

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580040746.4

[51] Int. Cl.

C07D 223/12 (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

[43] 公开日 2007 年 10 月 31 日

[11] 公开号 CN 101065362A

[22] 申请日 2005.11.25

[21] 申请号 200580040746.4

[30] 优先权

[32] 2004.11.29 [33] FR [31] 0412645

[86] 国际申请 PCT/FR2005/002932 2005.11.25

[87] 国际公布 WO2006/056696 法 2006.6.1

[85] 进入国家阶段日期 2007.5.28

[71] 申请人 艾文蒂斯药品公司

地址 法国安东尼

[72] 发明人 J·张 N·巴特纳加

J·M·鲁瑟

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 刘维升 林 森

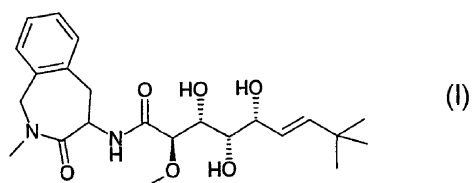
权利要求书 9 页 说明书 75 页

[54] 发明名称

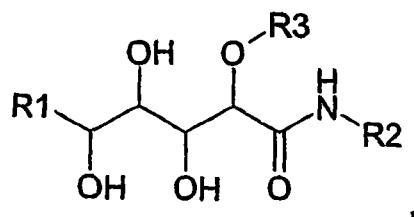
2-烷氧基-3,4,5-三羟基-烷基酰胺、它们的制备、含有它们的组合物与用途

[57] 摘要

2-烷氧基-3,4,5-三羟基-烷基酰胺，它们的制备，含有它们的组合物与用途。本发明特别涉及 2-烷氧基-3,4,5-三羟基-烷基酰胺，它们的制备，含有它们的组合物以及作为药品，特别作为抗癌剂的用途。



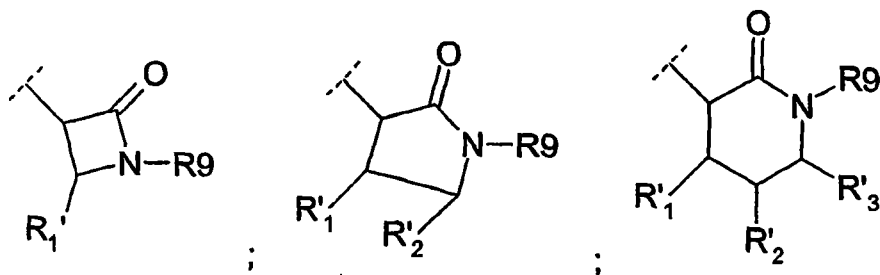
1. 含有下式(I)多-羟基化链的产品:



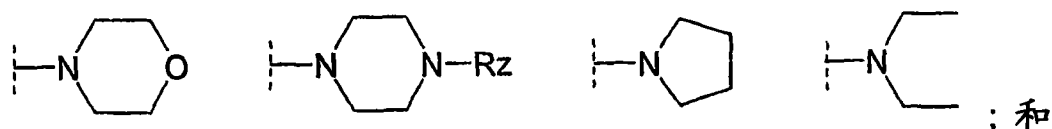
其特征在于:

(i) R1 独自选自烷基、环烷基、杂环烷基、烯基、杂环烯基、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳烷基、芳基烯基、杂芳基烯基、 $-C(R4)=N-O(R5)$ 、式中 R4 和 R5 独自选自 H、 $-(C1-C6)$ 烷基、 $-(C1-C6)$ 烷基-芳基、 $-(C1-C6)$ 烷基-杂芳基。

(ii) R2 独自选自:



- R9 选自 H、COO(R10)、CONH(R10)、CO(R10)、O(R10)、R10, 式中每个 R10 独自选自非成键电子对、H、-烷基、-烯基、-炔基、-卤代烷基、-烷基-芳基、-烷基-杂芳基、-烷基-芳基-杂芳基、-芳基、-杂芳基、-环烷基, 式中每个 R10 任选地被至少一个选自下述的取代基取代: OH、卤素、 $-(C1-C4)$ 烷基、 $-O-(C1-C4)$ 烷基、 $-(C1-C4)$ 烷基-芳基、芳基、 $-(C1-C4)$ 烷基-杂芳基、-杂芳基、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NH_2$ 、 $CONH_2$,

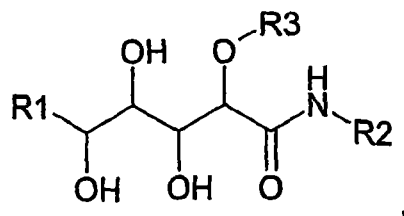


每个 R_z 独自选自 H 、 $COO(R_{10})$ 、 $CONH(R_{10})$ 、 $CO(R_{10})$ 、 R_{10} ，式中每个 R_{10} 独自选自 $-(C1-C4)$ 烷基、 $-\text{卤代}(C1-C4)$ 烷基、 $-(C1-C4)$ 烷基-芳基、 $-(C1-C4)$ 烷基-杂芳基，式中每个 R_{10} 任选地被选自下述的取代基取代： OH 、卤素、 $-(C1-C4)$ 烷基、 $-O-(C1-C4)$ 烷基、 $-(C1-C4)$ 烷基-芳基、芳基、 $-(C1-C4)$ 烷基-杂芳基、 $-\text{杂芳基}$ ；

以及 R'_1 、 R'_2 和 R'_3 独自选自 H 、 R_9 ，或可以与 R_9 一起构成含有 5-7 个链节和 0-3 个杂原子的脂族或芳族环，所述的杂原子独自选自 O 、 S 、 N ，

(iii) R_3 选自 $-(C1-C6)$ 烷基、 $-(C1-C6)$ 烷基-芳基、 $-(C1-C6)$ 烷基-杂芳基、 $-\text{芳基}$ 、 $-\text{杂芳基}$ 、 $-\text{芳基烯基}$ 、 $-\text{杂芳基烯基}$ 。

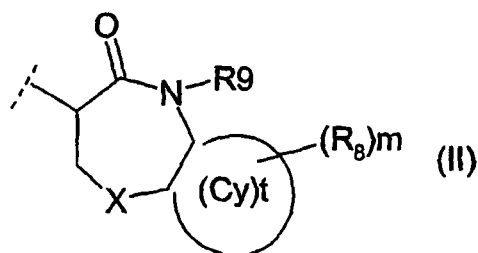
2. 含有下式(I)的多-羟基化链的产品：



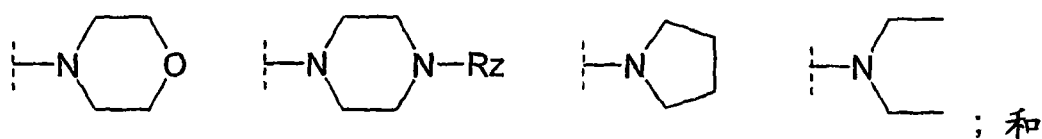
其特征在于：

(i) R_1 独自选自烷基、环烷基、杂环烷基、烯基、杂环烯基、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳烷基、芳基烯基、杂芳基烯基、 $-C(R_4)=N-O(R_5)$ ，式中 R_4 和 R_5 独自选自 H 、 $-(C1-C6)$ 烷基、 $-(C1-C6)$ 烷基-芳基、 $-(C1-C6)$ 烷基-杂芳基。

(ii) R_2 选自下式(II)杂环：



- R9 选自 H、COO(R10)、CONH(R10)、CO(R10)、O(R10)、R10;
- X 选自 CH₂、O、S、SO、SO₂、NO、N(Ry), 式中 Ry 独自选自 R9;
- Cy 是(i)键或(ii)含有 5-7 个链节和 0-3 个杂原子的脂族或芳族环, 所述的杂原子独自选自 O、S、N;
- t 取值 0 或 1;
- 每个 R8 独自选自 H、F、Cl、Br、N(R10)₂、NO₂、CN、COO(R10)、CONH(R10)、O(R10), R10 和 m 取值 0、1、2、3 或 4;
- 每个 R10 独自选自非成键电子对、H、-烷基、-烯基、-炔基、-卤代烷基、-烷基-芳基、-烷基-杂芳基、-烷基-芳基-杂芳基、-芳基、-杂芳基、-环烷基, 式中每个 R10 任选地被至少一个选自下述的取代基取代: OH、卤素、-(C1-C4)烷基、-O-(C1-C4)烷基、-(C1-C4)烷基-芳基、芳基、-(C1-C4)烷基-杂芳基、-杂芳基、-N(CH₃)₂、-NH₂、-CONH₂,

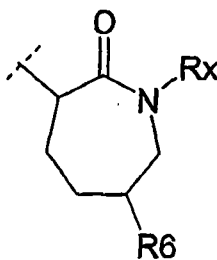


每个 Rz 独自选自 H、COO(R10)、CONH(R10)、CO(R10)、R10, 式中每个 R10 独自选自 -(C1-C4)烷基、-(C1-C4)卤代烷基、-(C1-C4)烷基-芳基、-(C1-C4)烷基-杂芳基, 式中每个 R10 任选地被选自下述的取代基取代: OH、卤素、-(C1-C4)烷基、-O-(C1-C4)烷基、-(C1-C4)烷基-芳基、芳基、-(C1-C4)烷基-杂芳基、-杂芳基;

(iii) R3 选自 -(C1-C6)烷基、-(C1-C6)烷基-芳基、-(C1-

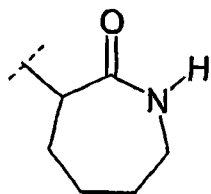
C6)烷基-杂芳基、-芳基、-杂芳基、-芳基烯基、-杂芳基烯基，其条件是：

1) R3 是甲基，R1 是 $\text{CH}=\text{C}(\text{R4})(\text{R5})$ ，其中 R4 = H 和 R5 = C1 - C4 烷基时，则 R2 不是：



式中 Rx 选自 H、烷基、环烷基、酰基，式中 R6 选自 H、OH、 $\text{OCO}-\text{G}$ 、 $\text{OCO}-\text{G}-\text{O}-\text{G}$ -烷基，其中 G 选自烷基、烯基、芳基、杂芳基；

2) 当 R2 是下式情况下：



，则 R1 不是：

(i) 3,3 - 二甲基丁烯基。

(ii) 3 - 甲基丁 - 1 - 烯基；

3) R3 是甲基，X 是 $-\text{CH}_2-$ ，t 是 0 和 R1 是 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 时，则 R9 不是 $-(\text{CH}_2)-$ 苯基、 $-(\text{CH}_2)-$ 吡啶、 $-(\text{C1}-\text{C6})$ 烷基 - OH；

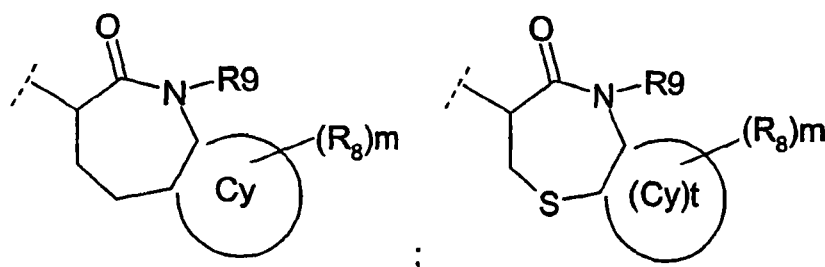
4) R3 是甲基，X 是 $-\text{CH}_2-$ ，t 是 0，R9 是 H 时，则 R1 不是 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 苯基、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 环己烷、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 烷基、 $-\text{环丙烷}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{苯基}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{环己烯}$ 。

3. 根据权利要求 1 - 2 中任一项权利要求所述的产品，其特征在于：R1 选自 $-\text{CH}=\text{C}(\text{R11})(\text{R12})$ 、 $-\text{CH}=\text{N}-\text{O}(\text{R4})$ 、 $-\text{CH}=\text{N}(\text{R4})$ ；式

式中每个 R_{10} 独自选自 $-(C1-C4)$ 烷基、 $-\text{卤代}(C1-C4)$ 烷基、 $-(C1-C4)$ 烷基-芳基、 $-(C1-C4)$ 烷基-杂芳基，式中每个 R_{10} 任选地被选自下述的取代基取代： OH 、卤素、 $-(C1-C4)$ 烷基、 $-O-(C1-C4)$ 烷基、 $-(C1-C4)$ 烷基-芳基、芳基、 $-(C1-C4)$ 烷基-杂芳基、杂芳基；

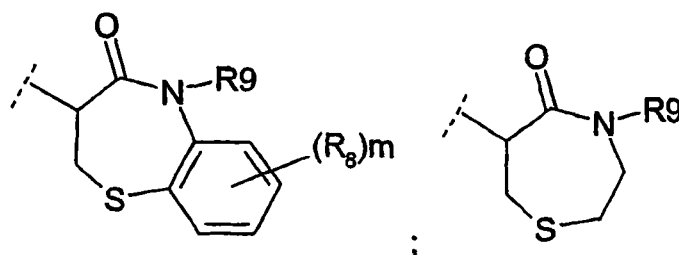
- R_{90} 和 R_{91} 每个是 $-\text{CH}_2-$ ；
- q 和 r 每个取自选自下述的值 0、1、2、3 和 4；
- Cy 是(i)键或(ii)含有 5-7 个链节和 0-3 个杂原子的脂族或芳族环，所述的杂原子独自选自 O 、 S 、 N ；
- t 取值 0 或 1；
- R_{92} 和 R_{93} 每个选自 C 、 CH 、 N 、 NH 、 O 和 S ，其条件是 R_{92} 和 R_{93} 中的一个为 NH 、 O 或 S 时，则 $t=0$ 。

8. 根据权利要求 2-7 中任一项权利要求所述的产品，其特征在于 R_2 选自如下：



式中 R_9 、 Cy 、 t 、 R_8 和 m 如权利要求 2 所限定的。

9. 根据权利要求 8 所述的产品，其特征在于 R_2 选自如下：



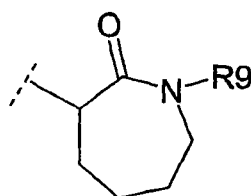
式中：

- R_9 选自 H 、链烯、 $-(C1-C6)$ 烷基-苯基、 $-\text{卤代}(C1-C6)$

烷基-苯基、-(C1-C6)烷基-苯基-O-烷基、-(C1-C6)烷基-吡啶、-卤代(C1-C6)烷基-吡啶、-(C1-C6)烷基-萘基、-(C1-C6)烷基-N(CH₃)₂;

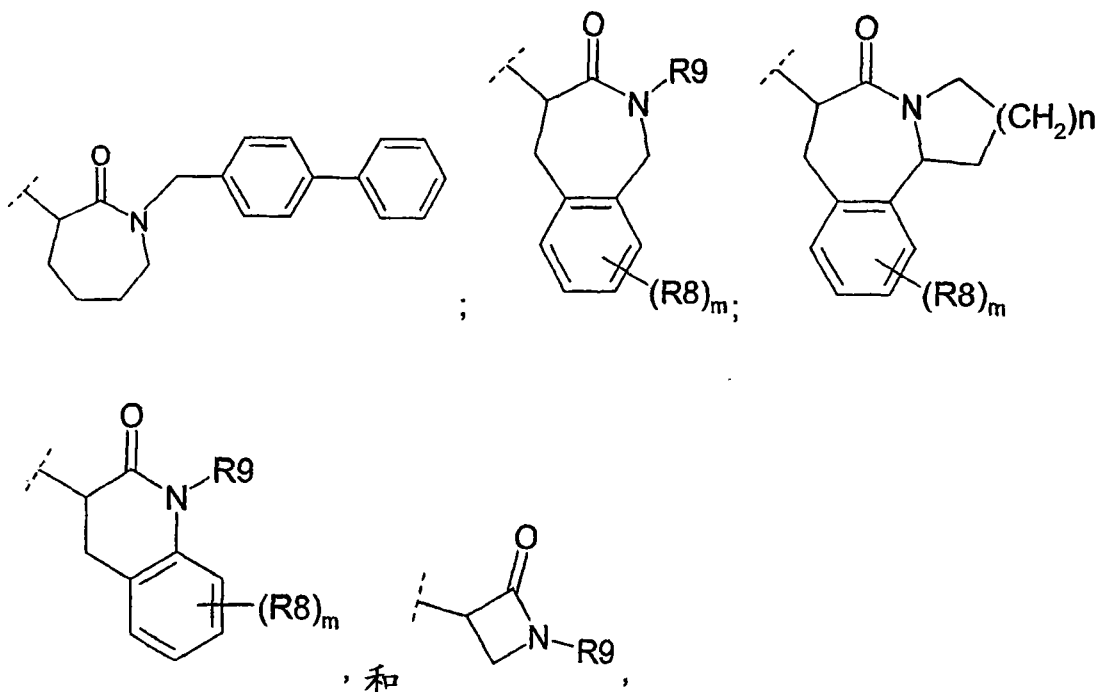
R8 和 m 如权利要求 2 所限定的。

10. 根据权利要求 2-7 中任一项权利要求所述的产品, 其特征在于: R2 选自如下:



式中 R9 是链烯或被 4 或 5 个取代基取代的苯基, 所述的取代基独自选自如权利要求 2 所限定的 R8。

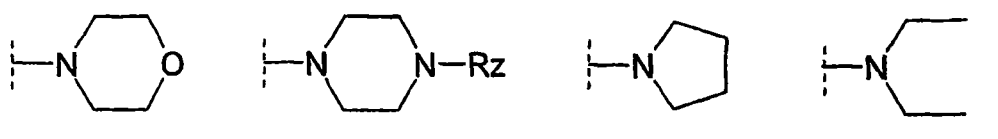
11. 根据权利要求 7 所述的产品, 其特征在于 R2 选自如下:



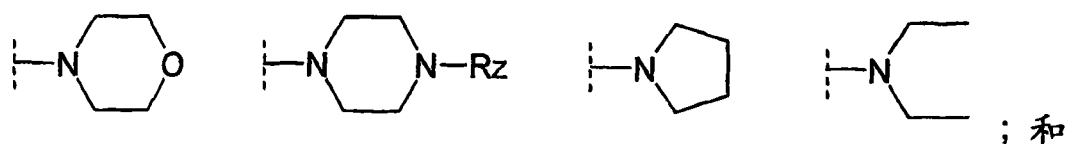
式中:

- (i) m 取值 0、1、2、3 或 4;
- (ii) n 取值 0、1、2 或 3;

(iii) 每个 R8 独自选自 H、F、Cl、Br、N(R10)₂、NO₂、COO(R10)、CONH(R10)、O(R10)、R10，式中每个 R10 独自选自 H、-(C1-C4)烷基、-卤代(C1-C4)烷基、-(C1-C4)烷基-芳基、-(C1-C4)烷基-杂芳基，式中每个 R10 任选地被选自下述的取代基取代：卤素、-(C1-C4)烷基、-O-(C1-C4)烷基、-(C1-C4)烷基-芳基、芳基、-(C1-C4)烷基-杂芳基、-杂芳基，

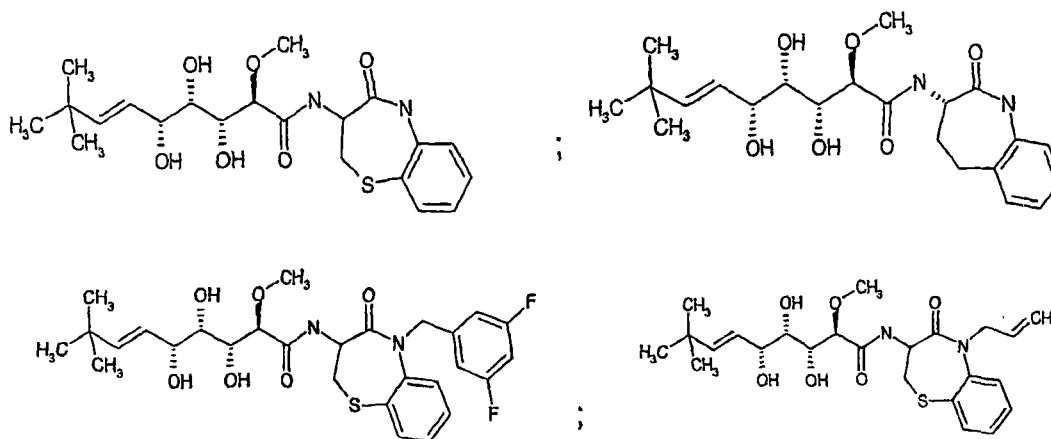


(iv) 每个 R9、RY 独自选自 H、COO(R10)、CONH(R10)、CO(R10)、R10，式中每个 R10 独自选自 -(C1-C4)烷基、-卤代(C1-C4)烷基、-(C1-C4)烷基-芳基、-(C1-C4)烷基-杂芳基，式中每个 R10 任选地被选自下述的取代基取代：OH、卤素、-(C1-C4)烷基、-O-(C1-C4)烷基、-(C1-C4)烷基-芳基、芳基、-(C1-C4)烷基-杂芳基、-杂芳基，

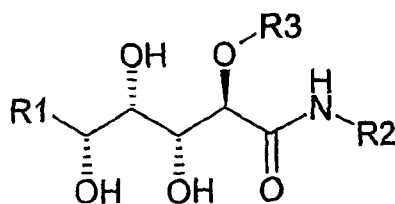


(v) 每个 Rz 独自选自 H、COO(R10)、CONH(R10)、CO(R10)、R10，式中每个 R10 独自选自 -(C1-C4)烷基、-卤代(C1-C4)烷基、-(C1-C4)烷基-芳基、-(C1-C4)烷基-杂芳基，式中每个 R10 任选地被选自下述的取代基取代：OH、卤素、-(C1-C4)烷基、-O-(C1-C4)烷基、-(C1-C4)烷基-芳基、芳基、-(C1-C4)烷基-杂芳基、-杂芳基。

12. 根据权利要求 1-11 中任一项权利要求所述的产品，其特征在于它选自：



13. 根据权利要求 1 - 12 中任一项权利要求所述的产品, 其特征在于多 - 羟基化链的绝对构象是:



14. 根据上述权利要求中任一项权利要求所述的产品, 其特征在于它呈下述形式:

- 1) 非手性, 或
- 2) 外消旋的, 或
- 3) 富含立体 - 异构体, 或
- 4) 富含对映异构体;

其特征还在于它任选地成盐。

15. 药物组合物, 它含有根据上述权利要求中任一项权利要求所述的产品, 与其并用的在药学上可接受的赋形剂。

16. 根据权利要求 1 - 14 中任一项权利要求所述的产品在制备用于治疗病理状态的药品中的用途。

17. 根据权利要求 16 所述的用途, 其特征在于病理状态是癌。

2-烷氧基-3,4,5-三羟基-烷基酰胺、
它们的制备、含有它们的组合物与用途

本发明特别涉及2-烷氧基-3,4,5-三羟基-烷基酰胺、它们的制备、含有它们的组合物以及它们作为药品的用途。更特别地,根据第一方面,本发明涉及用作抗癌剂的2-烷氧基-3,4,5-三羟基-烷基酰胺。

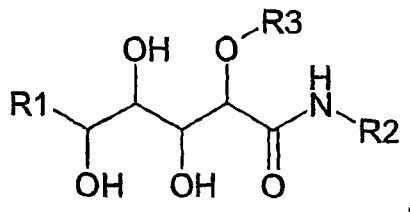
US 6 239 127、US 20010044433 A1、WO 01/85697、WO 00/29382、US 4 831 135、EP 687673 和 US 2002128474 A1 描述了2-甲氧基-3,4,5-三羟基-烷基酰胺。这些文件基本上披露了 bengamide(一种从海洋海绵, *Jaspis coriacea* 分离的天然产物)类似物与衍生物。

在下述文献中已描述这些同样的产品:《有机化学杂志》(J. Org. Chem.)(1986), 51(23), 4494-7;《有机化学杂志》(2001), 66(5), 1733-41;《J. Med. Chem.》2001, 44, 3692-9。

Kinder 等人在《J. Med. Chem.》2001, 44, 3692-9 说明了不同 bengamide 的活性。在这个研究中,作者们解释了,该己内酰胺亲水酯的存在对于它们在活体外的抗癌活性是十分重要的,并且还解释了甲基的内酰胺 N-取代对上述活性没有影响。

出乎意料地,已发现有可能通过改变己内酰胺氮所带的这些取代基得到具有显著抗癌活性的产品。还发现通过改变己内酰胺碳原子所带的这些取代基得到具有显著抗癌活性的产品,特别用环取代这些碳原子更是如此。此外,已发现有可能得到该己内酰胺用其它杂环代替另外作为相同取代基的产品,同时保持令人满意的活性。

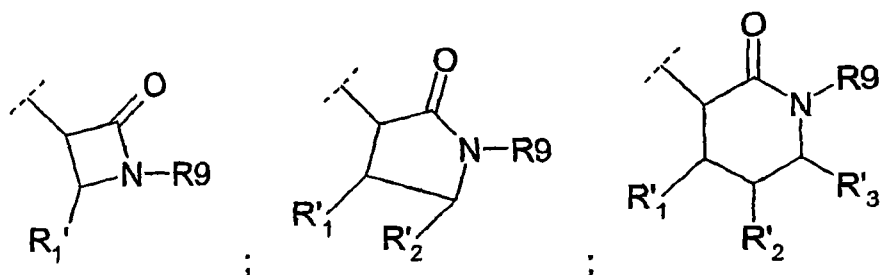
这些产品相应于下述式(I):



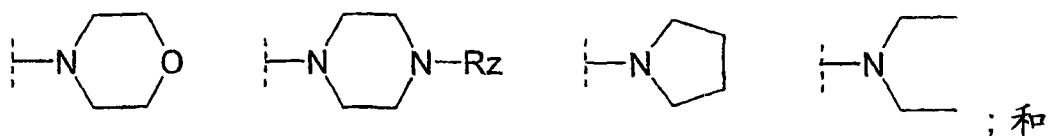
式中：

(i) R1 独自选自烷基、环烷基、杂环烷基、烯基、杂环烯基、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳烷基、芳基烯基、杂芳基烯基、 $-C(R4)=N-O(R5)$ ，式中 R4 和 R5 独自选自 H、 $-(C1-C6)$ 烷基、 $-(C1-C6)$ 烷基-芳基、 $-(C1-C6)$ 烷基-杂芳基，

(ii) R2 独自选自：



- R9 选自 H、COO(R10)、CONH(R10)、CO(R10)、O(R10)、R10，式中每个 R10 独自选自非成键电子对、H、-烷基、-烯基、-炔基、-卤代烷基、-环烷基，式中每个 R10 任选地被至少一个选自下述的取代基取代：OH、卤素、 $-(C1-C4)$ 烷基、 $-O-(C1-C4)$ 烷基、 $-(C1-C4)$ 烷基-芳基、芳基、 $-(C1-C4)$ 烷基-杂芳基、-杂芳基、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-CONH_2$ ，



；和

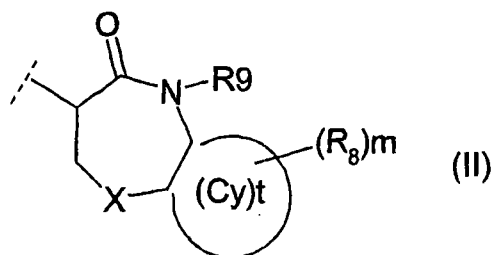
每个 Rz 独自选自 H、COO(R10)、CONH(R10)、CO(R10)、R10，式中每个 R10 独自选自 $-(C1-C4)$ 烷基、-卤代(C1-C4)烷基、 $-(C1-C4)$ 烷基-芳基、 $-(C1-C4)$ 烷基-杂芳基，式中每个 R10 任选地被选自下述的取代基取代：OH、卤素、 $-(C1-C4)$ 烷基、 $-O-(C1-C4)$ 烷基、 $-(C1-C4)$ 烷基-芳基、芳基、 $-(C1-C4)$ 烷基-杂芳基、-杂芳基；

以及 R'1、R'2 和 R'3 独自选自 H、R9，或可以与 R9 一起构成含有 5-7 个链节和 0-3 个杂原子的脂族或芳族环，所述的杂原子独自选自

O、S、N。

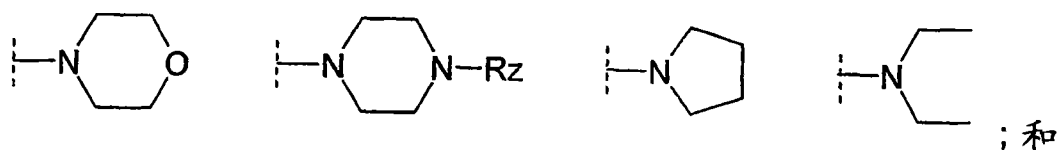
(iii) R3 选自 -(C1-C6)烷基、-(C1-C6)烷基-芳基、-(C1-C6)烷基-杂芳基、-芳基、-杂芳基、-芳基烯基、-杂芳基烯基。

R2 优选地选自下式(II)杂环：



式中：

- R9 选自 H、COO(R10)、CONH(R10)、CO(R10)、O(R10)、R10；
- X 选自 CH₂、O、S、SO、SO₂、NO、N(Ry)，式中 Ry 独自选自 R9；
- Cy 是(i)键或(ii)含有 5-7 个链节和 0-3 个杂原子的脂族或芳族环，所述的杂原子独自选自 O、S、N；
- t 取值 0 或 1；
- 每个 R8 独自选自 H、F、Cl、Br、N(R10)₂、NO₂、CN、COO(R10)、CONH(R10)、O(R10)、R10，m 取值 0、1、2、3 或 4；
- 每个 R10 独自选自非成键电子对、H、-烷基、-烯基、-炔基、-卤代烷基、-烷基-芳基、-烷基-杂芳基、-烷基-芳基-杂芳基、-芳基、-杂芳基、-环烷基，式中每个 R10 任选地被至少一个选自下述的取代基取代：OH、卤素、-(C1-C4)烷基、-O-(C1-C4)烷基、-(C1-C4)烷基-芳基、芳基、-(C1-C4)烷基-杂芳基、-杂芳基、-N(CH₃)₂、-NH₂、-CONH₂，

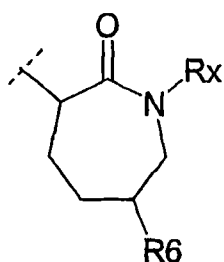


每个 R_z 独自选自 H、COO(R10)、CONH(R10)、CO(R10)、R10，

式中每个 R10 独自选自 -(C1 - C4)烷基、- 卤代(C1 - C4)烷基、-(C1 - C4)烷基 - 芳基、-(C1 - C4)烷基 - 杂芳基, 式中每个 R10 任选地被选自下述的取代基取代: OH、卤素、-(C1 - C4)烷基、- O - (C1 - C4)烷基、-(C1 - C4)烷基 - 芳基、芳基、-(C1 - C4)烷基 - 杂芳基、- 杂芳基;

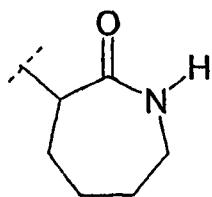
其条件是:

1) R3 是甲基, R1 是 $\text{CH}=\text{C}(\text{R4})(\text{R5})$, 并且 $\text{R4} = \text{H}$ 和 $\text{R5} = \text{C1} - \text{C4}$ 烷基时, 那么 R2 不是:



式中 Rx 选自 H、烷基、环烷基、酰基, 并且式中 R6 选自 H、OH、OCO - G、OCO - G - O - G - 烷基, 其中 G 选自烷基、烯基、芳基、杂芳基;

2) R2 是下述基时:



那么 R1 不是:

(i) 3,3 - 二甲基丁烯基,

(ii) 3 - 甲基丁 - 1 - 烯基;

3) R3 是甲基, X 是 $-\text{CH}_2-$, t 是 0, 而 R1 是 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 时, 那么 R9 不是 $-(\text{CH}_2)-$ 苯基、 $-(\text{CH}_2)-$ 吡啶、 $-(\text{C1} - \text{C6})$ 烷基 - OH;

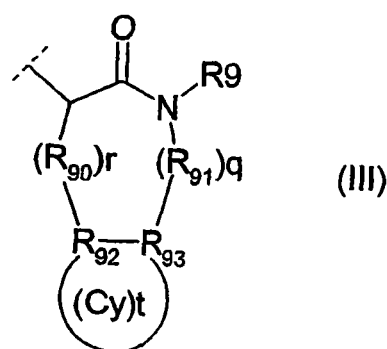
4) R3 是甲基, X 是 $-\text{CH}_2-$, t 是 0, 而 R9 是 H 时, 那么 R1 不是 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 苯基、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 环己烷、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 烷基、- 环

丙烷 - $C(CH_3)_3$ 、- 苯基 - $C(CH_3)_3$ 、- $CH_2 - CH_2 - C(CH_3)_3$ 、- $C(CH_3)=CH - C(CH_3)_3$ 、- 环己烯。

有利地, R_1 可以选自 - $CH=C(R_{11})(R_{12})$ 、- $CH=N - O(R_4)$ 、- $CH=N(R_4)$; 式中 R_{11} 、 R_{12} 独自选自 H、(C1 - C6)烷基; 以及 R_2 可以是内酰胺。更特别地, R_1 是 - $CH=C(R_{11})(R_{12})$, 式中 R_{11} 是 H, 而 R_{12} 是 (C1 - C6)烷基。非常特别地, R_1 选自 (E) - $CH=CH - CH(CH_3)(C_2H_5)$ 、(E) - $CH=CH - CH(CH_3)_2$ 和 (E) - $CH=CH - C(CH_3)_3$ 。

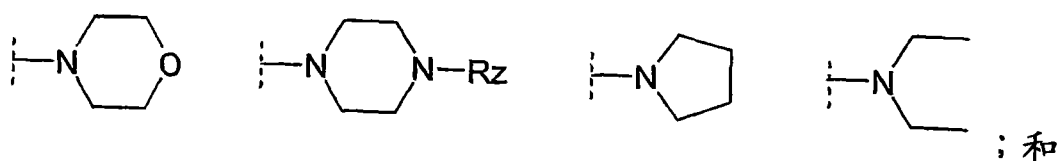
优选的取代基 R_3 是甲基。

本发明其它产品的特征在于 R_1 选自 - $CH=C(R_{11})(R_{12})$ 、- $CH=N - O(R_4)$ 、- $CH=N(R_4)$; 式中 R_{11} 、 R_{12} 独自选自 H、(C1 - C6)烷基; 其特征还在于 R_2 是下式(III)内酰胺:



式中:

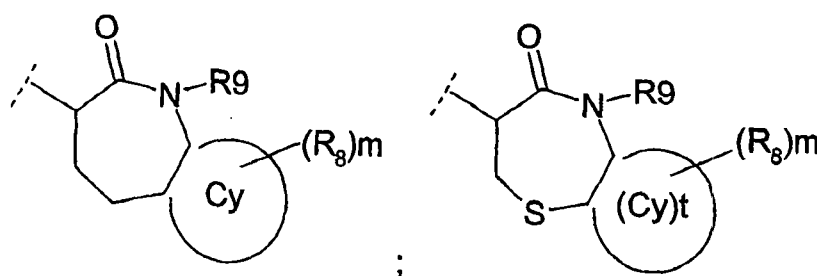
- R_9 选自 H、 $COO(R_{10})$ 、 $CONH(R_{10})$ 、 $CO(R_{10})$ 、 R_{10} , 式中每个 R_{10} 独自选自 - (C1 - C4)烷基、- 卤代(C1 - C4)烷基、- (C1 - C4)烷基 - 芳基、- (C1 - C4)烷基 - 杂芳基, 式中每个 R_{10} 任选地被选自下述的取代基取代: OH、卤素、- (C1 - C4)烷基、- O - (C1 - C4)烷基、- (C1 - C4)烷基 - 芳基、芳基、- (C1 - C4)烷基 - 杂芳基、- 杂芳基,



每个 R_z 独自选自 H、 $\text{COO}(R_{10})$ 、 $\text{CONH}(R_{10})$ 、 $\text{CO}(R_{10})$ 、 R_{10} ，式中每个 R_{10} 独自选自 $-(\text{C}1-\text{C}4)$ 烷基、 $-\text{卤代}(\text{C}1-\text{C}4)$ 烷基、 $-(\text{C}1-\text{C}4)$ 烷基-芳基、 $-(\text{C}1-\text{C}4)$ 烷基-杂芳基，式中每个 R_{10} 任选地被选自下述的取代基取代：OH、卤素、 $-(\text{C}1-\text{C}4)$ 烷基、 $-\text{O}-(\text{C}1-\text{C}4)$ 烷基、 $-(\text{C}1-\text{C}4)$ 烷基-芳基、芳基、 $-(\text{C}1-\text{C}4)$ 烷基-杂芳基、-杂芳基；

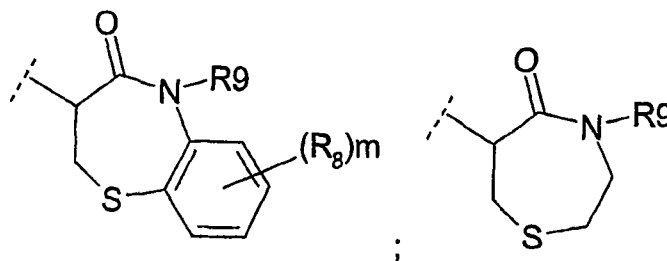
- R_{90} 和 R_{91} 每个都是 $-\text{CH}_2-$ ；
- q 和 r 每个取自选自下述的值：0、1、2、3 和 4；
- Cy 是(i)键或(ii)含有 5-7 个链节和 0-3 个杂原子的脂族或芳族环，所述的杂原子独自选自 O、S、N；
- t 取值 0 或 1；
- R_{92} 和 R_{93} 每个选自 C、CH、N、NH、O 和 S，其条件是 R_{92} 和 R_{93} 中的一个为 NH、O 或 S 时，那么 $t=0$ 。

优选的取代基 R_2 可以选自如下：



式中 R_9 、 Cy 、 t 、 R_8 和 m 如权利要求 2 所限定的。

更优选的取代基 R_2 选自如下：

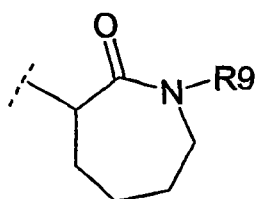


式中：

- R_9 选自 H、链烯、 $-(\text{C}1-\text{C}6)$ 烷基-苯基、卤代 $-(\text{C}1-\text{C}6)$

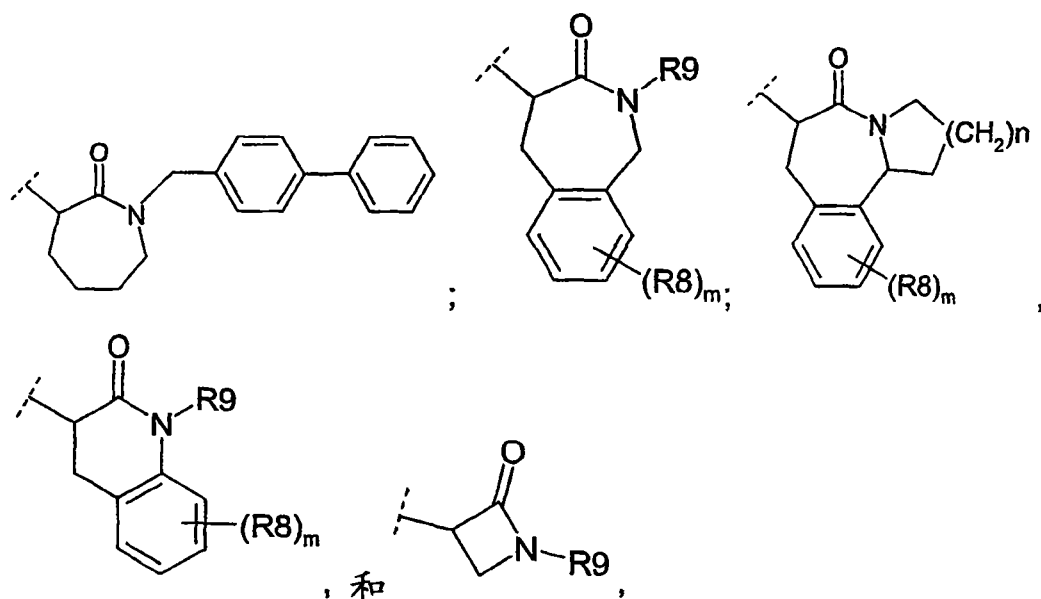
烷基-苯基、-(C1-C6)烷基-苯基-O-烷基、-(C1-C6)烷基-吡啶、卤代-(C1-C6)烷基-吡啶、-(C1-C6)烷基-萘基、-(C1-C6)烷基-N(CH₃)₂，而 R8 如权利要求 2 所限定的。

本发明产品的特征在于 R2 选自如下：



式中 R9 是被 4 或 5 个取代基取代的链烯或苯基，所述的取代基独自选自如权利要求 2 所限定的 R8。

一组更优选的其它取代基 R2 可以选自：



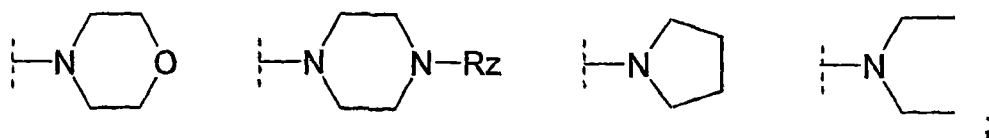
式中：

(i) m 取值 0、1、2、3 或 4；

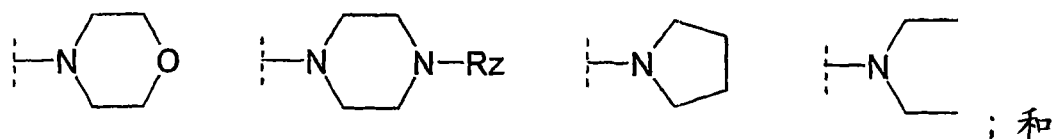
(ii) n 取值 0、1、2 或 3；

(iii) 每个 R8 独自选自 H、F、Cl、Br、N(R10)₂、NO₂、COO(R10)、CONH(R10)、O(R10)、R10，式中每个 R10 独自选自 H、-(C1-C4)烷基、-卤代(C1-C4)烷基、-(C1-C4)烷基-芳基、-(C1-C4)烷

基-杂芳基，式中每个 R10 任选地被选自下述的取代基取代：卤素、
- (C1 - C4)烷基、- O - (C1 - C4)烷基、- (C1 - C4)烷基 - 芳基、芳
基、- (C1 - C4)烷基 - 杂芳基、- 杂芳基，



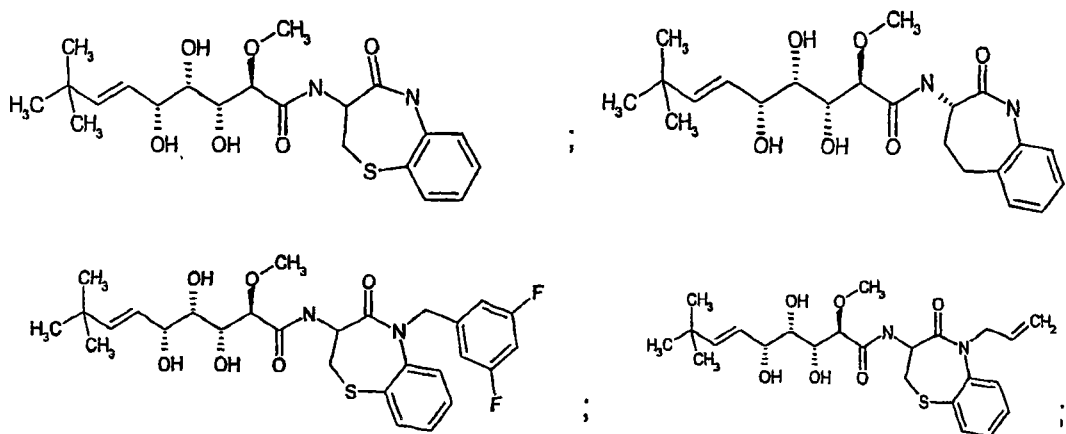
(iv) 每个 R9、Ry 独自选自 H、COO(R10)、CONH(R10)、CO(R10)、
R10，式中每个 R10 独自选自 - (C1 - C4)烷基、- 卤代(C1 - C4)烷基、
- (C1 - C4)烷基 - 芳基、- (C1 - C4)烷基 - 杂芳基，式中每个 R10 任
选地被选自下述的取代基取代：OH、卤素、- (C1 - C4)烷基、- O -
(C1 - C4)烷基、- (C1 - C4)烷基 - 芳基、芳基、- (C1 - C4)烷基 - 杂
芳基、- 杂芳基，



(v) 每个 Rz 独自选自 H、COO(R10)、CONH(R10)、CO(R10)、
R10，式中每个 R10 独自选自 - (C1 - C4)烷基、- 卤代(C1 - C4)烷基、
- (C1 - C4)烷基 - 芳基、- (C1 - C4)烷基 - 杂芳基，式中每个 R10 任
选地被选自下述的取代基取代：OH、卤素、- (C1 - C4)烷基、- O -
(C1 - C4)烷基、- (C1 - C4)烷基 - 芳基、芳基、- (C1 - C4)烷基 - 杂
芳基、- 杂芳基。

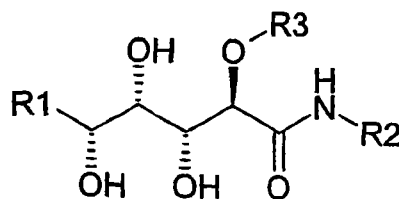
有利地，这些更优选的取代基 R2 可以被胺取代，而这些胺有利地
可以成盐。

优选地，本发明涉及在表 1 和 2 中例举的产品。有利地，根据本
发明制备的产品是：



本发明的产品能以碱、与酸的加成盐、溶剂化物、水合物或前药形式存在。

本发明的产品优选地应有多羟基化链，其绝对构象是：



本发明的产品可以呈非手性的或外消旋的或富含立体异构体的或富含对映异构体的形式；并且可以任选地成盐。

本发明的产品可以用于生产药品，该药品用于治疗病理状态，特别是癌。

本发明还涉及治疗组合物，这些组合物含有本发明化合物与根据选择的给药方式并用的在药物上可接受的赋形剂。该药物组合物可以呈固体、液体或脂质体形式。

在这些固体组合物中，可以列举粉剂、胶囊、片剂。在口服剂型中还可以包括对胃的酸介质起保护作用的固体剂型。这些固体剂型使用的载体主要由例如磷酸盐、碳酸盐的无机载体或乳糖、纤维素、淀粉或聚合物的有机载体组成。这些液体剂型由悬浮液或分散体溶液组成。它们含有或者水、或者有机溶剂(乙醇、NMP 等)或表面活性剂和溶剂的混合物或络合剂与溶剂的混合物作为分散载体。

这些液体剂型优选地是可注射的，因此，具有对于这样一种应用

可接受的配方。

可接受注射的给药途径包括静脉内、腹膜内、肌肉和皮下途径，静脉内途径是优选的。

本发明化合物的给药剂量由执行者根据病人给药途径和病人状况进行调整。

本发明的化合物可以单独给药，或者与其它抗癌剂混合给药。在这些可能的并用中，可以列举：

- 烷化剂，特别地环磷酰胺、苯丙氨酸、异环磷酰胺、苯丁酸氮芥、白消安、噻替派、松龙苯芥、卡氮芥、洛莫司汀、甲环己氯亚硝脒、steptozotocine、decarbazine、替莫唑胺、普鲁卡腓和六甲密胺。
- 铂衍生物，特别地如顺铂、卡铂或奥沙利铂。
- 抗生素，特别地如争光霉素、丝裂霉素、放线菌素 C-1。
- 抗微管剂，特别地如长春碱、长春新碱、癌散、长春烯碱、紫杉化合物(taxoids)(特素和多西紫杉)。
- 噁环霉素，特别地如亚法里亚霉素、红比踪、4-去甲正定霉素、表比星、二羟噁二酮、losoxantrone。
- I 和 II 类拓扑异构酶，例如表鬼白毒吡喃葡萄糖甙、威猛、安沙可林、伊立替康、拓扑替康和 tomudex。
- 氟嘧啶，例如 5-氟尿嘧啶、UFT、去氧氟尿苷。
- 胞苷类似物，例如 5-氮杂胞嘧啶核苷、胞嘧啶阿拉伯糖苷、吉西他滨、6-mercaptopurine、6-巯基鸟嘌呤。
- 腺苷类似物，例如喷司他丁、胞嘧啶阿拉伯糖苷或磷酸氟达那苷。
- 氮甲基叶酸和亚叶酸。
- 酶和各种化合物，例如 L-天冬酰胺酶、羟基脲、反式-视黄酸、苏拉明、右丙亚胺、氮磷丁、单克隆抗体以及雌激素、雄激素。
- 抗血管剂，例如 combretastatine 或秋水仙素衍生物及其前药。

还可能的是将辐射治疗与本发明化合物结合起来。这些治疗可以同时、分开、相继地进行。这种治疗应由执行者根据待治疗疾病进行调整。

定义

术语“卤素”系指选自 F、Cl、Br 和 I 的元素。

术语“烷基”系指有 1-12 个碳原子的直链或支链的饱和烃取代基。取代基甲基、乙基、丙基、1-甲基乙基、丁基、1-甲基丙基、2-甲基丙基、1,1-二甲基乙基、戊基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基-丙基、1-乙基丙基、己基、1-甲基戊基、2-甲基戊基、1-乙基-丁基、2-乙基丁基、3,3-二甲基丁基、庚基、1-乙基戊基、辛基、壬基、癸基、十一烷基和十二烷基是烷基取代基的实例。

术语“烯基”系指有一个或多个不饱和性的直链或支链烃取代基，它有 2-12 个碳原子。这些取代基乙烯基、1-甲基乙烯基、丙-1-烯基、丙-2-烯基、Z-1-甲基丙-1-烯基、E-1-甲基丙-1-烯基、Z-1,2-二甲基-丙-1-烯基、E-1,2-二甲基丙-1-烯基、丁-1,3-二烯基、1-次甲基(methyldienyl)-丙-2-烯基、Z-2-甲基丁-1,3-二烯基、E-2-甲基丁-1,3-二烯基、2-甲基-1-次甲基丙-2-烯基、十一-1-烯基和十一-10-烯基是烯基取代基实例。

术语“炔基”系指有 2-12 个碳原子的直链或支链烃取代基，它的一对相邻碳原子有至少两个不饱和性。这些取代基乙炔基、丙-1-炔基、丙-2-炔基和丁-1-炔基是炔基取代基实例。

术语“芳基”系指有 6-14 个碳原子的单环或多环芳族取代基。这些取代基苯基、萘-1-基、萘-2-基、噻-9-基、1,2,3,4-四氢萘-5-基和 1,2,3,4-四氢萘-6-基是芳基取代基实例。

术语“杂芳基”系指有 1-13 个碳原子和 1-4 个杂原子的单环或多环杂芳族取代基。这些取代基吡咯-1-基、吡咯-2-基、吡咯-3-基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、𫔇唑基、噻唑基、异𫔇唑基、异噻唑基、1,2,4-三唑基、𫔇二唑基、噻二唑基、四唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、1,3,5-三嗪基、𪗇𪗇基、苯并[b]呋喃基、苯并[b]噻吩基、𪗇唑基、苯并咪唑基、氮杂𪗇𪗇基、喹啉基、异喹啉基、𪗇唑基和𪗇𪗇基是杂芳基取代基实例。

术语“杂原子”这里系指与碳不同的至少二价原子。N、O、S 和 Se 是杂原子实例。

术语“环烷基”系指有 3-12 个碳原子的饱和与部分饱和的环烃

取代基。这些取代基环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环戊二烯基、环己基、环己基、环己烯基、环庚基、双环[2.2.1]庚基、环辛基、双环[2.2.2]辛基、金刚烷基和全氢萘基是环烷基取代基实例。

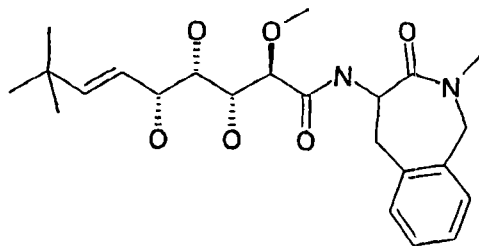
术语“杂环基”系指有1-13个碳原子和1-4个杂原子的饱和与部分饱和的环烃取代基。优选地，饱和与部分饱和的环烃取代基是单环的，含有4或5个碳原子和1-3个杂原子。

通过下述实施例将更具体地说明本发明的优点：

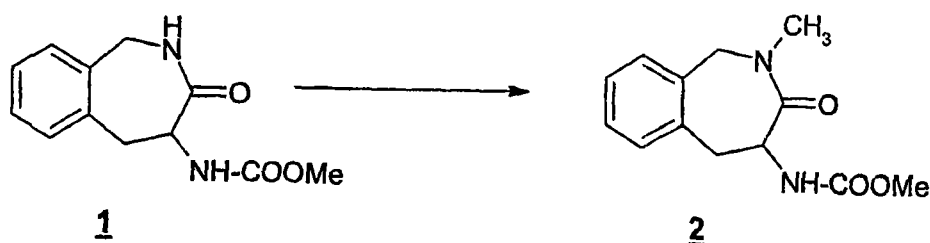
缩写：

Ac 乙酸酯；Bn 苄基；℃ 摄氏度；cat. 催化剂；CCM 薄层色谱；CCP 制备柱色谱；cm 厘米； δ 化学位移；d 双重峰；dd 双二重峰；DMF 二甲基甲酰胺；DMSO- d^6 氘化二甲基亚砜；dt 三二重峰； ϵ q. 当量；ES+/- 电喷射(正/负模式)；Et 乙基；g 克；h 小时；Hz 赫兹； IC_{50} 50%活性的抑制常数；iPr 异丙基；j.天；J 耦合常数；LCMS 与质谱联用的液相色谱；m 多重峰；Me 甲基；mg 毫克；MHz 兆赫；mL 毫升； μ L 微升；mm 毫米； μ m 微米；mmol 毫摩尔；mn 分钟；N 摩尔·升⁻¹；PF 熔点；Ph 苯基；ppm 百万分之一；q 四重峰；Rdt 产率；Rf 前沿比；¹H NMR 质子核磁共振；s 单峰；si 宽单峰；t 三重峰；TA 室温；tBu 叔丁基；TFA 三氟乙酸；THF 四氢呋喃； t_R 保留时间；U.V. 紫外线；V 伏。

实施例 1: N-(2-甲基-3-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-2-苯并吡啶因-4-基)-(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-三羟基-2-甲氧基-8,8-二甲基-壬-6-烯酰胺



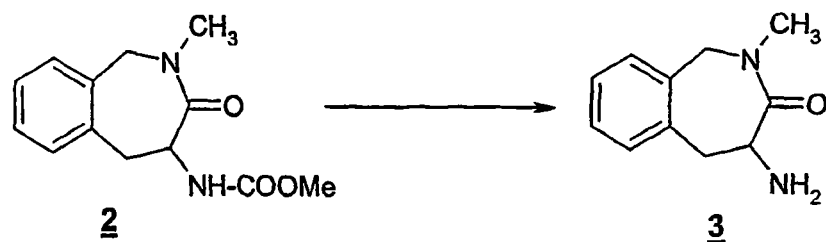
a) 步骤 1:制备(2-甲基-3-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-2-苯并吡啶因-4-基)-氨基甲酸甲酯(2)



把 176mg(0.75mmol)产品 1((3-氧代-2,3,4,5-四氢-1-H-2-苯并吡啶因-4-基)氨基甲酸甲酯, 它可以根据 WO 02/057257 制备, 并且本文将其说明书内容作为参考文献加以引用)在 2mL 无水 THF 和 2mL 无水 DMF 混合物中的溶液, 在室温与惰性气氛下滴加到 60%分散在油中的 36mg(0.9mmol)NaH 以悬浮状在 2mL 无水 THF 中的悬浮液。添加完后, 再添加 159mg(1.5 eq)碘甲烷。该反应混合物然后在室温下搅拌 2 小时, 然后添加 10mL 饱和氯化铵溶液, 同时用冰浴冷却该反应介质。该混合物用 3 $\times$ 10mL 乙酸乙酯提取。这些有机相合并, 用 2 $\times$ 10mL 饱和 NaCl 溶液洗涤, 用硫酸镁干燥和减压蒸发至干。得到的油状残留物采用硅胶柱色谱纯化, 用二氯甲烷/甲醇混合物(90/10)洗脱。得到 82mg(44%)呈油状的期望产品 2。(CCM: R_f = 0.7 二氯甲烷/甲醇 90/10)。

^1H NMR(CDCl_3): δ (ppm)2.85 – 3.05(m, 1H), 3.10(s, 3H), 3.45 – 3.60(m, 1H), 3.65(s, 3H), 3.83(d, 1H), 5.15 – 5.25(m, 2H), 6.13(dl, 1H), 7.05 – 7.25(m, 4H)。

b) 步骤 2: 制备 4-氨基-2-甲基-1,2,4,5-四氢-2-苯并吡啶因-3-酮(**3**)



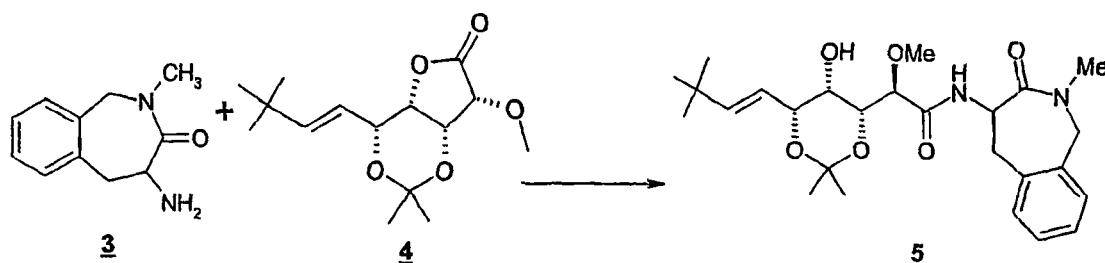
把 0.6mL 三甲基甲硅烷碘添加到 203mg(0.93mmol)产物 2 在 10mL

二氯甲烷中的溶液里，然后该混合物加热回流 3 小时。冷却到室温，加入 50mL 乙酸乙酯后，该有机相用 $2 \times 25\text{mL}$ 1N 盐酸溶液提取。这些含水相合并，冷却，然后添加 5N 氢氧化钠进行碱化。碱性水相再用 NaCl 进行饱和，然后用 $3 \times 25\text{mL}$ 乙酸乙酯提取。这些有机相合并，用硫酸镁干燥，再减压蒸发得到油状残留物。这种残留物采用硅胶柱色谱纯化，用二氯甲烷/甲醇混合物(90/10)洗脱。得到 100mg(57%)期望的产物 **3**，呈油状。

CCM:Rf:0.2(二氯甲烷/甲醇 90/10)。

^1H NMR(CDCl_3): $\delta(\text{ppm})$ 2.35(sl, 2H), 2.95 – 3.15(m, 1H), 3.10(s, 3H), 3.35 – 3.45(dd, 1H), 3.77 – 3.87(d, 1H), 4.45 – 4.55(宽 d, 1H), 5.15 – 5.25(d, 1H), 7.05 – 7.27(m, 4H)。

c) 步骤3:制备(R)-2-[(4R,5S,6R)-6-((E)-3,3-二甲基-丁-1-烯基)-5-羟基-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4-基]-2-甲氧基-N-(2-甲基-3-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-2-苯并吡啶因-4-基)-乙酰胺(**5**)



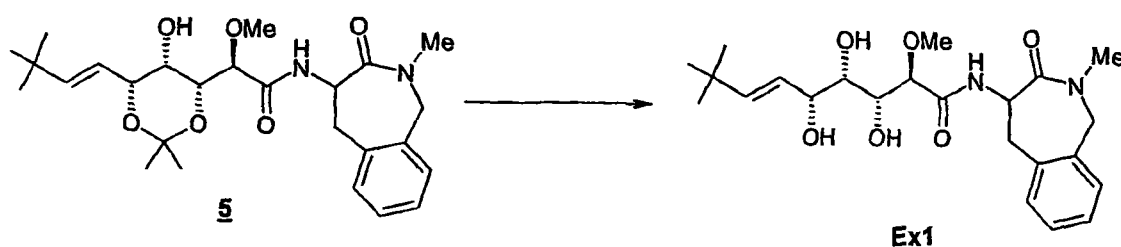
25mg(0.13mmol) 产物 **3**、22mg(0.13mmol) 2-乙基己烷酸钠和 25mg(0.088mmol) 内酯 **4**(可以使用 α -葡萄糖庚糖酸的 γ -内酯，按照在《J. Med. Chem》，2001，44，3692 – 3699 中描述的操作方式制备，本文将该内容作为参考文献加以引用)在 2mL THF 中的混合物，在氮气与室温下进行搅拌。该反应持续进行直到该胺 **3** 消失(约 92 小时)，采用 CCM(二氯甲烷/甲醇 90/10 v/v)跟踪其胺的存在。加入 20mL 乙酸乙酯后，该有机相用 20mL 饱和 NaCl 水溶液洗涤，用硫酸镁干燥，过滤，然后减压蒸去这些有机溶剂。残留物采用硅胶柱色谱法纯化，用二氯甲烷/甲醇混合物洗脱 97.5/2.5 v/v，得到一种树脂。将这种树脂溶于

20mL CH₂Cl₂ 中，用 15mL 1N NaOH、15mL 饱和 NaCl 溶液洗涤，用 MgSO₄ 干燥，过滤与减压蒸发，得到 24mg(59%)呈树脂状的期望产物 **5**(2 种非对映异构体)。

ES +/ - : 475(+)=(M+H)(+); 949(+)=(2M+H)(+)

¹H NMR (CDCl₃): δ(ppm) 1.02(m, 9H); 1.46(m, 6H); 2.80 - 3.10(m, 4H); 3.45 - 4.55(m, 9H); 5.20 - 5.90(m, 4H); 7.05 - 8.10(m, 5H)。

d) 步骤 4:制备 N-(2-甲基-3-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-2-苯并吡啶因-4-基)-(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-三羟基-2-甲氧基-8,8-二甲基-壬-6-烯酰胺(实施例 1)

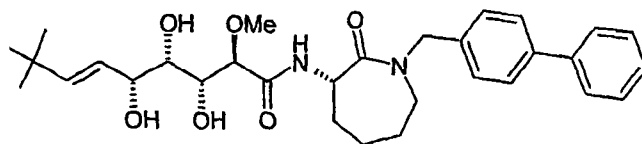


在装有磁搅拌的圆底烧瓶中，在 0℃ 下相继地加入 24mg(50μmol) 产物 **5**，然后加入 2mL 三氟乙酸/四氢呋喃/水(1.6/1.6/1.0 v/v/v)冷混合物。这种混合物保持在 0℃ 直到采用 CCM 跟踪的起始产物消失(1 小时)，(二氯甲烷/甲醇 90/10 v/v)。减压蒸去这种溶剂，往该残留物添加 2mL 甲醇，它再减压蒸发。这后一个步骤重复进行第二次，将该残留物溶于 5mL 有最小体积甲醇(0.5mL)的水中。该溶液进行冷冻，定量得到实施例 1 的期望产物，呈蛋糖霜状。

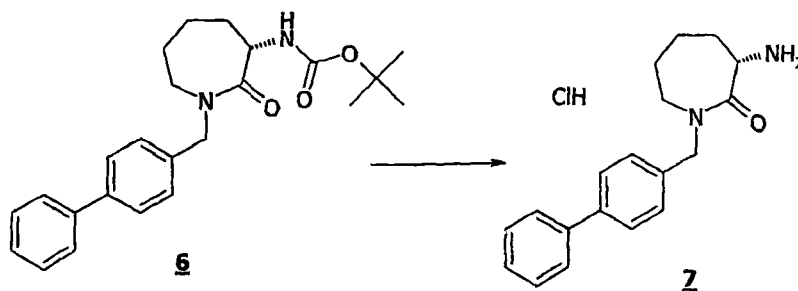
ES+/- ;435(+)=(M+H)(+); 869(+)=(2M+H)(+);417(+)=(M+H)(+) - H₂O。

¹H NMR (CDCl₃): δ(ppm) 1.05(s, 9H); 2.95 - 3.10(m, 4H); 3.45 - 3.90(m, 8H); 4.27(m, 1H); 5.25(宽 d, J = 16.0Hz, 1H); 5.35 - 5.50(m, 2H); 5.85(d, J = 16.0Hz, 1H); 7.05 - 7.30(m, 4H); 8.08(宽 d, J = 6.0Hz, 1H)。

实施例 2: N - [(S) - 1 - (联苯 - 4 - 基甲基) - 2 - 氧代 - 全氢 - 吡庚因 - 3 - 基] - (E) - (2R,3R,4S,5R) - 3,4,5 - 三羟基 - 2 - 甲氧基 - 8,8 - 二甲基 - 壬 - 6 - 烯酰胺



a) 步骤 1:制备 (S) - 3 - 氨基 - 1 - (联苯 - 4 - 基甲基) - 全氢 - 吡庚因 - 2 - 酮盐酸盐(**7**)



在浸没在冰浴中的 25mL 圆底烧瓶里, 在惰性气氛中, 在搅拌与℃下相继添加 6.5mL HCl 在 AcOEt(5.5N)中溶液、2.00g **6**(它可以按照 WO 2001068655 描述的操作方式制备, 本文将其内容作为参考文献加以引用)。让该溶液在搅拌下在 3h 内回到 TA。蒸发溶剂得到 1.93g 白色泡沫, 它在 10mL Et₂O 中进行研磨。沉淀的固体进行过滤。但是, 它极易吸潮, 因此应该使用 MeOH 进行回收, 然后蒸发至干。收集 1.666g 产物 **7**(Rdt = 99%)。

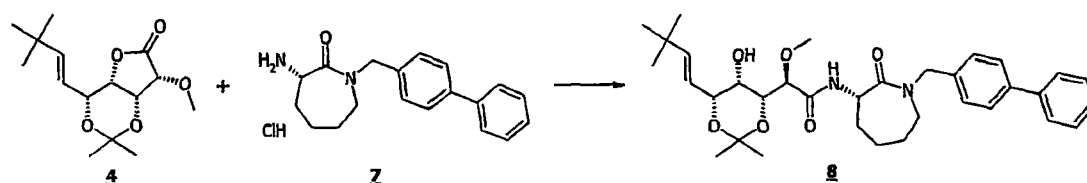
CCM(CH₂Cl₂ 90/MeOH10): R_f = 0.16。

¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆): δ(ppm) = 8.2(s, 2H, NH₂); 7.65(m, 4H); 7.46(m, 2H); 7.36(m, 3H); 4.78(d, 1H); 4.50(d, 1H); 4.36(d, 1H); 3.63(d, 1H); 3.32(d, 1H); 1.96 - 1.14(m, 6H)。

LCMS(ES⁺, 50V): t_R = 2.64 mn | m/z = 589⁺(2M+H⁺); 295⁺(M+H⁺); 167⁺(PhBn⁺)。

b) 步骤 2:制备(R) - N - [(S) - 1 - (联苯 - 4 - 基甲基) - 2 - 氧代 -

全氢-吡庚因-3-基]-2-[(4R,5S,6R)-6-((E)-3,3-二甲基-丁-1-烯基)-5-羟基-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4-基]-2-甲氧基-乙酰胺(8)

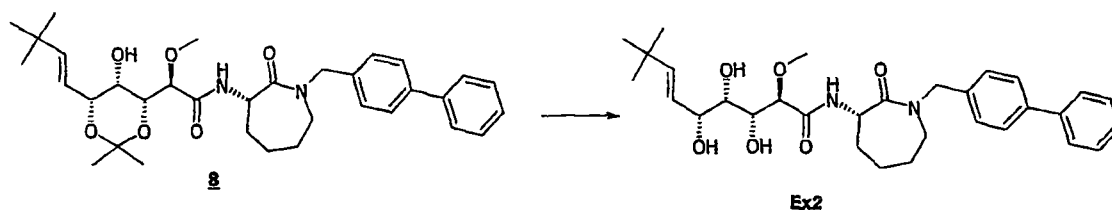


在搅拌与氩气气氛下，往 20mL 圆底烧瓶中相继加入 34.81mg 4(0.122mmol)、50.67mg 7(0.153mmol)、41.31mg 2-乙基己烷酸钠(0.249mmol)和 2mL THF。保持在 TA 下搅拌 22h。第二天，把 20.09mg 7(0.061mmol)和 10.54mg 2-乙基己烷酸钠(0.063mmol)加到该反应介质中。3j 后，把 20mL AcOEt 添加到该反应介质中，然后相继地用 20mL NaOH(0.1N)溶液、20mL 水和 20mL 饱和 NaCl 溶液洗涤。该有机相进行干燥，过滤，然后蒸发至干。该粗制产品采用 CCP 使用 AcOEt 70/庚烷 30 混合物(Rf = 0.23)进行纯化。收集 64.43mg 产物 8(Rdt = 91%)。

LCMS(ES+/, 50V): $t_R = 4.59 \text{ min}$ | $m/z = 1157^+(2M+H^+)$; $579^+(M+H^+)$; $521^+(M+H^+[(H_3C)_2CO])$; $1201(2MH+HCOOH)$; $623(MH+HCOOH)$ 。

1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$): $\delta(\text{ppm}) = 7.74(\text{d}, 1\text{H})$; $7.58(\text{t}, 4\text{H})$; $7.45(\text{t}, 2\text{H})$; $7.36(\text{m}, 1\text{H})$; $7.33(\text{m}, 2\text{H})$; $5.80(\text{d}, 1\text{H}, J = 15.5\text{Hz})$; $5.55(\text{dd}, 1\text{H})$; $4.29(\text{m}, 1\text{H})$; $3.88(\text{m}, 1\text{H})$; $3.80(\text{m}, 1\text{H})$; $3.72(\text{d}, 1\text{H})$; $3.51(\text{s}, 3\text{H})$; $3.28(\text{m}, 2\text{H})$; $2.11(\text{m}, 2\text{H})$; $1.63(\text{m}, 1\text{H})$; $1.47(\text{m}, 2\text{H})$; $1.50(\text{s}, 3\text{H})$; $1.48(\text{s}, 3\text{H})$; $1.43(\text{m}, 2\text{H})$; $1.04(\text{s}, 9\text{H})$ 。

c) 步骤 3: 制备 N-[(S)-1-(联苯-4-基甲基)-2-氧代-全氢-吡庚因-3-基]-(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-三羟基-2-甲氧基-8,8-二甲基-壬-6-烯酰胺(实施例 2)

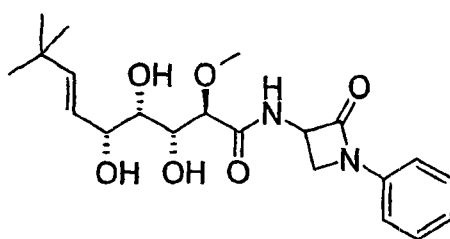


在 0℃ 下，把 0.6mL TFA、0.6mL THF 和 0.4mL 水的混合物加到 30mL 圆底烧瓶中，其中装有 59.79mg **8**(0.103mmol)，并将它也冷却到 0℃。该圆底烧瓶这时在 0℃ 与氩气气氛下搅拌 2.5h。该反应介质用微孔过滤器进行过滤，然后在 0℃ 下真空蒸去这些溶剂，这种产物再在 10mL 纯水和 0.5mL MeOH 中进行冻干。收集 50.75mg 产物 Ex2(Rdt = 91%)。

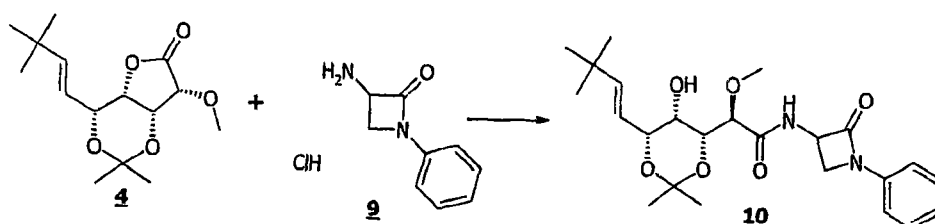
CCM(CH₂Cl₂90/MeOH 10): R_f = 0.16。

LCMS(ES⁺, 30V): t_R = 4.13 mn | m/z = 1077⁺(2M+H⁺); 539⁺(M+H⁺); 521⁺(M+H⁺H₂O); 1121(2MH+HCOOH); 583(MH+HCOOH)。

实施例 3: N-(2-氧代-1-苯基-吡丁啉-3-基)-(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-三羟基-2-甲氧基-8,8-二甲基-壬-6-烯酰胺



a) 步骤 1: 制备(R)-2-[(4R,5S,6R)-6-((E)-3,3-二甲基-丁-1-烯基)-5-羟基-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4-基]-2-甲氧基-N-(2-氧代-1-苯基-吡丁啉-3-基)-乙酰胺(**10**)



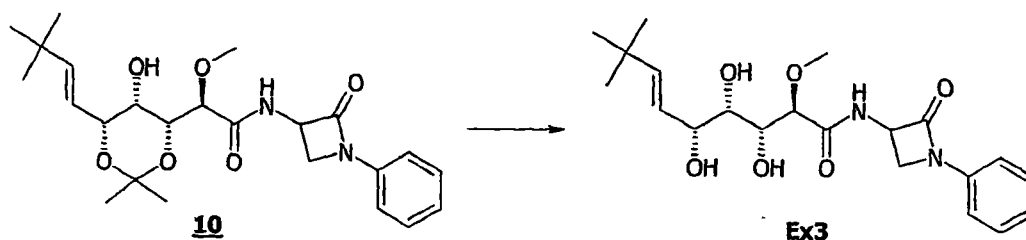
在 20mL 圆底烧瓶中，在搅拌与氩气气氛下相继地加入 25.39mg 4(0.089mmol)、44.36mg 2-乙基己烷酸钠(0.267mmol)、27.37mg 9(0.150mmol)(它可以根据 US 6031094 制备，本文将其内容作为参考文献加以引用)和 2mL THF。在 TA 下保持搅拌 3j。把 20mL AcOEt 加到该反应介质中，然后用 10mL 饱和 NaCl 溶液洗涤。该有机相进行干燥，过滤，然后蒸发至干。该粗制产品采用 CCP 使用 CH₂Cl₂ 93/MeOH7 混合物进行纯化(R_f=0.21)。收集 30.57mg 产物 10(R_{dt}=80%)。

CCM(CH₂Cl₂ 97/MeOH 3): R_f = 0.07。

¹H NMR(300 MHz, CDCl₃): δ(ppm) = 7.37&7.16(m, 5H);5.81(d, 1H); 5.54(dd, 1H);5.22(t, 0.5H);5.11(t, 0.5H);4.30(d, 1H);4.13(t, 1H); 4.05(m, 1H);3.98(m, 1H);3.64(m, 1H);3.60(m, 1H);3.54(d, 3H);1.48(s, 3H);1.33(s, 3H)1.05(s, 9H)。

LCMS(ES, 30V): t_R = 3.72 mn | m/z = 491(MH+HCOOH)。

b) 步骤 2:N-(2-氧代-1-苯基-吡丁啉-3-基)-(E)-2R,3R,4S,5R)-3,4,5-三羟基-2-甲氧基-8,8-二甲基-壬-6-烯酰胺(Ex3)



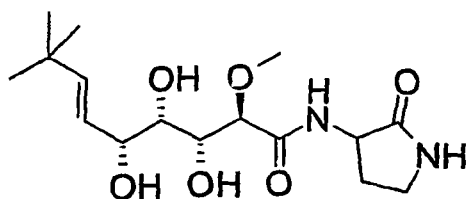
在装有磁搅拌的圆底烧瓶中，相继地加入 0.466mL THF、38.7mg(86.66μmol)产物 10，然后加入 0.932mL HCl(1N)。50mn 后，使该反应介质变干。得到的残留物采用 2 个制备硅胶板色谱进行纯化(20 × 20cm, e = 0.5mm, Merck)，洗脱剂：CH₂Cl₂/MeOH(96/4)。收集 14mg(40%)产物 Ex3。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): 异构体混合物 50% - 50%: δ(ppm)1.04 和 1.05(2s, 9H); 3.55 和 3.56(2s, 3H); 3.51 - 3.71(m, 2H); 3.81 - 3.91(m, 2H); 4.05(m, 1H); 4.23(m, 1H); 5.09 和 5.19(2m, 1H); 5.44(dd, J = 7.5 和 16.5Hz, 1H); 5.86(宽 d, J = 16.5Hz, 1H); 7.16(m, 1H); 7.37(m,

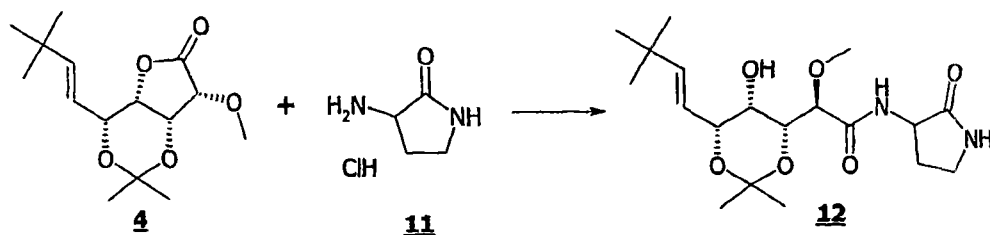
4H); 7.54(宽 t, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H)。

ES: $m/z=405(M-H)^-$ 。

实施例 4: N-(2-氧代-吡咯烷-3-基)-(E)-2R,3R,4S,5R)-3,4,5-三羟基-2-甲氧基-8,8-二甲基-壬-6-烯酰胺



a) 步骤 1: 制备(R)-2-[(4R,5S,6R)-6-((E)-3,3-二甲基-丁-1-烯基)-5-羟基-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4-基]-2-甲氧基-N-(2-氧代-吡咯烷-3-基)-乙酰胺(**12**)



在 20mL 圆底烧瓶中, 在搅拌与氩气气氛下, 相继地加入 25.40mg 4(0.089mmol)、47.77mg 2-乙基己烷酸钠(0.287mmol)、18.49mg **11**(它可以根据《有机化学杂志》1961,26, 1482-7 描述的制备方式制备, 本文将其内容作为参考文献加以引用)(0.135mmol)和 2mL THF。在 TA 下保持搅拌 4j。把 20mL AcOEt 添加到反应介质中, 然后相继地用 20mL NaOH(0.1N)溶液、20mL 水和 20mL 饱和 NaCl 溶液洗涤。该产物可见地溶于该含水相中时, 其含水相用 50mL CH_2Cl_2 和 5mL MeOH 混合物提取 2 次。这 3 个有机相合并, 干燥, 过滤, 然后蒸发至干。该粗制产品采用 CCP 使用 CH_2Cl_2 93/MeOH 7 混合物进行纯化。收集 27.11mg 产物 **12**(Rdt = 79%)。

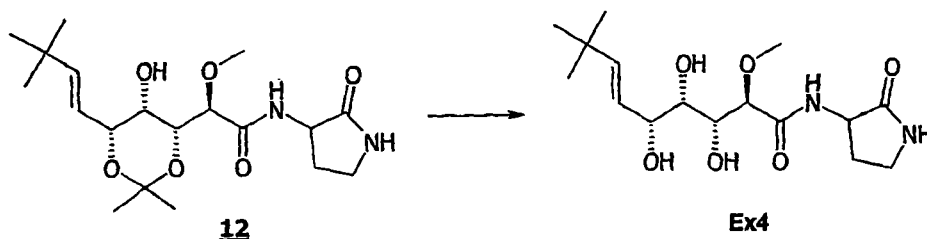
CCM(CH_2Cl_2 90/MeOH 10): $R_f = 0.21$ 。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 7.08(\text{d}, 0.3\text{H}); 6.88(\text{d},$

0.7H);5.78(d, 1H);5.67(m, 1H);5.55(dd, 1H);4.40(t, 1H);4.26(m, 1H);4.10(m, 1H);3.93(d, 1H);3.52(m, 1H);3.40(m, 2H);3.53(s, 3H);2.84(m, 1H);1.94(m, 1H);1.49(s, 3H);1.47(s, 3H);1.03(s, 9H)。

LCMS(ES⁺, 30 V): $t_R = 2.84$ mn | $m/z = 769^+(2M+H^+)$; $385^+(M+H^+)$; $327^+(M+H^+[(H_3C)_2CO])$; $813(2MH+HCOOH)$; $429(MH+HCOOH)$ 。

b) 步骤 2: 制备 N-(2-氧代-吡咯烷-3-基)-(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-三羟基-2-甲氧基-8,8-二甲基-壬-6-烯酰胺(Ex4)



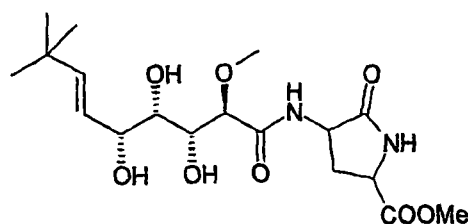
在 0℃, 把 0.6mL TFA、0.6mL THF 和 0.4mL 水混合物加到 30mL 圆底烧瓶中, 该圆底烧瓶装有 24.37mg 12(0.063mmol), 将它也冷却到 0℃。该圆底烧瓶这时在 0℃与氩气气氛下搅拌 40mn。然后在 0℃真空下蒸去这些溶剂, 该产物再在 10mL 纯水中进行冻干。收集 22.67mg 产物 Ex4 (Rdt = 96%)。

CCM(AcOEt 80/EtOH 15/H₂O 5): $R_f = 0.20$ 。

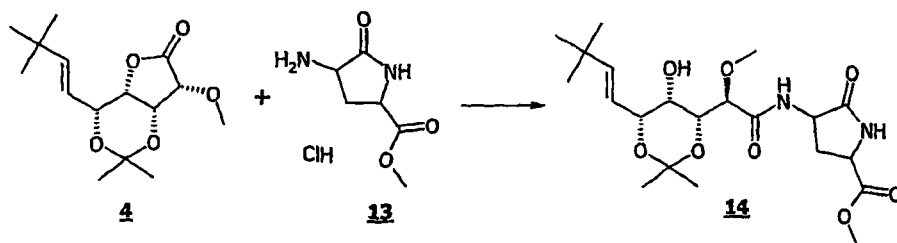
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.29(m, 1H);5.85(d, 1H, J = 16Hz); 5.43(dd, 1H);4.47(m, 1H);4.25(dd, 1H);3.88(t, 1H);3.82(m, 1H);3.65(m,1H);3.53(s, 3H);3.45(m, 2H);2.73(m, 1H);2.07(m, 1H); 1.03(s, 9H)。

LCMS(ES⁺, 30 V): $t_R = 1.96$ mn | $m/z = 689^+(2M+H^+)$; $345^+(M+H^+)$; $327^+(M+H^+H_2O)$; $309^+(M+H^+2H_2O)$; $291^+(M+H^+3H_2O)$; $733(2MH+HCOOH)$; $389(MH+HCOOH)$ 。

实施例 5: 5-氧代-4-((E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-三羟基-2-甲氧基-8,8-二甲基-壬-6-烯酰基氨基)-吡咯烷-2-甲酸甲酯



a) 步骤 1: 制备 4-{{(R)-2-[(4R,5S,6R)-6-((E)-3,3-二甲基-4-氧丁-1-烯基)-5-羟基-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4-基]-2-甲氧基-乙酰基氨基}-5-氧代-吡咯烷-2-甲酸甲酯(14)}



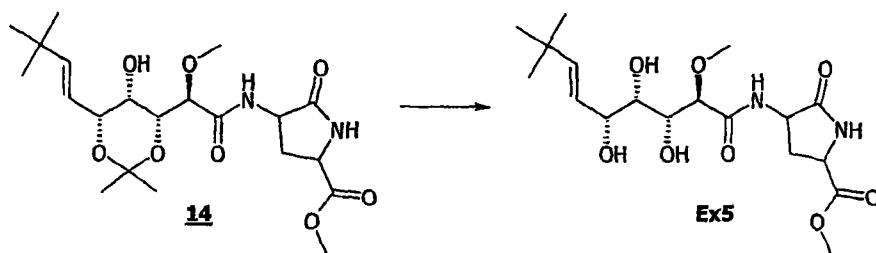
在 5mL 圆底烧瓶中,在搅拌下相继地加入 43.88mg 2-乙基己烷酸钠 (0.264mmol)、25.00mg 4(0.088mmol)、25.69mg 13(它可以根据 US4428960 描述的操作方式制备,本文将其内容作为参考文献加以引用)(0.132mmol)和 2mL THF。在 TA 下保持搅拌 6j。添加 0.4mL DMF,然后在 40℃下保持搅拌 5j。把 20mL AcOEt 加到该反应介质中,该反应介质然后用 10mL 饱和 NaCl 溶液洗涤。该有机相进行干燥,过滤,然后蒸发至干。这种粗制产品采用 CCP 使用 CH₂Cl₂ 95/MeOH 5 混合物进行纯化。收集 28.07mg 产物 14(Rdt = 72%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ(ppm) = 7.07&6.70(d, 1H);5.78(d, 1H); 5.52(dd, 1H);4.50(m, 1H);4.27(dd, 1H);4.27(m, 1H);4.09(m, 1H); 3.80(s, 1H);3.80(s, 3H);3.54(s, 3H);3.50(d, 1H);3.15(m, 1H);1.93(m, 2H); 1.48(s, 3H);1.46(s, 3H);1.03(s, 9H)。

LCMS(ES+/, 30 V): t_R = 2.98 mn | m/z = 885⁺(2M+H⁺); 443⁺(M+H⁺); 385⁺(M+H⁺[(H₃C)₂CO]);929(2MH+HCOOH);487(MH+HCOOH)。

b) 步骤 2:制备 5-氧代-4-((E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-三羟基-2-甲氧基-8,8-二甲基-壬-6-烯酰基氨基)-吡咯烷-2-甲酸

甲酯(Ex5)



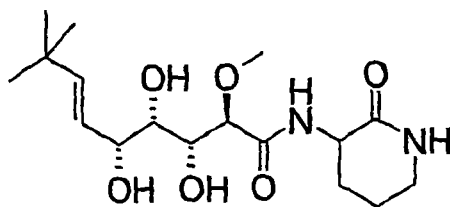
在 0℃,把 0.6mL TFA、0.6mL THF 和 0.4mL 水的混合物加到 30mL 圆底烧瓶中,该圆底烧瓶装有 26.70mg **14**(0.055mmol),它也冷却到 0℃。该圆底烧瓶在 0℃与氩气气氛下搅拌 40mn。然后在 0℃真空下蒸去这些溶剂,该产物再在 10mL 纯水中进行冻干。收集 23.20mg 产物 Ex5(Rdt = 95%)。

CCM(CH₂Cl₂ 90/MeOH 10): Rf = 0.40。

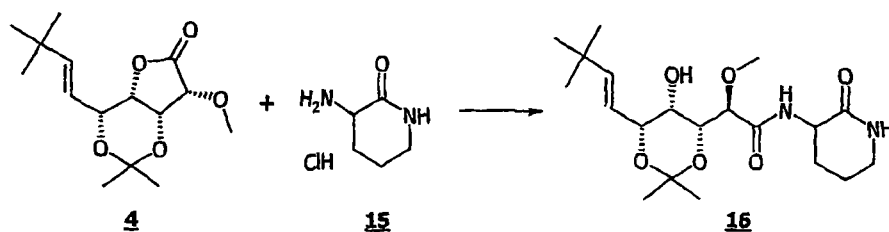
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ(ppm) = 7.36(m, 1H);7.27(m, 1H); 5.84(d, 1H);5.42(dd, 1H);4.50(m, 1H);4.25(m, 1H);4.22(m, 1H); 3.87(dd, 1H);3.80(m, 1H);3.80(s, 3H);3.63(t, 1H);3.50(s, 3H);1.95(m, 2H); 1.03(s, 9H)。

LCMS(ES⁺, 30 V): t_R = 2.26 mn | m/z = 1207⁺(3M+H⁺); 805⁺(2M+H⁺); 403⁺(MH - H⁺); 385⁺(M+H⁺H₂O); 367⁺(M+H⁺2H₂O); 349⁺(M+H⁺3H₂O); 849(

实施例 6: N-(2-氧代-哌啶-3-基)-(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-三羟基-2-甲氧基-8,8-二甲基-壬-6-烯酰胺



a) 步骤 1:制备(R)-2-[(4R,5S,6R)-6-((E)-3,3-二甲基-丁-1-烯基)-5-羟基-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4-基]-2-甲氧基-N-(2-氧代-哌啶-3-基)-乙酰胺 **16**



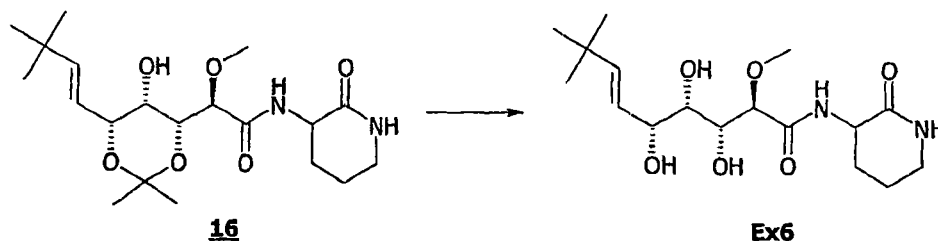
在 20mL 圆底烧瓶中, 在搅拌与氩气气氛下相继地加入 24.64mg 4(0.087mmol), 41.05mg 2-乙基己烷酸钠(0.247mmol)、20.16mg 15(它可以根据 WO 2002081480 描述的操作方式制备, 本文将其内容作为参考文献加以引用)(0.134mmol)和 2mL THF。在 TA 下保持搅拌 4j。把 20mL AcOEt 添加到该反应介质, 然后相继地用 20mL NaOH(0.1N)溶液、20mL 水和 20mL 饱和 NaCl 溶液进行洗涤。该产物可见地溶于该含水相中时, 其含水相用 50mL CH₂Cl₂ 和 5mL MeOH 混合物提取 2 次。这 3 个有机相合并, 干燥, 过滤, 然后蒸发至干。该粗制产品采用 CCP 使用 CH₂Cl₂ 93/MeOH 7 混合物进行纯化。收集 28.49mg 产物 16(Rdt = 83%)。

CCM(CH₂Cl₂ 90/MeOH 10): R_f = 0.28。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ(ppm) = 7.11(d, 1H); 5.70(d, 1H); 5.67(m, 1H); 5.48(dd, 1H); 4.72(m, 1H); 4.20(d, 1H); 4.02(d, 1H); 3.80(d, 1H); 3.50(s, 1H); 3.49(s, 3H); 3.36(m, 2H); 2.54(m, 2H); 1.96(m, 2H); 1.47(s, 6H); 1.02(s, 9H)。

LCMS(ES⁺, 30 V): t_R = 2.92 mn | m/z = 797⁺(2M+H⁺); 399⁺(M+H⁺); 341⁺(M+H⁺[(H₃C)₂CO]); 841(2MH+HCOOH); 443(MH+HCOOH)。

b) 步骤 2: 制备 N-(2-氧代-哌啶-3-基)-(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-三羟基-2-甲氧基-8,8-二甲基-壬-6-烯酰胺(Ex6)



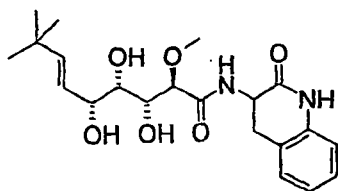
在 0℃ 下, 把 0.6mL TFA、0.6mL THF 和 0.4mL 水的混合物加到 30mL 圆底烧瓶中, 该圆底烧瓶装有 26.29mg **16**(0.066mmol), 它也冷却到 0℃. 该圆底烧瓶在 0℃ 与氩气气氛下搅拌 40mn. 这些溶剂然后在 0℃ 真空下进行蒸发, 该产物再在 10mL 纯水中进行冻干. 收集 24.56mg 产物 **Ex6**(Rdt = 96%).

CCM(AcOEt 80/EtOH 15/H₂O 5): R_f = 0.22.

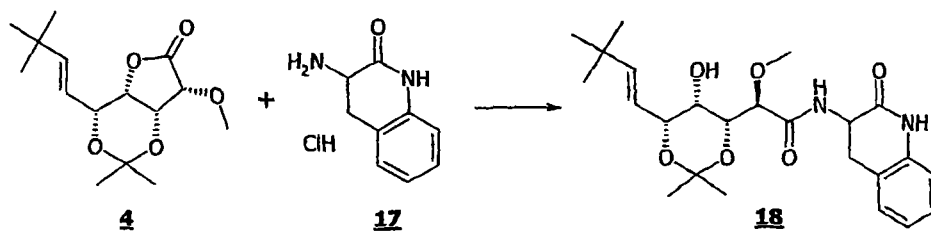
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ(ppm) = 7.44(d, 1H); 6.12(m, 1H); 5.84(d, 1H, J = 16Hz); 5.43(dd, 1H); 4.39(m, 1H); 4.25(dd, 1H); 3.88(dd, 1H); 3.82(d, 1H); 3.65(dd, 1H); 3.52(s, 3H); 3.38(m, 2H); 2.48(m, 1H); 1.95(m, 2H); 1.70(m, 1H); 1.03(s, 9H).

LCMS(ES⁺, 30 V): tk = 2.22 mn | m/z = 71T(2M+H⁺); 359⁺(M+H⁺); 341⁺(M+H⁺H₂O); 323⁺(M+H⁺2H₂O); 305⁺(M+H⁺3H₂O); 761(2MH+HCOOH); 403(MH+HCOOH).

实施例 7: N - (2 - 氧代 - 1,2,3,4 - 四氢 - 喹啉 - 3 - 基) - (E) - (2R,3R,4S,5R) - 3,4,5 - 三羟基 - 2 - 甲氧基 - 8,8 - 二甲基 - 壬 - 6 - 烯酰胺



a) 步骤 1: 制备(R) - 2 - [(4R,5S,6R) - 6 - ((E) - 3,3 - 二甲基 - 丁 - 1 - 烯基) - 5 - 羟基 - 2,2 - 二甲基 - 1,3 - 二噁烷 - 4 - 基]] - 2 - 甲氧基 - N - (2 - 氧代 - 1,2,3,4 - 四氢 - 喹啉 - 3 - 基) - 乙酰胺(**18**)

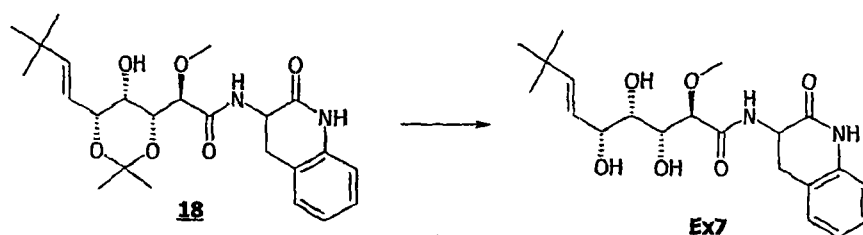


在 5mL 圆底烧瓶中,在搅拌下相继地加入 43.88mg 2-乙基己烷酸钠(0.264mmol)、25.00mg **4**(0.088mmol)、26.22mg **17**(0.132mmol)(它可以按照《J. Med. Chem》1986, 29(12) 2427-32 描述的操作方式制备,本文将其内容作为参考文献加以引用)和 2mL THF。在 TA 下保持搅拌 6j。添加 0.4mL DMF,然后在 40℃下保持搅拌 5j。把 20mL AcOEt 添加到反应介质中,然后用 10mL 饱和 NaCl 溶液进行洗涤。该有机相进行干燥,过滤,然后蒸发至干。该粗制产品采用 CCP 使用 CH₂Cl₂ 95/MeOH 5 混合物进行纯化。收集 36.60mg 产物 **18** (Rdt = 93%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ(ppm) = 7.19 – 6.79(4H); 5.77(d, 1H); 5.54(m, 1H); 4.66(m, 1H); 4.30(t, 1H); 4.11(t, 1H); 3.94(m, 1H); 3.57(m, 1H); 3.54(m, 1H); 3.48(s, 3H); 2.85(m, 1H); 1.05(s, 9H)。

LCMS(ES+/, 30 V): t_R = 3.63 mn | m/z = 893⁺(2M+H⁺); 447⁺(M+H⁺); 389⁺(M+H⁺[(H₃C)₂CO]); 937(2MH+HCOOH); 491(MH+HCOOH)。

b) 步骤 2: 制备 N-(2-氧代-1,2,3,4-四氢-喹啉-3-基)-(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-三羟基-2-甲氧基-8,8-二甲基-壬-6-烯酰胺(Ex7)

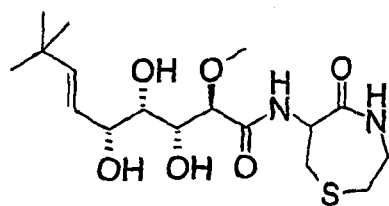


在装有磁搅拌的圆底烧瓶中,相继地加入 0.714mL THF、35.7mg(80μmol)产物 **18**,然后加入 0.357ml HCl(1N)。2h 后,该反应介质进行冷却(冰/水浴),用 0.260mL NaOH(2N)中和,用 NaCl 饱和,然后用 AcOEt 提取。该有机相用硫酸镁进行干燥,过滤,然后减压浓缩。得到的残留物采用 2 板制备硅胶色谱纯化(20x20cm, e = 0.5mm, Merck),洗脱剂: CH₂Cl₂/MeOH(90/10)。收集 16mg(49%)产物 Ex7。

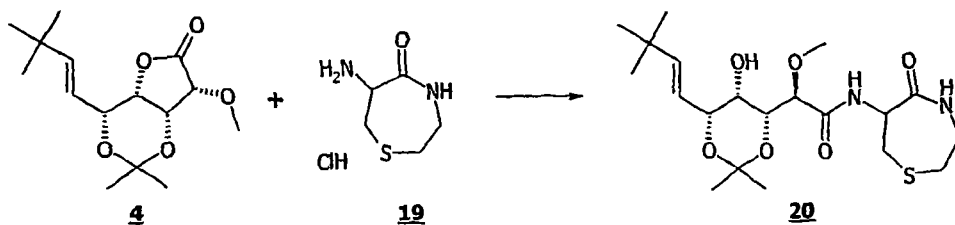
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), 异构体混合物 60% - 40%, δ(ppm) = 1.02 和 1.04(2s, 9H); 2.88 – 3.60(m, 7H); 3.68(m, 1H); 3.81 – 3.93(m,

2H); 4.11 – 4.41(m, 2H); 4.67(m, 1H); 5.43(m, 1H); 5.84(m, 1H); 6.83(m, 1H); 7.04(m, 1H); 7.15 – 7.25(m, 2H); 7.75(宽 m, 1H); 7.98 – 8.29(宽 m, 1H)。

实施例 8: N - (5 - 氧代 - 全氢 - 1,4 - 噻吡庚因 - 6 - 基) - (E) - (2R,3R,4S,5R) - 3,4,5 - 三羟基 - 2 - 甲氧基 - 8,8 - 二甲基 - 壬 - 6 - 烯酰胺



a) 步骤 1: 制备(R) - 2 - [(4R,5S,6R) - 6 - ((E) - 3,3 - 二甲基 - 丁 - 1 - 烯基) - 5 - 羟基 - 2,2 - 二甲基 - 1,3 - 二噁烷 - 4 - 基] - 2 - 甲氧基 - N - (5 - 氧代 - 全氢 - 1,4 - 噻吡庚因 - 6 - 基) - 乙酰胺(**20**)



在 20mL 圆底烧瓶中, 在搅拌与氩气气氛下相继地加入 25.39mg **4**(0.089mmol)、44.36mg 2 - 乙基己烷酸钠(0.267mmol)、27.37mg **19**(它可以根据 WO 2000005246 描述的操作方式制备, 本文将其内容作为参考文献加以引用)(0.150mmol)和 2mL THF。在 TA 下保持搅拌 3j。把 20mL AcOEt 加到该反应介质中, 然后相继地用 20mL NaOH(0.1N)溶液、20mL 水和 20mL 饱和 NaCl 溶液进行洗涤。该有机相进行干燥, 过滤, 然后蒸发至干。该粗制产品采用 CCP 使用 CH₂Cl₂ 93/MeOH 7 混合物进行纯化。收集 30.57mg 产物 **20**(Rdt = 80%)。

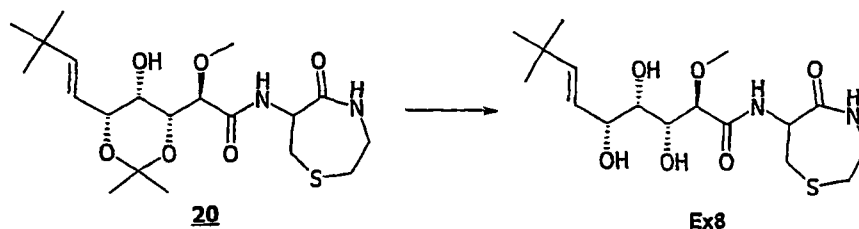
CCM(CH₂Cl₂ 90/MeOH 10): R_f = 0.33。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ(ppm) = 7.93(d, 0.5H); 7.68(d,

0.5H);6.03(m, 1H);5.81(d, 1H);5.56(m, 1H);5.00(m, 1H);4.30(t, 1H);4.10(d, 1H);3.94(d, 1H);3.71(m, 2H);3.57(m, 1H);3.53(s, 3H); 2.80(m, 2H);2.70(m, 2H);1.49(s, 3H);1.47(s, 3H);1.04(s, 9H)。

LCMS(ES+/, 30 V): $t_R = 3.25$ mn | $m/z = 861^+(2M+H^+)$; $431^+(M+H^+)$; $373^+(M+H^+[(H_3C)_2CO])$; $475(MH+HCOOH)$ 。

b) 步骤2:制备 N - (5 - 氧代 - 全氢 - 1,4 - 噻吡庚因 - 6 - 基) - (E) - (2R,3R,4S,5R) - 3,4,5 - 三羟基 - 2 - 甲氧基 - 8,8 - 二甲基 - 壬 - 6 - 烯酰胺(Ex8)



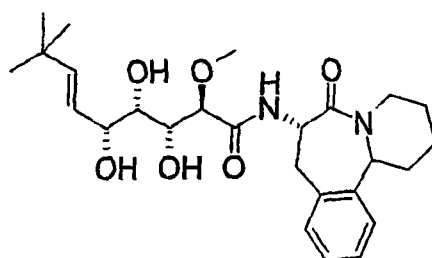
在 0℃ 下,把 0.6mL TFA、0.6mL THF 和 0.4mL 水混合物加到 30mL 圆底烧瓶中,该圆底烧瓶装有 26.70mg 20(0.062mmol),它也冷却到 0℃。该圆底烧瓶这时在 0℃ 与氩气气氛下搅拌 40mn。这些溶剂然后在 0℃ 真空下进行蒸发,然后该产物在 10mL 纯水中进行冻干。收集 25.75mg 产物 Ex8 (Rdt = 94%)。

CCM(CH₂Cl₂ 90/MeOH 10): $R_f = 0.23$

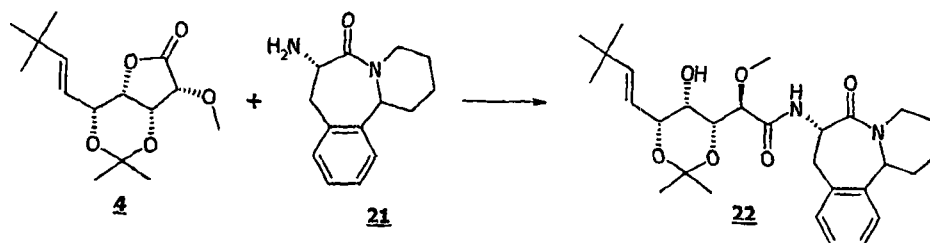
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.12(m, 1H);7.27(m, 1H);5.83(d, 1H);5.43(dd, 1H);4.96(m, 1H);4.22(t, 1H);3.85(m, 1H);3.80(m, 1H);3.64(m, 1H);3.56(s, 3H);3.74(m, 2H);2.82(m, 2H);2.77(m, 2H);1.02(s, 9H)

LCMS(ES+/, 30 V): $t_R = 2.56$ mn | $m/z = 1171^+(3M+H^+)$; $781^+(2M+H^+)$; $391^+(M+H^+)$; $373^+(M+H^+H_2O)$; $355^+(M+H^+2H_2O)$; $337^+(M+H^+3H_2O)$; $1215(3MH+HCOOH)$; $825(2MH+HCOOH)$; $435(MH+HCOOH)$ 。

实施例 9: N - ((7S,12bR) - 6 - 氧代 - 1,2,3,4,6,7,8,12b - 八氢 - 吡啶并 [2,1 - a][2] 苯并吡庚因 - 7 - 基) - (E) - (2R,3R,4S,5R) - 3,4,5 - 三羟基 - 2 - 甲氧基 - 8,8 - 二甲基 - 壬 - 6 - 烯酰胺



a) 步骤 1: 制备(R)-2-[(4R,5S,6R)-6-((E)-3,3-二甲基-丁-1-烯基)-5-羟基-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4-基]-2-甲氧基-N-((7S,12bR)-6-氧代-1,2,3,4,6,7,8,12b-八氢-吡啶并[2,1-a][2]苯并吡庚因-7-基)-乙酰胺(22)



在 30mL 圆底烧瓶中, 在搅拌与惰性气氛下(例如氩气、氮气或任何其它可接受的稀有气体)相继地加入 28.15mg 4(0.099mmol)、28.24mg 21(它可以根据 WO 9404531 描述的操作方式制备, 本文将其内容作为参考文献加以引用)(0.123mmol)、18.44mg 2-乙基己烷酸钠(0.111mmol)和 2mL THF。在 TA 下保持搅拌 3j。这时把 11.86mg 21(0.051mmol)和 9.80mg 2-乙基己烷酸钠(0.059mmol)加到该反应介质中。第二天, 把 20mL AcOEt 加到该反应介质中, 然后相继地用 20mL NaOH(0.1N)溶液、20mL 水和 20mL 饱和 NaCl 溶液进行洗涤。该有机相进行干燥, 过滤, 然后蒸发至干。该粗制产品采用 CCP 使用 AcOEt 70/庚烷 30 混合物进行纯化。收集 43.53mg 产物 22 (Rdt = 85%)。

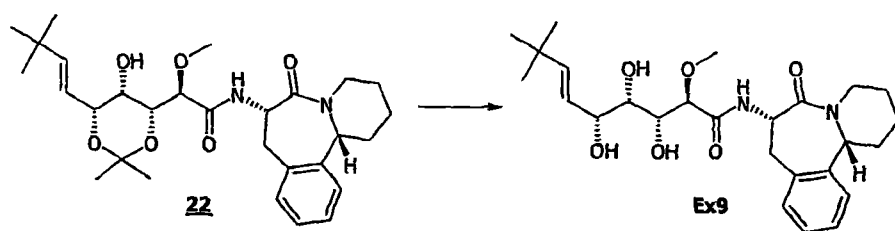
CCM(CH₂Cl₂ 95/MeOH 5): R_f = 0.32。

¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ(ppm) = 7.60(d, 1H); 7.24(d, 1H); 7.11(dt, 2H); 6.98(d, 1H); 5.72(d, 1H); 5.55(dt, 1H); 5.45(dd, 1H); 5.25(t, 1H); 4.22(m, 1H); 4.04(m, 1H); 3.86(d, 1H); 3.60(m, 2H); 3.50(m, 1H); 3.44(s, 3H); 2.60 - 1.53(m, 8H); 1.44(s, 3H); 1.42(s,

3H);0.96(s, 9H)。

LCMS(ES+/, 50V) : $t_R = 4.16\text{mn}$ | $m/z = 1051^+(2M+Na^+)$; $1029^+(2M+H^+)$; $515^+(M+H^+)$; $457^+(M+H^+[(H_3C)_2CO])$; $1073(2MH+HCOOH)$; $559(MH+HCOOH)$ 。

b) 步骤 2: 制备 N - ((7S,12bR) - 6 - 氧代 - 1,2,3,4,6,7,8,12b - 八氢 - 吡啶并[2,1-a][2]苯并吡庚因 - 7 - 基) - (E) - 2R,3R,4S,5R) - 3,4,5 - 三羟基 - 2 - 甲氧基 - 8,8 - 二甲基 - 壬 - 6 - 烯酰胺(Ex9)

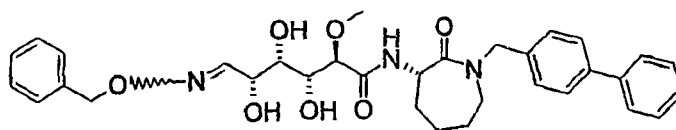


在 0℃ 下,把 0.6mL TFA、0.6mL THF 和 0.4mL 水混合物加到 30mL 圆底烧瓶中,该圆底烧瓶装有 40.46mg 22(0.079mmol),它也冷却到 0℃。该圆底烧瓶这时在 0℃ 与氩气气氛下搅拌 1h。该反应介质用微孔过滤器进行过滤,这些溶剂然后在 0℃ 真空下进行蒸发,该产物再在 10mL 纯水和 0.5mL MeOH 中进行冻干。收集 33.69mg 实施例 9 的产物 (Rdt = 90%)。

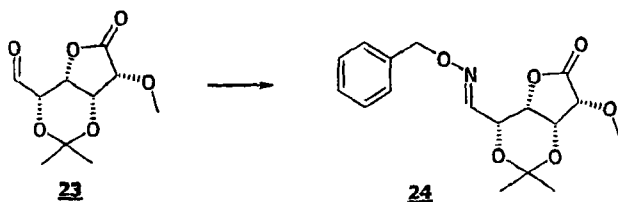
CCM(CH₂Cl₂ 90/MeOH 10): $R_f = 0.22$ 。

LCMS(ES+/, 30V): $t_R = 3.61\text{mn}$ | $m/z = 949^+(2M+H^+)$; $475^+(M+H^+)$; $457^+(M+H^+H_2O)$; $993(2MH+HCOOH)$; $519(MH+HCOOH)$ 。

实施例 10: N - [(S) - 1 - (联苯 - 4 - 基甲基) - 2 - 氧代 - 全氢 - 吡庚因 - 3 - 基] - (2R,3R,4S,5S) - 6 - 苄氧基亚氨基 - 3,4,5 - 三羟基 - 2 - 甲氧基 - 己基酰胺



a) 步骤 1: 制备(4S,7R) - 7 - 甲氧基 - 2,2 - 二甲基 - 6 - 氧代 - 四氢 - 呋喃[3,2 - d] - 1,3 - 二噁烷 - 4 - 醛 O - 苄基 - 肟(24)



在 100mL 圆底烧瓶中, 在搅拌与惰性气氛下相继地加入 110mg O - 苄基羰基胺盐酸盐(0.689mmol)、144.6mg 23(0.628mmol)(使用 α - 葡萄糖庚糖酸 γ - 内酯, 可以按照《J. Med. Chem》, 2001, 44, 3692 - 3699 描述的操作方式制备, 本文将其内容作为参考文献加以引用)、11.5mL CH_2Cl_2 、56.2 μL 吡啶(0.689mmol)和 6 滴水。在 TA 下保持搅拌 17h。往该溶液添加 11.5mL CH_2Cl_2 进行稀释, 用 23mL 饱和 NaCl 溶液进行洗涤, 干燥, 过滤, 然后蒸发至干。收集 215mg 黄色粗制产物。该粗制产品采用 CCP 使用 AcOEt 50/庚烷 50 混合物进行纯化($R_f = 0.14 \& 0.26$)。收集 64.7mg 以黄色固体状得到的第一异构体 24($R_{dt} = 31\%$)。收集 67.8mg 依然为油状的第二异构体($R_{dt} = 32\%$)。

CCM(AcOEt 80/EtOH 15/ H_2O 5): $R_f = 0.28$ 。

^1H NMR(300MHz, CDCl_3):

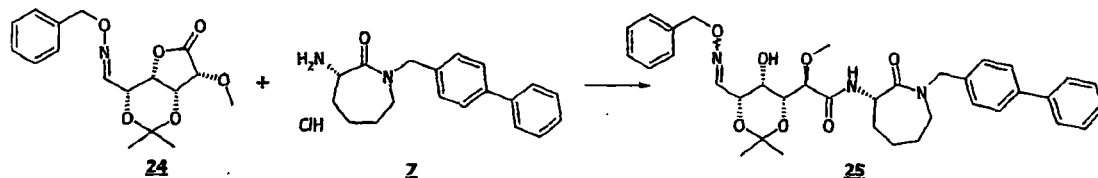
- 异构体(E): $\delta(\text{ppm}) = 7.56(\text{d}, 1\text{H}, J = 7\text{Hz}); 7.37(\text{m}, 5\text{H}); 5.13(\text{s}, 2\text{H}); 4.71(\text{m}, 2\text{H}); 4.11(\text{m}, 1\text{H}); 4.10(\text{m}, 1\text{H}); 3.66(\text{s}, 3\text{H}); 1.53(\text{s}, 3\text{H}); 1.50(\text{s}, 3\text{H})$ 。

- 异构体(Z): $\delta(\text{ppm}) = 7.37(\text{m}, 5\text{H}, \text{Ph}); 6.84(\text{d}, 1\text{H}, J = 4\text{Hz}, 6); 5.22(\text{m}, 1\text{H}, 5); 5.15(\text{s}, 2\text{H}, \text{OCH}_2\text{Ph}); 4.75(\text{m}, 1\text{H}, 3); 4.46(\text{m}, 1\text{H}, 4); 4.10(\text{m}, 1\text{H}, 2); 3.68(\text{s}, 3\text{H}, \text{OCH}_3); 1.57(\text{s}, 3\text{H}, \text{C}(\text{CH}_3)_2); 1.55(\text{s}, 3\text{H}, \text{C}(\text{CH}_3)_2)$ 。

LCMS(ES+/, 50V): $t_R = 3.42\text{mn} | m/z = 671^+(2\text{M}+\text{H}^+); 336^+(\text{M}+\text{H}^+); 278^+(\text{M}+\text{H}^+[(\text{H}_3\text{C})_2\text{CO}]); 91^+(\text{Bn}^+); 715(2\text{MH}+\text{HCOOH}); 380(\text{MH}+\text{HCOOH})$ 。

b) 步骤 2: 制备(R) - 2 - [(4R,5S,6R) - 6 - (苄氧基亚氨基 - 甲基) -

5-羟基-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4-基]-N-[(S)-1-(联苯-4-基甲基)-2-氧代-全氢-吡啶因-3-基]-2-甲氧基-乙酰胺 (25)



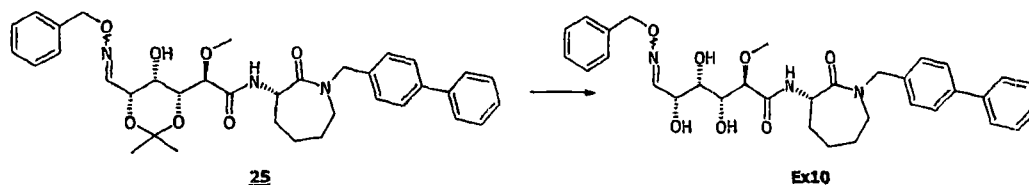
在 10mL 圆底烧瓶中, 在搅拌与惰性气氛下, 相继地加入 35.45mg 24(0.086mmol)、28.94mg 7(0.119mmol)、29.45mg 2-乙基己烷酸钠(0.177mmol)和 1mL THF。在 TA 下保持搅拌 20h。把 10mL AcOEt 添加到该反应介质中, 然后相继地用 10mL NaOH(0.1N)溶液、10mL 水和 10mL 饱和 NaCl 溶液进行洗涤。该有机相进行干燥, 过滤, 然后蒸发至干。该粗制产品采用 CCP 使用 AcOEt 70/庚烷 30 混合物进行纯化。收集 52.1mg 产物 25(Rdt = 96%)。

CCM(CH₂Cl₂ 97/MeOH 3): R_f = 0.12。

¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ(ppm) = 7.86(d, 0.33H, 异构体(Z));7.81(d, 0.67H, 异构体(E));7.57(d, 0.67H, 异构体(E));6.79(d, 0.33H, 异构体(Z));5.13(s, 2 × 0.33H, 异构体(Z));5.10(s, 2 × 0.67H, 异构体(E));5.03(m, 0.33, 异构体(Z));4.81(m, 1H);4.72(m, 1H);4.56(m, 1H);4.47(m, 0.67H, 异构体(E));4.18(m, 0.67H, 异构体(E));4.16(d, 0.33H, 异构体(Z));4.04(m, 0.33H, 异构体(Z));3.87(d, 0.33H, 2, 异构体(Z));3.83(d, 0.67H, 2, 异构体(E));3.74(m, 0.67H, 异构体(E));3.50(m, 1H);3.30(m, 1H);2.10(m, 1H);1.85(m, 1H);1.75(m, 1H);1.49(s, 3H); 1.48(m, 2H);1.47(s, 3H);1.35(m, 1H)。

LCMS(ES⁺, 50V): t_R = 4.41mn|m/z = 1281⁺(2M+Na⁺); 1259⁺(2M+H⁺);630⁺(M+H⁺);572⁺(M+H⁺[(H₃C)₂CO])。

c) 步骤 3: 制备 N-[(S)-1-(联苯-4-基甲基)-2-氧代-全氢-吡啶因-3-基]-(2R,3R,4S,5R)-6-(苄氧基亚氨基-3,4,5-三羟基-2-甲氧基-己酰胺(Ex10)

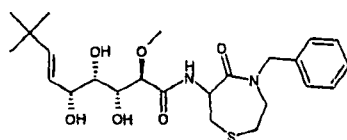


在 0℃, 把 0.6mL TFA、0.6mL THF 和 0.4mL 水混合物加到 20mL 圆底烧瓶中, 该圆底烧瓶装有 49.27mg **25**(0.078mmol), 它也冷却到 0℃。该圆底烧瓶这时在 0℃与氩气气氛下搅拌 3h, 然后移去冰浴。2h 后, 在 0℃减压蒸去有机溶剂, 然后该产物在 10mL 纯水和 2 滴 MeOH 中进行冻干。该产物采用 CCP 使用 CH₂Cl₂ 93/MeOH 7 混合物进行纯化(Rf = 0.30)。收集 15.19mg 产物 Ex10(Rdt = 31%)。

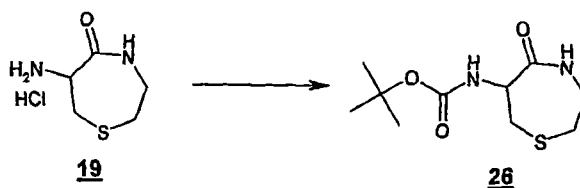
CCM(CH₂Cl₂ 93/MeOH 7): Rf = 0.30。

LCMS(ES+/, 30V): t_R = 4.14mn)m/z = 1179⁺(2M+H⁺); 590⁺(M+H⁺); 1223(2MH+HCOOH); 634(MH+HCOOH)。

实施例 11: N-(4-苄基-5-氧代-全氢-1,4-噻吡庚因-6-基)-(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-三羟基-2-甲氧基-8,8-二甲基-壬-6-烯酰胺



a) 步骤 1: 制备(5-氧代-全氢-1,4-噻吡庚因-6-基)-氨基甲酸叔丁酯(**26**)



在 100mL 三颈瓶中, 在冷冻剂与氩气气氛下, 在搅拌下加入 1.5g 在 20mL 氯仿中的 **19**(8.21mmol)。一次注入 2.54mL 三乙胺

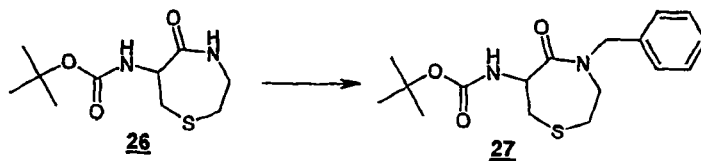
(18.07mmol), 再将整个放入冰浴中。然后滴加 1.79g 在 25mL 氯仿中的二碳酸二叔丁酯(8.21mmol), 同时注意保持其温度低于 5℃。保持搅拌 2h30, 然后加入 45mL CH₂Cl₂, 用 50mL 水洗涤三次。该含水相用 40mL CH₂Cl₂ 提取, 然后这些有机相合并, 用硫酸镁干燥, 过滤至干。回收 1.814g 白色固体 **26**(Rdt = 64%)。

CCM(AcOEtδO/环己烷 20): Rf = 0.33。

¹H NMR(400MHz, DMSO - d₆): δ(ppm) = 8.03(m, 1H); 6.54(d, 1H); 4.48(m, 1H); 3.48(m, 2H); 2.6(m, 4H); 1.37(s, 9H)。

LCMS(ES+/-, 30V): m/z = 493⁺(2M+H); 247⁺(M+H); 146⁺(M+H - tBuOCO); 245⁻(M - H)。

b) 步骤2:制备(4-苄基-5-氧代-全氢-1,4-噻吡庚因-6-基)-氨基甲酸叔丁酯(**27**)



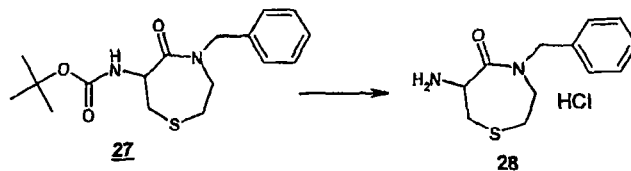
在 50mL 圆底烧瓶中, 在搅拌与氩气气氛下, 把 448mg **26**(1.82mmol)、67.2mg 四丁基碘化铵(182μmol)、216μL 苄基溴(1.82mmol)和 112mg 氢氧化钾(2mmol)加到 18mL THF 中。得到的白色悬浮液在 TA 下保持搅拌 4 天。把 20mL AcOEt 加到该反应介质中, 然后用水洗涤有机相 3 次, 每次 20mL。该有机相进行干燥, 过滤, 然后蒸发。回收 663mg 粗制产物, 它采用硅胶色谱纯化, 使用 Héptane80/AcOEt20 混合物洗脱。这时回收 417mg 产物 **27**(Rdt = 68%)。

CCM(庚烷 80/AcOEt20): Rf = 0.25。

¹H NMR(400MHz, DMSO - d₆): δ(ppm) = 7.3(m, 5H); 6.78(d, 1H); 4.77(m, 1H); 4.74&4.38(dd, 2H); 3.8&3.6(m, 2H); 2.6(m, 4H); 1.39(s, 9H)。

LCMS(ES+/-, 30V): m/z = 673⁺(2M+H); 337⁺(M+H); 236⁺(M+H - tBuOCO); 246⁺(M+H - Bn); 335⁻(M - H)。

c) 步骤 3:制备 6-氨基-4-苄基-全氢-1,4-噻吡庚因-5-酮(28)盐酸盐

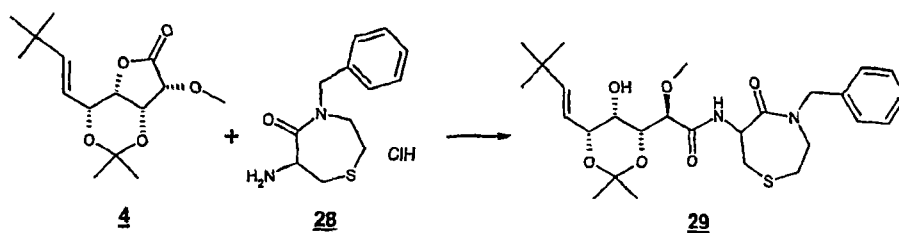


取在 1mL AcOEt 中的 405mg 28(1.22mmol), 添加 28mL 盐酸二噁烷溶液(4M)。在 TA 与氩气下搅拌一整夜。然后蒸去溶剂, 进行真空干燥。得到 327mg 胺 28, 呈盐酸盐形式, 它可直接用于后续步骤。

LCMS(ES⁺/ - , 30V): $m/z = 473^+(2M+H)$; $237^+(M+H)$; $146^+(M+H - Bn)$; $235^-(M - H)$ 。

¹H NMR(400MHz, DMSO - d₆): δ (ppm) = 8.38(宽 s, 1H.); 7.32(m, 5H); 4.83&4.36(dd, 2H); 4.72(m, 1H); 3.85&3.7(m, 2H); 2.9 - 2.5(m, 4H)。

d) 步骤 4:制备(R)-N-(4-苄基-5-氧代-全氢-1,4-噻吡庚因-6-基)-2-[(4R,5S,6R)-6-((E)-3,3-二甲基-丁-1-烯基)-5-羟基-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4-基]-2-甲氧基-乙酰胺(29)



在 50mL 圆底烧瓶中, 在搅拌与惰性气氛下相继地加入 116mg 4(407 μ mol)、140mg 28(513 μ mol)、169mg 2-乙基己烷酸钠(1.02mmol)和 10mL THF。在 TA 下保持搅拌 4 天。把 40mL 乙酸乙酯添加到该反应介质中。相继地用 40mL 0.1M 氢氧化钠溶液, 然后 40mL 水和 40mL 饱和 NaCl 溶液洗涤。该有机相用无水硫酸镁干燥, 过滤, 然后蒸发至

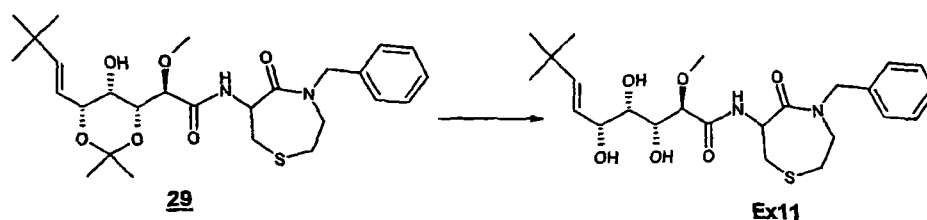
干。得到 340mg 微黄色树胶，它采用硅胶色谱纯化(洗脱剂： CH_2Cl_2 97/MeOH3)。回收 184mg 产物 **29**(Rdt = 87%)。

CCM(CH_2Cl_2 97/MeOH3): Rf = 0.34。

LCMS(ES+/- 50V): m/z = 1043^+ (2M+H); 522^+ (M+H); 464^+ (M+H - $\text{CO}(\text{CH}_3)_2$); 1087^- (2M - H+HCOOH); 566^- (M - H+HCOOH); 520^- (M - H)。

^1H NMR(400MHz, DMSO - d_6): δ (ppm) = 8.05(dd, 1H); 7.35(m, 5H); 5.69(d, 1H); 5.45(dd, 1H); 5.05(m, 1H); 4.75&4.4(dd, 2H); 4.53(d, 1H); 4.29(m, 1H); 4.0 - 3.6(m, 4H); 3.28(m, 4H); 2.6(m, 4H); 1.3(d, 6H); 1.0(s, 9H)。

e) 步骤 5:制备 N-(4-苄基-5-氧代-全氢-1,4-噻吡庚因-6-基)-(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-三羟基-2-甲氧基-8,8-二甲基-壬-6-烯酰胺(Ex11)



在氩气下，340mg **29**(653 μ mol)在 3.8mL THF 和 6.8mL 1N 盐酸中进行搅拌混合。在 TA 下保持搅拌 4 小时。然后，将该溶液冷却到 5℃，并用 2N 氢氧化钠中和到 pH 7.0。添加 2.5g NaCl。该混合物升到室温。添加 5mL AcOEt。该有机相进行分离，用硫酸镁干燥，过滤，然后使其至干。收集 228mg 粗制产物，它然后进行硅胶色谱纯化，使用纯 CH_2Cl_2 至 CH_2Cl_2 90/MeOH 10 洗脱梯度。得到 153mg 产物 Ex11(Rdt = 49%)。

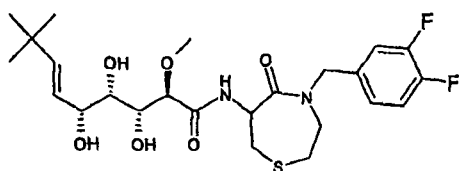
CCM(CH_2Cl_2 90/MeOH10): Rf = 0.44。

LCMS(ES+/- , 50V): m/z = 969^+ (2M+H); 482^+ (M+H); 464^+ (M+H - H_2O); 446^+ (M+H - $2\text{H}_2\text{O}$); 428^+ (M+H - $3\text{H}_2\text{O}$); 1007^- (2M - H+HCOOH); 526^- (M - H+HCOOH); 480^- (M - H)。

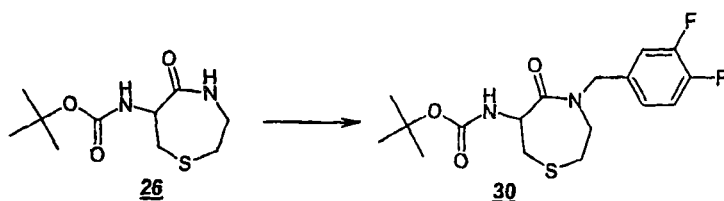
^1H NMR(400MHz, DMSO - d_6): δ (ppm) = 8.05(dd, 1H); 7.3(m,

5H); 5.65(d, 1H); 5.35(dd, 1H); 5.02(m, 1H); 4.75&4.40(dd, 2H); 4.58(m, 2H₁); 4.3(m, 1H); 4.02&3.74(dd, 2H); 3.98(m, 1H); 3.83(m, 1H); 3.6(m, 1H); 3.35(m, 1H); 3.25(s, 3H); 2.8 – 2.4(m, 4H); 0.97(s, 9H)。

实施例 12: N - (4 - (3,4 - 二氟 - 苄基) - 5 - 氧代 - 全氢 - 1,4 - 噻吡庚因 - 6 - 基) - (E) - (2R,3R,4S,5R) - 3,4,5 - 三羟基 - 2 - 甲氧基 - 8,8 - 二甲基 - 壬 - 6 - 烯酰胺



a) 步骤 1: 制备 [4 - (3,4 - 二氟 - 苄基) - 5 - 氧代 - 全氢 - 1,4 - 噻吡庚因 - 6 - 基] - 氨基甲酸叔丁酯 (**30**)

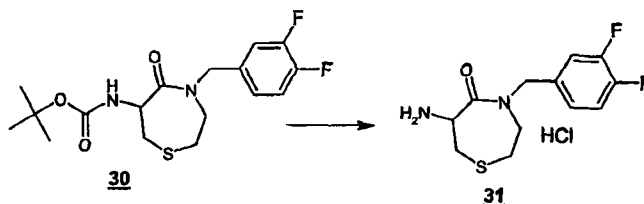


在 50mL 圆底烧瓶中，该圆底烧瓶装有 20mL THF 和 500mg 26(2.03mmol)，在搅拌与氩气气氛下，在 TA 下加入 81mg 氢氧化钠在油中 60 % 悬浮液 (2.03mmol)。该介质搅拌 1h，然后添加 420mg(2.03mmol) 3,4 - 二氟苄基溴。该介质继续搅拌一夜，把 20mL AcOEt 和 20mL 水加到该反应介质中，倾析后，该有机相用 20mL 水洗涤 1 次。该有机相进行干燥，过滤，然后蒸发至干。回收 1.5g 粗制产物，它进行硅胶色谱纯化(洗脱剂: Héptane80/AcOEt20)。回收 460mg 产物 **30**(Rdt = 61%)。

¹H NMR(400MHz, CDCl₃), δ(ppm): 1.46(s, 9H); 2.42 – 2.58(m, 2H); 2.72(dd, J = 9.5 和 14.5Hz, 1H); 2.85(d, J = 14.5Hz, 1H); 3.61(宽 d, J = 16.0Hz, 1H); 3.87(d 宽 d, J = 8.5 和 16.0Hz, 1H); 4.31(d, J

= 14.5Hz, 1H); 4.83(d, $J = 14.5\text{Hz}$, 1H); 4.86(部分掩蔽的 m, 1H); 6.10(宽 d, $J = 6.0\text{Hz}$, 1H); 6.98(宽 m, 1H); 7.05 – 7.17(m, 2H)。

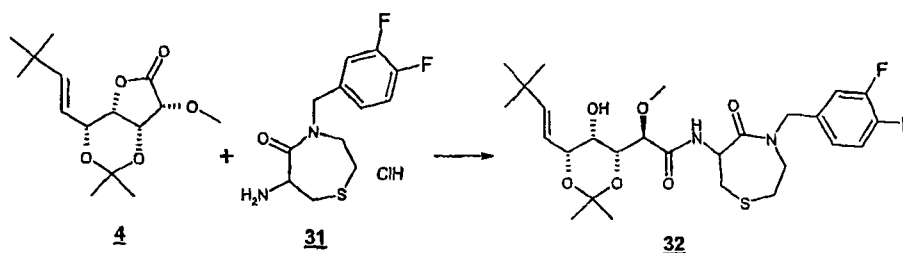
b) 步骤 2: 制备 6-氨基-4-(3,4-二氟苄基)-全氢-1,4-噻吡庚因-5-酮盐酸盐(**31**)



把 460mg **30**(1.235mmol) 加到 25mL 圆底烧瓶中, 再添加 9.3mL 盐酸在二噁烷中的溶液(4M)。该介质在 TA 与氩气下搅拌 4h。蒸去溶剂后得到 460mg 胺 **31**, 呈盐酸盐形式, 它直接用于后续步骤。

^1H NMR(300MHz DMSO - d_6), δ (ppm): 2.53 – 2.73(m, 2H); 2.75(dd, $J = 9.0$ 和 14.5Hz , 1H); 2.93(dd, $J = 4.0$ 和 14.5Hz , 1H); 3.62 – 3.75(掩蔽 m, 1H); 3.80 – 3.95(m, 1H); 4.30(d, $J = 15.0\text{Hz}$, 1H); 4.75(dd, $J = 4.0$ 和 9.0Hz , 1H); 4.82(d, $J = 15.0\text{Hz}$, 1H); 7.17(m, 1H); 7.32 – 7.47(m, 2H); 8.49(展开 m, 3H)。

c) 步骤 3: 制备(R)-N-(4-(3,4-二氟苄基)-5-氧代-全氢-1,4-噻吡庚因-6-基)-2-[(4R,5S,6R)-6-((E)-3,3-二甲基-丁-1-烯基)-5-羟基-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4-基]-2-甲氧基-乙酰胺(**32**)

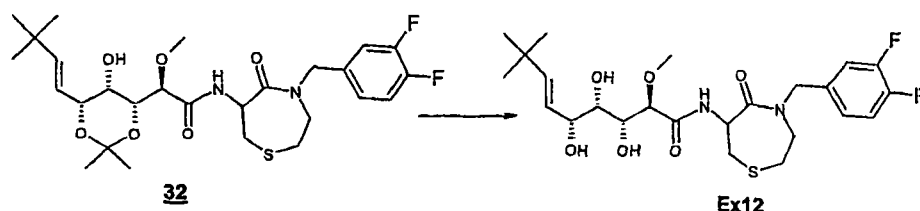


在搅拌与惰性气氛下, 相继地往 Wheaton 管中加入 50mg **4**(176 μmol)、109mg **31**(352 μmol)、73mg 2-乙基己烷酸钠(440 μmol)和

1mL THF。在 TA 下保持搅拌 3 天。把 3mL 乙酸乙酯加到该反应介质中。相继地用 3mL HCl 溶液(1N), 然后 3mL 饱和 NaHCO₃ 溶液和 3mL 水进行洗涤。该有机相用无水硫酸镁进行干燥, 过滤, 然后蒸发至干。得到 100mg 黄色油, 它进行接枝 NH₂ 的硅胶色谱纯化(3g, 洗脱剂, 庚烷 75/AcOEt 25)。收集 54mg 期望产物 32(Rdt = 50%)。

¹H NMR(400MHz DMSO - d₆), 50% - 50% 异构体混合物, δ (ppm): 0.99(s, 9H); 1.27(s, 3H); 1.32(s, 1.5H); 1.33(s, 1.5H); 2.51 - 2.75(m, 4H); 3.24 - 3.31(部分掩蔽的 m, 1H); 3.29(s, 3H); 3.66(m, 1H); 3.79(d, J = 8.5Hz, 0.5H); 3.84(d, J = 8.5Hz, 0.5H); 3.88(m, 1H); 3.95(m, 1H); 4.28(m, 1H); 4.34(m, 1H); 4.45(d, J = 8.5Hz, 0.5H); 4.57(d, J = 8.5Hz, 0.5H); 4.76(m, 1H); 5.06(m, 1H); 5.47(dd, J = 7.5 和 16.0Hz, 1H); 5.69(d, J = 16.0Hz, 1H); 7.14(m, 1H); 7.31 - 7.43(m, 2H); 8.03(d, J = 6.5Hz, 0.5H); 8.07(d, J = 6.5Hz, 0.5H)。

e) 步骤 4: 制备 N - (4 - (3,4 - 二氟 - 苄基) - 5 - 氧代 - 全氢 - 1,4 - 噻吡庚因 - 6 - 基) - (E) - (2R,3R,4S,5R) - 3,4,5 - 三羟基 - 2 - 甲氧基 - 8,8 - 二甲基 - 壬 - 6 - 烯酰胺(Ex12)



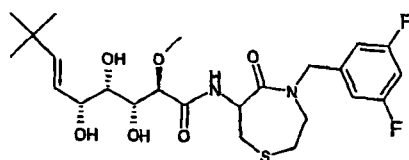
在搅拌与氩气下, 54mg 32(97 μ mol)在 0.5mL THF 和 0.97mL 1N 盐酸中进行混合。在 TA 下保持搅拌 5 小时。然后, 该溶液用 1N 氢氧化钠中和到 pH 7.0。用 AcOEt 提取 2 次, 每次 5mL。这些有机相合并, 用硫酸镁干燥, 过滤, 然后脱水至干。得到 38.5mg 产物 Ex12(Rdt = 77%)。

ES: 517(+)=(M+H)(+); 499(+)=(M+H)(+) - H₂O。

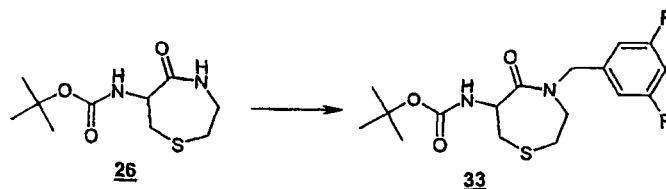
¹H NMR(400MHz, DMSO - d₆), 2 种异构体混合物 50/50, δ (ppm): 0.97(s, 9H); 2.52 - 2.77(部分掩蔽的 m, 4H); 3.23 - 3.38(部分掩蔽的 m, 1H); 3.26(s, 1.5H); 3.28(s, 1.5H); 3.54 - 3.72(m, 2H);

3.73(d, $J = 7.0\text{Hz}$, 0.5H); 3.74(d, $J = 7.0\text{Hz}$, 0.5H); 3.88(m, 1H); 3.98(m, 1H); 4.32 – 4.39(m, 2H); 4.50(d, $J = 7.5\text{Hz}$, 0.5H); 4.58(m, 1.5H); 4.74(d, $J = 15.0\text{Hz}$, 1H); 5.04(m, 1H); 5.34(m, 1H); 5.63(宽 d, $J = 16.0\text{Hz}$, 1H); 7.14(m, 1H); 7.29 – 7.44(m, 2H); 8.03(d, $J = 6.5\text{Hz}$, 0.5H); 8.07(d, $J = 6.5\text{Hz}$, 0.5H)。

实施例 13: N - (4 - (3,5 - 二氟 - 苄基) - 5 - 氧代 - 全氢 - 1,4 - 噻吡庚因 - 6 - 基) - (E) - (2R,3R,4S,5R) - 3,4,5 - 三羟基 - 2 - 甲氧基 - 8,8 - 二甲基 - 壬 - 6 - 烯酰胺



a) 步骤 1: 制备[4 - (3,5 - 二氟 - 苄基) - 5 - 氧代 - 全氢 - 1,4 - 噻吡庚因 - 6 - 基] - 氨基甲酸叔丁酯(**33**)

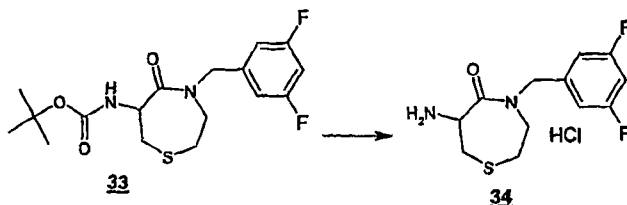


在搅拌与氩气气氛下，在装有 20mL DMF 和 500mg **26**(2.03mmol) 的 50mL 圆底烧瓶中，在 TA 下加入 121mg 氢化钠在油中的 60% 悬浮液(3.05mmol)。该介质搅拌 1h，然后添加 454mg(2.03mmol)3,5 - 二氟苄基溴。该介质继续搅拌 3h，把 50mL AcOEt 和 50mL 水添加到反应介质中，倾析后，该有机相用 50mL 水洗涤。这种有机相进行干燥，过滤，然后蒸发至干。回收 1.5g 粗制产物，它进行硅胶色谱纯化(20g, 洗脱剂: Héptane80/AcOEt20)。回收 600mg 产物 **33**(Rdt = 79%)。

^1H NMR(300MHz, DMSO - d_6), δ (ppm): 1.39(s, 9H); 2.54 – 2.77(m, 4H); 3.64(m, 1H); 3.86(m, 1H); 4.32(d, $J = 15.5\text{Hz}$, 1H); 4.77(掩蔽 m, 1H); 4.80(d, $J = 15.5\text{Hz}$, 1H); 6.76(d, $J = 6.5\text{Hz}$, 1H);

7.00(m, 2H); 7.11(tt, $J = 2.5$ 和 9.5Hz , 1H)。

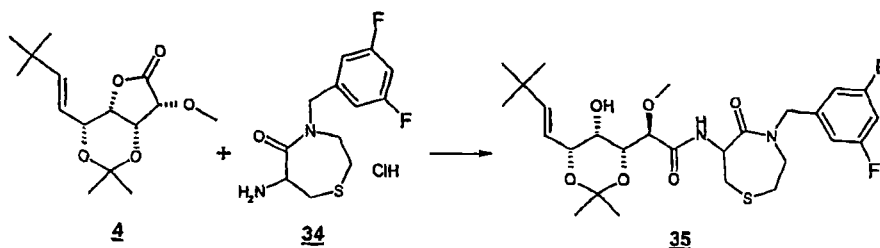
b) 步骤 2: 制备 6-氨基-4-(3,5-二氟苄基)-全氢-1,4-噻吡庚因-5-酮盐酸盐(**34**)



把 230mg **33**(1.235mmol) 加到 25mL 圆底烧瓶中, 再添加 5mL 盐酸在二噁烷中的溶液(4M)。该介质在 TA 与氩气下搅拌 2h。蒸去溶剂后, 得到 230mg 胺 **34**, 呈盐酸盐形式, 它直接用于后续步骤。

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 2.62 – 2.72(m, 2H); 2.77(dd, $J = 8.5$ 和 14.5Hz , 1H); 2.90(dd, $J = 4.0$ 和 14.5Hz , 1H); 3.74(m, 1H); 3.91(m, 1H); 4.29(d, $J = 15.5\text{Hz}$, 1H); 4.79(m, 1H); 4.91(d, $J = 15.5\text{Hz}$, 1H); 7.03(m, 2H); 7.15(tt, $J = 2.5$ 和 9.5Hz , 1H); 8.44(宽 m, 3H)。

c) 步骤 3: 制备(R)-N-(4-(3,5-二氟苄基)-5-氧代-全氢-1,4-噻吡庚因-6-基)-2-[(4R,5S,6R)-6-((E)-3,3-二甲基-丁-1-烯基)-5-羟基-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4-基]-2-甲氧基-乙酰胺(**35**)

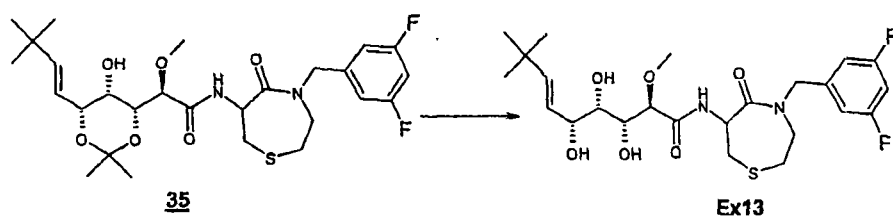


在搅拌与惰性气氛下, 相继地往 Wheaton 管中加入 50mg **4**(176 μmol)、217mg **34**(352 μmol), 132mg 2-乙基己烷酸钠(754 μmol) 和 2.5mL THF。在 TA 下保持搅拌 3 天。把 10mL 乙酸乙酯添加到该反

应介质中。相继地用 10mL HCl 溶液(1N), 然后 10mL 饱和 NaHCO₃ 溶液和 10mL 饱和 NaCl 水溶液进行洗涤。该有机相用无水硫酸镁进行干燥, 过滤, 然后蒸发至干。得到 120mg 黄色油它进行接枝 NH₂ 硅胶色谱纯化(3g, 洗脱剂, CH₂Cl₂)。收集 48mg 期望产物 **35**(Rdt = 49%)。

¹H NMR(400MHz, CDCl₃), 2 种异构体混合物 50/50, δ(ppm): 1.03(s, 4.5H); 1.04(s, 4.5H); 1.45(s, 1.5H); 1.46(s, 1.5H); 1.49(s, 3H); 2.49 – 2.62(m, 2H); 2.68(dd, J = 9.5 和 14.5Hz, 0.5H); 2.73(dd, J = 9.5 和 14.5Hz, J = 0.5H); 2.78(d, J = 9.5Hz, 1H); 2.84(dd, J = 3.0 和 14.5Hz, 0.5H); 2.90(dd, J = 3.0 和 14.5Hz, 0.5H); 3.44(d, J = 3.5Hz, 0.5H); 3.50 – 3.58(部分掩蔽的 m, 0.5H); 3.51(s, 1.5H); 3.55(s, 1.5H); 3.60 – 3.68(m, 1H); 3.87 – 3.98(m, 2H); 4.08 – 4.11(m, 1H); 4.29(m, 1H); 4.36(宽 d, J = 15.5Hz, 1H); 4.86(d, J = 15.5Hz, 1H); 5.14(m, 1H); 5.53(dd, J = 6.5 和 16.0Hz, 0.5H); 5.57(dd, J = 6.5 和 16.0Hz, 0.5H); 5.78(d, J = 16.0Hz, 1H); 6.72 – 6.83(m, 3H); 7.77(d, J = 6.0Hz, 0.5H); 8.00(d, J = 6.0Hz, 0.5H)。

e) 步骤 4:制备 N-(4-(3,5-二氟-苄基)-5-氧代-全氢-1,4-噻吡庚因-6-基)-(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-三羟基-2-甲氧基-8,8-二甲基-壬-6-烯酰胺(Ex13)



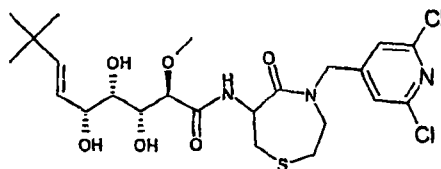
在搅拌与氩气下, 48mg **35**(97μmol)在 0.42mL THF 和 0.92mL 1N 盐酸中进行混合。在 TA 下保持搅拌 4 小时。然后, 用 1N 氢氧化钠将该溶液中和到 pH 7.0。用 AcOEt 提取 2 次, 每次 2mL。这些有机相合并, 用硫酸镁干燥, 过滤, 然后脱水至干。得到 33.5mg 产物 Ex13(Rdt = 55%)。

ES: 517(+)=(M+H)(+); 499(+)=(M+H)(+) - H₂O。

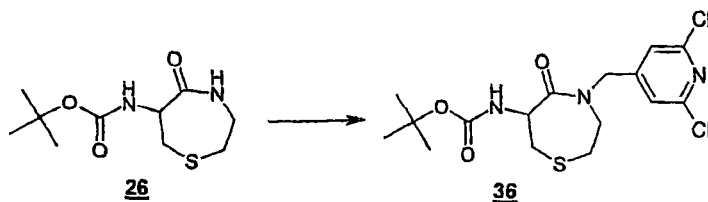
¹H NMR(400MHz, CDCl₃), 异构体分为两种 60% - 40%,

$\delta(\text{ppm})$: 1.04(s, 9H); 2.48 – 3.04(m, 4H); 3.20(d, $J = 7.0\text{Hz}$, 0.4H); 3.35(d, $J = 7.0\text{Hz}$, 0.6H); 3.59(s, 3H); 3.60 – 3.70(m, 2H); 3.77 – 3.87(m, 2H); 3.93(m, 1H); 4.08(宽 s, 0.6H); 4.19(宽 s, 0.4H); 4.25(m, 1H); 4.41(m, 1H); 4.83(m, 1H); 5.11(m, 1H); 5.44(dd, $J = 8.0$ 和 16.5Hz , 1H); 5.85(d, $J = 16.5\text{Hz}$, 1H); 6.76 – 6.84(m, 3H); 8.24(d, $J = 6.5\text{Hz}$, 0.6H); 8.29(d, $J = 6.5\text{Hz}$, 0.4H)。

实施例 14: N-(4-(2,6-二氯-吡啶-4-基甲基)-5-氧代-全氢-1,4-噻吡庚因-6-基)-(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-三羟基-2-甲氧基-8,8-二甲基-壬-6-烯酰胺



a) 步骤 1: 制备[4-(2,6-二氯-吡啶-4-基甲基)-5-氧代-全氢-1,4-噻吡庚因-6-基]-氨基甲酸酯(36)

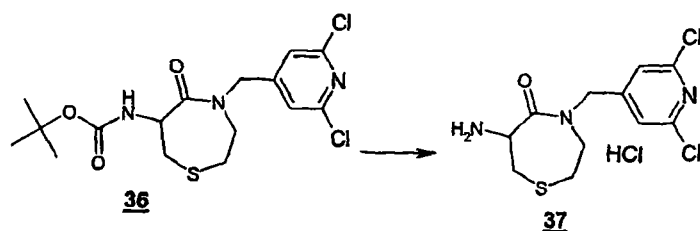


在搅拌与氩气气氛下，往装有 20mL DMF 和 500mg 26(2.03mmol) 的 50mL 圆底烧瓶中，在 TA 下加入 121mg 氢化钠在油中的 60% 悬浮液(3.05mmol)。该介质搅拌 1h，然后添加 489mg(2.03mmol)4-溴甲基-2,6-二氯吡啶。该介质继续搅拌 3h，把 50mL AcOEt 和 50mL 水添加到该反应介质中，倾析后，该有机相用 50mL 水洗涤 1 次。有机相进行干燥，过滤，然后蒸发至干。回收 1.5g 粗制产物，它进行硅胶色谱纯化(20g)，使用混合物 Héptane80/AcOEt20 洗脱。回收 190mg 产物 36(Rdt = 23%)。

^1H NMR(300MHz, DMSO - d_6), $\delta(\text{ppm})$: 1.39(s, 9H); 2.59 -

2.79(m, 4H); 3.67(m, 1H); 3.94(m, 1H); 4.32(d, $J = 16.5\text{Hz}$, 1H); 4.81(部分掩蔽的 m, 1H); 4.87(d, $J = 16.5\text{Hz}$, 1H); 6.80(d, $J = 6.5\text{Hz}$, 1H); 7.46(s, 2H)。

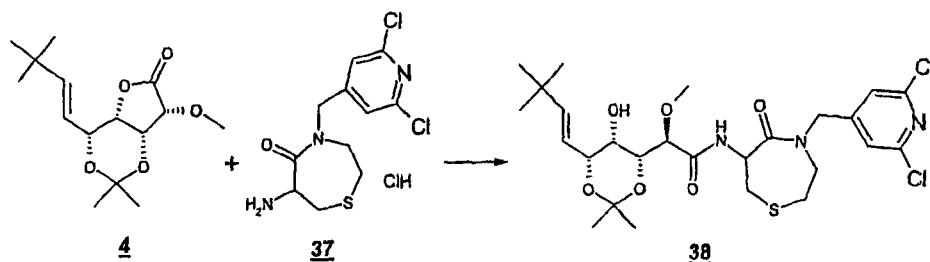
b) 步骤 2: 制备 6-氨基-4-(2,6-二氯-吡啶-4-基甲基)-全氢-1,4-噻吡庚因-5-酮盐酸盐(**37**)



把 230mg **36**(0.57mmol) 加到 25mL 圆底烧瓶中, 再添加 3mL 盐酸在二噁烷中的溶液(4M)。在 TA 与氩气下充分搅拌 2h。蒸去溶剂后, 得到 290mg 胺 **37**, 呈盐酸盐形式, 它直接用于后续步骤。

^1H NMR(300MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 2.66 – 2.81(m, 3H); 2.91(dd, $J = 4.5$ 和 15.0Hz , 1H); 3.63 – 3.76(掩蔽 m, 1H); 3.96(m, 1H); 4.31(d, $J = 16.5\text{Hz}$, 1H); 4.83(m, 1H); 4.95(d, $J = 16.5\text{Hz}$, 1H); 7.48(s, 2H); 8.44(宽 s, 3H)。

c) 步骤 3: 制备(R)-N-(4-(2,6-二氯-吡啶-4-基甲基)-5-氧代-全氢-1,4-噻吡庚因-6-基)-2-[(4R,5S,6R)-6-((E)-3,3-二甲基-丁-1-烯基)-5-羟基-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4-基]-2-甲氧基-乙酰胺(**38**)

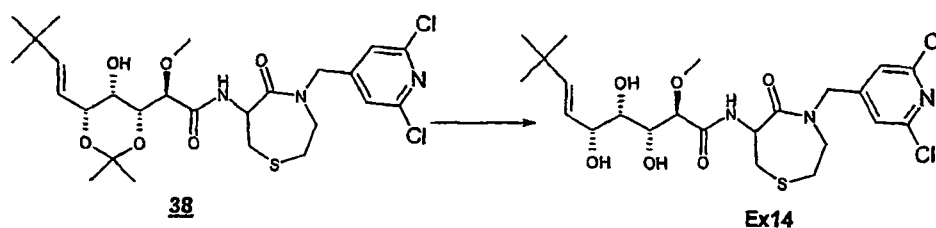


在搅拌与惰性气氛下, 相继地往 Wheaton 管中加入 50mg

4(176 μ mol)、290mg **37**(339 μ mol)、99mg 2-乙基己烷酸钠(595 μ mol)和 2.5mL THF。在 TA 下保持搅拌 3 天。把 10mL 乙酸乙酯添加到该反应介质中。相继地用 10mL HCl(1N)溶液,然后 10mL 饱和 NaHCO₃ 溶液和 10mL 饱和 NaCl 水溶液进行洗涤。该有机相用无水硫酸镁进行干燥,过滤,然后蒸发至干。得到 120mg 黄色油,它进行硅胶色谱纯化(7g, 洗脱剂, CH₂Cl₂ 90/AcOEt 10)。收集 78mg 期望产物 **38**(Rdt = 75%)。

¹H NMR(400MHz, DMSO - d₆), 2 种异构体混合物 50/50, δ (ppm):0.99(s, 9H); 1.25(s, 1.5H); 1.26(1.5H); 1.31(s, 1.5H); 1.32(1.5H); 2.57 - 2.78(m, 4H); 3.21 - 3.33(部分掩蔽的 m, 1H); 3.28(s, 1.5H); 3.30(s, 1.5H); 3.64 - 3.73(m, 1H); 3.79(d, J = 8.5Hz, 0.5H); 3.84(d, J = 8.5Hz, 0.5H); 3.94(m, 1H); 3.97 - 4.07(m, 1H); 4.26 - 4.36(m, 2H); 4.44(d, J = 8.0Hz, 0.5H); 4.55(d, J = 8.0Hz, 0.5H); 4.90(m, 1H); 5.14(m, 1H); 5.47(m, 1H); 5.69(d, J = 15.5Hz, 1H); 7.47(s, 1H); 7.48(s, 1H); 8.00(d, J = 7.0Hz, 0.5H); 8.04(d, J = 7.0Hz, 0.5H)。

e) 步骤 4:制备 N-(4-(2,6-二氯-吡啶-4-基甲基)-5-氧代-全氢-1,4-噻吡庚因-6-基)-(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-三羟基-2-甲氧基-8,8-二甲基-壬-6-烯酰胺(Ex14)

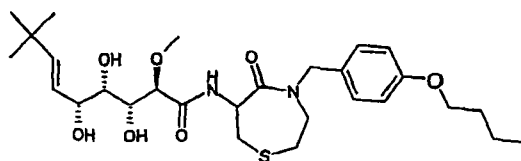


57mg **38**(97 μ mol)在 0.52mL THF 和 1mL 1N 盐酸中在氩气下进行搅拌混合。在 TA 下保持搅拌 4 小时。然后,将该溶液冷却到 0℃,它用 1N 氢氧化钠中和到 pH 7.0。用 AcOE 提取 2 次,每次 2mL。这些有机相合并,用硫酸镁干燥,过滤,然后脱水至干。得到 46mg 产物 Ex14(Rdt = 85%)。

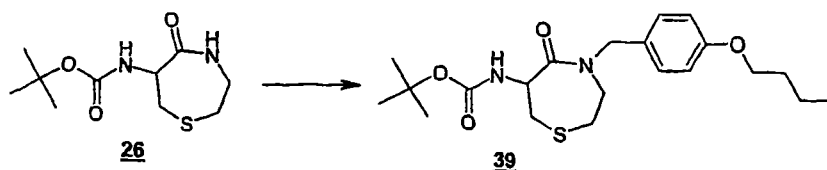
ES: 550(+)=(M+H)(+); 532(+)=(M+H)(+) - H₂O。

^1H NMR(400MHz, DMSO - d_6), 2 种异构体混合物 60/40, $\delta(\text{ppm})$:1.03(s, 5.4H); 1.04(s, 3.6H); 2.57 - 2.70(m, 2H); 2.75(m, 1H); 2.86(dd, $J = 3.0$ 和 14.5Hz, 0.6H); 2.93((dd, $J = 3.0$ 和 14.5Hz, 0.4H); 3.58(s, 3H); 3.59 - 3.66(m, 2H); 3.81(m, 1H); 3.85(m, 1H); 3.99(m, 1H); 4.21 - 4.29(m, 2H); 4.91 - 5.00(m, 1H); 5.15(m, 1H); 5.44(m, 1H); 5.83(d, $J = 15.5\text{Hz}$, 0.6H); 5.84(d, $J = 15.5\text{Hz}$, 0.4H); 7.14(s, 1.2H); 7.16(s, 0.8H); 8.17(d, $J = 7.0\text{Hz}$, 0.6H); 8.20(d, $J = 7.0\text{Hz}$, 0.4H)。

实施例 15: N - (4 - (4 - 丁氧基 - 苄基) - 5 - 氧代 - 全氢 - 1,4 - 噻吡庚因 - 6 - 基) - (E) - (2R,3R,4S,5R) - 3,4,5 - 三羟基 - 2 - 甲氧基 - 8,8 - 二甲基 - 壬 - 6 - 烯酰胺



a) 步骤 1: 制备[4 - (4 - 丁氧基 - 苄基) - 5 - 氧代 - 全氢 - 1,4 - 噻吡庚因 - 6 - 基] - 氨基甲酸叔丁酯(**39**)

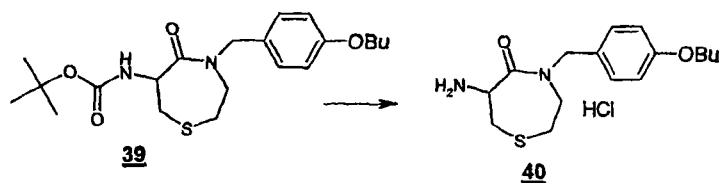


在搅拌与氩气气氛下, 往装有 20mL THF 和 500mg **26**(2.03mmol) 的 25mL 圆底烧瓶中, 在 TA 下添加 81mg 氢氧化钠在油中的 60% 悬浮液(2.03mmol)。该介质搅拌 1h, 然后添加 1.1g(2.34mmol)4 - 丁氧基苄基溴。该介质继续搅拌 16h, 把 20mL AcOEt 和 20mL 水添加到该反应介质中, 倾析后, 该有机相用 10mL 水洗涤。该有机相进行干燥, 过滤, 然后蒸发至干, 得到 1.3g 粗制产物, 它进行硅胶色谱纯化(25g), 使用混合物 Héptane 90/AcOEt 10 洗脱。回收 420mg 产物 **39**(Rdt = 53%)。

^1H NMR(400MHz, DMSO - d_6), $\delta(\text{ppm})$:0.92(t, $J = 7.5\text{Hz}$, 3H);

1.39(s, 9H); 1.42(m, 2H); 1.67(m, 2H); 2.39(m, 1H); 2.51 – 2.71(m, 3H); 3.60(m, 1H); 3.74(m, 1H); 3.94(t, $J = 6.5\text{Hz}$, 2H); 4.33(d, $J = 14.5\text{Hz}$, 1H); 4.59(d, $J = 14.5\text{Hz}$, 1H); 4.72(宽 m, 1H); 6.73(宽 d, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H); 6.89(d, $J = 8.5\text{Hz}$, 2H); 7.19(d, $J = 8.5\text{Hz}$, 2H)。

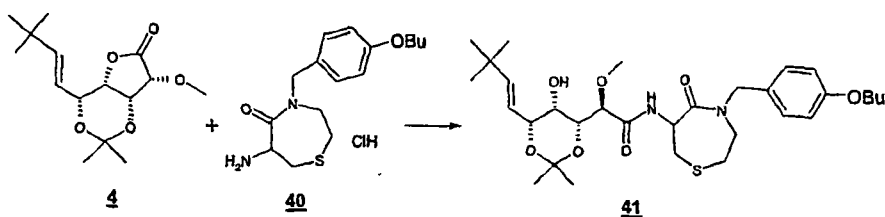
b) 步骤 2: 制备 6-氨基-4-(4-丁氧基-苄基)-全氢-1,4-噻吡庚因-5-酮盐酸盐(40)



把 260mg 39(0.64mmol)加到 25mL 圆底烧瓶中, 再添加 4mL 盐酸在二噁烷中的溶液(4M)。在 TA 与氩气下充分搅拌 4h。蒸去溶剂后得到 280mg 胺 40, 呈盐酸盐形式, 它直接用于后续步骤。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ (ppm): 0.92(t, $J = 7.5\text{Hz}$, 3H); 1.42(m, 2H); 1.67(m, 2H); 2.46 – 2.55(部分掩蔽的 m, 1H); 2.61 – 2.75(m, 2H); 2.83(m, 1H); 3.65(部分掩蔽的 m, 1H); 3.79(m, 1H); 3.94(t, $J = 6.5\text{Hz}$, 2H); 4.30(d, $J = 14.5\text{Hz}$, 1H); 4.68(部分掩蔽的 m, 1H); 4.71(d, $J = 14.5\text{Hz}$, 1H); 6.89(d, $J = 8.5\text{Hz}$, 2H); 7.22(d, $J = 8.5\text{Hz}$, 2H); 8.25(展开 m, 3H)。

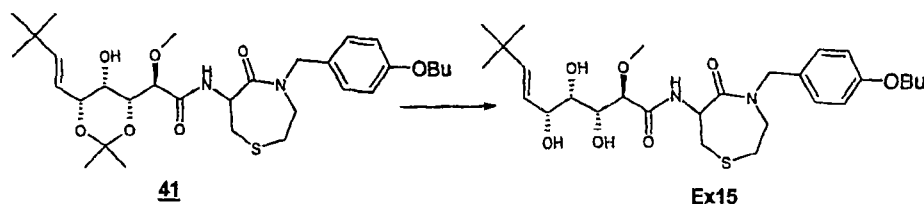
c) 步骤 3: 制备(R)-N-(4-(4-丁氧基-苄基)-5-氧代-全氢-1,4-噻吡庚因-6-基)-2-[(4S,5R,6R)-6-((E)-3,3-二甲基-丁-1-烯基)-5-羟基-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4-基]-2-甲氧基-乙酰胺(41)



在搅拌与惰性气氛下，相继地往 Wheaton 管中加入 50mg **4**(176 μ mol)、121mg **40**(351 μ mol)、73mg 2-乙基己烷酸钠(440 μ mol)和 1mL THF。在 TA 下保持搅拌 3 天。把 2mL 乙酸乙酯添加到该反应介质中。相继地用 1mL HCl 溶液(1N)，然后 1mL 饱和 NaHCO₃ 溶液和 1mL 水进行洗涤。该有机相用无水硫酸镁进行干燥，过滤，然后蒸发至干。得到 135mg 无色树脂，它进行硅胶色谱纯化(5g，洗脱剂，庚烷 50/AcOEt 50)。收集 97mg 期望产物 **41**(Rdt = 95%)。

¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆), 2 种异构体混合物 50/50, δ (ppm):0.92(t, J = 7.5Hz, 3H); 0.99(s, 9H); 1.28(s, 3H); 1.33(s, 3H); 1.42(m, 2H); 1.68(m, 2H); 2.42(m, 1H); 2.52 - 2.72(m, 3H); 3.27(部分掩蔽的 m, 1H); 3.29(s, 3H); 3.64(部分掩蔽的 m, 1H); 3.77 - 3.86(m, 2H); 3.93(t, J = 6.5Hz, 2H); 3.95(部分掩蔽的 m, 1H); 4.29(m, 1H); 4.36(m, 1H); 4.45(d, J = 8.0Hz, 0.5H); 4.57(d, J = 8.0Hz, 0.5H); 4.63(m, 1H); 5.01(m, 1H); 5.45(dd, J = 7.0 和 16.0Hz, 1H); 5.69(d, J = 16.0Hz, 1H); 6.89(d, J = 8.5Hz, 2H); 7.20(d, J = 8.5Hz, 2H); 8.02(d, J = 6.5Hz, 0.5H); 8.07(d, J = 6.5Hz, 0.5H)。

e) 步骤 4:制备 N-(4-(4-丁氧基-苄基)-5-氧代-全氢-1.4-噻吡庚因-6-基)-(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-三羟基-2-甲氧基-8,8-二甲基-壬-6-烯酰胺(Ex15)

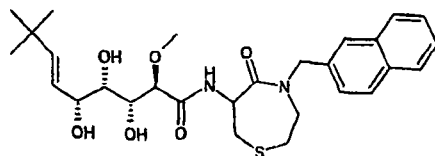


97mg **41**(164 μ mol)在 0.82mL THF 和 1.6mL 1N 盐酸中在氩气下进行搅拌混合。在 TA 下保持搅拌 5 小时。然后，将该溶液冷却到 0℃，它用 1N 氢氧化钠中和到 pH 7.0。用 AcOEt 提取 2 次，每次 3mL。这些有机相合并，用硫酸镁干燥，过滤，然后脱水至干。得到 71mg 产物，它使用制备硅胶板进行纯化(洗脱剂，CH₂Cl₂ 90/MeOH 10)得到 13mg 期望产物 Ex15(Rdt = 14%)。

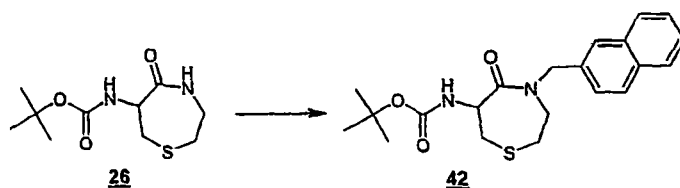
ES: 570(+)=(M+H)(+);553(+)=(M+H)(+) - H₂O

¹H NMR(500MHz, DMSO - d₆), 2 种异构体混合物 60/40, δ(ppm):0.90(t, J = 7.5Hz, 3H); 0.98(s, 9H); 1.42(m, 2H); 1.68(m, 2H); 2.38(m, 1H); 2.54 - 2.65(m, 2H); 2.71(m, 1H); 3.27(s, 1.2H); 3.28(s, 1.8H); 3.34(部分掩蔽的 m, 1H); 3.55 - 3.71(m, 2H); 3.74(m, 1H); 3.80(m, 1H); 3.94(t, J = 7.0Hz, 2H); 3.98(m, 1H); 4.35 - 4.43(m, 2H); 4.53(d, J = 7.5Hz, 0.4H); 4.58 - 4.53(m, 2.6H); 4.99(m, 1H); 5.34(m, 1H); 5.64(d, J = 15.5Hz, 1H); 6.88(宽 d, J = 8.5Hz, 2H); 7.20(宽 d, J = 8.5Hz, 2H); 8.05(d, J = 6.5Hz, 0.4H); 8.07(d, J = 6.5Hz, 0.6H)。

实施例 16: N - (4 - (萘 - 2 - 基甲基) - 5 - 氧代 - 全氢 - 1,4 - 噻吡庚因 - 6 - 基) - (E) - (2R,3R,4S,5R) - 3,4,5 - 三羟基 - 2 - 甲氧基 - 8,8 - 二甲基 - 壬 - 6 - 烯酰胺



a) 步骤 1: 制备[4 - (萘 - 2 - 基甲基) - 5 - 氧代 - 全氢 - 1,4 - 噻吡庚因 - 6 - 基] - 氨基甲酸叔丁酯(42)

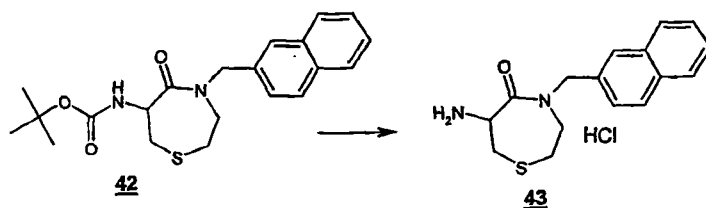


在搅拌与氩气气氛下, 在装有 20mL THF 和 500mg 26(2.03mmol) 的 25mL 圆底烧瓶中, 在 TA 下加入 81mg 氢化钠在油中的 60% 悬浮液 (2.03μmol)。该介质搅拌 1h, 然后添加 449mg(2.03mmol)2 - (溴甲基) 萘。该介质继续搅拌 16h, 把 20mL AcOEt 和 20mL 水添加到该反应介质中, 倾析后, 该有机相用 10mL 水洗涤。该有机相进行干燥, 过滤, 然后蒸发至干得到 1.5g 粗制产物, 它进行硅胶色谱纯化(25g), 使用

Héptane90/AcOEt10 混合物洗脱。回收 510mg 产物 **42**(Rdt = 65%)。

^1H NMR(300MHz, DMSO - d_6): δ (ppm):1.40(s, 9H); 2.40 - 2.75(部分掩蔽的 m, 4H); 3.68(m, 1H); 3.84(m, 1H); 4.54(d, J = 14.5Hz, 1H); 4.80(m, 1H); 4.91(d, J = 14.5Hz, 1H); 6.71(d, J = 7.0Hz, 1H); 7.41(d, J = 8.5Hz, 1H); 7.45 - 7.55(m, 2H); 7.80(s, 1H); 7.83 - 7.93(m, 3H)。

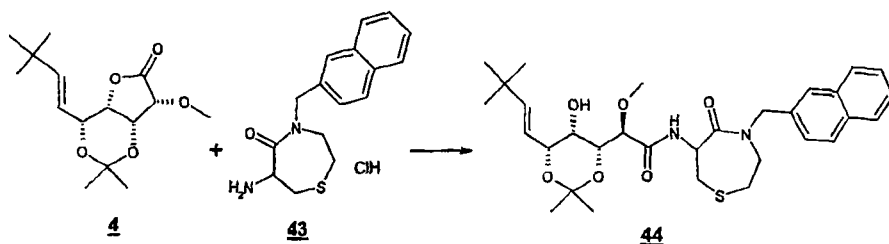
b) 步骤 2:制备 6-氨基-4-(萘-2-基甲基)-全氢-1,4-噻吡庚因-5-酮盐酸盐(**43**)



把 510mg **42**(1.32mmol)加到 25mL 圆底烧瓶中, 再添加 10mL 盐酸在二噁烷中的溶液(4M)。在 TA 与氩气下充分搅拌 3h。蒸去溶剂后得到 510mg 胺 **43**, 呈盐酸盐形式, 它直接用于后续步骤。

^1H NMR(400MHz, DMSO - d_6), δ (ppm):2.53 - 2.70(m, 2H); 2.79(dd, J = 8.5 和 14.5Hz, 1H); 3.00(dd, J = 3.5 和 14.5Hz, 1H); 3.73(m, 1H); 3.90(m, 1H); 4.52(d, J = 15.0Hz, 1H); 4.78(dd, J = 3.5 和 8.5Hz, 1H); 5.00(d, J = 15.0Hz, 1H); 7.45(dd, J = 2.0 和 7.5Hz, 1H); 7.45 - 7.55(m, 2H); 7.84(s, 1H); 7.85 - 7.92(m, 3H); 8.62(宽 s, 3H)。

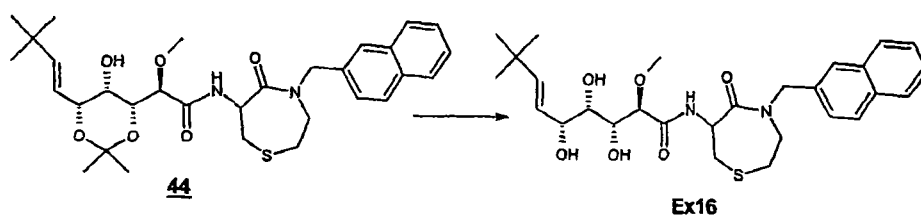
c) 步骤 3:制备(R)-N-(4-(萘-2-基甲基)-5-氧代-全氢-1,4-噻吡庚因-6-基)-2-[(4R,5S,6R)-6-((E)-3,3-二甲基-丁-1-烯基)-5-羟基-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4-基]-2-甲氧基-乙酰胺(**44**)



在搅拌与惰性气氛下，相继地往 Wheaton 管中加入 50mg 4(176 μ mol)、114mg 43(352 μ mol)、73mg 2-乙基己烷酸钠(440 μ mol)和 1mL THF。在 TA 下保持搅拌 24h。把 3mL 乙酸乙酯添加到该反应介质中。相继地用 3mL HCl(1N)溶液，然后 3mL NaHCO₃ 饱和溶液和 3mL 饱和 NaCl 溶液进行洗涤。该有机相用无水硫酸镁进行干燥，过滤，然后蒸发至干。得到 140mg 油，它进行接枝 NH₂ 硅胶色谱纯化(11g，洗脱剂，庚烷 50/AcOEt 50)。收集 40mg 期望产物 44(Rdt = 44%)。

¹H NMR(400MHz, CDCl₃), 2 种异构体混合物 60/40, δ (ppm): 1.04(s, 9H); 1.48(s, 3H); 1.51(s, 3H); 2.38 – 2.51(m, 2H); 2.66 – 2.92(m, 2.6H); 3.47 – 3.61(部分掩蔽的 m, 1.4H); 3.53(s, 1.8H); 3.56(s, 1.2H); 3.62 – 3.77(m, 1H); 3.88 – 3.97(m, 2H); 4.11(宽 d, J = 6.5Hz, 1H); 4.29(m, 1H); 4.67(d, J = 15.5Hz, 0.4H); 4.72(d, J = 15.5Hz, 0.6H); 4.93(d, J = 15.5Hz, 0.6H); 4.97(d, J = 15.5Hz, 0.4H); 5.15(m, 1H); 5.54(dd, J = 6.5 和 16.0Hz, 0.4H); 5.58(dd, J = 6.5 和 16.0Hz, 0.6H); 5.79(d, J = 16.0Hz, 1H); 7.37(m, 1H); 7.43 – 7.59(m, 2H); 7.64 – 7.72(m, 1H); 7.78 – 7.89(m, 3.6H); 8.10(d, J = 7.0Hz, 0.4H)。

e) 步骤 4:制备 N-(4-(萘-2-基甲基)-5-氧代-全氢-1,4-噻吡庚因-6-基)-(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-三羟基-2-甲氧基-8,8-二甲基-壬-6-烯酰胺 Ex16



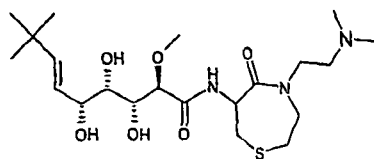
40mg 44(70 μ mol)在 0.38mL THF 和 0.75mL 1N 盐酸中在氩气下进

行搅拌混合。在 TA 下保持搅拌 5 小时。然后, 将该溶液冷却到 0℃, 它用 1N 氢氧化钠中和到 pH 7.0。用 AcOEt 提取 2 次, 每次 2mL。这些有机相合并, 用硫酸镁干燥和过滤, 然后脱水至干。得到 25mg 期望产物 Ex16(Rdt = 67%)。

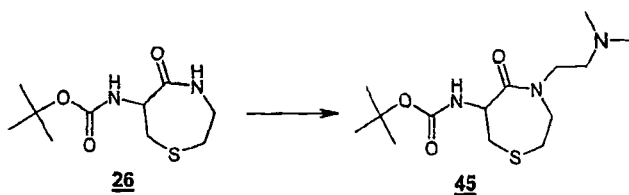
ES: 531(+)=(M+H)(+); 513(+)=(M+H)(+) - H₂O。

¹H NMR(400MHz, DMSO - d₆), 2 种异构体混合物 50/50, δ(ppm): 0.98(s, 9H); 2.42 - 2.61(部分掩蔽的 m, 2H); 2.65 - 2.79(m, 2H); 3.29(s, 1.5H); 3.30(s, 1.5H); 3.30 - 3.40(部分掩蔽的 m, 1H); 3.61(m, 1H); 3.68 - 3.71(m, 2H); 3.90(m, 1H); 3.99(m, 1H); 4.39(d, J = 5.5Hz, 1H); 4.52(d, J = 7.5Hz, 0.5H); 4.56 - 4.63(m, 2.5H); 4.90(d, J = 16.0Hz, 1H); 5.07(m, 1H); 5.35(d 宽 d, J = 7.0 和 16.0Hz, 1H); 5.65(宽 d, J = 16.0Hz, 1H); 7.41(d, J = 8.5Hz, 1H); 7.50(部分掩蔽的 m, 2H); 7.82(宽 s, 1H); 7.85 - 7.92(m, 3H); 8.08(d, J = 6.5Hz, 0.5H); 8.12(d, J = 6.5Hz, 0.5H)。

实施例 17: N - (4 - (萆 - 2 - 基甲基) - 5 - 氧代 - 全氢 - 1,4 - 噻吡庚因 - 6 - 基) - (E) - (2R,3R,4S,5R) - 3,4,5 - 三羟基 - 2 - 甲氧基 - 8,8 - 二甲基 - 壬 - 6 - 烯酰胺



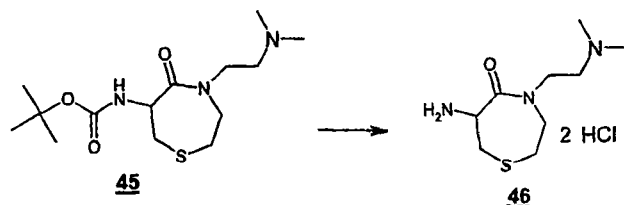
a) 步骤 1: 制备[4 - (2 - 二甲基氨基 - 乙基) - 5 - 氧代 - 全氢 - 1,4 - 噻吡庚因 - 6 - 基] - 氨基甲酸叔丁酯(45)



在搅拌与氩气气氛下, 往装有 5mL DMF 和 123mg 26(0.5mmol)的

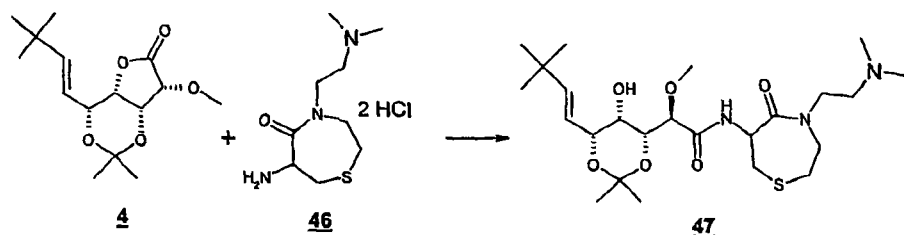
25mL 圆底烧瓶中, 在 0℃ 加入 53mg 氢氧化钠在油中的 60% 悬浮液 (1.3mmol)。让该介质在 1h 内回到 TA, 然后添加含有 128mg(0.55mmol) 2-溴乙基二甲胺氢溴化物和 165mg NaI(1.1mmol) 的 DMF(2mL) 溶液。该介质继续搅拌 1.5h, 把 20mL AcOEt 和 20mL 水添加到该反应介质中, 倾析后, 该有机相用水洗涤 3 次, 每次 20mL, 用 20mL HCl(1N) 洗涤 1 次, 最后用 20mL 氨水洗涤 1 次。该有机相然后进行干燥, 过滤, 再蒸发至干, 得到 82mg 产物 **45**(Rdt = 52%)。

b) 步骤 2: 制备 6-氨基-4-(2-二甲基氨基-乙基)-全氢-1,4-噻吡庚因-5-酮二盐酸盐(**46**)



把 114mg **45**(0.359mmol) 加到 20mL 圆底烧瓶中, 再添加 4mL 盐酸在二噁烷中的溶液(4M)。在 TA 与氩气下进行充分搅拌 3h。蒸去溶剂后得到 113mg 胺 **46**, 呈二盐酸盐形式, 它直接用于后续步骤。

c) 步骤 3: 制备(R)-N-(4-(2-二甲基氨基-乙基)-5-氧代-全氢-1,4-噻吡庚因-6-基)-2-[(4R,5S,6R)-6-((E)-3,3-二甲基-丁-1-烯基)-5-羟基-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4-基]-2-甲氧基-乙酰胺(**47**)



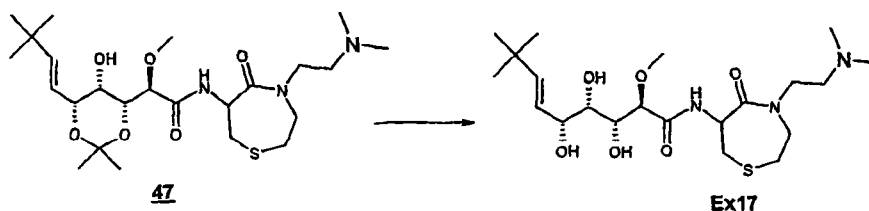
在搅拌与惰性气氛下, 相继地往 20mL 圆底烧瓶中加入 45mg **4**(158μmol)、50mg **46**(198μmol)、66mg 2-乙基己烷酸钠(396μmol)和

2.5mL THF。在 TA 下保持搅拌 6 天。添加 10mL AcOEt。该有机相相继地用 10mL 0.1M 氢氧化钠溶液、10mL 饱和 NaCl 溶液和 10mL 饱和 NH_4Cl 溶液进行洗涤。该有机相用硫酸镁进行干燥，过滤，蒸发。收集 31.3mg 黄色粘稠油 47(Rdt = 40%)。

CCM(CH_2Cl_2 97/MeOH3): Rf = 0.4。

LCMS(ES+/- , 50V): m/z = $1005^+(2\text{M}+\text{H})$; $503^+(\text{M}+\text{H})$; $445^+(\text{M}+\text{H}-\text{CO}(\text{CH}_3)_2)$; $1049^-(2\text{M}-\text{H}+\text{HCOOH})$; $547^1(\text{M}-\text{H}+\text{HCOOH})$; $501^-(\text{M}-\text{H})$ 。

d) 步骤 4:制备 N-(4-(2-二甲基氨基-乙基)-5-氧代-全氢-1,4-噻吡庚因-6-基)-(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-三羟基-2-甲氧基-8,8-二甲基-壬-6-烯酰胺(Ex17)



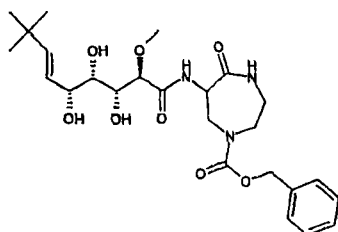
将 31mg 47(62 μmol)溶于装在 50mL 圆底烧瓶的 0.6mL THF 中，将该介质冷却到 0。然后在 0℃添加 0.4mL 水，再在 0℃添加 0.6mL TFA。该圆底烧瓶在搅拌与 0℃下保持 2 小时。在 0℃下真空蒸去这些溶剂。添加 5mL 冷却到 0℃的甲醇，然后蒸发至干。收集 35mg 无定形固体，它进行硅胶色谱纯化，使用 CH_2Cl_2 80/AcOEt20 洗脱。回收 20mg 期望产物 Ex17(Rdt = 70%)。

CCM(CH_2Cl_2 80/MeOH20): Rf = 0.58。

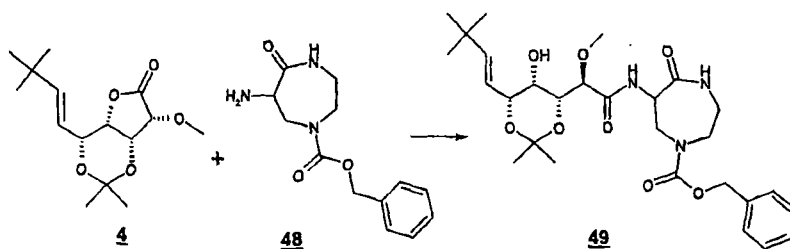
LCMS(ES+/- 50V): m/z = $925^+(2\text{M}+\text{H})$; $463^+(\text{M}+\text{H})$; $445^+(\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O})$; $427^+(\text{M}+\text{H}-2\text{H}_2\text{O})$; $409^+(\text{M}+\text{H}-3\text{H}_2\text{O})$; $969^-(2\text{M}-\text{H}+\text{HCOOH})$; $507^-(\text{M}-\text{H}+\text{HCOOH})$; $461^-(\text{M}-\text{H})$ 。

^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta(\text{ppm})$ = 7.98(dd, 1H); 5.65(d, 1H); 5.35(dd, 1H); 4.92(m, 1H); 4.5(d, 2H); 4.33(m, 1H); 3.98(m, 1H); 3.71(d, 1H); 3.58(m, 1H); 3.33(m, 1H); 3.25(s, 3H); 2.4-2.8(m, 4H); 2.20(宽 s, 6H); 1.0-1.4(m, 6H); 0.97(s, 9H)。

实施例 18: 5-氧代-6-((E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-三羟基-2-甲氧基-8,8-二甲基-壬-6-烯酰基氨基)-全氢-1,4-二吡庚因-1-甲酸苄酯



a) 步骤 1: 制备 6-((R)-2-[(4R,5S,6R)-6-((E)-3,3-二甲基-丁-1-烯基)-5-羟基-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4-基]-2-甲氧基-乙酰基氨基)-5-氧代-全氢-1,4-二吡庚因-1-甲酸苄酯(**49**)

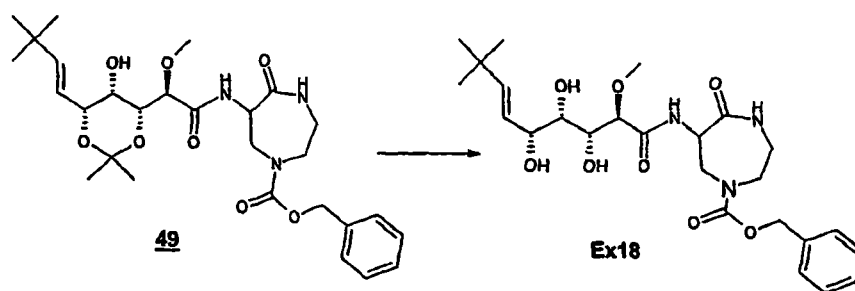


在搅拌与惰性气氛下, 相继地往 Wheaton 管中加入 100mg **4**(352μmol)、370mg 6-氨基-5-氧代-[1,4]二吡庚因-1-甲酸苄酯 **48**(1.4mmol)(AstraTech. Inc 的商品)、292mg 2-乙基己烷酸钠(1.76mmol)和 2.5mL THF。在 TA 下保持搅拌 6 天。把 5mL 乙酸乙酯添加到该反应介质中。相继地用 5mL HCl 溶液(1N), 然后 5mL 饱和 NaHCO₃ 溶液和 5mL 水进行洗涤。该有机相用无水硫酸镁进行干燥, 过滤, 然后蒸发至干。得到 190mg 油, 它进行接枝 NH₂ 硅胶色谱纯化(7g, 洗脱剂, 庚烷 40/AcOEt 60)。收集 81mg 期望产物 **49**(Rdt = 42%)。

¹H NMR(300MHz DMSO-d₆), 2 种异构体混合物 60/40, δ(ppm):0.99(s, 9H); 1.15-1.39(展开 m, 6H); 2.99(展开 m, 2H); 3.10-3.55(部分掩蔽的 m, 3H); 3.27(s, 1.8H); 3.28(s, 1.2H); 3.79(d, J = 11.5Hz, 0.4H); 3.82(d, J = 11.5Hz, 0.6H); 3.90-4.15(m, 3H); 4.27(m,

1H); 4.36 – 4.60(m, 2H); 5.03 – 5.14(m, 2H); 5.45(m, 1H); 5.69(d, $J = 16.0\text{Hz}$, 1H); 7.25 – 7.44(m, 5H); 7.82(展开 m, 0.6H); 7.91(d, $J = 7.0\text{Hz}$, 0.4H); 8.08(展开 m, 1H)。

b) 步骤 2: 制备 5-氧代-6-((E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-三羟基-2-甲氧基-8,8-二甲基-壬-6-烯酰基氨基)-全氢-1,4-二吡庚因-1-甲酸苄酯(Ex18)

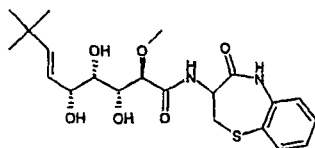


81mg 49(148 μmol)在 0.75mL THF 和 1.5mL 1N 盐酸(750 μmol)中在氩气下进行搅拌混合。在 TA 下保持搅拌 5 小时。然后,将该溶液冷却到 0℃,它用 1N 氢氧化钠中和到 pH 7.0。用 AcOEt 提取 2 次,每次 2mL。这些有机相合并,用硫酸镁干燥,过滤,然后使其至干。得到 49mg 所期望实施例 18 产物(Rdt = 66%)。

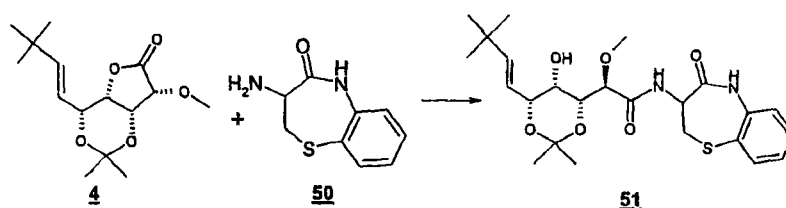
ES: 508(+)=(M+H)(+);490(+)=(M+H)(+) - H₂O。

¹H NMR(400MHz, CDC13), δ (ppm):1.03(s, 9H); 3.01(展开 m, 2H); 3.24 – 3.72(宽 m, 5H); 3.56(s, 3H); 3.75 – 3.87(m, 2H); 4.23(宽 m, 1H); 4.27 – 4.53(展开 m, 2H); 4.63(展开 m, 1H); 5.09 – 5.26(展开 m, 2H); 5.43(m, 1H); 5.84(d, $J = 16.0\text{Hz}$, 1H); 6.16(展开 m, 1H); 7.29 – 7.49(m, 5H); 7.93(展开 m, 1H)。

实施例 19: N-(4-氧代-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并噻吡庚因-3-基)-(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-三羟基-2-甲氧基-8,8-二甲基-壬-6-烯酰胺



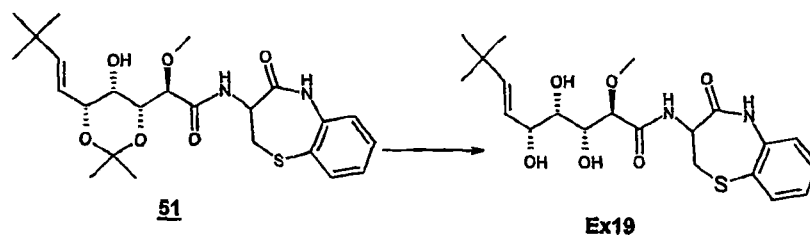
a) 步骤 1:制备(R)-2-[(4R,5S,6R)-6-((E)-3,3-二甲基-丁-烯基)-5-羟基-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4-基]-2-甲氧基-N-(4-氧代-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并噻吡庚因-3-基)-乙酰胺 (51)



在搅拌与惰性气氛下，相继地往 Wheaton 管中加入 50mg 4(176 μ mol)、68mg 3-氨基-2,3-二氢-5H-1,5-苯并噻吡庚因-4-酮 50(0.35mmol)(Interchim 销售的)、73mg 2-乙基己烷酸钠(0.44mmol)和 1mL THF。在 TA 下保持搅拌 2 天。把 3mL 乙酸乙酯添加到该反应介质中。用 3mL 盐酸溶液(1N)洗涤，生成凝胶状的不溶物，它在用烧结玻璃过滤器过滤后得到 78mg 期望产物 51(Rdt = 93%，白色固体)。

^1H NMR(400MHz DMSO - d₆), δ (ppm):0.98(s, 9H); 1.22(s, 3H); 1.28(s, 3H); 3.12(m, 1H); 3.23(宽 s, 4H); 3.52(部分掩蔽的 m, 1H); 3.78(d, J = 8.5Hz, 1H); 3.89(宽 d, J = 8.5Hz, 1H); 4.25(宽 d, J = 7.0Hz, 1H); 4.41(m, 1H); 5.43(dd, J = 7.0 和 16.0Hz, 1H); 5.67(d, J = 16.0Hz, 1H); 7.17(dd, J = 1.5 和 8.0Hz, 1H); 7.21(dt, J = 1.5 和 8.0Hz, 1H); 7.46(dt, J = 1.5 和 7.5Hz, 1H); 7.61(dd, J = 1.5 和 8.0Hz, 1H); 8.36(d, J = 8.5Hz, 1H); 10.15(s, 1H)。

b) 步骤 2:制备 N-(4-氧代-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并噻吡庚因-3-基)-(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-三羟基-2-甲氧基-8,8-二甲基-壬-6-烯酰胺(Ex19)

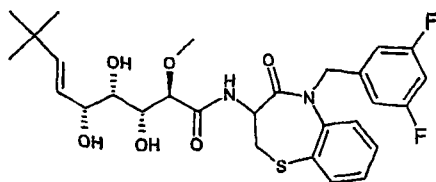


78mg **51**(163 μ mol)在 0.8mL THF 和 1.6mL 1N 盐酸(1.6mmol)中在氩气下进行搅拌混合。在 TA 下保持搅拌 5 小时。然后,将该溶液冷却到 0 $^{\circ}$ C, 它用 1N 氢氧化钠中和到 pH 7.0。用 AcOEt 提取 2 次, 每次 5mL。这些有机相合并, 用硫酸镁干燥, 过滤, 然后脱水至干。得到 19.5mg 期望产物 Ex19(Rdt = 27%)。

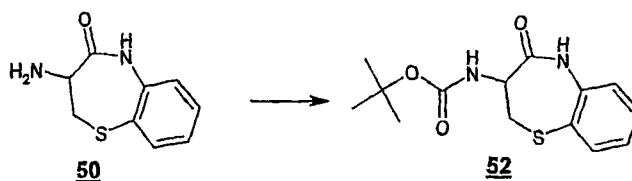
ES: 439(+)=(M+H)(+); 421(+)=(M+H)(+) - H₂O。

¹H NMR(400MHz DMSO - d₆), δ (ppm): 0.95(s, 9H); 3.14(m, 1H); 3.20(s, 3H); 3.45 - 3.57(m, 2H); 3.67(d, J = 7.5Hz, 1H); 3.92(m, 1H); 4.23 - 4.34(m, 2H); 4.42(m, 1H); 4.54(d, J = 5.0Hz, 1H); 5.28(dd, J = 7.0 和 16.0Hz, 1H); 5.62(宽 d, J = 16.0Hz, 1H); 7.16(dd, J = 1.5 和 8.0Hz, 1H); 7.21(dt, J = 1.5 和 8.0Hz, 1H); 7.45(dt, J = 1.5 和 8.0Hz, 1H); 7.61(dd, J = 1.5 和 8.0Hz, 1H); 8.21(d, J = 8.0Hz, 1H); 10.15(s, 1H)。

实施例 20: N - (5 - (3,5 - 二氟 - 苄基) - 4 - 氧代 - 2,3,4,5 - 四氢 - 1,5 - 苯并噻吡庚因 - 3 - 基) - (E) - (2R,3R,4S,5R) - 3,4,5 - 三羟基 - 2 - 甲氧基 - 8,8 - 二甲基 - 壬 - 6 - 烯酰胺

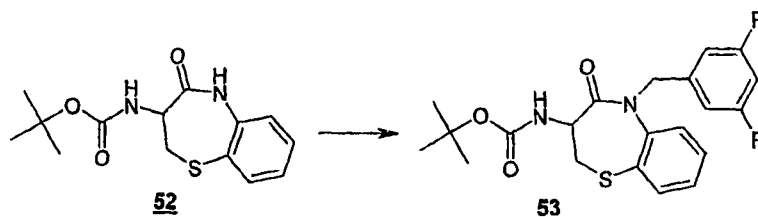


a) 步骤 1: 制备(5 - 氧代 - 全氢 - 1,4 - 噻吡庚因 - 6 - 基) - 氨基甲酸叔丁酯(**52**)



在搅拌与氩气气氛下,把在 10mL 氯仿中的 0.4g 50(2.06mmol)加到 50mL 三颈瓶中。一次注入 289 μ L 三乙胺(2.06mmol),再把整个放入冰浴中。然后滴加在 10mL 氯仿中的 449mg 二碳酸二叔丁酯(2.06mmol),同时注意将该温度保持低于 5 $^{\circ}$ C。保持搅拌 3h,该反应介质用 20mL HCl(0.5N)洗涤。这种有机相用硫酸镁进行干燥,过滤,使其至干。回收 0.43g 白色固体 52(Rdt = 71%)。

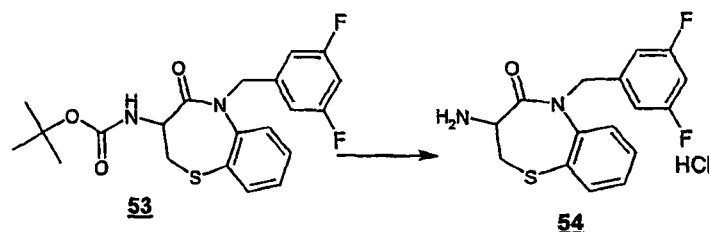
b) 步骤 2:制备[5-(3,5-二氟-苄基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并噻吡庚因-3-基]-氨基甲酸叔丁酯(53)



在搅拌与氩气气氛下,往装有 20mL DMF 和 610mg 52(2.07mmol)的 50mL 圆底烧瓶中,在 TA 下加入 112mg 氢化钠在油中的 60% 悬浮液(2.82mmol)。该介质搅拌 1h,然后添加 858mg(4.14mmol)3,5-二氟苄基溴。该介质继续搅拌一夜,把 20mL AcOEt 和 00mL 水添加到该反应介质中,倾析后,该有机相用 20mL 水洗涤。该有机相进行干燥,过滤,然后蒸发至干。硅胶色谱纯化与使用庚烷/AcOEt 混合物(梯度: AcOEt 6 - 50%)洗脱后回收。回收 470mg 产物 53(Rdt = 54%)。

^1H NMR(400MHz, DMSO - (J_6), δ (ppm):1.35(s, 9H); 3.11(t, J = 11.5Hz, 1H); 3.48(dd, J = 7.0 和 11.5Hz, 1H); 4.15(m, 1H); 5.03(d, J = 16.0Hz, 1H); 5.13(d, J = 16.0Hz, 1H); 6.98 - 7.10(m, 3H); 7.28(宽 t, J = 8.0Hz, 1H); 7.39(宽 d, J = 8.0Hz, 1H); 7.47 - 7.53(m, 2H); 7.63(宽 d, J = 7.5Hz, 1H)。

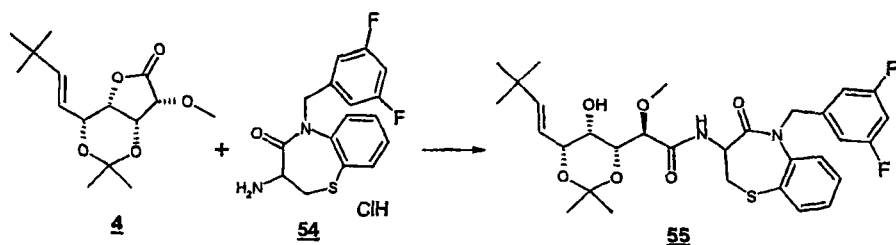
c) 步骤 3:制备 3-氨基-5-(3,5-二氟-苄基)-2,3-二氢-5H-1,5-苯并噻吡庚因-4-酮盐酸盐(54)



把 520mg 53(1.24mmol)加到 25mL 圆底烧瓶中,再添加 10mL 盐酸在二噁烷中的溶液(4M)。在 TA 与氩气下充分搅拌 3h。蒸去溶剂后,得到 470mg 胺 54,呈盐酸盐形式,它直接用于后续步骤。

^1H NMR(400MHz, DMSO - d_6), δ (ppm):3.25(t, $J = 11.5\text{Hz}$, 1H); 3.75(dd, $J = 7.0$ 和 11.5Hz , 1H); 3.94(dd, $J = 7.0$ 和 11.5Hz , 1H); 5.09(d, $J = 16.0\text{Hz}$, 1H); 5.24(d, $J = 16.0\text{Hz}$, 1H); 6.97 - 7.15(m, 3H); 7.33(m, 1H); 7.48 - 7.59(m, 2H); 7.68(dd, $J = 1.5$ 和 7.5Hz , 1H); 8.63(宽 s, 3H)。

d) 步骤 4:制备(R)-N-[5-(3,5-二氟-苄基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并噻吡庚因-3-基]-2-[(4R,5S,6R)-6-((E)-3,3-二甲基-丁-1-烯基)-5-羟基-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4-基]-2-甲氧基-乙酰胺(55)

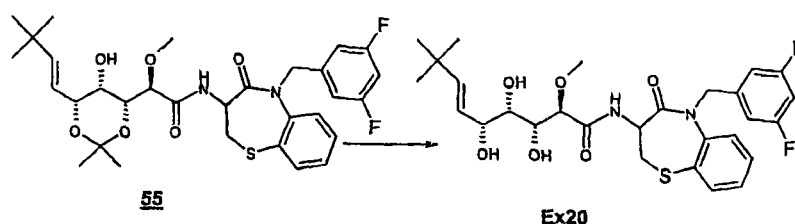


在搅拌与惰性气氛下,相继地往 Wheaton 管中加入 100mg 4(352 μmol)、251mg 54(0.70mmol)、146mg 2-乙基己烷酸钠(0.88mmol)和 2.0mL THF。在 TA 下保持搅拌 24h。把 3mL 乙酸乙酯添加到该反应介质中。相继地用 3mL 盐酸溶液(1N),然后 5mL 饱和 NaHCO_3 溶液和 3mL 水进行洗涤。该有机相用无水硫酸镁进行干燥,过滤,然后蒸

发至干。得到 350mg 油,它进行硅胶色谱纯化(10g,洗脱剂,庚烷/AcOEt - 梯度: AcOEt 12 - 100%)。收集 149mg 期望产物 **55**(Rdt = 70%)。

^1H NMR(300MHz, DMSO - d_6), δ (ppm):0.98(s, 9H); 1.21(s, 3H); 1.27(s, 3H); 3.13 - 3.33(部分掩蔽的 m, 2H); 3.23(s, 3H); 3.49(dd, $J = 7.0$ 和 11.5Hz, 1H); 3.79(d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H); 3.91(宽 d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H); 4.25(宽 d, $J = 7.0\text{Hz}$, 1H); 4.35(d, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H); 4.46(m, 1H); 5.04(d, $J = 16.5\text{Hz}$, 1H); 5.18(d, $J = 16.5\text{Hz}$, 1H); 5.43(dd, $J = 7.0$ 和 16.0Hz, 1H); 5.68(d, $J = 16.0\text{Hz}$, 1H); 6.97 - 7.11(m, 3H); 7.30(m, 1H); 7.46 - 7.57(m, 2H); 7.65(dd, $J = 1.5$ 和 8.0Hz, 1H); 8.59(d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H)。

e) 步骤 5:制备 N - (5 - (3,5 - 二氟 - 苄基) - 4 - 氧代 - 2,3,4,5 - 四氢 - 1,5 - 苯并噻吡庚因 - 3 - 基) - (E) - (2R,3R,4S,5R) - 3,4,5 - 三羟基 - 2 - 甲氧基 - 8,8 - 二甲基 - 壬 - 6 - 烯酰胺(Ex20)



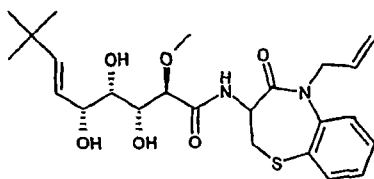
149mg **55**(163 μmol)在 1.2mL THF 和 2.4mL 1N 盐酸中在氩气下进行搅拌混合。在 TA 下保持搅拌 4 小时。然后,将该溶液冷却到 0 $^{\circ}\text{C}$,它用 1N 氢氧化钠中和到 pH 7.0。用 AcOEt 提取 2 次,每次 3mL。这些有机相合并,用硫酸镁干燥,过滤,然后脱水至干。其粗制物再采用硅胶色谱纯化(12g,洗脱剂,庚烷/AcOEt - 梯度: AcOEt 6 - 50%)。收集 45mg 期望产物 Ex20(Rdt = 32%)。

ES: 565(+)=(M+H)(+);547(+)=(M+H)(+) - H_2O 。

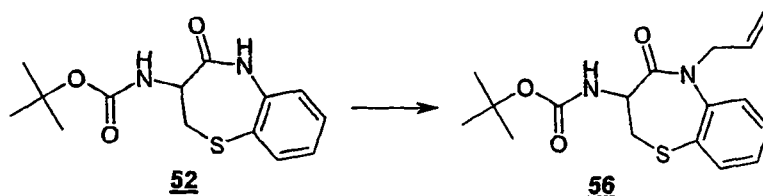
^1H NMR(400MHz, DMSO - d_6), δ (ppm):0.95(s, 9H); 3.20(s, 3H); 3.21(t, $J = 12.0\text{Hz}$, 1H); 3.32 - 3.47(掩蔽 m, 1H); 3.48(dd, $J = 7.0$ 和 12.0Hz, 1H); 3.50(部分掩蔽的 m, 1H); 3.69(d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H); 3.92(m, 1H); 4.30(宽 m, 2H); 4.45(m, 1H); 4.54(d, $J = 4.5\text{Hz}$, 1H); 5.03(d, $J = 16.0\text{Hz}$, 1H); 5.21(d, $J = 16.0\text{Hz}$, 1H); 5.28(dd, $J = 7.0$

和 16.0Hz, 1H); 5.61(宽 d, $J = 16.0\text{Hz}$, 1H); 7.00 – 7.10(m, 3H); 7.29(m, 1H); 7.45 – 7.55(m, 2H); 7.61(dd, $J = 1.5$ 和 7.5Hz , 1H); 8.49(d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H)。

实施例 21: N-(5-烯丙基-4-氧代-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并噻吡庚因-3-基)-(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-三羟基-2-甲氧基-8,8-二甲基-壬-6-烯酰胺



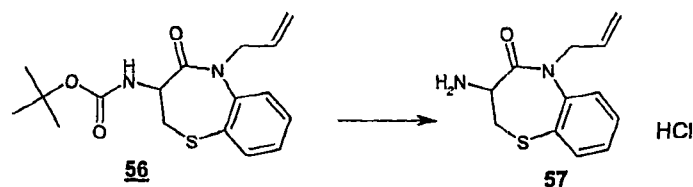
a) 步骤 1: 制备(5-烯丙基-4-氧代-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并噻吡庚因-3-基)-氨基甲酸叔丁酯(**56**)



在搅拌与氩气气氛下, 往装有 25mL THF 和 660mg **52**(2.24mmol) 的 100mL 圆底烧瓶中, 在 TA 下加入 54mg 60% 氢氧化钠悬浮液(2.24mmol)。该介质搅拌 1h, 然后添加 452mg(2.24mmol) 烯丙基溴。该介质继续搅拌一夜, 把 25mL AcOEt 和 25mL 水添加到该反应介质中, 倾析后, 该有机相用 20mL 水洗涤。该有机相进行干燥, 过滤, 然后蒸发至干。回收 0.7g 粗制产物, 它进行硅胶色谱纯化(20g), 使用庚烷 75/AcOEt 25 混合物洗脱。回收 610mg 产物 **56**(Rdt = 81%)。

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 1.32(s, 9H); 3.04(t, $J = 11.5\text{Hz}$, 1H); 3.41(dd, $J = 7.5$ 和 11.5Hz , 1H); 4.08(td, $J = 7.5$ 和 11.5Hz , 1H); 4.30(dd, $J = 6.0$ 和 16.0Hz , 1H); 4.60(dd, $J = 4.5$ 和 16.0Hz , 1H); 5.04(d, $J = 10.5\text{Hz}$, 1H); 5.17(d, $J = 18.0\text{Hz}$, 1H); 5.69 – 5.81(m, 1H); 7.25 – 7.37(m, 2H); 7.52(m, 2H); 7.63(d, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H)。

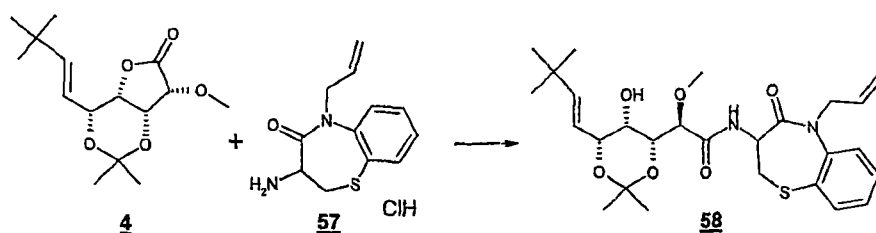
b) 步骤 2:制备 3-氨基-5-烯丙基-2,3-二氢-5H-1,5-苯并噻吡庚因-4-酮盐酸盐(57)



把 610mg 56(1.82mmol)加到 25mL 圆底烧瓶中,再添加 15mL 盐酸在二噁烷中的溶液(4M)。在 TA 与氩气下充分搅拌 3h。蒸去溶剂后得到树脂状的残留物,它与异丙醚一起研磨,过滤后得到 441mg 胺 57,呈盐酸盐形式(乳白色固体)。

^1H NMR(300MHz, DMSO - d_6), δ (ppm):3.18(t, $J = 11.5\text{Hz}$, 1H); 3.72(dd, $J = 7.0$ 和 11.5Hz , 1H); 3.83(dd, $J = 7.0$ 和 11.5Hz , 1H); 4.37(tdd, $J = 1.5 - 6.5$ 和 16.0Hz , 1H); 4.68(tdd, $J = 1.5 - 5.0$ 和 16.0Hz , 1H); 5.10(qd, $J = 1.5$ 和 10.5Hz , 1H); 5.24(qd, $J = 1.5$ 和 17.5Hz , 1H); 5.78(m, 1H); 7.30 - 7.40(m, 1H); 7.55 - 7.62(m, 2H); 7.69(宽 d, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H); 8.61(展开 m, 3H)。

c) 步骤 3:制备(R)-N-(5-烯丙基-4-氧代-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并噻吡庚因-3-基)-2-[(4R,5S,6R)-6-((E)-3,3-二甲基-丁-烯基)-5-羟基-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4-基]-2-甲氧基-乙酰胺(58)

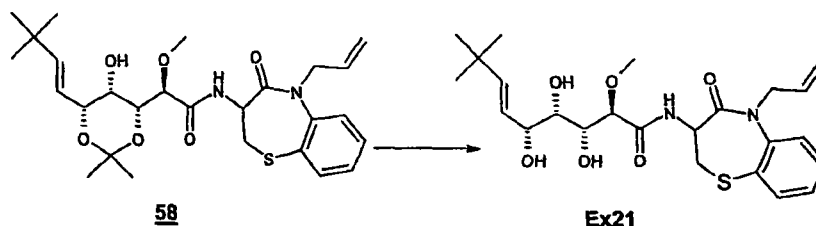


在搅拌与惰性气氛下,相继地往 Wheaton 管中加入 100mg 4(352 μmol)、191mg 57(0.70mmol)、146mg 2-乙基己烷酸钠(0.88mmol)

和 2.0mL THF。在 TA 下保持搅拌 24h。把 3mL 乙酸乙酯添加到该反应介质中。相继地用 3mL 盐酸溶液(1N)，然后 5mL 饱和 NaHCO₃ 溶液和 3mL 水进行洗涤。该有机相用无水硫酸镁进行干燥，过滤，然后蒸发至干。得到 350mg 油，它进行硅胶色谱纯化(10g，洗脱剂，庚烷/AcOEt - 梯度: AcOEt 12 - 100%)。收集 131mg 期望产物 58(Rdt = 72%)。

¹H NMR(300MHz, DMSO - d₆), δ(ppm):0.98(s, 9H); 1.22(s, 3H); 1.27(s, 3H); 3.08(t, J = 11.5Hz, 1H); 3.19 - 3.33(部分掩蔽的 m, 1H); 3.22(s, 3H); 3.43(m, 1H); 3.78(d, J = 8.5Hz, 1H); 3.89(宽 d, J = 8.5Hz, 1H); 4.25(d, J = 7.0Hz, 1H); 4.28 - 4.47(m, 3H); 4.53 - 4.64(m, 1H); 5.05(宽 d, J = 10.5Hz, 1H); 5.19(宽 d, J = 17.5Hz, 1H); 5.43(dd, J = 7.5 和 16.0Hz, 1H); 5.68(d, J = 16.0Hz, 1H); 5.77(m, 1H); 7.25 - 7.35(m, 1H); 7.51 - 7.59(m, 2H); 7.66(m, 1H); 8.43(d, J = 8.0Hz, 1H)。

d) 步骤 4:制备 N-(5-烯丙基-4-氧代-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并噻吡庚因-3-基-(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-三羟基-2-甲氧基-8,8-二甲基-壬-6-烯酰胺(Ex21)



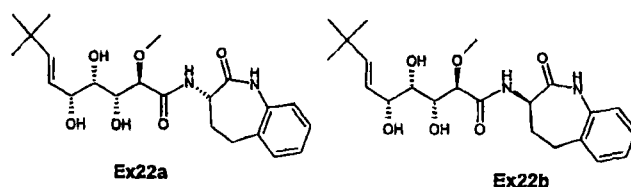
131mg 58(252μmol)在 1.25mL THF 和 2.5mL 盐酸(1N)中在氩气下进行搅拌混合。在 TA 下保持搅拌 4 小时。然后，将该溶液冷却到 0℃，它用 1N 氢氧化钠中和到 pH 7.0。用 AcOEt 提取 2 次，每次 3mL。这些有机相合并，用硫酸镁干燥，过滤，然后使其至干。该粗制物然后进行硅胶色谱纯化(12g，洗脱剂，庚烷/AcOEt - 梯度: AcOEt 6 - 50%)。收集 44mg 期望产物 Ex21(Rdt = 44%)。

ES: 479(+)=(M+H)(+);461(+)=(M+H)(+) - H₂O

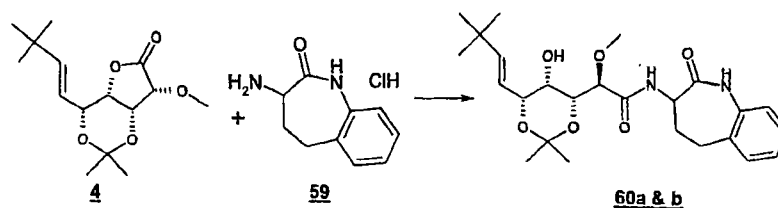
¹H NMR(400MHz, DMSO - d₆), δ(ppm):0.95(s, 9H); 3.11(t, J

= 11.5Hz, 1H); 3.19(s, 3H); 3.25 - 3.32(部分掩蔽的 m, 1H); 3.40 - 3.50(m, 2H); 3.66(d, J = 8.0Hz, 1H); 3.91(m, 1H); 4.25 - 4.36(m, 3H); 4.41(td, J = 7.0 和 11.5Hz, 1H); 4.54(d, J = 4.5Hz, 1H); 4.62(d 宽 d, J = 5.5 和 16.5Hz, 1H); 5.04(宽 d, J = 10.5Hz, 1H); 5.19(宽 d, J = 17.5Hz, 1H); 5.27(dd, J = 7.0 和 16.0Hz, 1H); 5.61(宽 d, J = 16.0Hz, 1H); 5.77(m, 1H); 7.26 - 7.34(m, 1H); 7.51 - 7.57(m, 2H); 7.65(宽 d, J = 7.5Hz, 1H); 8.32(d, J = 8.0Hz, 1H)。

实施例 22a&b: N - (2 - 氧代 - 2,3,4,5 - 四氢 - 1H - 1 - 苯并吡啶因 - 3 - 基) - (E) - (2R,3R,4S,5R) - 3,4,5 - 三羟基 - 2 - 甲氧基 - 8,8 - 二甲基 - 壬 - 6 - 烯酰胺



a) 步骤 1: 制备(R) - 2 - [(4R,5S,6R) - 6 - ((E) - 3,3 - 二甲基 - 丁 - 烯基) - 5 - 羟基 - 2,2 - 二甲基 - 1,3 - 二噁烷 - 4 - 基] - 2 - 甲氧基 - N - (2 - 氧代 - 2,3,4,5 - 四氢 - 1H - 1 - 苯并吡啶因 - 3 - 基) - 乙酰胺(60a&b)



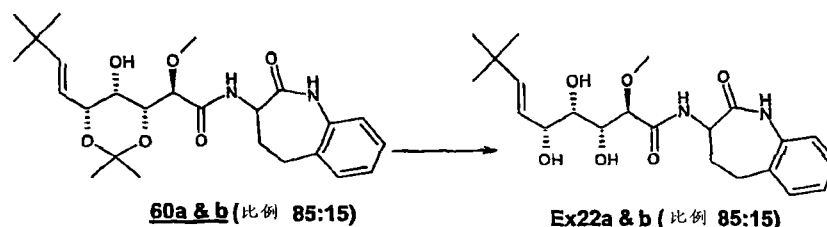
在搅拌与惰性气氛下, 相继地往 Wheaton 管中加入 100mg 4(352μmol)、150mg 59(0.70mmol)(Interchim 销售的), 146mg 2 - 乙基己烷酸钠(0.88mmol)和 2.5mL THF。在 TA 下保持搅拌 2 天。把 3mL 乙酸乙酯添加到该反应介质中。用 3mL HCl 溶液(1N)洗涤, 生成凝胶状的不溶物, 它在用烧结玻璃过滤器过滤后得到 53mg 期望产物 60a&b(比 85: 15)(Rdt = 33%, 白色固体)。该滤液进行倾析, 有机相再

用 3mL 饱和 NaHCO_3 溶液、3mL 水洗涤，用硫酸镁干燥，过滤，然后浓缩至干。采用接枝 NH_2 硅胶色谱纯化(3g, 洗脱剂庚烷 50/AcOEt 50)后得到 57mg 60a&b(比 15: 85)(Rdt=35%)。

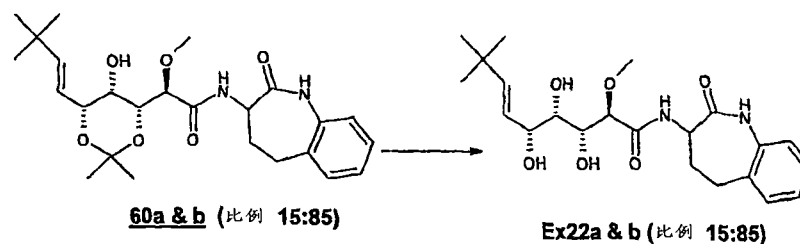
^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$), 60a 的 $\delta(\text{ppm})$: 0.98(s, 9H); 1.22(s, 3H); 1.27(s, 3H); 2.08(m, 1H); 2.26(m, 1H); 2.65 – 2.78(m, 2H); 3.21 – 3.33(掩蔽 m, 1H); 3.25(s, 3H); 3.78(d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H); 3.90(宽 d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H); 4.20(m, 1H); 4.26(d, $J = 7.0\text{Hz}$, 1H); 4.33(d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H); 5.44(dd, $J = 7.0$ 和 16.0Hz , 1H); 5.68(d, $J = 16.0\text{Hz}$, 1H); 7.08(d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H); 7.13(宽 t, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H); 7.24 – 7.32(m, 2H); 8.12(d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H); 9.80(s, 1H)。

^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$), 60b 的 $\delta(\text{ppm})$: 0.99(s, 9H); 1.24(s, 3H); 1.29(s, 3H); 2.06(m, 1H); 2.26(m, 1H); 2.63 – 2.79(m, 2H); 3.22 – 3.32(掩蔽 m, 1H); 3.23(s, 3H); 3.73(d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H); 3.95(宽 d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H); 4.21 – 4.32(m, 2H); 4.41(d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H); 5.44(dd, $J = 7.0$ 和 16.0Hz , 1H); 5.68(d, $J = 16.0\text{Hz}$, 1H); 7.03(d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H); 7.14(t, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H); 7.24 – 7.32(m, 2H); 8.06(d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H); 9.34(s, 1H)。

b) 步骤 2: 制备 N-(2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-1-苯并吡啶-3-基)-(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-三羟基-2-甲氧基-8,8-二甲基-壬-6-烯酰胺(Ex22a&b)



53mg 60a&b(比 85: 15)在 0.6mL THF 和 1.15mL 1N 盐酸中在氩气下进行搅拌混合。在 TA 下保持搅拌 5 小时。然后，将该溶液冷却到 0℃，它用 1N 氢氧化钠中和到 pH 7.0。用 AcOEt 提取 2 次，每次 5mL。这些有机相合并，用硫酸镁干燥，过滤，然后脱水至干。得到 32.5mg 期望产物 Ex22a&b(比 85: 15)(Rdt = 67%)。



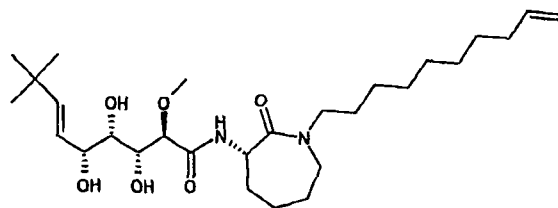
57mg 60a&b(比 15:85)(124 μ mol)在 0.65mL THF 和 1.24mL 1N 盐酸中在氩气下进行搅拌混合。在 TA 下保持搅拌 5 小时。然后,将该溶液冷却到 0℃,它用 1N 氢氧化钠中和到 pH 7.0。用 AcOEt 提取 2 次,每次 5mL。这些有机相合并,用硫酸镁干燥,过滤,然后使其至干。得到 40.7mg 期望产物 Ex22a&b(比 15: 85)(Rdt = 78%)。

ES: 421(+)=(M+H)(+);403(+)=(M+H)(+) - H₂O

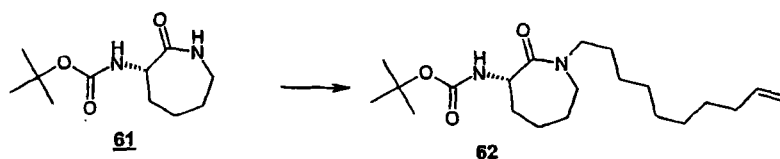
¹H NMR(300MHz, DMSO - d₆), Ex22a 的 δ (ppm):0.96(s, 9H); 2.07(m, 1H); 2.33(m, 1H); 2.63 - 2.80(m, 2H); 3.23(s, 3H); 3.25 - 3.36(掩蔽 m, 1H); 3.53(m, 1H); 3.68(d, J = 7.5Hz, 1H); 3.95(m, 1H); 4.17 - 4.32(m, 2H); 4.40(d, J = 6.5Hz, 1H); 4.53(宽 m, 1H); 5.31(dd, J = 7.0 和 16.0Hz, 1H); 5.63(宽 d, J = 16.0Hz, 1H); 7.02(d, J = 7.5Hz, 1H); 7.14(t, J = 7.5Hz, 1H); 7.23 - 7.32(m, 2H); 8.97(d, J = 8.0Hz, 1H); 9.89(s, 1H)。

¹H NMR(300MHz, DMSO - d₆), Ex22b 的 δ (ppm): 0.96(s, 9H); 2.07(m, 1H); 2.32(m, 1H); 2.65 - 2.80(m, 2H); 3.23(s, 3H); 3.24 - 3.36(掩蔽 m, 1H); 3.53(m, 1H); 3.67(d, J = 7.5Hz, 1H); 3.93(m, 1H); 4.13 - 4.42(m, 3H); 4.52(宽 m, 1H); 5.29(dd, J = 6.5 和 15.5Hz, 1H); 5.62(d, J = 15.5Hz, 1H); 7.02(d, J = 8.0Hz, 1H); 7.13(t, J = 8.0Hz, 1H); 7.22 - 7.32(m, 2H); 7.98(d, J = 7.5Hz, 1H); 9.84(s, 1H)。

实施例 23: N - (1 - 癸 - 9 - 烯基 - 2 - 氧代 - 全氢 - 吡啶因 - 3 - 基) - (E) - (2R,3R,4S,5R) - 3,4,5 - 三羟基 - 2 - 甲氧基 - 8,8 - 二甲基 - 壬 - 6 - 烯酰胺



a) 步骤 1: 制备(S)-(I-癸-9-烯基-2-氧代-全氢-吡庚因-3-基)-氨基甲酸叔丁酯(62)

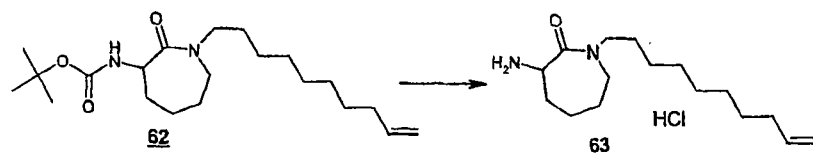


把 41.2mg(1.2mmol)NaH 在油中的悬浮液加到 3mL DMF 中。往这个溶液中添加溶于 2mL DMF 中的 228.3mg(1mmol)化合物 61(Senn Chemical AG 销售的)。然后滴加 1.05g 10-溴-1-癸烯(4.8mmol)。在 TA 下搅拌 5h, 并把该混合物倒入冰中。该含水相用 AcOEt 提取 3 次, 这些有机相用水和饱和 NaCl 水溶液洗涤。这些有机相用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤和蒸发至干。得到 1.6g 粗制产物, 它采用硅胶柱色谱纯化, 使用庚烷 80/AcOEt 20 混合物作为洗脱剂。回收 1.31g 产物 62, 呈无色油状 (Rdt=80%)。

ES:(M+H)⁺ = 367⁺。

¹H NMR(400MHz, CDCl₃), δ(ppm): 6.42(d, 1H); 5.70(m, 1H); 4.97(m, 2H); 4.22(m, 1H); 3.50-3.20(m, 4H); 2.00(q, 2H); 1.85-1.15(m, 18H), 1.38(s, 9H)。

b) 步骤 2: 制备(S)-3-氨基-1-癸-9-烯基-全氢-吡庚因-2-酮盐酸盐(63)

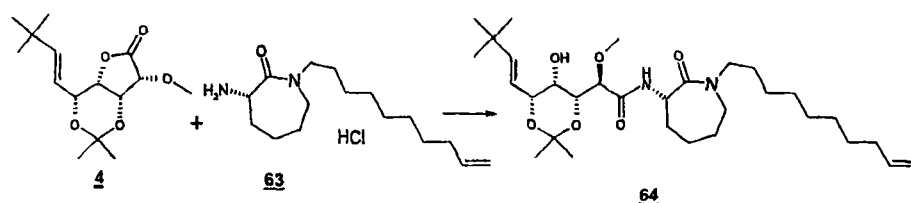


把 1.3g **62**(3.55mmol)加到 250mL 圆底烧瓶中，添加 90mL 盐酸在二噁烷中的溶液(4M)。在 TA 与氩气下进行充分搅拌 3h。蒸去溶剂后得到 1.23g 胺 **63**，呈盐酸盐形式，它直接用于后续步骤。

ES:(M+H)⁺ = 303⁺。

¹H NMR(400MHz, DMSO d6), δ(ppm): 8.13(宽 s, 1H); 5.80(m, 1H); 4.95(m, 2H); 4.22(m, 1H); 3.70 – 3.25(m, 4H); 2.00(q, 2H); 1.90 – 1.20(m, 18H)。

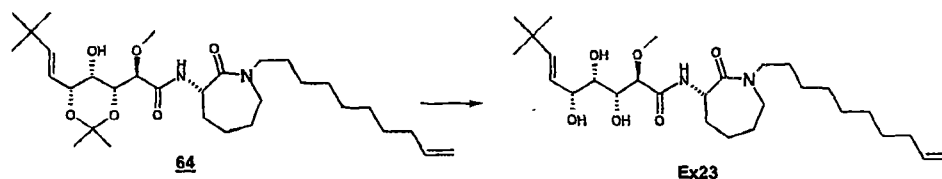
c) 步骤 3: 制备(R)-N-(1-癸-9-烯基-2-氧代-全氢-吡啶因-3-基)-2-[(4R,5S,6R)-6-((E)-3,3-二甲基-丁-烯基)-5-羟基-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4-基]-2-甲氧基-乙酰胺(**64**)



在搅拌与惰性气氛下，相继地往 Wheaton 管中加入 85mg **4**(300μmol)，136mg **63**(445μmol)，149mg 2-乙基己酸钠(0.90mmol)和 1.5mL THF。在 TA 下保持搅拌 48h。把 20mL 乙酸乙酯添加到该反应介质中。相继地用 20mL HCl 溶液(1N)和 20mL 饱和 NaCl 水溶液进行洗涤。该有机相用无水硫酸镁进行干燥，过滤，然后蒸发至干。得到 270mg 油，它进行硅胶色谱纯化(8g，洗脱剂，CH₂Cl₂ 98/MeOH 2)。收集 140mg 期望产物 **63**(Rdt = 85%;Rf: 0.2)。

ES: (M+H)⁺=551⁺。

d) 步骤 4:制备 N-(1-癸-9-烯基-2-氧代-全氢-吡啶因-3-基)-(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-三羟基-2-甲氧基-8,8-二甲基-壬-6-烯酰胺(Ex23)



140mg **64**(254 μ mol)在 2.8mL THF 和 2.8mL 1N 盐酸中在氩气下进行搅拌混合。在 TA 下保持搅拌 4 小时。然后, 将该溶液冷却到 0℃, 它用 1N 氢氧化钠中和到 pH 7.0。用 AcOEt 提取 2 次, 每次 3mL。这些有机相合并, 用硫酸镁干燥, 过滤, 然后脱水至干得到 101mg 粗制产物, 它然后进行硅胶色谱纯化(12g, 洗脱剂, CH₂Cl₂ 97/异丙醇 3)。收集 69mg 期望产物 **Ex23**(Rdt = 53%, Rf: 0.15)。

IC:511(+)=(M+H)(+)。

¹H NMR(400MHz, DMSO - d₆), ppm(δ):0.97(s, 9H); 1.17 - 1.39(m, 12H); 1.44(m, 2H); 1.60 - 1.91(m, 4H); 2.00(m, 2H); 3.20 - 3.36(部分掩蔽的 m, 4H); 3.26(s, 3H); 3.50 - 3.60(m, 2H); 3.70(d, J = 7.0Hz, 1H); 3.97(m, 1H); 4.38(宽 m, 1H); 4.46 - 4.54(m, 2H); 4.57(d, J = 4.5Hz, 1H); 4.93(宽 d, J = 11.0Hz, 1H); 4.99(宽 d, J = 17.5Hz, 1H); 5.33(dd, J = 6.5 和 16.0Hz, 1H); 5.64(d, J = 16.0Hz, 1H); 5.79(m, 1H); 7.85(d, J = 6.5Hz, 1H)。

IR(CCl₄):3374;2931; 2858;1643;1513;1486;1433;1114;974 和 912cm⁻¹。

制备产物的抗增生活性:

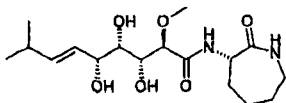
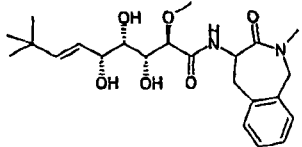
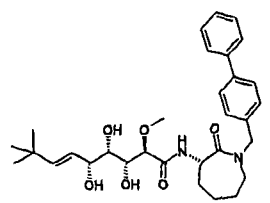
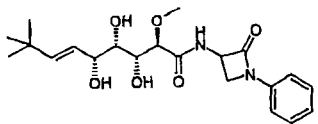
通过测量细胞 Hep - G2 细胞增生的抑制作用测定了产物 1 - 10 的抗肿瘤活性。这些细胞按照浓度每个孔 1000 个细胞接种在细胞培养介质中, 并在 37℃ 和 5%CO₂ 的条件下培育 4 小时。

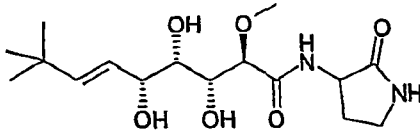
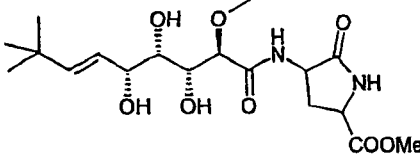
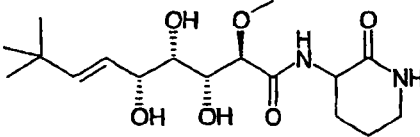
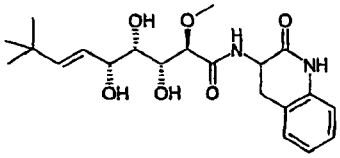
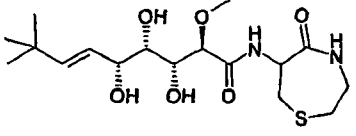
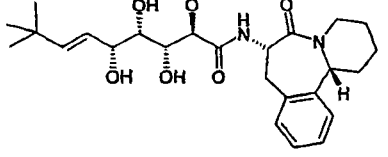
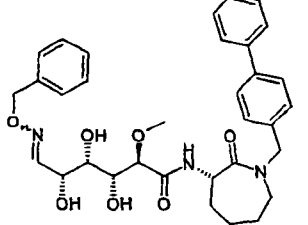
细胞 Hep - G2 和 HCT - 116 培养所使用的介质: 用 Dubelcco/Mélange F12 de Ham(Gibco)改进的 Eagle 介质; NEAA(10%; 非必需氨基酸, Gibco); 丙酮酸钠(1%, Gibco); L - 谷氨酰胺(1%, Gibco); 胎牛血清(5%; PAA)。

4 小时后, 添加不同浓度的溶于 DMSO/细胞培养介质混合物中的待试验产物, 得到的混合物在 37℃ 和 5%CO₂ 的条件下培育 72 小时。使用 CellTiterGlo 试验试剂(Promega)测量了细胞内的 ATP 含量。

这些细胞增生试验结果列于下表 1 中:

表 1

实施例	结构	IC 50 (μ M)/HEP G2
Bengamide E		7.0
Ex1		0.17
Ex2		1.3
Ex3		0.48

Ex4		3.10
Ex5		26.70
Ex6		1.19
Ex7		1.11
Ex8		0.83
Ex9		3.6
Ex10		18.3

通过测量细胞 HCT116 细胞增生的抑制作用测定了表 2 实施例产物的抗增生活性。这些细胞按照浓度每个孔 10000 个细胞接种在细胞培养介质中，往 0.17mL 介质还添加 20 μ L 不同浓度的待试验产物和 10 μ L 胸腺嘧啶核苷[甲基-14C](100 μ Ci/mL-比活性 47.90mCi/mmol;

NEN 技术标准 NEC568 批号 3550 - 001), 然后这些细胞在 37℃ 和 5%CO₂ 的条件下进行培育。

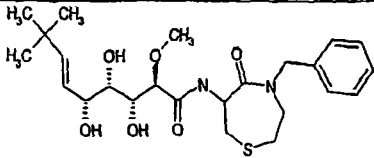
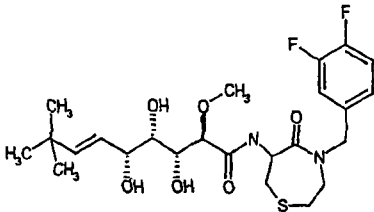
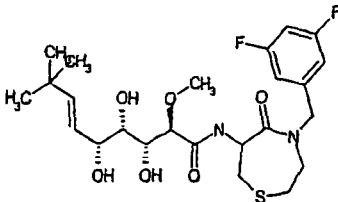
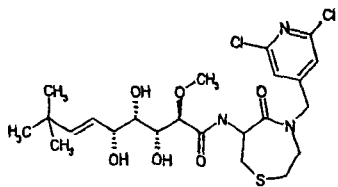
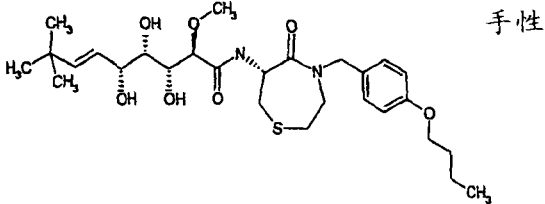
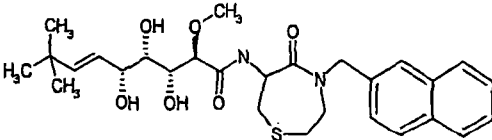
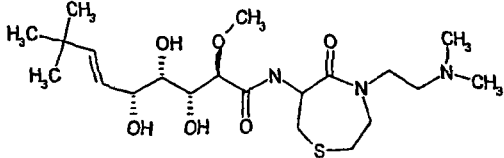
细胞 HCT116 培养所使用的介质: 2mM L - 谷氨酰胺、200UI/ml 青霉素、200µg/ml 链霉素和 10%(V/V)胎牛血清(Life Technologies)介质 DMEM 2。

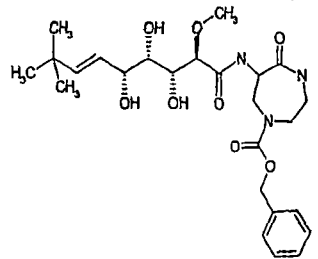
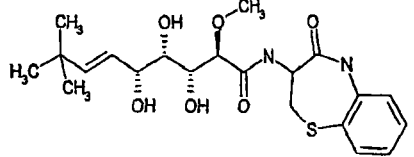
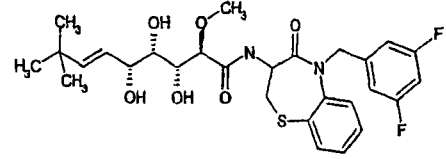
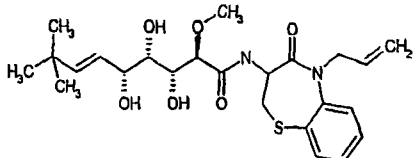
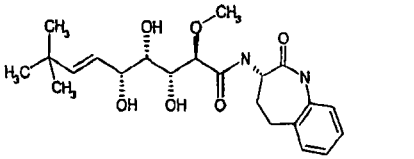
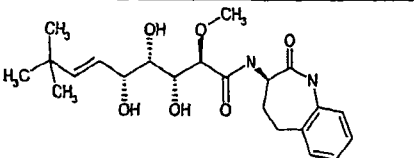
48 小时后, 使用 1450 Microbeta Wallac Trilux 液体闪烁计数器计算加入的 ¹⁴C - 胸腺嘧啶核苷。这些结果 R 以 cpm(每分钟撞击数)表示, 并且通过首先减去无细胞孔的 cpm 数平均值 B, 然后除以未处理细胞孔的 cpm 数 C, 这些孔装有 20µL 含有 1%乙醇的产物稀释介质, 这些结果转换成生长抑制百分数 GI%(GI%=(R - B)×100/C%)。

借助 XLFit 软件的方程式 205(IDBS company, UK), 通过采用 Marquardt 算法的非线性回归分析(Donald W. MARQUARDT, 《J.Soc.industry.appl》, vol 11, No. 2, June, 1963)计算出 IC50 值。

表 2 产物对于这些细胞 HCT116 的 IC50 一般低于 30µM, 优选地低于 100nM。

表 2

实施例	结构
Ex11	
Ex12	
Ex13	
Ex14	
Ex15	
Ex16	
Ex17	

Ex18	
Ex19	
Ex20	
Ex21	
Ex22a	
Ex22b	
Ex23	