏阳性四环素核糖体保护机制; ESBL<sup>+</sup>, 广谱β-内酰胺酶

[1751] 结果

[1752] 本发明的测试化合物的最低抑制浓度 (MIC) 的值分别列于图14A至图14E所示的表中。MIC值以μg/mL为单位报告。

[1753] 所有专利、公开的申请以及在此引用的参考文献的相关教导内容都通过引用以其全文进行结合。

[1754] 虽然本发明参考其实例实施例已经进行了具体显示和描述, 本领域的技术人员应当理解的是, 在不偏离由所附权利要求书所涵盖的本发明的范围的情况下, 可以在其中做出在形式和细节方面的多种改变。

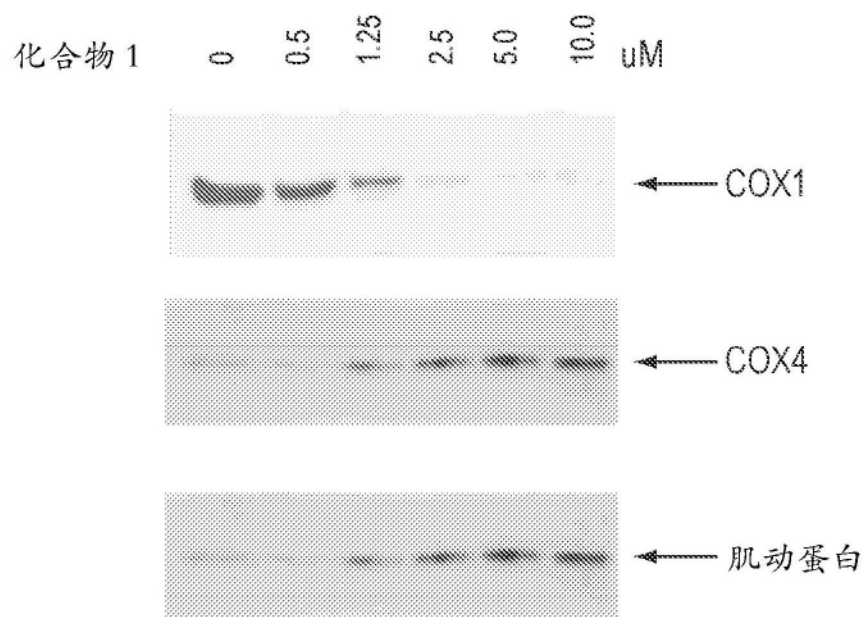


图1

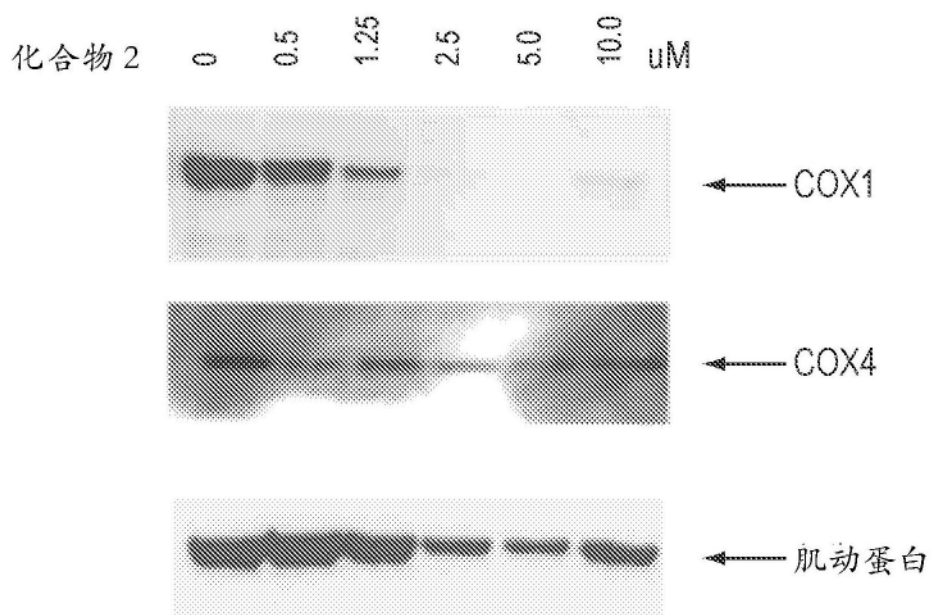


图2

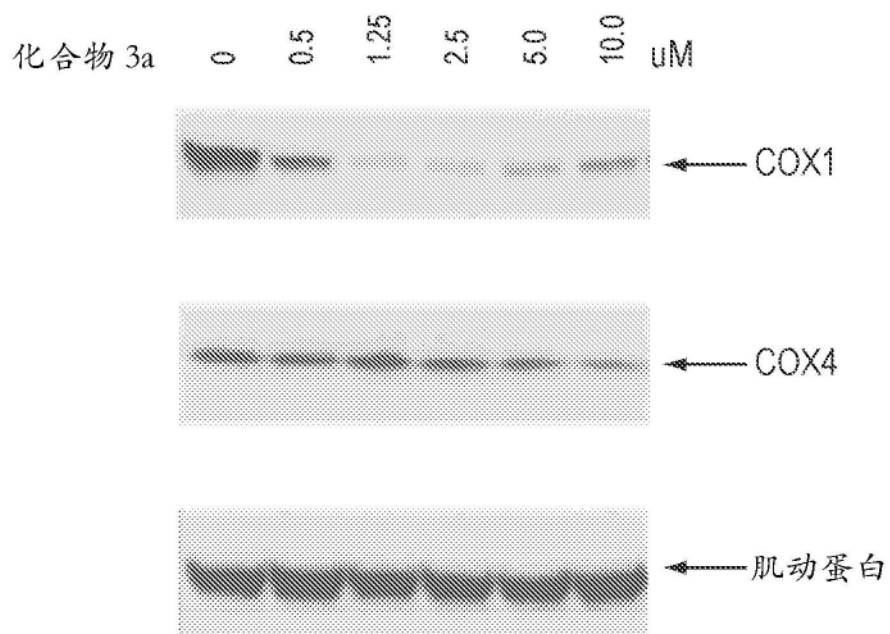


图3

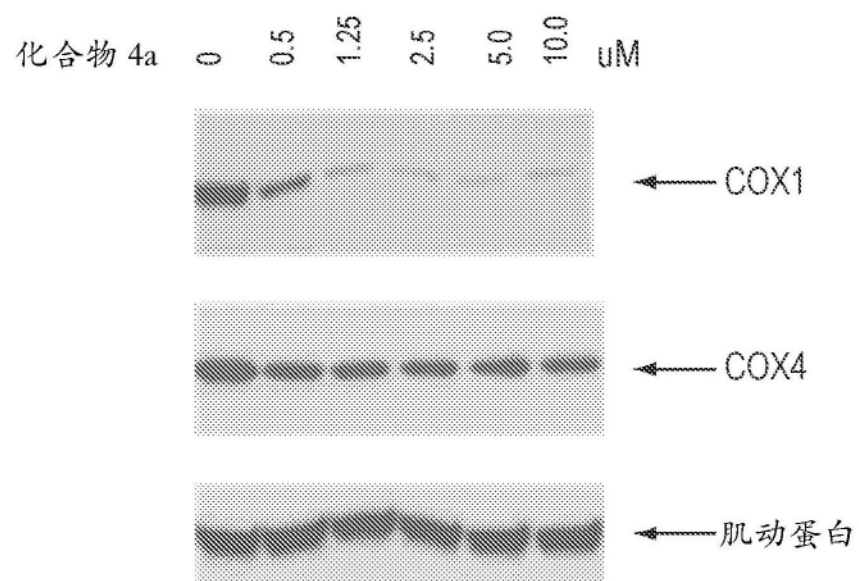


图4

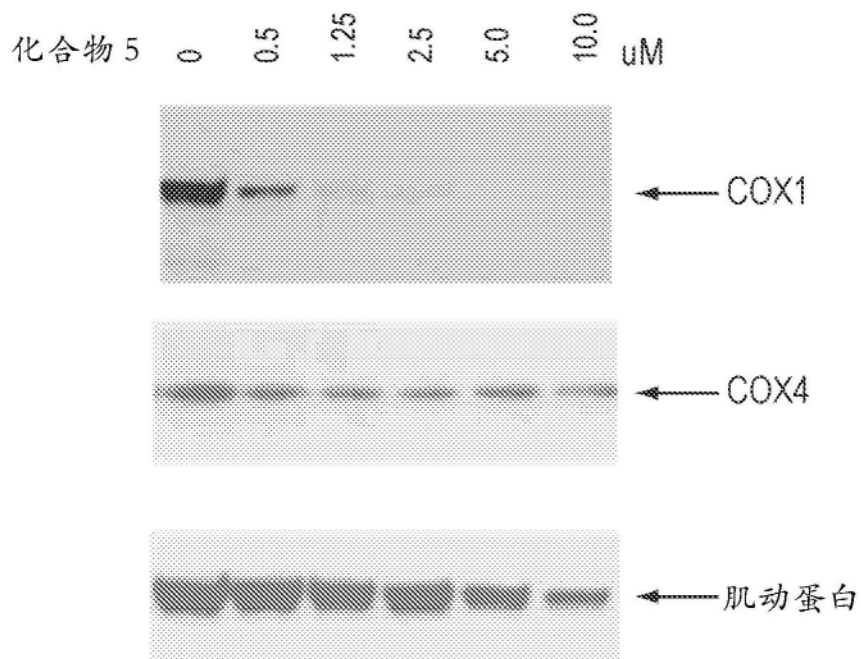


图5

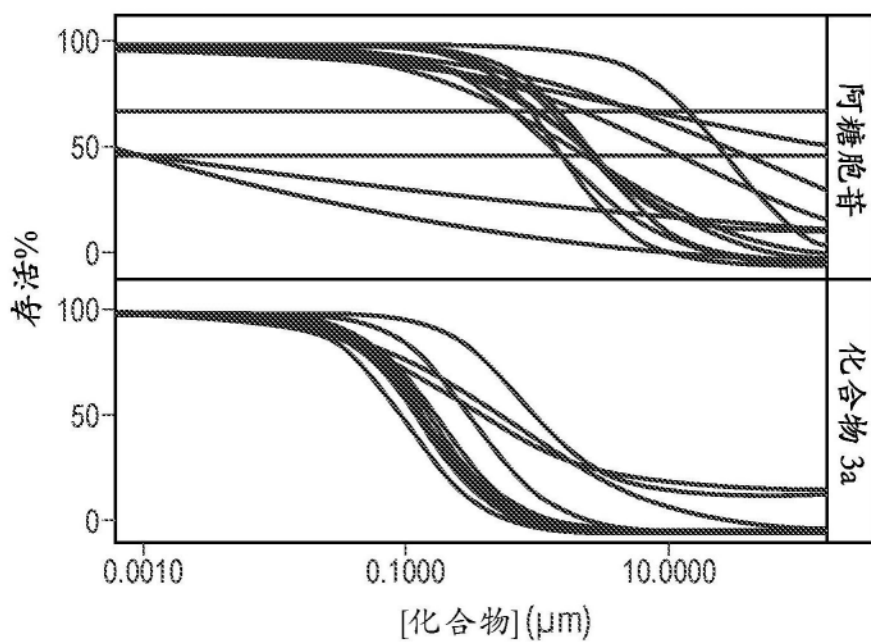


图6

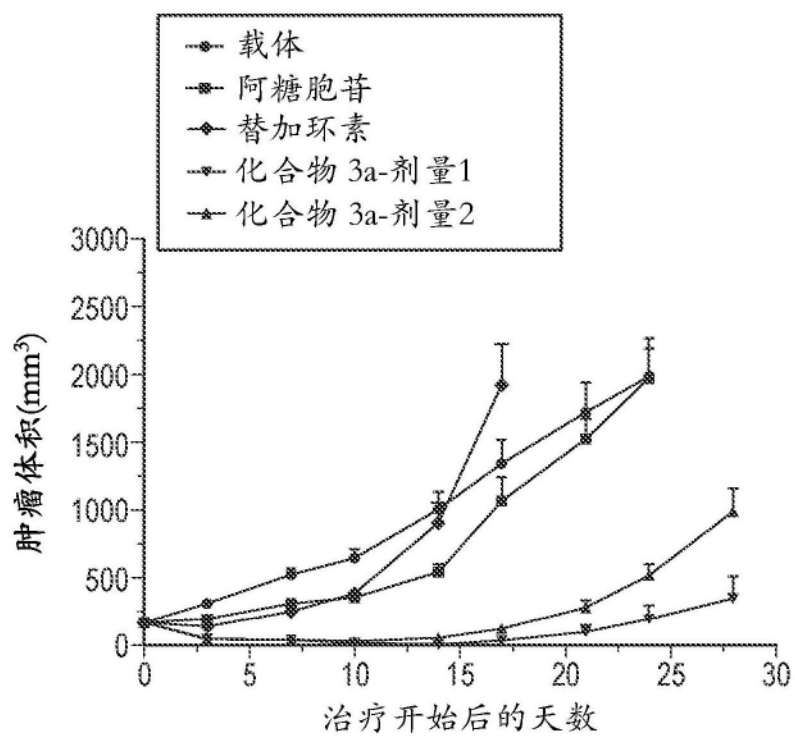


图7A

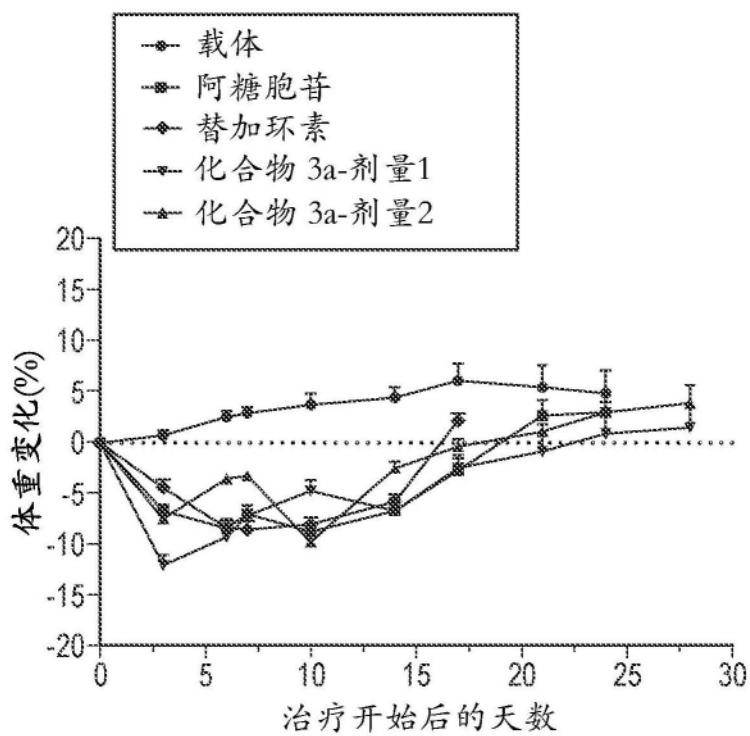


图7B

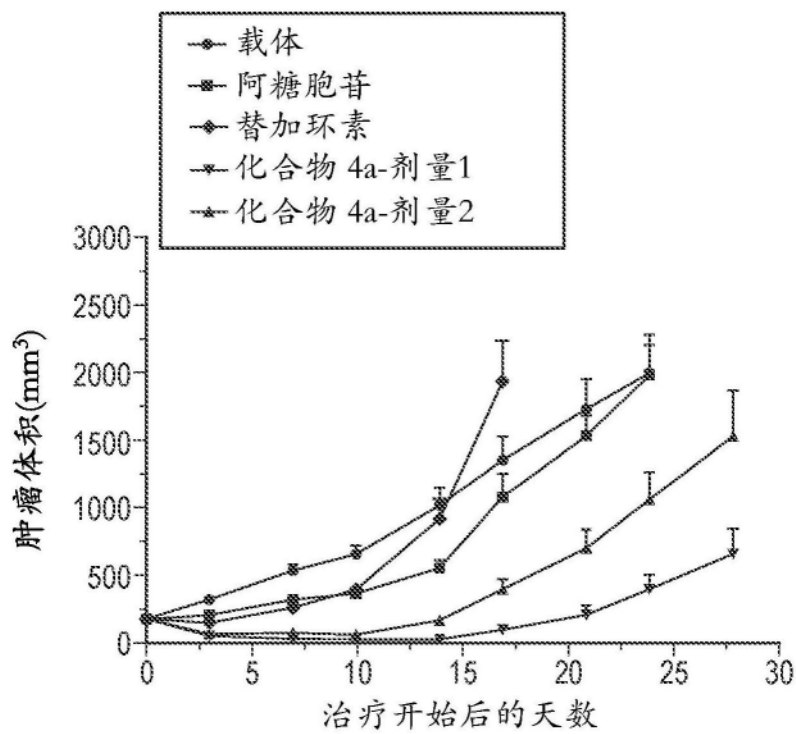


图7C

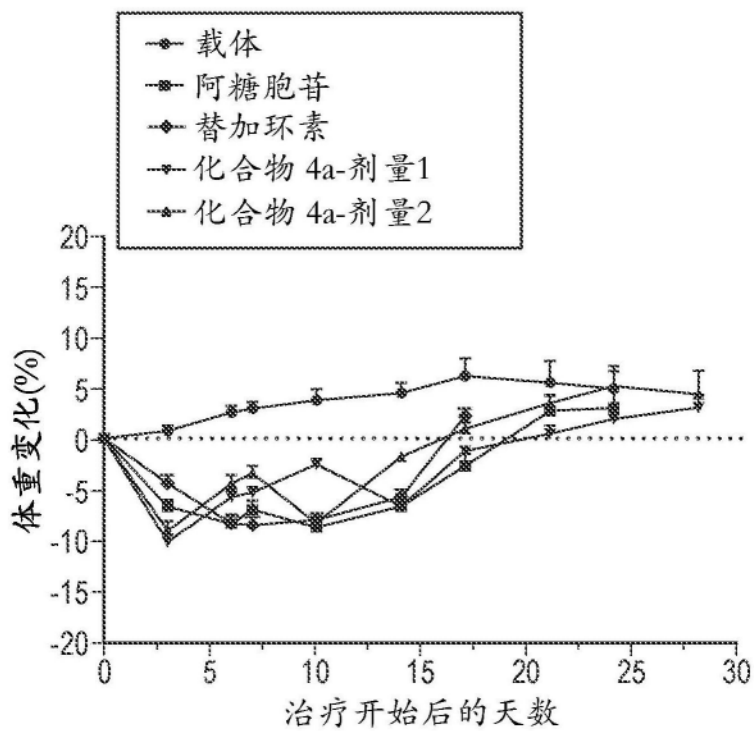


图7D

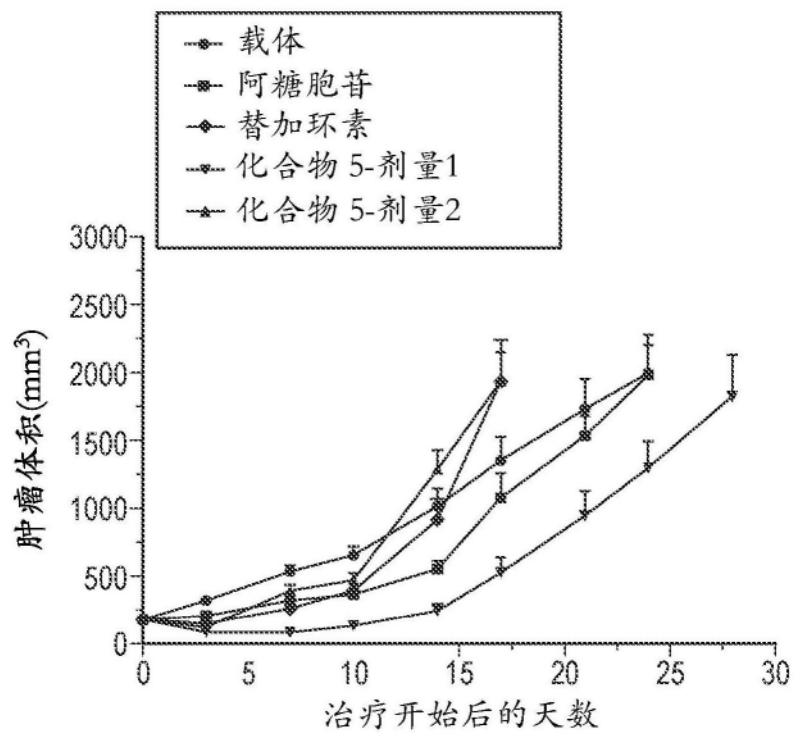


图7E

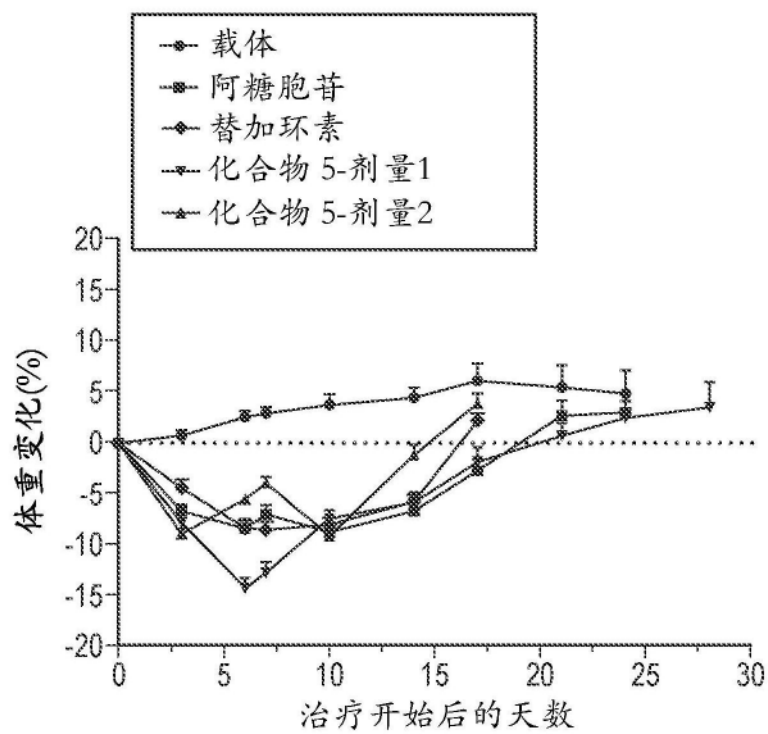


图7F

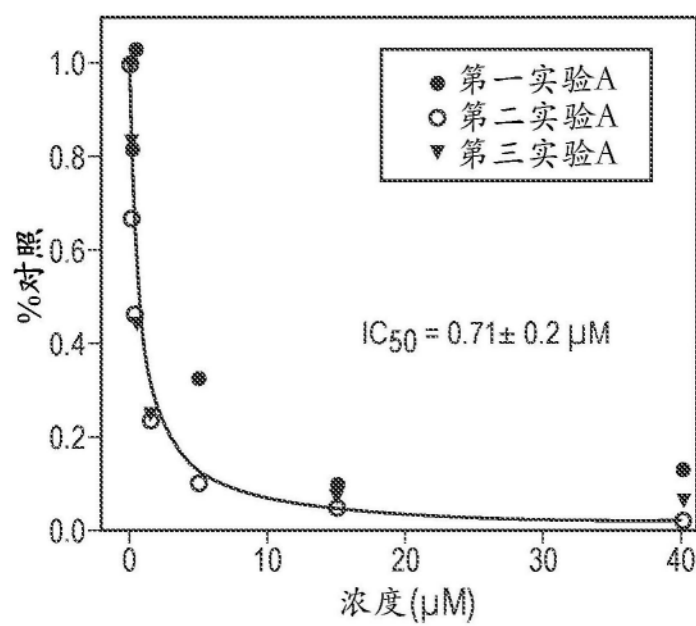


图8

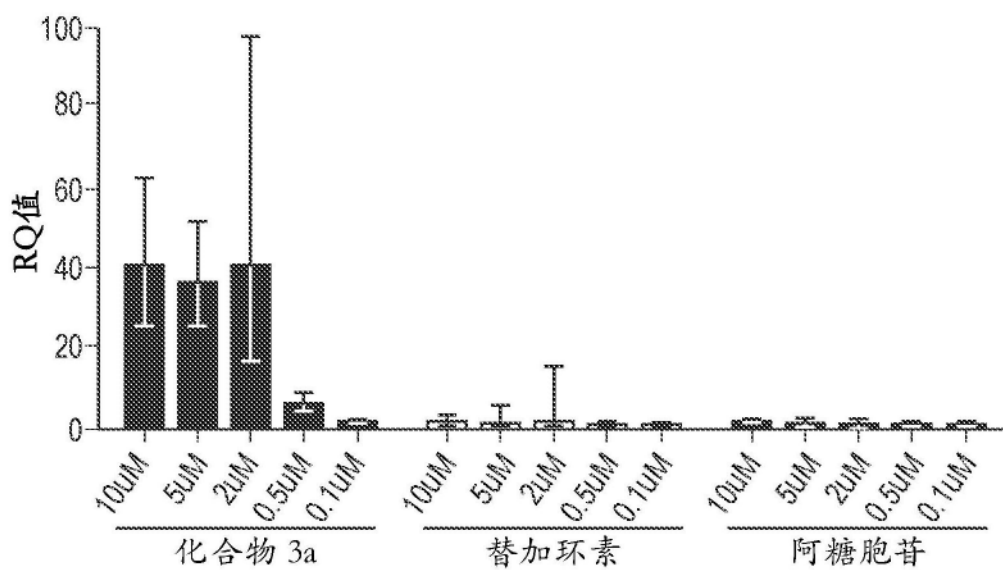


图9



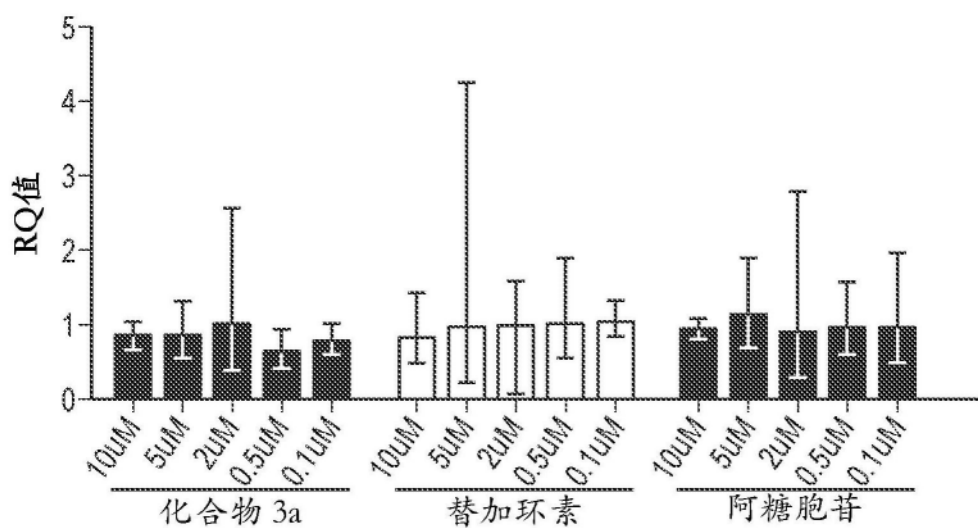


图10

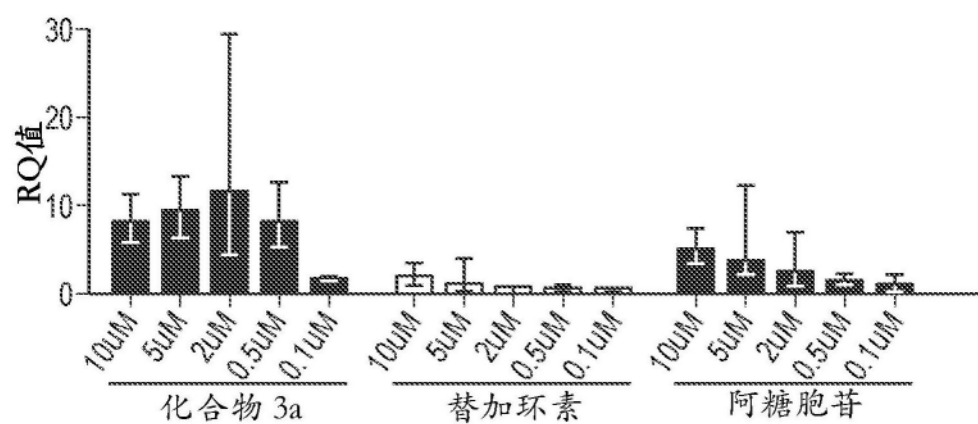


图11

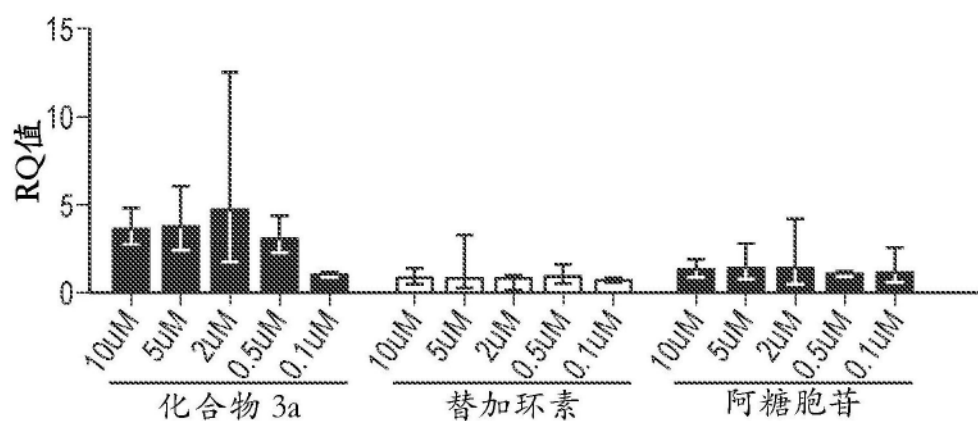


图12

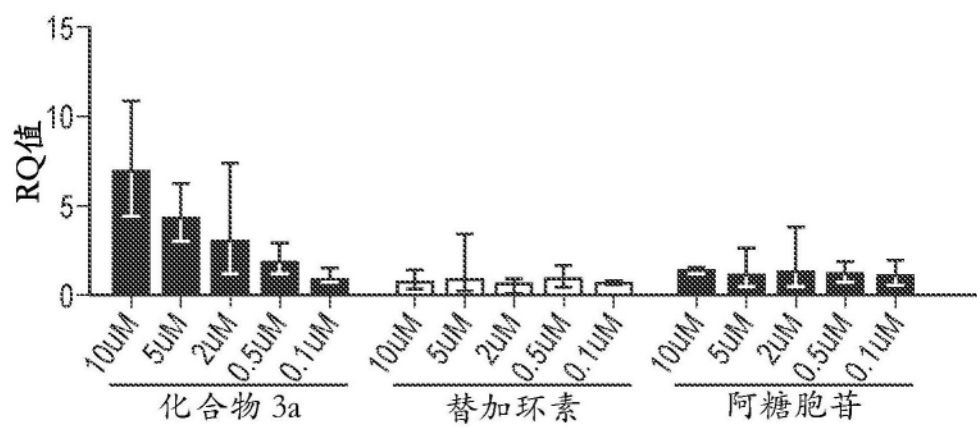


图13

化合物 编号	MIC(ug/mL)																				
	SA101	SA161	SA158	EF327	EF404	SP160	EC107	EC155	EC878	KP457	PM385	PA555	PA556	PA1145	PA689	PA673	PA693	EC603	AB250	SM256	BC240
S12-2-3	1	2	0.125	0.5	0.625	≤0.0156	0.0625	0.25	0.25	2	4	32	4	32	>32	>32	>32	4	1	1	8
S12-2-2	0.5	2	0.0312	1	0.25	≤0.0156	≤0.0156	0.125	0.0312	2	2	32	2	32	32	32	32	4	0.5	0.25	4
S12-2-1	0.125	2	≤0.0156	2	0.25	≤0.0156	≤0.0156	0.0625	≤0.0156	1	2	16	1	16	32	32	32	2	0.25	0.125	8
S9-5-1	4	32	0.125	16	8	2	0.0625	16	0.0312	1	1	4	0.125	4	8	8	8	16	4	2	8
S9-5-3	0.25	16	≤0.0156	8	4	0.125	≤0.0156	0.5	≤0.0156	1	4	16	0.25	16	32	32	>32	4	0.5	0.125	8
S9-5-2	2	16	0.25	8	8	1	≤0.0156	8	≤0.0156	1	4	16	0.25	16	32	32	32	8	1	2	8
S9-5-4	1	8	0.25	8	4	0.5	≤0.0156	0.5	≤0.0156	2	4	32	0.5	32	>32	>32	>32	4	1	0.5	16
S10-5-1	2	16	0.125	4	2	≤0.0156	≤0.0156	8	0.0312	2	2	16	1	8	15	16	16	4	0.5	2	4
S10-5-2	1	4	0.0312	4	1	≤0.0156	≤0.0156	2	≤0.0156	1	2	16	1	16	32	32	32	4	0.125	0.125	4
S10-5-3	0.125	4	≤0.0156	2	0.5	≤0.0156	≤0.0156	0.5	≤0.0156	2	4	16	2	16	32	32	>32	2	0.5	0.0625	8
S10-5-4	1	4	0.0625	4	1	≤0.0156	≤0.0156	0.5	≤0.0156	2	4	32	4	32	>32	>32	>32	4	1	0.5	8
S11-5-1	0.5	4	≤0.0156	4	4	0.25	≤0.0156	2	≤0.0156	4	8	32	2	32	>32	>32	>32	4	0.25	0.125	8
S11-4-1	4	>32	1	>32	32	8	1	32	0.25	8	16	>32	0.5	>32	>32	>32	>32	32	16	16	>32
S11-5-2	0.5	2	0.0625	2	2	0.25	0.0312	1	0.0312	2	4	32	2	32	>32	>32	>32	4	0.25	0.5	8
S11-4-2	8	32	1	32	16	4	0.5	16	0.0625	4	16	>32	1	32	>32	>32	>32	32	16	8	>32
S18-3-2	0.0625	1	0.5	2	0.5	0.25	0.125	16	≤0.0156	2	1	8	0.25	16	>32	32	>32	>32	0.5	0.25	1
S19-4	≤0.0156	0.5	0.125	2	0.25	0.25	0.0625	16	0.0312	1	8	16	0.25	16	15	16	16	>32	2	0.125	0.5
S1-6-2	16	>32	8	32	32	2	2	>32	1	8	32	32	0.5	32	>32	>32	>32	32	>32	>32	>32
S16-6-39	>32	>32	>32	>32	>32	16	8	>32	4	>32	>32	>32	2	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
S1-6-1	32	>32	4	16	16	4	0.5	8	1	2	16	>32	1	>32	>32	>32	>32	4	>32	16	>32
S6-6-5	4	2	1	2	2	16	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
S6-6-4	0.5	0.5	1	0.5	0.5	2	8	>32	8	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	2	>32
S21-6-2	8	2	1	0.5	0.5	4	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	4	>32

下接图 14A-2

图14A-1



化合物 编号	MIC(ug/ml)																					
	SA101	SA161	SA158	EF327	EF404	SP160	EC107	EC155	EC878	KP457	PM385	PA555	vivi来源			PA689	PA673	PA693	EC603	AB250	SM256	BC240
	Z9213	telM	telK	telM	telM	telM	Z9922	telA	telC	CTX-M-15		BAA-47							telA			
S8-7-5	0.25	0.5	2	0.125	0.25	1	4	8	4	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	16	>32	8
S8-7-6	1	2	1	2	1	>32	0.5	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
S8-7-2	4	8	8	4	4	32	>32	32	2	16	32	16	4	16	15	32	16	32	32	>32	8	8
S8-7-3	0.5	0.5	0.25	1	1	4	4	>32	4	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	8	4	32
S8-7-1	2	2	2	0.5	0.5	4	1	2	1	4	32	2	2	4	4	8	4	4	4	32	0.0625	2
S8-7-7	0.5	1	2	0.25	0.25	2	2	8	2	4	>32	32	8	>32	>32	>32	>32	>32	8	8	2	4
S8-7-9	0.25	0.5	4	0.5	0.5	4	1	8	1	8	16	>32	8	>32	>32	>32	>32	>32	>32	2	2	4
S8-7-8	0.5	0.5	1	0.5	0.5	2	1	8	1	8	32	>32	16	>32	>32	>32	>32	>32	>32	4	1	4
S8-7-10	16	16	16	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
S8-7-11	4	8	4	32	32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	16	>32
S7-6-9	8	32	8	16	8	32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
S8-7-4	2	2	4	2	2	4	2	8	2	8	32	>32	8	>32	>32	>32	>32	>32	16	32	2	8
S21-6-4	8	4	4	2	2	4	32	>32	32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	8	>32
S21-6-5	1	2	0.5	1	1	2	4	8	16	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	8	8
S21-6-6	2	1	0.5	1	1	1	4	8	8	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	4	4
S21-6-3	16	16	16	8	8	16	32	>32	32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	8	>32
S14-6-8	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	32	>32	>32	>32	>32	>32	8	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
S5-9-1A	4	16	1	16	4	2	2	>32	0.5	4	2	32	0.25	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
S5-9-1B	1	4	0.25	2	1	0.5	0.5	>32	0.25	2	0.5	32	0.125	>32	>32	>32	>32	>32	16	>32	>32	>32
S5-9-2A	2	32	0.5	16	8	1	2	32	1	8	16	32	0.5	32	>32	>32	>32	>32	>32	32	16	>32
S5-9-2B	2	4	0.125	0.5	0.5	0.0312	1	16	0.25	4	8	32	0.25	32	>32	>32	>32	>32	16	16	32	>32
S5-9-3A	1	16	0.25	8	4	1	0.5	4	0.5	4	16	32	0.25	32	>32	>32	>32	>32	8	16	8	>32
S5-9-3B	0.25	0.5	0.5	0.25	0.125	0.0312	0.5	8	0.125	4	16	32	0.125	8	>32	>32	>32	>32	8	16	16	>32

下接图 14B-2

图14B-1

上接 图14B-1

S5-9-4A	0.5	8	0.25	8	4	1	1	1	4	0.5	8	16	>32	1	>32	>32	>32	>32	16	16	4	32
S5-9-4B	0.25	1	0.125	0.125	0.125	≥0.0156	0.5	8	8	0.25	8	32	>32	0.5	>32	>32	>32	>32	16	8	4	>32
S5-9-5A	4	>32	1	4	2	2	8	16	16	8	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	4	>32
S5-9-5B	2	>32	0.5	1	0.5	0.125	8	16	16	8	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	4	>32
S1-5-12	32	0.25	8	8	4	16	>32	>32	>32	32	>32	>32	>32	32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
S6-6-2	2	8	1	4	4	4	0.5	16	0.0625	2	16	8	8	0.5	32	4	8	4	32	32	0.5	2
S15-6-3	4	8	2	4	4	>32	>32	>32	>32	16	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
S15-6-2	1	8	1	2	2	4	2	32	0.5	16	32	>32	>32	4	>32	>32	>32	>32	>32	16	2	8
S15-6-4	2	16	4	8	16	16	1	32	0.25	8	>32	32	0.5	32	32	32	32	>32	>32	>32	4	4
S15-6-5	2	8	0.5	8	8	16	4	>32	0.5	>32	>32	>32	>32	2	>32	>32	>32	>32	>32	16	8	16
S15-6-6	2	4	4	4	2	4	16	1	32	0.125	8	>32	>32	0.5	>32	>32	>32	>32	>32	>32	4	8
S15-6-7	0.5	8	0.25	8	8	8	0.5	32	0.0625	8	>32	>32	>32	1	>32	>32	>32	>32	>32	16	2	4
S14-6-9	16	32	32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	32	>32
S15-6-9	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	4	>32	>32	>32	32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
S15-6-10	32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	8	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
S21-6-7	>32	>32	32	8	8	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
S21-6-8	>32	>32	8	4	2	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
S20-6-16	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
S15-6-8	2	8	0.5	8	8	8	0.5	16	0.0625	16	32	>32	>32	1	>32	>32	>32	>32	>32	8	2	8
S5-9-6A	32	>32	16	32	16	8	2	16	2	8	16	>32	>32	1	>32	>32	>32	>32	>32	>32	32	>32
S5-9-6B	32	32	8	8	8	1	2	16	0.5	8	16	32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
S5-9-7	16	32	16	16	16	4	16	>32	4	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
S5-9-8B	>32	>32	32	>32	>32	>32	32	4	>32	1	32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
S5-9-9A	8	>32	4	>32	16	4	4	>32	0.5	16	8	>32	>32	0.25	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
S5-9-9B	32	>32	8	8	8	2	4	>32	0.5	16	8	>32	>32	0.5	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32

图14B-2

化合物 编号	MIC(ug/mL)																			
	SA101 29213	SA161 tetM	SA158 tetK	EF327 tetM	EF404 tetM	SP160 tetM	EC107 25922	EC155 tetA	EC878 tolC	KP457 CTX-M15	PM385 BAA-47	PA555 BAA-47	PA556 vivi来源	PA1145	PA669	PA673	PA693	EC603 tetA	AB250	SM256
S5-9-10A	16	>32	4	32	32	8	4	>32	0.5	8	4	>32	0.5	>32	>32	32	>32	4	>32	32
S5-9-10B	32	32	8	8	8	2	4	32	0.25	8	4	32	0.25	32	32	8	32	4	>32	16
S5-9-11A	16	>32	4	32	16	2	2	>32	0.25	4	8	>32	0.25	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
S5-9-11B	16	>32	8	8	8	1	2	32	0.25	8	16	>32	0.5	>32	>32	>32	>32	>32	32	>32
S5-9-12A	2	32	2	16	8	2	2	2	1	8	32	>32	0.5	>32	>32	>32	>32	>32	32	>32
S5-9-12B	0.5	2	0.5	0.5	0.25	0.0312	0.5	4	0.125	4	8	>32	0.125	>32	>32	>32	>32	4	8	32
S5-9-13A	8	32	4	16	8	2	1	16	0.5	8	32	>32	1	>32	>32	>32	>32	>32	16	>32
S5-9-13B	4	8	2	1	1	0.125	0.5	2	0.125	4	16	>32	0.25	>32	>32	>32	>32	8	4	32
S1-5-1	0.5	32	0.25	8	2	0.25	0.0312	0.0625	0.0312	0.25	2	32	0.25	>32	>32	>32	>32	0.5	2	1
S1-5-2	0.5	32	0.25	4	1	0.0625	0.0312	0.125	0.0312	0.25	2	16	0.25	32	>32	>32	>32	0.5	4	1
S1-5-9	0.25	8	0.125	4	1	0.125	0.125	2	0.0625	0.5	2	8	0.125	16	32	32	32	2	8	4
S2-9-5	0.5	>32	0.25	32	8	2	0.25	2	0.125	1	1	8	0.0625	16	32	32	32	4	32	>32
S20-6-1	0.25	0.5	0.25	0.125	0.0625	≤0.0156	0.125	4	≤0.0156	1	2	8	0.0625	8	16	16	16	8	8	16
S20-6-4	4	4	2	1	0.5	≤0.0156	0.0312	1	≤0.0156	1	4	32	0.5	32	>32	>32	>32	2	4	4
S20-6-7	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	4	>32	>32	>32	16	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
S20-6-8	32	>32	32	32	32	32	>32	>32	2	>32	>32	>32	32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
S20-6-5	8	4	2	2	2	0.125	8	16	16	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	16	0.5
S20-6-4	4	8	4	1	0.5	0.0312	0.0625	1	≤0.0156	2	4	8	4	32	4	>32	0.5	>32	>32	>32
S20-6-4	8	8	8	4	4	0.25	0.5	8	0.5	4	8	32	16	>32	32	32	1	32	>32	>32
S20-6-6	>32	>32	32	32	32	8	16	>32	4	>32	>32	>32	2	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
S1-5-10	32	>32	8	>32	>32	32	8	16	1	32	>32	>32	1	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
S1-5-11	16	>32	2	>32	>32	16	2	4	0.25	16	32	>32	1	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
S1-5-8	2	2	0.5	2	2	0.25	0.125	1	0.25	4	16	>32	2	>32	>32	>32	>32	8	4	>32

下接图 14C-2

图14C-1



上接 图14C-1

S1-5-4	4	>32	2	>32	16	2	2	32	0.5	4	>32	0.5	>32	16	>32	0.5	>32	32	>32	32	>32	32	>32	>32	>32	>32
S1-5-7	>32	>32	>32	>32	>32	32	>32	>32	16	>32	>32	16	>32	>32	>32	16	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
S1-5-18	8	>32	2	>32	32	8	1	8	0.5	8	>32	2	>32	>32	>32	2	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	8	>32	>32
S1-5-16	16	>32	8	>32	>32	16	8	16	2	16	>32	4	>32	>32	>32	4	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
S1-5-17	4	>32	2	>32	16	4	1	4	0.5	4	>32	0.5	>32	>32	>32	0.5	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
S1-5-14	>32	>32	32	>32	>32	32	8	32	4	32	>32	4	>32	>32	>32	4	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
S1-5-15	>32	>32	32	>32	>32	32	16	>32	4	>32	>32	8	>32	>32	>32	8	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
S1-5-3	>32	>32	32	>32	>32	32	32	>32	16	>32	>32	16	>32	>32	>32	16	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
S1-5-5	2	32	0.25	16	4	0.25	0.0312	0.25	0.0625	1	4	>32	2	>32	>32	2	>32	>32	>32	>32	>32	>32	2	2	4	32
S1-5-6	2	>32	0.25	32	8	0.5	0.0625	0.25	0.0625	1	4	>32	2	>32	>32	2	>32	>32	>32	>32	>32	>32	2	8	4	>32
S20-6-9	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	16	>32	>32	16	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
S20-6-10	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	16	>32	>32	16	>32	>32	>32	32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
S20-6-11	>32	>32	32	32	32	4	32	>32	8	>32	>32	8	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
S20-6-13	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
S20-6-14	8	16	8	8	8	8	0.0625	0.25	2	0.0625	4	16	>32	>32	>32	1	>32	>32	>32	>32	>32	>32	16	8	4	16
S2-9-3	4	16	0.5	8	4	1	0.25	8	0.0625	2	4	8	8	16	16	1	8	16	16	8	16	16	8	4	4	8
S2-9-4	2	4	0.5	2	0.5	2	0.5	2	1	4	16	32	16	>32	>32	16	>32	>32	>32	>32	>32	>32	4	2	4	8
S20-6-15	16	32	16	16	2	0.125	0.25	2	0.125	4	16	>32	1	>32	>32	1	>32	>32	>32	>32	>32	>32	16	32	16	32
S20-6-12	>32	>32	>32	>32	>32	>32	16	>32	32	>32	>32	32	>32	>32	>32	32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
S2-9-7	2	16	0.125	8	2	0.125	0.0312	0.125	0.0312	0.5	2	16	0.0625	16	32	32	32	32	32	32	32	1	8	4	16	16
S2-9-8	0.5	8	0.125	4	2	0.125	0.125	0.25	0.125	0.5	2	8	0.125	8	32	16	32	16	32	16	32	1	16	16	>32	>32
S2-9-11	1	32	0.125	8	4	0.25	0.0625	0.25	0.0625	0.5	2	8	0.125	8	16	16	16	16	16	16	16	2	8	8	16	16
S2-9-14	1	3	0.0625	2	1	0.0625	≤0.0156	0.125	0.0625	1	2	16	1	16	16	16	16	16	16	16	16	1	1	1	1	8
S2-9-17	0.5	8	0.0625	2	1	0.0312	≤0.0156	0.0625	0.0312	0.5	2	8	0.125	8	32	16	16	16	16	16	16	1	4	4	4	16
S2-9-13	1	16	0.125	4	2	0.125	≤0.0156	0.125	0.0312	1	2	8	0.5	8	16	16	16	16	16	16	16	1	4	4	4	8

图14C-2



化合物 编号	MIC(ug/mL)																			
	SA101 29213	SA161 tetM	SA168 tetK	EF327 tetM	EF404 tetM	SP160 tetM	EC107 25922	EC155 tetA	EC878 tolC	KP457 CTX-M15	PM385 BAA-47	PA555 vivi来源	PA556 vivi来源	PA1145	PA669	PA673	PA693	EC603 tetA	AB250	SM256
S2-9-19	2	4	0.25	4	2	0.125	0.0312	0.25	0.125	2	4	16	4	16	32	32	16	2	2	4
S2-9-26	2	2	1	2	2	0.5	0.5	1	2	8	8	32	16	32	15	32	32	8	4	2
S2-9-27	8	>32	4	16	16	4	2	16	0.5	8	>32	>32	4	>32	>32	>32	>32	16	8	>32
S2-9-6	32	>32	16	>32	>32	32	8	>32	8	32	16	>32	4	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
S2-9-21	2	4	1	4	2	1	0.25	0.5	0.5	4	8	>32	8	16	32	32	32	2	4	2
S16-6-28	>32	>32	>32	>32	>32	>32	32	>32	16	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
S2-9-2	2	8	0.25	2	1	0.125	0.0312	1	0.0625	1	4	8	1	8	15	16	16	2	1	2
S2-9-22	0.5	8	0.125	2	0.5	0.0312	<0.0156	0.0312	0.0312	0.5	2	8	0.5	16	32	32	32	1	2	2
S2-9-12	0.5	8	0.125	2	1	0.0625	0.0312	0.0625	0.0312	0.25	1	16	0.0625	8	15	16	16	0.5	4	8
S2-9-24	2	>32	1	>32	>32	32	0.25	0.25	1	8	16	>32	16	>32	>32	>32	>32	0.25	>32	16
S2-9-23	1	32	0.25	4	2	0.125	0.25	0.5	0.0312	2	8	16	0.125	16	32	32	32	4	16	32
S1-6-5	8	32	16	16	8	8	1	>32	0.25	32	8	16	0.25	16	15	8	16	>32	>32	2
S3-7-2	8	8	2	4	4	4	8	8	4	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
S2-9-10	4	4	2	2	2	1	2	4	1	8	32	32	2	>32	>32	>32	>32	16	8	>32
S2-9-18	2	8	0.25	4	2	0.0625	0.0312	0.25	0.0625	2	4	8	2	>32	15	32	16	2	2	4
S2-9-1	4	4	2	2	1	2	8	8	16	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	16	4	>32
S2-9-28	1	4	0.125	2	1	<0.0156	<0.0156	0.125	0.0312	2	4	16	1	16	32	32	32	2	4	4
S2-9-15	0.5	8	0.0625	2	1	<0.0156	<0.0156	0.0625	<0.0156	0.25	2	16	0.125	16	32	32	32	0.5	4	4
S2-9-25	32	>32	8	>32	>32	8	16	32	2	>32	>32	>32	1	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
S2-9-29	16	32	8	16	8	2	1	8	1	8	>32	>32	8	>32	>32	>32	>32	16	32	16
S2-9-16	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	16	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
S2-9-20	32	32	16	32	32	4	2	8	2	8	32	>32	8	>32	>32	>32	>32	8	32	>32
S2-9-9	16	>32	4	>32	>32	16	16	32	2	>32	>32	>32	1	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32

下接图 14D-2

图14D-1



化合物 编号	MIC(ug/ml)																				
	SA101	SA161	SA168	EF327	EF404	SP160	EC107	EC155	EC878	KP457	PM385	PA555	PA556	PA1145	PA669	PA673	PA693	EC603	AB250	SM256	BC240
29213	telM	telM	telK	telM	telM	telM	25922	telA	tolC	CTX-M-15	BAA-47			vivi来源				telA			
S16-6-24	16	32	>32	8	4	1	1	4	0.0625	4	4	16	0.125	16	15	8	16	8	>32	16	>32
S16-6-25	0.5	32	0.25	8	2	0.25	0.125	0.25	≤0.0156	0.5	2	8	0.125	8	15	32	32	1	16	8	32
S16-6-27	1	>32	0.5	>32	>32	4	1	1	0.125	4	4	32	0.125	32	>32	>32	>32	8	>32	32	>32
S2-9-6	8	8	4	4	4	1	1	1	0.25	8	8	8	4	8	8	8	4	4	32	4	8
S16-6-34	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	8	>32	>32	>32	32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	32	>32
S16-6-16	16	16	8	4	4	1	0.5	1	0.0312	4	4	4	1	4	8	8	8	4	>32	8	16
S4-7-4	0.5	16	0.125	4	1	0.0625	0.0312	0.25	≤0.0156	2	4	16	2	16	32	32	32	2	2	4	16
S4-7-6	0.5	32	0.125	4	2	0.125	0.0312	0.125	≤0.0156	1	2	16	0.25	16	32	32	32	1	4	4	16
S16-6-2	8	>32	32	8	4	4	1	4	0.125	>32	4	32	0.125	32	32	16	32	16	>32	32	>32
S16-6-13	32	32	8	8	4	1	2	4	0.0312	8	4	16	0.25	16	15	8	16	8	>32	16	>32
S16-6-14	32	32	8	4	4	0.5	1	4	0.0312	4	4	16	0.25	16	15	8	16	8	>32	16	>32
S4-7-5	0.5	8	0.125	4	1	0.0625	0.125	0.25	0.0312	0.5	2	16	0.125	16	32	32	32	2	32	16	32
S16-6-35	32	32	32	32	32	32	4	>32	1	>32	32	32	1	32	32	16	32	32	>32	16	16
S16-6-26	8	8	4	4	4	2	2	4	4	32	16	16	8	16	15	>32	32	32	>32	2	4
S16-6-20	4	8	4	2	2	0.5	1	4	1	8	8	32	8	16	15	>32	16	8	32	4	4
S16-6-22	16	16	8	16	8	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	4	>32
S16-6-21	4	4	2	2	2	4	32	8	32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	2	>32
S1-7-3	>32	>32	>32	>32	>32	32	>32	>32	16	>32	>32	>32	8	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
S16-6-29	>32	>32	>32	>32	>32	>32	32	>32	4	>32	>32	>32	4	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
S17-3	16	16	8	8	4	16	8	16	8	32	>32	16	8	16	15	32	16	32	>32	4	
S16-6-10	4	8	4	2	1	0.125	0.25	2	0.125	2	4	8	2	8	8	16	8	2	8	8	
S16-6-12	4	8	4	2	1	0.125	0.5	1	0.5	4	16	32	4	32	32	>32	32	4	16	4	
S17-5	>32	>32	>32	>32	>32	32	16	>32	4	>32	>32	>32	8	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	

下接图 14E-2

图14E-1



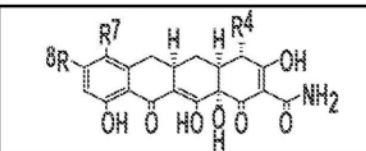











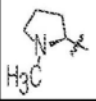


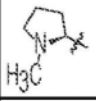



























化合物 编号				IC <sub>50</sub> (μM)						
				液体瘤						
	R <sup>4</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	MV4-11	MOLT-4	THP-1	K-562	KG-1	KU812	MEG-01
S8-7-2				4.2						
S8-7-4				2.1						
K1				0.23		1.96				
K2				0.60		2.70				
K3				1.3		13.75				
S15-6-1				1.6						
S15-6-4				5.5						
S15-6-6				3.8						
S15-6-2				1.9						
S15-6-7				4.2						
S15-6-8				4.0						
S15-6-5				3.8						
S15-6-3				2.0						
S15-6-9				15						

图15A

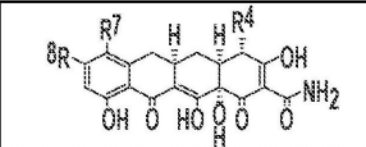
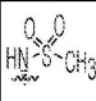
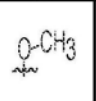
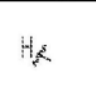









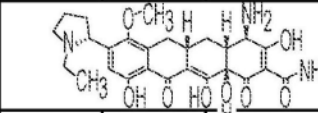



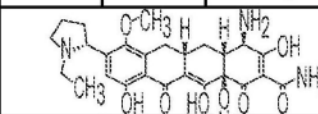





















化合物 编号				IC <sub>50</sub> (μM)						
				液体瘤						
	R <sup>4</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	MV4-11	MOLT-4	THP-1	K-562	KG-1	KU812	MEG-01
S15-6-10				8.0						
S2-9-6				1.6						
K2-9-5				0.11	0.14	0.38	0.24			
K4				0.07	0.11	0.5	0.21	0.13	0.11	0.15
S1-7-3				>5						
S1-7-1				0.09	0.23	0.83	0.92	0.25	0.20	0.37
S1-7-2				3.5						
S1-6-2				3.1						
S2-9-3				0.12	0.29	0.57	0.48			
S2-9-1				3.2						
S2-9-9				0.88						
S2-9-16				20						
S2-9-7				0.10	0.24	0.28	0.6			
S2-9-10				0.47						

图15B

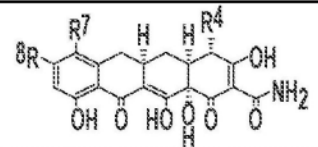


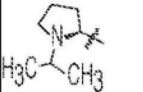


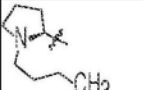


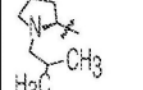





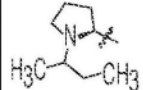





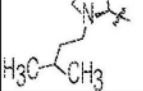


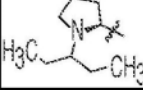


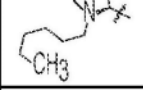


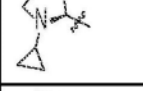












化合物 编号				IC <sub>50</sub> (μM)						
				液体瘤						
	R <sup>4</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	MV4-11	MOLT-4	THP-1	K-562	KG-1	KU812	MEG-01
S2-9-8				0.04	0.09	0.28	0.2	0.11	0.07	0.12
S2-9-13				0.10	0.15	0.48	0.31			
S2-9-14				0.11	0.14	0.09	0.31			
S2-9-11				0.13	0.17	0.27	0.38			
S2-9-15				0.07	0.16	0.44	0.30			
S2-9-18				0.09	0.17	0.55	1.4			
S2-9-19				0.13	0.18	0.39	0.60			
S2-9-20				0.76						
S2-9-21				0.14	0.34	0.51	0.38			
S2-9-2				0.10	0.19	0.35	0.22			
S2-9-12				0.10	0.08	0.29	0.19	0.12	0.01	0.11
S2-9-17				0.06	0.09	0.39	0.21			
S2-9-22				0.07	0.11	0.34	0.12	0.07	0.06	0.09
S2-9-28				0.07	0.11	0.32	0.30			

图15C





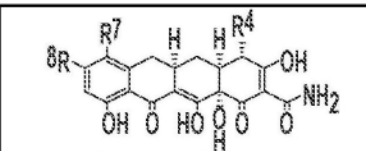










































化合物 编号				IC <sub>50</sub> (μM)						
				液体瘤						
	R <sup>4</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	MV4-11	MOLT-4	THP-1	K-562	KG-1	KU812	MEG-01
K7				0.55		5.45				
S1-5-4				7.2						
S1-5-6				2.5						
S1-5-5				0.93						
S1-5-3				3.6						
S1-5-7				>20						
S1-5-14				2.6						
S1-5-15				4.6						
S1-5-18				7						
S1-5-17				0.28						
S1-5-16				2.9						
S1-5-10				18						
S1-5-12				1.2						
S1-5-11				15						

图15E

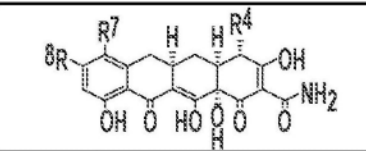










































化合物 编号				IC <sub>50</sub> (μM)						
				液体瘤						
	R <sup>4</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	MV4-11	MOLT-4	THP-1	K-562	KG-1	KU812	MEG-01
S1-5-13				>5						
S4-7-1				3.0						
S4-7-3				0.05	0.21	0.87	0.72			
S4-7-4				0.09	0.16	0.46	0.55	0.17	0.12	0.14
S4-7-5				0.04	0.35	0.72	1.1			
S4-7-6				0.05	0.19	0.56	0.83			
S4-7-2				0.04	0.12	0.77	0.51			
S3-7-1				0.10	0.28	0.9				
S3-7-2				0.90						
K8				3.2		15.68				
S9-5-1				0.22		0.87				
S9-5-2				0.23		3.00				
K9				1.6		12.64				
S9-5-3						7.23				

图15F

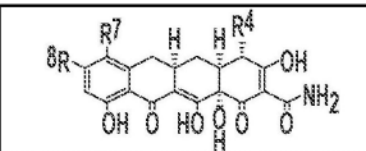










































化合物 编号				IC <sub>50</sub> (μM)						
				液体瘤						
	R <sup>4</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	MV4-11	MOLT-4	THP-1	K-562	KG-1	KU812	MEG-01
S9-5-4						9.36				
S10-5-1				0.21		1.33				
S10-5-2				0.09	0.22	0.44	0.29			
K10				0.40		3.69				
S10-5-3						2.69				
S10-5-4						3.34				
S8-7-1				1.4						
S8-7-7				1.0						
S8-7-5				0.52						
S8-7-8				0.93						
S8-7-9				0.86						
S8-7-3				1.1						
S8-7-6				1.2						
S8-7-10				20						

图15G

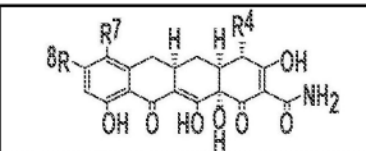





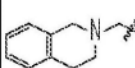


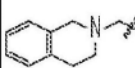


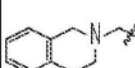


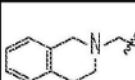


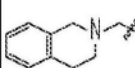


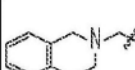


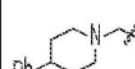





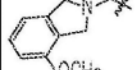


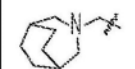


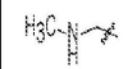





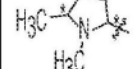
化合物 编号				IC <sub>50</sub> (μM)						
				液体瘤						
	R <sup>4</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	MV4-11	MOLT-4	THP-1	K-562	KG-1	KU812	MEG-01
S8-7-11				15						
S7-6-1				1.0						
S7-6-2				1.8						
S7-6-6				0.45						
S7-6-4				0.15						
K11				0.30		0.45				
K12				0.4						
K13				0.45		0.92				
K14				0.40		0.64				
K15				0.58		0.87				
K16				0.27		0.40				
K17				1.6		12.28				
K18				0.39		0.84				
K19				0.39		0.75				

图15H

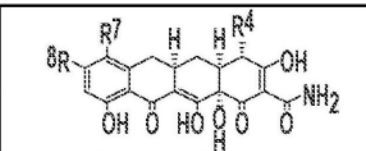


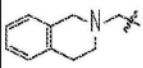


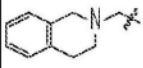


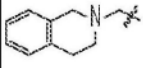


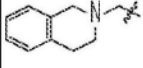


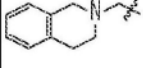


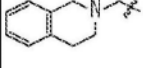


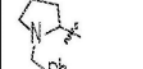


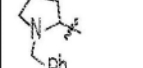


















化合物 编号				IC <sub>50</sub> (μM)						
				液体瘤						
	R <sup>4</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	MV4-11	MOLT-4	THP-1	K-562	KG-1	KU812	MEG-01
S7-6-7				0.34						
S7-6-8				0.28						
S7-6-3				0.25						
S7-6-5				0.40						
S7-6-9				>10						
S7-6-10				>10						
K20				0.43		0.55				
K21				0.38		0.51				
S6-6-1				1.7						
S6-6-2				1.2						
S6-6-6				0.96						
S6-6-7				0.97						
S6-6-3				1.8						
S6-6-8				0.90						

图15I

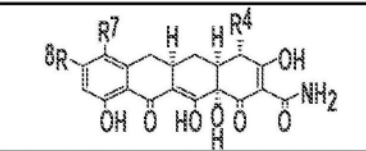
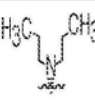
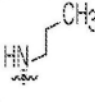
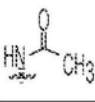
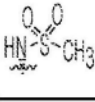
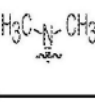
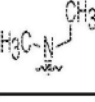
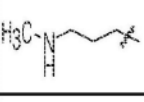
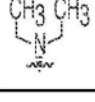
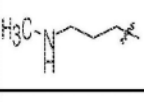
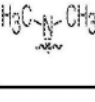
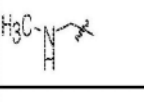
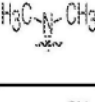
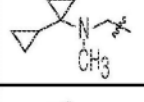
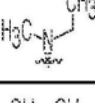
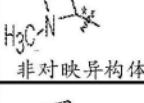
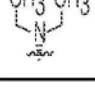
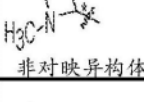
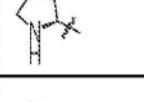
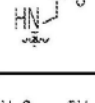
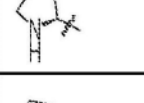

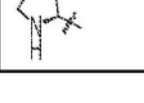
化合物 编号				IC <sub>50</sub> (μM)						
				液体瘤						
	R <sup>4</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	MV4-11	MOLT-4	THP-1	K-562	KG-1	KU812	MEG-01
S6-6-5		CF <sub>3</sub>	H <sub>3</sub> C	0.91						
S6-6-4		CF <sub>3</sub>	H <sub>3</sub> C	0.31						
S6-6-9		CF <sub>3</sub>	H <sub>3</sub> C	>20						
S6-6-10		CF <sub>3</sub>	H <sub>3</sub> C	25						
K22		CF <sub>3</sub>	H <sub>3</sub> C	3.6						
S11-4-1		CF <sub>3</sub>		2.8						
S11-4-2		CF <sub>3</sub>		4.9						
K23		CF <sub>3</sub>		1.6		19.18				
K24		CF <sub>3</sub>		0.24		1.66				
S11-5-1		CF <sub>3</sub>	 非对映异构体A	0.62						
S11-5-2		CF <sub>3</sub>	 非对映异构体A	0.57						
K25	NH <sub>2</sub>	CF <sub>3</sub>		0.25		3.02				
K26		CF <sub>3</sub>		0.22		1.16				
K27		CF <sub>3</sub>		0.56		6.89				

图15J

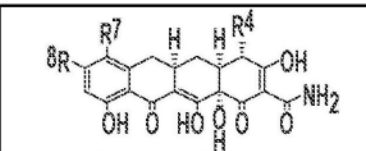










































化合物 编号				IC <sub>50</sub> (μM)						
				液体瘤						
	R <sup>4</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	MV4-11	MOLT-4	THP-1	K-562	KG-1	KU812	MEG-01
K28				0.41		2.63				
S12-2-1				1.1		2.05				
S12-2-2						4.18				
S12-2-3						3.47				
S12-2-4				0.96						
K29				0.50		2.05				
S14-6-1				1.0						
S14-6-3				2.1						
S14-6-5				1.1						
S14-6-2				1.1						
K30				2.0		2.71				
S14-6-6				2.0						
S14-6-4				2.7						
S14-6-7				1.7						

图15K

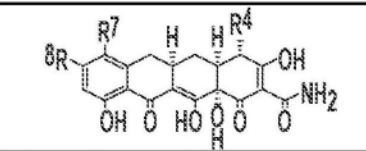


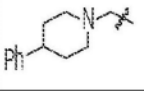
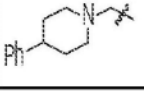

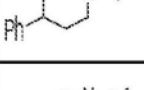

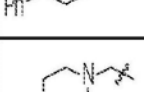

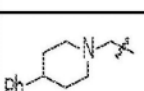

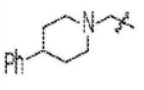

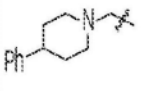

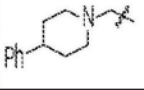

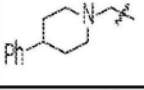

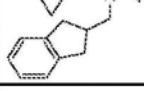

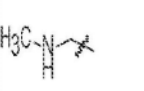


化合物 编号				IC <sub>50</sub> (μM)						
				液体瘤						
	R <sup>4</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	MV4-11	MOLT-4	THP-1	K-562	KG-1	KU812	MEG-01
S14-6-8		F	H	21						
S14-6-9		F	H	19						
S21-6-1	NH <sub>2</sub>	F		0.34						
S21-6-3	NH-CH <sub>3</sub>	F		2.8						
S21-6-4		F		0.8						
S21-6-2		F		0.26						
S21-6-5		F		0.4						
S21-6-6		F		0.39						
S21-6-7		F		4.0						
S21-6-8		F		16						
K31		F		0.32		0.94				
K32		F		0.78						
K33		F		0.50		0.71				
K34		F		2.1		26.26				

图15L



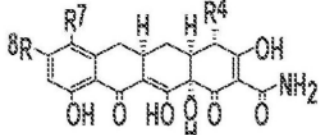
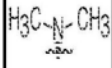

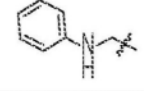
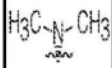

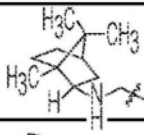






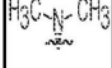


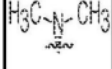

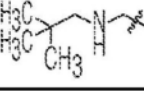
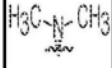

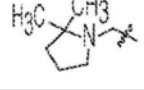
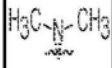

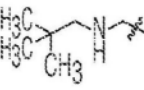
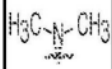


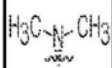
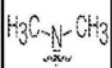

化合物 编号				IC <sub>50</sub> (μM)						
				液体瘤						
	R <sub>4</sub>	R <sub>7</sub>	R <sub>8</sub>	MV4-11	MOLT-4	THP-1	K-562	KG-1	KU812	MEG-01
K35				0.65		0.57				
K36				0.52		0.87				
K37				0.19		0.90				
K38				0.38		1.36				
K39				1.2		6.58				
K40				0.57		1.54				
K41				6.0		9.92				
K42				0.51		2.33				
生环素				无活性		4.94				
米诺环素				6.44		30.88				

图15M

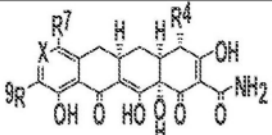








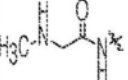


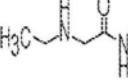


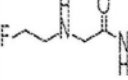


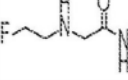


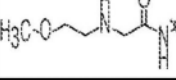


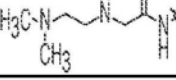





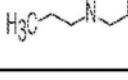


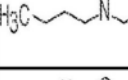


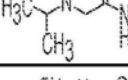


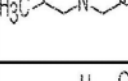


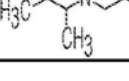
化合物 编号					IC <sub>50</sub> (μM)						
					液体瘤细胞系						
	R <sup>4</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>9</sup>	X	MV4-11	MOLT-4	THP-1	K-562	KG-1	KU812	MEG-01
S16-5				CH	2.3						
S17-3				CH	3.3						
S16-6-1				CH	0.63						
S16-6-2				CH	0.45						
S16-6-31				CH	6.8						
S16-6-32				CH	>20						
S16-6-33				CH	1.1	1.9	>10				
S16-6-34				CH	>20						
S16-6-35				CH	2.2						
S16-6-3				CH	0.26						
S16-6-4				CH	0.28						
S16-6-5				CH	0.12	0.33	2.5	2.5			
S16-6-15				CH	0.26						
S16-6-13				CH	0.22						

图16A

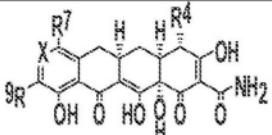


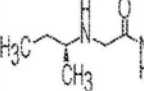


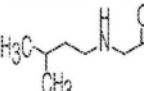


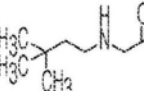


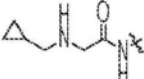


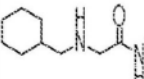


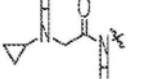


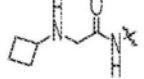


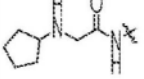


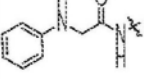


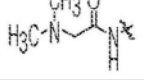


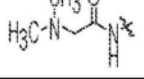


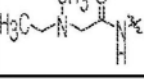


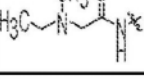


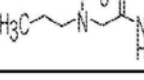
化合物 编号					IC <sub>50</sub> (μM)						
					液体瘤细胞系						
	R <sup>4</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>9</sup>	X	MV4-11	MOLT-4	THP-1	K-562	KG-1	KU812	MEG-01
S16-6-14				CH	0.22						
S16-6-16				CH	0.55						
S16-6-17				CH	0.45						
S16-6-27				CH	0.32						
S16-6-26				CH	0.45						
S16-6-23				CH	1.0						
S16-6-24				CH	0.27						
S16-6-25				CH	0.22						
S16-6-30				CH	>20						
S16-6-6				CH	0.07	0.20	0.68	2.4	0.17	0.24	0.22
S16-6-7				CH	4.2						
S16-6-8				CH	0.12	0.28	1.9	1.3			
S16-6-9				CH	4.1						
S16-6-10				CH	0.16						

图16B

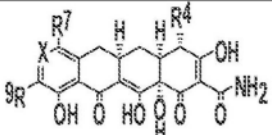


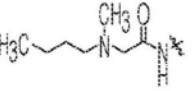


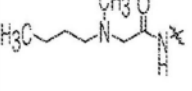


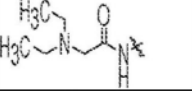


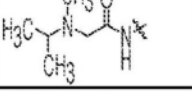


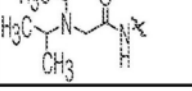


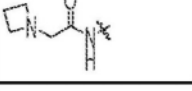


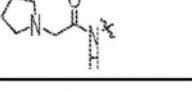


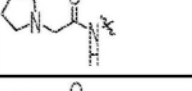


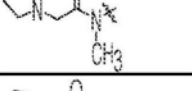
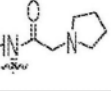

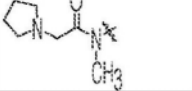


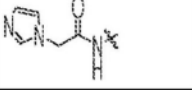


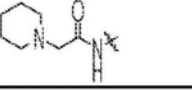


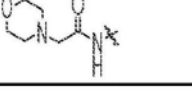


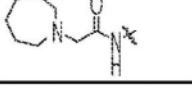
化合物 编号					IC <sub>50</sub> (μM)						
					液体瘤细胞系						
	R <sup>4</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>9</sup>	X	MV4-11	MOLT-4	THP-1	K-562	KG-1	KU812	MEG-01
S16-6-36				CH							
S16-6-37											
S16-6-38				CH	0.07	0.23	0.89	1.2	0.28	0.14	0.16
S16-6-11				CH	0.05	0.11	0.70	0.80	0.15	0.17	0.28
S16-6-12				CH	0.21						
S16-6-18				CH	0.08	0.21	1.0	0.75	0.20	0.41	0.39
K43				CH	0.10	0.13	0.54	0.53	0.10	0.15	0.25
S16-6-39				CH	>10						
S17-5				CH	6.0						
S17-6				CH	>20						
S16-6-29				CH	3.9						
S16-6-19				CH	0.04	0.13	0.95	1.6	0.28	0.40	0.52
S16-6-28				CH	>20						
S16-6-20				CH	0.13	0.48	1.5				

图16C

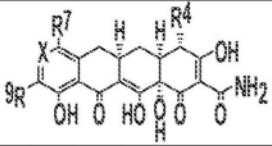


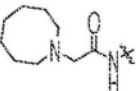


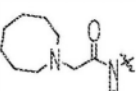


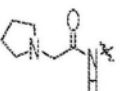


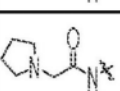


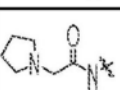


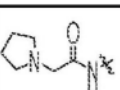


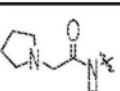
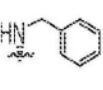

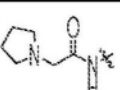


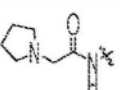
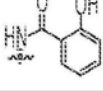

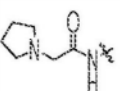


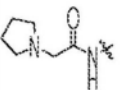


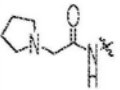


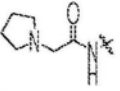


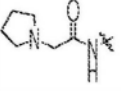
化合物 编号					IC <sub>50</sub> (μM)						
					液体瘤细胞系						
	R <sup>4</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>9</sup>	X	MV4-11	MOLT-4	THP-1	K-562	KG-1	KU812	MEG-01
S16-6-21				CH	0.47						
S16-6-22				CH	3.1						
S20-6-1				CH	0.21	0.48	1.4	0.94	0.32	0.31	0.80
K44				CH	0.26		1.44				
S20-6-4				CH	0.14						
S20-6-2				CH	0.55						
S20-6-3				CH	8.9						
S20-6-5				CH	0.93						
S20-6-7				CH	>25						
S20-6-16				CH	3.4						
S20-6-8				CH	>25						
S20-6-14				CH	1.9						
S20-6-6				CH	7.4						
S20-6-15				CH	0.59						

图16D

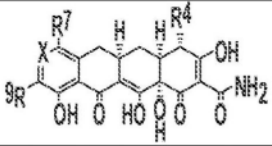
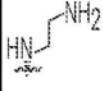
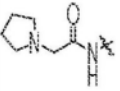
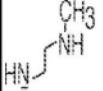
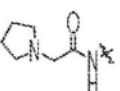
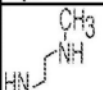
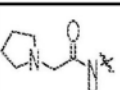
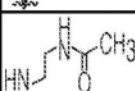
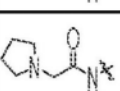
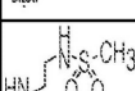
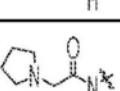
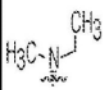
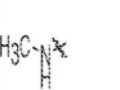
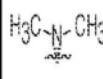
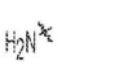
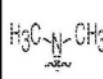
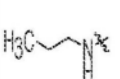
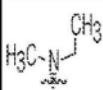
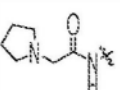
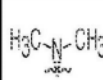
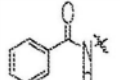
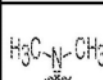
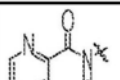
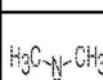
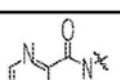
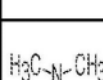
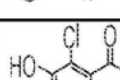
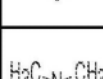
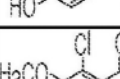
化合物 编号					IC <sub>50</sub> (μM)						
					液体瘤细胞系						
	R <sup>4</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>9</sup>	X	MV4-11	MOLT-4	THP-1	K-562	KG-1	KU812	MEG-01
S20-6-11		F		CH	>5						
S20-6-12		F		CH	>20						
S20-6-13		F		CH	>20						
S20-6-9		F		CH	≥20						
S20-6-10		F		CH	>5						
S19-4		Cl		N	>5						
K45		Cl		N			>40				
K46		Cl		N			2.88				
K47		F		CH	0.91		5.81				
K48		F		CH	无活性		16.83				
K49		F		CH	0.51		1.71				
K50		F		CH	8.9		37.24				
K51		F		CH	无活性		>40				
K52		F		CH	0.55		1.06				

图16E

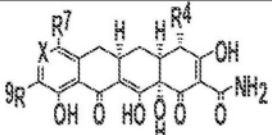


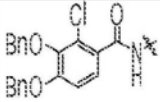


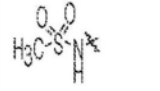


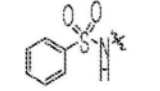


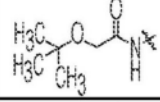


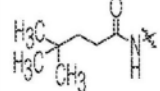


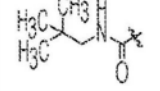


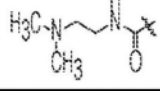


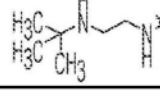


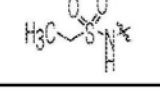
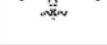

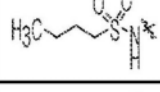


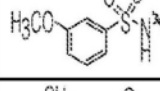


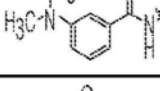


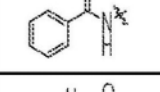


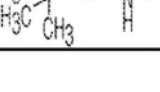
化合物 编号					IC <sub>50</sub> (μM)						
					液体瘤细胞系						
	R <sup>4</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>9</sup>	X	MV4-11	MOLT-4	THP-1	K-562	KG-1	KU812	MEG-01
K53				CH	无活性		>40				
K54				CH	无活性		>40				
K55				CH	1.1		1.11				
K56				CH	8.3		4.01				
K57				CH	0.84		1.00				
K58				CH	0.34		3.04				
K59				CH	无活性		>40				
K60				CH	无活性		>40				
K61				CH	3.5		10.71				
K62				CH	1.3		0.75				
K63				CH	1.2		0.67				
K64				CH	0.40		0.83				
K65				CH	无活性		4.09				
替加环素				CH	1.7	2.3	6.5	3.2	2.7		

图16F

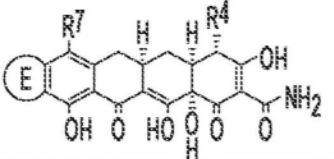
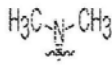

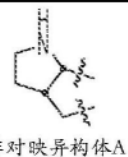
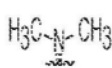

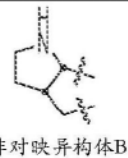
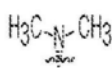

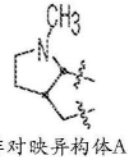
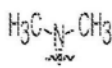

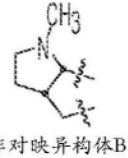
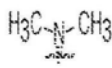

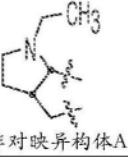
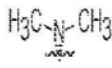

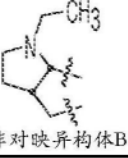
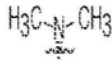

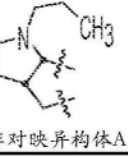
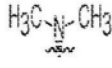

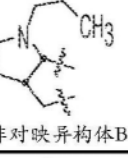
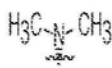

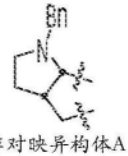
化合物 编号				IC <sub>50</sub> (μM)	
	R <sup>4</sup>	R <sup>7</sup>	E	MV4-11	THP-1
S5-9-1A			 非对称异构体A	11	
S5-9-1B			 非对称异构体B	7.3	
S5-9-2A			 非对称异构体A	7.0	
S5-9-2B			 非对称异构体B	3.6	
S5-9-3A			 非对称异构体A	11	
S5-9-3B			 非对称异构体B	5.5	
S5-9-4A			 非对称异构体A	8.1	
S5-9-4B			 非对称异构体B	2.4	
S5-9-5A			 非对称异构体A	0.94	

图17A



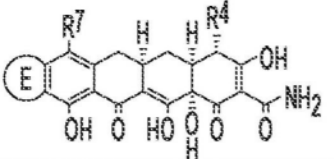
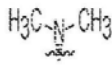

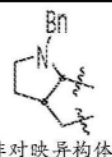


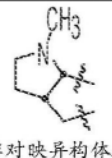


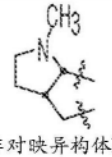


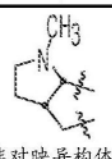


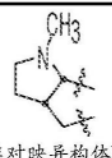


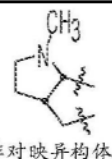


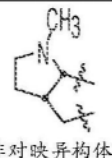
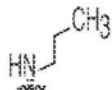

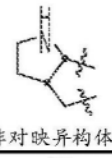
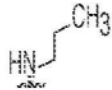

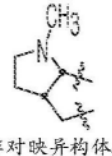
化合物 编号				IC <sub>50</sub> (μM)	
	R <sup>4</sup>	R <sup>7</sup>	E	MV4-11	THP-1
S5-9-5B			 非对映异构体B	0.40	
S5-9-10A			 非对映异构体A	1.0	
S5-9-10B			 非对映异构体B	0.90	
S5-9-9A			 非对映异构体A	2.3	
S5-9-9B			 非对映异构体B	7.9	
S5-9-11A			 非对映异构体A	2.8	
S5-9-11B			 非对映异构体B	1.7	
S5-9-8B			 非对映异构体B	6.9	
S5-9-6A			 非对映异构体A	2.4	

图17B

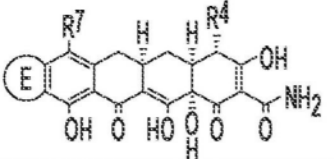
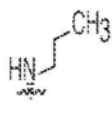

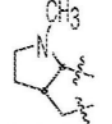
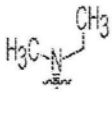

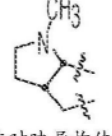
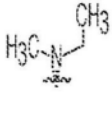

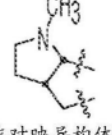
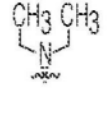

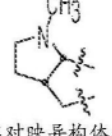
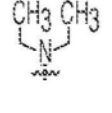

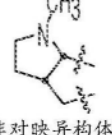
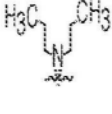

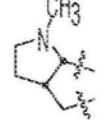
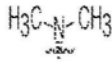

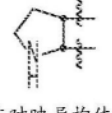
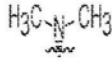

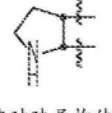
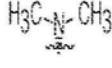

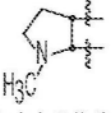
化合物 编号				IC <sub>50</sub> (μM)	
	R <sup>4</sup>	R <sup>7</sup>	E	MV4-11	THP-1
S5-9-6B			 非对映异构体B	1.4	
S5-9-12A			 非对映异构体A	6.5	
S5-9-12B			 非对映异构体B	3.4	
S5-9-13A			 非对映异构体A	7.2	
S5-9-13B			 非对映异构体B	2.2	
S5-9-7				4.4	
S13-9-1A			 非对映异构体A	2.8	
S13-9-1B			 非对映异构体B	18	
S13-9-2A			 非对映异构体A	5.0	

图17C

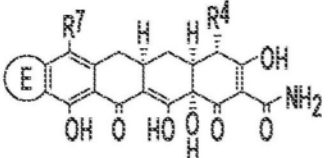
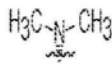

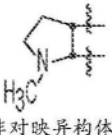
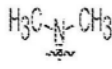

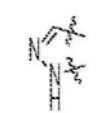
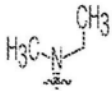

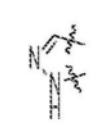
化合物 编号				IC <sub>50</sub> (μM)	
	R <sup>4</sup>	R <sup>7</sup>	E	MV4-11	THP-1
S13-9-2B			 非对映异构体B	3.0	
S18-3-1					>40
S18-3-2				2.4	

图17D