



## (12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 108276404 A

(43)申请公布日 2018.07.13

|                           |                       |
|---------------------------|-----------------------|
| (21)申请号 201810192454.1    | C07D 207/09(2006.01)  |
| (22)申请日 2013.08.30        | C07D 403/10(2006.01)  |
| (30)优先权数据                 | C07D 221/18(2006.01)  |
| 61/695,947 2012.08.31 US  | C07D 295/155(2006.01) |
| (62)分案原申请数据               | C07D 205/04(2006.01)  |
| 201380056726.0 2013.08.30 | C07D 209/58(2006.01)  |
| (71)申请人 四相制药公司            | C07D 401/04(2006.01)  |
| 地址 美国马萨诸塞州                | C07D 233/74(2006.01)  |
| (72)发明人 肖晓毅 R·B·克拉克       | C07C 237/26(2006.01)  |
| D·K·亨特 孙翠香 M·罗恩           | A61K 31/437(2006.01)  |
| 张武炎 何敏生                   | A61K 31/4166(2006.01) |
| (74)专利代理机构 北京市金杜律师事务所     | A61K 31/4025(2006.01) |
| 11256                     | A61K 31/40(2006.01)   |
| 代理人 陈文平 黄海波               | A61K 31/166(2006.01)  |
| (51)Int.Cl.               | A61K 31/5377(2006.01) |
| C07D 471/04(2006.01)      | A61K 31/473(2006.01)  |
|                           | A61K 31/4725(2006.01) |
|                           | A61P 31/04(2006.01)   |

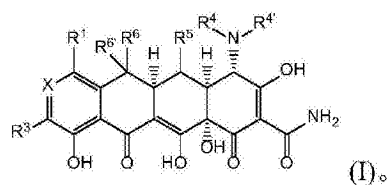
权利要求书10页 说明书176页

## (54)发明名称

四环素化合物

## (57)摘要

本发明涉及结构式(I)代表的化合物或其可药用盐。结构式(I)的变量为本文定义的。本发明还描述了包括结构式(I)的化合物或其可药用盐的药物组合物及其治疗用途。





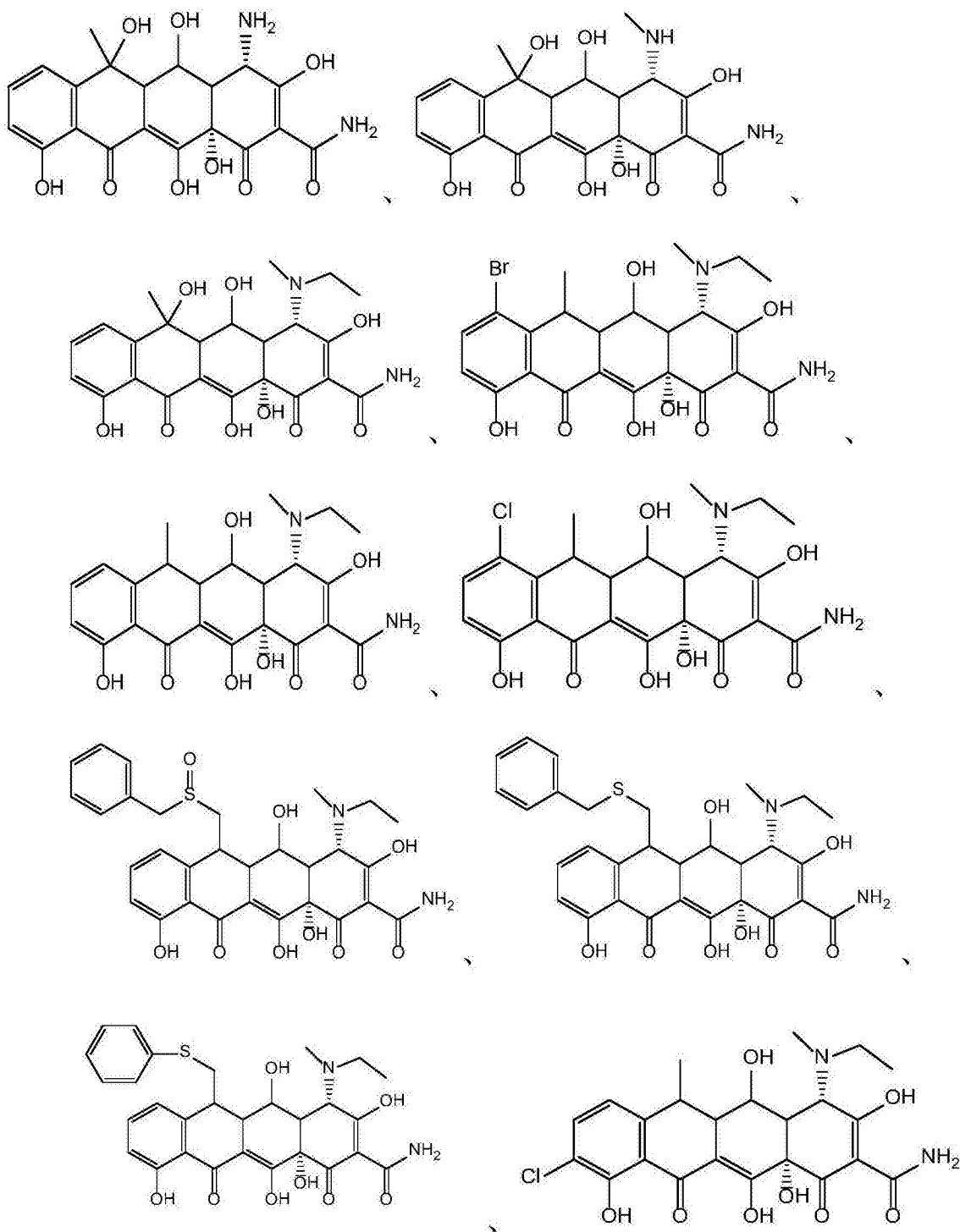
任一个杂环基部分任选独立地在可取代氮原子上被R<sup>F</sup>取代;

每个R<sup>F</sup>独立地选自-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基)、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羟基烷基)、-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基)-碳环基、-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基)-杂环基、-S(O)<sub>1-2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、-S(O)<sub>1-2</sub>-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基)-碳环基、-S(O)<sub>1-2</sub>-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基)-杂环基、-C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、-C(O)-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基)-碳环基、-C(O)H、-C(O)-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基)-杂环基、-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基)-C(O)<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基)-NR<sup>B</sup>R<sup>B'</sup>和-C(O)N(R<sup>D</sup>)(R<sup>E</sup>)；

$R^A, R^B, R^{B'}, R^C, R^D, R^E, R^F$  的任一个碳环基或杂环基部分,  $R^{6'}$  的任一个环烷基部分, 或  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^{4'}, R^5, R^6$  的任一个取代基任选独立地在碳原子上被一个或多个独立地选自下述的取代基取代: 氟、氯、 $C_1$ - $C_4$ 烷基、 $C_1$ - $C_4$ 氟烷基、 $-O-C_1$ - $C_4$ 烷基、 $-O-C_1$ - $C_4$ 氟烷基、 $=O$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH$  ( $C_1$ - $C_4$ 烷基)、和  $-N$  ( $C_1$ - $C_4$ 烷基)<sub>2</sub>;

R<sup>A</sup>、R<sup>B</sup>、R<sup>B'</sup>、R<sup>C</sup>、R<sup>D</sup>、R<sup>E</sup>、R<sup>F</sup>的任一个杂环基部分,或R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>4'</sup>、R<sup>5</sup>或R<sup>6</sup>的任一个杂环基取代基任选地在可取代氮原子上被-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基或-S(O)<sub>1-2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)取代;和

所述化合物不是下述化合物：



或前述任一化合物的盐。

2. 权利要求1的化合物或其可药用盐, 其中:

X选自N和C(R<sup>2</sup>);

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>各自独立地选自: 氢、卤素、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、-OR<sup>A</sup>、-C(O)NR<sup>B</sup>R<sup>B'</sup>、NR<sup>B</sup>R<sup>B'</sup>、S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>C</sup>、-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基)-碳环基、和-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基)-杂环基; 或

R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>任选地与其结合的原子一起形成碳环基或杂环基环; 或

R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>任选地与其结合的原子一起形成碳环基或杂环基环;

R<sup>4</sup>选自氢、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基)-碳环基、和-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基)-杂环基;

$R^{4'}$  选自氢、 $-(C_2-C_6\text{烷基})$ 、 $S(O)_{1-2}R^C$ 、 $-(C_0-C_6\text{亚烷基})$ -碳环基、 $-(C_0-C_6\text{亚烷基})$ -杂环基、 $-C(O)-(C_1-C_6\text{烷基})$ 、和 $-C(O)-(C_1-C_6\text{烷基})-NR^D R^E$ ；或

$R^4$ 和 $R^{4'}$  任选地与其共同结合的氮原子一起形成4-8元环，所述4-8元环任选地包含1-2个另外的独立地选自N、O和S的杂原子；

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

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

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

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

其中：

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^{4'}$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 的任一个烷基或亚烷基部分任选独立地被一个或多个独立地选自卤素、 $=O$ 、 $OR^A$ 、 $NR^B R^{B'}$ 和 $S(O)_{0-2}R^C$ 的取代基取代；

$R^{6'}$ 、 $R^A$ 或 $R^C$ 的任一个烷基或亚烷基部分任选独立地和一个或多个氟取代；

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^{4'}$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 或由 $R^1$ 和 $R^2$ 、 $R^2$ 和 $R^3$ 或 $R^4$ 和 $R^{4'}$ 一起形成的任何环中的任一个中的任一个碳环基或杂环基部分任选独立地在碳原子上被一个或多个独立地选自下述的取代基取代：卤素、 $=O$ 、 $C_1-C_4$ 氟烷基、 $C_1-C_4$ 烷基、 $C_3-C_{10}$ 碳环基、4-13元杂环基、 $OR^A$ 、 $NR^B R^{B'}$ 和 $S(O)_{0-2}R^C$ ；

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^{4'}$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 或由 $R^1$ 和 $R^2$ 、 $R^2$ 和 $R^3$ 或 $R^4$ 和 $R^{4'}$ 一起形成的任何环中的任一个中的任一个杂环基部分任选独立地在可取代氮原子上被 $R^F$ 取代；

每个 $R^F$ 独立地选自 $-(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-(C_0-C_6\text{亚烷基})$ -碳环基、 $-(C_0-C_6\text{亚烷基})$ -杂环基、 $-S(O)_{1-2}-(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-S(O)_{1-2}-(C_0-C_6\text{亚烷基})$ -碳环基、 $-S(O)_{1-2}-(C_0-C_6\text{亚烷基})$ -杂环基、 $-C(O)-(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-C(O)-(C_0-C_6\text{亚烷基})$ -碳环基、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)-(C_0-C_6\text{亚烷基})$ -杂环基和 $-C(O)N(R^D)(R^E)$ ；

$R^A$ 、 $R^B$ 、 $R^{B'}$ 、 $R^C$ 、 $R^D$ 、 $R^E$ 、 $R^F$ 的任一个碳环基或杂环基部分， $R^{6'}$ 的任一个环烷基部分，或 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^{4'}$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 的任一个取代基任选独立地在碳原子上被一个或多个独立地选自下述的取代基取代：氟、氯、 $C_1-C_4$ 烷基、 $C_1-C_4$ 氟烷基、 $-O-C_1-C_4$ 烷基、 $-O-C_1-C_4$ 氟烷基、 $=O$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4\text{烷基})$ 、和 $-N(C_1-C_4\text{烷基})_2$ ；和

$R^A$ 、 $R^B$ 、 $R^{B'}$ 、 $R^C$ 、 $R^D$ 、 $R^E$ 、 $R^F$ 的任一个杂环基部分或 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^{4'}$ 、 $R^5$ 或 $R^6$ 的任一个杂环基取代基任选地在可取代氮原子上被 $-C_1-C_4$ 烷基、或 $-S(O)_{1-2}-(C_1-C_4\text{烷基})$ 取代。

3. 权利要求1或2的化合物，其中 $R^5$ 、 $R^6$ 和 $R^{6'}$ 各自为氢。

4. 权利要求1至3中任一项的化合物，其中：

$R^4$ 选自氢和 $-(C_1-C_6\text{烷基})$ ；

$R^{4'}$  选自氢、任选地被一个或多个独立地选自羟基和卤素的取代基取代的 $-(C_2-C_6\text{烷})$

基)、-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基)、-C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、-C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基)-N(R<sup>D</sup>)(R<sup>E</sup>),和S(O)<sub>1-2</sub>R<sup>C</sup>;或R<sup>4</sup>和R<sup>4'</sup>任选地与其共同结合的氮原子一起形成4-6元环,所述4-6元环任选地包含1-2个另外的独立地选自N、O和S的杂原子;

R<sup>C</sup>为-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基);和

R<sup>D</sup>和R<sup>E</sup>各自独立地选自氢和-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)。

5. 权利要求4的化合物,其中:

R<sup>4</sup>选自氢和-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基);

R<sup>4'</sup>选自氢、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基)、-C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、-C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基)-N(R<sup>D</sup>)(R<sup>E</sup>)和S(O)<sub>1-2</sub>R<sup>C</sup>;

R<sup>C</sup>为-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基);和

R<sup>D</sup>和R<sup>E</sup>各自独立地选自氢和-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)。

6. 权利要求5的化合物,其中:

R<sup>4</sup>选自氢、甲基、乙基和丙基;和

R<sup>4'</sup>选自氢、乙基、丙基、环丙基、-C(O)CH<sub>3</sub>、-C(O)CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>和-S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>。

7. 权利要求1至6中任一项的化合物,其中R<sup>1</sup>选自氢、卤素、任选地被一个或多个独立地选自卤素的取代基取代的-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、-NR<sup>B</sup>R<sup>B'</sup>、-C(O)NR<sup>B</sup>R<sup>B'</sup>、-OR<sup>A</sup>、-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基)-碳环基、和-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基)-杂环基,其中R<sup>A</sup>为任选地被一个或多个氟取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。

8. 权利要求1至7中任一项的化合物,其中R<sup>3</sup>选自氢和-N(R<sup>B</sup>)(R<sup>B'</sup>),其中R<sup>B</sup>为氢。

9. 权利要求1至8中任一项的化合物,其中X为C(R<sup>2</sup>)。

10. 权利要求1至9中任一项的化合物,其中:

X为C(R<sup>2</sup>);和

R<sup>1</sup>选自氢、卤素、任选地被一个或多个独立地选自卤素的取代基取代的-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、-NR<sup>B</sup>R<sup>B'</sup>、-C(O)NR<sup>B</sup>R<sup>B'</sup>、-OR<sup>A</sup>、-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基)-碳环基、和-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基)-杂环基,其中R<sup>A</sup>为任选地被一个或多个氟取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。

11. 权利要求10的化合物,其中R<sup>1</sup>选自氢、卤素、任选地被一个或多个独立地选自卤素的取代基取代的-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、和-OR<sup>A</sup>,其中R<sup>A</sup>为为任选地被一个或多个氟取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。

12. 权利要求11的化合物,其中R<sup>1</sup>选自氢、氟、氯、CF<sub>3</sub>、OCH<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>和NHCH<sub>3</sub>。

13. 权利要求12的化合物,其中R<sup>1</sup>选自氢、氟、氯、CF<sub>3</sub>和OCF<sub>3</sub>。

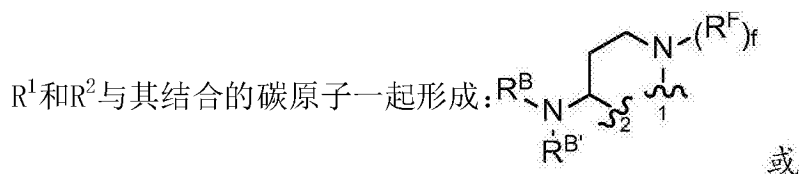
14. 权利要求1至9中任一项的化合物,其中:

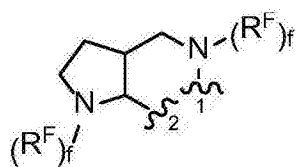
X为C(R<sup>2</sup>);和

R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>与其结合的原子一起形成含氮杂环基环,其中包含R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>的环任选地在任何可取代的氮原子上被C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基取代;和任选地在碳原子上被NR<sup>B</sup>R<sup>B'</sup>取代,其中R<sup>B</sup>和R<sup>B'</sup>各自独立地选自氢和C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。

15. 权利要求1至9中任一项的化合物,其中:

X为C(R<sup>2</sup>);和

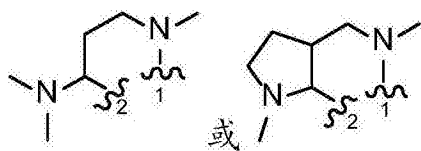




其中“ $\sim 1$ ”代表 $R^1$ 结合碳原子的连接点；“ $\sim 2$ ”代表 $R^2$ 结合碳

原子的连接点；和 $f$ 为0或1。

16. 权利要求14或15的化合物，其中 $R^1$ 和 $R^2$ 与其结合的碳原子一起形成：



其中“ $\sim 1$ ”代表 $R^1$ 结合碳原子的连接点，和“ $\sim 2$ ”代

表 $R^2$ 结合碳原子的连接点。

17. 权利要求1至13中任一项的化合物，其中

$X$ 为 $C(R^2)$ ；和

$R^2$ 为任选地在氮原子上被 $-(C_1-C_6\text{烷基})$ 取代的 $-(C_0-C_6\text{亚烷基})$ -杂环基；

$-(C_0-C_6\text{亚烷基})$ -碳环基；或被 $NR^B R^{B'}$ 取代的 $-(C_1-C_6)$ 烷基。

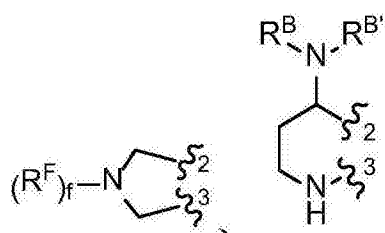
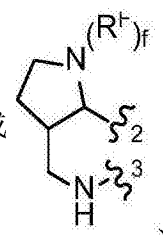
18. 权利要求17的化合物，其中 $R^2$ 为任选地在氮原子上被 $C_1-C_4$ 烷基或苄基取代的吡咯烷基。

19. 权利要求1至13中任一项的化合物，其中：

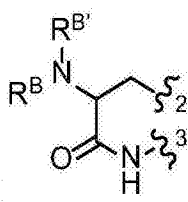
$X$ 为 $C(R^2)$ ；和

$R^2$ 和 $R^3$ 与其结合的原子一起形成含氮杂环基。

20. 权利要求19的化合物，其中 $R^2$ 和 $R^3$ 与其结合的原子一起形成



或



其中“ $\sim 2$ ”代表 $R^2$ 结合碳原子的连接点；

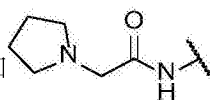
“ $\sim 3$ ”代表 $R^3$ 结合碳原子的连接点；和 $f$ 为0或1。

21. 权利要求1-18中任一项的化合物，其中：

$X$ 为 $C(R^2)$ ；和

$R^3$ 选自氢和 $-N(R^B)(R^{B'})$ ，其中 $R^B$ 为氢和 $R^{B'}$ 为 $-C(=O)-(C_0-C_6\text{亚烷基})$ -杂环基或 $-C(=O)-(C_0-C_6\text{亚烷基})-N(R^D)(R^E)$ 。

22. 权利要求21的化合物，其中 $R^3$ 选自氢和



23. 权利要求1至8中任一项的化合物，其中 $X$ 为 $N$ 。

## 24. 化合物, 选自下述化合物中任一个:

|                                                           |  |                                                      |  |                                                           |  |
|-----------------------------------------------------------|--|------------------------------------------------------|--|-----------------------------------------------------------|--|
| 化合物编号<br>S3-7-5-A<br>(非对映异构体 A)<br>S3-7-5-B<br>(非对映异构体 B) |  | 化合物编号<br>S3-7-2                                      |  | 化合物编号<br>S3-7-3-A<br>(非对映异构体 A)<br>S3-7-3-B<br>(非对映异构体 B) |  |
| S3-7-4-A<br>(非对映异构体 A)<br>S3-7-4-B<br>(非对映异构体 B)          |  | S3-7-5                                               |  | S3-7-6-A<br>(非对映异构体 A)<br>S3-7-6-B<br>(非对映异构体 B)          |  |
| S3-7-7-A<br>(非对映异构体 A)<br>S3-7-7-B<br>(非对映异构体 B)          |  | S3-7-8-A<br>(非对映异构体 A)<br>S3-7-8-B<br>(非对映异构体 B)     |  | S3-7-9-A<br>(非对映异构体 A)<br>S3-7-9-B<br>(非对映异构体 B)          |  |
| S3-7-10-A<br>(非对映异构体 A)<br>S3-7-10-B<br>(非对映异构体 B)        |  | S3-7-11                                              |  | S3-7-12                                                   |  |
| S3-7-13-A<br>(非对映异构体 A)<br>S3-7-13-B<br>(非对映异构体 B)        |  | S4-14-1<br>(非对映异构体 A)                                |  | S4-14-2<br>(非对映异构体 A)                                     |  |
| S4-14-3<br>(非对映异构体 A)                                     |  | S4-14-4<br>(非对映异构体 A)                                |  | S4-14-5-A<br>(非对映异构体 A)<br>S4-14-5-B<br>(非对映异构体 B)        |  |
| S4-14-7<br>(非对映异构体 A)                                     |  | S4-14-8<br>(非对映异构体 A)                                |  | S4-14-9<br>(非对映异构体 A)                                     |  |
| S4-14-10<br>(非对映异构体 A)                                    |  | S4-14-11<br>(非对映异构体 A)                               |  | S4-14-12<br>(非对映异构体 A)                                    |  |
| S4-14-13<br>(非对映异构体 A)                                    |  | S4-14-14-A<br>(非对映异构体 A)<br>S4-14-14-B<br>(非对映异构体 B) |  | S4-14-15<br>(非对映异构体 A)                                    |  |
| S4-14-17<br>(非对映异构体 A)                                    |  | S4-15-13<br>(非对映异构体 A)                               |  | S5-10-1-A<br>(非对映异构体 A)<br>S5-10-1-B<br>(非对映异构体 B)        |  |
| S5-10-1-2-A<br>(非对映异构体 A)<br>S5-10-1-2-B<br>(非对映异构体 B)    |  | S5-10-3-A<br>(非对映异构体 A)<br>S5-10-3-B<br>(非对映异构体 B)   |  | S5-10-4-A<br>(非对映异构体 A)<br>S5-10-4-B<br>(非对映异构体 B)        |  |
| S6-6-1 (单一<br>非对映异构体)                                     |  | S6-6-2 (单一<br>非对映异构体)                                |  | S6-6-3 (单一<br>非对映异构体)                                     |  |
| S7-14-1-A<br>(非对映异构体 A)<br>S7-14-1-B<br>(非对映异构体 B)        |  | S7-14-2-A<br>(非对映异构体 A)                              |  | S7-14-3-A<br>(非对映异构体 A)                                   |  |
| S8-4-1                                                    |  | S8-4-2                                               |  | S8-4-3                                                    |  |

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

| 化合物编号                                              | 化合物结构 | 化合物编号                                              | 化合物结构 | 化合物编号                                              | 化合物结构 |
|----------------------------------------------------|-------|----------------------------------------------------|-------|----------------------------------------------------|-------|
| S17-3-8                                            |       | S17-3-9                                            |       | S17-3-10                                           |       |
| S17-3-11                                           |       | S18-5-1-1                                          |       | S18-3-1-2                                          |       |
| S18-5-2-1                                          |       | S18-5-2-2                                          |       | S18-7-4-8<br>(非对映异构体 B)                            |       |
| S18-7-2                                            |       | S18-7-2-A<br>(非对映异构体 A)<br>S18-7-2-B<br>(非对映异构体 B) |       | S18-7-4-A<br>(非对映异构体 A)<br>S18-7-4-B<br>(非对映异构体 B) |       |
| S18-7-5-A<br>(非对映异构体 A)<br>S18-7-5-B<br>(非对映异构体 B) |       | S18-7-6                                            |       | S18-7-7-A<br>(非对映异构体 A)<br>S18-7-7-B<br>(非对映异构体 B) |       |
| S20-4-1 (单一<br>非对映异构体)                             |       | S20-4-2 (单一<br>非对映异构体)                             |       | S20-4-3 (单一<br>非对映异构体)                             |       |
| S20-4-4 (单一<br>非对映异构体)                             |       | S21-5-1                                            |       | S21-5-2                                            |       |
| S21-5-3                                            |       | S21-5-4                                            |       |                                                    |       |

或其可药用盐。

25. 药物组合物, 包含可药用载体或稀释剂和权利要求1-24中任一项的化合物。

26. 一种用于治疗或预防受试者中感染或定植的方法, 包括向受试者施用有效量的权利要求1-24中任一项的化合物或其可药用盐、或权利要求25的药物组合物。

27. 权利要求26的方法, 其中所述感染是由作为其感染过程的一部分的细胞内生长的生物体引起。

28. 权利要求26的方法, 其中所述感染是由革兰氏阳性生物体引起。

29. 权利要求28的方法, 其中所述革兰氏阳性生物体选自杆菌纲; 放线菌门; 和梭菌纲。

30. 权利要求29的方法, 其中所述杆菌纲生物体选自葡萄球菌属、链球菌属、肠球菌属、杆菌属和李斯特菌属。

31. 权利要求29的方法, 其中所述放线菌门生物体选自丙酸菌属、棒状杆菌属、奴卡氏菌属和放线菌属。

32. 权利要求29的方法, 其中梭菌纲生物体选自梭菌属。

33. 权利要求28的方法, 其中所述感染是由革兰氏阴性生物体引起。

34. 权利要求33的方法, 其中所述革兰氏阴性生物体选自肠杆菌科、拟杆菌科、弧菌科、巴斯德菌科、假单胞菌科、奈瑟氏球菌科、立克次体、莫拉菌科、变形杆菌科的任何种类、不动菌属、螺旋杆菌属和弯曲杆菌属。

35. 权利要求26的方法,其中所述感染是由选自立克次体目和衣原体目的生物体引起。
36. 权利要求26的方法,其中所述感染是由选自衣原体门和螺旋体门的生物体引起。
37. 权利要求36的方法,其中所述螺旋体门生物体选自疏螺旋体属和密螺旋体属。
38. 权利要求26的方法,其中所述感染是由选自柔膜细菌纲的生物体引起。
39. 权利要求38的方法,其中所述柔膜细菌纲生物体选自支原体属。
40. 权利要求39的方法,其中支原体属为肺炎支原体。
41. 权利要求26的方法,其中所述感染是由选自军团菌属和分支杆菌属的生物体引起。
42. 权利要求41的方法,其中所述分支杆菌属为结核分枝杆菌。
43. 权利要求26的方法,其中所述感染是由多于一种的生物体引起。
44. 权利要求26的方法,其中所述感染是由对一种或多种抗生素具有抗性的生物体引起。
45. 权利要求26的方法,其中所述感染是由对四环素或第一和第二代四环素抗生素的任何成员具有抗性的生物体引起。
46. 权利要求26的方法,其中所述感染是由对甲氧西林或 $\beta$ -内酰胺类中的任何抗生素具有抗性的生物体引起。
47. 权利要求46的方法,其中所述 $\beta$ -内酰胺类选自第二代、第三代和第四代头孢菌素。
48. 权利要求26的方法,其中所述感染是由对喹诺酮或氟喹诺酮具有抗性的生物体引起。
49. 权利要求26的方法,其中所述感染是由对替加环素具有抗性的生物体引起。
50. 权利要求26的方法,其中所述感染是由对四环素具有抗性的生物体引起。
51. 权利要求26的方法,其中所述感染是由对甲氧西林具有抗性的生物体引起。
52. 权利要求26的方法,其中所述感染是由对万古霉素具有抗性的生物体引起。
53. 权利要求26的方法,其中所述感染是由对抗微生物肽或生物相似性治疗性处理具有抗性的生物体引起。
54. 权利要求28的方法,其中所述革兰氏阳性生物体选自金黄色葡萄球菌、CoNS、肺炎链球菌、化脓性链球菌、无乳链球菌、粪肠球菌和屎肠球菌。
55. 权利要求33的方法,其中所述革兰氏阴性生物体选自流感嗜血杆菌、卡他莫拉菌和嗜肺性军团病杆菌。
56. 一种用于治疗或预防受试者中呼吸道感染的方法,包括向受试者施用有效量的权利要求1-24中任一项的化合物或其可药用盐或权利要求25的药物组合物。
57. 权利要求56的方法,其中所述呼吸道感染为社区获得性细菌性肺炎(CABP)。
58. 权利要求56或权利要求57的方法,其中所述呼吸道感染是由选自金黄色葡萄球菌、肺炎链球菌、化脓性链球菌、流感嗜血杆菌、卡他莫拉菌和嗜肺性军团病杆菌的细菌引起。
59. 一种用于治疗或预防受试者中皮肤感染的方法,包括向受试者施用有效量的权利要求1-25中任一项的化合物或其可药用盐或权利要求26的药物组合物。
60. 权利要求59的方法,其中所述皮肤感染为急性细菌皮肤和皮肤结构感染(ABSSSI)。
61. 权利要求59或权利要求60的方法,其中所述皮肤感染是由选自金黄色葡萄球菌、CoNS、化脓性链球菌、无乳链球菌、粪肠球菌和屎肠球菌的细菌引起。

## 四环素化合物

[0001] 本申请是申请号为201380056726.0、申请日为2013年8月30日、名称为“四环素化合物”的专利申请的分案申请。

[0002] 相关申请

[0003] 本申请要求2012年8月31日提交的美国临时申请号61/695,947的优先权。上述申请全部教导通过引用并入本文。

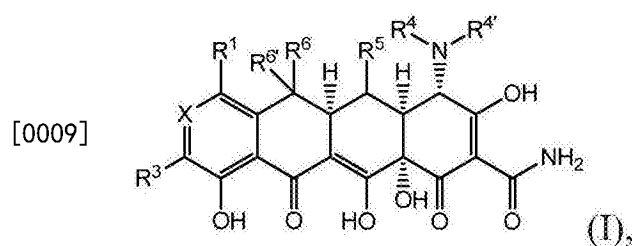
[0004] 发明背景

[0005] 四环素是广泛用于人类和兽医学的广谱抗微生物剂。通过发酵或半合成生产的四环素总量以每年数千公吨计。

[0006] 为了治疗目的广泛使用四环素导致甚至在高敏感性细菌种类中出现对这些抗生素的耐药性。因此,存在针对其它四环素反应性疾病或病症具有改善的抗菌活性和功效的新的四环素类似物的需要。

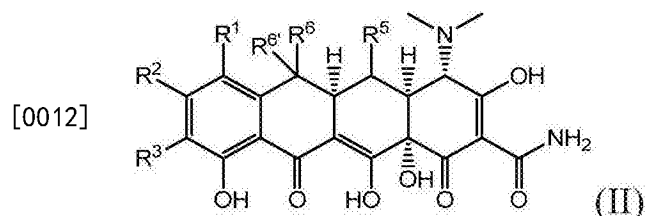
[0007] 发明简述

[0008] 本发明的第一个实施方案涉及由结构式 (I) 代表的化合物或其可药用盐:



[0010] 其中变量为如本文定义和描述的。

[0011] 本发明的另一个实施方案涉及结构式 (II) 代表的化合物或其可药用盐:



[0013] 其中变量为如本文定义和描述的。

[0014] 本发明的另一个实施方案涉及药物组合物,包含可药用载体或稀释剂和结构式 (I) 或 (II) 代表的化合物或其可药用盐。该药物组合物用于治疗,比如治疗受试者中的感染(例如细菌感染)。

[0015] 本发明的另一个实施方案是一种治疗受试者中感染(例如细菌感染)的方法,包括向受试者施用有效量的结构式 (I) 或 (II) 代表的化合物或其可药用盐。

[0016] 本发明的另一个实施方案是一种预防受试者中感染(例如细菌感染)的方法,包括向受试者施用有效量的结构式 (I) 或 (II) 代表的化合物或其可药用盐。

[0017] 本发明的另一个实施方案是结构式 (I) 或 (II) 代表的化合物或其可药用盐在制备用于治疗受试者中的感染(例如细菌感染)的药物中的用途。

[0018] 本发明的另一个实施方案是结构式 (I) 或 (II) 代表的化合物或其可药用盐在制备

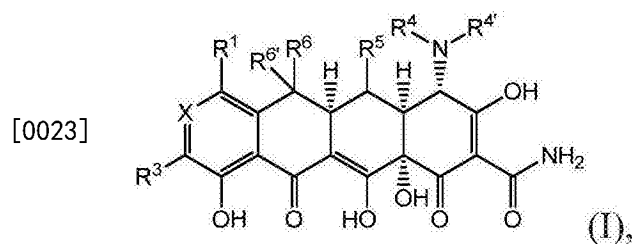
用于预防受试者中的感染(例如细菌感染)的药物中的用途。

[0019] 本发明的另一个实施方案是结构式(I)或(II)代表的化合物或其可药用盐在治疗中的用途,比如治疗或预防受试者中的感染(例如细菌感染)。

[0020] 发明详述

[0021] 本发明涉及结构式(I)代表的化合物或其可药用盐。结构式(I)中的变量为本文在下述段落中描述的。应当理解本发明涵盖本文定义的取代基变量(即 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 等)的所有组合。

[0022] 本发明的第一个实施方案为具有结构式(I)的化合物或其可药用盐:



[0039]  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^{4'}$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 的任一个烷基或亚烷基部分任选独立地被一个或多个独立地选自卤素、 $=O$ 、 $OR^A$ 、 $NR^B R^{B'}$ 和 $S(O)_{0-2}R^C$ 的取代基取代；

[0040]  $R^{6'}$ 、 $R^A$ 或 $R^C$ 的任一个烷基或亚烷基部分任选独立地被一个或多个氟取代；

[0041]  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^{4'}$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、或由 $R^1$ 和 $R^2$ 、 $R^2$ 和 $R^3$ 或 $R^4$ 和 $R^{4'}$ 一起形成的任何环中的任一个中的任一个碳环基或杂环基部分任选独立地在碳原子上被一个或多个独立地选自下述的取代基取代：卤素、 $=O$ 、 $C_1$ - $C_4$ 氟烷基、 $C_1$ - $C_4$ 烷基、 $-(C_0-C_6$ 亚烷基)- $(C_3-C_{10}$ 碳环基)、 $-(C_0-C_6$ 亚烷基)- $(4-13$ 元杂环基)、 $OR^A$ 、 $-(C_0-C_6$ 亚烷基)- $NR^B R^{B'}$ 和 $S(O)_{0-2}R^C$ ；

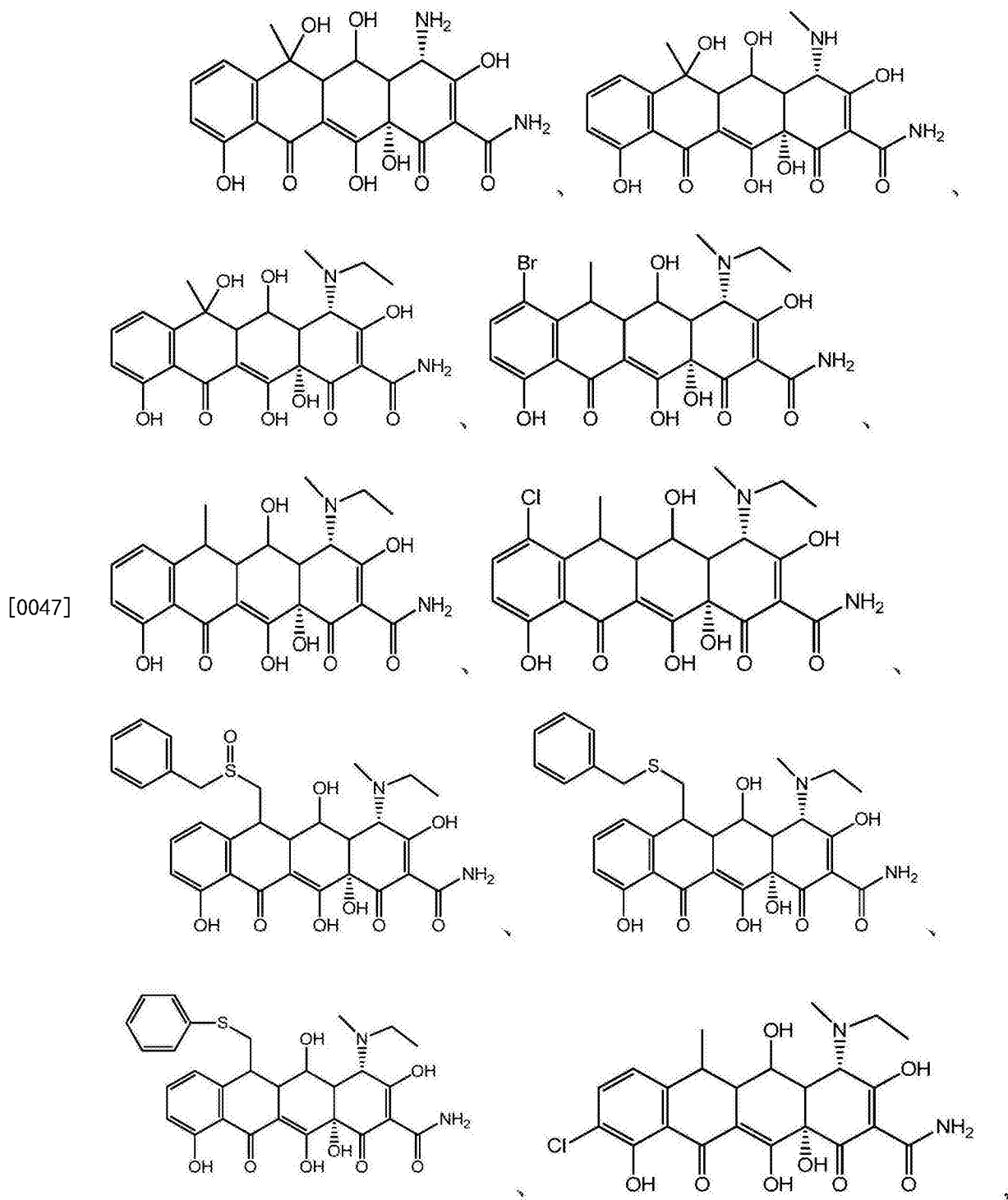
[0042]  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^{4'}$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、或由 $R^1$ 和 $R^2$ 、 $R^2$ 和 $R^3$ 或 $R^4$ 和 $R^{4'}$ 一起形成的任何环中的任一个中的任一个杂环基部分任选独立地在可取代氮原子上被 $R^F$ 取代；

[0043] 每个 $R^F$ 独立地选自 $-(C_1-C_6$ 烷基)、 $-(C_1-C_6$ 卤代烷基)、 $-(C_1-C_6$ 羟基烷基)、 $-(C_0-C_6$ 亚烷基)-碳环基、 $-(C_0-C_6$ 亚烷基)-杂环基、 $-S(O)_{1-2}-(C_1-C_6$ 烷基)、 $-S(O)_{1-2}-(C_0-C_6$ 亚烷基)-碳环基、 $-S(O)_{1-2}-(C_0-C_6$ 亚烷基)-杂环基、 $-C(O)-(C_1-C_6$ 烷基)、 $-C(O)-(C_0-C_6$ 亚烷基)-碳环基、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)-(C_0-C_6$ 亚烷基)-杂环基、 $-(C_0-C_6$ 亚烷基)- $C(O)_2-(C_1-C_6$ 烷基)、 $-(C_1-C_6$ 亚烷基)- $NR^B R^{B'}$ 和 $-C(O)N(R^D)(R^E)$ ；

[0044]  $R^A$ 、 $R^B$ 、 $R^{B'}$ 、 $R^C$ 、 $R^D$ 、 $R^E$ 、 $R^F$ 的任一个碳环基或杂环基部分， $R^{6'}$ 的任一个环烷基部分，或 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^{4'}$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 的任一个取代基任选独立地在碳原子上被一个或多个独立地选自下述的取代基取代：氟、氯、 $C_1$ - $C_4$ 烷基、 $C_1$ - $C_4$ 氟烷基、 $-O-C_1-C_4$ 烷基、 $-O-C_1-C_4$ 氟烷基、 $=O$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4$ 烷基)、和 $-N(C_1-C_4$ 烷基) $_2$ ；

[0045]  $R^A$ 、 $R^B$ 、 $R^{B'}$ 、 $R^C$ 、 $R^D$ 、 $R^E$ 、 $R^F$ 的任一个杂环基部分或 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^{4'}$ 、 $R^5$ 或 $R^6$ 的任一个杂环基取代基任选地在可取代氮原子上被 $-C_1-C_4$ 烷基或 $-S(O)_{1-2}-(C_1-C_4$ 烷基)取代。其余变量如在第一个实施方案中描述和定义的。

[0046] 在第一个实施方案的第二个方面，所述化合物不是下述化合物：



[0048] 或前述任一化合物的盐。其余变量如在第一个实施方案或其第一个方面中描述和定义的。

[0049] 在第一个实施方案的第三个方面,  $R^5$ 、 $R^6$ 和 $R^6$ 各自为氢。其余变量如在第一个实施方案或其第一个或第二个方面中描述和定义的。

[0050] 在第一个实施方案的第四个方面, X为C( $R^2$ )。其余变量如在第一个实施方案或其第一个、第二个或第三个方面中描述和定义的。

[0051] 在第一个实施方案的第五个方面:

[0052] X选自N和C( $R^2$ );

[0053]  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 和 $R^6$ 各自独立地选自：氢、卤素、 $-(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-OR^A$ 、 $NR^BR^{B'}$ 、 $-C(O)NR^BR^{B'}$ 、 $S(O)_{0-2}R^C$ 、 $-(C_0-C_6\text{亚烷基})$ -碳环基、和 $-(C_0-C_6\text{亚烷基})$ -杂环基；或

[0054]  $R^1$ 和 $R^2$ 任选地与其结合的原子一起形成碳环基或杂环基环；或

[0055]  $R^2$ 和 $R^3$ 任选地与其结合的原子一起形成碳环基或杂环基环；

[0056]  $R^4$ 选自氢、 $-(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-(C_0-C_6\text{亚烷基})$ -碳环基、和 $-(C_0-C_6\text{亚烷基})$ -杂环基；

[0057]  $R^{4'}$ 选自氢、 $-(C_2-C_6\text{烷基})$ 、 $S(O)_{1-2}R^C$ 、 $-(C_0-C_6\text{亚烷基})$ -碳环基、 $-(C_0-C_6\text{亚烷基})$ -杂环基、 $-C(O)-(C_1-C_6\text{烷基})$ 、和 $-C(O)-(C_1-C_6\text{烷基})-NR^DR^E$ ；或

[0058]  $R^4$ 和 $R^{4'}$ 任选地与其共同结合的氮原子一起形成4-8元环，所述4-8元环任选地包含1-2个另外的独立地选自N、O和S的杂原子； $R^{6'}$ 选自氢、 $-(C_1-C_6\text{烷基})$ 和 $-(C_3-C_6\text{环烷基})$ ；

[0059] 每个 $R^A$ 独立地选自氢、 $-(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-(C_0-C_6\text{亚烷基})$ -碳环基、 $-(C_0-C_6\text{亚烷基})$ -杂环基、 $-C(O)-(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-C(O)-(C_0-C_6\text{亚烷基})$ -碳环基、 $-C(O)-(C_0-C_6\text{亚烷基})$ -杂环基和 $-C(O)N(R^D)(R^E)$ ；

[0060] 每个 $R^B$ 和每个 $R^{B'}$ 独立地选自氢、 $-(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-(C_0-C_6\text{亚烷基})$ -碳环基、 $-(C_0-C_6\text{亚烷基})$ -杂环基、 $-S(O)_{1-2}-(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-S(O)_{1-2}-(C_0-C_6\text{亚烷基})$ -碳环基、 $-S(O)_{1-2}-(C_0-C_6\text{亚烷基})$ -杂环基、 $-C(O)-(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-C(O)-(C_0-C_6\text{亚烷基})$ -碳环基、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)-(C_0-C_6\text{亚烷基})$ -杂环基和 $-C(O)N(R^D)(R^E)$ ；

[0061] 每个 $R^C$ 独立地选自 $-(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-(C_0-C_6\text{亚烷基})$ -碳环基和 $-(C_0-C_6\text{亚烷基})$ -杂环基；和

[0062] 每个 $R^D$ 和每个 $R^E$ 独立地选自氢、 $-(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-(C_0-C_6\text{亚烷基})$ -碳环基、和 $-(C_0-C_6\text{亚烷基})$ -杂环基；

[0063] 其中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^{4'}$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^{6'}$ 、 $R^A$ 、 $R^B$ 、 $R^{B'}$ 、 $R^C$ 、 $R^D$ 或 $R^E$ 、或由 $R^1$ 和 $R^2$ 、 $R^2$ 和 $R^3$ 或 $R^4$ 和 $R^{4'}$ 一起形成的任一个烷基、亚烷基、碳环基或杂环基部分任选独立地被取代。其余变量如在第一个实施方案或其第一个、第二个、第三个或第四个方面中描述和定义的。

[0064] 在第一个实施方案的第六个方面：

[0065]  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^{4'}$ 、 $R^5$ 或 $R^6$ 的任一个烷基或亚烷基部分任选独立地被一个或多个独立地选自卤素、 $=O$ 、 $OR^A$ 、 $NR^BR^{B'}$ 和 $S(O)_{0-2}R^C$ 的取代基取代；

[0066]  $R^{6'}$ 、 $R^A$ 或 $R^C$ 的任一个烷基或亚烷基部分任选独立地被一个或多个氟取代；

[0067]  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^{4'}$ 、 $R^5$ 或 $R^6$ 、或由 $R^1$ 和 $R^2$ 、 $R^2$ 和 $R^3$ 或 $R^4$ 和 $R^{4'}$ 一起形成的任何环的任一个中的任一个碳环基或杂环基部分任选独立地在碳原子上被一个或多个独立地选自下述的取代基取代：卤素、 $=O$ 、 $C_1-C_4$ 氟烷基、 $C_1-C_4$ 烷基、 $C_3-C_{10}$ 碳环基、4-13元杂环基、 $OR^A$ 、 $NR^BR^{B'}$ 和 $S(O)_{0-2}R^C$ ；

[0068]  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^{4'}$ 、 $R^5$ 或 $R^6$ 、或由 $R^1$ 和 $R^2$ 、 $R^2$ 和 $R^3$ 或 $R^4$ 和 $R^{4'}$ 一起形成的任何环中的任一个中的任一个杂环基部分任选独立地在可取代的氮原子上被 $R^F$ 取代；

[0069] 每个 $R^F$ 独立地选自 $-(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-(C_0-C_6\text{亚烷基})$ -碳环基、 $-(C_0-C_6\text{亚烷基})$ -杂环基、 $-S(O)_{1-2}-(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-S(O)_{1-2}-(C_0-C_6\text{亚烷基})$ -碳环基、 $-S(O)_{1-2}-(C_0-C_6\text{亚烷基})$ -杂环基、 $-C(O)-(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-C(O)-(C_0-C_6\text{亚烷基})$ -碳环基、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)-(C_0-C_6\text{亚烷基})$ -杂环基和 $-C(O)N(R^D)(R^E)$ ；

[0070]  $R^A$ 、 $R^B$ 、 $R^{B'}$ 、 $R^C$ 、 $R^D$ 、 $R^E$ 、 $R^F$ 的任一个碳环基或杂环基部分， $R^{6'}$ 的任一个环烷基部分，或 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^{4'}$ 、 $R^5$ 或 $R^{6'}$ 的任一个取代基任选独立地在碳原子上被一个或多个独立地选自

下述的取代基取代：卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>氟烷基、-O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、-O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>氟烷基、=O、-OH、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、和-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)<sub>2</sub>；和

[0071] R<sup>A</sup>、R<sup>B</sup>、R<sup>B'</sup>、R<sup>C</sup>、R<sup>D</sup>、R<sup>E</sup>、R<sup>F</sup>的任一杂环基部分或R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>4'</sup>、R<sup>5</sup>或R<sup>6</sup>的任一杂环基取代基任选地在可取代氮原子上被-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基或-S(O)<sub>1-2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)取代。其余变量如在第一个实施方案或其第一个、第二个、第三个、第四个或第五个方面中描述和定义的。在第一个实施方案的第七方面，X为N。其余变量如在第一个实施方案或其第一个、第二个、第三个、第四个、第五个或第六个方面中描述和定义的。

[0072] 在第一个实施方案的第八个方面，R<sup>1</sup>选自氢、卤素、任选地被一个或多个独立地选自卤素的取代基取代的-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、-NR<sup>B</sup>R<sup>B'</sup>、-C(O)NR<sup>B</sup>R<sup>B'</sup>、-OR<sup>A</sup>、-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基)-碳环基、和-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基)-杂环基，其中R<sup>A</sup>为任选地被一个或多个氟取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。其余变量如在第一个实施方案或其第一个、第二个、第三个、第四个、第五个、第六个或第七个方面中描述和定义的。

[0073] 在第一个实施方案的第九个方面，R<sup>3</sup>选自氢和-N(R<sup>B</sup>)(R<sup>B'</sup>)，其中R<sup>B</sup>为氢。其余变量如在第一个实施方案或其第一个、第二个、第三个、第四个、第五个、第六个、第七个或第八个方面中描述和定义的。

[0074] 本发明的第二个实施方案为结构式(I)的化合物，其中R<sup>4</sup>选自氢和-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)；R<sup>4'</sup>选自氢、任选地被一个或多个独立地选自羟基和卤素的取代基取代的-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基)、-C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、-C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基)-N(R<sup>D</sup>)(R<sup>E</sup>)和S(O)<sub>1-2</sub>R<sup>C</sup>；或R<sup>4</sup>和R<sup>4'</sup>任选地与其共同结合的氮原子一起形成4-6元环，所述4-6元环任选地包含1-2个另外的独立地选自N、O和S的杂原子；R<sup>C</sup>为-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)；及R<sup>D</sup>和R<sup>E</sup>各自独立地选自氢和-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)。其余变量如在第一个实施方案或其任一个方面中描述和定义的。

[0075] 在第二个实施方案的第一个方面，R<sup>4</sup>选自氢、甲基、乙基和丙基；和R<sup>4'</sup>选自氢、乙基、丙基、环丙基、-C(O)CH<sub>3</sub>、-C(O)CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>和-S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>。其余变量如在第一个实施方案或其任一个方面或第二个实施方案中描述和定义的。

[0076] 在第二个实施方案的第二个方面，R<sup>4</sup>选自氢和-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)；R<sup>4'</sup>选自氢、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基)、-C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、-C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基)-N(R<sup>D</sup>)(R<sup>E</sup>)和S(O)<sub>1-2</sub>R<sup>C</sup>；R<sup>C</sup>为-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)；及R<sup>D</sup>和R<sup>E</sup>各自独立地选自氢和-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)。其余变量如在第一个实施方案或其任一个方面、或第二个实施方案或其第一个方面中描述和定义的。

[0077] 本发明的第三个实施方案为结构式(I)的化合物，其中R<sup>1</sup>选自氢、卤素、任选地被一个或多个独立地选自卤素的取代基取代的-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、-NR<sup>B</sup>R<sup>B'</sup>、-C(O)NR<sup>B</sup>R<sup>B'</sup>、-OR<sup>A</sup>、-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基)-碳环基、和-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基)-杂环基，其中R<sup>A</sup>为任选地被一个或多个氟取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。其余变量如在第一个或第二个实施方案或其任一个方面中描述和定义的。

[0078] 在第三个实施方案的第一个方面，X为C(R<sup>2</sup>)。其余变量如在第一个或第二个实施方案或其任一个方面或第三个实施方案中描述和定义的。

[0079] 在第三个实施方案的第二个方面，R<sup>1</sup>选自氢、氟、氯、CF<sub>3</sub>和OCF<sub>3</sub>。其余变量如在第一个或第二个实施方案或其任一个方面、或第三个实施方案或其第一个方面中描述和定义的。

[0080] 在第三个实施方案的第三个方面，R<sup>1</sup>选自氢、卤素、任选地被一个或多个独立地选自卤素的取代基取代的-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、和-OR<sup>A</sup>，其中R<sup>A</sup>为任选地被一个或多个氟取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>

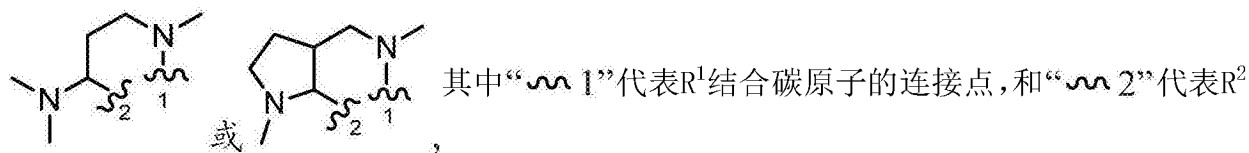
烷基。其余变量如在第一个或第二个实施方案或其任一个方面、或第三个实施方案或其第一个或第二个方面中描述和定义的。

[0081] 在第三个实施方案的第四个方面,  $R^1$  选自氢、氟、氯、 $CF_3$ 、 $OCH_3$ 、 $OCF_3$ 、 $N(CH_3)_2$  和  $NHCH_3$ 。其余变量如在第一个或第二个实施方案或其任一个方面、或第三个实施方案或其第一个、第二个或第三个方面中描述和定义的。

[0082] 在第三个实施方案的第五个方面,  $R^1$  选自氢、卤素、任选地被卤素取代的  $-(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-NR^B R^B$ 、 $-C(O)NR^B R^B$ 、 $-OR^A$ 、 $-(C_0-C_6\text{亚烷基})$ -碳环基、和  $-(C_0-C_6\text{亚烷基})$ -杂环基, 其中  $R^A$  为任选地被一个或多个氟取代的  $C_1-C_6$  烷基。其余变量如在第一个或第二个实施方案或其任一个方面、或第三个实施方案或其第一个、第二个、第三个或第四个方面中描述和定义的。

[0083] 本发明的第四个实施方案为结构式(I)的化合物, 其中  $R^1$  和  $R^2$  与其结合的原子一起形成含氮杂环基环, 其中包含  $R^1$  和  $R^2$  的环任选地在任何可取代的氮原子上被  $C_1-C_4$  烷基取代; 和任选地在碳原子上被  $NR^B R^B$  取代, 其中  $R^B$  和  $R^B$  各自独立地选自氢和  $C_1-C_6$  烷基。其余变量如在第一个、第二个或第三个实施方案或其任一个方面中描述和定义的。

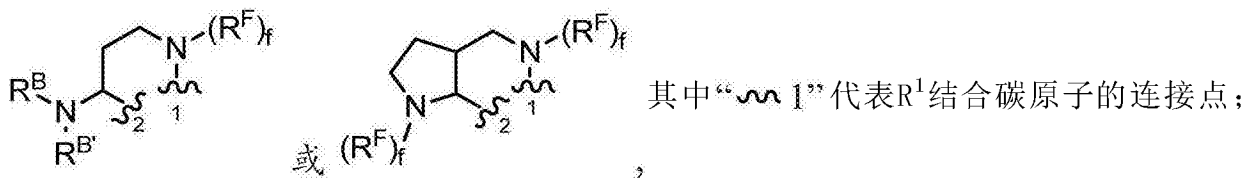
[0084] 在第四个实施方案的第一个方面,  $R^1$  和  $R^2$  与其结合的碳原子一起形成:



结合碳原子的连接点。其余变量如在第一个、第二个或第三个实施方案或其任一个方面或第四个实施方案中描述和定义的。

[0085] 在第四个实施方案的第二方面,  $X$  为  $C(R^2)$ 。其余变量如在第一个、第二个或第三个实施方案或其任一个方面、或第四个实施方案或其第一个方面中描述和定义的。

[0086] 在第四个实施方案的第三方面,  $X$  为  $C(R^2)$ ;  $R^1$  和  $R^2$  与其结合的碳原子一起形成:



“ $\sim 2$ ”代表  $R^2$  结合碳原子的连接点; 和  $f$  为 0 或 1。其余变量如在第一个、第二个或第三个实施方案或其任一个方面、或第四个实施方案或其第一个或第二个方面中描述和定义的。

[0087] 本发明的第五个实施方案为结构式(I)的化合物, 其中  $R^2$  为  $-(C_0-C_6\text{亚烷基})$ -杂环基, 任选地在氮原子上被  $-(C_1-C_6\text{烷基})$  取代;  $-(C_0-C_6\text{亚烷基})$ -碳环基; 或被  $NR^B R^B$  取代的  $-(C_1-C_6\text{烷基})$ 。其余变量如在第一个、第二个、第三个或第四个实施方案或其任一个方面中描述和定义的。

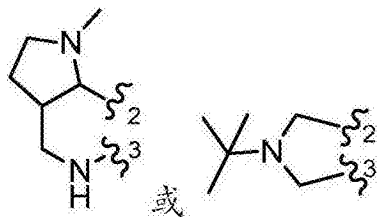
[0088] 在第五个实施方案的第一个方面,  $R^2$  为任选地在氮原子上被  $C_1-C_4$  烷基或苄基取代的吡咯烷基。其余变量如在第一个、第二个、第三个或第四个实施方案或其任一个方面、或第五个实施方案中描述和定义的。

[0089] 在第五个实施方案的第二方面,  $X$  为  $C(R^2)$ 。其余变量如在第一个、第二个、第三个或第四个实施方案或其任一个方面、或第五个实施方案或其第一个方面中描述和定义的。

[0090] 在第五个实施方案的第三个方面,  $R^2$  为  $-(C_0-C_6\text{亚烷基})-\text{杂环基}$ , 任选地在氮原子上被  $-(C_1-C_6\text{烷基})$  或  $-(C_0-C_6\text{亚烷基})-\text{碳环基}$  取代。其余变量如在第一个、第二个、第三个或第四个实施方案或其任一个方面、或第五个实施方案或其第一个或第二个方面中描述和定义的。

[0091] 本发明的第六个实施方案为结构式 (I) 的化合物, 其中  $R^2$  和  $R^3$  与其结合的原子一起形成杂环基, 例如含氮杂环基环, 其中包含  $R^2$  和  $R^3$  的环任选独立地在任何可取代的氮原子上被  $C_1-C_4\text{烷基}$  取代。其余变量如在第一个、第二个、第三个、第四个或第五个实施方案或其任一个方面中描述和定义的。

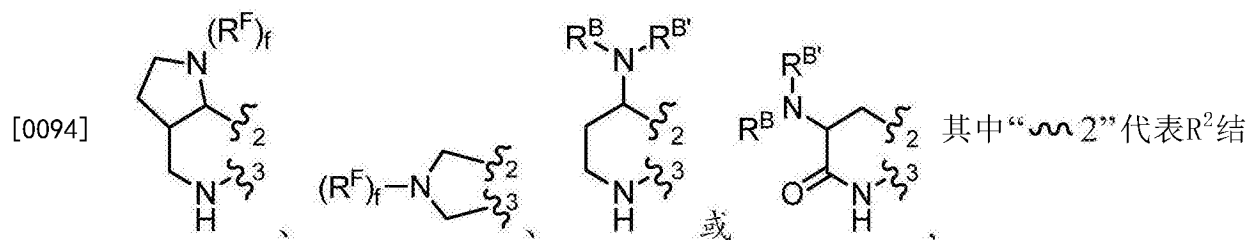
[0092] 在第六个实施方案的第一个方面,  $R^2$  和  $R^3$  与其结合的原子一起形成



其中“ $\sim 2$ ”代表  $R^2$  结合碳原子的连接点; “ $\sim 3$ ”表示  $R^3$  结

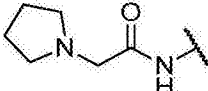
合碳原子的连接点。其余变量如在第一个、第二个、第三个、第四个或第五个实施方案或其任一个方面、或第六个实施方案中描述和定义的。

[0093] 在第六个实施方案的第二个方面,  $R^2$  和  $R^3$  与其结合的原子一起形成



合碳原子的连接点; “ $\sim 3$ ”表示  $R^3$  结合碳原子的连接点; 和  $f$  为 0 或 1。其余变量如在第一个、第二个、第三个、第四个或第五个实施方案或其任一个方面、或第六个实施方案或其任一个方面中描述和定义的。

[0095] 本发明的第七个实施方案为结构式 (I) 的化合物, 其中  $R^3$  选自氢和  $-N(R^B)(R^{B'})$ , 其中  $R^B$  为氢和  $R^{B'}$  为  $-C(0)-(C_0-C_6\text{亚烷基})-\text{杂环基}$  或  $-C(0)-(C_0-C_6\text{亚烷基})-N(R^D)(R^E)$ 。其余变量如在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个或第六个实施方案或其任一个方面中描述和定义的。

[0096] 在第七个实施方案的第一个方面,  $R^3$  选自氢和  其余变量如在第

一个、第二个、第三个、第四个、第五个或第六个实施方案或其任一个方面、或第七个实施方案中描述和定义的。

[0097] 在第七个实施方案的第二个方面,  $X$  为  $C(R^2)$ 。其余变量如在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个或第六个实施方案或其任一个方面、或第七个实施方案或其第一个方面中描述和定义的。

[0098] 在第七个实施方案的第三个方面,  $R^3$  选自氢和  $-N(R^B)(R^{B'})$ , 其中  $R^B$  为氢和  $R^{B'}$  为  $-C(0)-(C_0-C_6\text{亚烷基})-\text{杂环基}$ 。其余变量如在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个或第六

个实施方案或其任一个方面、或第七个实施方案或其第一个或第二个方面中描述和定义的。

[0099] 在一个实施方案中,本发明的化合物是表1中列出的化合物或其可药用盐之一。表1中使用的化合物名称指示用于制备所述化合物的方案。例如,化合物S8-4-5是通过选择合适的途径和试剂根据方案8制备的。

[0100] 表1.

[0101]

| 化合物编号                                                | 化合物结构 | 化合物编号                                              | 化合物结构 | 化合物编号                                            | 化合物结构 |
|------------------------------------------------------|-------|----------------------------------------------------|-------|--------------------------------------------------|-------|
| S3-7-1-A<br>(非对映异构体A)<br>S3-7-1-B<br>(非对映异构体B)       |       | S3-7-2                                             |       | S3-7-3-A<br>(非对映异构体A)<br>S3-7-3-B<br>(非对映异构体B)   |       |
| S3-7-4-A<br>(非对映异构体A)<br>S3-7-4-B<br>(非对映异构体B)       |       | S3-7-5                                             |       | S3-7-6-A<br>(非对映异构体A)<br>S3-7-6-B<br>(非对映异构体B)   |       |
| S3-7-7-A<br>(非对映异构体A)<br>S3-7-7-B<br>(非对映异构体B)       |       | S3-7-8-A<br>(非对映异构体A)<br>S3-7-8-B<br>(非对映异构体B)     |       | S3-7-9-A<br>(非对映异构体A)<br>S3-7-9-B<br>(非对映异构体B)   |       |
| S3-7-10-A<br>(非对映异构体A)<br>S3-7-10-B<br>(非对映异构体B)     |       | S3-7-11                                            |       | S3-7-12                                          |       |
| S3-7-13-A<br>(非对映异构体A)<br>S3-7-13-B<br>(非对映异构体B)     |       | S4-14-1<br>(非对映异构体A)                               |       | S4-14-2<br>(非对映异构体A)                             |       |
| S4-14-3<br>(非对映异构体A)                                 |       | S4-14-4<br>(非对映异构体A)                               |       | S4-14-5-A<br>(非对映异构体A)<br>S4-14-5-B<br>(非对映异构体B) |       |
| S4-14-7<br>(非对映异构体A)                                 |       | S4-14-8<br>(非对映异构体A)                               |       | S4-14-9<br>(非对映异构体A)                             |       |
| S4-14-10<br>(非对映异构体A)                                |       | S4-14-11<br>(非对映异构体A)                              |       | S4-14-12<br>(非对映异构体A)                            |       |
| S4-14-13<br>(非对映异构体A)                                |       | S4-14-14-A<br>(非对映异构体A)<br>S4-14-14-B<br>(非对映异构体B) |       | S4-14-15<br>(非对映异构体A)                            |       |
| S4-14-17<br>(非对映异构体A)                                |       | S4-14-18<br>(非对映异构体A)                              |       | S5-10-1-A<br>(非对映异构体A)<br>S5-10-1-B<br>(非对映异构体B) |       |
| S5-10-1-2-A<br>(非对映异构体A)<br>S5-10-1-2-B<br>(非对映异构体B) |       | S5-10-3-A<br>(非对映异构体A)<br>S5-10-3-B<br>(非对映异构体B)   |       | S5-10-4-A<br>(非对映异构体A)<br>S5-10-4-B<br>(非对映异构体B) |       |
| S6-6-1 (第一<br>非对映异构体)                                |       | S6-6-2 (第一<br>非对映异构体)                              |       | S6-6-3 (第一<br>非对映异构体)                            |       |
| S7-14-1-A<br>(非对映异构体A)<br>S7-14-1-B<br>(非对映异构体B)     |       | S7-14-2-A<br>(非对映异构体A)                             |       | S7-14-3-A<br>(非对映异构体A)                           |       |
| S8-4-1                                               |       | S8-4-2                                             |       | S8-4-3                                           |       |

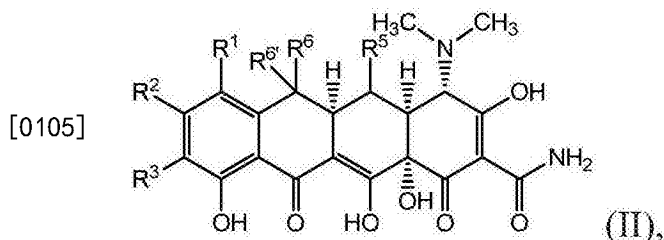
[0102]

| 化合物编号                                            | 化合物结构 | 化合物编号                                              | 化合物结构 | 化合物编号                                            | 化合物结构 |
|--------------------------------------------------|-------|----------------------------------------------------|-------|--------------------------------------------------|-------|
| S9-4-1                                           |       | S9-5-1                                             |       | S9-5-2                                           |       |
| S9-5-3                                           |       | S9-5-4                                             |       | S9-5-5                                           |       |
| S9-5-6                                           |       | S10-4-1 (第一<br>非对称异构体)                             |       | S10-4-2 (第一<br>非对称异构体)                           |       |
| S10-4-3 (第一<br>非对称异构体)                           |       | S11-3-1                                            |       | S11-3-2                                          |       |
| S11-3-3                                          |       | S12-3-3-A<br>(非对称异构体A)<br>S12-3-3-B<br>(非对称异构体B)   |       | S12-3-3-A<br>(非对称异构体A)<br>S12-3-3-B<br>(非对称异构体B) |       |
| S12-3-3-A<br>(非对称异构体A)<br>S12-3-3-B<br>(非对称异构体B) |       | S12-3-4-A<br>(非对称异构体A)                             |       | S12-3-4-A<br>(非对称异构体A)                           |       |
| S12-3-6-A<br>(非对称异构体A)<br>S12-3-6-B<br>(非对称异构体B) |       | S12-3-7-A<br>(非对称异构体A)                             |       | S12-3-8-A<br>(非对称异构体A)                           |       |
| S13-3-1                                          |       | S13-3-2                                            |       | S14-3-1                                          |       |
| S14-3-2                                          |       | S14-3-3-A<br>(非对称异构体A)<br>S14-3-3-B<br>(非对称异构体B)   |       | S15-10-1                                         |       |
| S15-10-1                                         |       | S15-10-2-A<br>(非对称异构体A)<br>S15-10-2-B<br>(非对称异构体B) |       | S16-7-1 (第一<br>非对称异构体)                           |       |
| S16-7-2 (第一<br>非对称异构体)                           |       | S16-7-3 (第一<br>非对称异构体)                             |       | S16-7-4 (第一<br>非对称异构体)                           |       |
| S16-7-5 (第一<br>非对称异构体)                           |       | S16-7-6 (第一<br>非对称异构体)                             |       | S17-3-1                                          |       |
| S17-3-2                                          |       | S17-3-3                                            |       | S17-3-4                                          |       |
| S17-3-5                                          |       | S17-3-6                                            |       | S17-3-7                                          |       |

[0103]

| 化合物编号                                            | 化合物结构 | 化合物编号                                            | 化合物结构 | 化合物编号                                            | 化合物结构 |
|--------------------------------------------------|-------|--------------------------------------------------|-------|--------------------------------------------------|-------|
| S17-8-R                                          |       | S17-8-R                                          |       | S17-8-10                                         |       |
| S17-9-11                                         |       | S18-5-1-1                                        |       | S18-5-1-2                                        |       |
| S18-5-2-1                                        |       | S18-5-2-2                                        |       | S18-7-3-B<br>(非对映异构体B)                           |       |
| S18-7-2                                          |       | S18-7-3-A<br>(非对映异构体A)<br>S18-7-3-B<br>(非对映异构体B) |       | S18-7-3-A<br>(非对映异构体A)<br>S18-7-3-B<br>(非对映异构体B) |       |
| S19-7-5-A<br>(非对映异构体A)<br>S19-7-5-B<br>(非对映异构体B) |       | S19-7-6                                          |       | S19-7-7-A<br>(非对映异构体A)<br>S19-7-7-B<br>(非对映异构体B) |       |
| S20-4-1 (单一<br>非对映异构体)                           |       | S20-4-2 (单一<br>非对映异构体)                           |       | S20-4-3 (单一<br>非对映异构体)                           |       |
| S20-4-4 (单一<br>非对映异构体)                           |       | S21-5-1                                          |       | S21-5-2                                          |       |
| S21-5-3                                          |       | S21-5-4                                          |       |                                                  |       |

[0104] 本发明的第八个实施方案为式II的化合物或其可药用盐：



[0106] 其中：

[0107]  $R^1$ 和 $R^2$ 与其结合的原子一起形成碳环基或杂环基环，和 $R^3$ 选自氢、卤素、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、-OR<sup>A</sup>、-C(O)NR<sup>B</sup>R<sup>B'</sup>、NR<sup>B</sup>R<sup>B'</sup>、S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>C</sup>、-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基)-碳环基、和-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基)-杂环基；或

[0108]  $R^2$ 和 $R^3$ 其结合的原子一起形成碳环基或杂环基环，和 $R^1$ 选自氢、卤素、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、-OR<sup>A</sup>、-C(O)NR<sup>B</sup>R<sup>B'</sup>、NR<sup>B</sup>R<sup>B'</sup>、S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>C</sup>、-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基)-碳环基、和-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基)-杂环基；

[0109]  $R^5$ 和 $R^6$ 各自独立地选自氢、卤素、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、-OR<sup>A</sup>、-C(O)NR<sup>B</sup>R<sup>B'</sup>、NR<sup>B</sup>R<sup>B'</sup>、S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>C</sup>、-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基)-碳环基、和-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基)-杂环基；

[0110]  $R^6$ 选自氢、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)和-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基)；

[0111] 每个R<sup>A</sup>独立地选自氢、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基)-碳环基、-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基)-杂环基、-C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、-C(O)-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基)-碳环基、-C(O)-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基)-杂环基和-

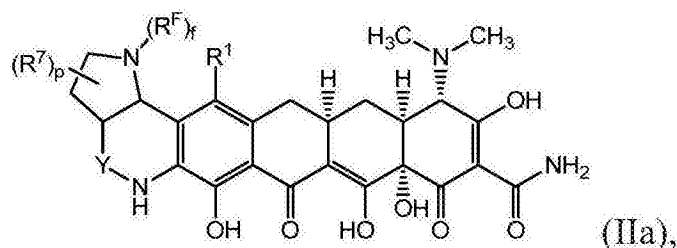
C(O)N(R<sup>D</sup>)(R<sup>E</sup>);

[0112] 每个R<sup>B</sup>和每个R<sup>B'</sup>独立地选自氢、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基)-碳环基、-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基)-杂环基、-S(O)<sub>1-2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、-S(O)<sub>1-2</sub>-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基)-碳环基、-S(O)<sub>1-2</sub>-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基)-杂环基、-C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、-C(O)-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基)-碳环基、-C(O)H、-C(O)-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基)-杂环基和-C(O)-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基)-N(R<sup>D</sup>)(R<sup>E</sup>);

[0113] 每个R<sup>C</sup>独立地选自-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基)-碳环基和-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基)-杂环基;和

[0114] 每个R<sup>D</sup>和每个R<sup>E</sup>独立地选自氢、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基)-碳环基、和-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基)-杂环基,其中R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>6'</sup>、R<sup>A</sup>、R<sup>B</sup>、R<sup>B'</sup>、R<sup>C</sup>、R<sup>D</sup>或R<sup>E</sup>的、或由R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>或R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>一起形成的任一个烷基、亚烷基、碳环基或杂环基部分任选独立地被取代。式II中的变量的可选值如在第一个至第七个实施方案或其任一个方面中描述和定义的。

[0115] 在第八个实施方案的第一个方面,化合物为由式IIa代表的化合物或其可药用盐:



[0116] 其中:

[0117] 每个R<sup>7</sup>(如果存在)独立地选自卤素、=O、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>氟烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基)-(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>碳环基)、-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基)-(4-13元杂环基)、OR<sup>A</sup>、-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基)-NR<sup>B</sup>R<sup>B'</sup>和S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>C</sup>;

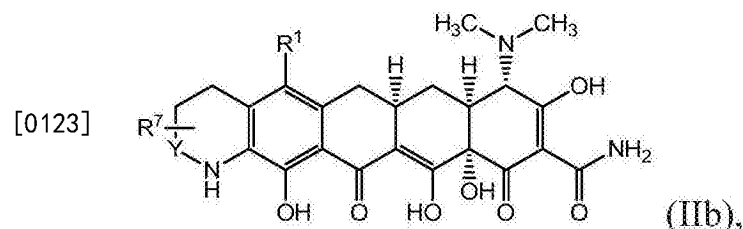
[0118] p为0、1、2、3或4;

[0119] Y为C(O)或C(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>,其中每个R<sup>8</sup>独立地选自氢、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基和-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基);和

[0120] f为0或1。其余变量如在第一个至第七个实施方案或其任一个方面或第八个实施方案中描述和定义的。

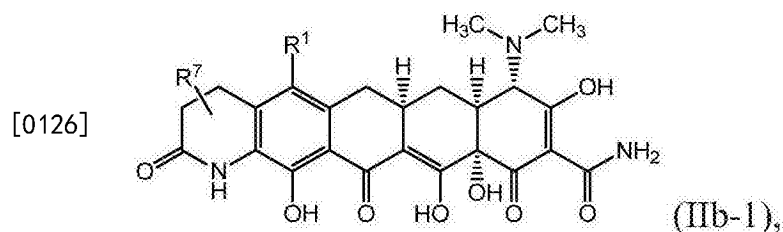
[0121] 在第八个实施方案的第一个方面的一个进一步的方面,p为0。其余变量如在第一个至第七个实施方案或其任一个方面、或第八个实施方案或其第一个方面中描述和定义的。

[0122] 在第八个实施方案的第二个方面,化合物为由式IIb代表的化合物或其可药用盐:



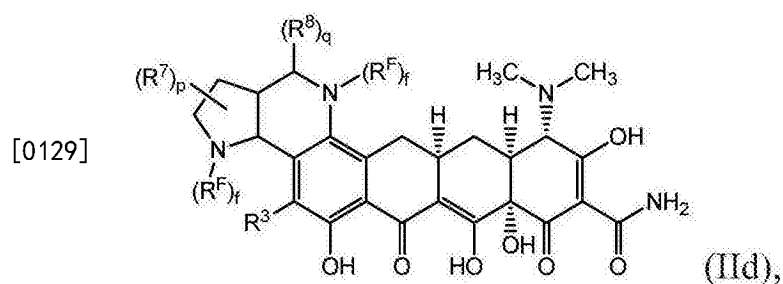
[0124] 其中R<sup>7</sup>选自卤素、=O、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>氟烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基)-(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>碳环基)、-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基)-(4-13元杂环基)、OR<sup>A</sup>、-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基)-NR<sup>B</sup>R<sup>B'</sup>和S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>C</sup>;和Y为C(O)或C(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>,其中每个R<sup>8</sup>独立地选自氢、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基和-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基)。其余变量如在第一个至第七个实施方案或其任一个方面、或第八个实施方案或其第一个方面中描述和定义的。

[0125] 在第八个实施方案的第三个方面,化合物为由式IIb-1代表的化合物或其可药用盐:



[0127] 其中 $R^7$ 选自卤素、 $=O$ 、 $C_1$ - $C_4$ 氟烷基、 $C_1$ - $C_4$ 烷基、 $-(C_0-C_6$ 亚烷基)- $(C_3-C_{10}$ 碳环基)、 $-(C_0-C_6$ 亚烷基)- $(4-13$ 元杂环基)、 $OR^A$ 、 $-(C_0-C_6$ 亚烷基)- $NR^B R^{B'}$ 和 $S(O)_{0-2}R^C$ 。其余变量如在第一个至第七个实施方案或其任一个方面、或第八个实施方案或其第一个或第二个方面中描述和定义的。

[0128] 在第八个实施方案的第四个方面,化合物为由式IIId代表的化合物或其可药用盐:



[0130] 其中:

[0131]  $R^7$ 和 $R^8$  (如果存在) 各自独立地选自卤素、 $=O$ 、 $C_1$ - $C_4$ 氟烷基、 $C_1$ - $C_4$ 烷基、 $C_3$ - $C_{10}$ 碳环基、 $4-13$ 元杂环基、 $OR^A$ 、 $-(C_0-C_6$ 亚烷基)- $NR^B R^{B'}$ 和 $S(O)_{0-2}R^C$ ;

[0132]  $p$ 为0、1、2、3或4;

[0133]  $q$ 为0、1或2; 和

[0134] 每个 $f$ 独立地为0或1。其余变量如在第一个至第七个实施方案或其任一个方面、或第八个实施方案或其第一个至第三个方面中描述和定义的。

[0135] 在第八个实施方案的第四方面的一个进一步的方面, $p$ 和 $q$ 各自为0。其余变量如在第一个至第七个实施方案或其任一个方面、或第八个实施方案或其第一个至第四个方面中描述和定义的。

[0136] 在第八个实施方案的第五个方面,每个 $R^f$ 独立地选自 $-(C_1-C_6$ 烷基)、 $-(C_1-C_6$ 卤代烷基)、 $-(C_1-C_6$ 羟基烷基)、 $-(C_0-C_6$ 亚烷基)-碳环基、 $-(C_0-C_6$ 亚烷基)-杂环基、 $-(C_0-C_6$ 亚烷基)- $C(O)_2$ - $(C_1-C_6$ 烷基)和 $-(C_1-C_6$ 亚烷基)- $NR^B R^{B'}$ 。其余变量如在第一个至第七个实施方案或其任一个方面、或第八个实施方案或其第一个至第四个方面中描述和定义的。

[0137] 在第八个实施方案的第六个方面,每个 $f$ 为0。其余变量如在第一个至第七个实施方案或其任一个方面、或第八个实施方案或其第一个至第五个方面中描述和定义的。

[0138] 在第八个实施方案的第七个方面,每个 $f$ 为1。其余变量如在第一个至第七个实施方案或其任一个方面、或第八个实施方案或其第一个至第六个方面中描述和定义的。

[0139] 在第八个实施方案的第八个方面,由 $R^1$ 和 $R^2$ 或 $R^2$ 和 $R^3$ 与其结合的原子一起形成的环为任选地含有1-2个独立地选自N、S和O的杂原子的4-7元非芳族杂环环。其余变量如在第一个至第七个实施方案或其任一个方面、或第八个实施方案或其第一个至第七个方面中描

述和定义的。

[0140] 在第八个实施方案的第九个方面：

[0141]  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 的任一个烷基或亚烷基部分任选独立地被一个或多个独立地选自下述的取代基取代：卤素、 $=O$ 、 $OR^A$ 、 $NR^B R^B$  和  $S(O)_{0-2}R^C$ ；

[0142]  $R^6$ 、 $R^A$ 或 $R^C$ 的任一个烷基或亚烷基部分任选独立地被一个或多个氟取代；

[0143]  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、或由 $R^1$ 和 $R^2$ 或 $R^2$ 和 $R^3$ 一起形成的任何环中的任一个中的任一个碳环基或杂环基部分任选独立地在碳原子上被一个或多个独立地选自下述的取代基取代：卤素、 $=O$ 、 $C_1$ - $C_4$ 氟烷基、 $C_1$ - $C_4$ 烷基、 $-(C_0-C_6$ 亚烷基) $-(C_3-C_{10}$ 碳环基)、 $-(C_0-C_6$ 亚烷基) $-(4-13$ 元杂环基)、 $OR^A$ 、 $-(C_0-C_6$ 亚烷基) $-NR^B R^B$  和  $S(O)_{0-2}R^C$ ；

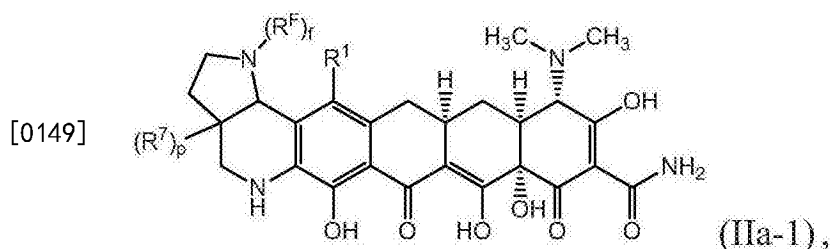
[0144]  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、或由 $R^1$ 和 $R^2$ 或 $R^2$ 和 $R^3$ 一起形成的任何环中的任一个中的任一个杂环基部分任选独立地在可取代的氮原子上被 $R^F$ 取代；

[0145] 每个 $R^F$ 独立地选自 $-(C_1-C_6$ 烷基)、 $-(C_1-C_6$ 卤代烷基)、 $-(C_1-C_6$ 羟基烷基)、 $-(C_0-C_6$ 亚烷基) $-$ 碳环基、 $-(C_0-C_6$ 亚烷基) $-$ 杂环基、 $-S(O)_{1-2}-(C_1-C_6$ 烷基)、 $-S(O)_{1-2}-(C_0-C_6$ 亚烷基) $-$ 碳环基、 $-S(O)_{1-2}-(C_0-C_6$ 亚烷基) $-$ 杂环基、 $-C(O)-(C_1-C_6$ 烷基)、 $-C(O)-(C_0-C_6$ 亚烷基) $-$ 碳环基、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)-(C_0-C_6$ 亚烷基) $-$ 杂环基、 $-(C_0-C_6$ 亚烷基) $-C(O)_2-(C_1-C_6$ 烷基)、 $-(C_1-C_6$ 亚烷基) $-NR^B R^B$  和  $-C(O)N(R^D)(R^E)$ ；

[0146]  $R^A$ 、 $R^B$ 、 $R^B$ 、 $R^C$ 、 $R^D$ 、 $R^E$ 、 $R^F$ 的任一个碳环基或杂环基部分， $R^6$ 的任一个环烷基部分，或 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 的任一个取代基任选独立地在碳原子上被一个或多个独立地选自下述的取代基取代：氟、氯、 $C_1$ - $C_4$ 烷基、 $C_1$ - $C_4$ 氟烷基、 $-O-C_1-C_4$ 烷基、 $-O-C_1-C_4$ 氟烷基、 $=O$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4$ 烷基)、和 $-N(C_1-C_4$ 烷基) $_2$ ；

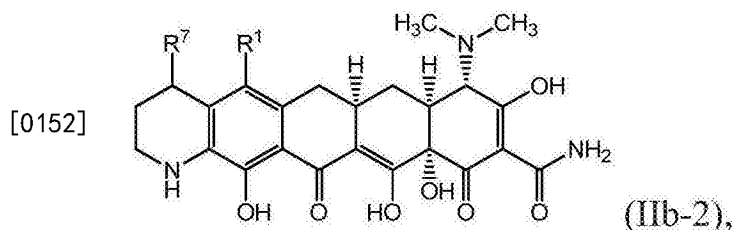
[0147]  $R^A$ 、 $R^B$ 、 $R^B$ 、 $R^C$ 、 $R^D$ 、 $R^E$ 、 $R^F$ 的任一个杂环基部分，或 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 或 $R^6$ 的任一个杂环基取代基任选地在可取代氮原子上被 $-C_1-C_4$ 烷基或 $-S(O)_{1-2}-(C_1-C_4$ 烷基)取代。其余变量如在第一个至第七个实施方案或其任一个方面、或第八个实施方案或其第一个至第八个方面中描述和定义的。

[0148] 在第八个实施方案的第十个方面，化合物为由式IIa-1代表的化合物或其可药用盐：



[0150] 其中 $p$ 为0或1，和 $R^7$ （如果存在）为 $-C_1-C_6$ 烷基。其余变量如在第一个至第七个实施方案或其任一个方面、或第八个实施方案或其第一个至第九个方面中描述和定义的。

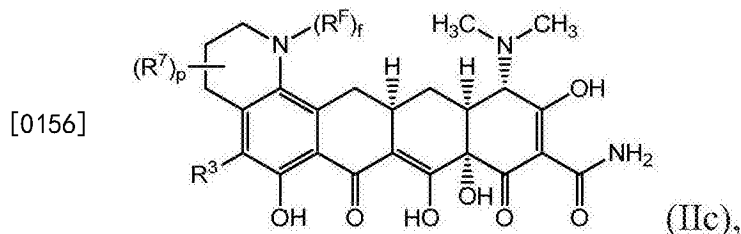
[0151] 在第八个实施方案的第十一个方面，化合物为由式IIb-2代表的化合物或其可药用盐：



[0153] 其中 $R^7$ 选自卤素、 $=O$ 、 $C_1$ - $C_4$ 氟烷基、 $C_1$ - $C_4$ 烷基、 $-(C_0-C_6$ 亚烷基)- $(C_3-C_{10}$ 碳环基)、 $-(C_0-C_6$ 亚烷基)- $(4-13$ 元杂环基)、 $OR^A$ 、 $-(C_0-C_6$ 亚烷基)- $NR^B R^{B'}$ 和 $S(O)_{0-2}R^C$ 。其余变量如在第一个至第七个实施方案或其任一个方面、或第八个实施方案或其第一个至第十个方面中描述和定义的。

[0154] 在第八个实施方案的第十二个方面，由 $R^1$ 和 $R^2$ 或 $R^2$ 和 $R^3$ 一起形成的任何环的任一个碳环基或杂环基部分任选独立地在碳原子上被一个或多个独立地选自下述的取代基取代：卤素、 $=O$ 、 $C_1$ - $C_4$ 氟烷基、 $C_1$ - $C_4$ 烷基、 $-(C_0-C_6$ 亚烷基)- $(C_3-C_{10}$ 碳环基)、 $-(C_0-C_6$ 亚烷基)- $(4-13$ 元杂环基)和 $-(C_0-C_6$ 亚烷基)- $NR^B R^{B'}$ 。其余变量如在第一个至第七个实施方案或其任一个方面、或第八个实施方案或其第一个至第十一个方面中描述和定义的。

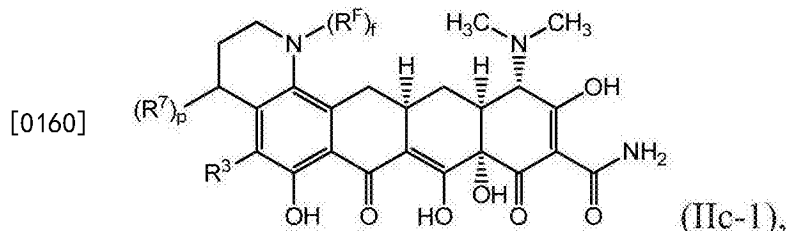
[0155] 本发明的第九个实施方案为式IIc代表的化合物或其可药用盐：



[0157] 其中 $R^7$  (如果存在) 选自卤素、 $=O$ 、 $C_1$ - $C_4$ 氟烷基、 $C_1$ - $C_4$ 烷基、 $-(C_0-C_6$ 亚烷基)- $(C_3-C_{10}$ 碳环基)、 $-(C_0-C_6$ 亚烷基)- $(4-13$ 元杂环基)、 $OR^A$ 、 $-(C_0-C_6$ 亚烷基)- $NR^B R^{B'}$ 和 $S(O)_{0-2}R^C$ ； $p$ 为0或1；和 $f$ 为0或1。其余变量的值和可选的值如在第一个至第八个实施方案或其任一个方面中描述和定义的。

[0158] 在第九个实施方案的第一个方面， $p$ 为1。其余变量如在第一个至第八个实施方案或其任一个方面或第九个实施方案中描述和定义的。

[0159] 在第九个实施方案的第二个方面，化合物为由式IIc-1代表的化合物或其可药用盐：



[0161] 变量如在第一个至第八个实施方案或其任一个方面、或第九个实施方案或其第一个方面中描述和定义的。

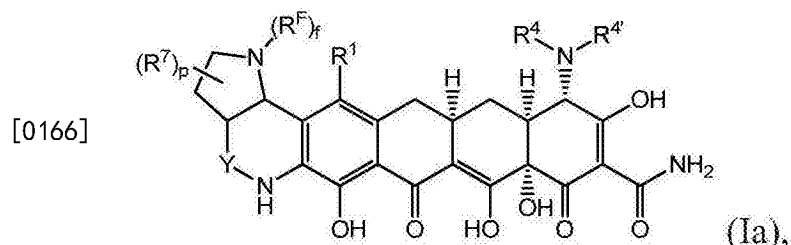
[0162] 在第九个实施方案的第三个方面， $R^7$  (如果存在) 选自 $-(C_0-C_6$ 亚烷基)- $(C_3-C_{10}$ 碳环基)、 $-(C_0-C_6$ 亚烷基)- $(4-13$ 元杂环基)和 $-(C_0-C_6$ 亚烷基)- $NR^B R^{B'}$ 。其余变量如在第一个至第八个实施方案或其任一个方面、或第九个实施方案或其第一个或第二个方面中描述和定义

的。

[0163] 在第九个实施方案的第四个方面,  $R^7$  (如果存在) 为  $-NR^B R^{B'}$ 。其余变量如在第一个至第八个实施方案或其任一个方面、或第九个实施方案或其第一个至第三个方面中描述和定义的。

[0164] 在一个实施方案中, 本发明的化合物为下表2A-2F中列出的化合物或其可药用盐之一。

[0165] 本发明的第十个实施方案为式Ia的化合物或其可药用盐:



[0167] 其中:

[0168] 每个  $R^7$  (如果存在) 独立地选自卤素、 $=O$ 、 $C_1$ - $C_4$  氟烷基、 $C_1$ - $C_4$  烷基、 $-(C_0$ - $C_6$  亚烷基)- $(C_3$ - $C_{10}$  碳环基)、 $-(C_0$ - $C_6$  亚烷基)- $(4-13$  元杂环基)、 $OR^A$ 、 $-(C_0$ - $C_6$  亚烷基)- $NR^B R^{B'}$  和  $S(O)_{0-2} R^C$ ;

[0169]  $p$  为 0、1、2、3 或 4;

[0170]  $Y$  为  $C(O)$  或  $C(R^8)_2$ , 其中每个  $R^8$  独立地选自氢、 $-(C_1$ - $C_6)$  烷基和  $-(C_3$ - $C_6$  环烷基); 和

[0171]  $f$  为 0 或 1。变量的值和可选的值如在第一个至第九个实施方案或其任一个方面中描述和定义的。

[0172] 在第十个实施方案的第一个方面,  $p$  为 0。其余变量如在第一个至第九个实施方案或其任一个方面或第十个实施方案中描述和定义的。

[0173] 在第十个实施方案的第二个方面, 每个  $R^8$  为氢。其余变量如在第一个至第九个实施方案或其任一个方面、或第十个实施方案或其第一个方面中描述和定义的。

[0174] 本发明的第十一个实施方案为式I的化合物或其可药用盐, 其中  $X$  为  $C(R^2)$ ;  $R^2$  为任选取代的  $-(C_0$ - $C_1$  亚烷基)- $(4-6$ -元杂环基)。变量的值和可选的值如在第一个至第十个实施方案或其任一个方面中描述和定义的。

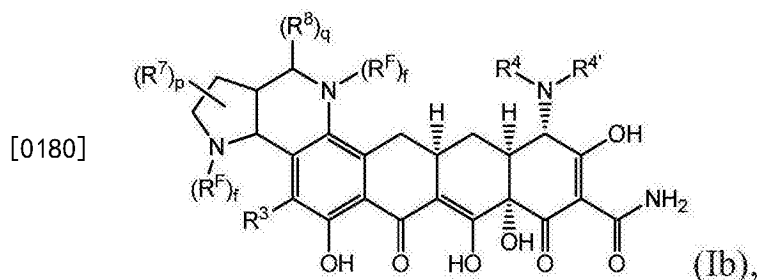
[0175] 在第十一个实施方案的第一个方面,  $R^3$  为氢。其余变量如在第一个至第十个实施方案或其任一个方面或第十一个实施方案中描述和定义的。

[0176] 在第十一个实施方案的第二个方面,  $R^2$  为任选取代的  $-(C_0$ - $C_1$  亚烷基)-吡咯烷基。其余变量如在第一个至第十个实施方案或其任一个方面、或第十一个实施方案或其第一个方面中描述和定义的。

[0177] 在第十一个实施方案的第三个方面,  $R^2$  为任选取代的吡咯烷-2-基。其余变量如在第一个至第十个实施方案或其任一个方面、或第十一个实施方案或其第一个或第二个方面中描述和定义的。

[0178] 在第十一个实施方案的第四个方面,  $R^2$  为任选取代的  $-(C_1$  亚烷基)- $($ 吡咯烷-1-基 $)$ 。其余变量如在第一个至第十个实施方案或其任一个方面、或第十一个实施方案或其第一个至第三方面中描述和定义的。

[0179] 本发明的第十二个实施方案为式Ib的化合物或其可药用盐:



[0181] 其中:

[0182]  $R^7$ 和 $R^8$  (如果存在) 各自独立地选自卤素、=O、 $C_1$ - $C_4$ 氟烷基、 $C_1$ - $C_4$ 烷基、 $C_3$ - $C_{10}$ 碳环基、4-13元杂环基、 $OR^A$ 、-( $C_0$ - $C_6$ 亚烷基)- $NR^B R^B$  和 $S(O)_{0-2}R^C$ ;

[0183]  $p$ 为0、1、2、3或4;

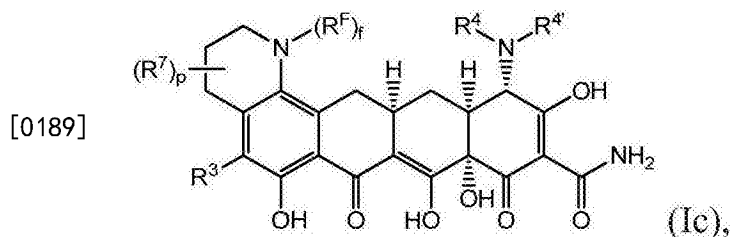
[0184]  $q$ 为0、1或2; 和

[0185] 每个 $f$ 独立地为0或1。变量的值和可选的值如在第一个至第十一个实施方案或其任一个方面中描述和定义的。

[0186] 在第十二个实施方案的第一个方面, $p$ 和 $q$ 各自为0。其余变量如在第一个至第十一个实施方案或其任一个方面或第十二个实施方案中描述和定义的。

[0187] 在第十二个实施方案的第二个方面, $R^3$ 为氢。其余变量如在第一个至第十一个实施方案或其任一个方面、或第十二个实施方案或其第一个方面中描述和定义的。

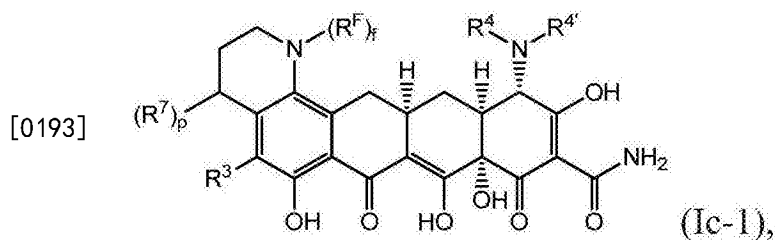
[0188] 本发明的第十三个实施方案为式IIc代表的化合物或其可药用盐:



[0190] 其中 $R^7$  (如果存在) 选自卤素、=O、 $C_1$ - $C_4$ 氟烷基、 $C_1$ - $C_4$ 烷基、-( $C_0$ - $C_6$ 亚烷基)-( $C_3$ - $C_{10}$ 碳环基)、-( $C_0$ - $C_6$ 亚烷基)-(4-13元杂环基)、 $OR^A$ 、-( $C_0$ - $C_6$ 亚烷基)- $NR^B R^B$  和 $S(O)_{0-2}R^C$ ;  $p$ 为0或1; 和 $f$ 为0或1。其余变量的值和可选的值如在第一个至第十二个实施方案或其任一个方面中描述和定义的。

[0191] 在第十三个实施方案的第一个方面, $p$ 为1。其余变量如在第一个至第十二个实施方案或其任一个方面或第十三个实施方案中描述和定义的。

[0192] 在第十三个实施方案的第二个方面, 化合物为由式Ic-1代表的化合物或其可药用盐:



[0194] 。变量如在第一个至第十二个实施方案或其任一个方面、或第十三个实施方案或其第一个方面中描述和定义的。

[0195] 在第十三个实施方案的第三个方面,  $R^7$  (如果存在) 选自  $-(C_0-C_6\text{亚烷基})-(C_3-C_{10}\text{碳环基})$ 、 $-(C_0-C_6\text{亚烷基})-(4-13\text{元杂环基})$  和  $-(C_0-C_6\text{亚烷基})-NR^BR^B$ 。其余变量如在第一个至第十二个实施方案或其任一个方面、或第十三个实施方案或其第一个至第二个方面中描述和定义的。

[0196] 在第十三个实施方案的第四个方面,  $R^7$  (如果存在) 为  $-NR^BR^B$ 。其余变量如在第一个至第十二个实施方案或其任一个方面、或第十三个实施方案或其第一个至第三个方面中描述和定义的。

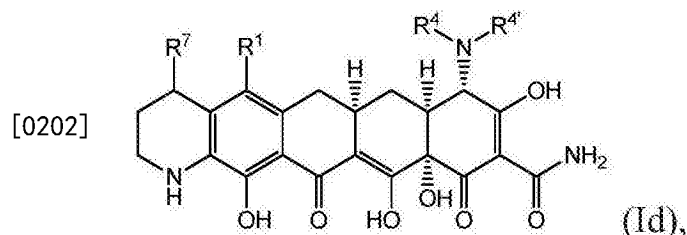
[0197] 在本发明的第十四个实施方案中, 化合物为由式 I 代表的化合物或其可药用盐, 其中 X 为 N 和  $R^3$  为氢。其余变量的值和可选的值如在第一个至第十三个实施方案或其任一个方面中描述和定义的。

[0198] 在第十四个实施方案的第一个方面,  $R^1$  选自氢和  $-NR^BR^B$ 。其余变量如在第一个至第十三个实施方案或其任一个方面或第十四个实施方案中描述和定义的。

[0199] 本发明的第十五个实施方案为式 I 的化合物或其可药用盐, 其中 X 为 C ( $R^2$ ) 和  $R^2$  为  $(C_1\text{亚烷基})-NR^BR^B$ 。其余变量的值和可选的值如在第一个至第十四个实施方案或其任一个方面中描述和定义的。

[0200] 在第十五个实施方案的第一个方面,  $R^B$  和  $R^B$  各自独立地选自氢和  $-(C_1-C_6\text{烷基})$ 。其余变量如在第一个至第十四个实施方案或其任一个方面或第十五个实施方案中描述和定义的。

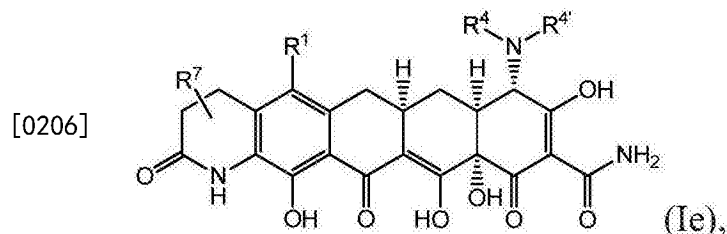
[0201] 本发明的第十六个实施方案为式 Id 代表的化合物或其可药用盐:



[0203] 其中  $R^7$  选自卤素、 $=O$ 、 $C_1-C_4$  氟烷基、 $C_1-C_4$  烷基、 $-(C_0-C_6\text{亚烷基})-(C_3-C_{10}\text{碳环基})$ 、 $-(C_0-C_6\text{亚烷基})-(4-13\text{元杂环基})$ 、 $OR^A$ 、 $-(C_0-C_6\text{亚烷基})-NR^BR^B$  和  $S(O)_{0-2}R^C$ 。变量的值和可选的值如在第一个至第十五个实施方案或其任一个方面中描述和定义的。

[0204] 在第十六个实施方案的第一个方面,  $R^7$  为 4-6 元杂环基或  $-NR^BR^B$ 。其余变量如在第一个至第十五个实施方案或其任一个方面或第十六个实施方案中描述和定义的。

[0205] 本发明的第十七个实施方案为式 Ie 代表的化合物或其可药用盐:



[0207] 其中  $R^7$  选自卤素、 $=O$ 、 $C_1-C_4$  氟烷基、 $C_1-C_4$  烷基、 $-(C_0-C_6\text{亚烷基})-(C_3-C_{10}\text{碳环基})$ 、 $-(C_0-C_6\text{亚烷基})-(4-13\text{元杂环基})$ 、 $OR^A$ 、 $-(C_0-C_6\text{亚烷基})-NR^BR^B$  和  $S(O)_{0-2}R^C$ 。变量的值和可选的值如在第一个至第十六个实施方案或其任一个方面中描述和定义的。

[0208] 在第十七个实施方案的第一个方面,  $R^7$  为4-6元杂环基或  $-NR^B R^{B'}$ 。其余变量如在第一个至第十六个实施方案或其任一个方面或第十七个实施方案中描述和定义的。

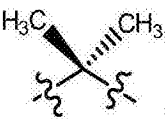
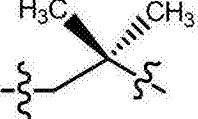
[0209] 在前述实施方案或其任一个方面的任一个中的一个另外的方面, 每个  $R^A$  独立地选自氢、 $-(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-(C_0-C_6\text{亚烷基})$ -碳环基、 $-(C_0-C_6\text{亚烷基})$ -杂环基、 $-S-(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-S-(C_0-C_6\text{亚烷基})$ -碳环基、 $-S-(C_0-C_6\text{亚烷基})$ -杂环基、 $-C(O)-(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-C(O)-(C_0-C_6\text{亚烷基})$ -碳环基、 $-C(O)-(C_0-C_6\text{亚烷基})$ -杂环基和  $-C(O)N(R^D)(R^E)$ 。

[0210] 表1和2A-2F中的化合物含没有指定立体化学的立体中心。本发明的化合物涵盖在这些立体中心的所有可能构型引起的所有可能的非对映异构体。

[0211] 当本文描述的结构式中, 当  $-N(R^F)_f-$  中的  $f$  为0时, 该化学部分为  $-N(H)-$ 。类似地, 当  $-(R^8)_q$  中的  $q$  为0时, 其指连接  $(R^8)_q$  的碳原子连接两个氢原子。

[0212] “烷基”指具有指定碳原子数的任选取代的饱和脂肪族支链或直链一价烃基。因此, “ $(C_1-C_6)$  烷基”指呈直链或支链排列的具有1-6个碳原子的基团。“ $(C_1-C_6)$  烷基”包括甲基、乙基、丙基、丁基、戊基和己基。

[0213] “亚烷基”指具有指定碳原子数的任选取代的饱和脂肪族支链或直链二价烃基。因此, “ $(C_1-C_6)$  亚烷基”指呈直链排列的具有1-6个碳原子的二价饱和的脂肪族基团, 例如  $-(CH_2)_n-$ , 其中  $n$  为1至6的整数, “ $(C_1-C_6)$  亚烷基”包括亚甲基、亚乙基、亚丙基、亚丁基、亚戊基和亚己基。可选地, “ $(C_1-C_6)$  亚烷基”指呈支链排列的具有1-6个碳原子的二价饱和基团, 例如:  $-(CH_2CH_2CH_2CH_2CH(CH_3))-$ 、 $-(CH_2CH_2CH_2CH_2C(CH_3)_2)-$ 、 $-(CH_2C(CH_3)_2CH(CH_3))-$

等。一种具体的支链  $C_3$ -亚烷基为  和一种具体的  $C_4$ -亚烷基为 

[0214] “芳基”或“芳族(芳香)”指芳族单环或多环(例如二环或三环)碳环系统。在一个实施方案中, “芳基”为6-12元单环或二环系统。芳基系统包括, 但不限于苯基、萘基、茚基、茛基、蒽基和蒽基。

[0215] “碳环基”指其中结合化合物的其余部分的环(也称为“第一环”)中所有环原子为碳原子的环基团。“碳环基”包括3-12元饱和的或不饱和的脂肪族环烃环或6-12元芳基环。碳环基部分可以是单环、稠合二环、桥连二环、螺二环或多环。

[0216] 单环碳环基为具有指定碳原子数的饱和的或不饱和的脂肪族环烃环或芳香环。单环碳环基包括环烷基、环烯基、环炔基和苯基。

[0217] 稠合二环碳环基具有两个共同具有两个相邻环原子的环。第一个环为单环碳环基, 并且稠合到第一个环的环(也称为“第二个环”)为单环碳环基或单环杂环基。

[0218] 桥连二环碳环基具有两个共同具有三个或更多个相邻环原子的环。第一个环是单环碳环基, 并且第二个环是单环碳环基或单环杂环基。

[0219] 螺二环碳环基具有两个仅共同具有一个环原子的环。第一个环为单环碳环基, 并且第二个环为单环碳环基或单环杂环基。

[0220] 多环碳环基具有超过两个环(例如三个形成三环环系统的环), 并且相邻环共同具有至少一个环原子。第一个环为单环碳环基, 并且环结构其余部分为单环碳环基或单环杂环基。多环环系统包括稠合、桥连和螺环系统。稠合多环系统具有至少两个共同具有两个相邻环原子的环。螺多环系统具有至少两个仅共同具有一个环原子的环。桥连多环系统

具有至少两个共同具有三个或更多个相邻环原子的环。

[0221] “环烷基”指饱和的脂肪族环烃环。因此,“C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>环烷基”指(3-7元)饱和的脂肪族环烃环的烷基。C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>环烷基包括,但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基。

[0222] “环烯基”指在环中具有一个或多个双键的脂肪族环烃环。

[0223] “环炔基”指在环中具有一个或多个三键的脂肪族环烃环。

[0224] “杂”指环系统中的至少一个碳原子成员被至少一个选自N、S和O的杂原子置换。“杂”也指非环系统中的至少一个碳原子成员的置换。当一个杂原子是S时,其可以任选地为单氧化的或双氧化的(即,-S(O)-或-S(O)<sub>2</sub>-)。杂环系统或杂非环系统中1、2、3或4个碳原子成员可被杂原子取代。

[0225] “杂环基”指含有1、2、3、4或5个独立地选自N、O或S的杂原子的环状4-12元饱和的或不饱和的脂肪族或芳族环系统,其中第一个环包含环杂原子。当一个杂原子是S时,其可以任选地为单氧化的或双氧化的(即,-S(O)-或-S(O)<sub>2</sub>-)。杂环基可以是单环、稠合二环、桥连二环、螺二环或多环。

[0226] “饱和的杂环基”指无任何不饱和度(即,没有双键或三键)的脂肪族杂环基。其可以是单环、稠合二环、桥连二环、螺二环或多环。

[0227] 单环饱和杂环基的实例包括,但不限于氮杂环丁烷、吡咯烷、哌啶、哌嗪、氮杂环庚烷、六氢嘧啶、四氢呋喃、四氢吡喃、吗啉、硫代吗啉、硫代吗啉1,1-二氧化物(dioxide)、四氢-2H-1,2-噻嗪、四氢-2H-1,2-噻嗪1,1-二氧化物、异噻唑烷、异噻唑烷1,1-二氧化物。

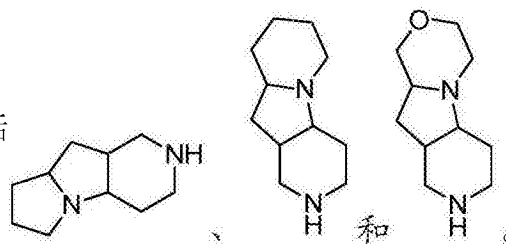
[0228] 稠合二环杂环基具有两个共同具有两个相邻环原子的环。第一个环为单环杂环基,并且第二个环为单环碳环(比如环烷基或苯基)或单环杂环基。例如,第二个环为(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)环烷基,比如环丙基、环丁基、环戊基和环己基。可选地,第二个环为苯基。稠合二环杂环基的实例包括,但不限于八氢环戊基[c]吡咯基、二氢吡啶、异二氢吡啶、2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑、2,3-二氢苯并[d]噻唑、2,3-二氢苯并[d]噻唑、八氢苯并[d]噻唑、八氢-1H-苯并[d]咪唑、八氢-苯并[d]噻唑、八氢环戊基[c]吡咯、3-氮杂二环[3.1.0]己烷和3-氮杂二环[3.2.0]庚烷。

[0229] 螺二环杂环基具有两个仅共同具有一个环原子的环。第一个环是单环杂环基,并且第二个环是单环碳环(比如环烷基或苯基)或单环杂环基。例如,第二个环是(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)环烷基。可选地,第二环是苯基。螺二环杂环基的实例包括,但不限于氮杂螺[4.4]壬烷、7-氮杂螺[4.4]壬烷、氮杂螺[4.5]癸烷、8-氮杂螺[4.5]癸烷、氮杂螺[5.5]十一烷、3-氮杂螺[5.5]十一烷和3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷。

[0230] 桥连二环杂环基具有两个共同具有三个或更多个相邻环原子的环。第一个环是单环杂环基,并且其它环是单环碳环(比如环烷基或苯基)或单环杂环基。桥连二环杂环基的实例包括,但不限于氮杂二环[3.3.1]壬烷、3-氮杂二环[3.3.1]壬烷、氮杂二环[3.2.1]辛烷、3-氮杂二环[3.2.1]辛烷、6-氮杂二环[3.2.1]辛烷和氮杂二环[2.2.2]辛烷、2-氮杂二环[2.2.2]辛烷。

[0231] 多环杂环基具有多于两个环,其中一个是杂环基(例如三个形成三环环系统的环),并且共同具有至少一个环原子的相邻环为杂环基或碳环基。多环环系统包括稠合、桥连和螺环系统。稠合多环环系统具有至少两个共同具有两个相邻环原子的环。螺多环环系统具有至少两个仅共同具有一个环原子的环。桥连多环系统具有至少两个共同具有三个或

更多个相邻环原子的环。多环杂环基的实例包括



[0232] “杂芳基”或“杂芳族环”指5-12元一价杂芳族单环或双环环基团。杂芳基包含1、2、3或4个独立地选自N、O和S的杂原子。杂芳基包括,但不限于呋喃、噁唑、噻吩、1,2,3-三唑、1,2,4-三唑、1,2,4-三唑、1,2,5-噻二唑、1,1-二氧化物、1,2,5-噻二唑1-氧化物、1,2,5-噻二唑、1,3,4-噁二唑、1,3,4-噻二唑、1,3,5-三唑、咪唑、异噻唑、异噁唑、吡唑、哒嗪、吡啶、吡啶-N-氧化物、吡嗪、嘧啶、吡咯、四唑和噻唑。二环杂芳基环包括,但不限于二环[4.4.0]和二环[4.3.0]稠环系统,比如吡啶、吡咯、异吡咯、吡唑、苯并咪唑、苯并噻唑、嘌呤、喹啉、异喹啉、噌啉(cinnoline)、酞嗪(phthalazine)、喹唑啉(quinoxaline)、喹喔啉(quinoxaline)、1,8-二氮杂萘(naphthyridine)和蝶啶(pteridine)。

[0233] 本文使用的“卤素”指氟、氯、溴或碘。

[0234] “烷氧基”指经由氧连接原子连接的烷基。“(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷氧基”包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基和己氧基。

[0235] 卤代烷基和卤代环烷基包括单卤烷基、多卤烷基和全卤烷基,其中每个卤素独立地选自氟、氯和溴。

[0236] “卤素”和“卤”在本文中可互换地使用,并且各自指氟、氯、溴或碘。

[0237] “氟”指-F。

[0238] “氯”指-Cl。

[0239] 如本文使用的“氟-取代的-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基”或“C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>氟代烷基”指被一个或多个-F基团取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基。氟-取代的-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基的实例包括,但不限于-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>H、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F和-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>。

[0240] 如本文使用的“羟基烷基”指被一个或多个羟基取代的烷基。羟基烷基包括单羟基烷基、多羟基烷基和全羟基烷基。羟基烷基的实例包括-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH和-CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>OH。

[0241] 如本文描述的,本发明的化合物可以含有“任选取代的”部分。通常,术语“取代的”无论是否之前有术语“任选地”,指指定部分的一个或多个氢被合适的取代基替代。除非另有说明,否则“任选取代的”基团可以在该基团的每个可取代位置具有合适的取代基,并且当任何给定结构中多于一个位置可以被多于一个选自指定基团的取代基取代时,每个位置的取代基可以相同或不同。本发明预期的取代基的组合优选地为导致形成稳定的或化学可用的化合物的那些。如本文使用的术语“稳定的”指为了本文公开的一个或多个目的,当经历允许它们的制备、检测、和(在一些实施方案中)它们的回收、纯化和使用的条件时,基本上未改变的化合物。

[0242] “任选取代的”基团的可取代碳原子上合适的一价取代基独立地为卤素;- (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>R<sup>○</sup>; - (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>OR<sup>○</sup>; -O (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>R<sup>○</sup>; -O- (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>C (O) OR<sup>○</sup>; - (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>CH (OR<sup>○</sup>)<sub>2</sub>; - (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>SR<sup>○</sup>; - (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>Ph,其可以被R<sup>○</sup>取代; - (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>O (CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>Ph,其可以被R<sup>○</sup>取代; -CH=CHPh,其可以被R<sup>○</sup>取代; - (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>O (CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>-吡啶基,其可以被R<sup>○</sup>取代; -NO<sub>2</sub>; -CN; -N<sub>3</sub>; - (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>N (R<sup>○</sup>)<sub>2</sub>; - (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>N (R<sup>○</sup>) C (O) R<sup>○</sup>; -N (R<sup>○</sup>) C (S) R<sup>○</sup>; - (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>N (R<sup>○</sup>) C (O) NR<sup>○</sup><sub>2</sub>; -N (R<sup>○</sup>) C (S) NR<sup>○</sup><sub>2</sub>; - (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>N

$(R^{\circ})C(O)OR^{\circ}; -N(R^{\circ})N(R^{\circ})C(O)R^{\circ}; -N(R^{\circ})N(R^{\circ})C(O)NR^{\circ}_2; -N(R^{\circ})N(R^{\circ})C(O)OR^{\circ}; -(CH_2)_{0-4}C(O)R^{\circ}; -C(S)R^{\circ}; -(CH_2)_{0-4}C(O)OR^{\circ}; -(CH_2)_{0-4}C(O)SR^{\circ}; -(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^{\circ}_3; -(CH_2)_{0-4}OC(O)R^{\circ}; -OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^{\circ}; -SC(S)SR^{\circ}; -(CH_2)_{0-4}SC(O)R^{\circ}; -(CH_2)_{0-4}C(O)NR^{\circ}_2; -C(S)NR^{\circ}_2; -C(S)SR^{\circ}; -SC(S)SR^{\circ}; -(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^{\circ}_2; -C(O)N(OR^{\circ})R^{\circ}; -C(O)C(O)R^{\circ}; -C(O)CH_2C(O)R^{\circ}; -C(NOR^{\circ})R^{\circ}; -(CH_2)_{0-4}SSR^{\circ}; -(CH_2)_{0-4}S(O)R^{\circ}_2; -(CH_2)_{0-4}S(O)OR^{\circ}_2; -(CH_2)_{0-4}OS(O)R^{\circ}_2; -S(O)_2NR^{\circ}_2; -(CH_2)_{0-4}S(O)R^{\circ}_2; -N(R^{\circ})S(O)_2NR^{\circ}_2; -N(R^{\circ})S(O)R^{\circ}_2; -N(OR^{\circ})R^{\circ}; -C(NH)NR^{\circ}_2; -P(O)_2R^{\circ}; -P(O)R^{\circ}_2; -OP(O)R^{\circ}_2; -OP(O)(OR^{\circ})_2; SiR^{\circ}_3; -(C_{1-4}直链或支链的亚烷基)O-N(R^{\circ})_2; 或-(C_{1-4}直链或支链的亚烷基)C(O)O-N(R^{\circ})_2, 其中每个 $R^{\circ}$ 可以如下定义的被取代且独立地为氢、 $C_{1-6}$ 脂肪族基、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ 、 $-CH_2-$ (5-6元杂芳基环)、或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的5-6元饱和的、部分不饱和的或芳基的环, 或者虽然上述提供定义, 但两个独立出现的 $R^{\circ}$ 与其间插入的原子一起形成具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的3-12元饱和的、部分不饱和的或芳基的单环或二环环(其可以如下定义的被取代)。$

[0243]  $R^{\circ}$ (或由两个独立出现的 $R^{\circ}$ 与其间插入的原子一起形成的环)的合适的一价取代基独立地为卤素、 $-(CH_2)_{0-2}R^{\bullet}$ 、 $-(R^{\bullet})$ 、 $-(CH_2)_{0-2}OH$ 、 $-(CH_2)_{0-2}OR^{\bullet}$ 、 $-(CH_2)_{0-2}CH(OR^{\bullet})_2$ 、 $-O(R^{\bullet})$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)R^{\bullet}$ 、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$ 、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^{\bullet}$ 、 $-(CH_2)_{0-2}SR^{\bullet}$ 、 $-(CH_2)_{0-2}SH$ 、 $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ 、 $-(CH_2)_{0-2}NHR^{\bullet}$ 、 $-(CH_2)_{0-2}NR^{\bullet}_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SiR^{\bullet}_3$ 、 $-OSiR^{\bullet}_3$ 、 $-C(O)SR^{\bullet}$ 、 $-(C_{1-4}直链或支链的亚烷基)C(O)OR^{\bullet}$ 或 $-SSR^{\bullet}$ , 其中每个 $R^{\bullet}$ 为未取代的, 或者当之前有“卤”时仅被一个或多个卤素取代, 并且独立地选自 $C_{1-4}$ 脂肪族基、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ 、或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元饱和的、部分不饱和的或芳基的环。 $R^{\circ}$ 的饱和碳原子上合适的二价取代基包括 $=O$ 和 $=S$ 。

[0244] “任选取代的”基团的饱和碳原子上合适的二价取代基包括下述的: $=O$ 、 $=S$ 、 $=NNR^{*}_2$ 、 $=NNHC(O)R^{*}$ 、 $=NNHC(O)OR^{*}$ 、 $=NNHS(O)_2R^{*}$ 、 $=NR^{*}$ 、 $=NOR^{*}$ 、 $-O(C(R^{*}_2))_{2-3}O-$ 、 $-S(C(R^{*}_2))_{2-3}S-$ , 其中每次独立出现的 $R^{*}$ 选自氢、 $C_{1-6}$ 脂肪族基(其可以如下定义的被取代)、或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的未取代的5-6元饱和的、部分不饱和的或芳基的环。结合“任选取代的”基团的邻位(vicinal)可取代碳的合适的二价取代基包括: $-O(C(R^{*}_2))_{2-3}O-$ , 其中每次独立出现的 $R^{*}$ 选自氢、 $C_{1-6}$ 脂肪族基(其可以如下定义的被取代)、或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的未取代的5-6元饱和的、部分不饱和的或芳基的环。

[0245]  $R^{*}$ 的脂肪族基团上的合适的取代基包括卤素、 $-R^{\bullet}$ 、 $-(R^{\bullet})$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{\bullet}$ 、 $-O(R^{\bullet})$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^{\bullet}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{\bullet}$ 、 $-NR^{\bullet}_2$ 、或 $-NO_2$ , 其中每个 $R^{\bullet}$ 为未取代的, 或者当之前有“卤”时仅被一个或多个卤素取代, 并且独立地为 $C_{1-4}$ 脂肪族基、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ 、或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元饱和的、部分不饱和的或芳基的环。

[0246] “任选取代的”基团的可取代氮上合适的取代基包括 $-R^{\dagger}$ 、 $-NR^{\dagger}_2$ 、 $-C(O)R^{\dagger}$ 、 $-C(O)OR^{\dagger}$ 、 $-C(O)C(O)R^{\dagger}$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^{\dagger}$ 、 $-S(O)_2R^{\dagger}$ 、 $-S(O)_2NR^{\dagger}_2$ 、 $-C(S)NR^{\dagger}_2$ 、 $-C(NH)NR^{\dagger}_2$ 或 $-N(R^{\dagger})S(O)_2R^{\dagger}$ ; 其中每个 $R^{\dagger}$ 独立地为氢、 $C_{1-6}$ 脂肪族基(其可以如下定义的被取代)、未取代的 $-OPh$ 、或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的未取代的5-6元饱和的、部分不饱和的或芳基的环, 或者虽然上述提供定义, 但是两个独立出现的 $R^{\dagger}$ 与其间插入的原子一起形成具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的未取代的

3-12元饱和的、部分不饱和的或芳基的单环或二环环。

[0247]  $R^+$  的脂肪族基团上合适的取代基独立地为卤素、 $-R^\bullet$ 、 $-(\text{卤}R^\bullet)$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^\bullet$ 、 $-\text{O}(\text{卤}R^\bullet)$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^\bullet$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^\bullet$ 、 $-\text{NR}_2^\bullet$ 或 $-\text{NO}_2$ ，其中每个 $R^\bullet$ 为未取代的，或者当之前有“卤”时仅被一个或多个卤素取代，并且独立地为 $\text{C}_{1-4}$ 脂肪族基、 $-\text{CH}_2\text{Ph}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$ 、或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元饱和的、部分不饱和的或芳基的环。

[0248] 本发明的另一个实施方案为药物组合物，包含一种或多种可药用载体和/或稀释剂和本文公开的化合物或其可药用盐。

[0249] “可药用载体”和“可药用稀释剂”指具有足够纯度和质量以用于当合适地向动物或人类施用，通常不会产生不良反应的本发明组合物的制剂且用作药物物质（即本发明的化合物）载体的非治疗性组分。

[0250] 还包括本发明化合物的可药用盐。例如，包含胺或其它碱性基团的本发明的化合物的酸式盐可以通过使该化合物与合适的有机酸或无机酸反应而产生可药用阴离子盐形式来获得。阴离子盐的实例包括乙酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、碳酸氢盐、酒石酸氢盐、溴化物、乙二胺四乙酸钙、樟脑磺酸盐、碳酸盐、氯化物、柠檬酸盐、二盐酸盐、乙二胺四乙酸盐、乙二磺酸盐、依托酸盐(estoate)、乙磺酸盐、富马酸盐、甘油酸盐、葡萄糖酸盐、谷氨酸盐、乙醇酞对氨基苯基砷酸盐(glycollylarsanilate)、己基间苯二酚酸盐(hexylresorcinate)、氢溴酸盐、盐酸盐、羟基萘甲酸盐、碘化物、羟乙基磺酸盐、乳酸盐、乳糖醛酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、甲基硫酸盐、粘酸盐、萘磺酸盐、硝酸盐、双羟基萘酸盐、泛酸盐、磷酸盐/二磷酸盐、聚半乳糖醛酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、碱式乙酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、丹宁酸盐、酒石酸盐、茶氯酸盐、甲苯磺酸盐和三乙基碘化物盐。

[0251] 包含羧酸或其它酸性官能团的本发明化合物的盐可以通过与合适的碱反应来制备。这种可药用盐可以用提供可药用阳离子的碱基来制备，其包括碱金属盐（特别是钠和钾）、碱土金属盐（特别是钙和镁）、铝盐和铵盐、以及由生理学可接受的有机碱制成的盐，所述有机碱比如三甲胺、三乙胺、吗啉、吡啶、哌啶、甲基吡啶(picoline)、二环己胺、 $\text{N,N}'$ -二苄基乙二胺、2-羟基乙胺、双-(2-羟基乙基)胺、三-(2-羟基乙基)胺、普鲁卡因、二苄基哌啶、脱氢枞胺、 $\text{N,N}'$ -双脱氢枞胺、葡萄糖胺、 $\text{N}$ -甲基葡萄糖胺、三甲基吡啶、奎宁、喹啉和碱性氨基酸比如赖氨酸和精氨酸。

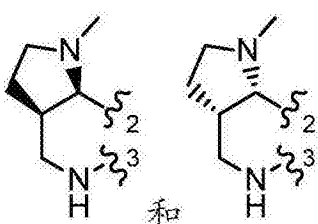
[0252] 本发明还包括各种异构体及其混合物。某些本发明的化合物可以以各种立体异构形式存在。立体异构体是仅在其空间排列上不同的化合物。对映异构体是一对立体异构体，其镜像最通常因为其包含一个充当手性中心的不对称取代的碳原子而不可叠加。“对映异构体”指彼此为镜像且不可叠加的一对分子之一。非对映异构体为最通常因为其包含两个或多个不对称取代的碳原子而不呈镜像的立体异构体。“R”和“S”代表围绕一个或多个手性碳原子的取代基的构型。当手性中心未确定为R或S时，存在纯对映异构体或两种构型的混合物。“外消旋物”或“外消旋混合物”指具有等摩尔量的两种对映异构体的化合物，其中这样的混合物没有显示出光学活性；即，其不能旋转平面偏振光。

[0253] 本发明的化合物可以通过异构体-特异性合成或由异构混合物拆分而制备成独立异构体。常规拆分技术包括使用光学活性酸形成异构体对的每个异构体的游离碱的盐（接着分步结晶和再生游离碱），使用光学活性胺形成异构体对的每个异构体的酸形式的盐（接着分步结晶和再生游离酸），使用光学纯的酸、胺或醇形成成异构体对的每个异构体的酯或

酰胺(接着色谱分离和除去手性助剂),或使用各种众所周知的色谱法拆分起始原料或最终产物的异构体混合物。

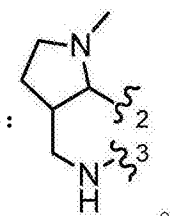
[0254] 当通过结构命名或描述公开化合物的立体化学时,所命名的或描述的立体异构体相对于其它立体异构体为至少60%、70%、80%、90%、99%或99.9%重量纯。当通过结构命名或描述单一对映异构体时,所描述的或命名的立体异构体为至少60%、70%、80%、90%、99%或99.9%重量光学纯。%重量光学纯度为存在的对映异构体的重量除以存在的对映异构体的重量和其光学异构体的重量之和的比值。“顺式”指同一侧。“反式”指相反侧。当两个取代基具有“上-上”或“下-下”关系时,使用符号“顺式”。当两个取代基具有“上-下”或“下-上”关系时,使用符号“反式”。通常,彼此为“顺式”的两个取代基排列在分子的同侧。当针对稠合、饱和或部分饱和的环系统使用术语“顺式”时,该术语意味着指连接到共同环原子的

的两个原子是顺式取代基。例如,



和

非对映异构体:



[0255] 本发明还提供一种治疗或预防患有四环素-反应性疾病或病症的受试者的方法,包括向受试者施用有效量的本发明的化合物或其可药用盐。

[0256] “四环素-反应性疾病或病症”指可以通过施用本发明的四环素化合物治疗、预防或以其它方式改善的疾病或病症。四环素-反应性疾病或病症包括感染、癌症、炎症性疾病、自身免疫性疾病、动脉硬化、角膜溃疡、肺气肿、关节炎、骨质疏松症、骨关节炎、多发性硬化症、骨肉瘤、骨髓炎、支气管扩张、慢性肺梗阻性疾病、皮肤疾病和眼病、牙周炎、骨质疏松症、类风湿性关节炎、溃疡性结肠炎、前列腺炎、肿瘤生长和侵袭、转移、糖尿病、糖尿病性蛋白尿、全细支气管炎、主动脉或血管动脉瘤、皮肤组织创伤、干眼、骨、软骨退化、疟疾、衰老、糖尿病、血管中风、神经变性疾病、心脏病、青少年糖尿病、急性和慢性支气管炎、鼻窦炎、及呼吸道感染(包括普通感冒)、Wegener's肉芽肿病;嗜中性皮肤病及其它炎症性疾病,比如疱疹样皮炎、白细胞破裂性血管炎、大疱性红斑狼疮、脓疱性牛皮癣、持久性隆起性红斑;白癫风、盘状红斑狼疮;坏疽性脓皮病、脓疱性牛皮癣、睑缘炎或睑板腺炎、阿尔茨海默病、退化性黄斑病;急性和慢性胃肠炎和结肠炎;急性和慢性膀胱炎和尿道炎;急性和慢性皮炎;急性和慢性结膜炎、急性和慢性浆膜炎、尿毒性心包炎;急性和慢性胆囊、囊性纤维化病、急性和慢性阴道炎、急性和慢性葡萄膜炎、药物反应、昆虫咬伤、烧伤和晒伤、骨质疾病、急性肺损伤、慢性肺病、局部缺血、中风或缺血性发作、皮肤创伤、主动脉或血管动脉瘤、糖尿病性视网膜病、出血性中风、血管生成、及已经发现四环素化合物具有活性的其它状况(参见例如,美国专利号5,789,395;5,834,450;6,277,061和5,532,227,将其中每篇都明确地通过引用并入本文)。

[0257] 另外,一种治疗可以受益于调节一氧化氮、金属蛋白酶、促炎介质和细胞因子、活性氧簇、免疫应答(包括趋化性、淋巴细胞转化、迟发过敏反应、抗体产生、吞噬作用和吞噬细胞的氧化代谢)的组分的表达和/或功能的任何疾病或疾病状况的方法。涵盖一种治疗可受益于调节C反应蛋白的表达和/或功能、信号通路(例如FAK信号通路)和/或增强COX-2和PGE2生成表达的任何疾病或疾病状况的方法。涵盖一种治疗可以受益于抑制新血管形成的任何疾病或疾病状况的方法。

[0258] 本发明的化合物可用于预防或治疗重要的哺乳动物和兽医疾病,比如腹泻、尿路感染、皮肤和皮肤结构感染包括创伤、蜂窝织炎和脓肿、耳鼻喉感染、乳腺炎等。另外,还包括使用本发明的四环素化合物治疗新生物的方法(van der Bozert et al., Cancer Res., 48:6686-6690(1988))。

[0259] 可以使用本发明的化合物或其可药用盐治疗的感染包括,但不限于皮肤感染、GI感染、泌尿道感染、生殖-泌尿道感染、呼吸道感染、窦感染、中耳感染、全身感染、腹内感染、肾盂肾炎、肺炎、细菌性阴道炎、链球菌性咽喉痛、慢性细菌性前列腺炎、妇科及骨盆感染、性传播性细菌疾病、眼部和耳部感染、霍乱、流行性感、支气管炎、痤疮、银屑病、酒糟鼻、脓疱病、疟疾、性传播性疾病(包括梅毒和淋病)、军团病、莱姆病、落矶山斑疹热、Q热、斑疹伤寒、腺鼠疫、气性坏疽、医院获得性感染、钩端螺旋性病、百日咳、炭疽和由造成性病淋巴肉芽肿、包涵体结膜炎或鹦鹉热的因子引起的感染。感染可以是细菌性、真菌性、寄生虫性和病毒性感染(包括抗其它四环素化合物的那些)。

[0260] 在一个实施方案中,感染为呼吸道感染。在一个具体的方面,呼吸道感染为社区获得性细菌性肺炎(CABP)。在一个更具体的实施方案中,呼吸道感染例如CABP是由选自下述的细菌引起的:金黄色葡萄球菌(*S.aureus*)、肺炎链球菌(*S.pneumoniae*)、化脓性链球菌(*S.pyogenes*)、流感嗜血杆菌(*H.influenza*)、卡他莫拉菌(*M.catarrhalis*)和嗜肺性军团病杆菌(*Legionella pneumophila*)。

[0261] 在另一个实施方案中,感染为皮肤感染。在一个具体的方面,皮肤感染为急性细菌性皮肤和皮肤结构感染(ABSSSI)。在一个更具体的实施方案中,皮肤感染例如ABSSSI是由选自下述的细菌引起的:金黄色葡萄球菌、CoNS、化脓性链球菌、无乳链球菌(*S.agalactiae*)、粪肠球菌(*E.faecalis*)和屎肠球菌(*E.faecium*)。

[0262] 在一个实施方案中,感染可以由细菌(例如厌氧菌或需氧菌)引起。

[0263] 在另一个实施方案中,感染是由革兰氏阳性细菌引起。在该实施方案的一个具体的方面,感染是由选自下述的革兰氏阳性细菌引起的:杆菌纲(*Bacilli*),包括,但不限于:葡萄球菌属(*Staphylococcus spp.*)、肠球菌属(*Enterococcus spp.*)、杆菌属(*Bacillus spp.*)、李斯特菌属(*Listeria spp.*);放线菌门(*phylum Actinobacteria*),包括,但不限于:丙酸菌属(*Propionibacterium spp.*)、棒状杆菌属(*Corynebacterium spp.*)、奴卡氏菌属(*Nocardia spp.*)、放线菌属(*Actinobacteria spp.*)和梭菌纲,包括,但不限于梭菌属(*Clostridium spp.*)。

[0264] 在另一个实施方案中,感染是由选自下述的革兰氏阳性菌引起的:金黄色葡萄球菌、CoNS、肺炎链球菌、化脓性链球菌、无乳链球菌、粪肠球菌和屎肠球菌。

[0265] 在另一个实施方案中,感染是由革兰氏阴性细菌引起。在该实施方案的一个方面中,感染是由下述细菌引起:变形杆菌纲(*proteobacteria*)(例如 $\beta$ 变形杆菌纲

(Betaproteobacteria) 和  $\gamma$  变形杆菌纲 (Gammaproteobacteria)), 包括大肠杆菌 (*Escherichia coli*)、沙氏杆菌 (*Salmonella*)、志贺氏菌 (*Shigella*)、其它肠杆菌科 (*Enterobacteriaceae*)、假单胞杆菌属 (*Pseudomonas*)、莫拉氏菌属 (*Moraxella*)、螺旋杆菌属 (*Helicobacter*)、寡养单胞菌属 (*Stenotrophomonas*)、蛭弧菌属 (*Bdellovibrio*)、乙酸菌 (*acetic acid bacteria*)、军团菌属 (*Legionella*); 或  $\alpha$ -变形杆菌纲, 比如沃尔巴克氏体 (*Wolbachia*)。在另一个方面, 感染是由选自蓝细菌、螺旋菌、绿硫细菌或绿非硫细菌的革兰氏阴性细菌引起。在该实施方案的一个具体的方面, 感染是由选自下述的革兰氏阴性细菌所引起: 肠杆菌科 (*Enterobacteriaceae*) (例如大肠杆菌 (*E. coli*)、肺炎克雷白杆菌 (*Klebsiella pneumoniae*), 包括含有超广谱  $\beta$ -内酰胺酶及/或碳青霉烯酶的大肠杆菌及肺炎克雷白杆菌)、拟杆菌科 (*Bacteroidaceae*) (例如脆弱拟杆菌 (*Bacteroides fragilis*))、弧菌科 (*Vibrionaceae*) (霍乱弧菌 (*Vibrio cholerae*))、巴斯德氏菌科 (*Pasteurellae*) (例如流感嗜血杆菌 (*Haemophilus influenzae*))、假单胞菌科 (*Pseudomonadaceae*) (例如绿脓杆菌 *Pseudomonas aeruginosa*)、奈瑟氏球菌科 (*Neisseriaceae*) (例如脑膜炎球菌 (*Neisseria meningitidis*))、立克次体 (*Rickettsiae*)、莫拉菌科 (*Moraxellaceae*) (例如粘膜炎莫拉菌 (*Moraxella catarrhalis*))、变形杆菌科 (*Proteaceae*) 的任何物种、不动菌属 (*Acinetobacter spp.*)、螺旋杆菌属 (*Helicobacter spp.*) 及曲杆菌属 (*Campylobacter spp.*)。在一个具体的实施方案中, 感染是由选自由肠杆菌科 (例如大肠杆菌、肺炎克雷白杆菌)、假单胞杆菌属及不动菌属的革兰氏阴性菌引起。在另一个实施方案中, 感染是由选自下述的生物体引起: 肺炎克雷白杆菌 (*K. pneumoniae*)、沙氏杆菌属 (*Salmonella*)、希拉肠球菌 (*E. hirae*)、鲍曼不动菌 (*A. baumannii*)、卡他莫拉菌 (*M. catarrhalis*)、流感嗜血杆菌 (*H. influenzae*)、绿脓杆菌 (*P. aeruginosa*)、尿肠球菌、大肠杆菌、金黄色葡萄球菌及粪肠球菌。

[0266] 在另一个实施方案中, 感染是由选自流感嗜血杆菌、卡他莫拉菌和嗜肺性军团病杆菌的革兰氏阴性菌引起。

[0267] 在一个实施方案中, 感染是由作为其感染过程的一部分的细胞内生长的生物体引起。

[0268] 在另一个实施方案中, 感染是由选自下述的生物体引起: 立克次体目; 衣原体门; 衣原体目; 军团杆菌属; 柔膜菌纲 (class Mollicutes), 包括, 但不限于支原体属 (例如肺炎支原体); 分支杆菌属 (例如结核分枝杆菌); 和螺旋体门 (例如疏螺旋体属 (*Borrelia spp.*) 和密螺旋体属 (*Treponema spp.*))。

[0269] 在另一个实施方案中, 感染是由如 <http://www.bt.cdc.gov/agent/agentlist-category.asp> 中描述的 A 类防御生物体 (Category A Biodefense organism) 引起, 将其全部教导通过引用并入本文。A 类生物体的实例包括, 但不限于炭疽杆菌 (*Bacillus anthracis*) (炭疽)、鼠疫耶氏菌 (*Yersinia pestis*) (鼠疫)、肉毒杆菌 (*Clostridium botulinum*) (肉毒中毒) 或土拉热弗朗西丝氏菌 (*Francisella tularensis*) (兔热病)。在另一个实施方案中, 感染为炭疽杆菌感染。“炭疽杆菌感染”包括由于暴露或据称暴露于炭疽杆菌或蜡样芽胞杆菌细菌群组的另一成员所导致的或引起的任何状况、疾病或病症。

[0270] 可以使用本发明的化合物或其可药用盐治疗的另外的感染包括, 但不限于炭疽、肉毒中毒、腺鼠疫和兔热病。

[0271] 在另一个实施方案中,感染是由如在<http://www.bt.cdc.gov/agent/agentlist-category.asp>中描述的B类生物防御生物体引起的,将其全部教导通过引用并入本文。B类生物体的实例包括,但不限于布氏杆菌属(*Brucella* spp)、产气荚膜梭菌(*Clostridium perfringens*)、沙门氏菌属(*Salmonella* spp.)、大肠杆菌0157:H7、志贺氏杆菌属、鼻疽伯克霍尔德氏菌(*Burkholderia mallei*)、假性鼻疽伯克霍尔德氏菌(*Burkholderia pseudomallei*)、鹦鹉热衣原体(*Chlamydia psittaci*)、伯纳特氏立克次体(*Coxiella burnetii*)、葡萄球菌肠毒素B、普氏立克次氏体(*Rickettsia prowazekii*)、霍乱弧菌和小球隐孢子虫菌(*Cryptosporidium parvum*)。

[0272] 可以使用本发明的化合物或其可药用盐治疗的另外的感染包括,但不限于布鲁氏杆菌病、产气荚膜梭菌、食物传染疾病(food-borne illnesses)、鼻疽、类鼻疽、鹦鹉热、Q热和水源性疾病。

[0273] 在仍然另一个实施方案中,感染可以由一种或多于一种的上述生物体引起。这种感染的实例包括,但不限于腹内感染(通常是革兰氏阴性菌种如大肠杆菌和厌氧菌如脆弱拟杆菌的混合物)、糖尿病足(链球菌、沙雷氏菌属、葡萄球菌和肠球菌属、厌氧菌的各种组合(S.E.Dowd等人,PloS one 2008;3:e3326,将其全部教导通过引用并入本文)和呼吸系统疾病(特别是患有如囊性纤维化的慢性感染的患者中的呼吸系统疾病-例如金黄色葡萄球菌加绿脓杆菌或流感嗜血杆菌、非典型性病原体)、创伤和脓肿(各种革兰氏阴性和革兰氏阳性菌,特别是MSSA/MRSA、凝固酶-阴性葡萄球菌、肠道球菌、不动细菌属、绿脓杆菌(*P.aeruginosa*)、大肠杆菌、脆弱拟杆菌)、和血流感染(13%为多种微生物感染(H.Wisplinghoff等人,Clin.Infect.Dis.2004;39:311-317,将其全部教导通过引用并入本文))。

[0274] 在一个实施方案中,感染是由对一种或多种抗生素具有抗性的生物体引起。

[0275] 在另一个实施方案中,感染是由对四环素或第一和第二代四环素抗生素的任何成员(例如多西环素或二甲胺四环素)具有抗性的生物体引起。

[0276] 在另一个实施方案中,感染是由对甲氧西林具有抗性的生物体引起。

[0277] 在另一个实施方案中,感染是由对万古霉素具有抗性的生物体引起。

[0278] 在另一个实施方案中,感染是由对喹诺酮或氟喹诺酮具有抗性的生物体引起。

[0279] 在另一个实施方案中,感染是由对替加环素(tigecycline)或任何其它四环素衍生物具有抗性的生物体引起。在一个具体实施方式中,感染是由对替加环素具有抗性的生物体引起。

[0280] 在另一个实施方案中,感染是由对 $\beta$ -内酰胺或头孢菌素抗生素具有抗性的生物体或对青霉烯类或碳青霉烯类具有抗性的生物体引起。

[0281] 在另一个实施方案中,感染是由对抗微生物肽或生物相似性治疗性处理具有抗性的生物体引起。抗微生物肽(也称为宿主防御肽)是一种先天性免疫应答的进化保守组分且可见于所有种类的生物中。在此情况下,抗微生物肽指作为阴离子肽、直链阳离子 $\alpha$ -螺旋肽、富含特定氨基酸(即,富含脯氨酸、精氨酸、苯丙氨酸、甘氨酸、色氨酸)的阳离子肽和包含半胱氨酸且形成二硫键的阴离子和阳离子肽的类似物的任何天然存在的分子或任何半/合成分子。

[0282] 在另一个实施方案中,感染是由对大环内酯、林可酰胺(lincosamides)、链霉素阳

菌素抗生素、噁唑烷酮和截短侧耳素具有抗性的生物体引起。

[0283] 在另一个实施方案中,感染是由对PTK0796 (7-二甲基氨基,9-(2,2-二甲基丙基)-氨基-甲基环素)具有抗性的生物体引起。

[0284] 在另一个实施方案中,感染是由多药-耐药性病原体(对任何两种或多种抗生素具有中度或完全抗性)引起。

[0285] 在一个进一步实施方案中,四环素反应性疾病或病症不是细菌感染。在另一个实施方案中,本发明的四环素化合物基本上是非抗菌剂。例如,本发明的非抗菌剂化合物可以具有大于约4 $\mu$ g/ml的MIC值(如通过本领域已知的测定和/或实施例151中提供的测定来测量的)。在另一个实施方案中,本发明的四环素化合物同时具有抗菌和非抗菌作用。

[0286] 四环素反应性疾病或病症还包括与炎性过程相关状况(IPAS)有关的疾病或病症。术语“炎性过程相关状况”包括其中炎症或炎症因子(例如基质金属蛋白酶(MMP)、一氧化氮(NO))、TNF、白细胞介素、血浆蛋白、细胞防御系统、细胞因子、脂质代谢物、蛋白酶、毒性基团、黏附分子等)以异常量、例如可有利于改变(例如有益于)受试者的量涉及或存在于某一区域中的状况。炎性过程为活组织对损伤的反应。炎症的原因可归因于物理损伤、化学物质、微生物、组织坏死、癌症或其它因素。急性炎症持续时间短,仅持续几天。然而,若持续较长时间,则其可称为慢性炎症。

[0287] IPAS包括炎性疾病。炎性疾病的一般特征在于发热、发红、肿胀、疼痛和功能丧失。炎性疾病的病因的实例包括,但不限于微生物感染(例如细菌及真菌感染)、物理因素(例如,灼伤、辐射及外伤)、化学试剂(例如,毒素及腐蚀性物质)、组织坏死及各种类型的免疫反应。

[0288] 可以使用本发明的化合物或其可药用盐治疗的炎性疾病的实例包括,但不限于骨关节炎、类风湿性关节炎、急性及慢性感染(细菌和真菌,包括白喉及百日咳);急性及慢性支气管炎、鼻窦炎及上呼吸道感染(包括普通感冒);急性和慢性胃肠炎及结肠炎;炎性肠病;急性及慢性膀胱炎及尿道炎;血管炎;败血症;肾炎;胰腺炎;肝炎;狼疮;炎症性皮肤病,包括例如湿疹、皮炎、银屑病、坏疽性脓皮病、红斑痤疮及急性及慢性皮炎;急性及慢性结膜炎;急性及慢性浆膜炎(心包炎、腹膜炎、滑膜炎、胸膜炎及腱炎);尿毒性心包炎;急性及慢性胆囊炎;急性及慢性阴道炎;急性及慢性葡萄膜炎;药物反应;昆虫咬伤;灼伤(热、化学及电灼伤);及晒伤。

[0289] IPAS还包括基质金属蛋白酶相关状况(MMPAS)。MMPAS包括特征在于异常量的MMP或MMP活性的状况。可使用本发明的化合物或其可药用盐治疗的基质金属蛋白酶相关状况(“MMPAS”)的实例包括,但不限于动脉硬化、角膜溃疡、肺气肿、骨关节炎、多发性硬化症(Liedtke et al., Ann. Neurol. 1998, 44:35-46; Chandler et al., J. Neuroimmunol. 1997, 72:155-71)、骨肉瘤、骨髓炎、支气管扩张、慢性肺梗阻性疾病、皮肤病及眼病、牙周炎、骨质疏松症、类风湿性关节炎、溃疡性结肠炎、炎性疾病、肿瘤生长及侵袭(Stetler-Stevenson et al., Annu. Rev. Cell Biol. 1993, 9:541-73; Tryggvason et al., Biochim. Biophys. Acta 1987, 907:191-217; Li et al., Mol. Carcinol. 1998, 22:84-89)、转移、急性肺损伤、中风、局部缺血、糖尿病、主动脉或血管动脉瘤、皮肤组织创伤、干眼、骨和软骨退化(Greenwald et al., Bone 1998, 22:33-38; Ryan et al., Curr. Op. Rheumatol. 1996, 8:238-247)。其它MMPAS包括在美国专利号5,459,135;5,321,

017;5,308,839;5,258,371;4,935,412;4,704,383;4,666,897和RE 34,656中描述的那些,将其全部内容通过引用并入本文。

[0290] 在一个进一步的实施方案中,IPAS包括在美国专利号5,929,055;和5,532,227中描述的病症,将其全部内容通过引用并入本文。

[0291] 四环素反应性疾病或病症还包括与NO相关状况有关的疾病或病症。术语“NO相关状况(NO associated state)”包括涉及一氧化氮(NO)或诱导性一氧化氮合成酶(iNOS)或与之相关的状况。NO相关状况包括特征在于异常量的NO及/或iNOS的状况。优选地,NO相关状况可通过给药本发明的四环素化合物来治疗。也包括在美国专利号6,231,894;6,015,804;5,919,774和5,789,395中描述的病症、疾病和状况作为NO相关状况。将这些专利的全部内容在此通过引用并入本文。

[0292] 可以使用本发明的化合物或其可药用盐治疗的与NO相关状况相关的疾病或病症的实例包括,但不限于疟疾、衰老、糖尿病、血管中风、神经退化性病症(阿尔茨海默病及亨廷顿舞蹈病(Huntington's disease))、心脏病(梗塞后再灌注相关损伤)、青少年糖尿病、炎性疾病、骨关节炎、类风湿性关节炎、急性感染、复发性感染及慢性感染(细菌、病毒及真菌感染);急性及慢性支气管炎、鼻窦炎及呼吸道感染(包括普通感冒);急性和慢性胃肠炎及结肠炎;急性和慢性膀胱炎及尿道炎;急性和慢性皮炎;急性和慢性结膜炎;急性和慢性浆膜炎(心包炎、腹膜炎、滑膜炎、胸膜炎及腱炎);尿毒性心包炎;急性和慢性胆囊炎;囊性纤维化、急性和慢性阴道炎;急性和慢性葡萄膜炎;药物反应;昆虫咬伤;灼伤(热、化学及电灼伤);及晒伤。

[0293] 在另一个实施方案中,四环素反应性疾病或病症为癌症。可以使用本发明的化合物或其可药用盐治疗的癌症的实例包括所有实体瘤,即癌瘤,例如腺癌和肉瘤。腺癌是源自腺组织或肿瘤细胞形成可识别的腺结构的癌瘤。肉瘤广泛地包括细胞包埋于如胚性结缔组织的纤维状或均质物质中的肿瘤。可以使用本发明的方法治疗的癌瘤的实例包括,但不限于前列腺癌、乳腺癌、卵巢癌、睾丸癌、肺癌、结肠癌和乳腺癌。本发明的方法不限于治疗这些肿瘤类型,而是扩展至源自任何器官系统的任何实体瘤。可以治疗的癌症的实例包括,但不限于结肠癌、膀胱癌、乳腺癌、黑素瘤、卵巢癌、前列腺癌、肺癌以及多种其它癌症。本发明的方法也可抑制腺癌(比如例如前列腺癌、乳腺癌、肾癌、卵巢癌、睾丸癌及结肠癌)中的癌症生长。在一个实施方案中,本发明的方法所治疗的癌症包括在美国专利号6,100,248;5,843,925;5,837,696;或5,668,122中描述的那些,将其全部内容通过引用并入本文。

[0294] 可选地,四环素化合物可用于预防癌症复发或降低癌症复发的可能性,例如治疗手术切除术或放射疗法后残余的癌症。根据本发明有用的四环素化合物特别地有利,因为这些化合物与其它癌症治疗相比基本上无毒。

[0295] 在一个进一步的实施方案中,本发明的化合物与标准癌症疗法组合施用,比如但不限于化疗。

[0296] 可使用本发明的化合物或其可药用盐治疗的四环素反应性状况的实例也包括神经障碍,包括神经精神疾病与神经退化性疾病,但不限于比如阿尔茨海默病、与阿尔茨海默病相关的痴呆(比如皮克氏病(Pick's disease))、帕金森氏病及其它弥漫性路易体病(Lewy diffuse body disease)、老年痴呆、亨廷顿氏疾病、抽动秽语综合征(Gilles de la Tourette's syndrome)、多发性硬化症、肌萎缩侧索硬化(ALS)、进行性核上性神经麻痹、癩

病及克罗伊茨费尔特-雅各布病 (Creutzfeldt-Jakob disease); 自主神经功能障碍, 比如高血压症和睡眠障碍; 及神经精神疾病, 比如抑郁症、精神分裂症、情感分裂性精神障碍、科尔萨科夫精神病 (Korsakoff's psychosis)、躁狂症、焦虑症或恐怖症; 认知或记忆障碍, 例如健忘症或年龄相关记忆损失、注意力缺陷障碍、精神抑郁症、重度抑郁症、躁狂症、强迫症、精神活性物质使用障碍、焦虑症、恐怖症、恐慌症以及双相 (bipolar) 情感障碍, 例如重度双相情感 (情绪) 疾病 (BP-1); 双相情感神经障碍, 例如偏头痛和肥胖症。

[0297] 其它神经疾病例如包括美国精神病协会 (American Psychiatric Association) 的精神障碍诊断与统计手册 (Diagnostic and Statistical manual of Mental Disorders, DSM) 中所列的神经疾病, 将其最新版本的全部内容通过引用并入本文。

[0298] 在另一个实施方案中, 四环素反应性疾病或病症为糖尿病。可以使用本发明的化合物或其可药用盐治疗的糖尿病包括, 但不限于青少年糖尿病、糖尿病、I型糖尿病或II型糖尿病。在一个进一步的实施方案中, 蛋白质糖化作用不受施用本发明的四环素化合物影响。在另一个实施方案中, 本发明的四环素化合物与标准糖尿病疗法组合施用, 比如但不限于胰岛素疗法。

[0299] 在另一个实施方案中, 四环素反应性疾病或病症为骨质疾病。可以使用本发明的化合物或其可药用盐治疗的骨质疾病包括受试者的骨骼处于其中骨形成、修复或重建有利的疾病和状况的疾病。例如, 骨质疾病包括骨质疏松症 (例如, 骨强度及密度降低)、骨折、与外科方法相关的骨形成 (例如面部重建)、成骨不全 (脆骨疾病)、低磷酸酯酶症、佩吉特氏病 (Paget's disease)、纤维性结构不良、骨硬化、骨髓瘤骨疾病及骨钙耗尽 (比如与原发甲状旁腺功能亢进相关的骨钙耗尽)。骨质疾病包括其中骨形成、修复或重建对受试者有利的所有状况以及所有其它可以用本发明的四环素化合物治疗的与受试者的骨或骨骼系统相关的疾病。在一个进一步的实施方案中, 骨质疾病包括在美国专利号 5,459,135; 5,231,017; 5,998,390; 5,770,588; RE 34,656; 5,308,839; 4,925,833; 3,304,227 和 4,666,897 中描述的那些, 将其全部内容通过引用并入本文。

[0300] 在另一个实施方案中, 四环素反应性疾病或病症为急性肺损伤。可以使用本发明的化合物或其可药用盐治疗的急性肺损伤包括成人呼吸窘迫症候群 (ARDS)、泵后综合征 (PPS) 和创伤。创伤包括由外在因素 (agent) 或事件引起的对活组织的任何损伤。创伤的实例包括, 但不限于压轧伤 (crush injury)、与硬表面接触或割伤或对肺的其它损害。

[0301] 本发明的四环素反应性疾病或病症也包括慢性肺病。可以使用本发明的化合物或其可药用盐治疗的慢性肺病的实例包括, 但不限于哮喘、囊性纤维化、慢性阻塞性肺病 (COPD) 和肺气肿。在一个进一步的实施方案中, 可以使用本发明的化合物或其可药用盐治疗的急性及/或慢性肺病包括在美国专利号 5,977,091; 6,043,231; 5,523,297; 和 5,773,430 中描述的那些, 将其每篇的全部内容通过引用并入本文。

[0302] 在仍然另一个实施方案中, 四环素反应性疾病或病症为局部缺血、中风或缺血性发作 (ischemic stroke)。

[0303] 在一个进一步的实施方案中, 本发明的四环素化合物或其可药用盐可用于治疗如上所述和在美国专利号 6,231,894; 5,773,430; 5,919,775 和 5,789,395 (将其通过引用并入本文) 中描述的病症。

[0304] 在仍然一个进一步的实施方案中, 本发明的四环素化合物或其可药用盐可用于治

疗疼痛,例如炎性疼痛、伤害性疼痛或神经性疼痛。疼痛可以是急性疼痛或慢性疼痛。

[0305] 在另一个实施方案中,四环素反应性疾病或病症为皮肤创伤。本发明还提供一种用于改善上皮组织(例如皮肤、粘膜)针对急性外伤性损伤(例如切伤、烧伤、擦伤等)的愈合反应的方法。该方法包括使用本发明的四环素化合物或其可药用盐来改善上皮化组织愈合急性创伤的能力。该方法可增加愈合组织的胶原蛋白蓄积的速率。该方法也可通过降低MMP的溶胶原蛋白(collagenolytic)和/或溶明胶(gellatinolytic)活性来降低上皮化组织的蛋白水解活性。在进一步的实施方案中,将本发明的四环素化合物或其可药用盐施用至皮肤表面(例如局部地)。在进一步的实施方案中,本发明的四环素化合物或其可药用盐用于治疗皮肤创伤,以及在例如美国专利号5,827,840;4,704,383;4,935,412;5,258,371;5,308,839;5,459,135;5,532,227;和6,015,804中描述的其它这类疾病;将每篇专利的全部内容都通过引用并入本文。

[0306] 在仍然另一个实施方案中,四环素反应性疾病或病症为受试者(例如,患有主动脉或血管动脉瘤或处于患有该疾病风险的受试者,等)的血管组织中的主动脉或血管动脉瘤。四环素化合物或其可药用盐可以有效地减小血管动脉瘤的尺寸,或者其可以在血管动脉瘤发病之前施用于受试者,以便预防动脉瘤。在一个实施方案中,血管组织为动脉,例如主动脉,例如腹主动脉。在进一步的实施方案中,本发明的四环素化合物用于治疗在美国专利号6,043,225和5,834,449中描述的疾病,将其全部内容通过引用并入本文。

[0307] 本发明的化合物或其可药用盐可以单独或者与一种或多种治疗剂组合用于本文公开的本发明的方法中。

[0308] 术语“与”另一种治疗剂或治疗“组合”包括以单一组合剂型或多个单独的剂型共同施用四环素化合物与其它治疗剂或治疗;首先施用四环素化合物,接着施用其它治疗剂或治疗;及首先施用其它治疗剂或治疗,接着施用四环素化合物。

[0309] 其它治疗剂可以是本领域已知用于治疗、预防或减轻四环素-反应性疾病或病症的症状的任何试剂。另外的治疗剂的选择是基于所治疗的具体四环素-反应性疾病或病症。这样的选择在治疗医师的认识范围内。此外,其它治疗剂可以是当与施用四环素化合物组合施用时有利于患者的任何试剂。

[0310] 本发明的化合物或其可药用盐可以单独或者与一种或多种抗生素和/或免疫调节剂(例如脱氧胆酸、Macrokine、Abatacept、Belatacept、英夫利昔单抗、阿达木单抗、赛妥珠单抗(Certolizumab Pegol)、阿非莫单抗、Golimumab和FKBP/亲环素/钙调神经磷酸酶;他克莫司、环孢素、吡美莫司)组合使用。

[0311] 如本文使用的术语“受试者”指需要治疗或预防的哺乳动物,例如陪伴动物(例如狗、猫、等)、农畜(例如母牛、猪、马、绵羊、山羊等)和实验动物(例如大鼠、小鼠、豚鼠等)。通常,受试者为需要特定治疗的人类。

[0312] 如本文使用的术语“治疗”指获得期望的药理学和/或生理学效应。该效果可以包括部分地或基本上获得一个或多个下述结果:部分或完全减轻疾病、病症或综合征的程度;缓解或改善与病症相关的临床症状或迹象;延迟、抑制或减小疾病、病症或综合征进展的可能性。如本文使用的“预防”指降低疾病、病症或综合征的发病或发展的可能性。

[0313] “有效量”指引起受试者中期望的生物反应的活性化合物试剂的量。在一个实施方案中,本发明化合物的有效量为约0.01mg/kg/天至约1000mg/kg/天、约0.1mg/kg/天至约

100mg/kg/天、或者约0.5mg/kg/天至约50mg/kg/天。

[0314] 本发明进一步包括用于制备组合物的方法,其包括混合一种或多种本发明的化合物和任选的可药用载体;并且包括由该方法得到的那些组合物,其中该方法包括常规药物技术。

[0315] 本发明的组合物包括眼部、口服、鼻腔、经皮、局部(阻塞或不阻塞)、静脉内(推注与输注)、可吸入及注射(腹膜内、皮下、肌内、瘤内或肠胃外)制剂。组合物可以呈剂量单位形式,比如片剂、丸剂、胶囊、散剂、颗粒剂、脂质体、离子交换树脂、无菌眼用溶液或眼递送装置(比如有助于立即释放、定时释放或持续释放的隐形眼镜等)、肠胃外溶液或混悬剂(suspension)、计量气雾剂或液体喷雾剂、滴剂、安瓿、自动注射器装置或栓剂;用于眼部、口服、鼻内、舌下、肠胃外或直肠或通过吸入或吹入施用。

[0316] 适于口服施用的本发明组合物包括固体形式,比如丸剂、片剂、囊片剂、胶囊(各自包括立即释放、定时释放和缓释释放制剂)、颗粒剂和散剂;和液体形式,比如溶液、糖浆剂、酏剂、乳剂和混悬剂。用于眼部施用的形式包括无菌溶液或眼部递送装置。用于肠胃外施用的形式包括无菌溶液、乳剂和混悬剂。本发明的组合物可以以适于每周一次或每月一次施用的形式施用。例如,活性化合物的不溶性盐可以适合提供用于肌肉注射的贮库制剂(例如癸酸盐),或者提供用于眼部施用的溶液。

[0317] 包含本发明组合物的剂量形式包含为提供治疗效果所需的有效量的活性成分。所述组合物可以包含约5,000mg至约0.5mg(优选,约1,000mg至约0.5mg)的本发明化合物或其盐形式,并且可以构成适于选择的施用方式的任何形式。所述组合物可以每天施用约1至约5次。可以使用每日施用或一段时间后剂量施用。

[0318] 对于口服施用,组合物优选地为包含例如500至0.5毫克活性化合物的片剂或胶囊剂的形式。剂量应当根据待治疗的特定患者有关的因素(例如,年龄、体重、饮食和施用时间)、待治疗病症的严重程度、使用的化合物、施用方式和制剂的浓度而不同。口服组合物优选地配制成均质组合物,其中活性成分均匀地分散在整个混合物中,其可以易于再分成包含等量的本发明化合物的剂量单位。优选地,组合物通过将本发明的化合物(或其可药用盐)与一种或多种任选存在的药物载体(比如淀粉、糖、稀释剂、制粒剂、润滑剂、助流剂、粘合剂和崩解剂)、一种或多种任选存在的惰性药用赋形剂(比如水、二醇、油、醇、矫味剂、防腐剂、着色剂和糖浆剂)、一种或多种任选存在的常规压片成分(比如玉米淀粉、乳糖、蔗糖、山梨醇、滑石粉、硬脂酸、硬脂酸镁、磷酸二钙、和多种树胶中的任一种)和任选的稀释剂(比如水)混合来制备。粘合剂包括淀粉、明胶、天然糖(例如葡萄糖和 $\beta$ -乳糖)、玉米甜味剂及天然和合成胶(例如阿拉伯胶和黄蓍胶)。崩解剂包括淀粉、甲基纤维素、琼脂和膨润土。

[0319] 片剂和胶囊代表有利的口服剂量单位形式。片剂可以使用标准技术包糖衣或包膜衣。片剂也可以包衣或以其它方式混合以提供延长的控制释放治疗效果。剂型可以包括内部剂量和外部剂量组分,其中外部组分为内部组分上的包封(envelope)形式。两种组分可以进一步由抵抗在胃中崩解的层(比如肠溶层)且允许内部组分完整通过而进入十二指肠的层或延迟或缓释释放的层分隔。可以使用多种肠溶和非肠溶层或包衣材料(比如聚合酸、虫胶、乙酰醇和醋酸纤维素或其组合)。

[0320] 本发明的化合物也可以经由缓慢释放组合物给药;其中所述组合物包括本发明的化合物和可生物降解的缓释载体(例如聚合载体)或可药用非生物可降解的缓释载体(例如

离子交换载体)。

[0321] 可生物降解的和非可生物降解的缓释载体是本领域熟知的。可生物降解的载体用于形成保持活性剂且在合适的环境(例如水性、酸性、碱性等)中缓慢降解/溶解以释放活性剂的颗粒或基质。这样的颗粒在体液中降解/溶解以释放其中的活性化合物。所述颗粒优选地为纳米颗粒或纳米乳剂(例如,直径为约1至500nm,优选地直径为约50-200nm,最优选地直径为约100nm)。在用于制备缓释组合物的方法中,首先,将缓释载体和本发明的化合物溶解或分散在有机溶剂中。将得到的混合物加入包含任选的表面活性剂的水溶液中,以得到乳液。然后,从乳液中蒸发有机溶剂以提供包含缓释载体和本发明的化合物的颗粒的胶体悬浮液(suspension)。

[0322] 本文公开的化合物可以混入以液体形式(比如水溶液、合适的调味糖浆剂、水性或油悬浮液、含可食用油(比如棉籽油、芝麻油、椰子油或花生油等)的)调味乳液、或以酞剂或类似的制剂载体,用于口服或注射给药。用于水性悬浮液的合适的分散剂或悬浮剂包括合成及天然胶,比如黄蓍胶、阿拉伯胶、海藻酸盐、葡聚糖、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮和明胶。在合适调味的悬浮剂或分散剂中的液体形式也可包括合成和天然胶。对于肠胃外给药,无菌悬浮液和溶液是期望的。当需要静脉内给药时,使用通常包含合适的防腐剂的等渗制剂。

[0323] 化合物可以经由注射肠胃外给药。肠胃外制剂可以由活性成分溶于合适的惰性液体载体中或与其混合而组成。可接受的液体载体通常包括水性溶剂及其它有助于溶解或防腐的任选成分。这样的水性溶剂包括无菌水、林格溶液、或等渗生理盐水溶液。其它任选的成分包括植物油(比如花生油、棉籽油和芝麻油)和有机溶剂(比如丙酮缩甘油(solketal)、甘油和甲醚)。无菌非挥发油可以用作溶剂或悬浮剂。肠胃外制剂通过将活性成分溶解或悬浮在液体载体中以使最终剂量单位包含0.005至10%重量的活性成分来制备。其它添加剂包括防腐剂、等渗剂、增溶剂、稳定剂和疼痛缓解剂。也可以制备可注射的悬浮液,在这种情况下,可以采用合适的液体载体、悬浮剂等。

[0324] 可以使用合适的鼻内载体鼻内施用本发明的化合物。在另一个实施方案中,本发明的化合物可以通过吸入直接地施用于肺。

[0325] 本发明的化合物也可以通过使用合适的局部透皮载体或透皮贴剂局部地施用或增强。

[0326] 对于眼部施用,所述组合物优选地为眼用组合物的形式。眼用组合物优选地配制成滴眼剂且填充在合适的容器中,以有助于向眼部给药,例如装有合适的移液管的滴管。优选地,该组合物为无菌的且使用纯净水的水基的。除了本发明的化合物之外,眼用组合物可以包含一种或多种:a)表面活性剂,比如聚氧乙烯脂肪酸酯;b)增稠剂,比如纤维素、纤维素衍生物、羧乙烯基聚合物、聚乙烯聚合物和聚乙烯吡咯烷酮,浓度通常为约0.05至约5.0%(wt/vol);c)(作为在含氮气且任选地包括游离氧吸收剂比如Fe的容器中贮存组合物的替代或除此之外),抗氧剂比如丁基化羟基苯甲醚、抗坏血酸、硫代硫酸钠或丁基化羟基甲苯,浓度为约0.00005至约0.1%(wt/vol);d)乙醇,浓度为约0.01至0.5%(wt/vol);和e)其它赋形剂,比如等渗剂、缓冲剂、防腐剂和/或pH-调节剂。眼用组合物的pH理想地为在4至8的范围内。

[0327] 在某些实施方案中,本发明的组合物包括一种或多种另外的药剂。其它治疗药剂

可以是能够治疗、预防或缓解四环素反应性疾病或病症的症状的任何药剂。另外,其它治疗药剂可以是当与本发明的四环素化合物组合施用时有益于患者的任何药剂。

[0328] 虽然已经参照其示例性实施方案特别地显示和描述了本发明,但本领域技术人员应当理解可以在形式和细节方面对其进行各种改变而不会背离所附权利要求涵盖的本发明范围。

[0329] 范例

[0330] 在整个申请中使用下述缩写。

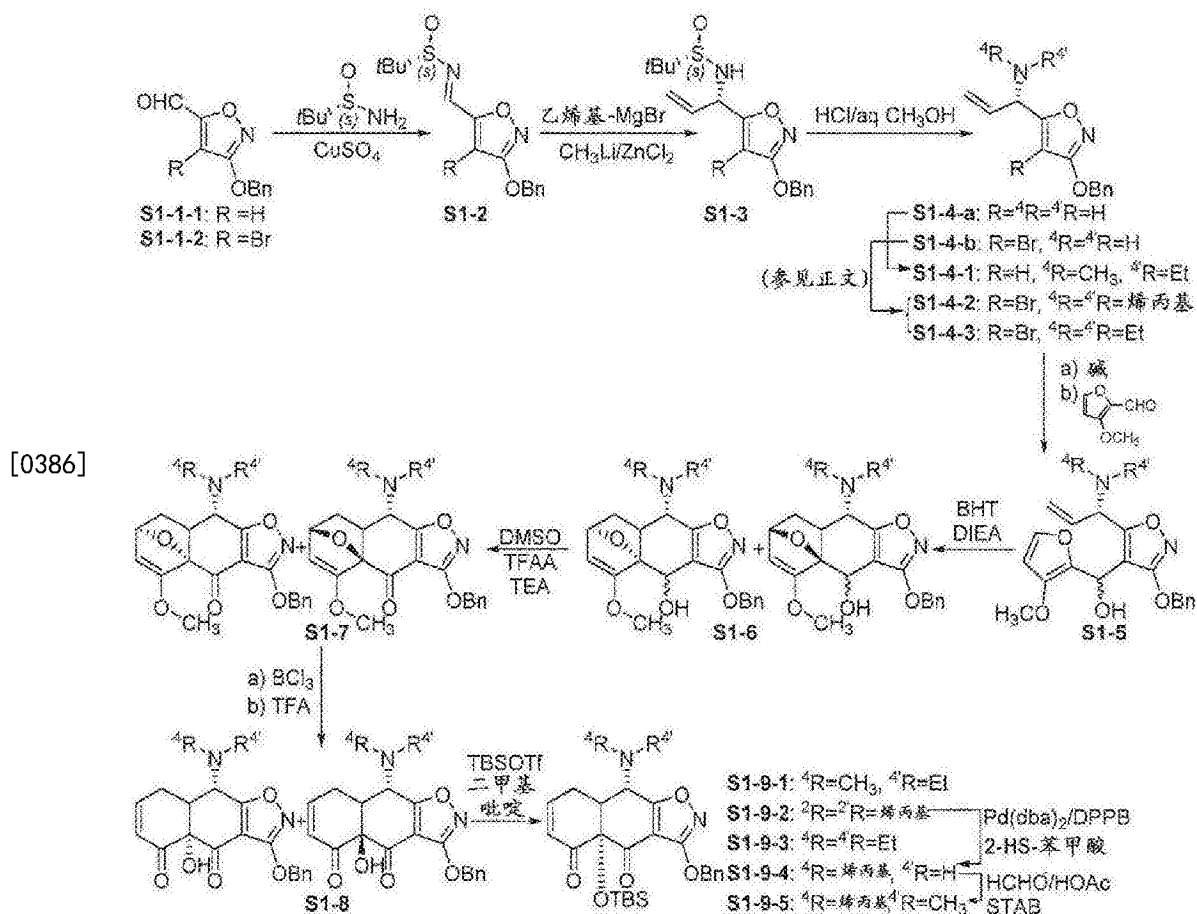
|        |         |                              |
|--------|---------|------------------------------|
| [0331] | Ac      | 乙酰基                          |
| [0332] | aq      | 水性                           |
| [0333] | 9-BBN   | 9-硼双环[3.3.1]壬烷               |
| [0334] | BHT     | 叔丁基羟基甲苯                      |
| [0335] | Bn      | 苄基                           |
| [0336] | Boc     | 叔丁氧基羰基                       |
| [0337] | Bu      | 丁基                           |
| [0338] | dba     | 二亚苄基丙酮                       |
| [0339] | DCE     | 1,2-二氯乙烷                     |
| [0340] | DCM     | 二氯甲烷                         |
| [0341] | DEM     | 二乙氧基甲烷                       |
| [0342] | DIBAL-H | 氢化二异丁基铝                      |
| [0343] | DIEA    | 二异丙基乙胺                       |
| [0344] | DMAP    | 4-(二甲基氨基)吡啶                  |
| [0345] | DME     | 二甲氧基乙烷                       |
| [0346] | DMF     | N,N-二甲基甲酰胺                   |
| [0347] | DMPU    | 1,3-二甲基-3,4,5,6-四氢-2(1H)-嘧啶酮 |
| [0348] | DMSO    | 二甲亚砜                         |
| [0349] | DPPB    | 1,4-双(二苯基膦)丁烷                |
| [0350] | ESI     | ESI电离                        |
| [0351] | Et      | 乙基                           |
| [0352] | eq      | 当量                           |
| [0353] | h       | 小时                           |
| [0354] | HPLC    | 高效液相色谱                       |
| [0355] | i       | 异                            |
| [0356] | IBX     | 2-碘酰基苯甲酸                     |
| [0357] | LDA     | 二异丙基氨基锂                      |
| [0358] | LHMDS   | 双(三甲基甲硅烷基)氨基锂                |
| [0359] | MHz     | 兆赫                           |
| [0360] | Ms      | 甲基磺酰基                        |
| [0361] | MS      | 质谱                           |
| [0362] | MTBE    | 甲基叔丁基醚                       |

|        |       |                  |
|--------|-------|------------------|
| [0363] | m/z   | 质/荷比             |
| [0364] | MW    | 分子量              |
| [0365] | NCS   | N-氯代琥珀酰亚胺        |
| [0366] | NDMBA | 1,3-二甲基巴比妥酸      |
| [0367] | NMO   | N-甲基吗啉N-氧化物      |
| [0368] | NMR   | 核磁共振光谱           |
| [0369] | Ph    | 苯基               |
| [0370] | Pr    | 丙基               |
| [0371] | s     | 仲                |
| [0372] | t     | 叔                |
| [0373] | TBAF  | 氟化四丁铵            |
| [0374] | TEA   | 三乙胺              |
| [0375] | Tf    | 三氟甲烷磺酰基          |
| [0376] | TFA   | 三氟乙酸             |
| [0377] | TFAA  | 三氟乙酸酐            |
| [0378] | THF   | 四氢呋喃             |
| [0379] | TLC   | 薄层色谱             |
| [0380] | TMEDA | N,N,N',N'-四甲基乙二胺 |
| [0381] | TMP   | 2,2,6,6-四甲基哌啶    |
| [0382] | STAB  | 三乙酰氧基硼氢化钠        |

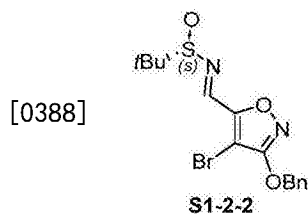
[0383] 根据下述方案合成本文描述的化合物。下述显示的特定方法和化合物不意欲限制。本文方案中的化学结构描述了在此与本发明的化合物通式中的相应位置的化学基团定义(部分、原子等)具有一致定义的变量,不管是否通过相同的变量名(即, $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 等)来标识。化合物结构中用于合成另一种化合物的化学基团的适合性在本领域技术人员知识范围内。

[0384] 合成本文描述的化合物和其合成前体的其它方法(包括本文方案中未明确显示的途径内的方法)也在本领域普通技术的化学工作者的能力范围内。用于合成可适用的化合物的合成化学转化(transformation)方法和保护基方法(保护和脱保护)是本领域已知的,包括例如在Larock R, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989); Greene, TW et al., Protective Groups in Organic Synthesis, 3<sup>rd</sup> Ed., John Wiley and Sons (1999); Fieser, L et al., Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994); 和 Paquette, L, ed., Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995) 及其后续版本中描述的那些。

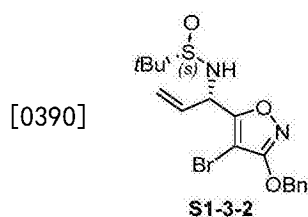
[0385] 方案1



[0387] 根据方案1制备下述化合物。



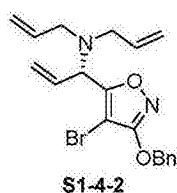
[0389] 在氮气下,向醛S1-1 (12.16g, 43.11mmol, 1.0eq, 根据包括美国专利号7,763,3735的文献中方法制备的)、(S)-叔丁基亚磺酰胺 (6.27g, 51.73mmol, 1.2eq) 和CuSO<sub>4</sub> (4.82g, 30.16mmol, 0.7eq) 的混合物中加入无水甲苯 (85mL)。将得到的反应混合物在40℃下加热过夜,然后冷却至室温,并用水 (130mL) 稀释。用EtOAc (130mL, 然后2×30mL) 萃取得到的混合物。经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥合并的有机相,过滤并在减压下浓缩。使用5%→15% EtOAc/己烷的硅胶快速色谱,得到呈粘稠黄色油状物的期望产物S1-2-2 (15.29g, 92%) : <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.47 (s, 1H), 7.48-7.46 (m, 2H), 7.42-7.35 (m, 3H), 5.37 (s, 2H), 1.26 (s, 9H); MS (ESI) m/z 385.02, 387.05 (M+H)。



[0391] 向ZnCl<sub>2</sub> (5.22mL, 在MeTHF中1.9M, 9.92mmol, 0.25eq) 在THF (75mL) 中的溶液中加入

入MeLi (6.61mL, 在DEM中3.0M, 19.84mmol, 0.5eq) 的溶液, 保持内部温度低于-58℃。在低于-52℃下, 加入乙烯基氯化镁溶液 (37.2mL, 在THF中1.6M, 59.53mmol, 1.5eq)。经1小时, 经由套管滴加亚胺S1-2-2 (15.29g, 39.68mmol, 1.0eq) 在THF (50mL) 中的溶液, 保持内部温度低于-76℃。将得到的反应溶液在-78℃下再搅拌1小时, 并用柠檬酸水溶液 (在80mL水中8g) 淬灭, 允许内部温度升高至-3℃。用EtOAc (150mL, 然后30mL) 萃取得到的混合物。经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥合并的有机相, 过滤并在减压下浓缩。使用30%→38% EtOAc/己烷的硅胶快速色谱, 得到呈主要非对映异构体的期望产物S1-3-2 (15.46g): <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.45-7.43 (m, 2H), 7.40-7.34 (m, 3H), 5.96-5.88 (m, 1H), 5.39 (d, J=17.7Hz, 1H), 5.34 (d, J=9.8Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 5.11 (t, J=6.7Hz, 1H), 3.78 (d, J=6.1Hz, 1H), 1.23 (s, 9H); MS (ESI) m/z 413.05, 415.05 (M+H)。

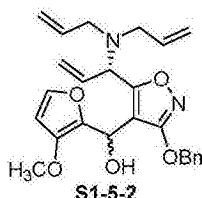
[0392]



[0393] 向化合物S1-3-2 (15.46g, 37.4mmol, 1eq) 在甲醇 (122mL) 中的溶液中加入浓盐酸水溶液 (6.23mL, 74.8mmol, 2.0eq)。在室温下50分钟之后, 通过LC/MS提示起始原料消耗量 (consumption)。蒸发溶剂, 并将残余物分配到EtOAc (150mL) 和饱和的NaHCO<sub>3</sub>水溶液 (150mL) 之间。分离有机相。用EtOAc (2×50mL) 进一步萃取水层。将合并的有机相用盐水 (50mL) 洗涤, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥有机相, 过滤并在减压下浓缩, 得到粗产物S1-4-b: MS (ESI) m/z 309.07, 311.04 (M+H), 其直接用于下一步。

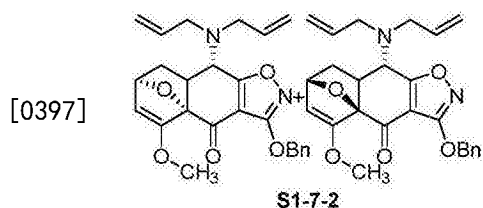
[0394] 向上述中间体S1-4-b、NaI (560mg, 3.74mmol, 0.1eq) 和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (12.9g, 93.5mmol, 2.5eq) 在THF (110mL) 中的混合物中加入烯丙基溴 (14.6mL, 168.3mmol, 4.5eq)。在65℃下, 将得到的反应混合物加热过夜。然后, 再次加入烯丙基溴 (7mL, 80.7mmol, 2.2eq)。在65℃下, 将得到的反应混合物加热过夜并冷却至室温。将反应混合物用EtOAc (300mL) 稀释, 用水和盐水洗涤。然后, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥有机相, 过滤并在减压下浓缩。使用1%→10% EtOAc/己烷的硅胶快速色谱, 得到期望产物S1-4-2 (11.32g, 经3个步骤, 74%): <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.47-7.45 (m, 2H), 7.41-7.34 (m, 3H), 6.02-5.94 (m, 1H), 5.84-5.73 (m, 2H), 5.30 (s, 2H), 5.31-5.28 (m, 1H), 5.24-5.16 (m, 3H), 5.14-5.11 (m, 2H), 4.60-4.59 (m, 1H), 3.29 (dd, J=7.3, 14.6Hz, 2H), 3.04 (dd, J=6.7, 14.6Hz, 2H); MS (ESI) m/z 389.16, 391.15 (M+H)。

[0395]

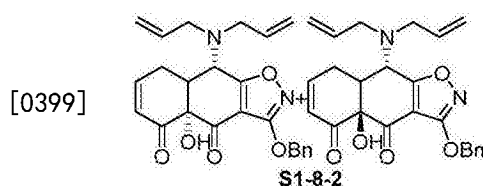


[0396] 在~-10℃下, 向溴化物S1-4-2 (11.32g, 29.08mmol, 1eq) 在THF (110mL) 中的溶液中加入Turbo Grignard溶液 (在THF中1.3M, 26.8mL, 34.89mmol, 1.2eq)。在该温度下, 搅拌得到的反应溶液30分钟, 并除去冷浴。使反应升温至0℃, 然后冷却至-30℃。接着, 在-30℃至-40℃下, 经10分钟加入3-甲氧基-2-糠醛 (4.40g, 34.89mmol, 1.2eq) 在THF (20mL) 中的溶液。在-30℃下, 搅拌得到的反应混合物30分钟, 并允许升温至-15℃。加入饱和的NH<sub>4</sub>Cl水溶

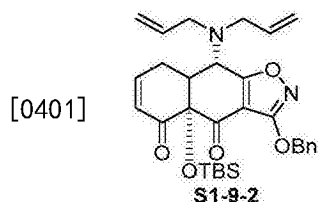
液,并用EtOAc (120mL,然后50mL) 萃取得到的反应混合物。经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥合并的有机相,过滤并在减压下浓缩。使用1%→20% EtOAc/己烷的硅胶快速色谱,得到期望产物S1-5-2 (~1:1非对映异构体):MS (ESI) m/z 437.25 (M+H)。



[0398] 将来自前述步骤的产物S1-5-2溶于60mL DMSO中。加入二异丙基乙胺 (5.57mL, 31.99mmol, 1.1eq) 和BHT (~100mg, 0.454mmol, 0.016eq)。将该混合物抽真空,然后填充氮气。并且重复该脱气过程4次。然后,在92℃下搅拌反应混合物23小时,得到中间体S1-6-2。将反应溶液冷却至室温。加入乙酸乙酯 (120mL) 和三乙胺 (12.97mL, 93.06mmol, 3.2eq)。将该反应混合物冷却至0℃。在0至4℃下,经5分钟加入TFAA (6.47mL, 46.53mmol, 1.6eq)。在0℃下搅拌35分钟之后,在0至4℃下再次加入TFAA (1.4mL, 10.07mmol, 0.35eq),并在0℃下再搅拌该反应30分钟。向反应中加入水 (120mL)。在搅拌5分钟之后,分离两层。用乙酸乙酯 (150mL) 萃取水层。将合并的有机层用水 (150mL) 和盐水 (150mL) 洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩。通过使用5%→50% EtOAc/己烷的硅胶快速色谱纯化残余物,得到呈浅棕色固体的期望产物S1-7-2 (~3:1非对映异构体, 10.8g, 经3个步骤86%):MS (ESI) m/z 435.24 (M+H)。

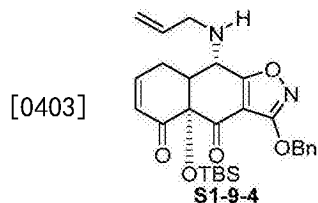


[0400] 将上述化合物S1-7-2溶于DCM (70mL) 中,并将得到的溶液冷却至-30℃。在-20℃至-30℃下,加入BCl<sub>3</sub>在DCM中的溶液 (1M, 29.83mL, 29.83mmol, 1.2eq)。在同一温度下搅拌40分钟之后,在-20℃至-30℃下,再加入在DCM中的BCl<sub>3</sub> (1M, 0.5eq)。在同一温度下搅拌30分钟之后,用20%K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>·7H<sub>2</sub>O水溶液 (100mL) 淬灭反应。用DCM (30mL) 萃取水层。用盐水 (50mL) 洗涤合并的有机层。将得到的有机层浓缩至~100mL,并向其中加入TFA (9.6mL, 124.3mmol, 5.0eq)。在室温下,搅拌得到的深棕色反应溶液1.5小时。加入20% K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>水溶液 (250mL) 以调节pH至~8。分离两层。用DCM (2×20mL) 萃取水层。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩,得到粗产物S1-8-2:MS (ESI) m/z 421.21 (M+H)。

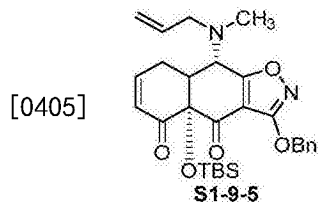


[0402] 将来自前述步骤的粗产物S1-8-2溶于EtOAc (80mL) 中。用冰/水浴冷却反应溶液。将2,6-二甲基吡啶 (4.62mL, 39.8mmol, 1.6eq) 加入到反应混合物中,接着加入TBSOTf (7.42mL, 32.32mmol, 1.3eq)。在搅拌15分钟之后,除去冷浴。在室温下,搅拌反应混合物50分钟。用水淬灭反应。分离有机层,并用盐水洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩。通过使用1%→10% EtOAc/己烷的硅胶快速色谱纯化残余物,得到浅橙色固体,然后,用己烷 (50mL) 搅

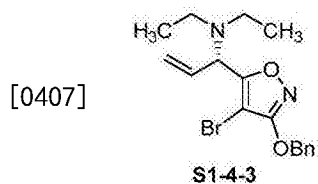
拌过夜并过滤。在高真空下干燥滤饼,得到期望产物S1-9-2 (7.07g, 2个步骤53%):  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.46–7.44 (m, 2H), 7.36–7.29 (m, 3H), 6.87–6.83 (m, 1H), 6.03–6.00 (m, 1H), 5.73–5.63 (m, 2H), 5.30 (s, 2H), 5.15 (d,  $J=17.1\text{Hz}$ , 2H), 5.10 (d,  $J=9.8\text{Hz}$ , 2H), 4.05 (d,  $J=10.4\text{Hz}$ , 1H), 3.24–3.17 (m, 4H), 2.87–2.66 (m, 3H), 0.78 (s, 9H), 0.20 (s, 3H), 0.00 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$  535.33 (M+H)。



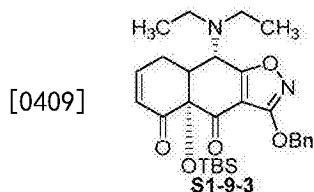
[0404] 将 $\text{Pd}(\text{dba})_2$  (98mg, 0.171mmol, 0.1eq) 和DPPB (73mg, 0.171mmol, 0.1eq) 的混合物溶于THF (1.5mL) 中。在室温下, 搅拌得到的反应溶液15分钟, 并加入到烯酮S1-9-2 (915mg, 1.71mmol, 1eq) 和2-巯基苯甲酸 (343mg, 2.22mmol, 1.3eq) 在THF (8mL) 中的溶液中。在室温下, 在氮气下搅拌得到的橙色反应溶液过3夜。然后, 加入饱和的 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液。用EtOAc (40mL, 然后20mL) 萃取得到的混合物。将合并的有机相用盐水洗涤, 经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 过滤并在减压下浓缩。使用1%→30% EtOAc/己烷的硅胶快速色谱, 得到期望产物S1-9-4 (196mg, 23%) 与SM (138mg, 15%) 和二脱烯丙基化 (di-deallylation) 产物 (239mg, 31%):  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.50–7.46 (m, 2H), 7.38–7.32 (m, 3H), 6.84 (br s, 1H), 6.09 (dt,  $J=10.4$ , 1.8Hz, 1H), 5.85–5.84 (br m, 1H), 5.35 (s, 2H), 5.25 (d,  $J=14.6\text{Hz}$ , 1H), 5.15 (d,  $J=11.0\text{Hz}$ , 1H), 3.82 (br s, 1H), 3.55 (dd,  $J=5.5$ , 13.4Hz, 1H), 3.42 (br s, 1H), 2.78 (br s, 3H), 0.76 (s, 9H), 0.14 (s, 6H); MS (ESI)  $m/z$  495.24 (M+H)。



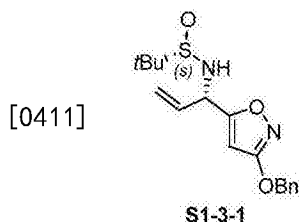
[0406] 向化合物S1-9-4 (196mg, 0.396mmol, 1eq) 在DCM (5mL) 中的溶液中加入 $\text{HCHO}$  (37wt%水溶液, 88 $\mu\text{L}$ , 1.19mmol, 3.0eq)、 $\text{HOAc}$  (34 $\mu\text{L}$ , 0.594mmol, 1.5eq) 和STAB (126mg, 0.594mmol, 1.5eq)。在室温下搅拌得到的反应混合物1小时, 再加入STAB (0.5eq)。在室温下搅拌得到的反应物过夜。然后, 加入饱和的 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液。用DCM (20mL, 然后10mL) 萃取得到的混合物。经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥合并的有机相, 过滤并在减压下浓缩。使用1%→10% EtOAc/己烷的硅胶快速色谱, 得到呈白色泡沫状固体的期望产物S1-9-5 (155mg, 77%):  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.45–7.44 (m, 2H), 7.35–7.28 (m, 3H), 6.89–6.86 (m, 1H), 6.03 (d,  $J=10.4\text{Hz}$ , 1H), 5.73–5.63 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 5.17 (d,  $J=17.1\text{Hz}$ , 1H), 5.10 (d,  $J=9.8\text{Hz}$ , 1H), 3.89 (d,  $J=10.4\text{Hz}$ , 1H), 3.34–3.26 (m, 2H), 2.83–2.71 (m, 3H), 2.27 (s, 3H), 0.78 (s, 9H), 0.20 (s, 3H), 0.00 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$  509.24 (M+H)。



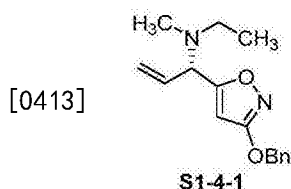
[0408] 向化合物S1-3-2 (3.93g, 9.51mmol, 1eq) 在甲醇 (30mL) 中的溶液中加入浓盐酸水溶液 (1.59mL, 19.11mmol, 2.0eq)。在室温下, 搅拌该反应40分钟, 得到中间体S1-4-b。将该反应溶液冷却至0℃。顺次加入NaOAc (2.44g, 29.77mmol, 3.13eq)、乙醛 (4.75mL, 84.64mmol, 8.9eq) 和甲基吡啶-硼烷 (2.00g, 18.73mmol, 1.97eq)。在室温下, 搅拌得到的反应混合物1小时30分钟。加入水 (10mL), 然后蒸发溶剂。向残余物中加入浓盐酸水溶液 (3.38mL) 和水 (10mL)。用MTBE萃取得到的溶液, 并弃去有机相。向水层中加入甲苯 (40mL), 接着加入NaOH水溶液 (6N, 7.9mL), 以使水层pH=~9。分离有机相, 并用甲苯 (20mL) 萃取水层。经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥合并的有机相, 过滤并在减压下浓缩。使用0%→25% EtOAc/己烷的硅胶快速色谱, 得到呈无色液体的期望产物S1-4-3 (3.09g, 89%) : <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.46-7.44 (m, 2H), 7.40-7.32 (m, 3H), 6.05-5.97 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 5.29-5.21 (m, 2H), 4.52 (d, J=6.7Hz, 1H), 2.73-2.64 (m, 2H), 2.54-2.46 (m, 2H), 1.02 (t, J=6.7Hz, 6H); MS (ESI) m/z 365.17, 367.17 (M+H)。



[0410] 使用与化合物S1-9-2相同的合成顺序 (加入糠醛、Diels-Alder、氧化、BCl<sub>3</sub>氧桥 (oxo-bridge) 打开和TBS保护), 由异噁唑S1-4-3 (3.09g) 制备化合物S1-9-3, 总收率42%: <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.44-7.43 (m, 2H), 7.34-7.27 (m, 3H), 6.90-6.86 (m, 1H), 6.05 (dd, J=3.0, 10.4Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.89 (d, J=10.4Hz, 1H), 2.91-2.56 (m, 7H), 0.97 (t, J=7.3Hz, 6H), 0.78 (s, 9H), 0.21 (s, 3H), 0.00 (s, 3H); MS (ESI) m/z 511.34 (M+H)。

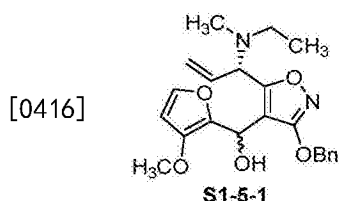


[0412] 向ZnCl<sub>2</sub> (12.13mL, 在MeTHF中1.85M, 22.44mmol, 0.275eq) 在THF (125mL) 中的溶液中加入MeLi溶液 (13.6mL, 在DEM中3.0M, 40.80mmol, 0.5eq), 保持内部温度低于-55℃。在低于-61℃下, 加入乙烯基氯化镁溶液 (76.5mL, 在THF中1.6M, 122.4mmol, 1.5eq)。经1小时20分钟, 经由套管滴加亚胺S1-2-1 (25g, 81.60mmol, 1.0eq, 按照S1-2-2所使用的类似方法由S1-1-1制备) 在THF (75mL) 中的溶液, 保持内部温度低于-74℃。在-78℃下, 再搅拌得到的反应溶液35分钟, 并用柠檬酸水溶液 (在125mL水中12.5g) 淬灭, 允许内部温度升高至-35℃。使得到的混合物升温至室温, 并用EtOAc (200mL) 萃取。将有机相用盐水洗涤, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并在减压下浓缩, 以定量收率得到呈浅黄色油状物的期望产物S1-3-1 (dr=~99.3:0.7): <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.42-7.33 (m, 5H), 5.96-5.87 (m, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.43 (d, J=17.1Hz, 1H), 5.37 (d, J=11.0Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 5.03 (dt, J=1.2, 6.1Hz, 1H), 3.77 (d, J=4.3Hz, 1H), 1.23 (s, 9H); MS (ESI) m/z 335.20 (M+H)。

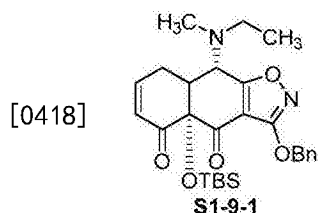


[0414] 在10至15℃下,向上述粗物质S1-3-1在甲醇(200mL)中的溶液中加入浓盐酸水溶液(13.7mL,164mmol,2.01eq)。在室温下,搅拌该反应1小时,得到伯胺中间体S1-4-a。将反应溶液冷却至0℃。然后,顺序加入NaOAc(20.08g,244.8mmol,3.0eq)和甲基吡啶-硼烷(8.37g,81.60mmol,1eq)。接着,滴加乙醛在EtOH中的溶液(50wt%,8.15mL,81.60mmol,1.0eq)。在0℃下,搅拌得到的反应混合物1小时50分钟。加入盐酸水溶液(1N,280mL),然后蒸发溶剂。向残余物中加入盐酸水溶液(1N,50mL)。用MTBE(400mL)萃取得到的溶液,并弃去有机相。将水层用NaOH水溶液(6N,58mL)碱化至pH=~8。用甲苯(300mL,然后150mL)萃取得到的混合物。经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥合并的有机相,过滤并在减压下浓缩。使用5%→30% EtOAc/己烷的硅胶快速色谱,得到呈黄色油状物的期望单乙胺中间体(15.24g,2个步骤72%):<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ7.43-7.31(m,5H),5.91-5.82(m,1H),5.79(s,1H),5.31-5.22(m,2H),5.22(s,2H),4.29(d,J=6.7Hz,1H),2.69-2.56(m,2H),1.10(t,J=7.0Hz,3H);MS(ESI)m/z 259.14(M+H)。

[0415] 在0℃下,向上述单乙胺(15.24g,59.0mmol,1eq)在MeCN(90mL)中的溶液中加入HCHO(13.2mL,177mmol,3eq),接着加入HOAc(6.75mL,118mmol,2eq)和三乙酰氧基硼氢化钠(15.0g,70.8mmol,1.2eq)。在室温下,搅拌得到的反应混合物30分钟,并通过慢慢地加入饱和的碳酸氢钠水溶液(320mL)淬灭。在室温下,搅拌得到的混合物10分钟,并用EtOAc(150mL,然后100mL)萃取。经无水硫酸钠干燥有机相,过滤并浓缩。使用10%→25% EtOAc/己烷的硅胶快速色谱,得到呈浅黄色油状物的期望产物S1-4-1(15.89g,99%):<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ7.44-7.33(m,5H),5.98-5.89(m,1H),5.78(s,1H),5.30-5.24(m,2H),5.24(s,2H),4.20(d,J=7.3Hz,1H),2.51-2.40(m,2H),2.22(s,3H),1.05(t,J=7.3Hz,3H);MS(ESI)m/z 273.15(M+H)。

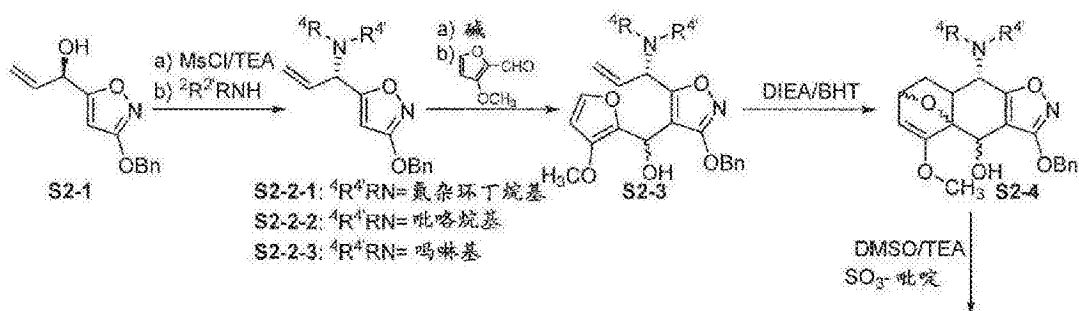


[0417] 在-5℃至-2℃下,经10分钟,向异噁唑S1-4-1(14.88g,54.64mmol,1eq)在DME(29.8mL)中的溶液中加入TMPMgCl·LiCl在THF(0.97M,81.67mL,79.22mmol,1.45eq)中的溶液。在0℃下,搅拌得到的反应溶液1小时,然后冷却至-78℃。在低于-71℃下,经25分钟将糠醛(10.34g,81.96mmol,1.5eq)在THF(65mL)中的溶液滴加至反应混合物中。允许得到的反应混合物经3.5小时升温至-17℃,并用饱和的NH<sub>4</sub>Cl(300mL)淬灭。用乙酸乙酯(350mL)萃取得到的混合物。分离有机相,用饱和的NH<sub>4</sub>Cl(2×150mL)和盐水(100mL)洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩。将粗产物S1-5-1(~1:1非对映异构体)直接用于下一反应中而无需进一步纯化。

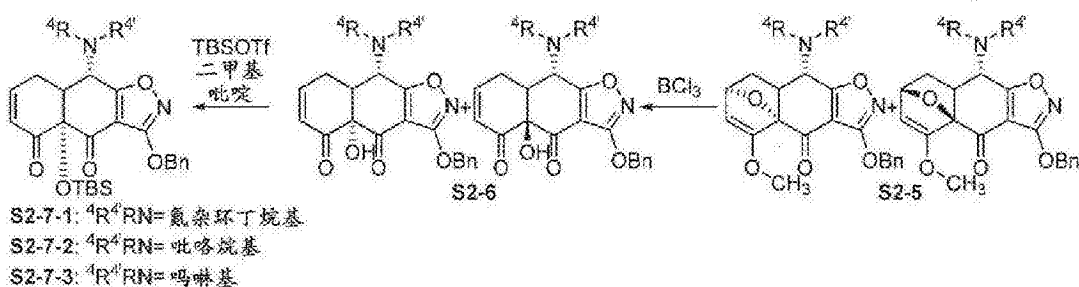


[0419] 使用与化合物S1-9-2相同的合成顺序(Diels-Alder、氧化、BCl<sub>3</sub>氧桥打开和TBS保护),由粗加成物S1-5-1制备化合物S1-9-1,5个步骤的总收率26%: <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.45-7.43 (m, 2H), 7.35-7.28 (m, 3H), 6.90-6.87 (m, 1H), 6.06-6.03 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 3.81 (d, J=11.0Hz, 1H), 2.84-2.63 (m, 5H), 2.28 (s, 3H), 1.01 (t, J=7.3Hz, 3H), 0.78 (s, 9H), 0.20 (s, 3H), 0.00 (s, 3H); MS (ESI) m/z 497.18 (M+H)。

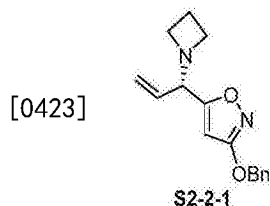
[0420] 方案2



[0421]



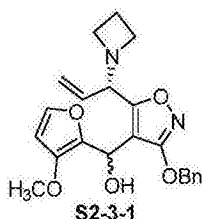
[0422] 根据方案2制备下述化合物。



[0424] 在用冰水浴冷却的25mL乙醇中混合氮杂环丁烷(8.31g, 88.82mmol, HCl salt)和氢氧化钠(3.375g, 84.38mmol)。在室温下,搅拌该混合物过夜,然后用10mL二氯甲烷稀释。在另一个烧瓶中,将烯丙醇1(3.42g, 14.8mmol, 1.0eq)和三乙胺(1.94g, 19.24mmol, 1.3eq)溶于二氯甲烷(34mL)中。将该溶液冷却至-20℃至-15℃。在该温度下,加入MsCl(2.03g, 17.76mmol, 1.2eq)。在加入之后,在同一温度下搅拌该反应混合物0.5小时。在-20℃下,在20分钟内,将上述氮杂环丁烷游离碱(6eq)加入到反应混合物中。在加入之后,将反应混合物置于冰箱中过周末。加入水(100mL)。使该混合物过滤通过硅藻土垫。分离有机层,并浓缩,得到5g粗产物。将该粗产物溶于35mL的乙酸乙酯中。用盐酸水溶液(1N, 20mL and 0.5N, 10mL)萃取乙酸乙酯溶液。用10mL的MTBE洗涤合并的水溶液,然后用氢氧化钠水溶液(2N, 15mL)碱化。用MTBE(30mL和20mL)萃取该混合物。将合并的有机层用水和盐水洗涤,并浓缩,

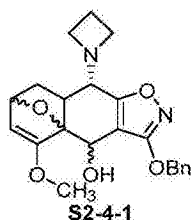
得到2.2g的产物。将该产物装填到10g硅胶柱,用己烷和乙酸乙酯(2:1,150mL)洗脱,得到1.6g的产物2-2-1:<sup>1</sup>H NMR (400MHz,CDCl<sub>3</sub>) 7.45-7.30 (m,5H), 5.78 (s,1H), 5.75-5.66 (m,1H), 5.29 (d, J=17.1Hz,1H), 5.23 (d, J=8.72Hz,1H), 5.22 (s,2H), 3.85 (d, J=8.24Hz,1H), 3.21 (m,4H), 2.06 (m,2H); MS (ESI) m/z 271.1 (M+H)。

[0425]



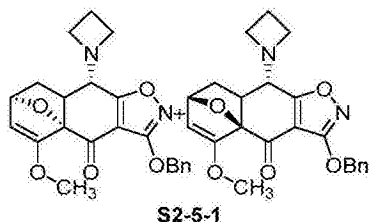
[0426] 将化合物2-2-1 (1.6g, 5.93mmol) 溶于16mL的THF中,使用液氮/乙醇浴冷却至-100℃。在-101℃至-99℃下,加入n-BuLi (2.5M, 2.84mL, 7.11mmol, 1.2eq) 的溶液,得到金色溶液。使该溶液逐渐升温至-64℃。然后,将紫色溶液冷却至-70℃。在低于-62℃下,将3-甲氧基-2-糠醛 (0.90g, 7.11mmol, 1.2eq) 在3.5mL THF中的溶液加入到反应混合物中。在加入之后,使反应混合物逐渐升温至-5℃。用20mL的饱和氯化铵溶液淬灭该反应,并用MTBE (30mL和20mL) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,并浓缩,得到2.5g的粗产物。将该粗产物装填到8g硅胶柱,并用己烷和乙酸乙酯(5:1)洗脱,得到1.8g呈(稠油状物)的两种非对映异构体的混合物S2-3-1。

[0427]



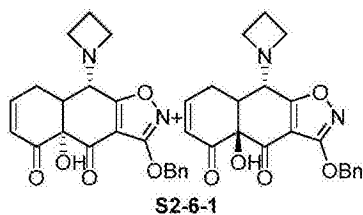
[0428] 将化合物2-3-1 (2.5g, 6.31mmol) 溶于30mL的二噁烷中。向该溶液中加入二异丙基乙胺 (0.90g, 6.94mmol, 1.1eq) 和BHT (25mg)。在95℃下,搅拌该反应混合物1周。将该混合物蒸干,得到1.94g呈4种非对映异构体混合物的粗产物S2-4-1。该粗产物直接用于下一步中。

[0429]



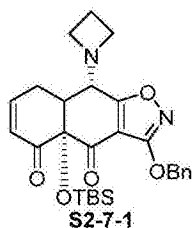
[0430] 将化合物2-4-1 (1.94g, 4.90mmol) 溶于20mL的二氯甲烷中。向该溶液中加入DMSO (1.53g, 19.6mmol, 4.0eq) 和三乙胺 (1.98g, 19.6mmol, 4.0eq)。用冰水冷却浴冷却该混合物。加入三氧化硫吡啶复合物 (1.95g, 12.25mmol, 2.5eq)。在加入之后,除去冷却浴,并在室温下搅拌反应混合物2小时。加入另外0.3g的三氧化硫吡啶复合物。在再搅拌0.5小时之后,用冰水冷却浴冷却反应混合物,并用水淬灭。分离有机层,用水和盐水洗涤并浓缩,得到1.05g呈2种非对映异构体的混合物的化合物S2-5-1: MS (ESI) m/z 395.1 (M+H)。

[0431]



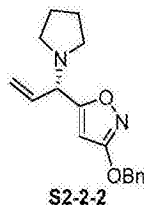
[0432] 将化合物2-5-1 (1.0g, 2.54mmol) 溶于20mL的二氯甲烷中。冷却该溶液。在-13℃至-15℃下,加入BCl<sub>3</sub>在二氯甲烷 (3.81mL, 3.81mmol, 1.5eq) 中的1M溶液。在加入之后,在同一温度下搅拌反应混合物20分钟,然后用20mL 20%磷酸三钾水溶液淬灭。分离两层。用10mL的二氯甲烷萃取水层。将合并的有机层用盐水洗涤并浓缩,得到0.7g呈棕色油状物的粗产物S2-6-1 (两种非对映异构体的混合物):MS (ESI) m/z 381.1 (M+H)。

[0433]



[0434] 将化合物S2-6-1 (0.7g, 1.84mmol) 溶于10mL的二氯甲烷中。用冰水浴冷却该溶液。向溶液中加入2,6-二甲基吡啶 (0.34mL, 2.94mmol, 1.6eq), 接着加入TBSOTf (0.55mL, 2.39mmol, 1.3eq)。在用冰水冷却下,搅拌反应1小时,然后用10mL的水淬灭。分离有机层,用盐水洗涤并浓缩,得到1g的粗产物。将该粗产物装填到20g硅胶柱,用己烷和乙酸乙酯 (6:1, 280mL) 洗脱,得到140mg呈白色固体的产物S2-7-1: <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.48-7.42 (m, 2H), 7.36-7.26 (m, 3H), 6.91-6.83 (m, 1H), 6.04-5.99 (m, 1H), 5.32 (s, 2H), 3.66-3.56 (m, 3H), 3.30-3.22 (m, 2H), 2.88-2.70 (m, 2H), 2.44-2.38 (m, 1H), 2.12-2.04 (m, 2H), 0.77 (s, 9H), 0.22 (s, 3H), 0.00 (s, 3H); MS (ESI) m/z 495.2 (M+H)。

[0435]

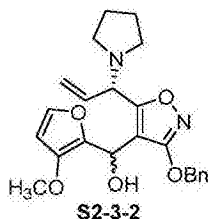


[0436] 在150mL的二氯甲烷中混合化合物S2-1 (10g, 43.3mmol, 1.0eq) 和三乙胺 (7.85mL, 56.3mmol, 1.3eq)。将该溶液冷却至-27℃。将净的MsCl (3.85mL, 49.8mmol, 1.15eq) 滴加到反应混合物中,保持温度低于-20℃。在另外搅拌30分钟之后,进一步冷却反应混合物,并在低于-32℃下加入2,2,2-三氟乙醇 (24mL)。滴加吡咯烷 (22.4mL, 259.8mmol, 6.0eq), 保持温度在-32℃至-25℃。在加入之后,将反应混合物搅拌15分钟,然后保存在冰箱 (-23℃) 中过夜。加入水 (100mL) 淬灭该反应。分离两层。将有机层浓缩至干。将残余物溶于200mL的MTBE中。在用100mL的水洗涤3次之后,用冰/水浴冷却该MTBE溶液。在低于10℃下加入HCl水溶液 (1M, 100mL)。分离两层。在低于10℃下,向水层中加入2N NaOH以调节pH至碱性。用200mL的MTBE萃取该混合物。将MTBE溶液浓缩至干,得到10g的粗产物。使用40g硅胶柱纯化该粗产物,得到7g的产物2-2-2: <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

[0437] 7.45-7.32 (m, 5H), 6.04-5.95 (m, 1H), 5.84 (s, 1H), 5.34-5.21 (m, 2H), 5.25 (s, 2H), 3.96 (d, J=8.3Hz, 1H), 2.52-2.49 (m, 4H), 1.85-1.74 (m, 4H); MS (ESI) m/z 285.1 (M+

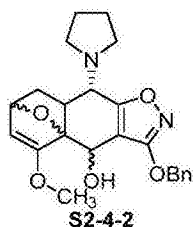
H)。

[0438]



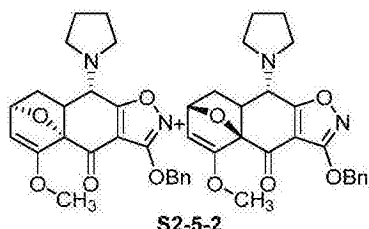
[0439] 将化合物2-2-2 (7.0g, 24.6mmol, 1.0eq) 溶于THF中。用水/冰/甲醇浴冷却该溶液。在0℃下,向反应混合物中加入TMPMgCl-LiCl (1.0M, 34.4mL, 1.4eq)。在加入之后,再搅拌反应混合物0.5小时,然后冷却至-50℃。在-50℃下,加入3-甲氧基-2糠醛 (uraldehyde) (3.42g, 27.1mmol, 1.1eq)。在2.5小时内,将反应混合物逐渐升温至-7℃,然后用70mL饱和的氯化铵水溶液淬灭。分离两层。用乙酸乙酯萃取水层两次(每次30mL)。用饱和的氯化铵水溶液(30mL)、水(30mL)和盐水(30mL)顺次洗涤合并的有机层。在浓缩之后,将粗产物装填到230g硅胶柱,用己烷和乙酸乙酯洗脱,得到5.8g呈两种非对映异构体的混合物的S2-3-2:MS (ESI) m/z 411.2 (M+H)。

[0440]



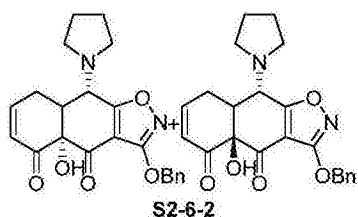
[0441] 将化合物2-3-2 (5.8g, 14.15mmol) 溶于60mL的二噁烷中。向该溶液中加入二异丙基乙胺 (2.01g, 15.56mmol, 1.1eq) 和BHT (50mg)。在95℃下,搅拌该混合物1周。浓缩该混合物,然后在高真空下干燥,得到6.2g呈4种非对映异构体的混合物的粗产物S2-4-2:MS (ESI) m/z 411.2 (M+H)。

[0442]

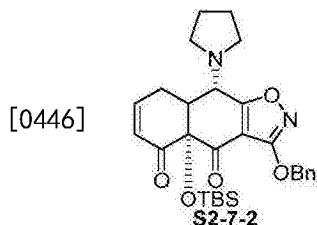


[0443] 在60mL的二氯甲烷中混合上述粗化合物S2-4-2 (14.15mmol)、DMSO (4.42g, 56.6mmol, 4.0eq) 和三乙胺 (5.72g, 56.6mmol, 4.0eq)。在用冰/水冷却浴冷却该混合物之后,加入三氧化硫吡啶复合物 (4.73g, 29.7mmol, 2.1eq)。在加入之后,除去冷却浴。在室温下搅拌5小时之后,加入另外1g的三氧化硫吡啶,并再搅拌该反应1天。用冰/水浴冷却反应,然后用40mL的水淬灭。分离有机层,用盐水洗涤并浓缩,得到6.8g呈2种非对映异构体的混合物的粗产物S2-5-2:MS (ESI) m/z 409.2 (M+H)。

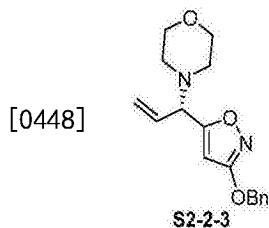
[0444]



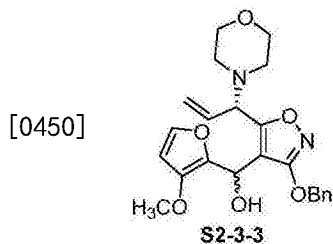
[0445] 将上述粗化合物S2-5-2 (~14mmol) 溶于70mL的二氯甲烷中。用干冰/丙酮/水浴冷却溶液。在-17℃至-14℃下,加入BCl<sub>3</sub>溶液(1M,19.6mL,1.4eq)。在加入之后,在同一温度下搅拌反应混合物20分钟,然后用30mL的20% K<sub>3</sub>PO<sub>3</sub>水溶液淬灭,分离两层。用10mL的二氯甲烷萃取水层。将合并的有机层用盐水洗涤并浓缩,得到5.7g呈棕色固体的粗化合物S2-6-2 (2种非对映异构体的混合物):MS (ESI) m/z 395.2 (M+H)。



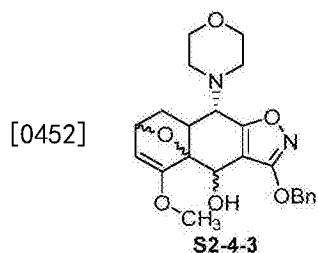
[0447] 将上述粗化合物S2-6-2 (~14mmol) 溶于60mL的DCM中。用冰/水浴冷却该溶液。向溶液中加入2,6-二甲基吡啶(2.4g,22.4mmol,1.6eq),接着加入TBSOTf(4.9g,18.5mmol,1.3eq)。用冷却浴搅拌反应混合物1小时,然后用50mL的水淬灭。分离有机层,用盐水洗涤并浓缩。将粗物质装填到50g硅胶柱,用己烷和乙酸乙酯(9:1,500mL)洗脱,得到2.1g呈黄色固体的化合物S2-7-2:<sup>1</sup>H NMR (400MHz,CDCl<sub>3</sub>) (m,2H),7.34-7.24 (m,3H),6.91-6.84 (m,1H),6.06-6.02 (m,1H),5.29 (s,2H),4.05 (d,J=11.0Hz,1H),3.00-2.94 (m,2H),2.82-2.72 (m,3H),2.60-2.54 (m,2H),0.77 (s,9H),0.20 (s,3H),0.00 (s,3H);MS (ESI) m/z 509.3 (M+H)。



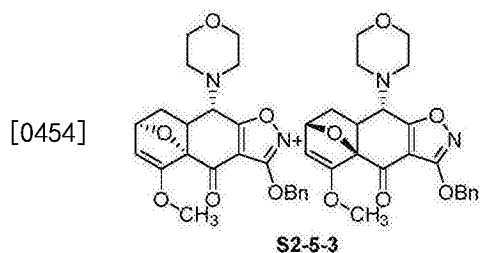
[0449] 在150mL的二氯甲烷中混合化合物S2-1 (10g,43.3mmol,1.0eq) 和三乙胺(7.85mL,56.3mmol,1.3eq)。将该溶液冷却至低于-20℃。向反应混合物中滴加净MsCl(3.85mL,49.8mmol,1.15eq),保持温度低于-20℃。在加入之后,搅拌该反应混合物30分钟。将反应混合物进一步冷却至-28℃。滴加吗啉(22.7mL,259.8mmol,6.0eq),保持温度低于-25℃。在5小时期间,使反应混合物逐渐升温至5℃。加入水(150mL)以淬灭反应。分离有机层,并浓缩至干。将残余物溶于200mL的甲苯中,用水(100mL x 2)和盐水(100mL)洗涤,并再次浓缩至干。将粗物质装填到80g的硅胶柱,用己烷和乙酸乙酯(2:1至3:2)洗脱。合并含有产物的级分,然后浓缩至200mL。在将该溶液冷却至0℃之后,加入1N HCl(60mL)。分离两层。向水层中加入MTBE(300mL)和2N NaOH(40mL),同时用冰/水浴冷却。分离有机层,并浓缩至干,得到8.9g的产物S2-2-3:<sup>1</sup>H NMR (400MHz,CDCl<sub>3</sub>) 7.45-7.32 (m,5H),5.95-5.85 (m,1H),5.81 (s,1H),5.35-5.29 (m,2H),5.23 (s,2H),3.98 (d,J=8.2Hz,1H),3.69 (t,J=4.6Hz,4H),2.55-2.41 (m,4H);MS (ESI) m/z 301.1 (M+H)。



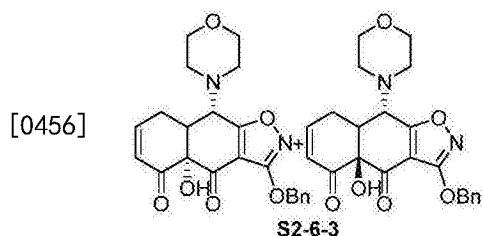
[0451] 将化合物S2-2-3 (8.9g, 29.6mmol, 1.0eq) 溶于150mL的THF中。使用液氮/乙醇浴将该溶液冷却至-102℃。慢慢地加入n-BuLi (在己烷中2.5M, 15.4mL, 38.48mmol, 1.3eq), 保持温度低于-98℃。在-102℃至-80℃下, 搅拌反应混合物1小时。在10分钟期间, 经由另外的固体漏斗加入固体MgBr<sub>2</sub>-Et<sub>2</sub>O (9.94g, 35.52mmol, 1.2eq), 保持温度低于-70℃。在-70℃下, 搅拌得到的浆液30分钟。在同一温度下, 加入固体3-甲氧基-2-糠醛 (4.48g, 38.48mmol, 1.3eq)。在1.5小时期间, 使反应混合物逐渐升温至-20℃, 然后用80mL的饱和NH<sub>4</sub>Cl淬灭。分离有机层并浓缩至干。将残余物溶于200mL的乙酸乙酯中, 用水和盐水洗涤, 并再次浓缩至干。通过硅胶 (300g) 柱纯化粗物质, 用己烷和乙酸乙酯 (4:1至3:1) 洗脱, 得到4.84g呈2种非对映异构体的1:1混合物的化合物S2-3-3:MS (ESI) m/z 427.2 (M+H)。



[0453] 在150mL的2-丙醇中混合化合物S2-3-3 (4.84g, 11.4mmol)、二异丙基乙胺 (4.5mL, 25.8mmol) 和BHT (10mg)。将反应混合物回流1周。将该混合物浓缩至干。通过硅胶柱纯化残余物, 用己烷和丙酮 (4:1至2:1) 洗脱, 得到0.93g呈4种非对映异构体的混合物的产物S2-4-3:MS (ESI) m/z 427.2 (M+H)。

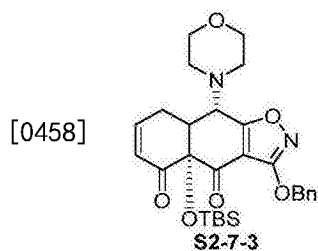


[0455] 将化合物S2-4-3 (0.9g, 2.11mmol, 1.0eq) 溶于4mL的二氯甲烷中。向该溶液中加入三乙胺 (1.2mL, 8.44mmol, 4.0eq)。用冰/水浴冷却该溶液。在低于5℃的温度下, 加入三氧化硫吡啶复合物 (705mg, 4.43mmol, 2.1eq) 在DMSO (2.33mL) 中的混合物。除去水浴, 并在室温下搅拌反应混合物过夜。用冰/水冷却该反应, 并用20mL的水淬灭。分离有机层并浓缩至干。将残余物溶于100mL的乙酸乙酯中, 用水 (25mL x 3) 和盐水 (25mL) 洗涤, 并浓缩至干。将残余物溶于20mL的甲苯中, 然后蒸发至干, 得到0.86g呈2种非对映异构体的混合物的S2-5-3:MS (ESI) m/z 425.2 (M+H)。



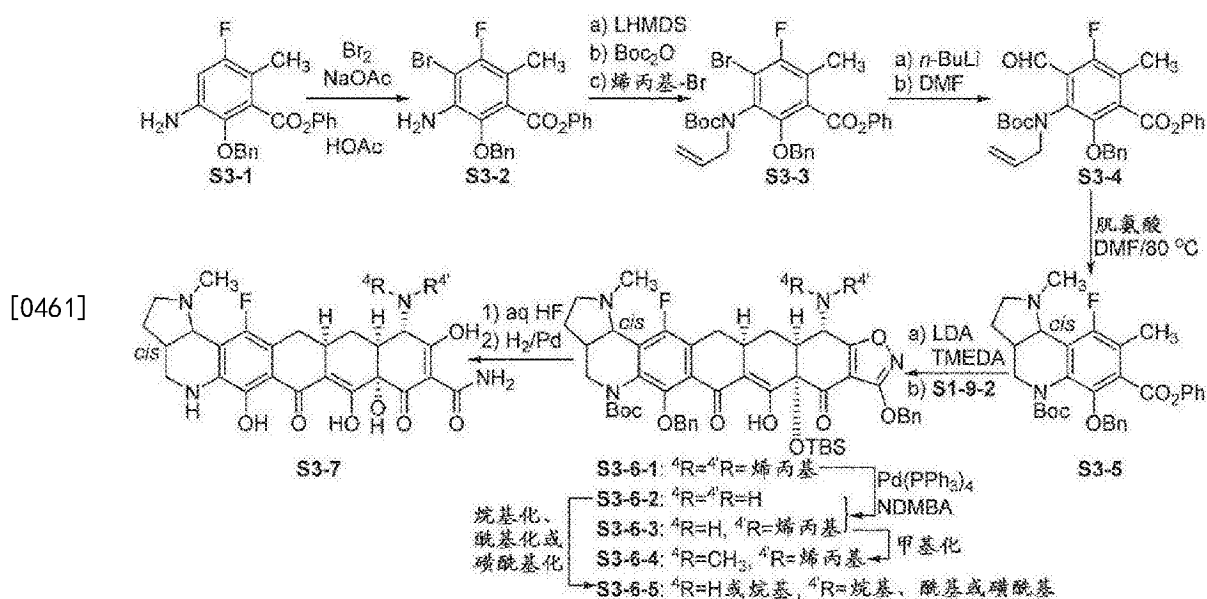
[0457] 将化合物S2-5-3 (0.86g, 2mmol, 1.0eq) 溶于12mL的二氯甲烷中。将该溶液冷却至-17℃。在低于-15℃下, 向该溶液中加入BCl<sub>3</sub> (1M, 3mL, 3mmol, 1.5eq)。在加入之后, 在-16℃至-13℃下, 搅拌反应混合物30分钟。加入15% K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>水溶液淬灭反应。用100mL的二氯甲烷

萃取该反应混合物,用水(30mL x 3)和盐水洗涤。在浓缩至干之后,获得0.83g的粗产物S2-6-3:MS (ESI)  $m/z$  411.2 (M+H)。

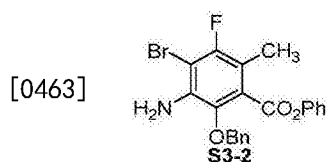


[0459] 将化合物S2-6-3 (0.83g, 3mmol, 1.0eq) 溶于10mL的二氯甲烷中。向该溶液中加入2,6-二甲基吡啶 (0.46mL, 4mmol, 2.0eq)。在用冰/水浴冷却溶液之后,加入TBSOTf (0.69mL, 3mmol, 1.5eq)。在加入之后,在0℃下搅拌反应混合物1.5小时。加入水 (10mL) 淬灭反应。用100mL甲苯萃取该混合物。用水 (20mL x 3) 和盐水 (20mL) 洗涤有机层并浓缩。通过硅胶 (20g) 柱纯化粗物质,先用甲苯洗脱,接着用二氯甲烷和丙酮 (9:1) 洗脱,得到0.66g呈黄色固体的产物S2-7-3:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.46-7.42 (m, 2H), 7.36-7.28 (m, 3H), 6.92-6.86 (m, 1H), 6.06 (m, 1H), 5.30 (d,  $J=2.8\text{Hz}$ , 2H), 3.71 (d,  $J=11\text{Hz}$ , 1H), 2.98-2.92 (m, 2H), 2.86-2.74 (m, 3H), 2.56-2.50 (m, 2), 0.78 (s, 9H), 0.20 (s, 3H), 0.00 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$  525.2 (M+H)。

#### [0460] 方案3

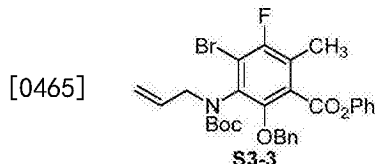


[0462] 根据方案3制备下述化合物。

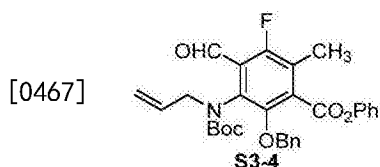


[0464] 在17→19℃下,经由注射器向苯胺S3-1 (15.0g, 42.69mmol, 1eq, 根据包括J. Med. Chem., 2012, 55, 606-622的文献方法制备) 和NaOAc (10.5g, 128.07mmol, 3eq) 在HOAc (100mL) 中的溶液中滴加 $\text{Br}_2$  (2.20mL, 42.69mmol, 1eq) 在HOAc (10mL) 中的溶液,同时在冷水浴中冷却。在20℃下搅拌20分钟之后,再次加入在HOAc (1mL) 中的 $\text{Br}_2$  (66 $\mu\text{L}$ )。在搅拌5分钟

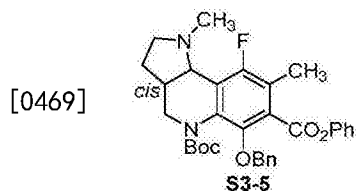
之后,将反应倾倒入冰/水中。用EtOAc (600mL) 萃取得到的混合物。分离有机相,用10% Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>水溶液、水、饱和的碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤。经硫酸钠干燥得到的有机相,过滤并在减压下浓缩。使用5%→6% EtOAc/己烷的硅胶快速色谱,得到呈稠浅黄色油状物的期望产物S3-2 (15.59g, 85%): <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.44-7.35 (m, 7H), 7.28-7.25 (m, 1H), 7.15-7.13 (m, 2H), 5.01 (s, 2H), 4.27 (br s, 2H), 2.32 (d, J=2.4Hz, 3H); MS (ESI) m/z 429.94, 431.92 (M+H)。



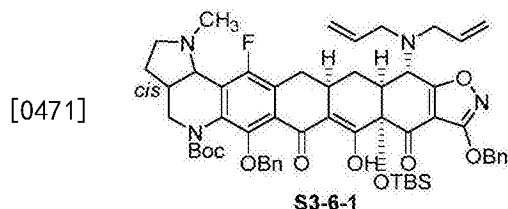
[0466] 在低于-70℃下,经7分钟,向苯胺S3-2 (908mg, 2.11mmol, 1eq) 在无水THF (8mL) 中的溶液中加入LHMDS在THF中 (4.43mL, 1.0M, 4.43mmol, 2.1eq) 的溶液。在-78℃下,搅拌得到的反应溶液15分钟。在低于-71℃下,加入Boc<sub>2</sub>O (484mg, 2.22mmol, 1.05eq) 在THF (1mL) 中的溶液。在-78℃下,搅拌该反应30分钟,然后从冷浴除去干冰。然后,使反应升温至-50℃,加入烯丙基溴 (0.201mL, 2.32mmol, 1.1eq)。在20分钟内,使反应升温至室温,接着在50℃下加热3小时。再加入烯丙基溴 (0.201mL, 2.32mmol, 1.1eq)。在50℃下加热得到的反应物2小时,然后冷却至室温。用EtOAc (40mL) 稀释该反应,用饱和的NH<sub>4</sub>Cl水溶液 (2×30mL) 和盐水 (30mL) 洗涤。经硫酸钠干燥得到的有机相,过滤并在减压下浓缩。使用2%→5% EtOAc/己烷的硅胶快速色谱,得到期望产物S3-3 (1.06g, 88%, ~3:1旋转异构体 (rotamer)): <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.39-7.34 (m, 7H), 7.29-7.25 (m, 1H), 7.04-7.00 (m, 2H), 6.00-5.90 (m, 1H), 5.09-5.04 (m, 1H), 5.03-5.00 (m, 2.25H), 4.92 (d, J=10.4Hz, 0.75H), 4.50 (dd, J=6.1, 14.6Hz, 0.75H), 4.24 (dd, J=6.1, 15.3Hz, 0.25H), 4.04-3.97 (m, 1H), 2.42 (d, J=2.4Hz, 2.25H), 2.40 (d, J=2.4Hz, 0.75H), 1.54 (s, 2.25H), 1.44 (s, 6.75H); MS (ESI) m/z 591.99, 593.98 (M+Na)。



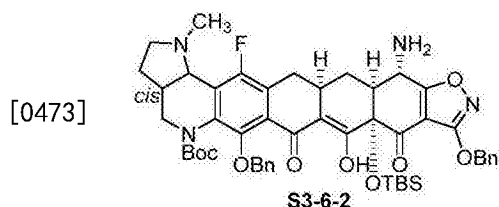
[0468] 在低于-100℃下,向溴化物S3-3 (1.06g, 1.86mmol, 1eq) 在无水THF (30mL) 中的溶液中滴加<sup>n</sup>BuLi在己烷中的溶液 (1.16mL, 1.6M, 1.86mmol, 1.0eq)。在搅拌3分钟之后,在低于-100℃下,加入DMF (0.215mL, 2.79mmol, 1.5eq) 在THF (1mL) 中的溶液。然后使得到的反应溶液升温至-78℃,并在该温度下搅拌35分钟。加入饱和的NH<sub>4</sub>Cl水溶液。使得到的混合物升温至室温,并用EtOAc (40mL) 萃取。将有机相用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。使用3%→12% EtOAc/己烷的硅胶快速色谱,得到期望产物S3-4 (0.91g, 94%, ~2:1旋转异构体): <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ10.22 (s, 1H), 7.38-7.33 (m, 7H), 7.28-7.24 (m, 1H), 7.02-6.99 (m, 2H), 5.93-5.79 (m, 1H), 5.04-4.96 (m, 3.35H), 4.89 (d, J=9.8Hz, 0.65H), 4.64 (dd, J=5.5, 14.6Hz, 0.65H), 4.32 (dd, J=5.5, 14.6Hz, 0.35H), 3.97 (dd, J=7.9, 14.6Hz, 0.35H), 3.90 (dd, J=8.5, 14.6Hz, 0.65H), 2.40 (d, J=1.8Hz, 2H), 2.37 (d, J=1.8Hz, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.36 (s, 6H); MS (ESI) m/z 542.11 (M+Na)。



[0470] 在氮气下,向化合物S3-4 (4.52g, 8.71mmol, 1eq) 和肌氨酸 (1.16g, 13.06mmol, 1.5eq) 的混合物中加入DMF (72mL)。在80℃下,搅拌得到的反应混合物1小时30分钟,并冷却至室温。然后,将得到的反应混合物分配在EtOAc (500mL) 和水 (720mL) 之间。分离有机相,用水 (2×500mL)、盐水 (250mL) 洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在减压下浓缩。使用10%→60% EtOAc/己烷的硅胶快速色谱,得到呈白色固体的期望产物S3-5 (4.68g, 98%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.38–7.28 (m, 7H), 7.25–7.22 (m, 1H), 7.06–7.04 (m, 2H), 4.96–4.84 (m, 2H), 4.25 (br s, 1H), 3.60 (br s, 1H), 2.98 (br t, J=7.3Hz, 1H), 2.78–2.64 (m, 2H), 2.35 (d, J=1.8Hz, 3H), 2.26 (br s, 4H), 2.17–2.02 (m, 2H), 1.32 (br s, 9H); MS (ESI) m/z 547.14 (M+H)。

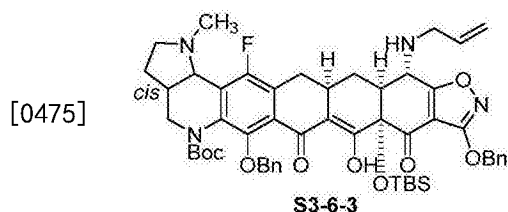


[0472] 一般方法A (Michael–Dieckmann成环 (annulation))。在-50℃下,将n-BuLi (170μL, 在己烷中1.6M, 0.272mmol, 1.4eq) 滴加至二异丙胺 (41μL, 0.291mmol, 1.5eq) 在THF (1mL) 中的溶液中。使反应混合物升温至-20℃, 并再冷却至低于-70℃。加入TMEDA (44μL, 0.291mmol, 1.5eq)。在-78℃下,搅拌反应溶液5分钟。在低于-72℃下,经由套管滴加外消旋化合物S3-5 (106mg, 0.194mmol, 1eq) 在THF (1mL) 中的溶液。在-78℃下,搅拌得到的橙红色溶液30分钟,并使用EtOH/液体N<sub>2</sub>浴冷却至-100℃。将烯酮S1-9-2 (104mg, 0.194mmol, 1eq) 在THF (1mL) 中的溶液加入到反应混合物中。允许反应混合物逐渐升温,然后在~-90℃下,加入LHMDS (194μL, 在THF中1.0M, 0.194mmol, 1eq)。使反应混合物逐渐升温至-10℃。向反应中加入饱和的NH<sub>4</sub>Cl (20mL) 水溶液。用EtOAc (40mL) 萃取反应混合物。将有机相用盐水 (20mL) 洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并在减压下浓缩。使用1%→50% EtOAc/己烷的硅胶快速色谱,得到呈黄色固体的期望产物S3-6-1 (179mg, 94%, ~1:1非对映异构体加每种非对映异构体的旋转异构体): MS (ESI) m/z 987.52 (M+H)。

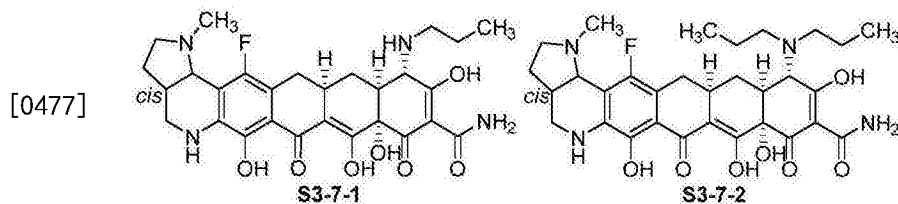


[0474] 一般方法B (脱烯丙基化)。在氮气下,向化合物S3-6-1 (234mg, 0.237mmol, 1eq)、1,3-二甲基巴比妥酸 (370mg, 2.37mmol, 10eq) 和Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (14mg, 0.024mmol, 0.1eq) 的混合物中加入DCM (5mL)。在室温下,搅拌得到的反应溶液过夜。用饱和的碳酸氢钠水溶液 (鼓泡) 淬灭反应混合物。在室温下,搅拌得到的反应混合物10分钟,并用二氯甲烷 (3×10mL) 萃取。经无水硫酸钠干燥合并的有机萃取物,过滤并在减压下浓缩。通过使用20%→100% EtOAc/

己烷的硅胶快速色谱纯化残余物,得到呈黄色固体的期望产物S3-6-2 (159mg, 74%, ~1:1 非对映异构体加每种非对映异构体的旋转异构体): MS (ESI)  $m/z$  907.51 (M+H)。



[0476] 当仅使用试剂量的一半时,还通过使用一般方法B,分离化合物S3-6-3 (收率15%) 与化合物S3-6-2 (收率41%) 和起始原料 (回收率18%)。S3-6-3: MS (ESI)  $m/z$  947.49 (M+H)。



[0478] 一般方法C (HF脱甲硅烷基化和氢化)。在室温下,在聚丙烯反应容器中,将HF水溶液 (48-50%, 0.5mL) 加入到化合物S3-6-1 (27mg, 0.028mmol, 1eq) 在二噁烷 (0.5mL) 中的溶液中。在室温下,剧烈搅拌该混合物过夜,并慢慢地倾倒入饱和的NaHCO<sub>3</sub>水溶液中 (15mL) (剧烈鼓泡)。用EtOAc (30mL) 萃取得到的混合物。将有机相用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩。残余物直接用于下一步中而无需进一步纯化 (MS (ESI)  $m/z$  773.35 (M+H))。

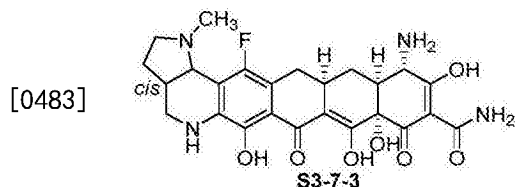
[0479] 在室温下,将Pd-C (10wt%, 10mg) 一次性加入到上述粗产物在CH<sub>3</sub>OH (1mL) 和HCl/水 (1N, 84μL, 0.084mmol, 3eq) 中的溶液中。密封反应容器,并通过短暂排空烧瓶,接着用氢气 (1atm) 冲洗进行用氢气吹扫。在室温下,在氢气氛 (1atm) 下搅拌反应混合物40分钟,并过滤穿过小的硅藻土垫。用MeOH洗涤滤饼。浓缩滤液。通过在Waters Autopurification系统上的制备反相HPLC纯化残余物,使用Phenomenex Polymerx 10μ RP-γ 100A柱 [10μm, 150 × 21.20mm; 流速, 20mL/min; 溶剂A: 0.05NHCl/水; 溶剂B: CH<sub>3</sub>CN; 注射体积: 3.0mL (0.05N HCl/水); 梯度: 经20分钟, 0→35% A中的B; 质量定向馏分收集 (mass-directed fraction collection)]。收集含有期望产物的级分,并冷冻干燥,得到化合物S3-7-1 (6.63mg) 和化合物S3-7-2 (3.33mg)。通过第二次HPLC纯化 (经20分钟, 5→30% A中的B), 分离化合物S3-7-1 的两种非对映异构体。初期洗脱的非对映异构体为S3-7-1-A, 后期洗脱的非对映异构体为S3-7-1-B。

[0480] S3-7-1-A: <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD, 盐酸盐) δ 4.76 (d, J=6.4Hz, 1H), 3.86 (s, 1H), 3.77-3.71 (m, 1H), 3.44 (dd, J=5.5, 13.3Hz, 1H), 3.35-3.17 (m, 3H), 3.12-3.04 (m, 5H), 2.99-2.93 (m, 1H), 2.84 (d, J=12.4Hz, 1H), 2.78-2.71 (m, 1H), 2.57-2.47 (m, 1H), 2.25-2.17 (m, 2H), 2.09-2.01 (m, 1H), 1.83-1.72 (m, 2H), 1.60-1.50 (m, 1H), 1.03 (t, J=7.3Hz, 3H); MS (ESI)  $m/z$  557.28 (M+H)。

[0481] S3-7-1-B: <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD, 盐酸盐) δ 4.76 (d, J=6.0Hz, 1H), 3.87 (s, 1H), 3.78-3.71 (m, 1H), 3.45 (dd, J=5.5, 13.3Hz, 1H), 3.36-3.19 (m, 3H), 3.12-3.04 (m, 5H), 3.00-2.93 (m, 1H), 2.86 (d, J=12.4Hz, 1H), 2.78-2.70 (m, 1H), 2.58-2.48 (m, 1H), 2.23-2.14 (m, 2H), 2.07-1.99 (m, 1H), 1.82-1.72 (m, 2H), 1.58-1.48 (m, 1H), 1.02 (t, J=7.3Hz,

3H); MS (ESI)  $m/z$  557.28 (M+H) .

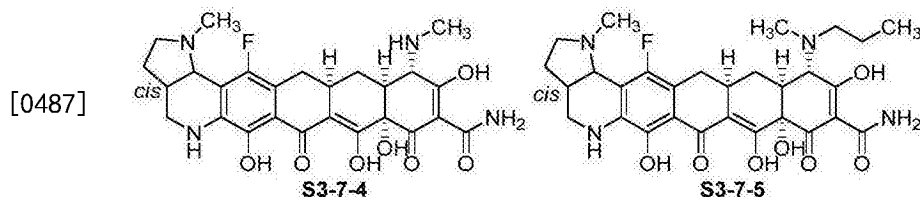
[0482] S3-7-2:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 盐酸盐, 非对映异构体的混合物)  $\delta$  4.76 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H), 4.22 (s, 1H), 3.78-3.72 (m, 1H), 3.53-3.17 (m, 5H), 3.14-2.93 (m, 8H), 2.78-2.70 (m, 1H), 2.58-2.48 (m, 1H), 2.25-2.15 (m, 2H), 2.08-1.99 (m, 1H), 1.89-1.76 (m, 4H), 1.66-1.56 (m, 1H), 1.02 (t,  $J=6.9\text{Hz}$ , 3H), 0.99 (t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 3H); MS (ESI)  $m/z$  599.37 (M+H) .



[0484] 通过使用一般方法C, 由化合物S3-6-2制备化合物S3-7-3。

[0485] S3-7-3-A:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 盐酸盐)  $\delta$  4.76 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 1H), 3.87 (s, 1H), 3.78-3.71 (m, 1H), 3.44 (dd,  $J=5.5, 12.8\text{Hz}$ , 1H), 3.36-3.29 (m, 1H), 3.13-3.02 (m, 5H), 2.97-2.87 (m, 1H), 2.80-2.71 (m, 1H), 2.65-2.62 (m, 1H), 2.56-2.48 (m, 1H), 2.26-2.19 (m, 2H), 2.08-2.03 (m, 1H), 1.61-1.52 (m, 1H); MS (ESI)  $m/z$  515.25 (M+H) .

[0486] S3-7-3-B:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 盐酸盐)  $\delta$  4.75 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 1H), 3.87 (s, 1H), 3.78-3.71 (m, 1H), 3.45 (dd,  $J=5.5, 13.3\text{Hz}$ , 1H), 3.37-3.29 (m, 1H), 3.12-3.02 (m, 5H), 2.98-2.91 (m, 1H), 2.76-2.70 (m, 1H), 2.65-2.62 (m, 1H), 2.56-2.50 (m, 1H), 2.24-2.17 (m, 2H), 2.07-2.00 (m, 1H), 1.61-1.52 (m, 1H); MS (ESI)  $m/z$  515.25 (M+H) .

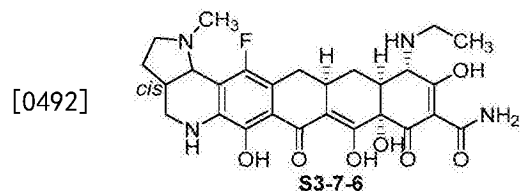


[0488] 一般方法D-1 (还原烷基化)。向化合物S3-6-3 (22mg, 0.023mmol, 1eq) 在DCM (1mL) 中的溶液中顺序加入HCHO水溶液 (37wt%, 5.2 $\mu\text{L}$ , 0.070mmol, 3eq)、HOAc (2.6 $\mu\text{L}$ , 0.046mmol, 2eq) 和三乙酰氧基硼氢化钠 (10mg, 0.046mmol, 2eq)。在室温下, 搅拌得到的反应混合物过夜。再次加入HCHO水溶液 (37wt%, 5.2 $\mu\text{L}$ , 0.070mmol, 3eq)、HOAc (2.6 $\mu\text{L}$ , 0.046mmol, 2eq) 和三乙酰氧基硼氢化钠 (10mg, 0.046mmol, 2eq)。在室温下, 进一步搅拌得到的混合物6小时, 并且通过加入饱和的碳酸氢钠水溶液和磷酸钾缓冲溶液 ( $\text{pH}=7$ ) 淬灭。用DCM (2 $\times$  20mL) 萃取得到的混合物。经无水硫酸钠干燥合并的有机相, 过滤并浓缩, 得到粗的还原烷基化产物S3-6-4: MS (ESI)  $m/z$  961.52 (M+H) .

[0489] 使粗还原烷基化产物S3-6-4进行一般方法C的HF脱甲硅烷基化和氢化, 得到期望化合物S3-7-4-A (3.50mg, 3个步骤24%)、S3-7-4-B (2.59mg, 3个步骤18%) 和S3-7-5 (2.12mg, 3个步骤14%, 非对映异构体的混合物)。S3-7-4-A:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 盐酸盐)  $\delta$  4.76 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 1H), 3.81 (s, 1H), 3.78-3.71 (m, 1H), 3.44 (dd,  $J=6.4, 12.8\text{Hz}$ , 1H), 3.35-3.31 (m, 1H), 3.11-3.04 (m, 5H), 2.99-2.91 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.82-2.72 (m, 2H), 2.57-2.50 (m, 1H), 2.24-2.17 (m, 2H), 2.08-2.01 (m, 1H), 1.59-1.49 (m, 1H); MS (ESI)  $m/z$  529.29 (M+H) .

[0490] S3-7-4-B:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 盐酸盐)  $\delta$  4.76 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 1H), 3.80 (s, 1H), 3.78-3.71 (m, 1H), 3.45 (dd,  $J=5.0, 12.8\text{Hz}$ , 1H), 3.35-3.30 (m, 1H), 3.12-3.03 (m, 5H), 3.01-2.94 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.81 (d,  $J=12.4\text{Hz}$ , 1H), 2.76-2.71 (m, 1H), 2.58-2.48 (m, 1H), 2.22-2.15 (m, 2H), 2.07-1.99 (m, 1H), 1.59-1.50 (m, 1H); MS (ESI)  $m/z$  529.29 (M+H)。

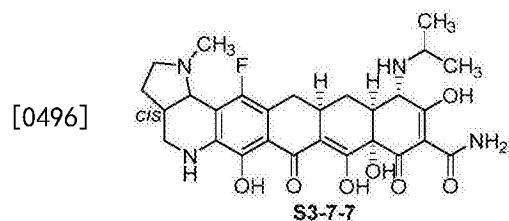
[0491] S3-7-5:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 盐酸盐, 非对映异构体的混合物)  $\delta$  4.76 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 1H), 4.20 (s, 0.5H), 4.11 (s, 0.5H), 3.78-3.72 (m, 1H), 3.48-3.43 (m, 1H), 3.36-3.29 (m, 2H), 3.13-2.91 (m, 11H), 2.79-2.71 (m, 1H), 2.56-2.50 (m, 1H), 2.26-2.16 (m, 2H), 2.08-1.99 (m, 1H), 1.89-1.76 (m, 2H), 1.66-1.56 (m, 1H), 1.05-0.99 (m, 3H); MS (ESI)  $m/z$  571.33 (M+H)。



[0493] 通过使用一般方法D-1 (用乙醚) 和C, 由化合物S3-6-2制备化合物S3-7-6。

[0494] S3-7-6-A:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 盐酸盐)  $\delta$  4.76 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 1H), 3.86 (s, 1H), 3.78-3.71 (m, 1H), 3.47-3.40 (m, 2H), 3.36-3.29 (m, 2H), 3.12-3.04 (m, 5H), 2.98-2.90 (m, 1H), 2.83 (d,  $J=12.8\text{Hz}$ , 1H), 2.78-2.71 (m, 1H), 2.55-2.49 (m, 1H), 2.24-2.17 (m, 2H), 2.07-2.00 (m, 1H), 1.58-1.49 (m, 1H), 1.36 (t,  $J=6.9\text{Hz}$ , 3H); MS (ESI)  $m/z$  543.26 (M+H)。

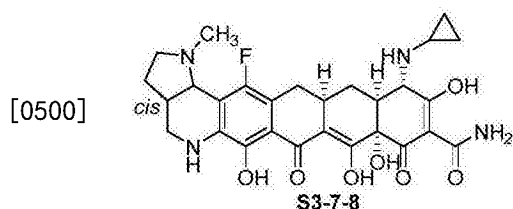
[0495] S3-7-6-B:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 盐酸盐)  $\delta$  4.76 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H), 3.86 (s, 1H), 3.78-3.71 (m, 1H), 3.48-3.41 (m, 2H), 3.36-3.29 (m, 2H), 3.13-3.04 (m, 5H), 3.00-2.92 (m, 1H), 2.84 (d,  $J=12.4\text{Hz}$ , 1H), 2.76-2.70 (m, 1H), 2.58-2.48 (m, 1H), 2.22-2.15 (m, 2H), 2.07-0.99 (m, 1H), 1.59-1.49 (m, 1H), 1.36 (t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 3H); MS (ESI)  $m/z$  543.26 (M+H)。



[0497] 通过使用一般方法D-1 (用丙酮) 和C, 由化合物S3-6-2制备化合物S3-7-7。通过HPLC分离两种非对映异构体。

[0498] S3-7-7-A:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 盐酸盐)  $\delta$  4.76 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 1H), 3.95 (s, 1H), 3.86-3.71 (m, 2H), 3.45 (dd,  $J=5.5, 12.8\text{Hz}$ , 1H), 3.38-3.29 (m, 1H), 3.13-3.02 (m, 5H), 2.96-2.92 (m, 1H), 2.82 (d,  $J=12.8\text{Hz}$ , 1H), 2.78-2.71 (m, 1H), 2.58-2.49 (m, 1H), 2.25-2.18 (m, 2H), 2.09-2.00 (m, 1H), 1.61-1.51 (m, 1H), 1.42 (d,  $J=6.9\text{Hz}$ , 3H), 1.38 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 3H); MS (ESI)  $m/z$  557.27 (M+H)。

[0499] S3-7-7-B:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 盐酸盐)  $\delta$  4.76 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H), 3.95 (s, 1H), 3.86-3.71 (m, 2H), 3.45 (dd,  $J=5.5, 12.8\text{Hz}$ , 1H), 3.35-3.29 (m, 1H), 3.12-2.92 (m, 6H), 2.83 (d,  $J=12.4\text{Hz}$ , 1H), 2.78-2.71 (m, 1H), 2.57-2.48 (m, 1H), 2.26-2.15 (m, 2H), 2.07-1.99 (m, 1H), 1.60-1.51 (m, 1H), 1.43 (d,  $J=6.9\text{Hz}$ , 3H), 1.39 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 3H); MS (ESI)  $m/z$  557.27 (M+H)。

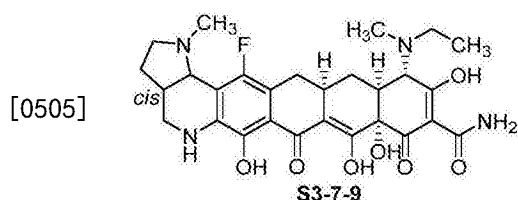


[0501] 一般方法D-2 (环丙基化)。向化合物S3-6-2 (20mg, 0.022mmol, 1eq) 在MeOH (1mL) 中的溶液中顺序加入4Å 分子筛、HOAc (7.6μL, 0.132mmol, 6eq)、[(1-乙氧基环丙基) 氧基] 三甲基硅烷 (26.4μL, 0.132mmol, 6eq) 和氰基硼氢化钠 (5.6mg, 0.088mmol, 4eq)。在55℃下, 搅拌得到的反应混合物过夜。将得到的混合物冷却至室温, 并过滤通过硅藻土垫。用DCM洗涤滤饼。用饱和的碳酸氢钠水溶液和磷酸钾缓冲溶液 (pH=7) 的混合物洗涤滤液。经无水硫酸钠干燥得到的有机相, 过滤并浓缩。通过在Waters Autopurification系统上的制备反相HPLC纯化残余物, 使用Sunfire Prep C180BD柱 [5μm, 19×50mm; 流速, 20mL/min; 溶剂A: 含有0.1% HCO<sub>2</sub>H的H<sub>2</sub>O; 溶剂B: 含有0.1% HCO<sub>2</sub>H的CH<sub>3</sub>CN; 注射体积: 3.0mL (CH<sub>3</sub>CN); 梯度: 经13分钟20→100% A中的B; 质量定向馏分收集]。收集含有期望产物的级分, 并冷冻干燥, 得到期望产物 (7.8mg, 37%)。MS (ESI) m/z 947.53 (M+H)。

[0502] 使上述产物进行一般方法C的HF脱甲硅烷基化和氢化, 得到期望产物S3-7-8。

[0503] S3-7-8-A: <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD, 盐酸盐) δ 4.75 (d, J=6.9Hz, 1H), 3.98 (s, 1H), 3.77-3.71 (m, 1H), 3.44 (dd, J=5.0, 10.3Hz, 1H), 3.38-3.29 (m, 1H), 3.12-2.95 (m, 8H), 2.78-2.72 (m, 1H), 2.58-2.49 (m, 1H), 2.25-2.18 (m, 2H), 2.09-2.01 (m, 1H), 1.61-1.51 (m, 1H), 1.10-0.95 (m, 4H); MS (ESI) m/z 555.26 (M+H)。

[0504] S3-7-8-B: <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD, 盐酸盐) δ 4.75 (d, J=6.4Hz, 1H), 3.98 (s, 1H), 3.77-3.70 (m, 1H), 3.44 (dd, J=6.6, 13.3Hz, 1H), 3.35-3.24 (m, 1H), 3.11-2.95 (m, 8H), 2.76-2.69 (m, 1H), 2.57-2.48 (m, 1H), 2.25-2.15 (m, 2H), 2.06-1.98 (m, 1H), 1.60-1.50 (m, 1H), 1.08-0.93 (m, 4H); MS (ESI) m/z 555.26 (M+H)。



[0506] 通过使用一般方法D-1两次 (先用乙醛, 接着用甲醛) 和一般方法C, 由化合物S3-6-2制备化合物S3-7-9。

[0507] S3-7-9-A: <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD, 盐酸盐) δ 4.76 (d, J=6.0Hz, 1H), 4.21 (s, 0.5H), 4.12 (s, 0.5H), 3.78-3.71 (m, 1H), 3.53-3.42 (m, 2H), 3.36-3.30 (m, 2H), 3.12-2.90 (m, 10H), 2.78-2.70 (m, 1H), 2.57-2.49 (m, 1H), 2.25-2.17 (m, 2H), 2.09-2.01 (m, 1H), 1.68-1.54 (m, 1H), 1.43-1.34 (m, 3H); MS (ESI) m/z 557.31 (M+H)。

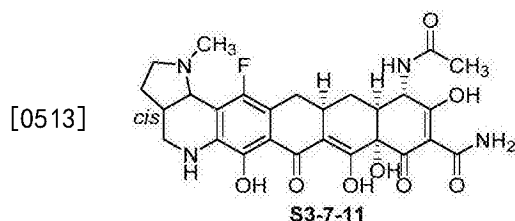
[0508] S3-7-9-B: <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD, 盐酸盐, ~1:1构象异构体) δ 4.76 (d, J=6.0Hz, 1H), 4.21 (s, 0.5H), 4.12 (s, 0.5H), 3.78-3.72 (m, 1H), 3.52-3.43 (m, 2H), 3.36-3.30 (m, 2H), 3.13-2.94 (m, 10H), 2.78-2.70 (m, 1H), 2.58-2.49 (m, 1H), 2.25-2.16 (m, 2H), 2.08-1.99 (m, 1H), 1.68-1.56 (m, 1H), 1.43-1.36 (m, 3H); MS (ESI) m/z 557.31 (M+H)。



[0510] 通过使用一般方法D(用过量的乙醛)和C,由化合物S3-6-2制备化合物S3-7-10。

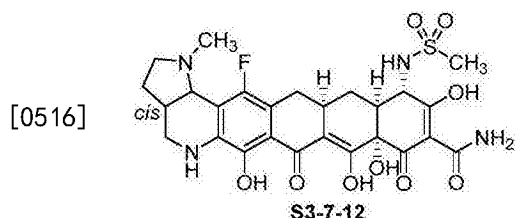
[0511] S3-7-10-A:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 盐酸盐)  $\delta$  4.76 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H), 4.23 (s, 1H), 3.78-3.71 (m, 1H), 3.61-3.54 (m, 1H), 3.48-3.42 (m, 3H), 3.34-3.30 (m, 1H), 3.14-2.96 (m, 7H), 2.92 (d,  $J=12.8\text{Hz}$ , 1H), 2.78-2.72 (m, 1H), 2.57-2.48 (m, 1H), 2.25-2.18 (m, 2H), 2.08-1.99 (m, 2H), 1.66-1.56 (m, 1H), 1.40 (t,  $J=6.9\text{Hz}$ , 6H); MS (ESI)  $m/z$  571.31 (M+H)。

[0512] S3-7-10-B:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 盐酸盐)  $\delta$  4.76 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H), 4.24 (s, 1H), 3.78-3.72 (m, 1H), 3.62-3.57 (m, 1H), 3.50-3.43 (m, 3H), 3.34-3.30 (m, 1H), 3.12-2.98 (m, 7H), 2.92 (d,  $J=12.8\text{Hz}$ , 1H), 2.78-2.72 (m, 1H), 2.58-2.49 (m, 1H), 2.22-2.16 (m, 2H), 2.06-1.99 (m, 2H), 1.66-1.56 (m, 1H), 1.41 (t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 6H); MS (ESI)  $m/z$  571.31 (M+H)。



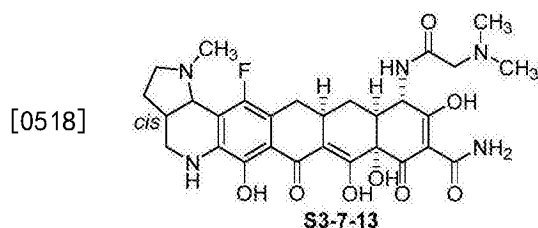
[0514] 在 $0^\circ\text{C}$ 下,向化合物S3-6-2 (21mg, 0.023mmol, 1eq) 和 $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$  (11.9 $\mu\text{L}$ , 0.069mmol, 3eq) 在DCM (1mL) 中的溶液中加入乙酰氯 (2.5 $\mu\text{L}$ , 0.035mmol, 1.5eq)。在 $0^\circ\text{C}$ 下,搅拌得到的反应混合物25分钟。加入磷酸钾缓冲溶液 ( $\text{pH}=7$ )。用DCM ( $3 \times 10\text{mL}$ ) 萃取得到的混合物。经无水硫酸钠干燥合并的有机相,过滤并浓缩。LC-MS显示期望产物和二酰基化副产物的混合物。将残余物溶于MeOH (0.5mL) 中。加入碳酸钾 (6.4mg, 0.46mmol, 2eq)。在室温下,搅拌得到的反应混合物45分钟,用饱和的 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 水溶液和磷酸钾缓冲溶液 ( $\text{pH}=7$ ) 淬灭。用DCM ( $3 \times 10\text{mL}$ ) 萃取得到的混合物。经无水硫酸钠干燥合并的有机相,过滤并浓缩。

[0515] 使上述粗产物MS (ESI)  $m/z$  949.56 (M+H) 进行一般方法C的HF脱甲硅烷基化和氢化,得到期望化合物S3-7-11 (3.95mg, 3个步骤27%):  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 盐酸盐, 非对映异构体的混合物)  $\delta$  4.75 (d,  $J=5.5\text{Hz}$ , 1H), 4.70-4.65 (m, 1H), 3.77-3.70 (m, 1H), 3.46-3.41 (m, 1H), 3.35-3.29 (m, 2H), 3.12-3.00 (m, 5H), 2.96-2.89 (m, 1H), 2.78-2.72 (m, 1H), 2.54-2.46 (m, 1H), 2.41-2.33 (m, 2H), 2.07-2.04 (m, 4H), 1.60-1.54 (m, 1H); MS (ESI)  $m/z$  557.26 (M+H)。



[0517] 在 $0^\circ\text{C}$ 下,向化合物S3-6-2 (21mg, 0.023mmol, 1eq) 和 $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$  (11.9 $\mu\text{L}$ , 0.069mmol, 3eq) 在DCM (1mL) 中的溶液中加入甲烷磺酸酐 (6mg, 0.035mmol, 1.5eq)。在 $0^\circ\text{C}$ 下,搅拌得到的反应混合物1小时35分钟,然后在室温下过夜。在 $0^\circ\text{C}$ 下,再次加入 $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$  (11.9 $\mu\text{L}$ ,

0.069mmol, 3eq) 和甲烷磺酸酐 (6mg, 0.035mmol, 1.5eq)。在该温度下, 搅拌得到的反应混合物1小时。加入饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液和磷酸钾缓冲溶液 (pH=7)。用DCM (3×10mL) 萃取得到的混合物。经无水硫酸钠干燥合并的有机相, 过滤并浓缩, 得到粗产物: MS (ESI) m/z 985.52 (M+H)。使该粗产物进行一般方法C的HF脱甲硅烷基化和氢化, 得到期望化合物S3-7-12 (3.39mg, 3个步骤22%): <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD, 盐酸盐, 非对映异构体的混合物) δ4.77-4.75 (m, 1H), 4.08 (d, J=4.6Hz, 1H), 3.76-3.70 (m, 1H), 3.44 (d, J=5.5, 13.3Hz, 1H), 3.33-3.29 (m, 1H), 3.18-3.01 (m, 8H), 2.96-2.92 (m, 1H), 2.78-2.72 (m, 1H), 2.53-2.38 (m, 3H), 2.29-2.23 (m, 1H), 2.08-2.00 (m, 1H), 1.70-1.62 (m, 1H); MS (ESI) m/z 593.17 (M+H)。



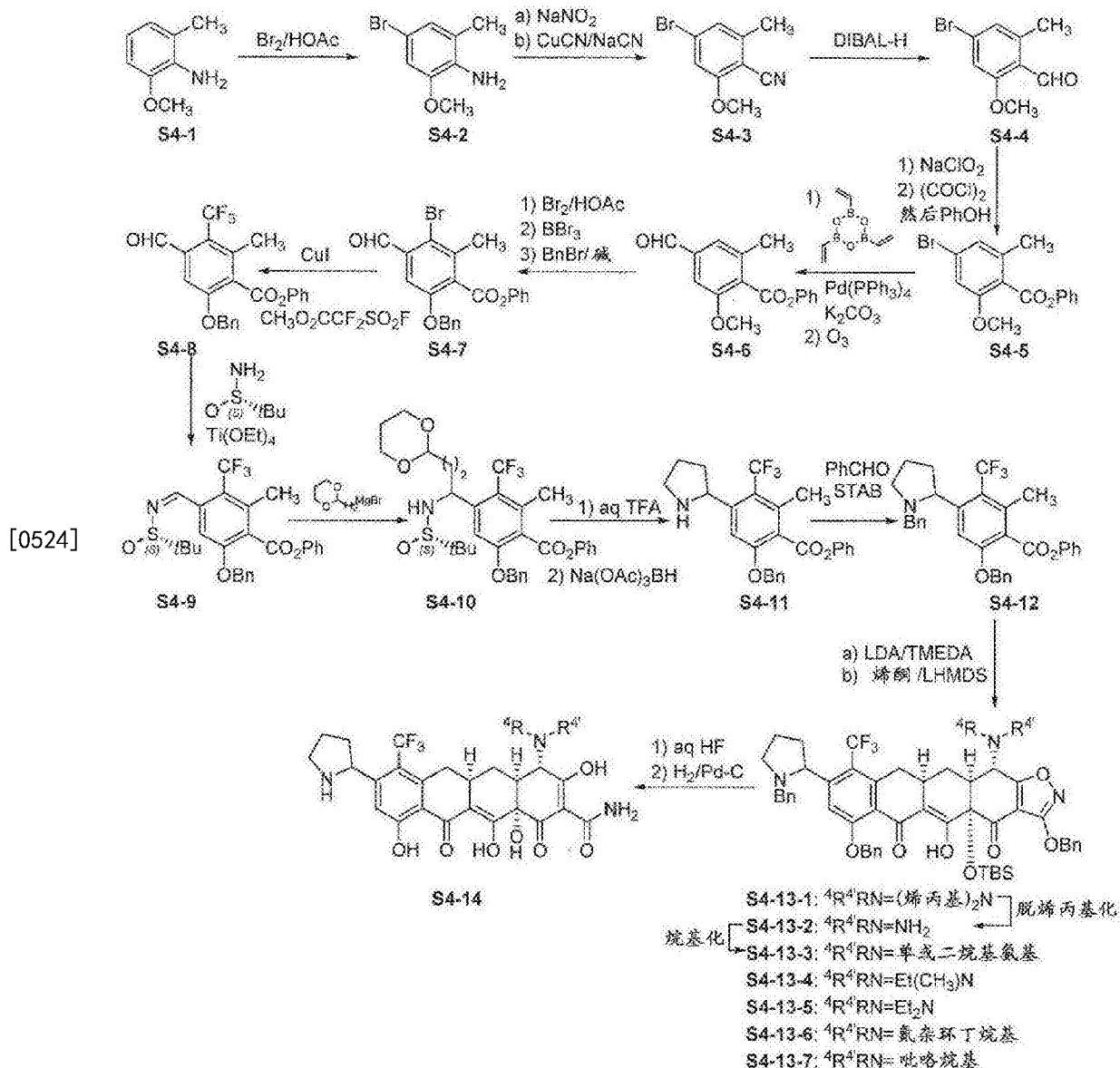
[0519] 在室温下, 向化合物S3-6-2 (30mg, 0.033mmol, 1eq) 和<sup>i</sup>Pr<sub>2</sub>NEt (40μL, 0.23mmol, 7eq) 在DCM (1.5mL) 中的溶液中加入二甲基氨基乙酰氯盐酸盐 (26mg, 0.165mmol, 5eq)。在室温下, 搅拌得到的反应混合物过夜。加入磷酸钾缓冲溶液 (pH=7)。用DCM (3×10mL) 萃取得到的混合物。经无水硫酸钠干燥合并的有机相, 过滤并浓缩, 得到粗产物: MS (ESI) m/z 992.59 (M+H)。

[0520] 一般方法E (整体脱保护)。在0℃下, 向上述粗产物在DCM (0.2mL) 中的溶液中加入二甲基硫醚 (dimethyl sulfide) (7.3μL, 0.099mmol, 3eq), 接着加入甲烷磺酸 (0.1mL)。在室温下, 搅拌得到的反应溶液2小时, 并通过向反应中吹入氮气蒸发DCM, 同时搅拌。然后, 加入DCM (50μL) 和二甲基硫醚 (10μL), 并在室温下搅拌得到的反应溶液3天。再次蒸发溶剂, 并用0.05N HCl的水溶液稀释残余物。通过在Waters Autopurification系统上的制备反相HPLC纯化得到的溶液, 使用Phenomenex Polymerx 10μ RP-γ 100A柱 [10μm, 150×21.20mm; 流速, 20mL/min; 溶剂A: 0.05NHCl/水; 溶剂B: CH<sub>3</sub>CN; 注射体积: 3.0 mL (0.05N HCl/水); 梯度: 经20分钟0→30%A中的B; 质量定向馏分收集]。收集含有期望产物的级分, 并冷冻干燥, 得到呈初期洗脱非对映异构体的化合物S3-7-13-A (3.25mg, 2个步骤15%) 和呈后期洗脱非对映异构体的化合物S3-7-13-B (8.02mg, 2个步骤36%)。

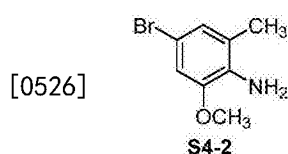
[0521] S3-7-13-A: <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD, 盐酸盐, 旋转异构体) δ4.75 (d, J=6.4Hz, 1H), 4.71-4.70 (m, 1H), 4.08, 4.03 (ABq, J=15.6Hz, 2H), 3.78-3.72 (m, 1H), 3.44 (dd, J=5.4, 12.9Hz, 1H), 3.36-3.29 (m, 1H), 3.09-3.04 (m, 5H), 2.99-2.90 (m, 7H), 2.79-2.72 (m, 1H), 2.57-2.47 (m, 2H), 2.39-2.32 (m, 2H), 2.08-2.00 (m, 1H), 1.64-1.56 (m, 1H); MS (ESI) m/z 600.31 (M+H)。

[0522] S3-7-13-B: <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD, 盐酸盐, 旋转异构体) δ4.77-4.76 (m, 1H), 4.72-4.71 (m, 1H), 4.14-4.03 (m, 2H), 3.78-3.72 (m, 1H), 3.44 (dd, J=5.0, 12.8Hz, 1H), 3.36-3.29 (m, 1H), 3.14-2.91 (m, 12H), 2.79-2.72 (m, 1H), 2.56-2.48 (m, 2H), 2.36-2.34 (m, 2H), 2.07-1.98 (m, 1H), 1.64-1.56 (m, 1H); MS (ESI) m/z 600.31 (M+H)。

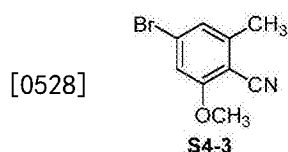
[0523] 方案4



[0525] 根据方案4制备下述化合物。

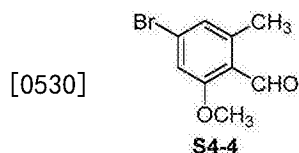


[0527] 经由加料漏斗,向2-甲氧基-6-甲基苯胺(S4-1,25.12g,183.10mmol,1eq)在CH<sub>3</sub>OH(79mL)和HOAc(25mL)中的冰冷却溶液中滴加溴(9.41mL,183.10mmol,1eq)在HOAc(79mL)中的溶液。在加入完成之后,允许反应混合物升温至室温,并在搅拌2小时。加入EtOAc(150mL),通过过滤收集固体并再次用EtOAc洗涤,得到37.20g呈黄白色固体的化合物S4-2(HBr盐)。

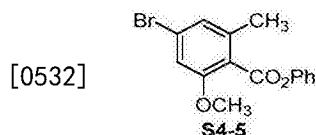


[0529] 将4-溴-2-甲氧基-6-甲基苯胺(S4-2,HBr盐,20.00g,92.70mmol,1eq)悬浮在在冰

浴中冷却的浓HCl水溶液(22mL)和碎冰(76g)中。滴加NaNO<sub>2</sub>(6.52g, 94.60mmol, 1.02eq)在H<sub>2</sub>O(22mL)中的溶液。在0℃下,搅拌得到的混合物30分钟,并用Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液中和。混合CuCN(10.40g, 115.90mmol, 1.25eq)在H<sub>2</sub>O(44mL)中的悬浮液与NaCN(14.40g, 294.80mmol, 3.18eq)在22mL的H<sub>2</sub>O中的溶液,并在冰浴中冷却。然后,在剧烈搅拌下,将初始重氮盐加入到CuCN和NaCN混合物中,同时保持温度在0℃下(在加入期间,还分批加入甲苯(180mL))。在0℃下,搅拌反应混合物1小时,在室温下搅拌2小时,并在50℃下再搅拌1小时。在冷却至室温之后,分离各层。用甲苯萃取水层。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸镁干燥并浓缩。使残余物通过硅胶塞,用甲苯洗涤并浓缩,得到14.50g呈浅黄色固体的化合物S4-3。

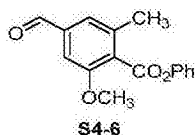


[0531] 在-78℃下,向S4-3(11.34g, 50.20mmol, 1eq)在THF(100mL)中的溶液中加入在甲苯中的1.5M DIBAL-H(40.10mL, 60.20mmol, 1.2eq)。使反应逐渐升温,并搅拌过夜。在再次冷却至0℃之后,通过1N HCl水溶液小心地淬灭反应。在室温下,搅拌得到的混合物1小时,并用EtOAc萃取三次。将合并的EtOAc层用H<sub>2</sub>O、饱和的NaHCO<sub>3</sub>水溶液和盐水洗涤,经硫酸镁干燥,并浓缩,得到呈黄色固体的化合物S4-4,其直接用于下一步中。



[0533] 经由加料漏斗,向S4-4(50.20mmol, 1eq)在t-BuOH(200mL)中的悬浮液中加入NaClO<sub>2</sub>(11.34g, 100.30mmol, 2eq)和NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>(34.6g, 250.80mmol, 5eq)在H<sub>2</sub>O(100mL)中的溶液。在加入完成之后,加入2-甲基-2-丁烯(42.40mL, 0.40mol, 8eq)。在室温下,搅拌得到的均匀溶液30分钟,并除去挥发物。将残余物悬浮在150mL的H<sub>2</sub>O中。用1N HCl水溶液将溶液酸化至pH=1,并用叔丁基甲基醚萃取三次。用1N NaOH水溶液萃取合并的有机溶液三次。用6N HCl水溶液酸化合并的水溶液,并用EtOAc萃取三次。将合并的EtOAc萃取物用盐水洗涤,经硫酸镁干燥并浓缩,得到8.64g呈黄白色固体的苯甲酸中间体(4-4-a),其直接用于下一步中。向上述苯甲酸(8.64g, 35.20mmol, 1eq)在二氯甲烷(70mL)中的溶液中加入草酰氯(3.76mL, 42.30mmol, 1.2eq),接着加入几滴DMF(注意:有气体逸出)。在室温下,搅拌该混合物30分钟,并在减压下蒸发挥发物。进一步在高真空下干燥残余物,得到粗苯甲酰氯。将粗苯甲酰氯再溶于二氯甲烷(70mL)中。加入三乙胺(12.3mL, 88.1mmol, 2.5eq)、苯酚(3.98g, 42.3mmol, 1.2eq)和DMAP(0.43g, 3.52mmol, 0.1eq)。在室温下,搅拌该混合物1小时,蒸发溶剂。将残余物悬浮在EtOAc中,并过滤沉淀物。然后,将有机溶液用1N HCl(三次)、H<sub>2</sub>O、饱和的NaHCO<sub>3</sub>水溶液和盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过快速色谱纯化残余物,得到呈黄白色固体的化合物S4-5(10.05g, 89%): <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.41-7.45(m, 2H), 7.22-7.27(m, 3H), 7.04(d, J=0.9Hz, 1H), 6.97(d, J=0.9Hz, 1H), 3.87(s, 3H), 2.42(s, 3H); MS(ESI) m/z 319.0(M-H)。

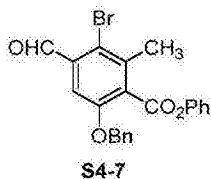
[0534]



[0535] 将化合物S4-5 (20g, 62.5mmol, 1.0eq)、2,4,6-三乙烯基环三硼氧烷-吡啶复合物 (7.8g, 31.25mmol, 0.50eq)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (2.2g, 1.88mmol, 0.030eq) 和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (17.25g, 125mmol, 2.0eq) 加入到容器中的1.4mL二噁烷:H<sub>2</sub>O (3:1, V:V) 中。用N<sub>2</sub>对该混合物鼓泡6次以除去O<sub>2</sub>。将混合物加热回流19小时。浓缩混合物。将残余物分配在EtOAc和水之间。经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥有机层并蒸发至干。通过硅胶上的柱色谱纯化粗化合物, 用石油醚:EtOAc=200:1至100:1至50:1梯度) 洗脱。得到14.8g (88.3%) 呈浅黄色固体的化合物S4-5-a。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.38-7.34 (m, 2H), 7.27-7.16 (m, 3H), 6.83-6.76 (m, 2H), 6.65-6.60 (m, 1H), 5.72 (d, J=17.6Hz, 1H), 5.25 (d, J=11.2Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.38 (s, 3H); MS (ESI) m/z 269.1 (M+H)。

[0536] 富含臭氧的氧气流鼓泡通过化合物S4-5-a (21g, 78.3mmol, 1.0eq) 在无水CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中的冷 (-78℃) 溶液中, 直到其转变成浅蓝色。反应后进行TLC。在-78℃下, 用氩气吹扫溶液10分钟以除去过量的O<sub>3</sub>。将CH<sub>3</sub>SCCH<sub>3</sub> (50mL) 加入到反应混合物中, 并从-78℃至25℃搅拌5小时。浓缩反应。通过硅胶上的柱色谱, 用(石油醚:EtOAc=100:1至50:1至30:1梯度) 洗脱纯化粗化合物, 得到13g (61.6%) 呈浅黄色固体的化合物S4-6。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.97 (s, 1H), 7.46-7.41 (m, 2H), 7.36-7.22 (m, 5H), 3.92 (s, 3H), 2.51 (s, 3H); MS (ESI) m/z 271.1 (M+H)。

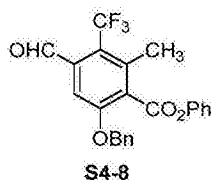
[0537]



[0538] 将化合物S4-6 (1.8g, 6.62mmol, 1eq) 溶于HOAc中。将溴 (1.6mL, 26.5mmol, 4eq) 滴加到该溶液中。在室温下, 搅拌该反应混合物1小时。浓缩该混合物。将残余物溶于EtOAc中, 并用饱和的NaHCO<sub>3</sub>、盐水和洗涤。经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥有机层并浓缩至干, 得到1.9g呈浅黄色固体的溴化合物S4-6-a。

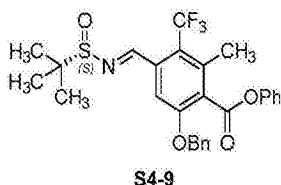
[0539] 在-78℃下, 将BBr<sub>3</sub> (4.9g, 1.9mL, 19.5mmol, 1.5eq) 加入到S4-6-a (3.5g, 13.0mmol, 1.0eq) 的CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶液 (30mL) 中。从-78℃至25℃搅拌反应1.5小时, 用饱和的NaHCO<sub>3</sub>淬灭, 并用EtOAc萃取。将合并的EtOAc萃取物干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 并浓缩, 得到3.3g的粗酚S4-6-b。将K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3.6g, 26.0mmol, 2.0eq) 和苄基溴 (4.2g, 26.0mmol, 2.0eq) 加入到化合物S4-6-b (3.3g, 13.0mmol, 1.0eq) 在DMF (15mL) 中的溶液中。在室温下, 搅拌反应混合物2小时。过滤该反应混合物 (EtOAc洗涤)。加入水 (150mL), 并用EtOAc萃取该混合物。经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥有机层, 并浓缩。通过硅胶上的柱色谱纯化粗化合物, 用(石油醚:EtOAc=100:1至50:1梯度) 洗脱。得到3.5g (3个步骤61.7%) 呈浅黄色固体的化合物S4-7:<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.43 (s, 1H), 7.46-7.30 (m, 9H), 7.08-7.05 (m, 2H), 5.17 (s, 2H), 2.52 (s, 3H); MS (ESI) m/z 425.1 (M+H)。

[0540]



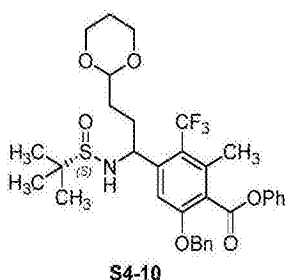
[0541] 向化合物S4-7 (5g, 11.8mmol, 1.0eq) 在无水DMF中的溶液中加入 $\text{CH}_3\text{O}_2\text{CCF}_2\text{SO}_2\text{F}$  (11.3g, 59mmol, 5.0eq) 和CuI (4.5g, 23.6mmol, 2.0eq)。将该反应加热至100℃并持续2小时。过滤混合物,并用EtOAc洗涤。将溶液浓缩并用EtOAc和水萃取。经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥有机层并浓缩,得到7g呈棕色油状物的粗化合物S4-8:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.35–10.32 (m, 1H), 7.40–7.28 (m, 9H), 7.02–6.83 (m, 2H), 5.17 (s, 2H), 2.55–2.51 (m, 3H); MS (ESI)  $m/z$  415.1 ( $\text{M}^+\text{H}$ )。

[0542]



[0543] 在 $\text{N}_2$ 气氛下,向S4-8 (4.02g, 9.70mmol) 在THF (39mL) 中的溶液中加入 $\text{Ti}(\text{OEt})_4$  (工业级,  $\sim 20\%$  Ti; 20.1mL, 19.4mmol, 2.0eq),接着加入(S)-叔丁烷亚磺酰胺 (1.76g, 14.6mmol, 1.5eq)。在室温下,搅拌得到的黄色液体,并通过LC-MS监测转化。当完成时,将反应混合物倾倒入80mL盐水中,同时快速搅拌,并再继续搅拌30分钟。将得到的悬浮液过滤通过硅藻土塞,并用EtOAc洗涤滤饼。将滤液转移到分液漏斗中,其中用盐水洗涤有机层,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。通过Biotage快速色谱纯化残余物,得到呈黄白色泡沫状物的化合物S4-9 (4.07g, 81%):  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.96 (br. s, 1H), 7.23–7.45 (m, 9H), 7.08 (d,  $J=7.3\text{Hz}$ , 2H), 5.25 (s, 2H), 2.58 (q,  $J=3.2\text{Hz}$ , 3H), 1.24 (s, 9H); MS (ESI)  $m/z$  518.5 ( $\text{M}^+\text{H}$ )。

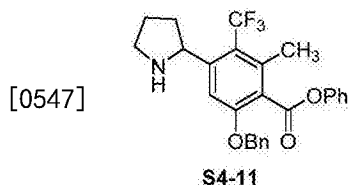
[0544]



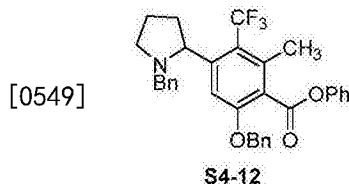
[0545] 向火焰干燥的烧瓶中装入镁屑 (10.94g, 450mmol) 和催化量的 $\text{I}_2$  (761.4mg, 3mmol),在 $\text{N}_2$ 下用热空气喷枪加热2分钟。一旦其冷却至室温,加入THF (150mL)。加入小份2-(2-溴甲基)-1,3-二噁烷 (20.3mL, 150mmol) 在THF (50mL) 中的溶液。在反应开始之后,经由套管加入其余的2-(2-溴甲基)-1,3-二噁烷溶液。将反应混合物在室温水浴中定期冷却以防止回流。在加入2-(2-溴甲基)-1,3-二噁烷溶液完成之后,搅拌该反应混合物2小时。然后,将该溶液转移到确保密封的瓶中以除去其余Mg,并贮存在冰箱中备用。

[0546] 在 $-78^\circ\text{C}$ 下,在10分钟内,向化合物S4-9 (2.32g, 4.49mmol) 在THF (18mL) 中的溶液中加入上述制备的Grignard溶液 (11.2mL)。在该温度搅拌该混合物1小时30分钟之后,除去冷浴。当内部温度达到 $-48^\circ\text{C}$ 时,加入饱和的 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 水溶液 (30mL)。分离各层。用EtOAc (x2) 萃取水层。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩,得到呈白色固体的粗

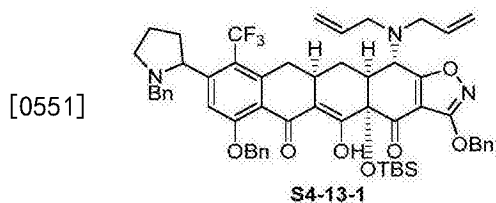
产物,将其悬浮在25mL庚烷中。在室温下搅拌该混合物1小时30分钟,通过过滤收集固体并用小份的庚烷洗涤。进一步在高真空下干燥,得到呈白色固体的化合物S4-10 (2.70g,95%,单一非对映异构体):  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.41 (d,  $J=7.3\text{Hz}$ , 2H), 7.31-7.37 (m, 5H), 7.22 (t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 1H), 7.15 (s, 1H), 7.05 (d,  $J=7.3\text{Hz}$ , 2H), 5.20 (s, 2H), 4.88 (dd,  $J=7.8$ , 11.2Hz, 1H), 4.47 (t,  $J=4.6\text{Hz}$ , 1H), 4.04-4.09 (m, 2H), 3.71-3.75 (m, 3H), 2.52 (q,  $J=3.2\text{Hz}$ , 3H), 1.98-2.09 (m, 1H), 1.81-1.90 (m, 2H), 1.62-1.71 (m, 1H), 1.47-1.57 (m, 1H), 1.30 (d,  $J=11.9\text{Hz}$ , 1H), 1.17 (s, 9H); MS (ESI)  $m/z$  634.6 (M+H)。



[0548] 将化合物S4-10 (2.70g, 4.26mmol) 加入到在冰浴中冷却的TFA- $\text{H}_2\text{O}$  (21mL-21mL) 的混合物中。然后,在6℃下,搅拌得到的混合物,并且通过LC-MS监测转化。当完成时,将反应混合物冷却至-20℃,并加入 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 。然后,允许温度升温至室温。在室温下搅拌该混合物1小时之后,将其再冷却至0℃。用45%KOH水溶液将溶液的pH调节至~8。用MTBE (x3) 萃取该水溶液。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,并在减压下浓缩。通过Biotage快速色谱纯化残余物,得到呈浅黄色油状物的S4-11 (1.29g,66%,单一对映异构体A):  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.67 (s, 1H), 7.22-7.46 (m, 8H), 7.08 (d,  $J=7.3\text{Hz}$ , 2H), 5.22 (ABq,  $J=11.4$ , 18.4Hz, 2H), 4.64-4.69 (m, 1H), 3.02-3.16 (m, 2H), 2.53 (q,  $J=3.2\text{Hz}$ , 3H), 2.21-2.30 (m, 1H), 1.85 (br s, 1H), 1.73-1.80 (m, 2H), 1.44-1.52 (m, 1H); MS (ESI)  $m/z$  456.5 (M+H)。

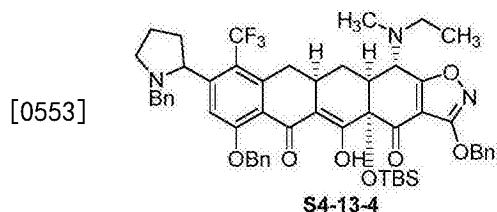


[0550] 向化合物S4-11 (164mg, 0.36mmol, 1eq) 在MeCN (1.5mL) 中的溶液中加入HOAc (82μL, 1.44mmol, 4.0eq), 接着加入苯甲醛 (109μL, 1.08mmol, 3.0eq) 和STAB (229mg, 1.08mmol, 3.0eq)。在室温下,搅拌得到的反应混合物过夜,用EtOAc稀释。加入饱和的碳酸氢钠水溶液。分离有机相,并用盐水洗涤。经无水硫酸钠干燥得到的有机相,过滤并在减压下浓缩。使用0%→10%EtOAc/己烷的硅胶快速色谱,得到呈白色固体的期望产物S4-12 (194mg,99%,单一对映异构体A):  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.90 (s, 1H), 7.47-7.45 (m, 2H), 7.40-7.35 (m, 5H), 7.30-7.24 (m, 6H), 7.11-7.09 (m, 2H), 5.25, 5.21 (ABq,  $J=11.6\text{Hz}$ , 2H), 3.95 (t,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H), 3.78 (d,  $J=13.4\text{Hz}$ , 1H), 3.19-3.13 (m, 2H), 2.57 (q,  $J=1.8\text{Hz}$ , 3H), 2.35-2.26 (m, 2H), 1.84-1.78 (m, 2H), 1.64-1.55 (m, 1H); MS (ESI)  $m/z$  546.30 (M+H)。

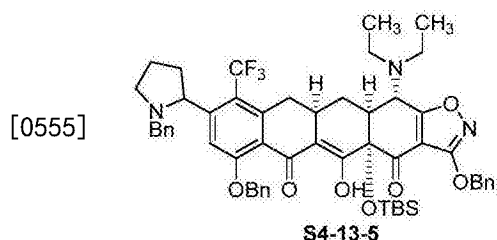


[0552] 使用一般方法A,由S4-12 (单一对映异构体A) 和N-二烯丙基烯酮 (diallyl enone)

S1-9-2制备化合物S4-13-1,收率98%。S4-13-1(单一非对映异构体A,浅黄色固体):<sup>1</sup>H NMR (400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ15.76 (s,1H), 7.85 (s,1H), 7.53-7.48 (m,4H), 7.42-7.34 (m,5H), 7.31-7.19 (m,6H), 5.88-5.78 (m,2H), 5.39 (s,2H), 5.28 (s,2H), 5.24 (d, J=17.7Hz, 2H), 5.15 (d, J=9.8Hz, 2H), 4.13 (d, J=10.4Hz, 1H), 3.84 (t, J=8.4Hz, 1H), 3.65 (d, J=13.4Hz, 1H), 3.36 (br d, J=11.0Hz, 2H), 3.28-3.10 (m, 5H), 3.00 (t, J=15.3Hz, 1H), 2.87-2.81 (m, 1H), 2.55-2.45 (m, 2H), 2.35-2.29 (m, 2H), 2.15 (d, J=14.0Hz, 1H), 1.81-1.50 (m, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.29 (s, 3H), 0.17 (s, 3H); MS (ESI) m/z 986.55 (M+H)。

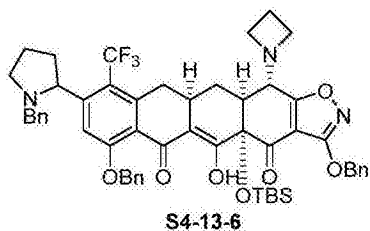


[0554] 使用一般方法A,由外消旋S4-12和N-甲基乙基烯酮S1-9-1制备化合物S4-13-4,收率79%。S4-13-4(两种非对映异构体的~1:1混合物,浅黄色泡沫状物):<sup>1</sup>H NMR (400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ15.78 (br s,1H), 7.94 (s,0.5H), 7.84 (s,0.5H), 7.52-7.44 (m,4H), 7.41-7.19 (m, 11H), 5.37 (s,2H), 5.29-5.27 (m,2H), 4.06-4.03 (m,0.5H), 3.85-3.78 (m,1H), 3.64 (d, J=12.8Hz,0.5H), 3.31-3.15 (m,4H), 2.92-2.65 (m,4H), 2.58-2.44 (m,2H), 2.379 (s,1.5H), 2.376 (s,1.5H), 2.34-2.27 (m,2H), 2.18 (d, J=14.6Hz, 1H), 1.79-1.72 (m,2H), 1.55-1.48 (m,1H), 1.13 (t, J=7.3Hz, 3H), 0.86 (s,4.5H), 0.85 (s,4.5H), 0.29 (s,3H), 0.18 (s,1.5H), 0.17 (s,1.5H); MS (ESI) m/z 948.56 (M+H)。



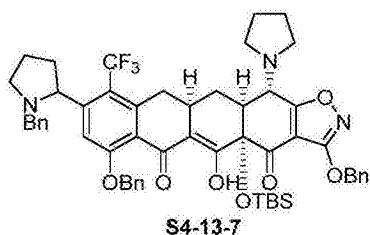
[0556] 使用一般方法A,由外消旋S4-12和N-二乙基烯酮S1-9-3制备化合物S4-13-5,收率64%。S4-13-5(非对映异构体的~1:1混合物,浅黄色泡沫状物):<sup>1</sup>H NMR (400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 15.73 (s,0.5H), 15.72 (s,0.5H), 7.90 (s,0.5H), 7.80 (s,0.5H), 7.51-7.45 (m,4H), 7.40-7.19 (m,11H), 5.37 (s,2H), 5.37-5.27 (m,2H), 4.19 (t, J=8.5Hz,0.5H), 4.05 (d, J=10.4Hz, 1H), 4.00 (t, J=7.9Hz,0.5H), 3.88 (d, J=13.4Hz,0.5H), 3.76 (d, J=13.4Hz, 0.5H), 3.60 (d, J=12.8Hz,0.5H), 3.48 (t, J=7.3Hz,0.5H), 3.41 (d, J=13.4Hz,0.5H), 3.36 (t, J=8.5Hz,0.5H), 3.28 (d, J=15.9Hz,0.5H), 3.16 (d, J=12.8Hz,0.5H), 2.93-2.73 (m,6H), 2.54-2.46 (m,3H), 2.37-2.31 (m,1H), 2.26-2.22 (m,1H), 1.99-1.64 (m,3H), 1.13-1.09 (m,6H), 0.87 (s,4.5H), 0.86 (s,4.5H), 0.30 (s,1.5H), 0.29 (s,1.5H), 0.18 (s,1.5H), 0.17 (s,1.5H); MS (ESI) m/z 962.57 (M+H)。

[0557]



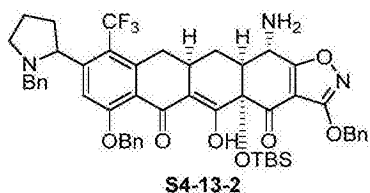
[0558] 使用一般方法A,由S4-12(单一对映异构体A)和氮杂环丁烷基烯酮S2-7-1制备化合物S4-13-6,收率33%。S4-13-6(单一非对映异构体A):<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDC1<sub>3</sub>) δ15.94(s,1H),7.75(s,1H),7.41-7.37(m,4H),7.31-7.15(m,8H),7.12-7.10(m,3H),5.32-5.13(m,4H),3.72(t,J=6.7Hz,1H),3.56-3.51(m,2H),3.40(q,J=6.7Hz,2H),3.27(q,J=6.7Hz,2H),3.12(d,J=12.8Hz,1H),3.05-2.97(m,2H),2.69-2.59(m,1H),2.47(t,J=15.8Hz,1H),2.25-2.16(m,3H),2.10-1.98(m,3H),1.73-1.64(m,3H),1.46-1.39(m,1H),0.71(s,9H),0.07(s,3H),0.06(s,3H);MS(ESI)m/z 946.14(M+H)。

[0559]

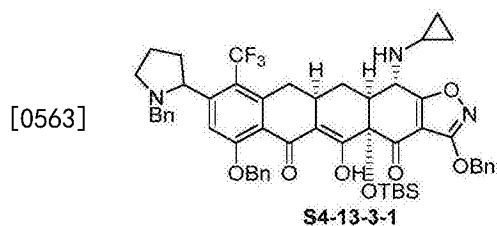


[0560] 使用一般方法A,由S4-12(单一对映异构体A)和吡咯烷基烯酮S2-7-2制备化合物S4-13-7,收率60%。S4-13-7(单一非对映异构体A):<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDC1<sub>3</sub>) δ15.82(s,1H),7.84(s,1H),7.52-7.47(m,4H),7.41-7.33(m,5H),7.31-7.24(m,3H),7.21-7.19(m,3H),5.37(s,2H),5.28(s,2H),4.28(d,J=11.0 Hz,1H),3.81(t,J=6.7Hz,1H),3.64(d,J=13.4Hz,1H),3.24(d,J=12.8Hz,1H),3.17-3.14(m,2H),3.06-3.01(m,2H),2.88-2.77(m,2H),2.71-2.66(m,2H),2.62-2.58(m,1H),2.49-2.41(m,1H),2.32-2.26(m,2H),2.12(d,J=14.0Hz,1H),1.87-1.84(m,4H),1.79-1.75(m,2H),1.56-1.48(m,1H),0.85(s,9H),0.28(s,3H),0.17(s,3H);MS(ESI)m/z 960.18(M+H)。

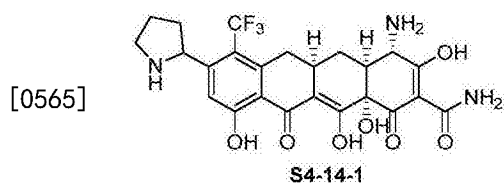
[0561]



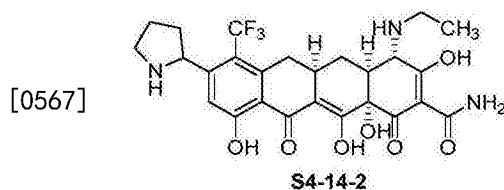
[0562] 通过一般方法B,由化合物S4-13-1制备化合物S13-2,收率88%。S4-13-2(单一非对映异构体A,浅黄色固体):<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDC1<sub>3</sub>) δ16.14(s,1H),7.77(s,1H),7.42-7.37(m,4H),7.30-7.21(m,6H),7.18-7.15(m,2H),7.12-7.08(m,3H),5.30,5.26(ABq,J=12.2Hz,2H),5.21,5.14(ABq,J=12.2Hz,2H),3.82(br s,1H),3.71(t,J=7.9Hz,1H),3.54(d,J=13.4Hz,1H),3.11(d,J=13.4Hz,1H),3.06-3.02(m,1H),2.91(d,J=15.9Hz,1H),2.63-2.50(m,2H),2.36(d,J=15.3Hz,1H),2.21-2.15(m,2H),2.04-1.98(m,1H),1.67-1.62(m,2H),1.46-1.38(m,2H),0.64(s,9H),0.11(s,3H),0.00(s,3H);MS(ESI)m/z 906.50(M+H)。



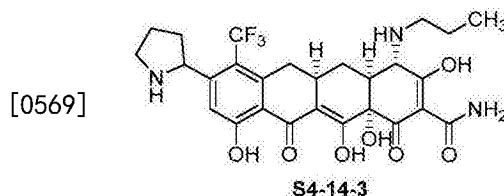
[0564] 使用一般方法D-2,由化合物S4-13-2制备化合物S4-13-3-1。S4-13-3-1(单一非对映异构体A):<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ16.24(s,1H),7.86(s,1H),7.53-7.47(m,4H),7.40-7.30(m,6H),7.28-7.18(m,5H),5.40,5.37(ABq,J=12.2Hz,2H),5.32,5.26(ABq,J=12.8Hz,2H),3.87-3.83(m,2H),3.68(d,J=13.4Hz,1H),3.34-3.24(m,2H),2.78(d,J=15.9Hz,1H),2.69-2.62(m,2H),2.48-2.42(m,2H),2.36-2.26(m,2H),2.10-2.04(m,1H),1.86-1.77(m,2H),1.62-1.55(m,1H),1.51-1.41(m,1H),0.76(s,9H),0.57-0.52(m,2H),0.47-0.42(m,2H),0.22(s,3H),0.12(s,3H);MS(ESI)m/z 946.06(M+H)。



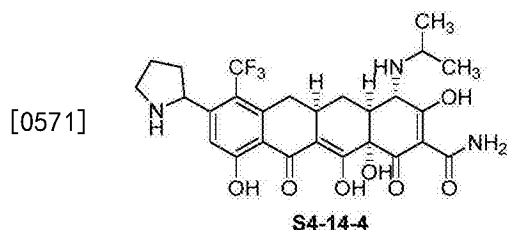
[0566] 使用一般方法C,由化合物S4-13-2制备化合物S4-14-1。S4-14-1(单一非对映异构体A):<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD,盐酸盐) δ7.22(s,1H),4.97(t,J=8.7Hz,1H),3.90(s,1H),3.63-3.57(m,1H),3.52-3.45(m,1H),3.29-3.24(m,1H),2.98-2.89(m,1H),2.68-2.55(m,3H),2.34-2.12(m,4H),1.63-1.54(m,1H);MS(ESI)m/z 524.24(M+H)。



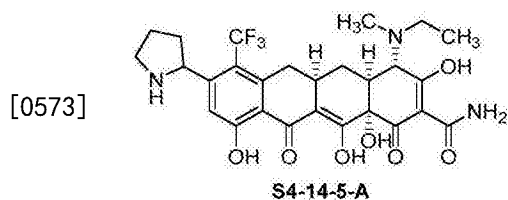
[0568] 使用一般方法D-1(用乙醛)和C,由化合物S4-13-2制备化合物S4-14-2。S4-14-2(单一非对映异构体A):<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD,盐酸盐) δ7.22(s,1H),4.96(t,J=8.2Hz,1H),3.88(s,1H),3.63-3.57(m,1H),3.51-3.41(m,2H),3.35-3.32(m,1H),3.27-3.23(m,1H),2.98-2.92(m,1H),2.86(d,J=13.3Hz,1H),2.65-2.55(m,2H),2.34-2.11(m,4H),1.60-1.51(m,1H),1.35(t,J=7.3Hz,3H);MS(ESI)m/z 552.26(M+H)。



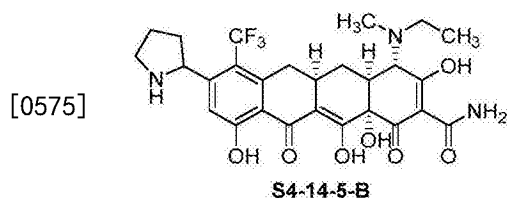
[0570] 使用一般方法D-1(用丙醛)和C,由化合物S4-13-2制备化合物S4-14-3。S4-14-3(单一非对映异构体A):<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD,盐酸盐) δ7.21(s,1H),4.96(t,J=9.2Hz,1H),3.89(s,1H),3.63-3.56(m,1H),3.51-3.45(m,1H),3.30-3.17(m,3H),2.98-2.86(m,2H),2.65-2.54(m,2H),2.33-2.11(m,4H),1.82-1.72(m,2H),1.61-1.51(m,1H),1.02(t,J=7.3Hz,3H);MS(ESI)m/z 566.04(M+H)。



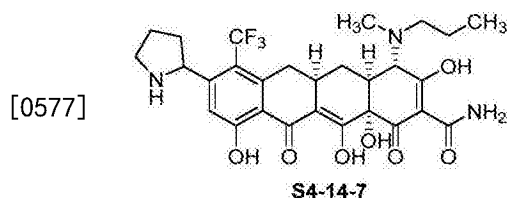
[0572] 使用一般方法D-1 (用丙酮) 和C,由化合物S4-13-2制备化合物S4-14-4。S4-14-4 (单一非对映异构体A):  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 盐酸盐)  $\delta$  7.21 (s, 1H), 4.96 (t,  $J=9.2\text{Hz}$ , 1H), 3.97 (s, 1H), 3.86-3.79 (m, 1H), 3.63-3.56 (m, 1H), 3.51-3.44 (m, 1H), 3.30-3.24 (m, 1H), 3.00-2.91 (m, 1H), 2.85 (d,  $J=12.4\text{Hz}$ , 1H), 2.65-2.54 (m, 2H), 2.33-2.11 (m, 4H), 1.62-1.53 (m, 1H), 1.42 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 3H), 1.38 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 3H); MS (ESI)  $m/z$  566.26 ( $\text{M}^+$  H)。



[0574] 通过使用一般方法D-1 (两次,先用乙醛,接着用甲醛) 和C,由化合物S4-13-2制备化合物S4-14-5-A。S4-14-5-A (单一非对映异构体A):  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 盐酸盐,  $\sim 1:1$  构象异构体)  $\delta$  7.23 (s, 1H), 4.97 (t,  $J=9.2\text{Hz}$ , 1H), 4.25 (s, 0.5H), 4.16 (s, 0.5H), 3.64-3.57 (m, 1H), 3.51-3.46 (m, 2H), 3.37-3.31 (m, 1H), 3.29-3.26 (m, 1H), 3.02-2.93 (m, 5H), 2.67-2.56 (m, 2H), 2.34-2.12 (m, 4H), 1.71-1.59 (m, 1H), 1.43-1.36 (m, 3H); MS (ESI)  $m/z$  566.28 ( $\text{M}^+$  H)。

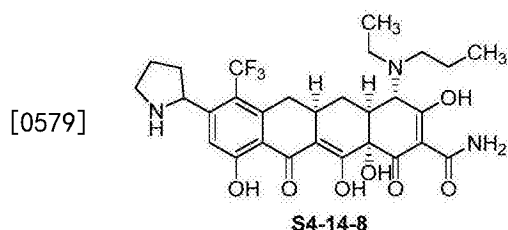


[0576] 通过使用一般方法C,由化合物S4-13-4制备化合物S4-14-5-B,并通过制备HPLC与S4-14-5-A分离。S4-14-5-B (单一非对映异构体B):  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 盐酸盐,  $\sim 1:1$  构象异构体)  $\delta$  7.34 (s, 1H), 5.05 (t,  $J=8.2\text{Hz}$ , 1H), 4.24 (s, 0.5H), 4.19 (s, 0.5H), 3.65-3.59 (m, 1H), 3.52-3.46 (m, 2H), 3.36-3.31 (m, 1H), 3.29-3.26 (m, 1H), 3.04-2.94 (m, 5H), 2.61-2.46 (m, 2H), 2.31-2.14 (m, 4H), 1.74-1.62 (m, 1H), 1.42-1.37 (m, 3H); MS (ESI)  $m/z$  566.36 ( $\text{M}^+$  H)。

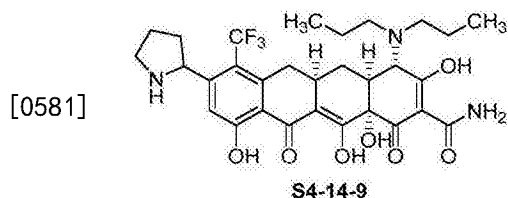


[0578] 使用一般方法D-1 (两次,先用丙醛,接着用甲醛) 和C,由化合物S4-13-2制备化合物S4-14-7。S4-14-7 (单一非对映异构体A):  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 盐酸盐,  $\sim 1:1$  构象异构体)  $\delta$  7.22 (s, 1H), 4.97 (t,  $J=9.2\text{Hz}$ , 1H), 4.22 (s, 0.5H), 4.15 (s, 0.5H), 3.63-3.57 (m, 1H),

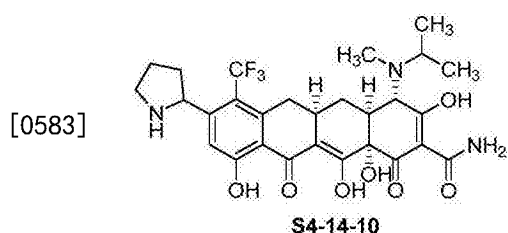
3.51-3.45 (m, 1H), 3.29-3.15 (m, 1H), 3.03-2.94 (m, 5H), 2.66-2.55 (m, 2H), 2.36-2.12 (m, 4H), 1.87-1.73 (m, 2H), 1.68-1.59 (m, 1H), 1.05-0.98 (m, 3H); MS (ESI) m/z 580.05 (M+H)。



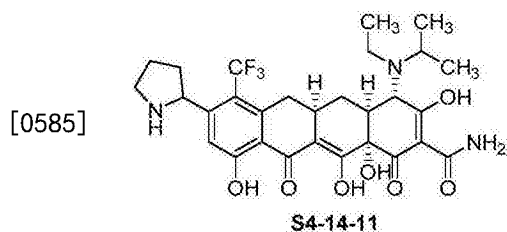
[0580] 使用一般方法D-1 (两次, 先用丙醛, 接着用乙醛) 和C, 由化合物S4-13-2制备化合物S4-14-8。S4-14-8 (单一非对映异构体A):  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 盐酸盐,  $\sim 1:1$  构象异构体 (conformer))  $\delta$  7.21 (s, 1H), 4.97 (t,  $J=9.2\text{Hz}$ , 1H), 4.26 (s, 0.5H), 4.23 (s, 0.5H), 3.63-3.56 (m, 2H), 3.51-3.45 (m, 2H), 3.29-3.25 (m, 1H), 3.05-2.93 (m, 2H), 2.67-2.55 (m, 2H), 2.34-2.11 (m, 4H), 1.88-1.78 (m, 2H), 1.68-1.59 (m, 1H), 1.41 (t,  $J=6.9\text{Hz}$ , 3H), 1.04-0.96 (m, 3H); MS (ESI) m/z 594.33 (M+H)。



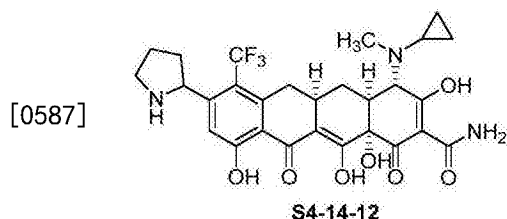
[0582] 使用一般方法D-1 (用过量的丙醛) 和C, 由化合物S4-13-2制备化合物S4-14-9。S4-14-9 (单一非对映异构体A):  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 盐酸盐)  $\delta$  7.21 (s, 1H), 4.96 (t,  $J=9.2\text{Hz}$ , 1H), 4.16 (s, 1H), 3.63-3.56 (m, 1H), 3.51-3.45 (m, 1H), 3.34-3.24 (m, 5H), 3.05-2.96 (m, 1H), 2.92 (d,  $J=12.8\text{Hz}$ , 1H), 2.67-2.55 (m, 2H), 2.33-2.27 (m, 1H), 2.24-2.12 (m, 3H), 1.86-1.76 (m, 4H), 1.69-1.60 (m, 1H), 0.99 (t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 6H); MS (ESI) m/z 608.35 (M+H)。



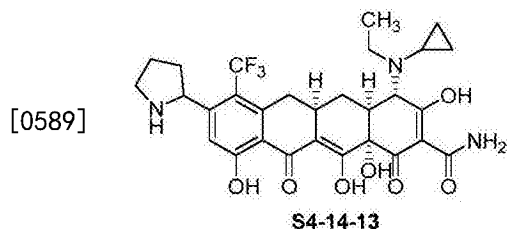
[0584] 使用一般方法D-1 (两次, 先用丙酮, 接着用甲醛) 和C, 由化合物S4-13-2制备化合物S4-14-10。S4-14-10 (单一非对映异构体A):  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 盐酸盐,  $\sim 2:3$  构象异构体)  $\delta$  7.22 (s, 1H), 4.96 (t,  $J=9.2\text{Hz}$ , 1H), 4.32 (s, 0.4H), 4.16-4.14 (m, 0.6H), 4.04 (0.6H), 3.83-3.80 (m, 0.4H), 3.63-3.56 (m, 1H), 3.51-3.45 (m, 1H), 3.29-3.23 (m, 1H), 3.03-2.90 (m, 5H), 2.67-2.55 (m, 2H), 2.36-2.12 (m, 4H), 1.68-1.53 (m, 1H), 1.44 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 4H), 1.38 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H); MS (ESI) m/z 580.31 (M+H)。



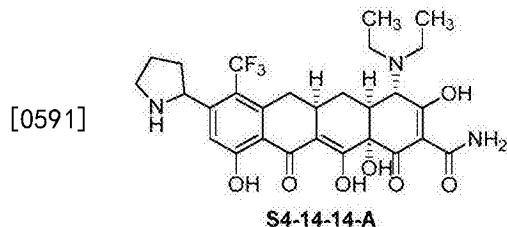
[0586] 使用一般方法D-1 (两次, 先用丙酮, 接着用乙醛) 和C, 由化合物S4-13-2制备化合物S4-14-11。S4-14-11 (单一非对映异构体A):  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 盐酸盐,  $\sim 1:3$  构象异构体)  $\delta$  7.21 (s, 1H), 4.96 (t,  $J=9.2\text{Hz}$ , 1H), 4.32 (s, 0.25H), 4.14 (m, 0.75H), 4.04-3.97 (m, 1H), 3.62-3.38 (m, 4H), 3.29-3.24 (m, 1H), 3.00-2.85 (m, 2H), 2.66-2.54 (m, 2H), 2.33-2.27 (m, 2H), 2.24-2.11 (m, 2H), 1.60-1.50 (m, 1H), 1.50-1.37 (m, 6.75H), 1.34 (t,  $J=6.9\text{Hz}$ , 2.25H); MS (ESI)  $m/z$  594.30 (M+H)。



[0588] 使用一般方法D-1 (用甲醛) 和C, 由化合物S4-13-3-1制备化合物S4-14-12。S4-14-12 (单一非对映异构体A):  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 盐酸盐)  $\delta$  7.21 (s, 1H), 4.96 (t,  $J=9.2\text{Hz}$ , 1H), 4.89-4.81 (m, 1H), 4.34 (s, 1H), 3.62-3.56 (m, 1H), 3.51-3.45 (m, 1H), 3.29-3.25 (m, 1H), 3.12-3.05 (m, 5H), 2.67-2.55 (m, 2H), 2.33-2.25 (m, 2H), 2.23-2.12 (m, 2H), 1.72-1.62 (m, 1H), 1.30 (brs, 1H), 1.09-0.99 (m, 3H); MS (ESI)  $m/z$  578.07 (M+H)。

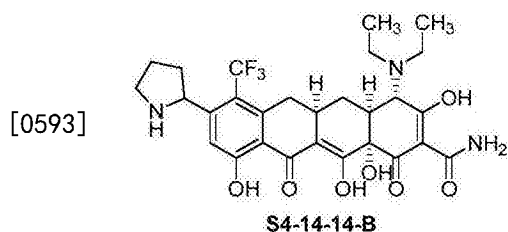


[0590] 使用一般方法D-1 (用乙醛) 和C, 由化合物S4-13-3-1制备化合物S4-14-13。S4-14-13 (单一非对映异构体A):  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 盐酸盐)  $\delta$  7.21 (s, 1H), 4.96 (t,  $J=9.2\text{Hz}$ , 1H), 4.89-4.81 (m, 1H), 4.35 (s, 1H), 3.62-3.44 (m, 4H), 3.29-3.25 (m, 1H), 3.11-3.01 (m, 2H), 2.67-2.55 (m, 2H), 2.33-2.25 (m, 2H), 2.23-2.12 (m, 2H), 1.72-1.62 (m, 1H), 1.45 (t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 3H), 1.41-1.00 (m, 3H); MS (ESI)  $m/z$  592.11 (M+H)。

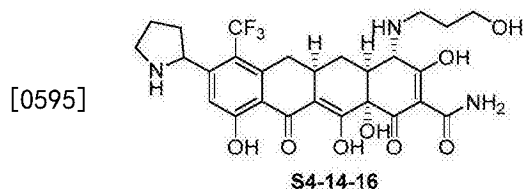


[0592] 通过使用一般方法D-1 (用过量的甲醛) 和C, 由化合物S4-13-2制备化合物S4-14-14-A。S4-14-14-A (单一非对映异构体A):  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 盐酸盐)  $\delta$  7.21 (s, 1H), 4.98 (t,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 4.26 (s, 1H), 3.63-3.54 (m, 2H), 3.51-3.43 (m, 3H), 3.34-3.26 (m, 2H),

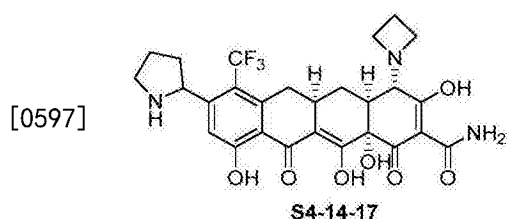
3.04-2.92 (m, 2H), 2.67-2.55 (m, 2H), 2.36-2.10 (m, 4H), 1.68-1.59 (m, 1H), 1.41 (t, J=6.9Hz, 6H); MS (ESI) m/z 580.08 (M+H)。



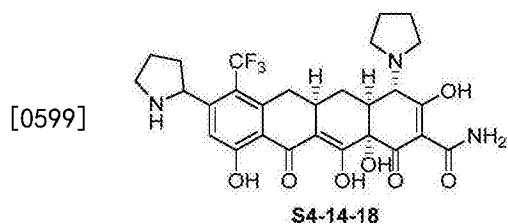
[0594] 通过使用一般方法C,由化合物S4-13-5制备化合物S4-14-14-B,并通过制备HPLC从化合物S4-14-14分离。S4-14-14-B(单一非对映异构体B):<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD, 盐酸盐) δ7.30 (s, 1H), 5.05 (t, J=9.2Hz, 1H), 4.26 (s, 1H), 3.63-3.58 (m, 2H), 3.52-3.46 (m, 3H), 3.37-3.31 (m, 1H), 3.29-3.26 (m, 1H), 3.02-2.94 (m, 2H), 2.59 (t, J=14.6Hz, 1H), 2.52-2.46 (m, 1H), 2.31-2.18 (m, 4H), 1.69-1.60 (m, 1H), 1.42 (t, J=6.4Hz, 6H); MS (ESI) m/z 580.37 (M+H)。



[0596] 通过使用一般方法D-1(用3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-1-丙醛)和C,由化合物S4-13-2制备化合物S4-14-16。S4-14-16(单一非对映异构体A):<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD, 盐酸盐) δ7.20 (s, 1H), 4.96 (t, J=9.2Hz, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.78-3.69 (m, 2H), 3.62-3.56 (m, 1H), 3.52-3.41 (m, 3H), 3.27-3.23 (m, 1H), 2.99-2.91 (m, 1H), 2.85 (d, J=12.8Hz, 1H), 2.66-2.54 (m, 2H), 2.33-2.27 (m, 1H), 2.24-2.09 (m, 3H), 1.98-1.92 (m, 2H), 1.61-1.52 (m, 1H), 1.41 (t, J=6.9Hz, 6H); MS (ESI) m/z 582.05 (M+H)。



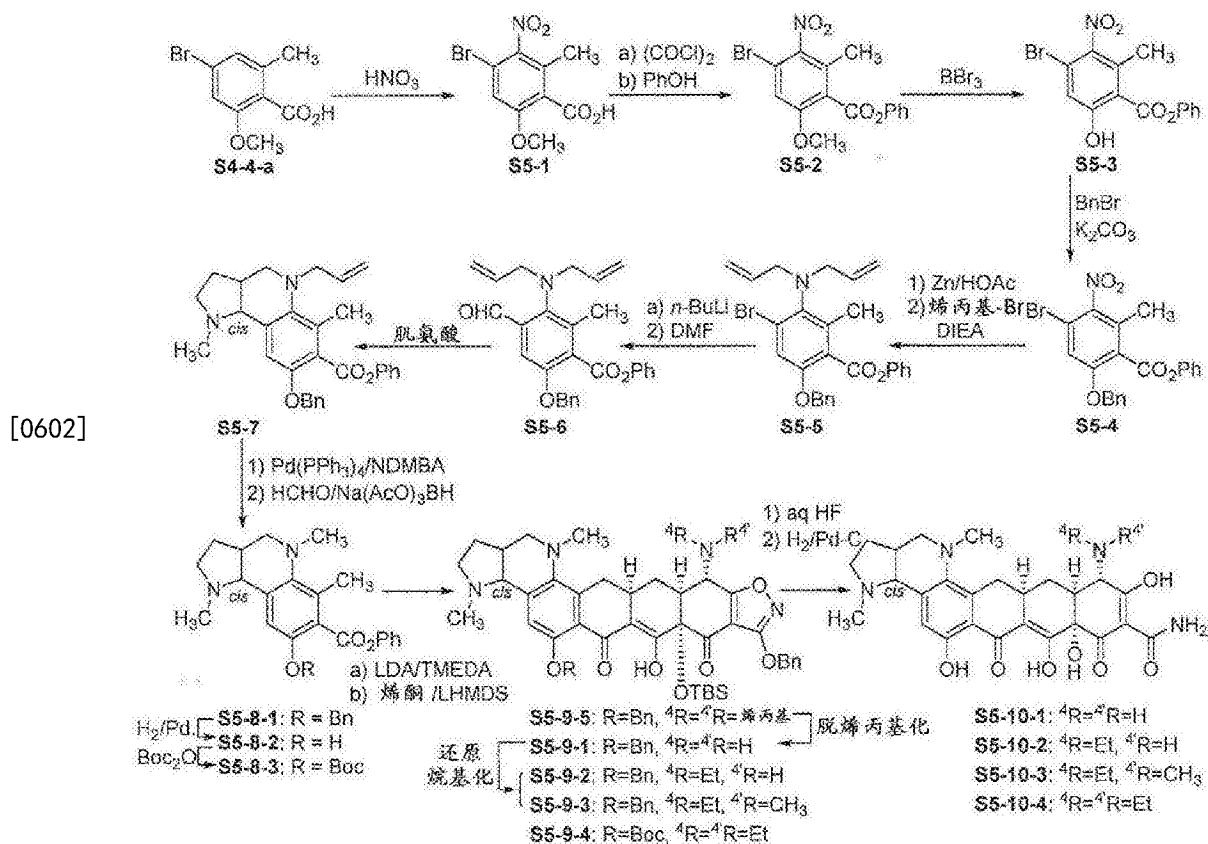
[0598] 使用一般方法C,由化合物S4-13-6制备化合物S4-14-17。S4-14-17(单一非对映异构体A):<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD, 三氟乙酸盐) δ7.19 (s, 1H), 4.96 (t, J=8.7Hz, 1H), 4.60-4.25 (m, 4H), 4.05 (s, 1H), 3.62-3.55 (m, 1H), 3.51-3.44 (m, 1H), 3.25-3.22 (m, 1H), 2.98-2.90 (m, 1H), 2.68-2.54 (m, 4H), 2.34-2.11 (m, 5H), 1.60-1.50 (m, 1H); MS (ESI) m/z 564.08 (M+H)。



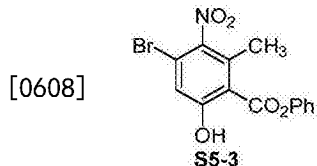
[0600] 使用一般方法C,由化合物S4-13-7制备化合物S4-14-18。S4-14-18(单一非对映异

构体A):  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 盐酸盐)  $\delta$  7.22 (s, 1H), 4.96 (t,  $J=9.2\text{Hz}$ , 1H), 4.04 (s, 1H), 3.63–3.57 (m, 5H), 3.51–3.47 (m, 1H), 3.26–3.22 (m, 1H), 3.01–2.94 (m, 2H), 2.65–2.54 (m, 2H), 2.33–2.27 (m, 1H), 2.22–2.09 (m, 7H), 1.63–1.54 (m, 1H); MS (ESI)  $m/z$  578.11 (M+H)。

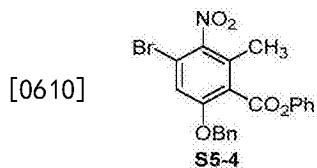
#### [0601] 方案5



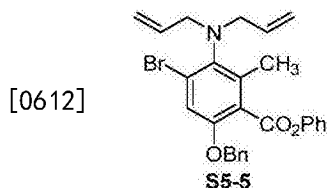
余物再溶于二氯甲烷 (16mL) 中。加入苯酚 (0.92g, 9.79mmol, 1.2eq)、三乙胺 (2.84mL, 20.40mmol, 2.5eq) 和 DMAP (100mg, 0.82mmol, 0.1eq)。在室温下, 搅拌该反应 1 小时, 并在减压下浓缩。将残余物溶于 EtOAc (150mL) 中, 用 1N HCl 水溶液 (50mL)、盐水 (50mL), 1N NaOH 水溶液 (50mL) 洗涤, 然后用盐水 (50mL) 洗涤, 经无水硫酸镁干燥, 过滤并浓缩, 得到呈浅黄色固体的期望产物 S5-2:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.45–7.41 (m, 2H), 7.30–7.26 (m, 1H), 7.21–7.16 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.38 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$  364.05, 366.06 (M-H)。



[0609] 在  $-78^\circ\text{C}$  下, 将  $\text{BBr}_3$  在二氯甲烷中的溶液 (1.0M, 8.16mL, 8.16mmol, 1.0eq) 慢慢地加入到化合物 S5-2 在二氯甲烷 (32mL) 中的溶液中。在  $-78^\circ\text{C}$  下, 搅拌该反应 15 分钟, 然后允许其在 50 分钟内升温至  $0^\circ\text{C}$ , 并保持在 10 分钟。将反应混合物倾倒入饱和的  $\text{NaHCO}_3$  水溶液 (50mL) 中, 并在室温下搅拌 10 分钟。蒸发二氯甲烷。用 EtOAc (100mL, 然后 30mL) 萃取残余物。将有机萃取物合并, 并经无水硫酸镁干燥。过滤干燥的溶液, 并浓缩滤液, 得到粗 S5-3 (2.20g):  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.2 (br s, 1H), 7.48–7.44 (m, 2H), 7.36–7.32 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.18–7.16 (m, 2H), 2.63 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$  350.01, 352.03 (M-H)。



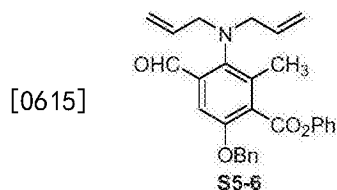
[0611] 将苄基溴 (0.78mL, 6.56mmol, 1.05eq) 和  $\text{K}_2\text{CO}_3$  粉末 (1.73g, 12.50mmol, 2.0eq) 加入到化合物 S5-3 (2.20g, 6.25mmol, 1.0eq) 在丙酮 (12mL) 中的溶液中。在室温下, 搅拌该混合物过夜。过滤出固体, 并进一步用 EtOAc (30mL) 洗涤。浓缩滤液。通过快速柱色谱 (2–20% EtOAc/己烷) 纯化残余物, 得到呈白色固体的期望产物 S5-4 (1.68g, 4 个步骤 47%):  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.40–7.32 (m, 8H), 7.15 (s, 1H), 7.03–7.01 (m, 2H), 5.18 (s, 2H), 2.39 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$  440.09, 442.06 (M-H)。



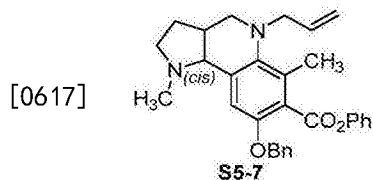
[0613] 将锌粉 (12.1g, 186mmol) 分批加入到化合物 S5-4 (8.24g, 18.6mmol) 在 THF (70mL) 和乙酸 (20mL) 中的溶液中。在 1 小时之后, 将该反应混合物过滤通过硅藻土 (EtOAc 冲洗), 并在减压下浓缩滤液。将物质用 EtOAc 稀释, 并用  $\text{NaHCO}_3$  (饱和的水溶液, 3x) 和盐水 (1x) 洗涤。经  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥 EtOAc 层, 过滤并浓缩, 得到 7.30g (95%) 呈稠油状物的粗苯胺 S5-4-a。

[0614] 在密封管中, 在  $90^\circ\text{C}$  下加热粗苯胺中间体 S5-4-a (4.52mmol)、二异丙基乙胺 (3.94mL, 22.6mmol, 5eq) 和烯丙基溴 (1.62mL, 18.1mmol, 4eq) 的 DMF (15mL) 溶液 4 小时, 冷却至室温, 并用 EtOAc (100mL) 稀释。用水 (50mL  $\times$  2) 和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液 (50mL) 洗涤有机相, 经硫酸钠干燥并浓缩, 得到化合物 S5-5: MS (ESI)  $m/z$  492.04, 494.04 (M+H) 该粗产物直接用于下一

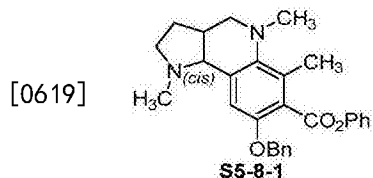
步而无需进一步纯化:



[0616] 在 $-78^{\circ}\text{C}$ 下,在 $\text{N}_2$ 气氛下,将 $n\text{-BuLi}$ 在己烷中的溶液(4.22mL,2.5M,1.2eq)滴加至化合物S5-5(4.33g,8.8mmol,1eq)在THF(30mL)中的溶液中。在 $-78^{\circ}\text{C}$ 下,将得到的红色溶液搅拌5分钟,然后滴加DMF(2.04mL,3eq)。在1小时内,将反应慢慢地加热至 $0^{\circ}\text{C}$ 。加入饱和的 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 水溶液。用EtOAc萃取得到的混合物三次。将合并的EtOAc萃取物用盐水洗涤,干燥(硫酸钠)并浓缩。通过快速色谱(5%至15%,EtOAc/己烷)纯化残余物,得到化合物S5-6(1.92g,50%): $^1\text{H}$  NMR(400MHz, $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 10.40(s,1H),7.44-7.30(m,8H),7.25-7.22(m,1H),7.21(d, $J=6.8\text{Hz}$ ,2H),5.86-5.75(m,2H),5.14(s,2H),5.15-5.06(m,4H),3.73(d, $J=6.4\text{Hz}$ ,4H),2.41(s,3H);MS(ESI) $m/z$  440.14(M-H)。



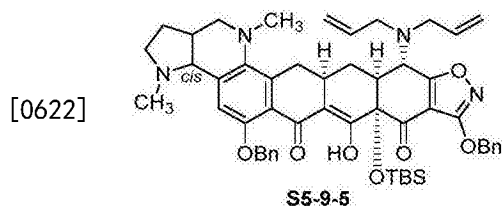
[0618] 将化合物S5-6(577mg,1.31mmol,1eq)溶于6mL的无水DMF中。加入肌氨酸(202mg,1.5eq)。将得到的悬浮液加热至 $80^{\circ}\text{C}$ 并持续4小时,直到其变成均匀的深黄色溶液。将反应溶液冷却至室温,用乙酸乙酯稀释,用水和盐水洗涤,干燥(硫酸钠)并浓缩,得到化合物S5-7(727mg,粗): $^1\text{H}$  NMR(400MHz, $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 7.48-7.19(m,10H),6.66(s,1H),6.02-5.86(m,1H),5.36-4.99(m,4H),3.35(s,2H),3.19-2.78(m,3H),2.42-2.31(m,3H),2.35(s,3H),2.24(s,3H),2.09-1.95(m,1H),1.70-1.50(m,1H);MS(ESI) $m/z$  469.15(M+H)。



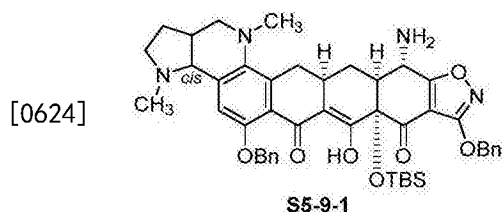
[0620] 在氮气下,向化合物S5-7(727mg,粗1.3mmol,1eq)在6mL无水DCM中的溶液中加入四(三苯基膦)钯(75mg,0.05eq)和1,3-二甲基巴比妥酸(609mg,3eq)。用氮气吹扫反应混合物,在室温下搅拌2小时,用25mL饱和的 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液稀释,并用DCM(25mL x 3)萃取。经无水硫酸钠干燥合并的有机萃取物,过滤并浓缩,得到苯胺中间体S5-7-a(粗):MS(ESI) $m/z$  429.10(M+H)。

[0621] 在 $25^{\circ}\text{C}$ 下,将甲醛(290mL,37%水溶液,3eq)、三乙酰氧基硼氢化钠(551mg,2eq)和乙酸(223mL,3eq)顺序加入到中间体S5-7-a在二氯甲烷(5mL)中的溶液中。在搅拌30分钟之后,通过加入饱和的碳酸氢钠水溶液(15mL)淬灭反应混合物,并用二氯甲烷( $3 \times 10\text{mL}$ )萃取。经无水硫酸钠干燥合并的有机萃取物,过滤并浓缩。通过快速色谱(15%至50%,EtOAc/己烷)纯化残余物,得到化合物S5-8-1(441mg,3个步骤41%): $^1\text{H}$  NMR(400MHz, $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 7.47-7.42(m,2H),7.40-7.32(m,5H),7.28-7.20(m,1H),7.19-7.13(m,2H),6.68(s,1H),5.15(s,2H),3.12-3.00(m,2H),2.92-2.81(m,2H),2.66(s,3H),2.54-2.46(m,1H),2.41(s,3H),

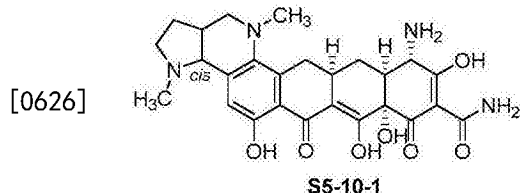
2.36 (s, 3H), 2.33–2.22 (m, 1H), 2.12–2.00 (m, 1H), 1.45–1.32 (m, 1H); MS (ESI)  $m/z$  443.16 (M+H)。



[0623] 使用一般方法A,由S5-8-1和N-二烯丙基烯酮S1-9-2制备化合物S5-9-5,收率50%。S5-9-5(非对映异构体的~1:1混合物,黄色泡沫):<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 15.90 (br s, 1H), 7.42–7.18 (m, 10H), 6.59 (s, 0.5H), 6.53 (s, 0.5H), 5.75–5.67 (m, 2H), 5.27 (s, 2H), 5.13–4.96 (m, 6H), 4.06 (d, J=10.4Hz, 1H), 3.31–3.08 (m, 6H), 3.02–2.92 (m, 2H), 2.80–2.69 (m, 4H), 2.48–2.28 (m, 6H), 2.22–2.14 (m, 1H), 2.09–2.03 (m, 4H), 1.53–1.48 (m, 1H), 0.722 (s, 4.5H), 0.718 (s, 4.5H), 0.163 (s, 1.5H), 0.156 (s, 1.5H), 0.026 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$  883.56 (M+H)。



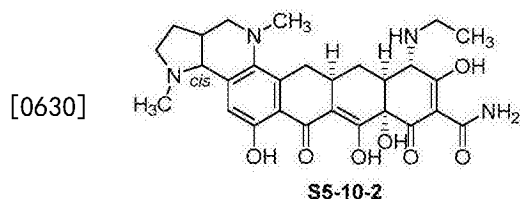
[0625] 使用一般方法B,由化合物S5-9-5制备化合物S5-9-1。S5-9-1(非对映异构体的混合物): MS (ESI)  $m/z$  803.48 (M+H)。



[0627] 使用一般方法C,由化合物S5-9-1制备化合物S5-10-1,并通过制备HPLC分离两种非对映异构体。

[0628] S5-10-1-A:<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD, 盐酸盐) δ 7.17 (s, 1H), 4.70 (d, J=6.0Hz, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.88–3.81 (m, 1H), 3.64–3.38 (m, 4H), 3.19–3.05 (m, 8H), 2.70–2.47 (m, 3H), 2.34–2.24 (m, 1H), 2.03–1.96 (m, 1H), 1.66–1.57 (m, 1H); MS (ESI)  $m/z$  511.30 (M+H)。

[0629] S5-10-1-B:<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD, 盐酸盐) δ 7.12 (s, 1H), 4.56 (d, J=6.0Hz, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.84–3.78 (m, 1H), 3.43–3.34 (m, 4H), 3.29–3.25 (m, 1H), 3.14 (s, 3H), 2.98–2.90 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.69–2.60 (m, 2H), 2.42 (t, J=14.6Hz, 1H), 2.28–2.24 (m, 1H), 1.91–1.84 (m, 1H), 1.69–1.59 (m, 1H); MS (ESI)  $m/z$  511.30 (M+H)。

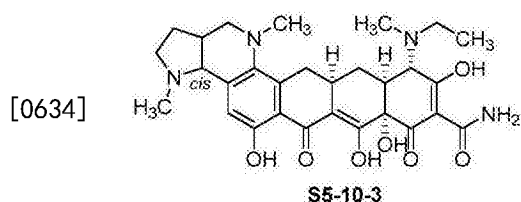


[0631] 使用一般方法D-1(用乙醛)和C,由化合物S5-9-1制备化合物S5-10-2,并通过制备

HPLC分离两种非对映异构体。

[0632] S5-10-2-A:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 盐酸盐)  $\delta$  7.16 (s, 1H), 4.68 (d,  $J=5.5\text{Hz}$ , 1H), 3.89 (s, 1H), 3.86-3.80 (m, 1H), 3.54-3.52 (m, 1H), 3.48-3.33 (m, 5H), 3.17-3.07 (m, 8H), 2.86 (d,  $J=12.8\text{Hz}$ , 1H), 2.68-2.62 (m, 1H), 2.47 (t,  $J=14.6\text{Hz}$ , 1H), 2.33-2.30 (m, 1H), 2.00-1.93 (m, 1H), 1.64-1.55 (m, 1H), 1.36 (t,  $J=6.9\text{Hz}$ , 3H); MS (ESI)  $m/z$  539.33 (M+H)。

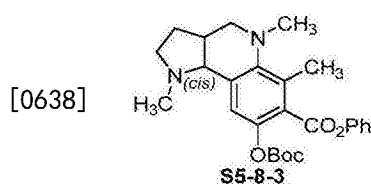
[0633] S5-10-2-B:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 盐酸盐)  $\delta$  7.16 (s, 1H), 4.61 (d,  $J=5.9\text{Hz}$ , 1H), 3.91 (s, 1H), 3.87-3.80 (m, 1H), 3.49-3.32 (m, 7H), 3.15 (s, 3H), 3.03-2.94 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.85 (d,  $J=12.4\text{Hz}$ , 1H), 2.71-2.62 (m, 1H), 2.45 (t,  $J=14.2\text{Hz}$ , 1H), 2.28-2.24 (m, 1H), 1.94-1.88 (m, 1H), 1.67-1.58 (m, 1H), 1.36 (t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 3H); MS (ESI)  $m/z$  539.33 (M+H)。



[0635] 使用一般方法D-1 (两次, 先用乙醛, 接着用甲醛) 和C, 由化合物S5-9-1制备化合物S5-10-3, 并通过制备HPLC分离两种非对映异构体。

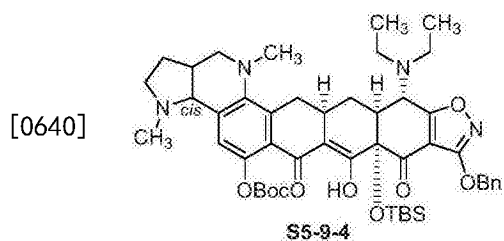
[0636] S5-10-3-A:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 盐酸盐,  $\sim 1:1$  构象异构体)  $\delta$  7.15 (s, 1H), 4.67 (br s, 1H), 4.26 (s, 0.5H), 4.17 (s, 0.5H), 3.86-3.79 (m, 1H), 3.54-3.37 (m, 7H), 3.18-2.94 (m, 11H), 2.67-2.62 (m, 1H), 2.46 (t,  $J=14.2\text{Hz}$ , 1H), 2.34 (br t,  $J=11.0\text{Hz}$ , 1H), 1.99-1.92 (m, 1H), 1.72-1.61 (m, 1H), 1.45-1.37 (m, 3H); MS (ESI)  $m/z$  553.34 (M+H)。

[0637] S5-10-3-B:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 盐酸盐,  $\sim 1:1$  构象异构体)  $\delta$  7.12 (s, 1H), 4.56 (d,  $J=5.5\text{Hz}$ , 1H), 4.25 (s, 0.5H), 4.16 (s, 0.5H), 3.85-3.78 (m, 1H), 3.53-3.26 (m, 7H), 3.14 (s, 3H), 3.02-2.94 (m, 5H), 2.82 (s, 3H), 2.68-2.59 (m, 1H), 2.40 (t,  $J=14.6\text{Hz}$ , 1H), 2.29-2.22 (m, 1H), 1.91-1.84 (m, 1H), 1.75-1.63 (m, 1H), 1.44-1.36 (m, 3H); MS (ESI)  $m/z$  553.34 (M+H)。

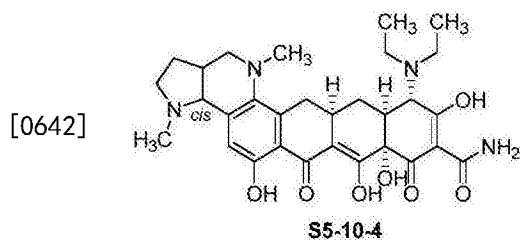


[0639] 向S5-8-1 (1.63g, 3.67mmol, 1eq) 在MeOH (18mL) 中的溶液中加入钨碳 (Degussa, 10wt%, 161mg)。引入氢气气氛, 并在室温下搅拌反应混合物。在30分钟之后, 氢气球缩小, 因此加入另一份钨催化剂 (50mg), 接着再引入氢气气氛。在另一小时之后, 将反应混合物过滤通过小的硅藻土垫, 并在减压下浓缩滤液, 得到中间体S5-8-2。向上述粗油状物S5-8-2在二氯甲烷 (20mL) 中的溶液中加入双叔丁基二碳酸酯 (890mg, 4.08mmol, 1.1eq) 和二甲基氨基吡啶 (54mg, 0.44mmol, 0.1eq), 并在环境温度搅拌反应混合物。在50分钟之后, 在减压下浓缩该混合物。所得残余物经由快速柱色谱 (Biotage, 50g 硅胶柱, 在二氯甲烷中20%至90%乙腈梯度) 纯化, 得到含有期望产物的不纯的级分。经由快速柱色谱 (Biotage, 50g 硅胶柱, 在二氯甲烷中2%至70%乙腈梯度) 第二次纯化, 得到呈无色油状物的期望化合物S5-8-3 (1.57g, 94%):  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.45-7.39 (m, 2H), 7.30-7.22 (m, 3H), 6.97 (s, 1H),

3.14-3.07 (m, 2H), 2.94-2.87 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.30 (q, J=9.2Hz, 1H), 2.13-2.02 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.43-1.34 (m, 1H); MS (ESI) m/z 453.99 (M-H)。



[0641] 使用一般方法A,由S5-8-3和N-二乙基烯酮S1-9-3制备化合物S5-9-4,收率75%。  
S5-9-4(黄色泡沫状物,~1:1非对映异构体):MS (ESI) m/z 869.92 (M+H)。

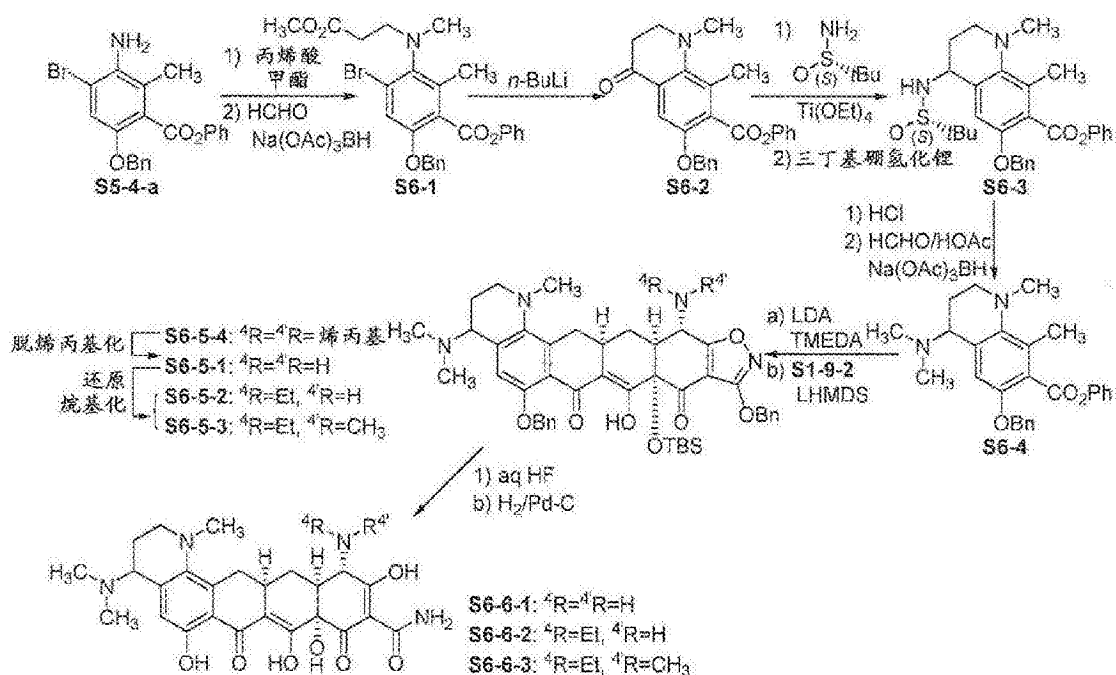


[0643] 使用一般方法C,由化合物S5-9-4制备化合物S5-10-4,并通过制备HPLC分离两种非对映异构体。

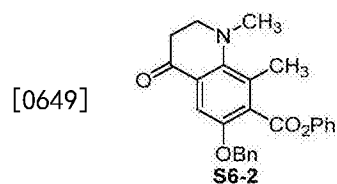
[0644] S5-10-4-A:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 盐酸盐) 7.26 (s, 1H), 4.83 (d, J=5.5Hz, 1H), 4.30 (s, 1H), 3.92-3.85 (m, 1H), 3.82-3.71 (m, 2H), 3.62-3.56 (m, 3H), 3.53-3.42 (m, 3H), 3.38-3.32 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 3.11 (d, J=15.1Hz, 1H), 2.96 (d, J=13.3Hz, 1H), 2.74-2.55 (m, 2H), 2.42-2.39 (m, 1H), 2.05-1.98 (m, 1H), 1.71-1.62 (m, 1H), 1.43 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.41 (t, J=7.3Hz, 3H); MS (ESI) m/z 567.53 (M+H)。

[0645] S5-10-4-B:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 盐酸盐) 7.28 (s, 1H), 4.78 (d, J=5.5Hz, 1H), 4.31 (s, 1H), 3.93-3.80 (m, 2H), 3.72-3.68 (m, 1H), 3.62-3.46 (m, 6H), 3.38-3.30 (m, 1H), 3.21-3.14 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 2.96 (d, J=12.8Hz, 1H), 2.78-2.66 (m, 1H), 2.58 (t, J=14.2Hz, 1H), 2.32-2.29 (m, 1H), 2.02-1.95 (m, 1H), 1.75-1.65 (m, 1H), 1.414 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.409 (t, J=7.3Hz, 3H); MS (ESI) m/z 567.53 (M+H)。

[0646] 方案6

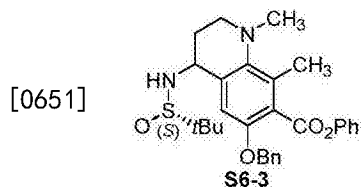


[0648] 将化合物S5-4-a(粗)溶于丙烯酸甲酯(10mL)和乙酸(20mL)中,并且在密封容器中加热至110℃。在搅拌过夜之后,加入另外的丙烯酸甲酯(5mL),并在110℃下继续加热过夜。当冷却至室温时,浓缩反应混合物。将该物质溶于EtOAc中,并用NaHCO<sub>3</sub>(饱和的,水溶液3x)和盐水(1x)洗涤。经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥EtOAc层,过滤并浓缩,得到相应苯胺中间体。将该中间体溶于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(100mL)和乙酸(5mL)中,加入甲醛(37%,水溶液,5mL)。然后,加入Na(OAc)<sub>3</sub>BH(5.6g, 26.4mmol)。在1小时后,用NaHCO<sub>3</sub>(饱和的,水溶液)淬灭反应混合物,分离各层。用NaHCO<sub>3</sub>(饱和的,水溶液,2x)和盐水(1x)洗涤有机层,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩。通过柱色谱(100g Biotage柱,在己烷中的0至12% EtOAc梯度)纯化该物质,得到3.94g(44%, 3个步骤)的产物S6-1:在10% EtOAc/己烷中R<sub>f</sub>=0.20; <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.45–7.32(m, 7H), 7.26–7.21(m, 1H), 7.11–7.04(m, 3H), 5.10(s, 2H), 3.66(s, 3H), 3.48–3.41(m, 2H), 2.80(s, 3H), 2.50(dt, J=6.9Hz, 2.3Hz, 2H), 2.38(s, 3H); MS(ESI) m/z 512.33, 514.33(M+H)。



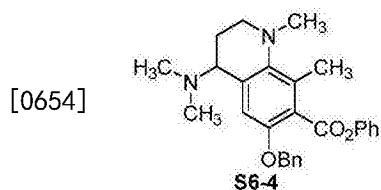
[0650] 将n-BuLi(2.5M溶液, 5.2mL, 13.0mmol)滴加至S6-1(3.94g, 7.69mmol)在THF(30mL)中的-78℃溶液中。在5分钟之后,用NH<sub>4</sub>Cl(饱和的,水溶液)淬灭反应,并用EtOAc

(2x) 萃取。经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥合并的萃取物,过滤并浓缩。通过柱色谱(100g Biotage柱,在己烷中的5至30% EtOAc梯度)纯化该物质,得到0.854g (28%) 呈亮黄色油状物的产物S6-2: <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.48 (s, 1H), 7.45-7.41 (m, 2H), 7.38-7.30 (m, 5H), 7.26-7.22 (m, 1H), 7.10-7.06 (m, 2H), 5.15 (s, 2H), 3.55 (t, J=6.4Hz, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.77 (t, J=6.4Hz, 2H), 2.41 (s, 3H); MS (ESI) m/z 402.00 (M+H)。



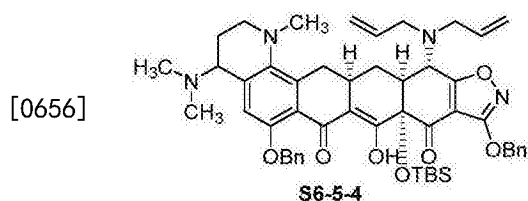
[0652] 将Ti(OEt)<sub>4</sub> (3.82mL, 18.40mmol) 加入到化合物S6-2 (2.46g, 6.12mmol) 和 (S)-(-)-叔丁基亚磺酰胺 (2.23g, 18.40mmol) 在甲苯 (20mL) 中的溶液中,并将反应混合物加热至75℃。在搅拌过夜之后,用EtOAc稀释反应混合物,并用NaHCO<sub>3</sub> (饱和的,水溶液) 淬灭。将该混合物过滤穿过硅藻土 (EtOAc洗涤),并用NaHCO<sub>3</sub> (饱和的,水溶液, 3x) 和盐水洗涤滤液。经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥有机层,过滤并浓缩。通过柱色谱(100g biotage柱,在己烷中的15至60% EtOAc梯度)纯化该物质,得到1.943g (63%) 呈黄色固体的亚磺酰亚胺中间体: <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.56 (s, 1H), 7.43-7.22 (m, 8H), 7.14-7.08 (m, 2H), 5.14 (s, 2H), 3.47-3.37 (m, 1H), 3.36-3.30 (m, 2H), 3.08-2.99 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.27 (s, 9H); MS (ESI) m/z 505.16 (M+H)。

[0653] 将三丁基硼氢化锂 (L-Selectride) (在THF中1.0M溶液, 19.30mL, 19.30mmol) 滴加至上述亚磺酰亚胺 (1.94g, 3.85mmol) 在THF (20mL) 中的0℃溶液中。在加入完成之后,除去冰浴,搅拌反应混合物4小时。用NaHCO<sub>3</sub> (饱和的,水溶液) 淬灭反应混合物,并用EtOAc稀释。用NaHCO<sub>3</sub> (饱和的,水溶液, 3x) 和盐水洗涤该混合物。经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥有机物,过滤并浓缩。通过柱色谱(50g Biotage柱,在己烷中的40至100% EtOAc梯度)纯化该物质,得到1.65g (85%) 呈白色固体的期望磺酰胺S6-3 (单一非对映异构体A): <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.41-7.26 (m, 7H), 7.24-7.19 (m, 1H), 7.12-7.07 (m, 2H), 6.86 (s, 1H), 5.07 (AB<sub>q</sub>, J=15.6Hz, 11.9Hz, 2H), 4.42-4.34 (m, 1H), 3.38 (d, J=10.1Hz, 1H), 3.18-3.12 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.36-2.25 (m, 1H), 2.13-2.03 (m, 1H), 1.21 (s, 9H); MS (ESI) m/z 507.19 (M+H)。

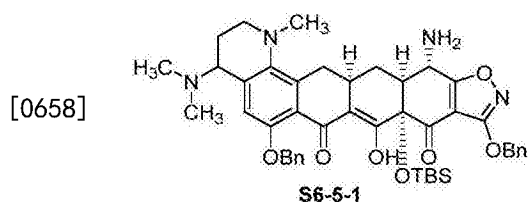


[0655] 在HCl (在1,4-二噁烷中的4M溶液, 4mL) 和MeOH (16mL) 中搅拌上述磺酰胺S6-3 (1.65g, 3.27mmol)。在1小时之后,浓缩反应混合物,并再溶于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25mL) 中。加入Na(OAc)<sub>3</sub>BH (2.08g, 9.80mmol) 和甲醛 (37%水溶液5mL)。在15分钟之后,用NaHCO<sub>3</sub> (饱和的,水溶液) 淬灭反应混合物,并用EtOAc稀释。用NaHCO<sub>3</sub> (饱和的,水溶液, 3x) 和盐水洗涤该混合物。经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥有机物,过滤并浓缩。通过柱色谱(50g Biotage柱,在己烷中的50至100% EtOAc梯度)纯化该物质,得到1.33g (94%) 呈固体的单一对映异构体S6-4 (单一对映异构体A): 在5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中R<sub>f</sub>=0.26; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.46-7.41 (m, 2H), 7.37-7.18 (m, 7H), 7.12-7.06 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 3.79 (dd, J=9.2Hz, 6.9Hz, 1H), 3.16-3.10 (m, 2H),

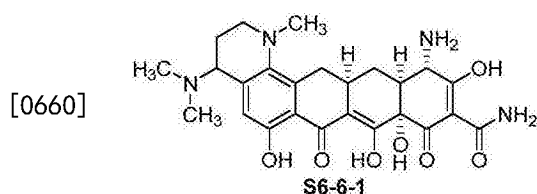
2.62 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.24 (s, 6H), 2.12-2.02 (m, 1H), 1.56-1.68 (m, 1H); MS (ESI) m/z 431.34 (M+H)。



[0657] 使用一般方法A,由S6-4和N-二烯丙基烯酮S1-9-2制备化合物S6-5-4,收率57%。S6-5-4(单一非对映异构体,黄色泡沫状固体):<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 15.90 (br s, 1H), 7.41-7.36 (m, 4H), 7.29-7.14 (m, 7H), 5.77-5.67 (m, 2H), 5.27 (s, 2H), 5.13-4.96 (m, 6H), 4.07 (d, J=10.4Hz, 1H), 3.57 (br s, 1H), 3.26-3.01 (m, 6H), 2.94-2.88 (m, 1H), 2.82-2.76 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.47-2.28 (m, 3H), 2.17-2.03 (m, 7H), 1.88-1.76 (m, 2H), 0.72 (s, 9H), 0.16 (s, 3H), 0.04 (s, 3H); MS (ESI) m/z 871.56 (M+H)。

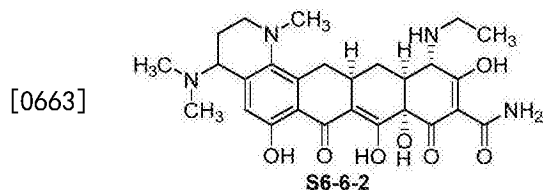


[0659] 使用一般方法B,由化合物S6-5-4制备化合物S6-5-1,收率79%。S6-5-1(单一非对映异构体):<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 16.57 (br s, 1H), 7.66-7.61 (m, 1H), 7.54-7.51 (m, 2H), 7.47-7.42 (m, 2H), 7.36-7.26 (m, 6H), 5.38, 5.34 (ABq, J=12.2Hz, 2H), 5.22, 5.12 (ABq, J=12.2Hz, 2H), 3.92 (d, J=2.4Hz, 1H), 3.67 (t, J=5.5Hz, 1H), 3.14-2.93 (m, 2H), 2.72-2.66 (m, 1H), 2.60-2.57 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.38-2.21 (m, 7H), 2.14-2.04 (m, 2H), 1.96-1.84 (m, 2H), 1.57-1.48 (m, 1H), 0.73 (s, 9H), 0.20 (s, 3H), 0.10 (s, 3H); MS (ESI) m/z 791.48 (M+H)。



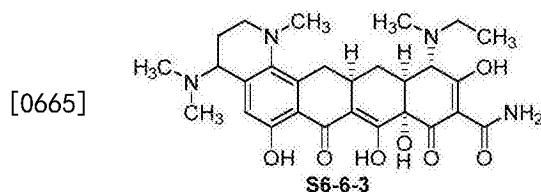
[0661] 使用一般方法C,由化合物S6-5-1制备化合物S6-6-1:

[0662] S6-6-1(单一非对映异构体):<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD, 盐酸盐) δ 7.34 (s, 1H), 5.01 (d, J=6.0Hz, 1H), 3.92 (s, 1H), 3.74-3.67 (m, 1H), 3.64-3.58 (m, 1H), 3.29-3.26 (m, 1H), 3.15-3.06 (m, 7H), 2.76 (br s, 3H), 2.69-2.64 (m, 3H), 2.53 (t, J=14.6Hz, 1H), 2.35-2.30 (m, 1H), 1.68-1.59 (m, 1H); MS (ESI) m/z 499.32 (M+H)。



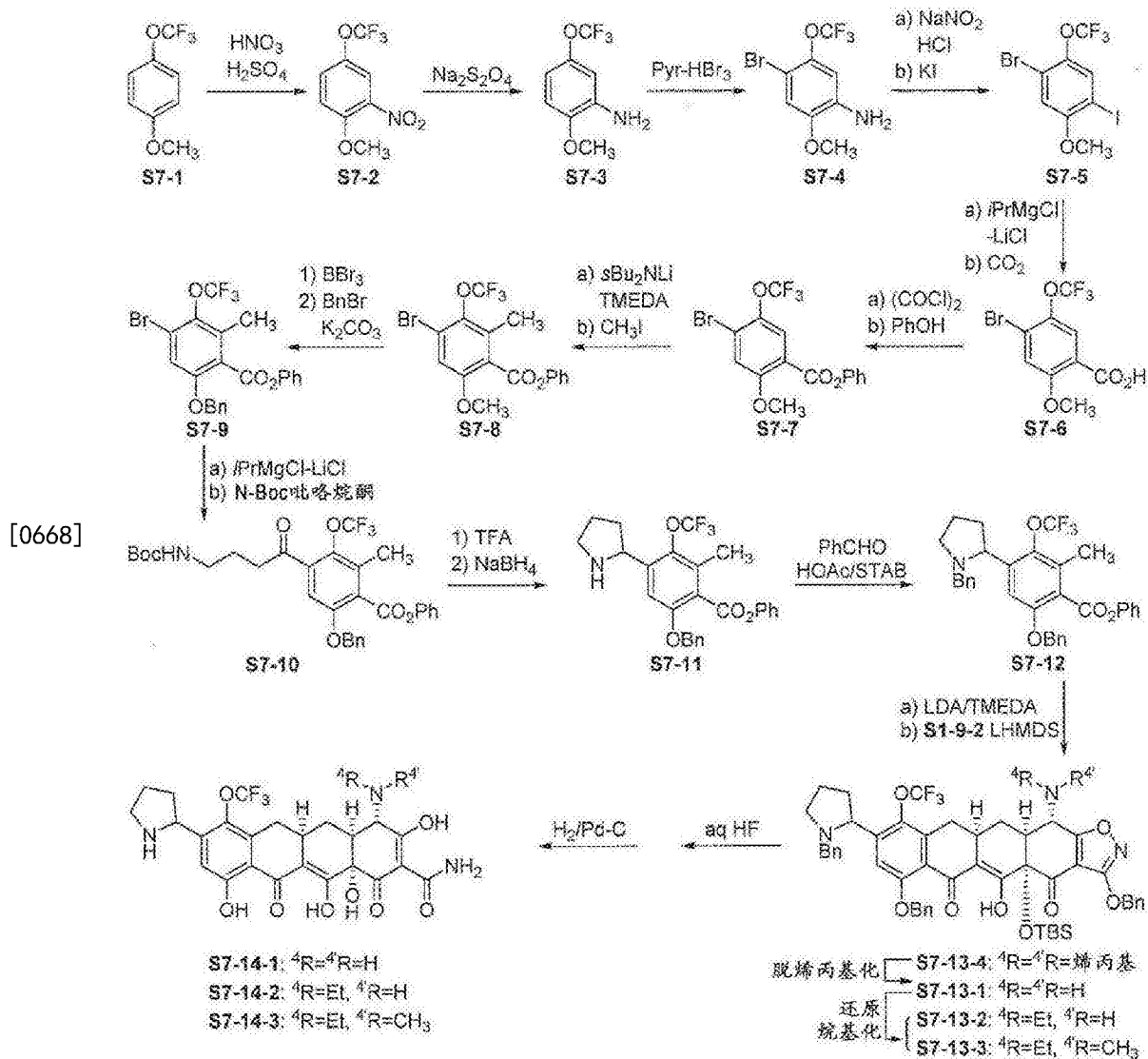
[0664] 使用一般方法D-1(用乙醛)和C,由化合物S6-5-1制备化合物S6-6-2。S6-6-2(单一非对映异构体):<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD, 盐酸盐) δ 7.33 (s, 1H), 4.99 (d, J=6.9Hz, 1H), 3.91

(s, 1H), 3.71–3.65 (m, 1H), 3.62–3.56 (m, 1H), 3.46–3.40 (m, 1H), 3.38–3.32 (m, 1H), 3.30–3.25 (m, 1H), 3.12–3.09 (m, 7H), 2.86 (d, J=12.8Hz, 1H), 2.76 (br s, 3H), 2.66–2.61 (m, 2H), 2.50 (t, J=14.6Hz, 1H), 2.33–2.30 (m, 1H), 1.66–1.57 (m, 1H), 1.36 (t, J=6.9Hz, 3H); MS (ESI) m/z 527.28 (M+H)。

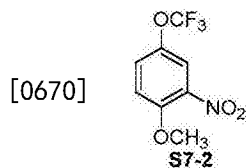


[0666] 使用一般方法D-1 (两次, 先用乙醛, 接着用甲醛) 和C, 由化合物S6-5-1制备化合物S6-6-3。S6-6-3 (单一非对映异构体):  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 盐酸盐, ~1:1 构象异构体)  $\delta$  7.30 (s, 1H), 4.98 (t, J=6.4Hz, 1H), 4.26 (s, 0.5H), 4.17 (s, 0.5H), 3.65–3.50 (m, 3H), 3.37–3.30 (m, 2H), 3.09–2.94 (m, 11H), 2.75 (br s, 3H), 2.63–2.58 (m, 2H), 2.49 (t, J=14.2Hz, 1H), 2.35–2.29 (m, 1H), 1.74–1.63 (m, 1H), 1.44–1.37 (m, 3H); MS (ESI) m/z 541.35 (M+H)。

[0667] 方案7



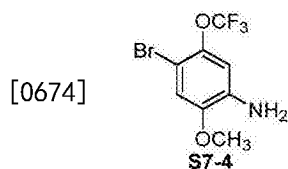
[0669] 根据方案7制备下述化合物。



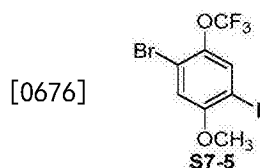
[0671] 在0℃下,在15分钟内,向在二氯甲烷(200mL)中的对-三氟甲氧基茴香醚(S7-1, 19.20g, 0.10mol, 1eq)中滴加硝酸(14.29mL, 69%, 0.22mol, 2.2eq)在硫酸(17.86mL)中的预冷却(0℃)溶液。将反应从0℃至室温搅拌过夜。除去水层。用饱和的碳酸氢钠水溶液(100mL x 2)和盐水(100mL x 1)洗涤有机层,经硫酸钠干燥,并浓缩至干,得到呈浅色液体的期望化合物S7-2(24.20g, 定量):  $R_f = 0.45$  (20% EtOAc/己烷):  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.75 (d,  $J = 2.4\text{Hz}$ , 1H), 7.42 (dd,  $J = 3.0, 9.2\text{Hz}$ , 1H), 7.10 (d,  $J = 9.2\text{Hz}$ , 1H), 3.97 (s, 3H)。



[0673] 在0℃下,向化合物S7-2(0.10mol, 1eq)在THF(600mL)中的溶液中加入 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$  (102.4g, 85%, 0.50mol, 5eq)在水(400mL)中的溶液。在室温下,搅拌该反应16小时。收集有机层。随后,用EtOAc(100mL x 3)萃取水层。经硫酸钠干燥合并的有机层并浓缩。将EtOAc(200mL)加入到残余物中。过滤不溶性物质。收集滤液。向固体中加入HCl水溶液(150mL, 2N)和甲醇(150mL)。在室温下,搅拌该混合物2小时,用NaOH(6N)水溶液中和,并用EtOAc(100mL x 3)萃取。将萃取物与之前保留的EtOAc滤液合并,经硫酸钠干燥并浓缩至干,得到呈深黄色液体的期望产物S7-3(16.69g, 81%):  $R_f = 0.50$  (20% EtOAc/己烷):  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.70 (d,  $J = 9.2\text{Hz}$ , 1H), 6.59 (s, 1H), 6.57 (d,  $J = 9.2\text{Hz}$ , 1H), 3.83 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$  208.0 (M+H)。

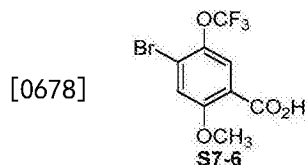


[0675] 在0℃下,向在二氯甲烷(250mL)中的化合物S7-3(16.69g, 0.081mol, 1eq)中以小份加入吡啶- $\text{HBr}_3$  (31.09g, 0.097mol, 1.2eq)。在0℃下,搅拌反应混合物1小时,用 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液(1M, 100mL x 3)和盐水(100mL x 1)洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩。用0%至20% EtOAc/己烷的硅胶上的快速柱色谱,得到呈浅色液体的期望产物S7-4(21.30g, 92%):  $R_f = 0.30$  (20% EtOAc/己烷):  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.90 (s, 1H), 6.66 (d,  $J = 1.2\text{Hz}$ , 1H), 4.01 (br s, 2H), 3.83 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$  286.0 (M+H)。

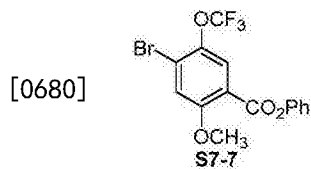


[0677] 在0℃下,向在二噁烷(70mL)和HCl水溶液(70mL, 8.5N)中的化合物S7-4(19.84g, 69.58mmol, 1eq)中慢慢地加入 $\text{NaNO}_2$  (5.26g, 76.23mmol, 1.1eq)在水(28mL)中的溶液。在室

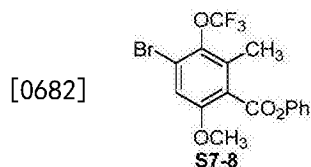
温下,搅拌反应混合物30分钟,并且在0℃下,慢慢地加入到KI (115.50g, 0.70mol, 10eq) 在水 (140mL) 中的搅拌溶液中(气体逸出!)。在室温下,搅拌该反应混合物72小时,并用EtOAc (200mL x 1, 50mL x 2) 萃取。合并萃取物并浓缩。将残余物再溶于EtOAc (100mL) 中。将该溶液用Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>水溶液 (2M, 100mL x 2)、饱和的碳酸氢钠水溶液 (100mL x 1) 和盐水 (100mL x 1) 洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩。用0%至5% EtOAc/己烷的硅胶上的快速柱色谱,得到呈无色液体的期望化合物S7-5 (19.80g, 72%): R<sub>f</sub>=0.66 (10% EtOAc/己烷): <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.67 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 3.87 (s, 3H)。



[0679] 将化合物S7-5 (18.80g, 47.36mmol, 1eq) 在THF (100mL) 中的溶液冷却至-78℃,并在30分钟之内滴加<sup>i</sup>PrMgCl-LiCl (43.72mL, 在THF中1.3M, 56.84mmol, 1.2eq)。在-78℃下,搅拌该反应30分钟。在-78℃下,使无水二氧化碳鼓泡通过反应混合物30分钟。从-78℃至室温,搅拌该反应混合物2小时,加入HCl水溶液 (1N, 100mL) 并浓缩。用EtOAc (50mL x 4) 萃取水性混合物。将合并的萃取物经硫酸钠干燥并浓缩至干,得到呈浅色固体的期望产物S7-6 (15.37g, 定量): MS (ESI) m/z 312.9 (M-H)。

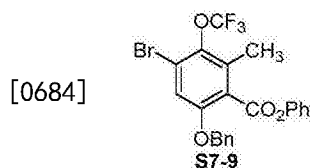


[0681] 在0℃下,向在二氯甲烷 (100mL) 中的化合物S7-6 (粗, 47.36mmol, 1eq) 中滴加DMF (0.10mL, 1.30mmol, 0.027eq) 和草酰氯 (19.64mL, 122.00mmol, 2.5eq) (气体逸出)。在室温下,搅拌该反应1.5小时并浓缩至干。将残余物再溶于二氯甲烷 (100mL) 中。加入苯酚 (5.51g, 58.55mmol, 1.2eq)、DIEA (12.67mL, 72.74mmol, 1.5eq) 和DMAP (0.60g, 4.91mmol, 0.10eq)。在室温下,搅拌该反应溶液过夜,并浓缩。将残余物再溶于EtOAc中。将该溶液用饱和的碳酸氢钠水溶液 (50mL x 2) 和盐水 (50mL x 1) 洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩至干。用0%至20% EtOAc/己烷的硅胶上的快速柱色谱得到呈无色油状物的期望产物S7-7 (17.00g, 90%): R<sub>f</sub>=0.33 (10% EtOAc/己烷): <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.95 (d, J=1.2Hz, 1H), 7.45-7.37 (m, 2H), 7.29-7.16 (m, 4H), 3.86 (s, 3H); MS (ESI) m/z 391.0 (M+H)。



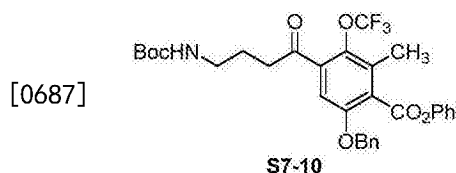
[0683] 将s-Bu<sub>2</sub>NH (14.64mL, 84.85mmol, 2eq) 和Et<sub>3</sub>N-HCl (146mg, 1.06mmol, 0.025eq) 溶于无水THF (150mL) 中,并冷却至-78℃。滴加n-BuLi (34.00mL, 在己烷中2.5M, 85.00mmol, 2eq)。在0℃下,搅拌该溶液10分钟,并再冷却至-78℃。加入TMEDA (12.75mL, 85.00mmol, 2eq),接着经30分钟滴加在THF (100mL) 中的化合物S7-7 (16.61g, 42.47mmol, 1eq)。在-78℃下,搅拌该反应1小时。经1分钟快速加入碘代甲烷 (18.50mL, 0.30mol, 7eq)。从-78℃至室温,搅拌该反应2小时,加入饱和的氯化铵水溶液 (200mL) 并浓缩。用EtOAc (100mL x 3) 萃取

该水溶液。经硫酸钠干燥合并的萃取物并浓缩。用0%至10% EtOAc/己烷的硅胶上的快速柱色谱得到呈浅色油状物的期望产物S7-8 (11.76g, 69%) :  $R_f = 0.60$  (20% EtOAc/己烷) :  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.48-7.41 (m, 2H) , 7.32-7.25 (m, 1H) , 7.23 (d,  $J = 7.3\text{Hz}$ , 2H) , 7.10 (s, 1H) , 3.91 (s, 3H) , 2.44 (s, 3H) ; MS (ESI)  $m/z$  402.9 (M-H) 。



[0685] 在-78℃下,向在二氯甲烷 (60mL) 中的化合物S7-8 (12.26g, 30.26mmol, 1eq) 中滴加 $\text{BBr}_3$  (33.30mL, 在二氯甲烷中1.0M, 33.30mmol, 1.1eq) 。从-78℃至0℃,搅拌该反应1小时。加入饱和的碳酸氢钠水溶液 (200mL) 。在室温下,搅拌该混合物15分钟,并用二氯甲烷 (50mL  $\times$  4) 萃取。将合并的萃取物经硫酸钠干燥并浓缩,得到呈浅色油状物的粗酚中间体S7-8 (12.00g, 定量) :  $R_f = 0.70$  (20% EtOAc/己烷) :  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.97 (s, 1H) , 7.50-7.44 (m, 2H) , 7.38-7.30 (m, 1H) , 7.25-7.15 (m, 3H) , 2.68 (s, 3H) ; MS (ESI)  $m/z$  388.9 (M-H) 。

[0686] 将上述粗酚S7-8-a (30.26mmol, 1eq) 溶于DMF (30mL) 中。加入碳酸钾 (8.35g, 60.50mmol, 2eq) 和苄基溴 (4.31mL, 36.28mmol, 1.2eq) 。在室温下,搅拌该反应混合物1小时,用EtOAc (300mL) 稀释,用水 (600mL  $\times$  1, 100mL  $\times$  1) 和盐水 (100mL  $\times$  1) 洗涤,经硫酸钠干燥,并浓缩。用0%至10% EtOAc/己烷的硅胶上的快速柱色谱,得到呈白色固体的期望产物S7-9 (13.20g, 两个步骤91%) :  $R_f = 0.70$  (20% EtOAc/己烷) :  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.43-7.20 (m, 8H) , 7.16 (s, 1H) , 7.03 (d,  $J = 9.1\text{Hz}$ , 2H) , 5.12 (s, 2H) , 2.43 (s, 3H) ; MS (ESI)  $m/z$  479.0 (M-H) 。



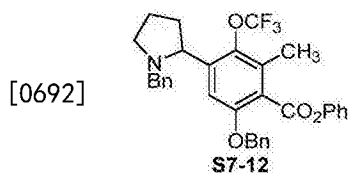
[0688] 在0℃下,经10分钟向在THF中的化合物S7-9 (4.81g, 10.00mmol, 1eq) 中滴加 $i\text{PrMgCl} \cdot \text{LiCl}$  (11.54mL, 在THF中1.3M, 15.00mmol, 1.5eq) 。在0℃下,搅拌该反应2小时,并冷却至-78℃。加入N-Boc吡咯烷酮 (3.41mL, 20.00mmol, 2eq) 。经1小时,使反应从-78℃升温至室温,同时搅拌。加入饱和的氯化铵水溶液 (200mL) 。用EtOAc (100mL  $\times$  1, 50mL  $\times$  2) 萃取该混合物。经硫酸钠干燥合并的EtOAc萃取物,并在减压下浓缩。用0-15% EtOAc/己烷的硅胶上的快速柱色谱得到呈白色固体的期望产物S7-10 (3.20g, 56%) :  $R_f$  0.40 (20% EtOAc/己烷) :  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.47.45-7.30 (m, 6H) , 7.28-7.20 (m, 1H) , 7.08-7.02 (m, 3H) , 6.87 (s, 1H) , 5.14 (s, 2H) , 4.00 (br t,  $J = 8.9\text{Hz}$ , 2H) , 2.63 (dt,  $J = 2.5, 9.2\text{Hz}$ , 2H) , 2.40 (s, 3H) , 1.30-1.10 (m, 2H) ; MS (ESI)  $m/z$  588.2, (M-H) 。



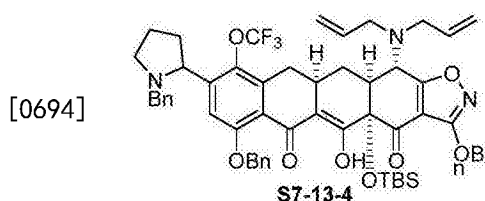
[0690] 在0℃下,向在二氯甲烷 (5mL) 中的化合物S7-10 (3.25g, 5.53mmol, 1eq) 中加入

TFA-二氯甲烷(10mL, 1:1, v/v)。在室温下, 搅拌反应溶液30分钟, 并在减压下浓缩至干。将饱和的碳酸氢钠水溶液(100mL) 加入到残余物中。用二氯甲烷(50mL x 4) 萃取该混合物。将合并的二氯甲烷萃取物经硫酸钠干燥并在减压下浓缩, 得到呈浅色油状物的环亚胺中间体(2.73g):  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.45-7.20 (m, 9H), 7.06 (d,  $J=10.3\text{Hz}$ , 2H), 5.17 (s, 2H), 4.03 (t,  $J=7.4\text{Hz}$ , 2H), 2.92 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 2.44 (s, 3H), 2.11-2.00 (m, 2H); MS (ESI)  $m/z$  470.0 (M+H)。

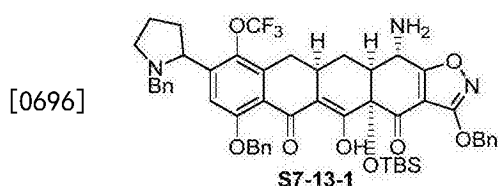
[0691] 将上述中间体再溶于甲醇(40mL) 中, 并冷却至 $0^\circ\text{C}$ 。加入硼氢化钠(1.05g, 27.76mmol, 5eq)。在室温下, 搅拌该反应30分钟。加入另外的硼氢化钠(1.00g x 2)。在室温下, 搅拌该反应30分钟。加入HCl水溶液(2N) 直到 $\text{pH}=2-3$ 。加入饱和的碳酸氢钠水溶液(100mL)。用二氯甲烷(50mL x 4) 萃取该混合物。经硫酸钠干燥合并的二氯甲烷萃取物, 并浓缩, 得到呈浅色油状物的S7-11(2.71g, 粗): MS (ESI)  $m/z$  472.1 (M+H)。



[0693] 向化合物S7-11(前述步骤的粗产物, 0.87mmol, 1eq) 在DCM(3mL) 中的溶液中加入PhCHO(106 $\mu\text{L}$ , 1.044mmol, 1.2eq)、HOAc(100 $\mu\text{L}$ , 1.74mmol, 2.0eq) 和STAB(369mg, 1.74mmol, 2.0eq)。在室温下, 搅拌得到的反应混合物1小时25分钟。然后, 加入饱和的 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液。用DCM(20mL, 然后10mL) 萃取得到的混合物。经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥合并的有机相, 过滤并在减压下浓缩。使用2% $\rightarrow$ 10% EtOAc/己烷的硅胶快速色谱得到呈白色固体的S7-12(272mg, 3个步骤56%):  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.49-7.46 (m, 3H), 7.41-7.35 (m, 5H), 7.32-7.24 (m, 6H), 7.11-7.10 (m, 2H), 5.22, 5.18 (ABq,  $J=11.6\text{Hz}$ , 2H), 3.84 (t,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 3.77 (d,  $J=13.4\text{Hz}$ , 1H), 3.17-3.10 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.31-2.24 (m, 2H), 1.91-1.80 (m, 2H), 1.64-1.55 (m, 1H); MS (ESI)  $m/z$  562.23 (M+H)。



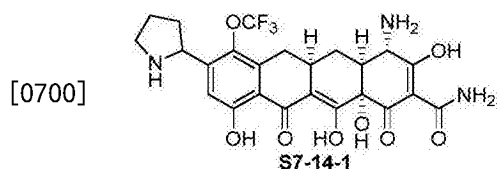
[0695] 使用一般方法A, 由S7-12和N-二烯丙基烯酮S1-9-2制备化合物S7-13-4, 收率88%。S7-13-4(非对映异构体的混合物, 黄色泡沫状物):  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\sim 1:1$  非对映异构体)  $\delta$  16.02 (s, 0.5H), 16.00 (s, 0.5H), 7.56-7.14 (m, 11H), 5.86-5.76 (m, 2H), 5.38 (s, 2H), 5.28-5.20 (m, 4H), 5.12 (d,  $J=10.4\text{Hz}$ , 2H), 3.88-3.76 (m, 2H), 3.59 (d,  $J=12.8\text{Hz}$ , 1H), 3.36-3.08 (m, 7H), 2.99-2.88 (m, 1H), 2.75-2.64 (m, 1H), 2.55-2.45 (m, 2H), 2.35-2.24 (m, 2H), 2.15 (d,  $J=14.0\text{Hz}$ , 1H), 1.92-1.79 (m, 2H), 1.64-1.58 (m, 1H), 0.86 (s, 4.5H), 0.85 (s, 4.5), 0.28 (s, 3H), 0.16 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$  1002.49 (M+H)。



[0697] 使用一般方法B,由化合物S7-13-4制备化合物S7-13-1,并且通过C-18柱上的制备HPLC分离两种非对映异构体。

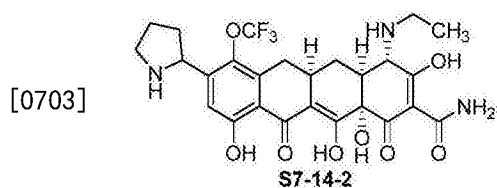
[0698] S7-13-1-A (47%,初期洗脱的非对映异构体A):  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  16.28 (br s, 1H), 7.62-7.60 (m, 1H), 7.38-7.16 (m, 9H), 5.52 (br s, 2H), 5.30, 5.26 (ABq,  $J=12.2\text{Hz}$ , 2H), 4.26 (br s, 1H), 4.05-3.86 (m, 3H), 2.79-2.71 (m, 2H), 2.60-2.57 (m, 2H), 2.40-2.02 (m, 7H), 1.47-1.28 (m, 1H), 0.66 (s, 9H), 0.14 (s, 3H), 0.00 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$  922.43 ( $M+H$ )。

[0699] S7-13-1-B (39%,后期洗脱非对映异构体B):  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  16.29 (br s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.44-7.42 (m, 2H), 7.36-7.35 (m, 2H), 7.29-7.11 (m, 4H), 7.08-7.06 (m, 2H), 5.52 (br s, 2H), 5.30-5.11 (m, 4H), 4.05-3.98 (m, 1H), 3.83 (d,  $J=13.4\text{Hz}$ , 1H), 3.62 (d,  $J=13.4\text{Hz}$ , 1H), 3.54 (t,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 2.82 (dd,  $J=3.7, 15.3\text{Hz}$ , 1H), 2.69-2.58 (m, 2H), 2.51-2.48 (m, 1H), 2.29-2.24 (m, 1H), 2.16-2.00 (m, 3H), 1.89-1.84 (3H), 1.42-1.32 (m, 1H), 0.64 (s, 9H), 0.13 (s, 3H), 0.00 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$  922.43 ( $M+H$ )。

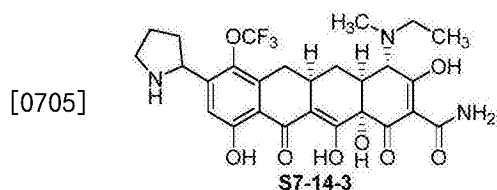


[0701] 使用一般方法C,分别由相应化合物S7-13-1-A和S7-13-1-B制备化合物S7-14-1-A和S7-14-1-B。S7-14-1-A:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 盐酸盐)  $\delta$  7.20 (s, 1H), 4.91-4.83 (m, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.52-3.46 (m, 2H), 3.20 (dd,  $J=4.1, 15.6\text{Hz}$ , 1H), 3.01-2.92 (m, 1H), 2.54-2.48 (m, 1H), 2.68-2.65 (m, 1H), 2.40 (t,  $J=14.6\text{Hz}$ , 1H), 2.35-2.18 (m, 4H), 1.64-1.55 (m, 1H); MS (ESI)  $m/z$  540.17 ( $M+H$ )。

[0702] S7-14-1-B:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 盐酸盐)  $\delta$  7.17 (s, 1H), 4.91 (t,  $J=9.6\text{Hz}$ , 1H), 3.89 (s, 1H), 3.59-3.47 (m, 2H), 3.18 (dd,  $J=4.1, 15.6\text{Hz}$ , 1H), 3.01-2.92 (m, 1H), 2.68-2.64 (m, 1H), 2.59-2.52 (m, 1H), 2.40 (t,  $J=14.6\text{Hz}$ , 1H), 2.34-2.06 (m, 4H), 1.64-1.54 (m, 1H); MS (ESI)  $m/z$  540.18 ( $M+H$ )。

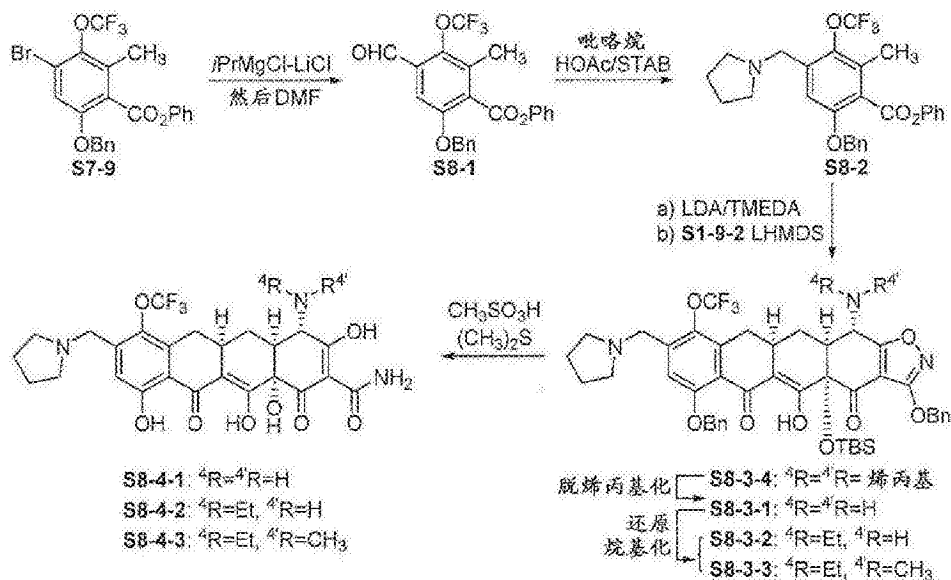


[0704] 使用一般方法D-1 (用乙醛) 和C,由化合物S7-13-1-A制备化合物S7-14-2-A。S7-14-2-A:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 盐酸盐)  $\delta$  7.19 (s, 1H), 4.89-4.85 (m, 1H), 3.88 (s, 1H), 3.52-3.39 (m, 3H), 3.38-3.32 (m, 1H), 3.19 (dd,  $J=4.1, 16.0\text{Hz}$ , 1H), 3.01-2.93 (m, 1H), 2.87-2.84 (m, 1H), 2.54-2.48 (m, 1H), 2.40 (t,  $J=14.6\text{Hz}$ , 1H), 2.34-2.16 (m, 4H), 1.63-1.54 (m, 1H), 1.36 (t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 3H); MS (ESI)  $m/z$  568.18 ( $M+H$ )。

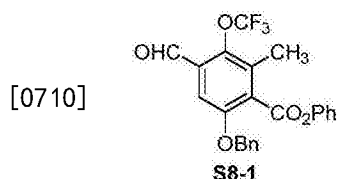


[0706] 使用一般方法D-1 (两次, 先用乙醛, 接着用甲醛) 和C, 由化合物S7-13-1-A制备化合物S7-14-3-A。S7-14-3-A:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 盐酸盐,  $\sim 1:1$  构象异构体)  $\delta$  7.20 (s, 1H), 4.91-4.85 (m, 1H), 4.24 (s, 0.5H), 4.15 (s, 0.5H), 3.54-3.44 (m, 3H), 3.38-3.33 (m, 1H), 3.22-3.19 (m, 1H), 3.05-2.93 (m, 5H), 2.54-2.48 (m, 1H), 2.40 (t,  $J=14.6\text{Hz}$ , 1H), 2.35-2.16 (m, 4H), 1.72-1.60 (m, 1H), 1.44-1.36 (m, 3H); MS (ESI)  $m/z$  582.21 ( $M+H$ )。

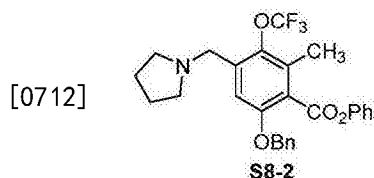
[0707] 方案8



[0709] 根据方案8制备下述化合物。

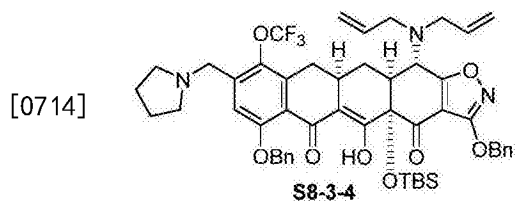


[0711] 在 $-3^\circ\text{C}$ 下, 向S7-9溴化物 (500mg, 1.04mmol, 1eq) 在THF (5mL) 中的溶液中滴加 Turbo Grignard溶液 (在THF中1.3M, 1.04mL, 1.35mmol, 1.3eq)。在 $0^\circ\text{C}$ 下, 搅拌得到的反应溶液1小时, 然后冷却至 $-78^\circ\text{C}$ 。在低于 $-73^\circ\text{C}$ 下, 滴加DMF (160 $\mu\text{L}$ , 2.08mmol, 2.0eq) 在THF (0.6mL) 中的溶液。经1小时40分钟, 允许得到的反应混合物慢慢地升温至室温。加入饱和的  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液, 并用  $\text{EtOAc}$  (50mL) 萃取得到的反应混合物。经  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥有机相, 过滤并在减压下浓缩。粗产物S8-1 (503mg), MS (ESI)  $m/z$  429.16 ( $M-H$ ) 直接用于下一反应中而无需进一步纯化。

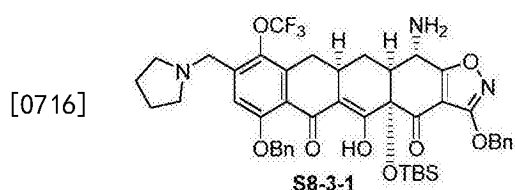


[0713] 向上述粗产物S8-1 (260mg, 0.537mmol, 1eq) 在DCE (2mL) 中的溶液中加入吡咯烷 (67 $\mu\text{L}$ , 0.806mmol, 1.5eq)、HOAc (92 $\mu\text{L}$ , 1.61mmol, 3.0eq) 和STAB (228mg, 1.07mmol, 2.0eq)。在室温下, 搅拌得到的反应混合物30分钟。然后, 加入饱和的  $\text{NaHCO}_3$  水溶液。用DCM (3  $\times$  15mL) 萃取得到的混合物。经  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥合并的有机相, 过滤并在减压下浓缩。使用1%  $\rightarrow$  30%  $\text{EtOAc}$ /己烷的硅胶快速色谱得到呈白色固体的期望产物S8-2 (236mg, 2个步骤90%) :

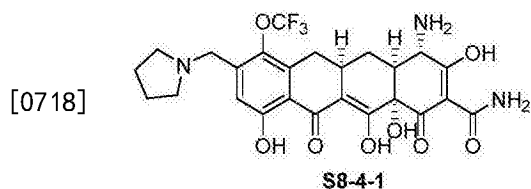
MS (ESI)  $m/z$  486.27 (M+H)。



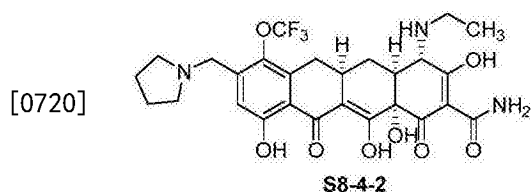
[0715] 使用一般方法A,由S8-2和N-二烯丙基烯酮S1-9-2制备化合物S8-3-4,收率89%。S8-3-4(黄色固体): $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  16.00 (s, 1H), 7.52–7.50 (m, 2H), 7.46–7.44 (m, 2H), 7.40–7.31 (m, 5H), 7.26–7.24 (m, 2H), 5.84–5.74 (m, 2H), 5.38 (s, 2H), 5.29, 5.24 (ABq,  $J=12.8\text{Hz}$ , 2H), 5.21 (d,  $J=18.6\text{Hz}$ , 2H), 5.10 (d,  $J=10.4\text{Hz}$ , 2H), 3.71, 3.62 (ABq,  $J=15.3\text{Hz}$ , 2H), 3.36–3.32 (m, 2H), 3.23–3.11 (m, 3H), 2.96–2.90 (m, 1H), 2.69 (t,  $J=15.3\text{Hz}$ , 1H), 2.54–2.40 (m, 7H), 2.14 (d,  $J=14.0\text{Hz}$ , 1H), 1.73–1.76 (m, 4H), 0.84 (s, 9H), 0.28 (s, 3H), 0.15 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$  926.56 (M+H)。



[0717] 使用一般方法B,由化合物S8-3-4制备化合物S8-3-1,收率86%。S8-3-1: $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  16.44 (s, 1H), 7.44–7.37 (m, 4H), 7.29–7.18 (m, 6H), 7.15 (br s, 1H), 5.30, 5.26 (ABq,  $J=12.2\text{Hz}$ , 2H), 5.22, 5.14 (ABq,  $J=12.8\text{Hz}$ , 2H), 3.82 (br s, 1H), 3.55 (s, 2H), 2.91 (dd,  $J=3.7, 15.9\text{Hz}$ , 1H), 2.69–2.61 (m, 1H), 2.52 (d,  $J=12.2\text{Hz}$ , 1H), 2.32 (br s, 4H), 2.14 (t,  $J=15.3\text{Hz}$ , 1H), 2.02–1.99 (m, 1H), 1.65 (br s, 4H), 1.46–1.38 (m, 1H), 0.64 (s, 9H), 0.12 (s, 3H), 0.00 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$  846.49 (M+H)。

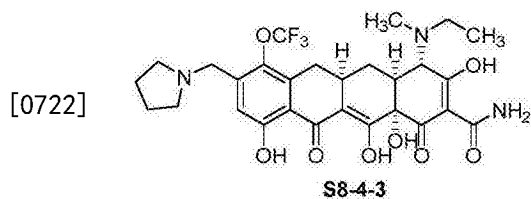


[0719] 使用一般方法E,由化合物S8-3-1制备化合物S8-4-1:S8-4-1: $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 盐酸盐)  $\delta$  7.27 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.91 (s, 1H), 3.68–3.62 (m, 1H), 3.58–3.52 (m, 1H), 3.27–3.13 (m, 3H), 3.04–2.95 (m, 1H), 2.70–2.66 (m, 1H), 2.40 (t,  $J=14.6\text{Hz}$ , 1H), 2.28–2.17 (m, 3H), 2.07–2.04 (m, 2H), 1.64–1.55 (m, 1H); MS (ESI)  $m/z$  554.19 (M+H)。



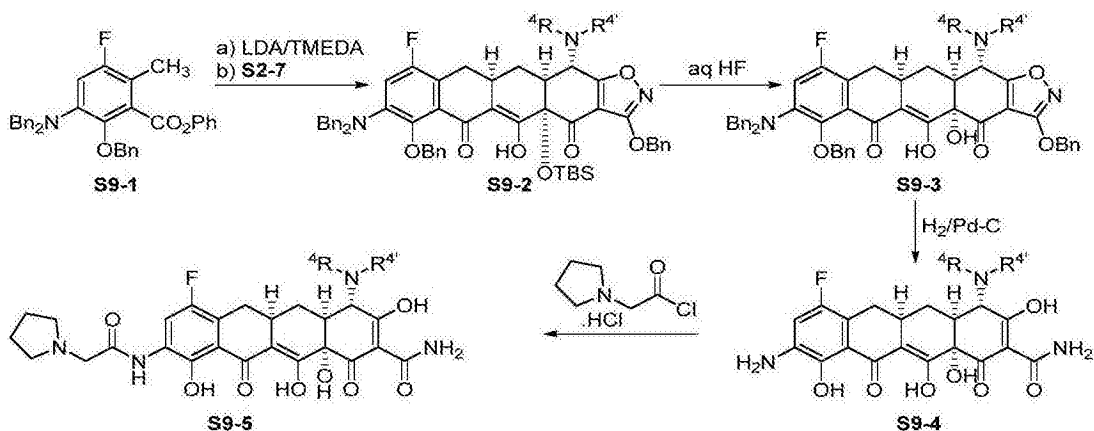
[0721] 使用一般方法D-1(用乙醛)和E,由化合物S8-4-1制备化合物S8-4-2。S8-4-2: $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 盐酸盐)  $\delta$  7.25 (s, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.88 (s, 1H), 3.66–3.60 (m, 1H), 3.57–3.52 (m, 1H), 3.46–3.42 (m, 1H), 3.38–3.33 (m, 1H), 3.26–3.12 (m, 3H), 3.05–2.96 (m, 1H), 2.88–2.85 (m, 1H), 2.40 (t,  $J=15.1\text{Hz}$ , 1H), 2.27–2.16 (m, 3H), 2.09–2.02 (m, 2H),

1.63-1.53 (m, 1H), 1.36 (t, J=7.3Hz, 3H); MS (ESI) m/z 582.23 (M+H)。

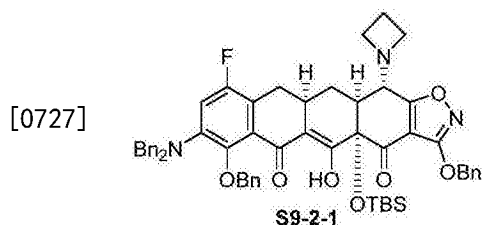


[0723] 使用一般方法D(两次,先用乙醛,接着用甲醛)和E,由化合物S8-4-1制备化合物S8-4-3。S8-4-3:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 盐酸盐, ~1:1构象异构体)  $\delta$  7.27 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.25 (s, 0.5H), 4.16 (s, 0.5H), 3.68-3.62 (m, 1H), 3.58-3.45 (m, 2H), 3.38-3.33 (m, 1H), 3.27-3.11 (m, 3H), 3.08-2.94 (m, 5H), 2.40 (t, J=14.6Hz, 1H), 2.30-2.18 (m, 3H), 2.10-2.03 (m, 2H), 1.71-1.60 (m, 1H), 1.44-1.37 (m, 3H); MS (ESI) m/z 596.24 (M+H)。

[0724] 方案9



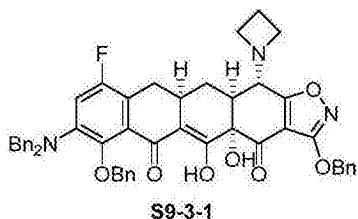
[0726] 根据方案9制备下述化合物。



[0728] 在 $-78^\circ\text{C}$ 下,向在THF中的二异丙胺(36 $\mu\text{L}$ , 0.25mmol, 2.5eq)中滴加n-BuLi (0.16mL, 1.6M/己烷, 0.25mmol, 2.5eq)。在 $0^\circ\text{C}$ 下,搅拌反应溶液10分钟,并冷却至 $-78^\circ\text{C}$ 。加入TMEDA (39 $\mu\text{L}$ , 0.26mmol, 2.6eq),接着经5分钟滴加化合物S9-1 (133mg, 0.25mmol, 2.5eq, W02010126607)的THF溶液(3mL)。在 $-78^\circ\text{C}$ 下,搅拌反应溶液30分钟。滴加化合物S2-7-1 (45mg, 0.10mmol, 1eq,  $^4\text{R}^4\text{RN}$ =氮杂环丁烷基,在2mL THF中)。从 $-78^\circ\text{C}$ 至 $0^\circ\text{C}$ ,搅拌反应溶液1小时,加入饱和的碳酸氢钠水溶液(50mL),并用EtOAc (50mL x3)萃取。合并EtOAc萃取物,经硫酸钠干燥并浓缩。通过用0%-8% EtOAc-己烷的硅胶上的柱色谱纯化残余物,得到呈黄色固体的期望产物S9-2-1 (43mg, 51%):  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  16.44 (s, 1H), 7.60-7.10 (m, 20H), 6.64 (d, J=10.4Hz, 1H), 5.39 (d, J=12.2Hz, 1H), 5.35 (d, J=12.2Hz, 1H), 5.20 (d, J=9.8Hz, 1H), 5.07 (d, J=9.9Hz, 1H), 4.33 (d, J=14.6Hz, 2H), 4.20 (d, J=14.6Hz, 2H), 3.61 (d, J=6.1Hz, 1H), 3.55-3.45 (m, 2H), 3.40-3.32 (m, 2H), 3.01 (dd, J=4.4, 15.2Hz, 1H), 2.85-2.75 (m, 1H), 2.35-1.55 (m, 6H), 0.80 (s, 9H), 0.15 (s, 6H); MS (ESI) m/z

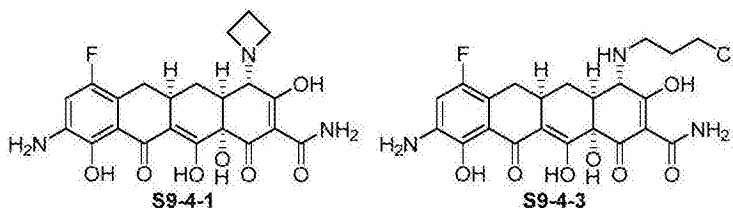
932.5 (M+H)。

[0729]



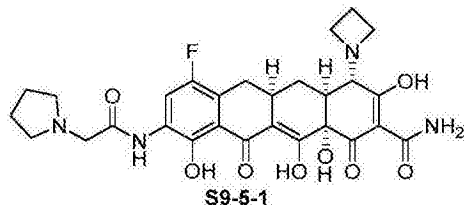
[0730] 向化合物S9-2-1 (43mg, 0.046mmol) 在聚丙烯小瓶中的THF溶液 (1.5mL) 中加入 48% HF水溶液 (0.5mL)。在室温下, 搅拌该反应溶液2小时, 并加入到K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>水溶液 (在20mL 水中5g), 同时搅拌。用EtOAc (20mL x 3) 萃取该混合物。将EtOAc提取物合并, 经硫酸钠干燥并浓缩, 得到呈橙色固体的化合物S9-3-1: MS (ESI) m/z 818.5 (M+H)。

[0731]



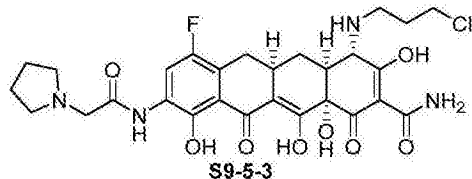
[0732] 将化合物S9-3-1 (0.046mmol, 1eq) 溶于甲醇-二噁烷 (4mL, 7:1, v/v)。加入HCl (1mL, 在甲醇中0.5N) 和10% Pd-C (11mg, 0.005mmol, 0.1eq)。用氢气吹扫反应混合物, 并在氢气氛 (1atm) 下搅拌2小时。用硅藻土垫过滤催化剂, 并用甲醇 (2mL x 3) 洗涤。浓缩滤液。通过在PolymerX柱上的制备HPLC纯化残余物, 经20分钟用0%-35% 乙腈-0.05N HCl水溶液洗脱, 得到呈黄色固体的期望产物S9-4-1 (15mg, 61%): MS (ESI) m/z 460.2 (M+H)。样品含有少量开环产物S9-4-3: MS (ESI) m/z 496.3 (M+H)。

[0733]



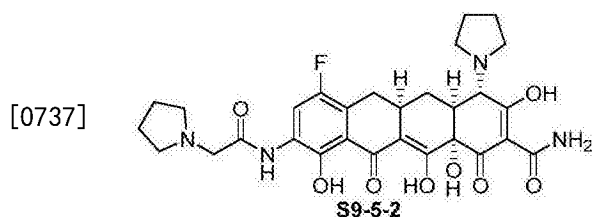
[0734] 将化合物S9-4-1 (15mg, 0.028mmol, 1eq) 溶于乙腈-DMPU (1mL, 1:3, v/v) 中。加入吡咯烷基乙酰氯 (6mg, HCl盐, 0.032mmol, 1.2eq)。在室温下, 搅拌反应溶液1小时, 并加入到乙醚 (50mL) 中, 同时快速搅拌。在小硅藻土垫上收集沉淀物, 再次用乙醚 (5mL x 4) 洗涤, 并用甲醇 (5mL x 3) 洗脱。收集甲醇洗脱液并浓缩。通过在PolymerX柱上的制备HPLC纯化残余物, 经20分钟用0%-35% 乙腈-0.05N HCl水溶液洗脱, 得到呈黄色固体的期望产物S9-5-1 (5mg, 二-HCl盐, 31%): <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.21 (d, J=11.0 Hz, 1H); 4.64-4.54 (m, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.27-4.15 (m, 2H), 4.12 (s, 1H), 3.83-3.75 (m, 2H), 3.55-2.50 (m, 6H), 2.40-2.00 (m, 6H), 1.60-1.48 (m, 1H); MS (ESI) m/z 571.2 (M+H)。

[0735]



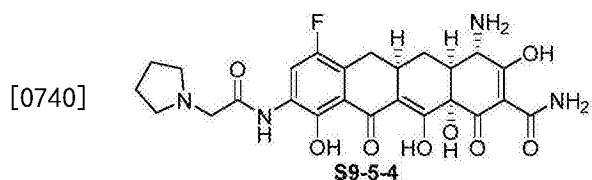
[0736] 从化合物S9-5-1的制备中分离化合物S9-5-3, 呈黄色固体 (2mg, 二HCl盐): <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.23 (d, J=11.0Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.90 (s, 1H), 3.82-3.74 (m, 2H),

3.71 (t,  $J=6.1\text{Hz}$ , 2H), 3.55–2.80 (m, 7H), 2.31–2.00 (m, 8H), 1.64–1.50 (m, 1H); MS (ESI)  $m/z$  607.2 (M+H)。

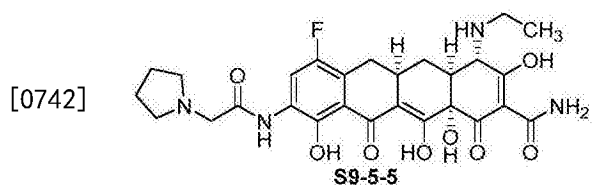


[0738] 使用类似的方法,由D-环前体S9-1和烯酮S2-7-2制备化合物S9-5-2,呈黄色固体(二-HCl盐):  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.23 (d,  $J=10.4\text{Hz}$ , 1H), 4.32 (s, 2H), 4.00 (s, 1H), 3.98–3.65 (m, 4H), 3.50–2.95 (m, 7H), 2.45–1.95 (m, 10H), 1.68–1.55 (m, 1H); MS (ESI)  $m/z$  585.3 (M+H)。

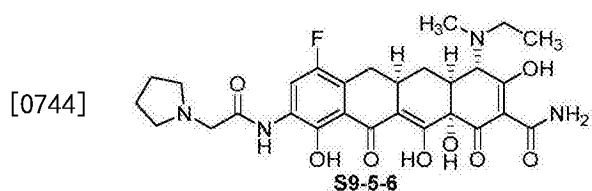
[0739] 使用一般方法A、B、D-1和E,由全合成的 (fully assembled) D-环前体和N-双烯丙基烯酮S1-9-2制备下述化合物。



[0741] S9-5-4:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 盐酸盐)  $\delta$  8.22 (d,  $J=11.0\text{Hz}$ , 1H), 4.33 (s, 2H), 3.89 (s, 1H), 3.82–3.76 (m, 2H), 3.23–3.12 (m, 3H), 3.02–2.94 (m, 1H), 2.67–2.64 (m, 1H), 2.32–2.14 (m, 4H), 2.12–2.02 (m, 2H), 1.63–1.54 (m, 1H); MS (ESI)  $m/z$  531.31 (M+H)。

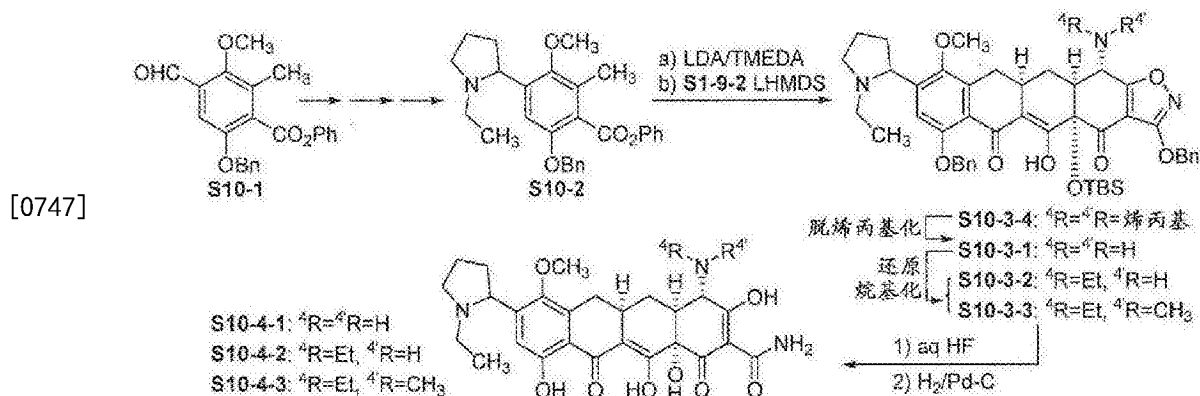


[0743] S9-5-5:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 盐酸盐)  $\delta$  8.22 (d,  $J=11.0\text{Hz}$ , 1H), 4.33 (s, 2H), 3.87 (s, 1H), 3.82–3.76 (m, 2H), 3.47–3.32 (m, 2H), 3.24–3.11 (m, 3H), 3.04–2.97 (m, 1H), 2.86–2.82 (m, 1H), 2.31–2.14 (m, 4H), 2.12–2.03 (m, 2H), 1.62–1.52 (m, 1H), 1.36 (t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 3H); MS (ESI)  $m/z$  559.27 (M+H)。



[0745] S9-5-6:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 盐酸盐,  $\sim 1:1$  构象异构体)  $\delta$  8.23 (d,  $J=11.0\text{Hz}$ , 1H), 4.32 (s, 2H), 4.22 (s, 0.5H), 4.13 (s, 0.5H), 3.82–3.76 (m, 2H), 3.50–3.46 (m, 1H), 3.37–3.30 (m, 1H), 3.23–3.13 (m, 3H), 3.06–2.93 (m, 5H), 2.32–2.14 (m, 4H), 2.12–2.06 (m, 2H), 1.70–1.59 (m, 1H), 1.43–1.36 (m, 3H); MS (ESI)  $m/z$  573.33 (M+H)。

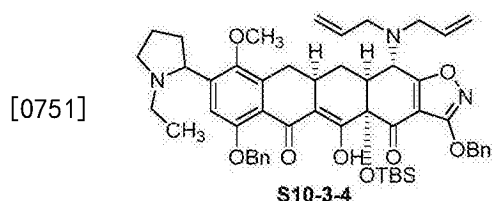
[0746] 方案10



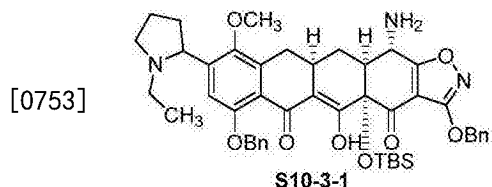
[0748] 根据方案10制备下述化合物。



[0750] 根据用于制备S4-12的类似方法,由S10-1(使用包括WO 2010129057中的文献方法制备)合成化合物S10-2。化合物S10-2:  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.47-7.45(m, 2H), 7.38-7.31(m, 5H), 7.26-7.22(m, 1H), 7.20(br s, 1H), 7.12-7.09(m, 2H), 5.16(s, 2H), 3.70(s, 3H), 3.64(t,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H), 3.39(t,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H), 2.64-2.55(m, 1H), 2.39(s, 3H), 2.28-2.17(m, 2H), 2.11-2.03(m, 1H), 1.93-1.83(m, 2H), 1.64-1.55(m, 1H), 1.03(t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 3H); MS (ESI)  $m/z$  446.42 ( $M+H$ )。

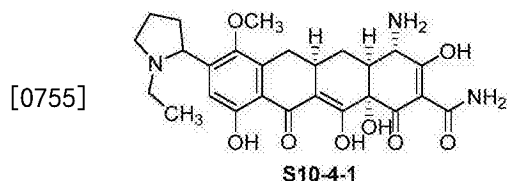


[0752] 使用一般方法A,由S10-2和N-二烯丙基烯酮S1-9-2制备化合物S10-3-4,收率68%。S10-3-4(单一非对映异构体)  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  16.16(s, 1H), 7.51-7.46(m, 4H), 7.40-7.21(m, 7H), 5.86-5.76(m, 2H), 5.36(s, 2H), 5.23-5.07(m, 6H), 4.12(d,  $J=9.7\text{Hz}$ , 1H), 3.66(s, 3H), 3.68-3.61(m, 1H), 3.35-3.33(m, 3H), 3.24-3.14(m, 3H), 2.96-2.90(m, 1H), 2.61(t,  $J=15.3\text{Hz}$ , 1H), 2.52-2.40(m, 3H), 2.25-2.11(m, 4H), 1.94-1.82(m, 2H), 1.62-1.54(m, 1H), 0.98(t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 3H), 0.82(s, 9H), 0.26(s, 3H), 0.13(s, 3H); MS (ESI)  $m/z$  886.60 ( $M+H$ )。

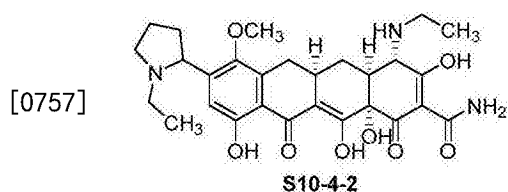


[0754] 使用一般方法B,由化合物S8-3-4制备化合物S10-3-1,收率78%。S10-3-1(单一非对映异构体)  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  16.54(s, 1H), 7.42-7.41(m, 2H), 7.37-7.34(m, 2H), 7.27-7.15(m, 7H), 5.29, 5.25(ABq,  $J=12.2\text{Hz}$ , 2H), 5.16, 5.07(ABq,  $J=12.2\text{Hz}$ , 2H), 3.82(br s, 1H), 3.61(t,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 3.48(s, 3H), 3.32-3.28(m, 1H), 2.95(dd,  $J=4.3$ ,

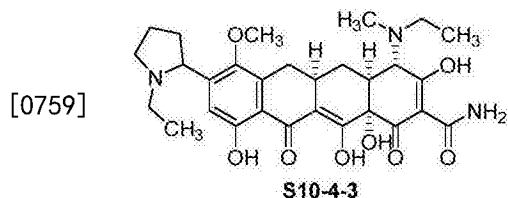
15.3Hz, 1H), 2.69–2.59 (m, 1H), 2.52–2.43 (m, 2H), 2.18–1.98 (m, 5H), 1.88–1.73 (m, 2H), 1.56–1.38 (m, 2H), 0.90 (t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 3H), 0.63 (s, 9H), 0.11 (s, 3H), 0.00 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$  806.51 (M+H)。



[0756] 使用一般方法C,由化合物S10-3-1制备化合物S10-4-1:S10-4-1(单一非对映异构体): $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 盐酸盐)  $\delta$  7.09 (s, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.86–3.80 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.37–3.30 (m, 1H), 3.28–3.07 (m, 3H), 3.00–2.91 (m, 1H), 2.67–2.54 (m, 2H), 2.41 (t,  $J=14.2\text{Hz}$ , 1H), 2.34–2.21 (m, 5H), 1.66–1.57 (m, 1H), 1.25 (t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 3H); MS (ESI)  $m/z$  514.28 (M+H)。

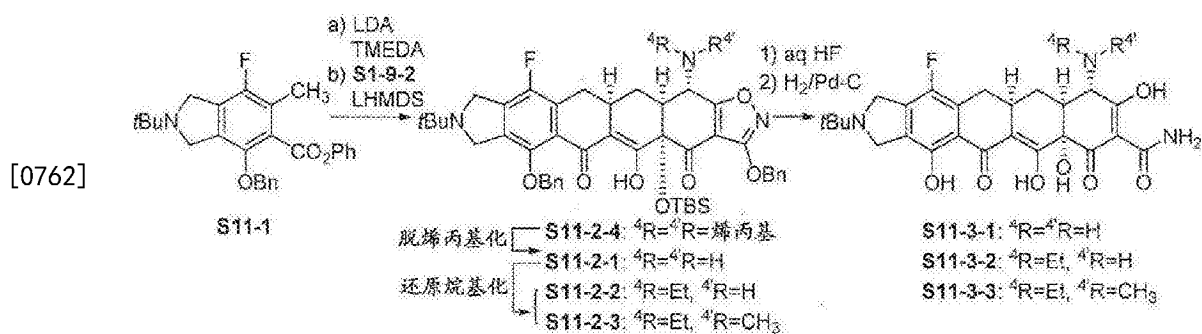


[0758] 使用一般方法D-1(用乙醛)和C,由化合物S10-3-1制备化合物S10-4-2.S10-4-2(单一非对映异构体): $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 盐酸盐)  $\delta$  7.10 (s, 1H), 3.88 (s, 1H), 3.85–3.80 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.46–3.31 (m, 3H), 3.27–3.07 (m, 3H), 3.01–2.92 (m, 1H), 2.86–2.83 (m, 1H), 2.62–2.55 (m, 1H), 2.39 (t,  $J=14.2\text{Hz}$ , 1H), 2.34–2.22 (m, 5H), 1.64–1.55 (m, 1H), 1.36 (t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 3H), 1.25 (t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 3H); MS (ESI)  $m/z$  542.35 (M+H)。

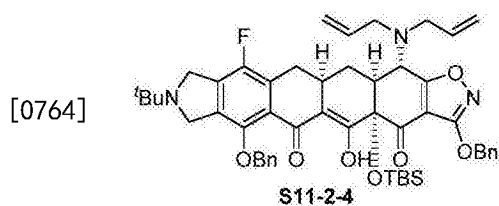


[0760] 使用一般方法D-1(两次,先用乙醛,接着用甲醛)和C,由化合物S10-3-1制备化合物S10-4-3.S10-4-3(单一非对映异构体): $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 盐酸盐,  $\sim 1:1$ 构象异构体)  $\delta$  7.11 (s, 1H), 4.24 (s, 0.5H), 4.14 (s, 0.5H), 3.86–3.80 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.53–3.47 (m, 1H), 3.38–3.30 (m, 2H), 3.29–3.07 (m, 3H), 3.02–2.94 (m, 5H), 2.62–2.57 (m, 1H), 2.40 (t,  $J=15.1\text{Hz}$ , 1H), 2.34–2.24 (m, 5H), 1.73–1.61 (m, 1H), 1.44–1.37 (m, 3H), 1.25 (t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 3H); MS (ESI)  $m/z$  556.37 (M+H)。

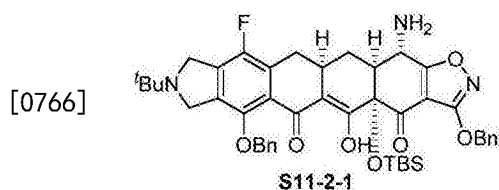
[0761] 方案11



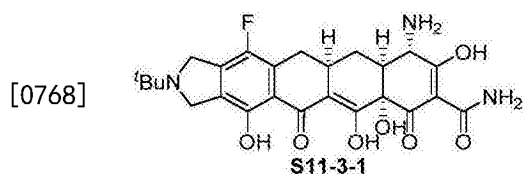
[0763] 根据方案11制备下述化合物。



[0765] 使用一般方法A,由S11-1(根据包括WO 2011123536的文献方法制备)和N-二烯丙基烯酮S1-9-2合成化合物S11-2-4,收率71%。S11-2-4:  $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  16.00 (s, 1H), 7.51-7.49 (m, 2H), 7.40-7.31 (m, 8H), 5.86-5.76 (m, 2H), 5.37 (s, 2H), 5.22 (d,  $J=17.1$ Hz, 2H), 4.12 (d,  $J=9.8$ Hz, 2H), 4.90 (s, 2H), 4.13-4.03 (m, 3H), 3.93-3.80 (m, 2H), 3.34-3.12 (m, 5H), 3.02-2.96 (m, 1H), 2.62 (t,  $J=15.3$ Hz, 1H), 2.55-2.41 (m, 2H), 2.14 (d,  $J=14.6$ Hz, 1H), 1.12 (s, 9H), 0.82 (s, 9H), 0.26 (s, 3H), 0.12 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$  874.57 ( $M+H$ )。

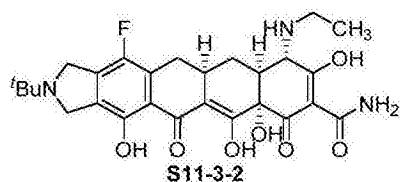


[0767] 使用一般方法B,由化合物S11-2-4制备化合物S11-2-1,收率44%。S11-2-1:  $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  16.45 (s, 1H), 7.39-7.33 (m, 4H), 7.30-7.23 (m, 6H), 7.16 (s, 1H), 5.30, 5.26 (ABq,  $J=12.2$ Hz, 2H), 4.98, 4.84 (ABq,  $J=11.0$ Hz, 2H), 4.03 (br s, 2H), 3.84 (br s, 3H), 2.95-2.91 (m, 1H), 2.72-2.64 (m, 1H), 2.53-2.51 (m, 1H), 2.14-2.02 (m, 2H), 1.50-1.42 (m, 1H), 1.04 (s, 9H), 0.65 (s, 9H), 0.11 (s, 3H), 0.00 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$  794.49 ( $M+H$ )。



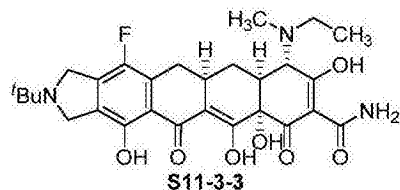
[0769] 使用一般方法C,由化合物S11-2-1制备化合物S11-3-1。S11-3-1:  $^1H$  NMR (400MHz,  $CD_3OD$ , 盐酸盐)  $\delta$  4.87 (s, 2H), 4.74 (s, 2H), 3.88 (s, 1H), 3.20-3.16 (m, 1H), 3.03-2.97 (m, 1H), 2.65 (d,  $J=12.4$ Hz, 1H), 2.33 (t,  $J=14.6$ Hz, 1H), 2.26-2.22 (m, 1H), 1.64-1.54 (m, 1H), 1.52 (s, 9H); MS (ESI)  $m/z$  502.27 ( $M+H$ )。

[0770]



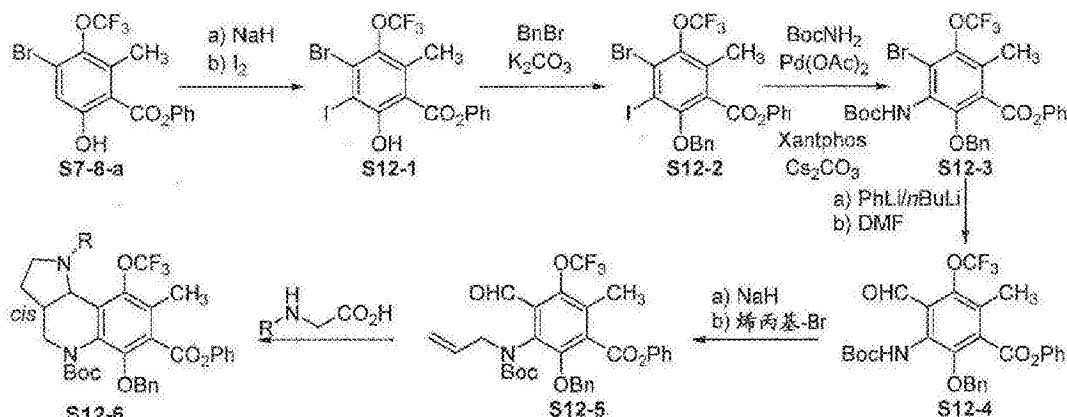
[0771] 使用一般方法D-1 (用乙醛) 和C, 由化合物S11-2-1制备化合物S11-3-2。S11-3-2:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 盐酸盐)  $\delta$  4.87 (s, 2H), 4.74 (s, 2H), 3.86 (s, 1H), 3.47-3.30 (m, 2H), 3.19-3.15 (m, 1H), 3.05-2.98 (m, 1H), 2.84 (d,  $J=12.8\text{Hz}$ , 1H), 2.32 (t,  $J=15.1\text{Hz}$ , 1H), 2.25-2.21 (m, 1H), 1.62-1.52 (m, 1H), 1.52 (s, 9H), 1.36 (t,  $J=6.9\text{Hz}$ , 3H); MS (ESI)  $m/z$  530.28 (M+H)。

[0772]

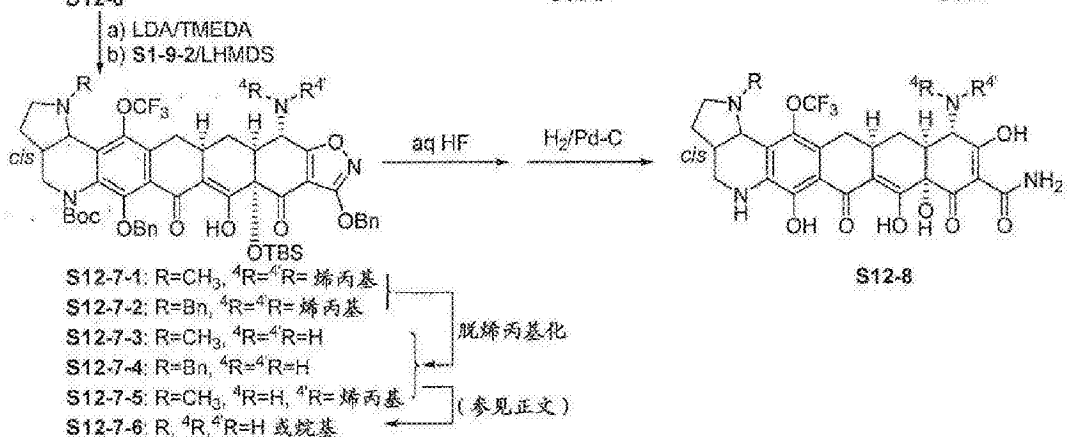


[0773] 使用一般方法D-1 (两次, 先用乙醛, 接着用甲醛) 和C, 由化合物S11-2-1制备化合物S11-3-3。S11-3-3:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 盐酸盐,  $\sim 1:1$  构象异构体)  $\delta$  4.87 (s, 2H), 4.75 (s, 2H), 4.22 (s, 0.5H), 4.13 (s, 0.5H), 3.52-3.44 (m, 1H), 3.38-3.30 (m, 1H), 3.22-3.18 (m, 1H), 3.11-2.93 (m, 5H), 2.36-2.21 (m, 2H), 1.70-1.59 (m, 1H), 1.52 (s, 9H), 1.43-1.36 (m, 3H); MS (ESI)  $m/z$  544.33 (M+H)。

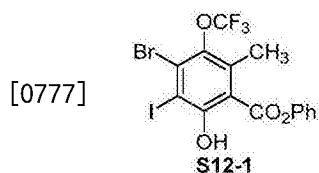
[0774] 方案12



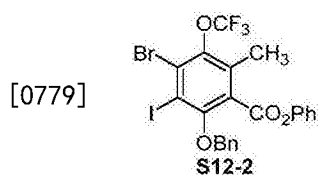
[0775]



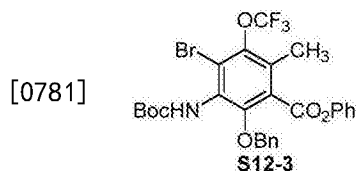
[0776] 根据方案12制备下述化合物。



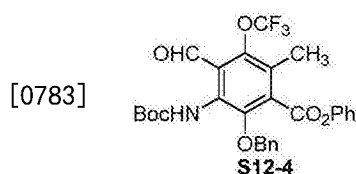
[0778] 在室温下,向在甲苯(20mL)中的苯酚S7-8-a(5.20mmol,1eq,用TFA/茴香醚处理2.50g的相应苄醚获得,含有不可分离的杂质,~75%纯)中以小份加入NaH(0.83g,20.80mmol,在矿物油中60%,4eq)。在室温下,搅拌该混合物20分钟。加入碘(5.28g,20.80mmol,4eq)。在室温下,搅拌反应混合物过夜,用EtOAc(200mL)稀释,用1N HCl水溶液(100mL x 1)、5% Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>水溶液(100mL x 2)和盐水(100mL x 1)洗涤,经硫酸钠干燥,并在减压下浓缩,得到呈浅色油状物的粗产物S12-1;R<sub>f</sub>0.45(10% EtOAc/己烷);MS(ESI)m/z 514.8(M-H)。



[0780] 在室温下,向在DMF(10mL)中的上述粗酚S12-1(5.20mmol,1eq)中加入碳酸钾(1.44g,10.44mmol,2eq)和苄基溴(0.74mL,6.23mmol,1.2eq)。在室温下,搅拌该反应混合物3小时,用EtOAc(200mL)稀释,用水(200mL x 1,100mL x 1)和盐水(50mL x 1)洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。用0-3% EtOAc己烷的硅胶上的快速柱色谱得到呈浅色油状物的期望产物S12-2(3.48g);R<sub>f</sub>0.55(10% EtOAc/己烷);<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ7.55-7.00(m,10H),5.11(s,2H),2.44(s,3H);MS(ESI)m/z 604.8(M-H)。

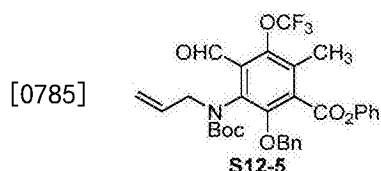


[0782] 向化合物S12-2(5.20mmol,90%纯)中加入碳酸铯(2.54g,7.80mmol,1.5eq)、BocNH<sub>2</sub>(0.67g,5.70mmol,1.1eq)、Xantphos(1.20g,2.07mmol,0.4eq)、Pd(OAc)<sub>2</sub>(224mg,1.00mmol,0.2eq)和无水二噁烷(10mL)。使氮气鼓泡穿过该混合物5分钟。密封反应容器,并在80℃下加热48小时,同时剧烈搅拌。在冷却降至室温之后,加入水(100mL)。用二氯甲烷(100mL x 1,50mL x 2)萃取反应混合物。经硫酸钠干燥合并的萃取物,并在减压下浓缩。用0-15% EtOAc/己烷的硅胶上的快速柱色谱得到呈白色固体的期望产物S12-3(0.87g,总收率28%);R<sub>f</sub>0.25(10% EtOAc/己烷);<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ7.45-7.20(m,8H),7.03(d,J=7.3Hz,2H),6.07(brs,1H),5.03(s,2H),2.46(s,3H),1.46(s,9H);MS(ESI)m/z 594.0(M-H)。

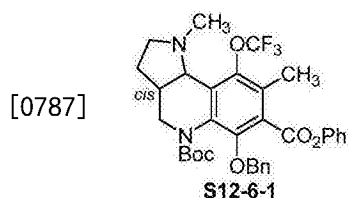


[0784] 在-78℃下,经1分钟向在无水THF(6mL)中的化合物S12-3(0.68g,1.14mmol,1eq)中滴加PhLi(0.95mL,1.80M/nBu<sub>2</sub>O,1.71mmol,1.5eq)。在-78℃下搅拌10分钟之后,经2分钟

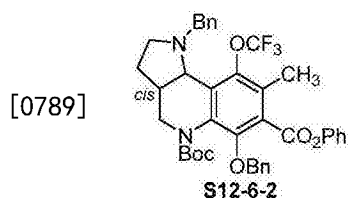
滴加 $n\text{BuLi}$  (0.86mL, 1.60M/己烷, 1.38mmol, 1.2eq)。在 $-78^{\circ}\text{C}$ 下, 搅拌该反应5分钟。滴加无水DMF (0.26mL, 3.36mmol, 3eq)。从 $-78^{\circ}\text{C}$ 至 $0^{\circ}\text{C}$ 搅拌反应1小时, 并用饱和的碳酸氢钠水溶液 (50mL) 淬灭。用二氯甲烷 (50mL  $\times$  3) 萃取反应混合物。经硫酸钠干燥合并的萃取物, 并在减压下浓缩。用0-15% EtOAc/己烷的硅胶上的快速柱色谱得到呈浅黄色固体的期望产物S12-4: (232mg, 37%);  $R_f$  0.33 (10% EtOAc/己烷);  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.21 (s, 1H), 7.90 (br s, 1H), 7.45-7.20 (m, 8H), 7.05 (d,  $J=7.3\text{Hz}$ , 2H), 5.00 (s, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.43 (s, 9H); MS (ESI)  $m/z$  544.2 (M-H)。注意: 使用减少量的PhLi和 $n\text{-BuLi}$ 可以潜在地提高产品收率。



[0786] 在室温下, 向在无水DMF (2mL) 中的化合物S12-4 (232mg, 0.43mmol, 1eq) 中加入NaH (21mg, 在矿物油中60%, 0.52mmol, 1.2eq)。在室温下搅拌30分钟之后, 加入烯丙基溴 (56 $\mu$ L, 0.64mmol, 1.5eq)。在室温下, 搅拌反应混合物1小时, 用EtOAc (50mL) 稀释, 用水 (50mL  $\times$  2) 和盐水 (50mL  $\times$  1) 洗涤, 经硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩。用0-8% EtOAc/己烷的硅胶上快速柱色谱得到呈浅黄色油状物的期望产物S12-5 (206mg, 82%);  $R_f$  0.45 (10% EtOAc/己烷);  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.16 (s, 1H), 7.40-6.95 (m, 10H), 5.95-5.75 (m, 1H), 5.10-4.85 (m, 4H), 4.64, 4.28 (dd, dd,  $J=5.5, 12.8\text{Hz}$ ,  $J=4.9, 12.2\text{Hz}$ , 1H), 4.00, 3.89 (dd, dd,  $J=8.1, 10.2\text{Hz}$ ,  $J=8.6, 12.8\text{Hz}$ , 1H), 2.46, 2.43 (s, s, 3H), 1.53, 1.50 (s, s, 9H); MS (ESI)  $m/z$  584.2 (M-H)。

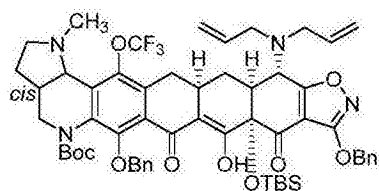


[0788] 向在DMF (2mL) 中的化合物S12-5 (206mg, 0.35mmol) 中加入N-甲基甘氨酸 (47mg, 0.53mmol, 1.5eq)。在 $100^{\circ}\text{C}$ 下, 加热该混合物24小时。在冷却降至室温之后, 用EtOAc (50mL) 稀释反应混合物, 用饱和的碳酸氢钠水溶液 (50mL  $\times$  2) 和盐水 (50mL  $\times$  1) 洗涤, 经硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩。用0-15% EtOAc/己烷的硅胶上的快速柱色谱得到呈白色泡沫状物的期望产物S12-6-1 (190mg, 89%);  $R_f$  0.50 (10% EtOAc/己烷);  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) , 由于存在各种旋转异构体和/或构象异构体, 峰宽且复杂; MS (ESI)  $m/z$  613.3 (M+H)。



[0790] 类似地, 由S12-5和N-苄基甘氨酸制备化合物S12-6-2:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) , 由于存在各种旋转异构体和/或构象异构体, 峰宽且复杂; MS (ESI)  $m/z$  689.3 (M+H)。

[0791]

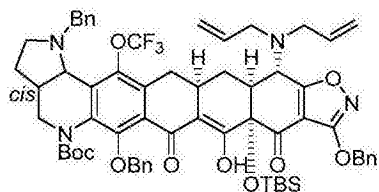
**S12-7-1**

[0792] 使用一般方法A,由S12-6-1和N-二烯丙基烯酮S1-9-2制备化合物S12-7-1,并且分离两种非对映异构体。

[0793] S12-7-1-A (收率52%,在TLC上较小极性的非对映异构体,旋转异构体):MS (ESI)  $m/z$  1053.55 (M+H)。

[0794] S12-7-1-B (收率18%,在TLC上较大极性的非对映异构体,旋转异构体):MS (ESI)  $m/z$  1053.55 (M+H)。

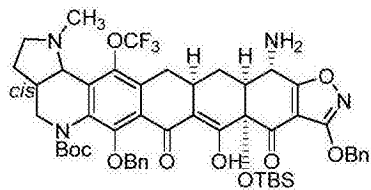
[0795]

**S12-7-2**

[0796] 使用一般方法A,由S12-6-2和N-二烯丙基烯酮S1-9-2制备化合物S12-7-2,并且分离两种非对映异构体。S12-7-2-A (收率52%,在TLC上较小极性的非对映异构体,旋转异构体):MS (ESI)  $m/z$  1129.58 (M+H)。

[0797] S12-7-2-B (收率18%,在TLC上较大极性的非对映异构体,旋转异构体):MS (ESI)  $m/z$  1129.58 (M+H)。

[0798]

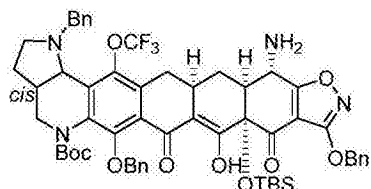
**S12-7-3**

[0799] 使用一般方法B,分别由相应化合物S12-7-1-A和S12-7-1-B制备化合物S12-7-3-A和S12-7-3-B。

[0800] S12-7-3-A (收率92%,旋转异构体):MS (ESI)  $m/z$  973.54 (M+H)。

[0801] S12-7-3-B (收率42%,旋转异构体):MS (ESI)  $m/z$  973.51 (M+H)。

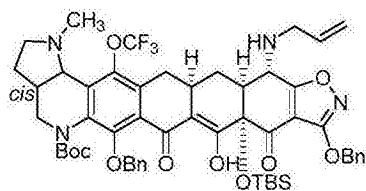
[0802]

**S12-7-4**

[0803] 使用一般方法B,分别由相应化合物S12-7-2-A和S12-7-2-B制备化合物S12-7-4-A和S12-7-4-B。S12-7-4-A (收率54%,旋转异构体):MS (ESI)  $m/z$  1049.60 (M+H)。

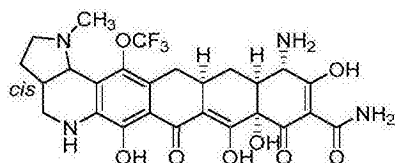
[0804] S12-7-4-B (收率25%,旋转异构体):MS (ESI)  $m/z$  1049.61 (M+H)。

[0805]

**S12-7-5-A**

[0806] 将Pd(dba)<sub>2</sub> (5.6mg, 0.0097mmol, 0.1eq) 和DPPB (4.1mg, 0.0097mmol, 0.1eq) 的混合物溶于THF (1mL) 中。在氮气下, 在室温下, 搅拌得到的反应溶液10分钟, 并加入到化合物S12-7-1-A (102mg, 0.097mmol, 1eq) 和2-巯基苯甲酸 (19.4mg, 0.126mmol, 1.3eq) 在THF (1mL) 中的溶液中。在氮气下, 在室温下, 搅拌得到的橙色反应溶液过夜。再次加入Pd(dba)<sub>2</sub> (5.6mg, 0.0097mmol, 0.1eq) 和DPPB (4.1mg, 0.0097mmol, 0.1eq)。在室温下, 搅拌得到的反应混合物过夜。然后, 加入饱和的NaHCO<sub>3</sub>水溶液。用EtOAc (30mL) 萃取得到的混合物。将有机相用盐水洗涤, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并在减压下浓缩。通过在Waters Autopurification系统上的制备反相HPLC纯化残余物, 使用Sunfire Prep C180BD柱[5μm, 19×50mm; 流速, 20mL/min; 溶剂A: 含有0.1% HCO<sub>2</sub>H的H<sub>2</sub>O; 溶剂B: 含有0.1% HCO<sub>2</sub>H的CH<sub>3</sub>CN; 注射体积: 3.0mL (CH<sub>3</sub>CN); 梯度: 经10分钟20→100% A中的B; 质量定向馏分收集]。收集含有期望产物的级分, 并冷冻干燥, 得到期望产物S12-7-5-A (13.6mg, 14%, MS (ESI) m/z 1013.51 (M+H)) 与双脱烯丙基化产物S12-7-3-A (23.6mg) 和起始原料 (61.7mg)。

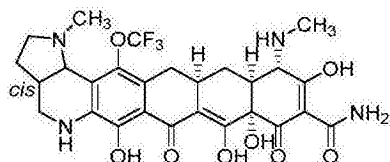
[0807]

**S12-8-1**

[0808] 使用一般方法C, 分别由相应化合物S12-7-3-A和S12-7-3-B制备化合物S12-8-1-A和S12-8-1-B。S12-8-1-A: <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD, 盐酸盐) δ4.74 (d, J=6.9Hz, 1H), 3.88 (s, 1H), 3.73-3.67 (m, 1H), 3.38-3.30 (m, 2H), 3.16-3.07 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.94-2.87 (m, 2H), 2.66 (d, J=13.3Hz, 1H), 2.56-2.47 (m, 1H), 2.28-2.22 (m, 2H), 2.12-2.04 (m, 1H), 1.60-1.50 (m, 1H); MS (ESI) m/z 581.24 (M+H)。

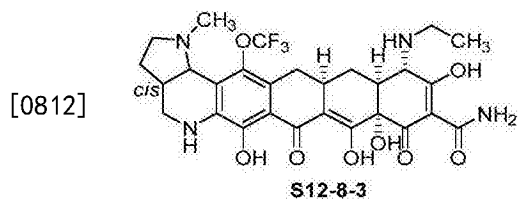
[0809] S12-8-1-B: <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD, 盐酸盐) δ4.75 (d, J=7.3Hz, 1H), 3.88 (s, 1H), 3.73-3.65 (m, 1H), 3.36-3.30 (m, 2H), 3.14-3.06 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 3.01-2.90 (m, 2H), 2.64 (d, J=11.9Hz, 1H), 2.56-2.47 (m, 1H), 2.28 (t, J=14.8Hz, 1H), 2.22-2.18 (m, 1H), 2.14-2.05 (m, 1H), 1.61-1.52 (m, 1H); MS (ESI) m/z 581.29 (M+H)。

[0810]

**S12-8-2-A**

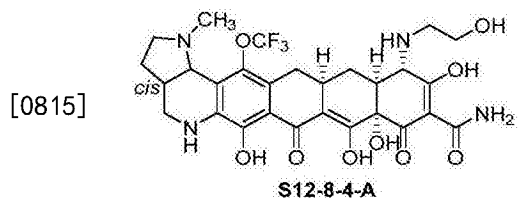
[0811] 使用一般方法D-1 (用乙醛)、B和C, 由相应化合物S12-7-5-A制备化合物S12-8-2-A。S12-8-2-A: <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD, 盐酸盐) δ4.76 (d, J=6.9Hz, 1H), 3.81 (s, 1H), 3.73-3.68 (m, 1H), 3.39-3.30 (m, 2H), 3.15-3.07 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.96-2.92 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.85-2.79 (m, 1H), 2.56-2.48 (m, 1H), 2.30-2.19 (m, 2H), 2.14-2.05 (m, 1H), 1.60-1.50 (m,

1H); MS (ESI)  $m/z$  595.27 (M+H)。

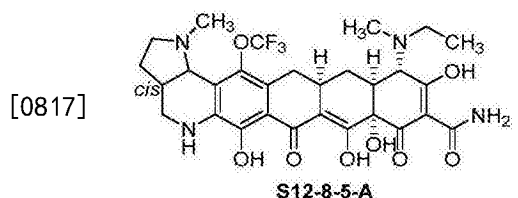


[0813] 使用一般方法D-1 (与乙醛) 和C, 分别由相应化合物S12-7-3-A和S12-7-3-B制备化合物S12-8-3-A和S12-8-3-B。S12-8-3-A:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 盐酸盐)  $\delta$  4.75 (d,  $J=6.9\text{Hz}$ , 1H), 3.87 (s, 1H), 3.73-3.67 (m, 1H), 3.48-3.32 (m, 4H), 3.16-3.06 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.96-2.89 (m, 2H), 2.85 (d,  $J=12.4\text{Hz}$ , 1H), 2.56-2.47 (m, 1H), 2.28-2.21 (m, 2H), 2.13-2.04 (m, 1H), 1.59-1.49 (m, 1H), 1.36 (t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 3H); MS (ESI)  $m/z$  609.27 (M+H)。

[0814] S12-8-3-B:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 盐酸盐)  $\delta$  4.75 (d,  $J=6.9\text{Hz}$ , 1H), 3.86 (s, 1H), 3.70-3.64 (m, 1H), 3.44-3.30 (m, 4H), 3.13-3.05 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 3.00-2.94 (m, 2H), 2.82 (d,  $J=12.8\text{Hz}$ , 1H), 2.54-2.47 (m, 1H), 2.27 (t,  $J=14.6\text{Hz}$ , 1H), 2.21-2.16 (m, 1H), 2.12-2.06 (m, 1H), 1.60-1.50 (m, 1H), 1.36 (t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 3H); MS (ESI)  $m/z$  609.29 (M+H)。

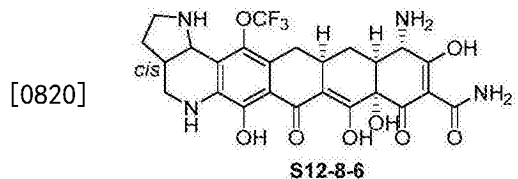


[0816] 使用一般方法D-1 (用(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙醛) 和C, 由化合物S12-7-3-A制备化合物S12-8-4-A。S12-8-4-A:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 盐酸盐)  $\delta$  4.75 (d,  $J=6.9\text{Hz}$ , 1H), 4.00 (s, 1H), 3.90-3.82 (m, 2H), 3.72-3.66 (m, 1H), 3.49-3.41 (m, 2H), 3.38-3.32 (m, 2H), 3.14-3.06 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.96-2.86 (m, 3H), 2.56-2.47 (m, 1H), 2.29-2.20 (m, 2H), 2.13-2.04 (m, 1H), 1.60-1.51 (m, 1H); MS (ESI)  $m/z$  625.30 (M+H)。



[0818] 使用一般方法D-1 (用(两次, 先用乙醛, 接着用乙醛) 和C, 由化合物S12-7-3-A制备化合物S12-8-5-A。

[0819] S12-8-5-A:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 盐酸盐,  $\sim 1:1$  构象异构体)  $\delta$  4.75 (d,  $J=7.3\text{Hz}$ , 1H), 4.23 (s, 0.5H), 4.14 (s, 0.5H), 3.74-3.68 (m, 1H), 3.53-3.44 (m, 1H), 3.39-3.32 (m, 3H), 3.16-3.09 (m, 2H), 3.02-2.90 (m, 9H), 2.56-2.47 (m, 1H), 2.30-2.20 (m, 2H), 2.13-2.04 (m, 1H), 1.68-1.56 (m, 1H), 1.43-1.36 (m, 3H); MS (ESI)  $m/z$  623.32 (M+H)。

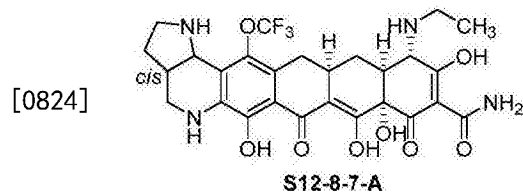


[0821] 使用一般方法C, 分别由相应化合物S12-7-4-A和S12-7-4-B制备化合物S12-8-6A

和S12-8-6B。

[0822] S12-8-6-A:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 盐酸盐)  $\delta$  4.83 (d,  $J=6.9\text{Hz}$ , 1H), 3.88 (s, 1H), 3.45-3.36 (m, 3H), 3.07 (dd,  $J=4.1, 15.1\text{Hz}$ , 1H), 2.97 (dd,  $J=11.2, 12.8\text{Hz}$ , 1H), 2.90-2.75 (m, 2H), 2.66-2.64 (m, 1H), 2.44-2.35 (m, 1H), 2.32-2.21 (m, 2H), 2.15-2.07 (m, 1H), 1.62-1.52 (m, 1H); MS (ESI)  $m/z$  567.28 (M+H)。

[0823] S12-8-6-B:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 盐酸盐)  $\delta$  4.81 (d,  $J=6.9\text{Hz}$ , 1H), 3.89 (s, 1H), 3.44-3.37 (m, 3H), 3.05 (dd,  $J=3.7, 15.1\text{Hz}$ , 1H), 2.98-2.91 (m, 2H), 2.80-2.72 (m, 1H), 2.65 (d,  $J=12.8\text{Hz}$ , 1H), 2.42-2.33 (m, 1H), 2.28-2.18 (m, 2H), 2.14-2.06 (m, 1H), 1.60-1.51 (m, 1H); MS (ESI)  $m/z$  567.26 (M+H)。

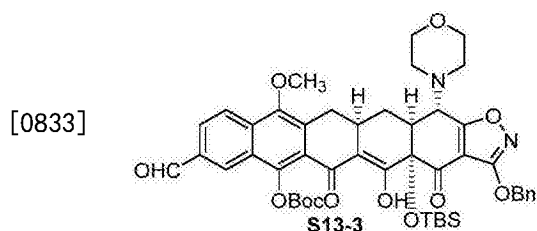
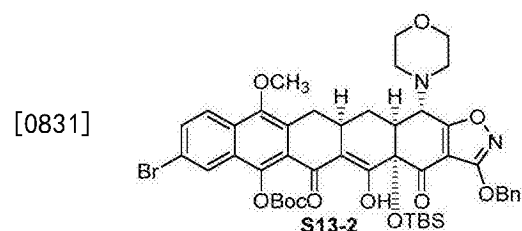
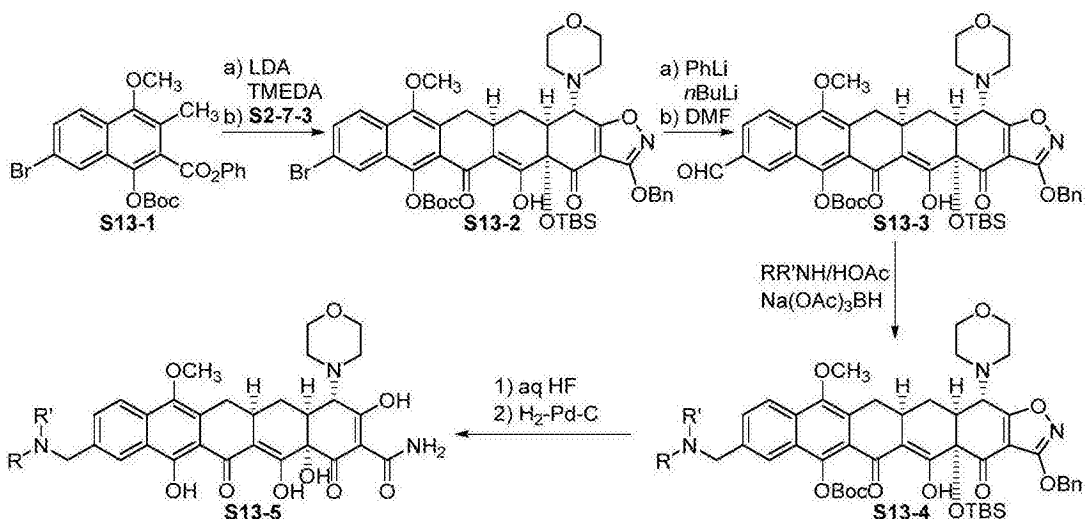


[0825] 使用一般方法D-1 (用乙醛) 和C, 由化合物S12-7-4-A制备化合物S12-8-7-A。S12-8-7-A:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 盐酸盐)  $\delta$  4.81 (d,  $J=6.9\text{Hz}$ , 1H), 3.86 (s, 1H), 3.45-3.33 (m, 5H), 3.04 (dd,  $J=4.1, 15.1\text{Hz}$ , 1H), 2.96 (dd,  $J=11.0, 12.4\text{Hz}$ , 1H), 2.90-2.74 (m, 3H), 2.42-2.33 (m, 1H), 2.29-2.19 (m, 2H), 2.13-2.05 (m, 1H), 1.58-1.48 (m, 1H), 1.35 (t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 3H); MS (ESI)  $m/z$  595.31 (M+H)。

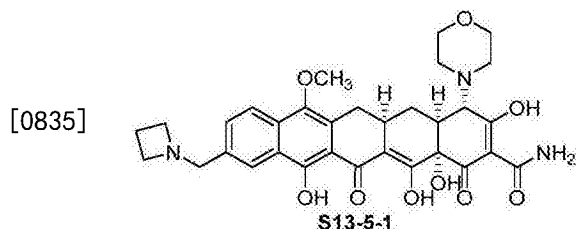


[0827] 使用一般方法D-1 (两次, 先用乙醛, 接着用乙醛) 和C, 由化合物S12-7-4-A制备化合物S12-8-8-A。S12-8-8-A:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 盐酸盐,  $\sim 1:1$  构象异构体)  $\delta$  4.82 (d,  $J=7.3\text{Hz}$ , 1H), 4.22 (s, 0.5H), 4.13 (s, 0.5H), 3.53-3.35 (m, 5H), 3.07 (dd,  $J=4.1, 15.6\text{Hz}$ , 1H), 3.02-2.93 (m, 6H), 2.82-2.77 (m, 1H), 2.43-2.34 (m, 1H), 2.31-2.20 (m, 2H), 2.14-2.06 (m, 1H), 1.68-1.56 (m, 1H), 1.42-1.34 (m, 3H); MS (ESI)  $m/z$  609.33 (M+H)。

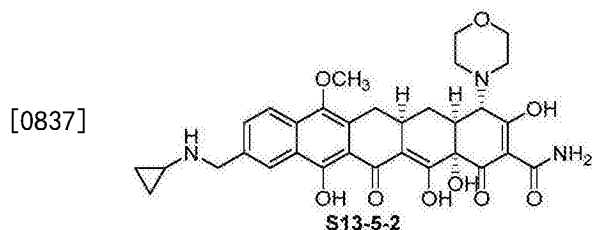
[0828] 方案13



液,接着在1分钟后滴加N,N-二甲基甲酰胺(22 $\mu$ L,0.288mmol,5.0eq)。在-78℃下,搅拌该深红色反应混合物1小时。在-78℃下,滴加饱和的氯化铵水溶液(10mL),接着滴加磷酸钾缓冲水溶液(pH 7.0,0.2M,10mL)。允许反应混合物升温至室温,然后用二氯甲烷(3 $\times$ 15mL)萃取。将有机萃取物合并,并经无水硫酸钠干燥合并的溶液。过滤干燥的溶液,并浓缩滤液。通过在Waters Autopurification系统上的制备反相HPLC纯化残余物,使用Sunfire Prep C180BD柱[5 $\mu$ m,19 $\times$ 50mm;流速,20mL/min;溶剂A:含有0.1% HCO<sub>2</sub>H的H<sub>2</sub>O;溶剂B:含有0.1% HCO<sub>2</sub>H的CH<sub>3</sub>CN;梯度:90 $\rightarrow$ 95% B 10分钟,然后100% B 5分钟;质量定向馏分收集]。收集含有期望MW的级分,并浓缩,得到呈黄色固体的期望产物S13-3(28.3mg,57%):<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ 15.92(br s,1H),10.17(s,1H),8.59(br s,1H),8.19(d,J=8.5Hz,1H),8.10(dd,J=4.3,8.5Hz,1H),7.51-7.49(m,2H),7.39-7.33(m,3H),5.38,5.34(ABq,J=12.2Hz,2H),3.96(d,J=10.4Hz,1H),3.89(s,3H),3.79-3.71(m,4H),3.52(dd,J=4.3,15.3Hz,1H),3.10-3.02(m,3H),2.67-2.51(m,5H),2.25(d,J=14.8Hz,1H),1.59(s,9H),0.81(s,9H),0.24(s,3H),0.13(s,3H);MS(ESI)m/z 867.44(M+H)。

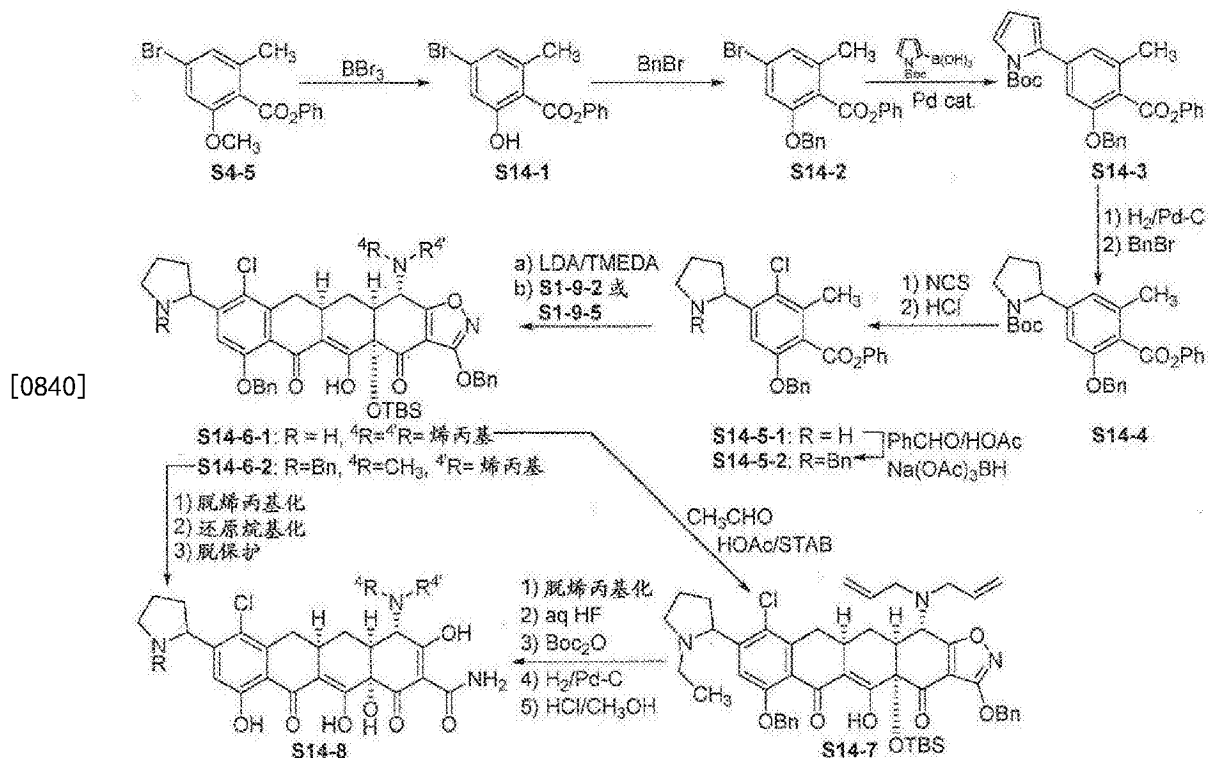


[0836] 还原性胺化的一般方法F。在室温下,向醛S13-3(14mg,0.016mmol,1.0eq)在1,2-二氯乙烷(1mL)中的溶液中顺序加入氮杂环丁烷(3.2 $\mu$ L,0.048mmol,3.0eq)、乙酸(3 $\mu$ L,0.048mmol,3.0eq)和三乙酰氧基硼氢化钠(6.8mg,0.032mmol,2.0eq)。在搅拌1小时之后,将反应混合物倾倒在饱和的碳酸氢钠水溶液中。将产物萃取到二氯甲烷(3 $\times$ 15mL)中。经无水硫酸钠干燥合并的有机萃取物。将干燥的溶液过滤并浓缩滤液,得到中间体S13-4-1,使用一般方法C对其脱保护,得到化合物S13-5-1:<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD,盐酸盐) $\delta$ 8.53(br s,1H),8.12(d,J=8.7Hz,1H),7.75(dd,J=1.4,8.7Hz,1H),4.56(s,2H),4.29-4.22(m,2H),4.14-4.08(m,2H),4.08(s,1H),4.07-3.98(m,4H),3.80(s,3H),3.62-3.57(m,4H),3.14-3.10(m,1H),3.05-2.99(m,1H),2.85-2.75(m,1H),2.62-2.54(m,1H),2.52-2.45(m,1H),2.41(t,J=13.7Hz,1H),2.28-2.24(m,1H),1.73-1.63(m,1H);MS(ESI)m/z 606.38(M+H)。

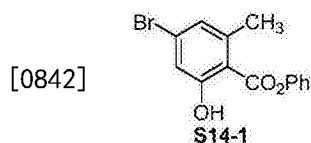


[0838] 使用一般方法F(用环丙胺)和C,由醛S13-3制备化合物S13-5-2。S13-5-2:<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD,盐酸盐) $\delta$ 8.57(d,J=1.4Hz,1H),8.11(d,J=8.2Hz,1H),7.81(dd,J=1.8,8.7Hz,1H),4.51(s,2H),4.11(s,1H),4.07-3.95(m,4H),3.81(s,3H),3.62-3.57(m,4H),3.41(dd,J=4.6,15.1Hz,1H),3.12(d,J=12.8Hz,1H),3.06-2.98(m,1H),2.86-2.81(m,1H),2.39(t,J=13.7Hz,1H),2.28-2.26(m,1H),1.72-1.62(m,1H),0.95-0.90(m,4H);MS(ESI)m/z 606.34(M+H)。

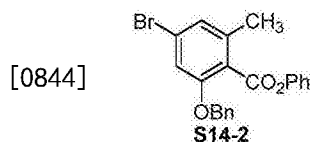
## [0839] 方案14



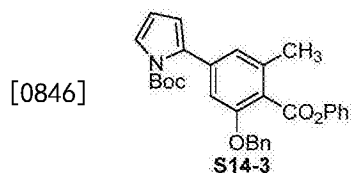
[0841] 根据方案14制备下述化合物。



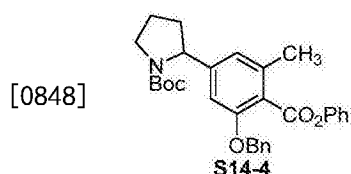
[0843] 在-78℃下,向S4-5 (3.06g, 9.53mmol, 1eq) 在二氯甲烷 (19mL) 中的溶液中滴加 BBr<sub>3</sub> (9.53mL, 1.0M/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 9.53mmol, 1eq)。在-78℃下,搅拌反应混合物15分钟,并且在0℃下,搅拌30分钟。加入饱和的NaHCO<sub>3</sub>水溶液。在室温下,搅拌该混合物10分钟,并用EtOAc萃取(2次)。合并有机萃取物,用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,并在减压下浓缩,得到呈白色固体的期望产物S14-1,其用于下一反应中而无需进一步纯化:<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.13 (s, 1H), 7.42-7.48 (m, 2H), 7.29-7.33 (m, 1H), 7.15-7.20 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 2.66 (s, 3H); MS (ESI) m/z 305.0 (M-H)。



[0845] 向S14-1 (9.53mmol, 1eq) 在丙酮 (19mL) 中的溶液中加入K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.63g, 15.00mmol, 1.5eq) 和BnBr (1.19mL, 10.00mmol, 1.05eq)。在室温下,搅拌该混合物过夜,并过滤通过硅藻土垫。用EtOAc洗涤硅藻土垫。在减压下浓缩合并的滤液。用0%-5% EtOAc/己烷的硅胶快速色谱得到呈白色固体的期望产物S14-2 (3.61g, 2个步骤96%):<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.20-7.45 (m, 8H), 7.03-7.09 (m, 4H), 5.13 (s, 2H), 2.43 (s, 3H) MS (ESI) m/z 419.1 (M+Na)。

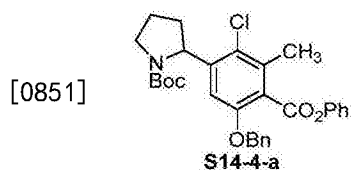


[0847] 向压力小瓶中装入化合物S14-2 (852mg, 2.14mmol, 1eq)、N-Boc-2-吡咯硼酸 (543mg, 2.57mmol, 1.2eq)、二氯[1,1'-双(二苯膦基)二茂铁]钯(II)二氯甲烷加合物 (88mg, 0.11mmol, 0.05eq) 和碳酸钠 (1.14g, 10.7mmol, 5eq)。将该小瓶短暂排空, 并装入N<sub>2</sub>。加入甲苯 (5mL)、1,4-二噁烷 (5mL) 和H<sub>2</sub>O (1mL)。用90℃油浴加热该反应混合物2小时, 冷却至室温, 用EtOAc稀释, 用磷酸盐缓冲水溶液 (pH=7) 和盐水洗涤, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩。通过Biotage快速色谱纯化残余物, 得到呈无色油状物的化合物S14-3 (621mg, 60%) : <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.22-7.48 (m, 9H), 7.12 (d, J=7.8Hz, 2H), 6.89 (d, J=7.8Hz, 2H), 6.20-6.26 (m, 2H), 5.15 (s, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.41 (s, 9H); MS (ESI) m/z 484.4 (M+H)。



[0849] 将化合物S14-3 (621mg, 1.28mmol, 1eq) 溶于甲醇中。加入Pd-C (10%w/w, 186mg)。将反应烧瓶短暂排空, 并再装入氢气。在室温下, 在1atm H<sub>2</sub>下搅拌反应混合物2小时, 并过滤通过硅藻土垫。用甲醇洗涤硅藻土垫。浓缩滤液, 得到呈白色泡沫状物的中间体。

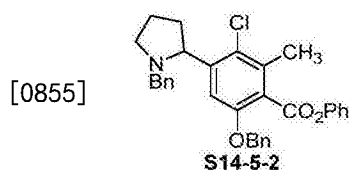
[0850] 将上述中间体溶于丙酮 (12mL) 中。加入K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (350mg, 2.54mmol, 2eq) 和BnBr (0.16mL, 1.33mmol, 1.04eq)。在室温下搅拌过夜之后, 将反应混合物过滤通过硅藻土垫。用三份EtOAc洗涤硅藻土垫。浓缩合并的滤液。通过Biotage快速色谱纯化残余物, 得到呈无色油状物的化合物S14-4 (504mg, 81%) : <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, 旋转异构体) δ7.22-7.48 (m, 8H), 7.05-7.15 (m, 2H), 6.63-6.70 (m, 2H), 5.13 (s, 2H), 4.90 and 4.76 (br s, 1H), 3.50-3.65 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.25-2.28 (m, 1H), 1.72-1.90 (m, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.26 (s, 6H); MS (ESI) m/z 488.4 (M+H)。



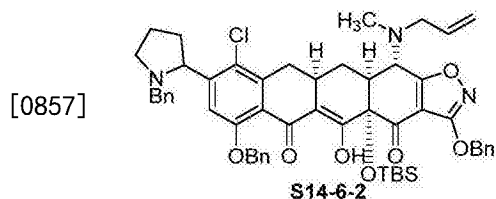
[0852] 向化合物S14-4 (556mg, 1.14mmol, 1eq) 在5mL的CH<sub>3</sub>CN中的溶液中一次性加入NCS (160mg, 1.20mmol, 1.05eq)。用60℃油浴加热该反应混合物18小时, 冷却至室温并蒸发至干。将残余物悬浮在200mL的CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中, 用NaOH水溶液 (1N)、H<sub>2</sub>O和盐水洗涤, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩。通过Biotage快速色谱纯化残余物, 得到呈白色固体的化合物S14-4-a (447mg, 75%) : <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, 旋转异构体混合物) δ7.22-7.48 (m, 8H), 7.05-7.15 (m, 2H), 6.63-6.70 (m, 1H), 5.06-5.26 (m, 3H), 3.47-3.58 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.25-2.28 (m, 1H), 1.55-1.88 (m, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.26 (s, 6H); MS (ESI) m/z 522.4 (M+H)。



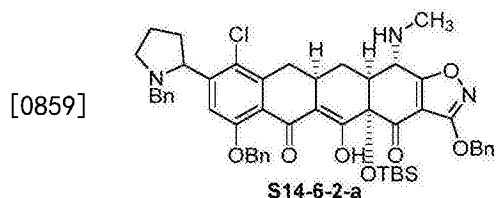
[0854] 将化合物S14-4-a (447mg, 0.86mmol) 悬浮在HCl/1,4-二噁烷(4.0M, 9mL)中。在室温下搅拌1小时, 蒸发挥发物。将残余物悬浮在EtOAc中, 用饱和的NaHCO<sub>3</sub>水溶液和盐水洗涤, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩。通过Biotage快速色谱纯化残余物, 得到呈黄白色固体的化合物S14-5-1 (338mg, 93%): <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.48 (dd, J=1.8, 7.8Hz, 2H), 7.34-7.42 (m, 6H), 7.26 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.14 (d, J=7.8Hz, 2H), 5.20 (s, 2H), 4.57 (t, J=7.4Hz, 1H), 3.04-3.18 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.34-2.45 (m, 1H), 2.06 (br s, 1H), 1.78-1.85 (m, 2H), 1.44-1.54 (m, 1H); MS (ESI) m/z 422.4 (M+H)。



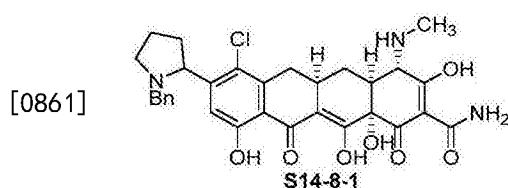
[0856] 向化合物S14-5-1 (100mg, 0.237mmol, 1eq) 在DCM (3mL) 中的溶液中顺序加入苯甲醛 (36μL, 0.356mmol, 1.5eq)、乙酸 (27μL, 0.474mmol, 2.0eq) 和三乙酰氧基硼氢化钠 (100mg, 0.474mmol, 2.0eq)。在室温下, 搅拌得到的反应混合物1.5小时, 并用饱和的碳酸氢钠水溶液淬灭。将产物萃取到二氯甲烷 (3×15mL) 中。经无水硫酸钠干燥合并的有机萃取物。将干燥的溶液过滤, 并浓缩滤液。使用1%→15% EtOAc/己烷的硅胶快速色谱得到呈白色固体的期望产物S14-5-2 (60mg, 49%): <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.53 (s, 1H), 7.44-7.42 (m, 2H), 7.38-7.28 (m, 9H), 7.26-7.22 (m, 2H), 7.10-7.08 (m, 2H), 5.19, 5.14 (ABq, J=11.6Hz, 2H), 3.97 (t, J=7.9Hz, 1H), 3.85 (d, J=13.4Hz, 1H), 3.20 (d, J=13.4Hz, 1H), 3.18-3.13 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.46-2.36 (m, 1H), 2.31 (q, J=8.5Hz, 1H), 1.86-1.78 (m, 2H), 1.56-1.45 (m, 1H); MS (ESI) m/z 512.27 (M+H)。



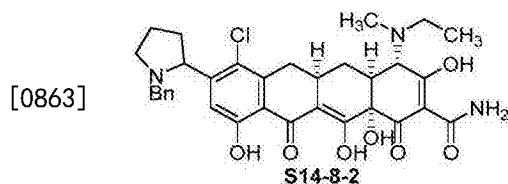
[0858] 使用一般方法A, 由S14-5-2和N-甲基烯丙基烯酮S1-9-5制备化合物S14-6-2, 收率89%。S14-6-2: <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, ~1:1非对映异构体) δ 16.08 (s, 0.5H), 16.07 (s, 0.5H), 7.57 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.52-7.44 (m, 4H), 7.41-7.21 (m, 11H), 5.91-5.82 (m, 1H), 5.38 (s, 2H), 5.30-5.17 (m, 4H), 4.09 (d, J=10.4Hz, 1H), 3.96 (q, J=8.5Hz, 1H), 3.80 (t, J=14.0Hz, 1H), 3.48-3.40 (m, 2H), 3.33-3.14 (m, 3H), 3.07-2.96 (m, 1H), 2.65-2.29 (m, 7H), 2.20 (d, J=14.0Hz, 1H), 1.85-1.77 (m, 3H), 1.53-1.43 (m, 1H), 0.87 (s, 4.5H), 0.86 (s, 4.5H), 0.30 (s, 3H), 0.18 (s, 1.5H), 0.17 (s, 1.5H); MS (ESI) m/z 926.53 (M+H)。



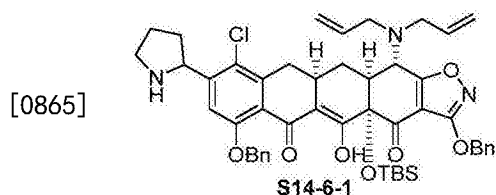
[0860] 使用一般方法B,由化合物S14-6-2制备化合物S14-6-2-a,收率70%。S14-6-2-a:<sup>1</sup>H NMR (400MHz,CDCl<sub>3</sub>,~1:1非对映异构体) δ16.57 (s,1H),7.55 (d,J=6.7Hz,1H),7.51-7.47 (m,4H),7.38-7.22 (m,11H),5.40,5.36 (ABq,J=12.2Hz,2H),5.29-5.13 (m,2H),7.92 (dt,J=1.8,7.9Hz,1H),3.81 (d,J=13.4Hz,0.5H),3.76 (d,J=13.4Hz,0.5H),3.66 (d,J=1.8Hz,1H),3.28-3.12 (m,3H),2.86-2.76 (m,1H),2.72 (d,J=12.2Hz,1H),2.60 (s,3H),2.43-2.19 (m,2H),2.10-2.03 (m,1H),1.82-1.76 (m,2H),1.62-1.43 (m,3H),0.74 (s,9H),0.21 (s,3H),0.11 (s,3H);MS (ESI)m/z 886.51 (M+H)。



[0862] 使用一般方法E,由化合物S14-6-2-a制备化合物S14-8-1。S14-8-1:<sup>1</sup>H NMR (400MHz,CD<sub>3</sub>OD,盐酸盐,~1:1非对映异构体) δ7.42-7.40 (m,2H),7.35-7.30 (m,3H),7.224 (s,0.5H),7.222 (s,0.5H),5.19-5.11 (m,1H),4.49,4.36 (ABq,J=13.3Hz,1H),4.48,4.35 (ABq,J=13.3Hz,1H),3.85 (s,0.5H),3.84 (s,0.5H),3.82-3.73 (m,1H),3.57-3.50 (m,1H),3.36-3.27 (m,1H),3.03-3.29 (m,1H),3.94 (s,1.5H),3.92 (s,1.5H),2.85 (t,J=13.7Hz,1H),2.71-2.63 (m,1H),2.35-2.21 (m,4H),2.13-2.01 (m,1H),1.61-1.50 (m,1H);MS (ESI)m/z 594.27 (M+H)。

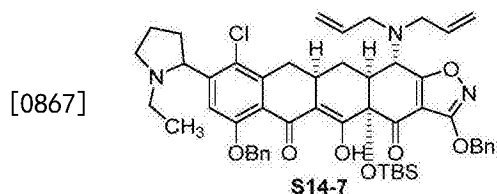


[0864] 使用一般方法D-1 (用乙醛) 和E,由化合物S14-6-2-a制备化合物S14-8-2。S14-8-2:<sup>1</sup>H NMR (400MHz,CD<sub>3</sub>OD,盐酸盐,~1:1非对映异构体) δ7.42-7.40 (m,2H),7.36-7.31 (m,3H),7.23 (s,0.5H),7.22 (s,0.5H),5.19-5.11 (m,1H),4.50,4.36 (ABq,J=12.2Hz,1H),4.48,4.35 (ABq,J=12.2Hz,1H),4.25 (s,0.5H),4.17 (s,0.5H),3.82-3.74 (m,1H),3.58-3.46 (m,2H),3.38-3.32 (m,2H),3.10-2.94 (m,5H),2.69-2.63 (m,1H),2.36-2.23 (m,4H),2.12-2.03 (m,1H),1.71-1.59 (m,1H),1.46-1.37 (m,3H);MS (ESI)m/z 622.33 (M+H)。

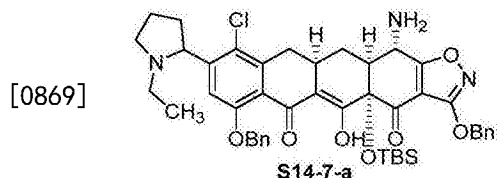


[0866] 使用一般方法A (不同在于使用2.6当量的LDA),由S14-5-1和N-二烯丙基烯酮S1-9-2制备化合物S14-6-1,收率24%。S14-6-1 (~1:1非对映异构体):MS (ESI)m/z 862.44 (M+

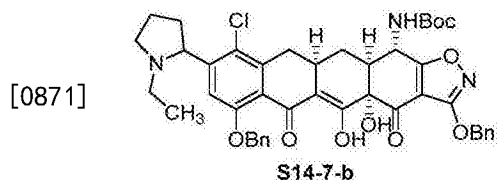
H)。



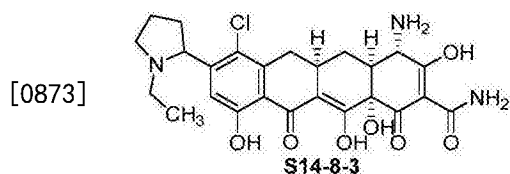
[0868] 使用一般方法D-1 (用乙醛), 由化合物S14-6-1制备化合物S14-7。MS (ESI)  $m/z$  890.52 (M+H)。



[0870] 使用一般方法B, 由粗化合物S14-7制备化合物S14-7-a, 2个步骤的收率80%。S14-7-a: MS (ESI)  $m/z$  810.43 (M+H)。



[0872] 使用一般方法C的第一步, 由化合物S14-7-a制备化合物S14-7-b, 接着进行Boc保护。将粗脱甲硅烷基化产物 (MS (ESI)  $m/z$  696.31 (M+H)) 溶于DCM (2mL) 中。加入Boc<sub>2</sub>O (16mg, 0.072mmol, 3.0eq) 和DMAP (cat.)。在室温下, 搅拌得到的反应溶液过夜。浓缩反应物, 得到化合物S14-7-b, 直接用于如下氢化反应中。S14-7-b: MS (ESI)  $m/z$  796.39 (M+H)。



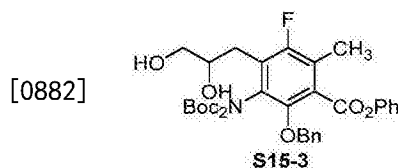
[0874] 使用一般方法C的第二步, 由化合物S14-7-b制备化合物S14-8-3, 接着进行HCl/MeOH处理。将粗氢化产物溶于1M HCl/MeOH (1mL) 中。在室温下, 搅拌得到的反应溶液30分钟, 并浓缩。通过在Waters Autopurification系统上的制备反相HPLC纯化残余物, 使用Phenomenex Polymerx 10 $\mu$  RP- $\gamma$  100A柱 [10 $\mu$ m, 150 $\times$ 21.20mm; 流速, 20mL/min; 溶剂A: 0.05N HCl/水; 溶剂B: CH<sub>3</sub>CN; 注射体积: 3.0mL (0.05N HCl/水); 梯度: 经20分钟0 $\rightarrow$ 35%A中的B; 质量定向馏分收集]。收集含有期望产物的级分, 并冷冻干燥, 得到化合物S14-8-3-A (1.07mg, 早期洗脱产物) 和化合物S14-8-3-B (1.11mg, 后期洗脱产物)。

[0875] S14-8-3-A: <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD, 盐酸盐)  $\delta$  7.22 (s, 1H), 5.10-5.05 (m, 1H), 3.93-3.89 (m, 2H), 3.44-3.15 (m, 3H), 3.06-2.99 (m, 1H), 2.68-2.62 (m, 2H), 2.44 (t,  $J$ =14.2Hz, 1H), 2.36-2.23 (m, 4H), 2.16-2.08 (m, 1H), 1.65-1.56 (m, 1H), 1.29 (t,  $J$ =7.3Hz, 3H); MS (ESI)  $m/z$  518.22 (M+H)。

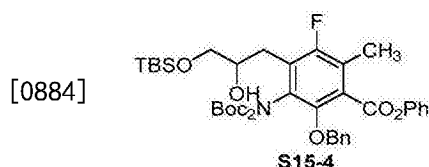
[0876] S14-8-3-B: <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD, 盐酸盐)  $\delta$  7.22 (s, 1H), 5.08-5.04 (m, 1H), 3.94-3.88 (m, 2H), 3.44-3.15 (m, 3H), 3.06-2.99 (m, 1H), 2.70-2.64 (m, 2H), 2.43 (t,  $J$ =16.0Hz, 1H), 2.36-2.25 (m, 4H), 2.17-2.10 (m, 1H), 1.66-1.57 (m, 1H), 1.29 (t,  $J$ =7.3Hz, 3H); MS



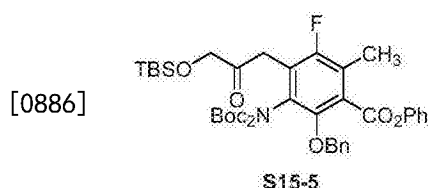
2.4Hz, 3H), 1.37 (s, 18H); MS (ESI)  $m/z$  590.3 (M-H)。



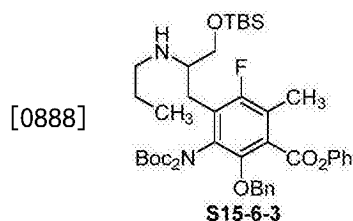
[0883] 向化合物S15-2 (1.32g, 2.23mmol, 1eq) 在丙酮 (10mL) 中的溶液中加入水 (0.57mL)、NMO (0.31g, 2.65mmol, 1.2eq) 和OsO<sub>4</sub> (0.14mL, 在水中4%, 0.022mmol, 0.01eq)。在40℃下, 搅拌得到的反应混合物3小时, 并冷却至室温。加入Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>水溶液 (20mL, 2M) 和水 (20mL)。用EtOAc (40mL x 3) 萃取该混合物。经硫酸钠干燥合并的EtOAc萃取物并浓缩。用0→80% EtOAc/己烷的硅胶快速色谱, 得到呈白色固体的化合物S15-3 (1.27g, 91%): <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.30-7.40 (m, 7H), 7.20-7.27 (m, 1H), 7.01 (d, J=7.3Hz, 2H), 4.94 (s, 2H), 4.02-4.10 (m, 1H), 3.68 (dd, J=3.6, 11.6Hz, 1H), 3.53 (dd, J=6.1, 10.0Hz, 1H), 2.72-2.85 (m, 2H), 2.38 (d, J=2.4Hz, 3H), 1.40 (s, 18H); MS (ESI)  $m/z$  626.2 (M+H)。



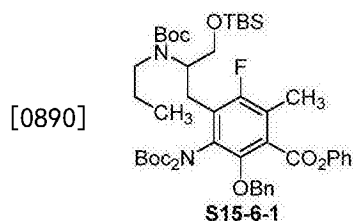
[0885] 在室温下, 经5分钟向化合物S15-3 (2.22g, 3.55mmol, 1eq) 和咪唑 (0.36g, 5.29mmol, 1.5eq) 在二氯甲烷 (20mL) 中的溶液中滴加TBSCl (0.64g, 4.25mmol, 1.2eq) 在二氯甲烷 (5mL) 中的溶液。在室温下, 搅拌反应过夜。加入饱和的碳酸氢钠水溶液 (50mL)。用二氯甲烷 (50mL x 3) 萃取该混合物。经硫酸钠干燥合并的二氯甲烷萃取物, 并浓缩。用0→20% EtOAc/己烷的硅胶快速色谱, 得到呈无色油状物的S15-4 (2.25g, 86%): <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.30-7.40 (m, 7H), 7.22-7.28 (m, 1H), 7.02 (d, J=7.3Hz, 2H), 4.96 (s, 2H), 3.93-4.01 (m, 1H), 3.54-3.64 (m, 2H), 2.82-2.88 (m, 1H), 2.71-2.78 (m, 1H), 2.39 (d, J=2.4Hz, 3H), 1.40 (s, 9H), 1.39 (s, 9H), 0.92 (s, 9H), 0.09 (s, 3H), 0.08 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$  740.2 (M+H)。



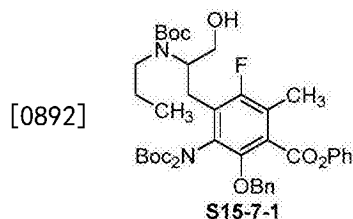
[0887] 在室温下, 向化合物S15-4 (2.25g, 3.04mmol, 1eq) 在二氯甲烷 (20mL) 中的溶液中加入Dess-Martin试剂 (3.87g, 9.12mmol, 3eq)。在搅拌5分钟之后, 加入含水 (0.164mL, 9.12mmol, 3eq) 的二氯甲烷 (140mL)。在室温下, 搅拌得到的反应物1小时, 并用饱和的碳酸氢钠水溶液 (50mL) 和Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>水溶液 (50mL, 2M) 淬灭。分离有机层。用二氯甲烷 (100mL x 3) 萃取水层。经硫酸钠干燥合并的有机层并浓缩。用0→15% EtOAc/己烷的硅胶快速色谱得到化合物S15-5 (2.11g, 94%): <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.28-7.40 (m, 7H), 7.20-7.25 (m, 1H), 6.99 (d, J=7.9Hz, 2H), 4.94 (s, 2H), 4.25 (s, 2H), 3.82 (d, J=1.6Hz, 2H), 2.38 (d, J=1.5Hz, 3H), 1.36 (s, 18H), 0.93 (s, 9H), 0.11 (s, 6H); MS (ESI)  $m/z$  736.2 (M-H)。



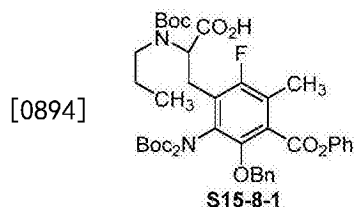
[0889] 向化合物S15-5 (1.01g, 1.37mmol, 1eq) 在二氯乙烷 (4mL) 中的溶液中加入乙酸 (0.47mL, 8.22mmol, 6eq)、丙胺 (0.56mL, 6.84mmol, 5eq) 和Na(OAc)<sub>3</sub>BH (1.45g, 6.84mmol, 5eq)。在室温下, 搅拌得到的反应混合物3天。加入饱和的碳酸氢钠水溶液 (15mL)。在室温下, 搅拌得到的混合物15分钟, 并用二氯甲烷 (30mL, 然后2x 15mL) 萃取。经硫酸钠干燥合并的二氯甲烷萃取物, 过滤并浓缩, 得到呈浅黄色油状物的化合物S15-6-3: MS (ESI) m/z 781.43 (M+H)。



[0891] 向上述粗化合物S15-6-3 (1.37mmol, 1eq) 在DCM (10mL) 中的溶液中加入Boc<sub>2</sub>O (329mg, 1.51mmol, 1.1eq) 和DMAP (17mg, 0.14mmol, 0.1eq)。在室温下, 搅拌得到的反应溶液1.5小时。再次加入Boc<sub>2</sub>O (60mg, 0.271mmol, 0.2eq)。在室温下, 搅拌得到的反应物1小时, 并贮存在冰箱中过周末。浓缩反应物。通过用0→15% EtOAc/己烷的硅胶快速色谱纯化残余物, 得到产物混合物 (835mg), 将其溶于在聚丙烯反应容器中的MeCN (22.5mL) 中。加入HF在MeCN中的溶液 (在乙腈水溶液中1M, 由48% HF水溶液和乙腈制备, 2.84mL, 2.84mmol)。在室温下, 搅拌得到的反应溶液30分钟, 并用饱和的碳酸氢钠和盐水淬灭。用EtOAc (50mL×3) 萃取得到的混合物。经硫酸钠干燥合并的有机萃取物, 过滤并浓缩, 得到化合物S15-6-1: MS (ESI) m/z 879.51 (M-H)。

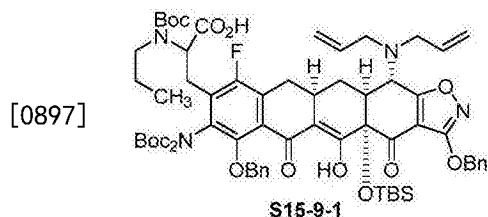


[0893] 向粗化合物S15-6-1 (0.948mmol, 1eq) 在THF (10mL) 中的溶液中加入HOAc (108μL, 1.90mmol, 2eq), 接着加入TBAF (1.0M在THF中, 1.04mL, 1.04mmol, 1.1eq)。在室温下, 搅拌得到的反应4小时, 再加入TBAF (0.9eq)。在室温下, 搅拌得到的反应5天, 并用饱和的碳酸氢钠水溶液淬灭。用EtOAc (60mL) 萃取该混合物。经硫酸钠干燥有机相, 过滤并浓缩。通过用1→50% EtOAc/己烷的硅胶快速色谱纯化残余物, 得到呈白是泡沫状固体的化合物S15-7-1 (631mg, 3个步骤60%): MS (ESI) m/z 765.37 (M-H)。

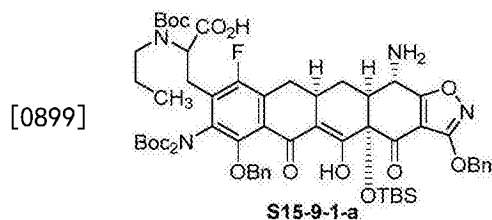


[0895] 在-78℃下,向DMSO(0.88mL,12.34mmol,15eq)在二氯甲烷(10mL)中的溶液中加入TFAA(1.15mL,8.23mmol,10eq)。将得到的悬浮液升温至-40℃,然后冷却回-78℃。滴加化合物S15-7-1(631mg,0.823mmol,1eq)在二氯甲烷(3mL)中的溶液。在-78℃下,搅拌反应3小时。加入三乙胺(2.29mL,16.46mmol,20eq)。在-78℃下,搅拌反应10分钟,并经2小时升温至室温,用饱和的碳酸氢钠水溶液淬灭。用DCM(30m,然后10mLL)萃取得到的混合物。经硫酸钠干燥合并的有机相,过滤并浓缩,得到粗醛中间体:MS(ESI)m/z 765.31(M+H)。

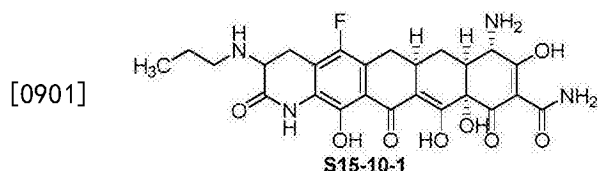
[0896] 将上述醛中间体溶于叔丁醇(6mL)和水(6mL)中。加入NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O(565mg,4.11mmol,5eq)。将得到的溶液冷却至0℃,接着加入2-甲基-2-丁烯(435μL,4.11mmol,5eq)和NaClO<sub>2</sub>(4.94mL,在叔丁醇/水(2:1,v/v)中0.5M,2.46mmol,3eq)。在0℃下搅拌反应30分钟。加入饱和的氯化铵水溶液。用EtOAc(60mL)萃取混合物。将有机相用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。用10→80% EtOAc/己烷的硅胶快速色谱得到呈黄色固体的化合物S15-8-1(640mg,2个步骤100%):MS(ESI)m/z 779.33(M-H)。



[0898] 使用一般方法A(不同在于使用3.5当量的LDA),由S15-8-1和N-二烯丙基烯酮S1-9-2制备化合物S15-9-1,收率20%。S15-9-1(~1:1非对映异构体):MS(ESI)m/z 1221.53(M+H)。



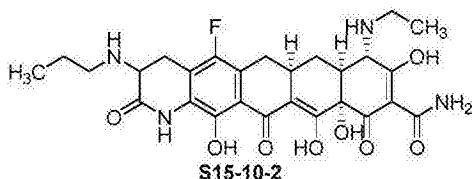
[0900] 使用一般方法B,由化合物S15-9-1制备化合物S15-9-1-a,收率64%。S15-9-1-a(~1:1非对映异构体):MS(ESI)m/z 1141.44(M+H)。



[0902] 使用一般方法E,由化合物S15-9-1-a制备化合物S15-10-1。S15-10-1:<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD,盐酸盐,~1:1非对映异构体)δ4.37-4.32(m,1H),3.88(s,1H),3.70-3.63(m,1H),3.21-2.98(m,5H),2.65(d,J=12.8Hz,1H),2.23-2.22(m,2H),1.86-1.76(m,2H),1.66-1.54(m,1H),1.073(t,J=7.3Hz,1.5H),1.069(t,J=7.3Hz,1.5H);MS(ESI)m/z

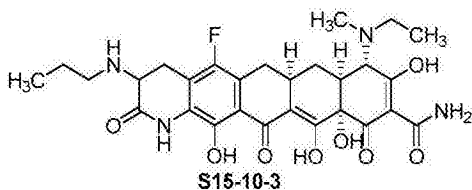
531.12 (M+H)。

[0903]



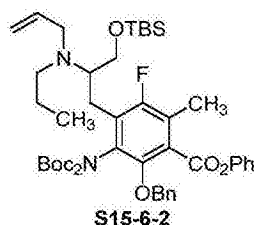
[0904] 使用一般方法D-1 (用乙醛) 和E, 由化合物S15-9-1-a制备化合物S15-10-2。S15-10-2:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 盐酸盐,  $\sim 1:1$  非对映异构体)  $\delta$  4.34 (dd,  $J=5.5, 14.6\text{Hz}$ , 1H), 3.86 (s, 1H), 3.70-3.63 (m, 1H), 3.47-3.30 (m, 2H), 3.25-3.12 (m, 3H), 3.06-2.98 (m, 2H), 2.84 (d,  $J=12.8\text{Hz}$ , 1H), 2.31-2.21 (m, 2H), 1.86-1.75 (m, 2H), 1.61-1.52 (m, 1H), 1.362 (t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 1.5H), 1.358 (t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 1.5H), 1.072 (t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 1.5H), 1.068 (t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 1.5H); MS (ESI)  $m/z$  559.16 (M+H)。

[0905]



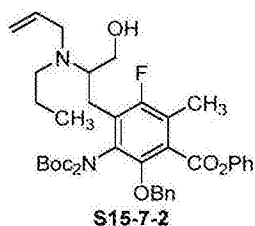
[0906] 使用一般方法D-1 (两次, 先用乙醛, 接着用甲醛) 和E, 由化合物S15-9-1-a制备化合物S15-10-3。S15-10-3:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 盐酸盐,  $\sim 1:1$  非对映异构体)  $\delta$  4.35 (dd,  $J=6.4, 14.6\text{Hz}$ , 1H), 4.22 (s, 0.5H), 4.13 (s, 0.5H), 3.71-3.64 (m, 1H), 3.52-3.44 (m, 1H), 3.38-3.30 (m, 1H), 3.23-3.12 (m, 3H), 3.07-2.93 (m, 6H), 2.32-2.21 (m, 2H), 1.86-1.75 (m, 2H), 1.70-1.58 (m, 1H), 1.43-1.36 (m, 3H), 1.07 (t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 3H); MS (ESI)  $m/z$  573.16 (M+H)。

[0907]



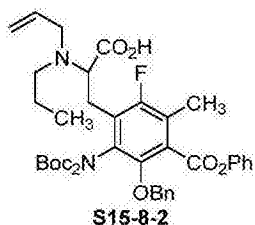
[0908] 向化合物S15-6-3 (0.686mmol, 粗的, 1eq) 在乙腈 (2mL) 中的溶液中加入碳酸钾 (190mg, 1.37mmol, 2eq) 和烯丙基溴 (74 $\mu\text{L}$ , 0.823mmol, 1.2eq)。在室温下, 搅拌得到的反应混合物2天。加入盐水 (50mL)。用EtOAc (40mL) 萃取该混合物。用盐水洗涤有机相, 经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。用0 $\rightarrow$ 10% EtOAc/己烷的硅胶快速色谱得到呈无色油状物的S15-6-2 (415mg, 两个步骤74%) :  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.34-7.26 (m, 7H), 7.21 (t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 1H), 6.99 (d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 2H), 5.81-5.71 (m, 1H), 5.12 (d,  $J=17.1\text{Hz}$ , 1H), 4.96 (d,  $J=9.2\text{Hz}$ , 1H), 4.86, 4.82 (ABq,  $J=10.4\text{Hz}$ , 2H), 3.59 (dd,  $J=6.7, 10.4\text{Hz}$ , 1H), 3.50 (dd,  $J=3.7, 10.4\text{Hz}$ , 1H), 3.30 (dd,  $J=6.1, 14.6\text{Hz}$ , 1H), 3.17 (dd,  $J=6.1, 14.6\text{Hz}$ , 1H), 3.10-3.04 (m, 1H), 2.80 (dd,  $J=9.2, 13.4\text{Hz}$ , 1H), 2.59-2.44 (m, 3H), 2.32 (d,  $J=1.8\text{Hz}$ , 3H), 1.39 (s, 9H), 1.38-1.33 (m, 2H), 1.26 (s, 9H), 0.82 (s, 9H), 0.78 (t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 3H), -0.032 (s, 3H), -0.057 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$  590.3 (M-H)。MS (ESI)  $m/z$  821.23 (M+H)。

[0909]



[0910] 向在聚丙烯反应容器中的化合物S15-6-2 (415mg, 0.505mmol, 1eq) 在乙腈 (24mL) 中的溶液中加入HF (1.52mL, 在乙腈水溶液中1M, 由48% HF水溶液和乙腈制备, 1.52mmol, 3eq)。在室温下, 搅拌该反应2小时, 并用饱和的碳酸氢钠水溶液 (5mL) 淬灭。蒸发得到的反应混合物, 并用EtOAc (40mL) 萃取残余物。用盐水洗涤有机相, 经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 得到呈白色泡沫状固体的化合物S15-7-2 (粗):  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.39–7.30 (m, 7H), 7.24 (t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 1H), 6.99 (d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 2H), 5.84–5.74 (m, 1H), 5.28 (d,  $J=17.1\text{Hz}$ , 1H), 5.14 (d,  $J=10.4\text{Hz}$ , 1H), 4.92, 4.88 (ABq,  $J=10.4\text{Hz}$ , 2H), 3.41–3.36 (m, 2H), 3.26–3.15 (m, 3H), 3.01 (dd,  $J=7.9, 14.0\text{Hz}$ , 1H), 2.71 (dt,  $J=12.8, 3.0\text{Hz}$ , 1H), 2.64–2.54 (m, 2H), 2.50–2.43 (m, 1H), 2.37 (d,  $J=1.8\text{Hz}$ , 3H), 1.61–1.51 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.33 (s, 9H), 0.92 (t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 3H); MS (ESI)  $m/z$  707.18 (M+H)。

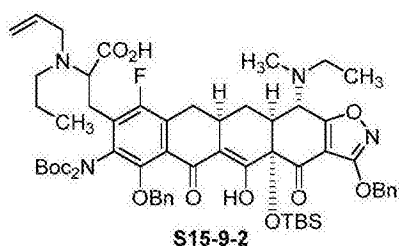
[0911]



[0912] 在 $-78^\circ\text{C}$ 下, 向DMSO (0.54mL, 7.58mmol, 15eq) 在二氯甲烷 (5mL) 中的溶液中加入TFAA (0.71mL, 5.05mmol, 10eq)。在 $-78^\circ\text{C}$ 下, 搅拌得到的悬浮液20分钟。滴加上述粗化合物S15-7-2 (0.505mmol, 1eq) 在二氯甲烷 (5mL) 中的溶液。在 $-78^\circ\text{C}$ 下, 搅拌反应3小时。加入三乙胺 (1.41mL, 10.1mmol, 20eq)。在 $-78^\circ\text{C}$ 下, 搅拌反应10分钟, 并经2小时升温至室温, 用饱和的碳酸氢钠水溶液淬灭。用EtOAc (50mL) 萃取得到的混合物。经硫酸钠干燥有机相, 过滤并浓缩, 得到粗醛中间体: MS (ESI)  $m/z$  705.15 (M+H)。

[0913] 将上述醛中间体溶于叔丁醇 (7.5mL) 和水 (7.5mL) 中。加入 $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (348mg, 2.52mmol, 5eq)。将得到的溶液冷却至 $0^\circ\text{C}$ 。接着加入2-甲基-2-丁烯 (267 $\mu\text{L}$ , 2.52mmol, 5eq) 和 $\text{NaClO}_2$  (3.03mL, 在叔丁醇-水 (2:1, v/v) 中0.5M, 1.52mmol, 3eq)。在 $0^\circ\text{C}$ 下搅拌反应1小时。加入饱和的氯化铵水溶液。用EtOAc (60mL) 萃取混合物。将有机相用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。用10 $\rightarrow$ 100% EtOAc/己烷的硅胶快速色谱得到呈无色油状物的化合物S15-8-2 (76mg, 3个步骤21%):  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.37–7.30 (m, 7H), 7.26–7.22 (m, 1H), 7.03–7.00 (m, 2H), 5.84–5.74 (m, 1H), 5.22 (d,  $J=10.4\text{Hz}$ , 1H), 5.18 (d,  $J=18.9\text{Hz}$ , 1H), 4.92 (s, 2H), 4.04 (t,  $J=6.7\text{Hz}$ , 1H), 3.68 (dd,  $J=6.1, 14.6\text{Hz}$ , 1H), 3.35 (dd,  $J=5.5, 14.0\text{Hz}$ , 1H), 3.21 (dd,  $J=7.3, 14.0\text{Hz}$ , 1H), 2.81 (dd,  $J=7.6, 15.3\text{Hz}$ , 1H), 2.63 (t,  $J=6.7\text{Hz}$ , 2H), 2.38 (s, 3H), 1.60–1.49 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.33 (s, 9H), 0.90 (t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 3H); MS (ESI)  $m/z$  721.18 (M+H)。

[0914]

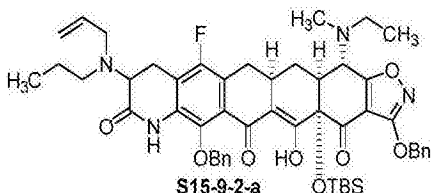


[0915] 使用一般方法A(不同在于使用2.2当量的LDA),由S15-8-2和N-甲基乙基烯酮S1-9-1制备化合物S15-9-2,呈两种非对映异构体的混合物,收率44%,通过在Waters Autopurification系统上的制备反相HPLC分离,使用Sunfire Prep C180BD柱[5 $\mu$ m,19 $\times$ 50mm;流速,20mL/min;溶剂A:含有0.1% HCO<sub>2</sub>H的H<sub>2</sub>O;溶剂B:含有0.1% HCO<sub>2</sub>H的MeOH;梯度:85 $\rightarrow$ 92% B 15分钟,然后100% B 5分钟;质量定向馏分收集]。收集与期望MW的级分,并浓缩,得到期望产物S15-9-2-A(20.3mg,17%,初期洗脱产物)和S15-9-2-B(19.7mg,17%,后期洗脱产物)。

[0916] S15-9-2-A: <sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>,~1:1旋转异构体)  $\delta$ 16.02(br s,1H),7.51-7.48(m,4H),7.38-7.32(m,6H),5.85-5.75(m,1H),5.35(s,2H),5.25-5.17(m,2H),5.04(dd,J=3.0,9.2Hz,2H),4.72(dd,J=2.4,9.2Hz,1H),4.06-4.03(m,1H),3.98(dd,J=3.0,10.4Hz,1H),3.52-3.38(m,2H),3.28-3.24(m,2H),3.05-2.98(m,1H),2.84-2.80(m,2H),2.66(br s,3H),2.58-2.39(m,6H),2.17(d,J=14.6Hz,1H),1.59-1.53(m,2H),1.46(s,4.5H),1.45(s,4.5H),1.28(s,4.5H),1.27(s,4.5H),1.14-1.10(m,3H),0.90-0.87(m,3H),0.82(s,4.5H),0.81(s,4.5H),0.27(s,1.5H),0.26(s,1.5H),0.14(s,1.5H),0.13(s,1.5H);MS(ESI)m/z 1123.18(M+H)。

[0917] S15-9-2-B: <sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ 15.89(br s,1H),7.50-7.48(m,2H),7.44-7.42(m,2H),7.39-7.30(m,6H),5.89-5.79(m,1H),5.35(s,2H),5.32(d,J=10.4Hz,1H),5.22(d,J=17.1Hz,1H),4.82,4.77(ABq,J=9.2Hz,2H),4.14(t,J=6.1Hz,1H),3.97(d,J=10.4Hz,1H),3.61(dt,J=4.9,15.9Hz,1H),3.41(dd,J=7.3,13.4Hz,1H),3.24(dd,J=7.9,15.9Hz,1H),3.06-2.99(m,1H),2.96-2.86(m,2H),2.85-2.74(m,2H),2.69-2.63(m,1H),2.60-2.56(m,1H),2.51-2.43(m,2H),2.39(s,3H),2.19(d,J=14.0Hz,1H),1.65-1.59(m,2H),1.39(s,9H),1.35(s,9H),1.17(t,J=7.3Hz,3H),0.87(t,J=7.3Hz,3H),0.82(s,9H),0.27(s,3H),0.13(s,3H);MS(ESI)m/z 1123.18(M+H)。

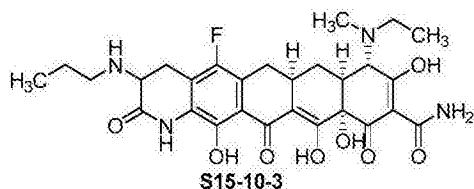
[0918]



[0919] 将单一非对映异构体S15-9-2-B(19.7mg,0.018mmol,1eq)溶于二噁烷(0.25mL)中。滴加HCl-二噁烷(0.25mL,4N)。在室温下,搅拌得到的反应溶液3小时,并用饱和的碳酸氢钠溶液(~3mL)淬灭。用EtOAc(30mL)萃取得到的反应混合物。经硫酸钠干燥有机相,过滤并浓缩,得到化合物S15-9-2-a-B(粗):MS(ESI)m/z 905.31(M+H)。

[0920] 类似地,将单一非对映异构体S15-9-2-A转化成其相应单一非对映异构体S15-9-2-a-A:MS(ESI)m/z 905.25(M+H)。

[0921]

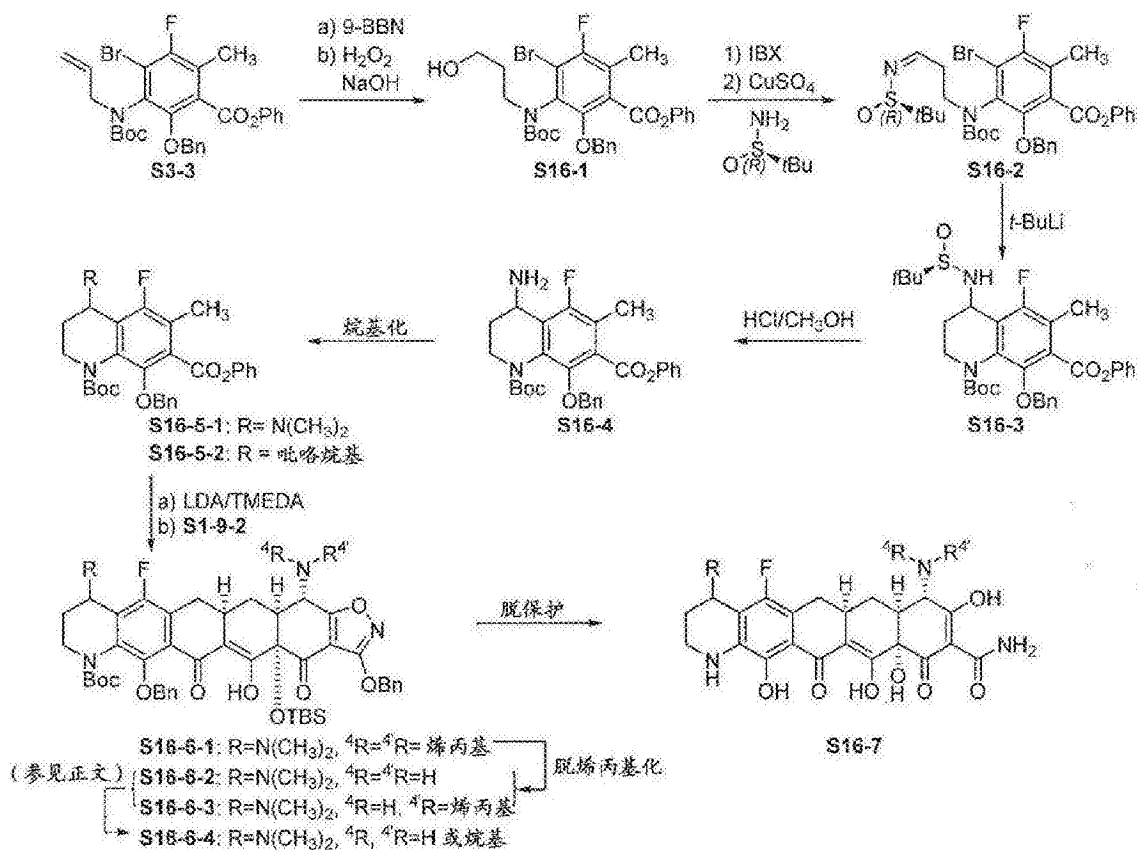


[0922] 使用一般方法B和C,分别由相应化合物S15-9-2-a-A和S15-9-2-a-B制备单一非对映异构体S15-10-3-A和S15-10-3-B。S15-10-3-A:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 盐酸盐,  $\sim 1:1$  构象异构体)  $\delta$  4.35 (dd,  $J=6.9, 14.6\text{Hz}$ , 1H), 4.22 (s, 0.5H), 4.13 (s, 0.5H), 3.69 (dd,  $J=6.9, 15.6\text{Hz}$ , 1H), 3.53-3.46 (m, 1H), 3.38-3.31 (m, 1H), 3.23-3.14 (m, 3H), 3.07-2.94 (m, 6H), 2.31-2.21 (m, 2H), 1.86-1.76 (m, 2H), 1.70-1.58 (m, 1H), 1.44-1.37 (m, 3H), 1.07 (t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 3H); MS (ESI)  $m/z$  573.09 (M+H)。

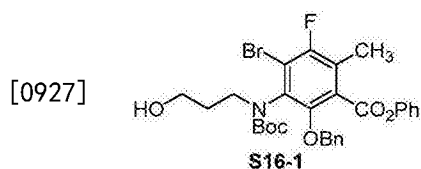
[0923] S15-10-3-B:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 盐酸盐,  $\sim 1:1$  构象异构体)  $\delta$  4.35 (dd,  $J=6.4, 14.6\text{Hz}$ , 1H), 4.22 (s, 0.5H), 4.13 (s, 0.5H), 3.67 (dd,  $J=6.9, 16.0\text{Hz}$ , 1H), 3.54-3.46 (m, 1H), 3.38-3.30 (m, 1H), 3.23-3.12 (m, 3H), 3.07-2.93 (m, 6H), 2.32-2.21 (m, 2H), 1.86-1.76 (m, 2H), 1.70-1.58 (m, 1H), 1.43-1.36 (m, 3H), 1.07 (t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 3H); MS (ESI)  $m/z$  573.09 (M+H)。

[0924] 方案16

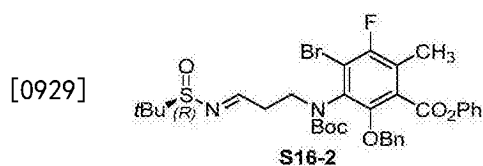
[0925]



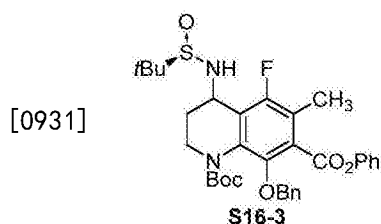
[0926] 根据方案16制备下述化合物。



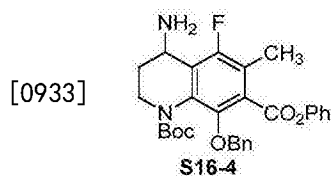
[0928] 将9-硼二环[3.3.1]壬烷溶液(在THF中0.5M, 27.0mL, 13.5mmol)加入到化合物S3-3 (2.56g, 0.4.49mmol) 在THF (20mL) 中的溶液中。在1小时之后, 将反应混合物冷却至0℃, 并小心地加入NaOH (6N水溶液, 6.75mL, 40.4mmol), 接着加入过氧化氢 (30%水溶液, 4.6mL, 40.4mmol)。在10分钟之后, 用EtOAc稀释反应混合物, 并用水 (2x) 和盐水 (1x) 洗涤。经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥有机物, 过滤并在减压下浓缩, 得到粗产物S16-1: <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.38-7.32 (m, 7H), 7.28-7.22 (m, 1H), 7.02-6.97 (m, 2H), 4.92 (ABq, J = 27.5Hz, 10.1Hz, 2H), 3.99-3.90 (m, 1H), 3.88-3.80 (m, 1H), 3.70-3.63 (m, 1H), 3.59-3.51 (m, 1H), 2.41 (d, J = 2.3Hz, 3H), 1.74-1.62 (m, 2H), 1.42 (s, 9H); MS (ESI) m/z 587.93, 589.93 (M+H)。



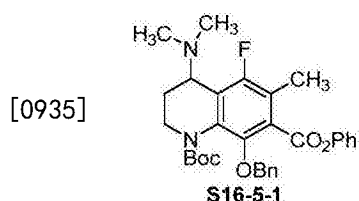
[0930] 将2-碘酰基苯甲酸(稳定化的, 45wt%, 3.07g, 4.93mmol)加入到化合物S16-1 (2.64g, 4.49mmol) 在DMSO (12mL) 中的溶液中。在3小时之后, 用EtOAc稀释反应混合物, 并过滤通过硅藻土 (EtOAc洗涤)。用NaHCO<sub>3</sub> (饱和的, 水溶液, 3x) 和盐水 (1x) 洗涤滤液。经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥有机物, 过滤并在减压下浓缩。将该物质溶于甲苯 (10mL) 中, 并加入硫酸铜 (II) (2.15g, 13.5mmol) 和 (R)-(+)-叔丁基亚磺酰胺 (1.09g, 8.98mmol)。在搅拌2天之后, 用EtOAc稀释反应混合物, 并用水 (3x) 和盐水 (2x) 洗涤。经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥有机物, 过滤并在减压下浓缩。通过柱色谱 (50g Biotage柱, 在己烷中的5至40% EtOAc梯度) 纯化该物质。得到1.165mg (38%, 3个步骤) 呈稠油状物的期望产物: <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 旋转异构体或E/Z异构体的混合物。δ 8.09-7.98 (m, 1H), 7.38-7.32 (m, 7H), 7.28-7.22 (m, 1H), 7.04-6.97 (m, 2H), 5.04-4.89 (m, 2H), 4.10-4.00 (m, 1H), 3.87-3.74 (m, 1H), 3.00-2.72 (m, 2H), 2.44-2.38 (m, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.42 (s, 6H), 1.15-1.07 (m, 9H); MS (ESI) m/z 688.98, 690.98 (M+H)。



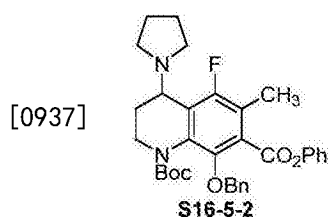
[0932] 将叔丁基锂 (1.7M溶液, 1.98mL, 3.37mmol) 滴加至化合物S16-2 (1.165g, 1.689mmol) 在THF (20mL) 中的-100℃溶液中。在5分钟之后, 用NH<sub>4</sub>Cl (饱和的水溶液) 淬灭反应混合物, 用EtOAc稀释, 并用水 (1x) 和盐水 (1x) 洗涤。经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥有机物, 过滤并在减压下浓缩。通过柱色谱 (50g Biotage柱, 在己烷中的30至90% EtOAc梯度) 纯化该物质。得到505mg (49%) 呈白色固体的期望产物S16-3 (单一非对映异构体): <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.42-7.34 (m, 2H), 7.33-7.22 (m, 6H), 7.10-7.04 (m, 2H), 4.93-4.76 (m, 3H), 3.42-3.34 (m, 1H), 2.37-2.27 (m, 4H), 2.10-1.90 (m, 2H), 1.33 (s, 9H), 1.16 (s, 9H); MS (ESI) m/z 611.74 (M+H)。



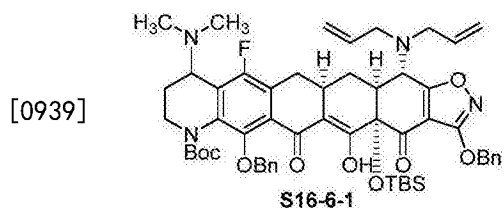
[0934] 在HCl (在1,4-二噁烷中4M溶液,0.5mL)和MeOH(2.5mL)中搅拌化合物S16-3 (158mg,0.258mmol)。在4小时之后,用EtOAc稀释反应混合物,并用NaHCO<sub>3</sub> (饱和的,水溶液,3x)和盐水(1x)洗涤。经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥有机物,过滤并在减压下浓缩,得到化合物S16-4 (单一对映异构体):MS (ESI)m/z 507.19 (M+H)。



[0936] 将粗S16-4 (0.258mmol)溶于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5mL)中,并加入Na(OAc)<sub>3</sub>BH (219mg,1.03mmol)和甲醛(37%水溶液,1mL)。在30分钟之后,用EtOAc稀释反应混合物。将混合物用NaHCO<sub>3</sub> (饱和的,水溶液,3x)和盐水(1x)洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩。通过柱色谱(25g Biotage柱,在己烷中的20至80% EtOAc梯度)纯化该物质,得到117mg (85%,2个步骤)的产物S16-5-1 (单一非对映异构体):<sup>1</sup>H NMR (400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ7.44-7.20 (m,8H),7.08-7.02 (m,2H),4.98-4.76 (m,2H),4.22-4.10 (m,1H),3.90-3.82 (m,1H),3.10-2.98 (m,1H),2.38-2.27 (m,4H),2.20 (s,6H),1.70-1.56 (m,1H),1.30 (s,9H);MS (ESI)m/z 535.32 (M+H)。

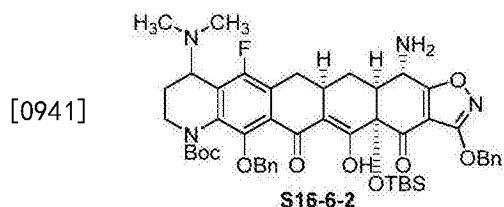


[0938] 将粗S16-4 (0.247mmol)溶于CH<sub>3</sub>CN (2mL)中,并加入(0.103mL,0.741mmol)和1,4-二溴丁烷(0.0292mL,0.247mmol)。在微波反应器中,将反应混合物加热至130℃15分钟。加入另外的1,4-二溴丁烷(0.050mL,0.42mmol),并通过微波反应器将该混合物再次加热至130℃持续15分钟。用EtOAc稀释反应混合物,用NaHCO<sub>3</sub> (饱和的,水溶液,2x)和盐水(1x)洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩。通过柱色谱(10g Biotage柱,在己烷中的20至60% EtOAc梯度)纯化该物质,得到41.2mg (30%,2个步骤)的产物S16-5-2 (单一对映异构体):<sup>1</sup>H NMR (400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ7.40-7.20 (m,8H),7.08-7.01 (m,2H),5.00and4.79 (ABq,J=10.6Hz,2H),4.22-4.10 (m,1H),3.84-3.80 (m,1H),3.20-3.08 (m,1H),2.68-2.58 (m,2H),2.42-2.30 (m,6H),1.76-1.55 (m,5H),1.30 (s,9H);MS (ESI)m/z 561.23 (M+H)。

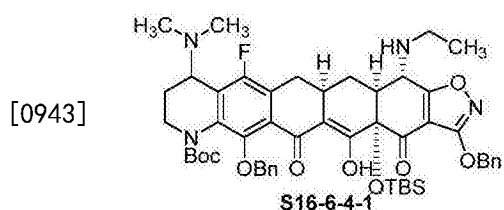


[0940] 在-40℃下,由在THF (3mL)中的二异丙胺(0.0382mL,0.270mmol)和n-BuLi (1.6M溶

液, 0.169mL, 0.270mmol) 制备二异丙基氨基锂。将反应混合物冷却至 $-78^{\circ}\text{C}$ , 并加入TMEDA (0.125mL, 0.832mmol)。然后, 滴加化合物S16-5-1 (117mg, 0.219mmol) 在THF (1mL) 中的溶液, 得到橙红色溶液。在 $-78^{\circ}\text{C}$ 下, 搅拌该反应混合物30分钟。滴加烯酮S1-9-2 (111mg, 0.208mmol) 在THF (1mL) 中的溶液, 接着滴加LHMDS (1.0M溶液, 0.25mL, 0.25mmol)。经1小时, 允许反应混合物升温至 $-10^{\circ}\text{C}$ 。通过加入氯化铵 (饱和的, 水溶液) 淬灭反应, 并用EtOAc稀释。用水 (3x) 和盐水 (1x) 洗涤该混合物, 经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 过滤并在减压下浓缩。通过柱色谱 (25g Biotage柱, 在己烷中的15至50% EtOAc梯度) 纯化该物质。得到116mg的S16-6-1 (57%, 单一非对映异构体):  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  15.9 (s, 1H), 7.44–7.36 (m, 2H), 7.36–7.12 (m, 8H), 5.87–5.65 (m, 2H), 5.26 (s, 2H), 5.20–5.00 (m, 4H), 4.96–4.84 (m, 1H), 4.66–4.48 (m, 1H), 4.12–3.95 (m, 2H), 3.82–3.72 (m, 1H), 3.28–3.18 (m, 2H), 3.17–3.00 (m, 3H), 2.95–2.80 (m, 2H), 2.51 (t,  $J=14.7\text{Hz}$ , 1H), 2.44–2.16 (m, 3H), 2.10 (s, 6H), 2.25–1.96 (m, 1H), 1.58–1.44 (m, 1H), 1.33 (s, 2.7H), 1.07 (s, 5.3H), 0.68 (s, 9H), 0.15 (s, 3H), 0.00 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$  975.39 (M+H)。

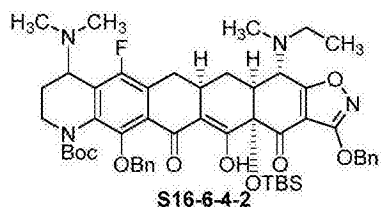


[0942] 将化合物S16-6-1 (42.2mg, 0.0433mmol)、1,3-二甲基巴比妥酸 (27.0mg, 0.173mmol) 和 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$  (5.0mg, 0.0043mmol) 溶于 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2mL) 中, 排空反应混合物并回填充氮气 (3x)。在6小时之后, 用EtOAc稀释反应混合物, 用 $\text{NaHCO}_3$  (饱和的, 水溶液, 3x) 和pH 7磷酸盐缓冲液 (1x) 洗涤, 经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 过滤并在减压下浓缩。通过柱色谱 (10g Biotage柱, 在己烷中的50至100% EtOAc梯度) 纯化该物质。得到30.9mg的S16-6-2 (80%, 单一非对映异构体): MS (ESI)  $m/z$  895.38 (M+H)。



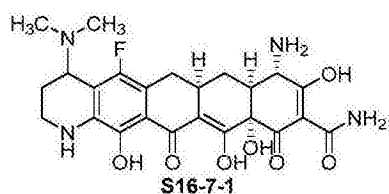
[0944] 将化合物S16-6-2 (30.9mg, 0.0345mmol) 和乙酸 (0.0039mL, 0.069mmol) 溶于MeOH (1mL) 中, 并将反应混合物冷却至 $0^{\circ}\text{C}$ 。加入 $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$  (14.6mg, 0.069mmol) 和乙醛 (在EtOH中的50wt%溶液, 0.0026mL, 0.0518mmol)。在10分钟之后, 通过LC/MS观察到90%转化。加入另外的 $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$  (14.6mg, 0.069mmol) 和乙醛 (在EtOH中的50wt%溶液, 0.0026mL, 0.0518mmol)。在5分钟之后, 用 $\text{NaHCO}_3$  (饱和的, 水溶液) 淬灭反应混合物, 并用EtOAc稀释。用 $\text{NaHCO}_3$  (饱和的, 水溶液, 2x) 和pH 7磷酸盐缓冲液 (1x) 洗涤该混合物, 经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 过滤并在减压下浓缩。得到28.5mg (90%) 的粗S16-6-4-1, 使用其而无需进一步纯化: MS (ESI)  $m/z$  923.36 (M+H)。

[0945]



[0946] 将甲醛 (37% 水溶液, 0.5mL) 加入到化合物 S16-6-4-1 (14.3mg, 0.0155mmol) 和 Na(OAc)<sub>3</sub>BH (9.8mg, 0.046mmol) 在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1mL) 中的混合物中。在 1 小时之后, 用 EtOAc 稀释反应混合物, 用 NaHCO<sub>3</sub> (饱和的, 水溶液, 2x) 和 pH 7 磷酸盐缓冲液 (1x) 洗涤, 经 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并在减压下浓缩, 得到粗化合物 S16-6-4-2, 使用其而无需进一步纯化: MS (ESI) m/z 937.49 (M+H)。

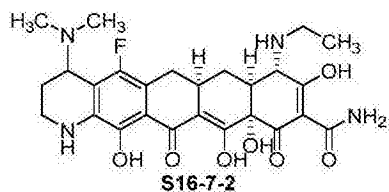
[0947]



[0948] 在甲磺酸 (0.10mL)、二甲基硫醚 (0.020mL) 和 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.20mL) 中搅拌化合物 S16-6-2 (19.5mg, 0.0218mmol)。在搅拌过夜之后, 在空气流下浓缩反应混合物。加入二甲基硫醚 (0.020mL) 和 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.040mL), 搅拌该混合物过夜。加入另外的二甲基硫醚 (0.040mL), 并搅拌该混合物 5 小时。用 0.05N HCl 水溶液 (2mL) 稀释反应混合物, 并直接在 Waters Autopurification 系统上纯化, 所述系统装有 Phenomenex Polymerx 10μ RP 100A 柱 [10μm, 30×21.20mm; 流速, 20mL/min; 溶剂 A: 0.05N HCl 水溶液; 溶剂 B: CH<sub>3</sub>CN; 梯度: 0→50% B; 质量-定向馏分收集]。收集具有期望 MW 的级分, 并冷冻干燥, 得到 7.6mg (57%) 呈黄色固体的 S16-7-1 (单一非对映异构体): <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 4.73 (s, 1H), 3.87 (s, 1H), 3.70–3.60 (m, 1H), 3.40–3.30 (m, 1H), 3.12–3.00 (m, 1H), 2.99–2.82 (m, 7H), 2.68–2.56 (m, 2H), 2.26–2.15 (m, 2H), 2.04–1.90 (m, 1H), 1.62–1.50 (m, 1H); MS (ESI) m/z 503.11 (M+H)。

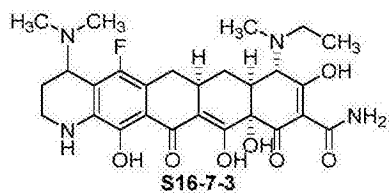
[0949] 根据用于化合物 S16-7-1 的方法, 由 S16-6-4-1 和 S16-6-4-2 制备下述化合物:

[0950]



[0951] S16-7-2 (单一非对映异构体): <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 4.73 (s, 1H), 3.85 (s, 1H), 3.70–3.60 (m, 1H), 3.48–3.30 (m, 3H), 3.20–2.78 (m, 9H), 2.65–2.56 (m, 1H), 2.24–2.14 (m, 2H), 2.04–1.90 (m, 1H), 1.60–1.49 (m, 1H), 1.36 (t, J=7.3Hz, 3H); MS (ESI) m/z 531.18 (M+H)。

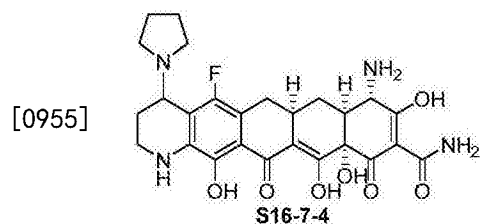
[0952]



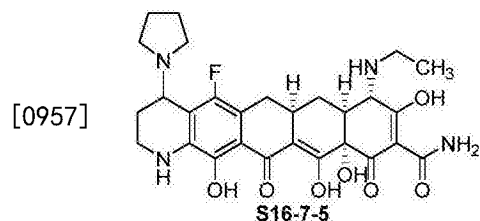
[0953] S16-7-3 (单一非对映异构体): <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 4.76–4.70 (m, 1H), 4.21 (s, 0.5H), 4.11 (s, 0.5H), 3.70–3.60 (m, 1H), 3.56–3.43 (m, 1H), 3.40–3.30 (m, 2H), 3.11–2.84

(m, 12H), 2.65–2.56 (m, 1H), 2.27–2.13 (m, 2H), 2.03–1.90 (m, 1H), 1.69–1.54 (m, 1H), 1.45–1.34 (m, 3H); MS (ESI)  $m/z$  545.23 (M+H)。

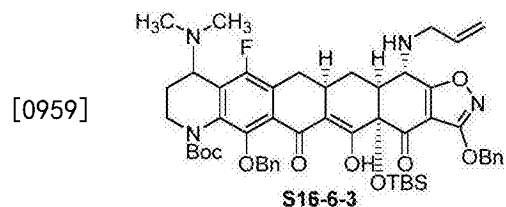
[0954] 根据用于实施例S16-7-1的方法, 用化合物S16-5-2代替化合物S16-5-1制备下述化合物:



[0956] S16-7-4 (单一非对映异构体):  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  4.76–4.70 (m, 1H), 3.87 (s, 1H), 3.86–3.76 (m, 1H), 3.67 (dd,  $J=13.7, 5.04\text{Hz}$ , 1H), 3.48–3.24 (m, 4H), 3.07 (dd,  $J=14.2, 4.6\text{Hz}$ , 1H), 3.00–2.85 (m, 1H), 2.66–2.61 (m, 1H), 2.57–2.48 (m, 1H), 2.28–2.10 (m, 4H), 2.10–1.90 (m, 3H), 1.63–1.52 (m, 1H); MS (ESI)  $m/z$  529.14 (M+H)。

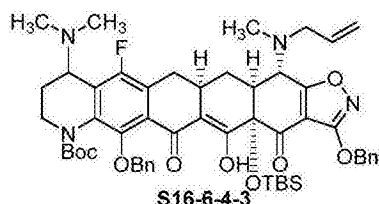


[0958] S16-7-5 (单一非对映异构体):  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  4.77–4.72 (m, 1H), 3.87–3.77 (m, 2H), 3.67 (dd,  $J=13.7, 5.5\text{Hz}$ , 1H), 3.50–3.26 (m, 6H), 3.06 (dd,  $J=14.2, 4.6\text{Hz}$ , 1H), 3.00–2.90 (m, 1H), 2.86–2.79 (m, 1H), 2.57–2.49 (m, 1H), 2.28–2.12 (m, 4H), 2.11–1.90 (m, 3H), 1.60–1.48 (m, 1H), 1.36 (t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 3H); MS (ESI)  $m/z$  557.14 (M+H)。



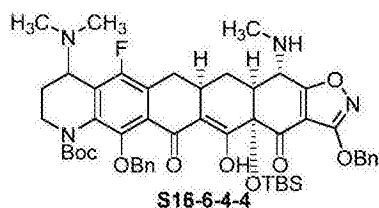
[0960] 将化合物S16-6-1 (116mg, 0.119mmol) 和2-巯基苯甲酸 (22.0mg, 0.143mmol) 称重到烧瓶中。将其排空, 并回填充氮气 (3x)。加入THF (2mL), 接着加入 $\text{Pd}(\text{dba})_2$  (6.9mg, 0.012mmol) 和1,4-双(二苯膦基)丁烷 (5.1mg, 0.012mmol) 在THF (0.20mL) 中的溶液。在6小时之后, 加入在THF (0.20mL) 中的另外的 $\text{Pd}(\text{dba})_2$  (6.9mg, 0.012mmol) 和1,4-双(二苯膦基)丁烷 (5.1mg, 0.012mmol)。在搅拌过夜之后, 用EtOAc稀释反应混合物, 用 $\text{NaHCO}_3$  (饱和的, 水溶液, 2x) 和pH7磷酸盐缓冲液 (1x) 洗涤, 经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 过滤并在减压下浓缩。通过柱色谱 (10g Biotage柱, 在己烷中的20至100% EtOAc梯度) 纯化该物质。得到33.9mg (30%) 的S16-6-3, 42.2mg (36%) 的回收的S16-6-1和19.5mg (18%) 的完全脱烯丙基化产物S16-6-2。S16-6-3的MS: (ESI)  $m/z$  935.34 (M+H)。

[0961]



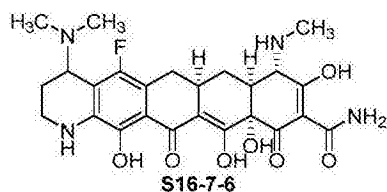
[0962] 将甲醛 (37% 水溶液, 0.5mL) 加入到化合物 S16-6-3 (33.9mg, 0.0363mmol) 和 Na(OAc)<sub>3</sub>BH (23.0mg, 0.109mmol) 在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2mL) 中的混合物中。在 1 小时之后, 通过 LC/MS 观察到 ~50% 转化。加入另外的甲醛 (37% 水溶液, 0.5mL) 和 Na(OAc)<sub>3</sub>BH (25mg, 0.12mmol)。在搅拌过夜之后, 加入另外的 Na(OAc)<sub>3</sub>BH (50mg, 0.24mmol)。在 2 小时之后, 用 EtOAc 稀释反应混合物, 用 NaHCO<sub>3</sub> (饱和的, 水溶液, 3x) 和 pH 7 磷酸盐缓冲液 (1x) 洗涤, 经 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并在减压下浓缩。使用粗 S16-6-4-3 而无需进一步纯化: MS (ESI) m/z 949.41 (M+H)。

[0963]



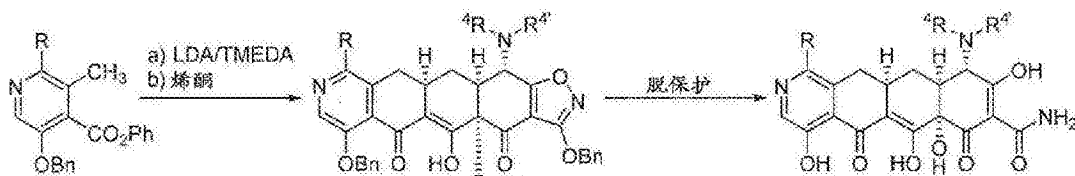
[0964] 将化合物 S16-6-4-3 (34.4mg, 0.0363mmol)、1,3-二甲基巴比妥酸 (22.7mg, 0.145mmol) 和 Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> (4.2mg, 0.0036mmol) 溶于 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4mL) 中, 排空反应混合物并回填充氮气 (3x)。在 6 小时之后, 用 EtOAc 稀释反应混合物, 用 NaHCO<sub>3</sub> (饱和的, 水溶液, 3x) 和 pH 7 磷酸盐缓冲液 (1x) 洗涤, 经 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并在减压下浓缩。通过柱色谱 (10g Biotage 柱, 在己烷中的 50 至 100% EtOAc 梯度) 纯化该物质。得到 32.8mg (99%) 的: S16-6-4-4: MS (ESI) m/z 909.36 (M+H)。

[0965]



[0966] 在甲磺酸 (0.10mL)、二甲基硫醚 (0.020mL) 和 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.20mL) 中搅拌化合物 S16-6-4-4 (32.8mg, 0.0361mmol)。在搅拌过夜之后, 浓缩反应混合物。加入二甲基硫醚 (0.040mL) 和 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.040mL)。在 4 小时之后, 用 1:1 MeOH:0.05N HCl 水溶液 (2mL) 稀释反应混合物, 并直接在 Waters Autopurification 系统上纯化, 所述系统装有 Phenomenex Polymerx 10μ RP100A 柱 [10μm, 30×21.20mm; 流速, 20mL/min; 溶剂 A: 0.05N HCl 的水溶液; 溶剂 B: CH<sub>3</sub>CN; 梯度: 0→50% B; 质量-定向馏分收集]。收集具有期望 MW 的级分, 并冷冻干燥, 得到 10.7mg (47%) 呈橙红色固体的 S16-7-6 (单一非对映异构体): <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 4.76-4.71 (m, 1H), 3.81 (s, 1H), 3.68-3.60 (m, 1H), 3.42-3.32 (m, 1H), 3.06 (dd, J=15.1, 4.6Hz, 1H), 3.02-2.78 (m, 11H), 2.66-2.56 (m, 1H), 2.24-2.12 (m, 2H), 2.04-1.92 (m, 1H), 1.58-1.46 (m, 1H); MS (ESI) m/z 517.22 (M+H)。

[0967] 方案 17



[0968]

S17-1-1: R=H

S17-1-2: R=(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NS17-2-1: R=H, <sup>4</sup>R=<sup>4</sup>R=烯丙基S17-2-2: R=(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N, <sup>4</sup>R=<sup>4</sup>R=烯丙基S17-2-3: R=<sup>4</sup>R=<sup>4</sup>R=HS17-2-4: R=(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N, <sup>4</sup>R=<sup>4</sup>R=HS17-2-5: R=(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N, <sup>4</sup>R=H, <sup>4</sup>R=烯丙基S17-2-6: R=(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N, <sup>4</sup>R, <sup>4</sup>R=H 或烷基S17-2-7: R=(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N, <sup>4</sup>R<sup>4</sup>RN=吗啉基

S17-3

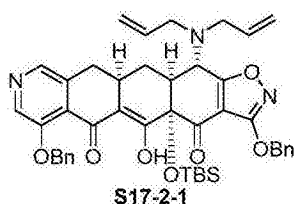
脱烯丙基化

(参见正文)

[0969]

根据方案17制备下述化合物。

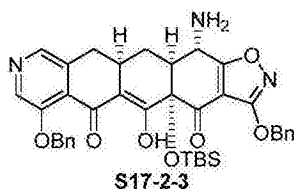
[0970]



[0971]

在-40℃下,由在THF (3mL) 中的二异丙胺 (0.0393mL, 0.278mmol) 和n-BuLi (1.6M溶液, 0.174mL, 0.278mmol) 制备二异丙基氨基锂。将反应混合物冷却至-78℃, 并加入TMEDA (0.128mL, 0.856mmol)。然后, 滴加化合物S17-1-1 (75.0mg, 0.235mmol, 根据包括J. Med. Chem., 2011, 54, 1511的文献方法制备) 在THF (1mL) 中的溶液, 得到深红色溶液。在-78℃下, 搅拌反应混合物30分钟。滴加烯酮S1-9-2 (114mg, 0.214mmol) 在THF (1mL) 中的溶液, 接着加入LHMDS (1.0M溶液, 0.257mL, 0.257mmol)。经1小时, 允许反应混合物升温至-20℃。通过加入氯化铵 (饱和的, 水溶液) 淬灭反应, 并用EtOAc稀释。用水 (3x)、1N aq. NaOH (3x)、pH7磷酸盐缓冲液 (1x) 和盐水 (1x) 洗涤该混合物, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并在减压下浓缩。通过柱色谱 (25g Biotage柱, 在己烷中的10至50% EtOAc梯度) 纯化该物质。得到28.6mg (18%) 的S17-2-1: <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 15.7 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.54-7.24 (m, 10H), 5.85-5.73 (m, 2H), 5.37 (s, 2H), 5.32-5.04 (m, 6H), 4.06 (d, J=10.4Hz, 1H), 3.36-3.16 (m, 4H), 2.90-2.82 (m, 2H), 2.60-2.40 (m, 1H), 2.14-2.05 (m, 1H), 1.64-1.50 (m, 1H), 1.30-1.20 (m, 1H), 0.81 (s, 9H), 0.24 (s, 3H), 0.12 (s, 3H); MS (ESI) m/z 760.24 (M+H)。

[0972]

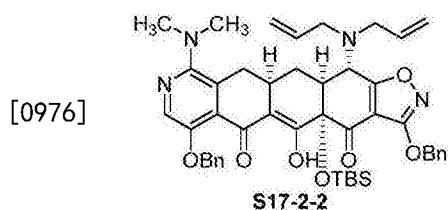


[0973]

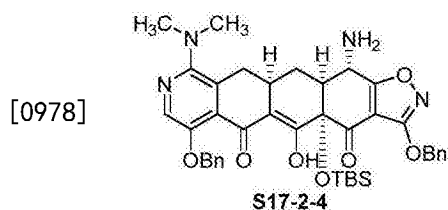
将化合物S17-2-1 (28.6mg, 0.0376mmol)、1,3-二甲基巴比妥酸 (23.4mg, 0.150mmol) 和Pd (Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> (4.3mg, 0.0038mmol) 溶于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2mL) 中, 排空反应混合物并回填充氮气 (3x)。在5小时之后, 用EtOAc稀释反应混合物, 用NaHCO<sub>3</sub> (饱和的, 水溶液, 3x) 和盐水 (1x) 洗涤, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并在减压下浓缩。通过柱色谱 (10g Biotage柱, 在己烷中的50至100% EtOAc梯度) 纯化该物质。得到4.8mg (19%) 的S17-2-3: MS (ESI) m/z 680.18 (M+H)。



[0975] 在甲磺酸 (0.10mL)、二甲基硫醚 (0.020mL) 和  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.20mL) 中搅拌化合物 S17-2-3 (4.8mg, 0.0706mmol)。在搅拌过夜之后, 浓缩反应混合物。加入二甲基硫醚 (0.040mL) 和  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.040mL)。在 4 小时之后, 加入另外的甲磺酸 (0.040mL), 并搅拌该混合物过夜。直接在 Waters Autopurification 系统上纯化反应混合物, 所述系统装有 Phenomenex Polymerx 10 $\mu$  RP 100A 柱 [10 $\mu$ m, 30 $\times$ 21.20mm; 流速, 20mL/min; 溶剂 A: 0.05N HCl 水溶液; 溶剂 B:  $\text{CH}_3\text{CN}$ ; 梯度: 0 $\rightarrow$ 50% B; 质量-定向馏分收集]。收集具有期望 MW 的级分, 并冷冻干燥, 得到 3.0mg (92%) 呈黄色固体的 S17-3-1:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.53 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.42-3.008 (m, 2H), 2.80-2.65 (m, 1H), 2.34-2.24 (m, 2H), 1.70-1.60 (m, 1H); MS (ESI)  $m/z$  388.03 (M+H)。

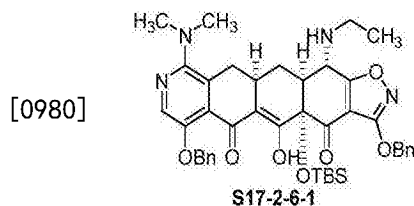


[0977] 在  $-40^\circ\text{C}$  下, 由在 THF (5mL) 中的二异丙胺 (0.107mL, 0.754mmol) 和  $n\text{-BuLi}$  (1.6M 溶液, 0.471mL, 0.754mmol) 制备二异丙基氨基锂。将反应混合物冷却至  $-78^\circ\text{C}$ , 并加入 TMEDA (0.377mL, 2.51mmol)。然后, 滴加化合物 S17-1-2 (239mg, 0.659mmol, 根据包括 J. Med. Chem., 2011, 54, 1511 的文献方法制备) 在 THF (2mL) 中的溶液, 得到橙红色溶液。在  $-78^\circ\text{C}$  下, 搅拌反应混合物 30 分钟。滴加烯酮 S1-9-2 (336mg, 0.628mmol) 在 THF (1mL) 中的溶液, 接着滴加 LHMS (1.0M 溶液, 0.816mL, 0.816mmol)。经 1 小时, 允许反应混合物升温至  $-20^\circ\text{C}$ 。通过加入氯化铵 (饱和的, 水溶液) 淬灭反应, 并用 EtOAc 稀释。用水 (3x) 和盐水 (1x) 洗涤该混合物, 经  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 过滤并在减压下浓缩。通过柱色谱 (25g Biotage 柱, 在己烷中的 10 至 40% EtOAc 梯度) 纯化该物质。得到 338.5mg (67%) 的 S17-2-2:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  15.5 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.54-7.48 (m, 2H), 7.45-7.24 (m, 7H), 7.14-7.08 (m, 1H), 5.88-5.75 (m, 2H), 5.37 (s, 2H), 5.26-5.07 (m, 6H), 4.12 (d,  $J=10.1\text{Hz}$ , 1H), 3.40-3.18 (m, 4H), 3.01 (dd,  $J=15.3, 4.9\text{Hz}$ , 1H), 2.97-2.86 (m, 1H), 2.76 (s, 6H), 2.63 (t,  $J=15.3\text{Hz}$ , 1H), 2.57-2.50 (m, 1H), 2.48-2.36 (m, 1H), 2.19-2.12 (m, 1H), 0.80 (s, 9H), 0.25 (s, 3H), 0.12 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$  803.27 (M+H)。

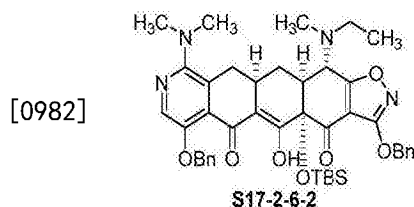


[0979] 将化合物 S17-2-2 (149mg, 0.185mmol)、1,3-二甲基巴比妥酸 (115mg, 0.740mmol) 和  $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$  (21.4mg, 0.0185mmol) 溶于  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5mL) 中, 排空反应混合物并回填充氮气 (3x)。在搅拌过夜之后, 用 EtOAc 稀释反应混合物, 用  $\text{NaHCO}_3$  (饱和的, 水溶液, 3x)、pH 7 磷酸

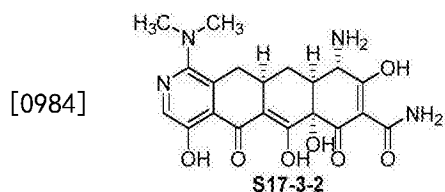
盐缓冲液 (1x) 和盐水 (1x) 洗涤, 经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 过滤并在减压下浓缩, 通过柱色谱 (25g Biotage柱, 在EtOAc中0至10% MeOH梯度) 纯化该物质。得到98.1mg (73%) 的S17-2-4:MS (ESI) $m/z$  723.21 (M+H)。



[0981] 将化合物S17-2-4 (78.5mg, 0.109mmol) 和乙酸 (0.0124mL, 0.217mmol) 溶于MeOH (2mL) 中, 并将反应混合物冷却至0℃。加入Na (OAc)<sub>3</sub>BH (46mg, 0.217mmol) 和乙醛 (在EtOH中的50wt% s溶液, 0.0217mL, 0.217mmol)。在10分钟之后, 通过LC/MS观察到完全转化。用 $\text{NaHCO}_3$  (饱和的, 水溶液) 淬灭反应混合物, 并用EtOAc稀释。用 $\text{NaHCO}_3$  (饱和的, 水溶液, 2x)、pH 7磷酸盐缓冲液 (1x) 和盐水 (1x) 洗涤该混合物, 经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 过滤并在减压下浓缩, 得到粗产物S17-2-6-1, 使用其而无需进一步纯化:MS (ESI) $m/z$  751.30 (M+H)。



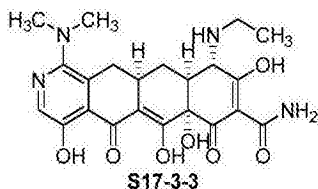
[0983] 将甲醛 (37%水溶液, 0.5mL) 加入到化合物S17-2-6-1 (20.4mg, 0.0272mmol) 和Na (OAc)<sub>3</sub>BH (17.3mg, 0.0816mmol) 在 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2mL) 中的混合物中。在1小时之后, 用EtOAc稀释反应混合物, 用 $\text{NaHCO}_3$  (饱和的, 水溶液, 2x)、pH 7磷酸盐缓冲液 (1x) 和盐水洗涤, 经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 过滤并在减压下浓缩, 得到粗产物S17-2-6-2, 使用其而需进一步纯化:MS (ESI) $m/z$  765.34 (M+H)。



[0985] 在甲磺酸 (0.10mL)、二甲基硫醚 (0.020mL) 和 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.20mL) 中搅拌化合物S17-2-4 (19.6mg, 0.0271mmol)。在搅拌过夜之后, 浓缩反应混合物。加入二甲基硫醚 (0.080mL) 和 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.040mL)。在搅拌过夜之后, 浓缩反应混合物, 并在Waters Autopurification系统上纯化, 所述系统装有Phenomenex Polymerx 10 $\mu$  RP 100A柱 [10 $\mu$ m, 30×21.20mm; 流速, 20mL/min; 溶剂A:0.05N HCl水溶液; 溶剂B: $\text{CH}_3\text{CN}$ ; 梯度:0→50% B; 质量-定向馏分收集]。收集具有期望MW的级分, 并冷冻干燥, 得到1.78mg (13%) 呈黄色固体的S17-3-2:<sup>1</sup>H NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.17 (s, 1H), 3.92 (s, 1H), 3.24–3.04 (m, 8H), 2.74–2.64 (m, 1H), 2.58 (t, J = 14.6Hz, 1H), 2.36–2.26 (m, 1H), 1.70–1.60 (m, 1H); MS (ESI) $m/z$  431.08 (M+H)。

[0986] 根据用于化合物S17-3-2的方法, 由S17-2-6-1和S17-2-6-2制备下述化合物:

[0987]



[0988] S17-3-3:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.20 (s, 1H), 3.92 (s, 1H), 3.46-3.30 (m, 2H), 3.26-3.08 (m, 8H), 2.93-2.84 (m, 1H), 2.60 (t,  $J=14.6\text{Hz}$ , 1H), 2.36-2.26 (m, 1H), 1.70-1.60 (m, 1H), 1.37 (t,  $J=6.8\text{Hz}$ , 3H); MS (ESI)  $m/z$  459.13 (M+H)。

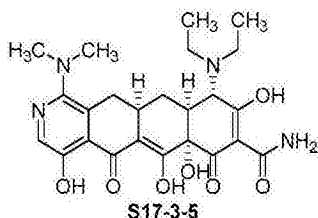
[0989]



[0990] S17-3-4:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.21 (s, 1H), 3.92 (d,  $J=34.4\text{Hz}$ , 1H), 3.58-3.44 (m, 1H), 3.43-3.28 (m, 1H), 3.24-3.12 (m, 8H), 3.06-2.93 (m, 4H), 2.60 (t,  $J=13.7\text{Hz}$ , 1H), 2.40-2.26 (m, 1H), 1.78-1.64 (m, 1H), 1.47-1.34 (m, 3H); MS (ESI)  $m/z$  473.15 (M+H)。

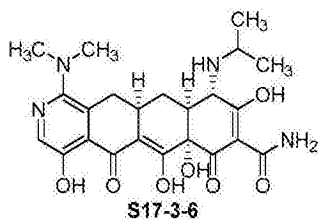
[0991] 根据用于S17-3-3的类似方法,由S17-2-4制备下述化合物:

[0992]



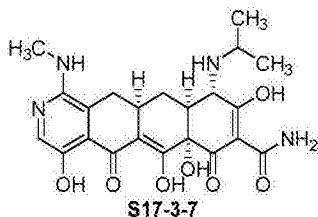
[0993] S17-3-5:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.21 (s, 1H), 4.30 (s, 1H), 3.66-3.53 (m, 1H), 3.53-3.42 (m, 2H), 3.40-3.30 (m, 1H), 3.24-3.12 (m, 8H), 3.00-2.93 (m, 1H), 2.59 (t,  $J=15.1\text{Hz}$ , 1H), 2.37-2.29 (m, 1H), 1.76-1.64 (m, 1H), 1.41 (t,  $J=7.4\text{Hz}$ , 6H); MS (ESI)  $m/z$  487.13 (M+H)。

[0994]



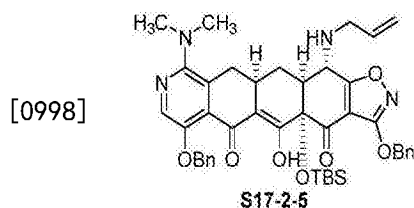
[0995] S17-3-6:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.20 (s, 1H), 4.01 (s, 1H), 3.83 (hept,  $J=6.4\text{Hz}$ , 1H), 3.24-3.10 (m, 8H), 2.94-2.84 (m, 1H), 2.65-2.55 (m, 1H), 2.38-2.28 (m, 1H), 1.70-1.60 (m, 1H), 1.46-1.34 (m, 6H); MS (ESI)  $m/z$  473.11 (M+H)。

[0996]

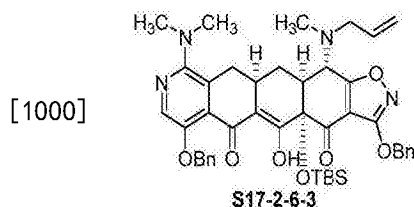


[0997] 由S17-3-6的甲磺酸脱保护步骤,分离作为副产物的化合物S17-3-7: S17-3-7:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.53 (s, 1H), 3.99 (s, 1H), 3.82 (hept,  $J=6.4\text{Hz}$ , 1H), 3.36-3.26 (m,

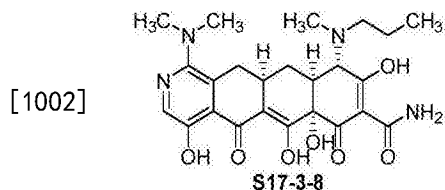
1H), 3.02 (s, 3H), 2.94–2.84 (m, 2H), 2.36–2.26 (m, 2H), 1.70–1.60 (m, 1H), 1.41 (dd, J = 15.1, 6.4 Hz, 6H); MS (ESI) m/z 459.05 (M+H)。



[0999] 将化合物S17-2-2 (165mg, 0.205mmol) 和2-巯基苯甲酸 (37.9mg, 0.246mmol) 称重到烧瓶中。将其排空, 并回填充氮气 (3)。加入THF (2mL), 接着加入Pd (dba)<sub>2</sub> (12mg, 0.021mmol) 和1,4-双(二苯膦基)丁烷 (9.0mg, 0.021mmol) 在THF (0.20mL) 中的溶液。在4小时之后, 用EtOAc稀释反应混合物, 用NaHCO<sub>3</sub> (饱和的, 水溶液, 2x)、pH 7磷酸盐缓冲液 (1x) 和盐水 (1x) 洗涤, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并在减压下浓缩。通过柱色谱 (25g Biotage柱, 在己烷中的20至100% EtOAc梯度) 纯化该物质。得到52.3mg (34%) 的S17-2-5和17.0mg (11%) 的完全脱烯丙基化产物S17-2-4。S17-2-5的数据: MS (ESI) m/z 763.23 (M+H)。

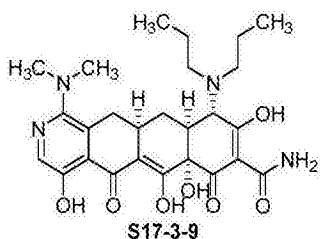


[1001] 将甲醛 (37% 水溶液, 0.5mL) 加入到化合物S17-2-5 (26.1mg, 0.0342mmol) 和Na(OAc)<sub>3</sub>BH (21.7mg, 0.103mmol) 在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2mL) 中的混合物中。约再次经1小时, 每10分钟, 加入另一份的Na(OAc)<sub>3</sub>BH (22mg, 0.11mmol) (总共6次)。用EtOAc稀释反应混合物, 用NaHCO<sub>3</sub> (饱和的, 水溶液, 2x) 和盐水 (1x) 洗涤, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并在减压下浓缩, 得到粗产物S17-2-6-3, 使用其而无需进一步纯化: MS (ESI) m/z 777.24 (M+H)。



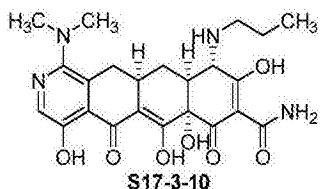
[1003] 在HF水溶液 (48–50% 溶液, 0.40mL) 和1,4-二噁烷 (1mL) 中搅拌化合物S17-2-6-3 (13.3mg, 0.0171mmol)。在搅拌过夜之后, 将反应混合物倾倒入K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (4.8g) 在水 (20mL) 中的溶液中, 并用EtOAc (2x) 萃取。浓缩有机物, 并再溶于MeOH (1mL)、1,4-二噁烷 (1mL) 和6N HCl水溶液 (0.2mL) 中。加入10% 碳上的Pd (Degussa, 5mg), 并引入氢气气氛 (气球)。在1小时之后, 用氮气吹扫反应混合物, 并过滤通过硅藻土 (MeOH洗涤)。浓缩滤液, 并在Waters Autopurification系统上纯化, 所述系统装有Phenomenex Polymerx 10μRP 100A柱 [10μm, 30×21.20mm; 流速, 20mL/min; 溶剂A: 0.05N HCl水溶液; 溶剂B: CH<sub>3</sub>CN; 梯度: 0→50% B; 质量-定向馏分收集]。收集具有期望MW的级分, 并冷冻干燥, 得到2.4mg (25%) 呈黄色固体的S17-3-8: <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 4.76–4.71 (m, 1H), 3.81 (s, 1H), 3.68–3.60 (m, 1H), 3.42–3.32 (m, 1H), 3.06 (dd, J = 15.1, 4.6 Hz, 1H), 3.02–2.78 (m, 11H), 2.66–2.56 (m, 1H), 2.24–2.12 (m, 2H), 2.04–1.92 (m, 1H), 1.58–1.46 (m, 1H); MS (ESI) m/z 487.17 (M+H)。

[1004]



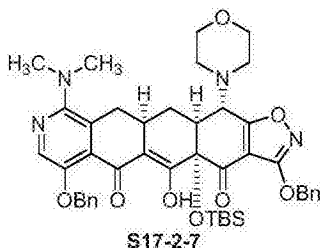
[1005] 在HF水溶液(48-50%溶液, 0.40mL)和1,4-二噁烷(1mL)中搅拌化合物S17-2-2(16.4mg, 0.0204mmol)。在2小时之后,将反应混合物倾倒入K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>(4.8g)在水(20mL)中的溶液中,并用EtOAc(2x)萃取。浓缩有机物,并再溶于MeOH(2mL)、1,4-二噁烷(2mL)和6N HCl水溶液(0.2mL)中。加入10%碳上的Pd(Degussa, 5mg),并引入氢气气氛(气球)。在1小时之后,用氮气吹扫反应混合物,并过滤通过硅藻土(MeOH洗涤)。浓缩滤液,并在Waters Autopurification系统上纯化,所述系统装有Phenomenex Polymerx 10 $\mu$  RP100A柱[10 $\mu$ m, 30 $\times$ 21.20mm;流速, 20mL/min;溶剂A: 0.05N HCl水溶液;溶剂B: CH<sub>3</sub>CN;梯度: 0 $\rightarrow$ 50% B;质量-定向馏分收集]。收集具有期望MW的级分,并冷冻干燥,得到0.88mg(7%)呈黄色固体的S17-3-9和6.8mg(61%)的单丙基化合物S17-3-10。S17-3-9的数据: <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8.14(s, 1H), 4.26(s, 1H), 3.65-3.45(m, 4H), 3.24-2.90(m, 9H), 2.54(t, J=14.6Hz, 1H), 2.32-2.20(m, 1H), 1.94-1.60(m, 5H), 1.12-0.92(m, 6H); MS(ESI) m/z 515.21 (M+H)。

[1006]



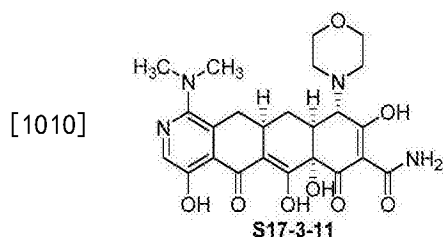
[1007] S17-3-10: <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8.20(s, 1H), 3.93(s, 1H), 3.26-3.08(m, 10H), 2.96-2.88(m, 1H), 2.59(t, J=14.6Hz, 1H), 2.37-2.27(m, 1H), 1.84-1.72(m, 2H), 1.70-1.60(m, 1H), 1.03(t, J=7.8Hz, 3H); MS(ESI) m/z 473.12 (M+H)。

[1008]



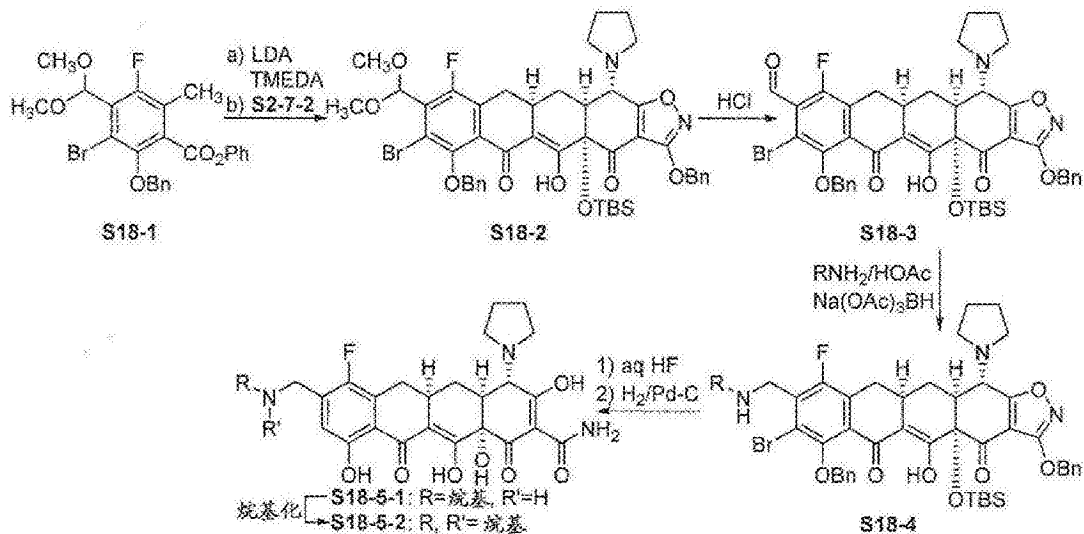
[1009] 在-40 $^{\circ}$ C下,由在THF(2mL)中的二异丙胺(0.024mL, 0.167mmol)和n-BuLi(1.84M溶液, 0.091mL, 0.167mmol)制备二异丙基氨基锂。将反应混合物冷却至-78 $^{\circ}$ C,并加入TMEDA(0.091mL, 0.608mmol)。然后,滴加化合物S17-1-2(55.3mg, 0.152mmol)在THF(0.5mL)中的溶液,得到深橙色溶液。在78 $^{\circ}$ C下,搅拌反应混合物5分钟。滴加烯酮S2-7-3(40mg, 0.076mmol)在THF(0.5mL)中的溶液。经45分钟,允许反应混合物升温至-20 $^{\circ}$ C。通过加入氯化铵(饱和的,水溶液)淬灭反应,并用EtOAc(2x)萃取。经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥合并的萃取物,过滤并在减压下浓缩。将该物质通过在Waters Autopurification系统上的制备反相HPLC纯化来纯化,所述系统使用Sunfire Prep C18 OBD柱[5 $\mu$ m, 19 $\times$ 50mm;流速, 20mL/min;溶剂A: 含有0.1% HCO<sub>2</sub>H的H<sub>2</sub>O;溶剂B: 含有0.1% HCO<sub>2</sub>H的CH<sub>3</sub>CN;梯度: 经15分钟80 $\rightarrow$ 100% B;质量-定向馏分收集]。得到28.9mg(48%)的S17-2-7: <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  15.5(s, 1H), 8.02(s,

1H), 7.52-7.22 (m, 10H), 5.36 (s, 2H), 5.22-5.12 (m, 2H), 4.03 (d,  $J=10.4\text{Hz}$ , 1H), 3.74-3.70 (m, 4H), 3.12-2.86 (m, 4H), 2.72 (s, 6H), 2.66-2.54 (m, 4H), 2.51-2.38 (m, 1H), 2.24-2.16 (m, 1H), 0.81 (s, 9H), 0.25 (s, 3H), 0.13 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$  793.45 (M+H)。

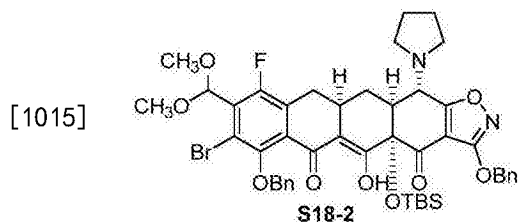


[1011] 在HF水溶液(48-50%溶液, 0.40mL)和乙腈(0.6mL)中搅拌化合物S17-2-7(28.9mg, 0.0364mmol)。在搅拌过夜之后,将反应混合物倾倒入 $\text{K}_2\text{HPO}_4$ (4.8g)在水(15mL)中的溶液中,并用EtOAc(3x)萃取。经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥有机物,过滤并在减压下浓缩。将该物质溶于MeOH(1mL)和1,4-二噁烷(1mL)中,加入10%碳上的Pd(Degussa, 5mg),并引入氢气气氛(气球)。在2小时之后,用氮气吹扫反应混合物,并过滤通过硅藻土(MeOH洗涤)。浓缩滤液,并在Waters Autopurification系统上纯化,所述系统装有Phenomenex Polymerx 10 $\mu$ RP 100A柱[10 $\mu$ m, 30 $\times$ 21.20mm;流速, 20mL/min;溶剂A: 0.05N HCl水溶液;溶剂B:  $\text{CH}_3\text{CN}$ ;梯度: 0 $\rightarrow$ 100% B;质量-定向馏分收集]。收集具有期望MW的级分,并冷冻干燥,得到12.6mg(60%)呈橙色固体的S17-3-11:  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.21 (s, 1H), 4.21 (s, 1H), 4.12-3.94 (m, 3H), 3.93-3.74 (m, 2H), 3.70-3.52 (m, 3H), 3.34-3.18 (m, 9H), 2.61 (t,  $J=14.6\text{Hz}$ , 1H), 2.43-2.35 (m, 1H), 1.74-1.62 (m, 1H); MS (ESI)  $m/z$  501.29 (M+H)。

[1012] 方案18

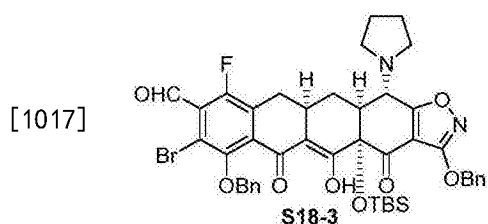


[1014] 根据方案18制备下述化合物。

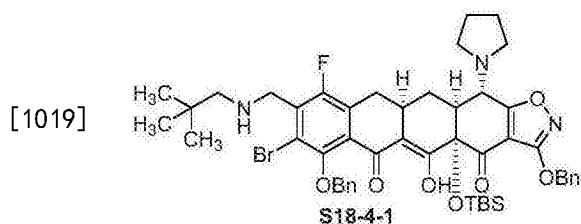


[1016] 在 $-40^\circ\text{C}$ 下,由在THF(10mL)中的二异丙胺(0.0807mL, 0.571mmol)和 $n\text{-BuLi}$ (2.5M

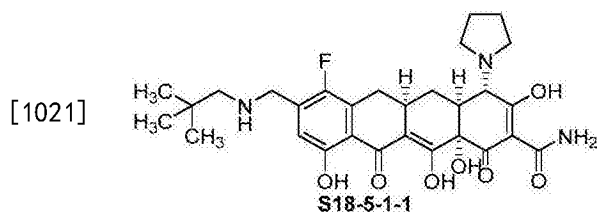
solution, 0.228mL, 0.571mmol) 制备二异丙基氨基锂。将反应混合物冷却至 $-78^{\circ}\text{C}$ , 并加入 TMEDA (0.367mL, 2.45mmol)。滴加化合物S18-1 (240mg, 0.489mmol, 根据包括W02011123536 的文献方法制备) 在THF (5mL) 中的溶液, 得到深红色溶液。在 $-78^{\circ}\text{C}$ 下, 搅拌反应混合物5分钟。滴加烯酮S2-7-2 (208mg, 0.408mmol) 在THF (2mL) 中的溶液。经1小时, 允许反应混合物升温至 $-20^{\circ}\text{C}$ 。通过加入氯化铵 (饱和的, 水溶液) 淬灭反应, 并用EtOAc (2 $\times$ ) 萃取。经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥合并的萃取物, 过滤并在减压下浓缩。通过柱色谱 (25g Biotage柱, 在己烷中的5至40% EtOAc梯度) 纯化该物质。得到198mg (54%) 的S18-2:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  15.96 (s, 1H), 7.55 (d,  $J=6.7\text{Hz}$ , 2H), 7.48 (d,  $J=6.7\text{Hz}$ , 2H), 7.40-7.29 (m, 6H), 5.78 (s, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.95 (ABq,  $J=26.2, 9.2\text{Hz}$ , 2H), 4.19 (d,  $J=10.4\text{Hz}$ , 1H), 3.52 (s, 6H), 3.21 (dd,  $J=16.5, 5.5\text{Hz}$ , 1H), 3.07-2.92 (m, 3H), 2.70-2.58 (m, 3H), 2.48-2.32 (m, 2H), 2.15-2.08 (m, 1H), 1.88-1.80 (m, 4H), 0.80 (s, 9H), 0.25 (s, 3H), 0.12 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$  903.25, 905.25 (M+H)。



[1018] 将化合物S18-2 (198mg, 0.219mmol) 溶于THF (5mL) 中, 并加入6N HCl水溶液 (0.5mL)。在4小时之后。在减压下浓缩反应混合物, 得到粗S18-3, 其用于下一步而无需进一步纯化: MS (ESI)  $m/z$  857.23, 859.20 (M+H)。



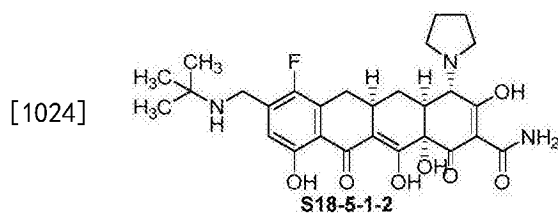
[1020] 将化合物S18-3 (78.2mg, 0.0874mmol) 溶于 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4mL) 中。加入HOAc (0.015mL, 0.262mmol) 和2,2-二甲基丙-1-胺 (22.8mg, 0.262mmol)。搅拌该混合物30分钟, 加入 $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$  (37mg, 0.175mmol)。在搅拌过夜之后, 用pH 7.4磷酸盐缓冲液稀释反应混合物, 并用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 $\times$ ) 萃取。经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥合并的萃取物, 过滤并浓缩, 得到粗S18-4-1, 其用于下一步而无需进一步纯化: MS (ESI)  $m/z$  928.32, 930.35 (M+H)。



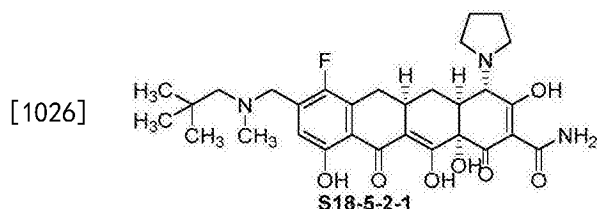
[1022] 在HF水溶液 (48-50% 溶液, 0.40mL) 和1,4-二噁烷 (1mL) 中搅拌化合物S18-4-1 (粗, 0.0874mmol)。在搅拌过夜之后, 将反应混合物倾倒入 $\text{K}_2\text{HPO}_4$  (4.8g) 在水 (15mL) 中的溶液中, 并用EtOAc (2 $\times$ ) 萃取。经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥有机物, 过滤并浓缩。将该物质溶于MeOH (2mL) 和1,4-二噁烷 (2mL) 中, 并加入10% Pd-C (5mg)。引入氢气气氛 (气球), 并加入在MeOH (0.2mL) 中的0.5HCl。在2小时之后, 用氮气吹扫反应混合物, 并过滤通过硅藻土。浓缩滤液, 并将该物

质在Waters Autopurification系统上纯化,所述系统装有Phenomenex Polymerx 10 $\mu$  RP 100A柱[10 $\mu$ m,30 $\times$ 21.20mm;流速,20mL/min;溶剂A:0.05N HCl水溶液;溶剂B:CH<sub>3</sub>CN;梯度:20 $\rightarrow$ 100% B;质量-定向馏分收集]。收集具有期望MW的级分,并冷冻干燥,得到30.5mg (55%) 呈黄色固体的S18-5-1-1:<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ 7.13 (d, J=5.5Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.09 (s, 1H), 4.00-3.90 (m, 1H), 3.80-3.68 (m, 1H), 3.60-3.40 (m, 2H), 3.28-3.02 (m, 3H), 2.92 (s, 2H), 2.38-1.95 (m, 6H), 1.68-1.54 (m, 1H), 1.06 (s, 9H); MS (ESI) m/z 558.31 (M+H)。

[1023] 根据对于实施例S18-5-1所述类似方法制备下述实施例:

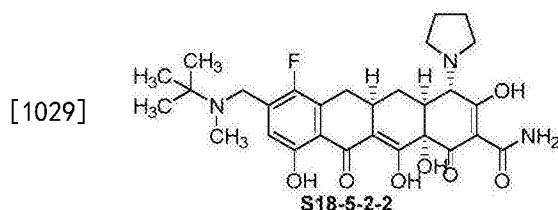


[1025] S18-5-1-2:<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ 7.09 (d, J=6.0Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.09 (s, 1H), 3.98-3.88 (m, 1H), 3.78-3.68 (m, 1H), 3.60-3.40 (m, 2H), 3.28-3.00 (m, 3H), 2.38-1.95 (m, 6H), 1.66-1.54 (m, 1H), 1.47 (s, 9H); MS (ESI) m/z 544.28 (M+H)。



[1027] 将化合物S18-5-1-1 (11.6mg, 0.0184mmol) 溶于DMF (0.5mL) 中,并加入三乙胺 (0.0051mL, 0.0368mmol)、InCl<sub>3</sub> (0.41mg, 0.0018mmol) 和甲醛 (0.0041mL, 0.0552mmol)。在30分钟之后,用在MeOH (0.5mL) 中的0.5HCl稀释反应混合物,并滴加至乙醚 (125mL) 中。通过过滤通过硅藻土 (乙醚洗涤, 3x) 收集得到的固体。将该固体溶于MeOH中浓缩。将该物质在Waters Autopurification系统上纯化,所述系统装有Phenomenex Polymerx 10 $\mu$  RP100A柱[10 $\mu$ m,30 $\times$ 21.20mm;流速,20mL/min;溶剂A:0.05N HCl水溶液;溶剂B:CH<sub>3</sub>CN;梯度:20 $\rightarrow$ 100% B;质量-定向馏分收集]。收集具有期望MW的级分,并冷冻干燥,得到2.9mg (24%) 呈黄色固体的S18-5-2-1:<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ 7.09 (d, J=6.0Hz, 1H), 4.56 (d, J=12.8Hz, 1H), 4.33 (d, J=12.8Hz, 1H), 3.99 (s, 1H), 3.98-3.90 (m, 1H), 3.78-3.65 (m, 1H), 3.51-3.36 (m, 2H), 3.25-3.10 (m, 2H), 3.10-2.90 (m, 5H), 2.46-2.32 (m, 1H), 2.26-1.94 (m, 6H), 1.70-1.58 (m, 1H), 1.07 (s, 9H); MS (ESI) m/z 572.31 (M+H)。

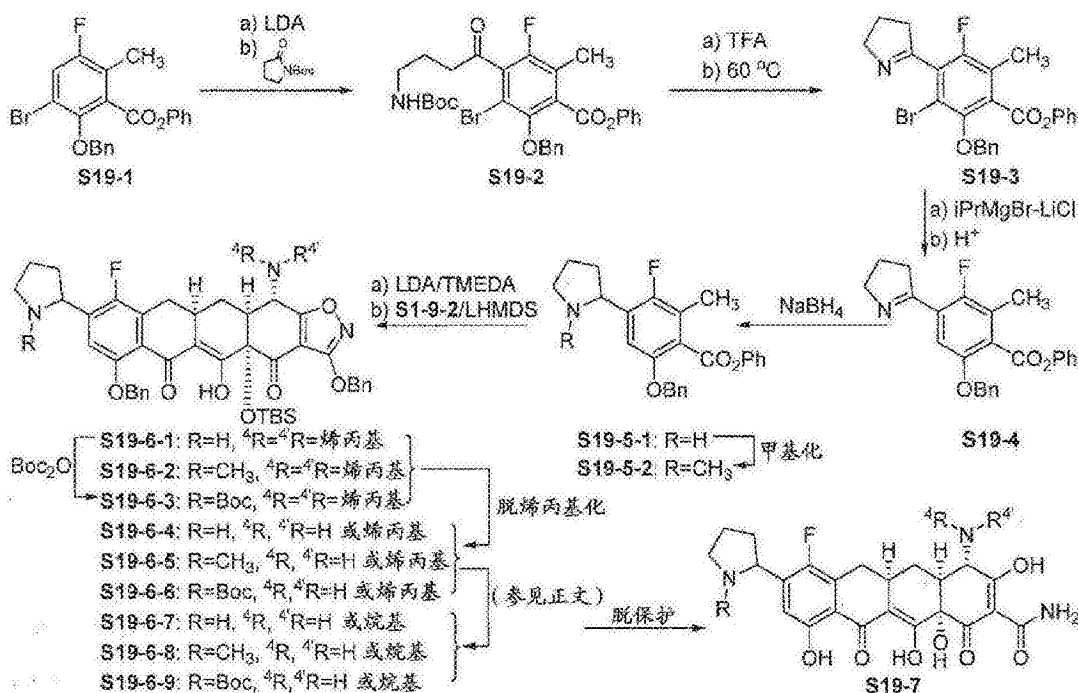
[1028] 根据对于实施例S18-5-2-1所述类似方法制备下述实施例:



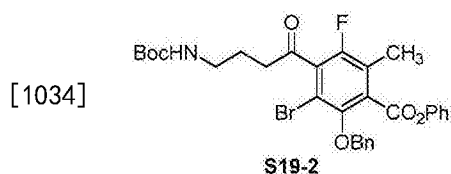
[1030] S18-5-2-2:<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ 7.21-7.17 (m, 1H), 4.13-4.02 (m, 3H), 3.90-3.78 (m, 1H), 3.62-3.50 (m, 2H), 3.35-2.8 (m, 1H), 3.23-3.09 (m, 1H), 2.92-2.80 (m, 4H),

2.56-2.42 (m, 1H), 2.38-2.03 (m, 6H), 1.80-1.60 (m, 10H); MS (ESI)  $m/z$  558.34 (M+H)。

[1031] 方案19



[1033] 根据方案19制备下述化合物。



[1035] 在-78℃下,向*i*-Pr<sub>2</sub>NH (0.56mL, 3.97mmol, 1.5eq) 在THF (25mL) 中的溶液中滴加*n*-BuLi (2.34mL, 1.7M/己烷s, 3.97mmol, 1.5eq)。允许反应升温至0℃,然后冷却至-78℃。在-78℃下,加入酯S19-1 (1.10g, 2.65mmol, 1eq, 根据包括W02011123536的文献方法制备) 在THF (3mL) 中的溶液,并搅拌该混合物25。在-78℃下,加入N-Boc-2-吡咯烷酮 (1.23g, 6.63mmol, 2.5eq) 在THF (3mL) 中的溶液。在-78℃下,搅拌反应混合物25分钟,慢慢地升温至-30℃,并在-30℃下搅拌20分钟。用磷酸盐缓冲水溶液 (5mL, pH=7) 淬灭反应。用EtOAc (3x 15mL) 萃取该混合物。合并有机萃取物,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩。通过硅胶快速色谱纯化残余物,用己烷/EtOAc (1:0至7:1) 洗脱,得到S19-2 (800mg, 50%) : <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.24-7.50 (m, 8H), 7.01-7.06 (m, 2H), 5.09 (s, 2H), 4.61-4.70 (br, 1H), 3.20-3.27 (m, 2H), 2.88 (t, J=7.0Hz, 2H), 2.34 (d, J=1.8Hz, 3H), 1.94 (dq, J=6.7, 6.7Hz, 2H), 1.43 (s, 9H); MS (ESI)  $m/z$  624.44 (M+Na)。



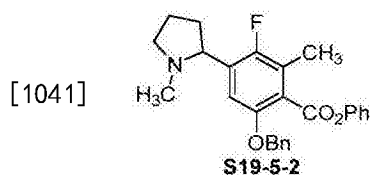
[1037] 向酮S19-2 (800mg, 1.33mmol) 在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8mL) 中的溶液中加入TFA (2mL)。在室温下,搅拌反应混合物1小时并浓缩。加入K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5.0g) 在水 (10mL) 中的溶液,并用EtOAc (3x 10mL) 萃取该混合物。合并有机层,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩。将残余物再溶于甲苯/EtOAc (1:1, 25mL)

中,在60℃下搅拌20小时并浓缩。通过硅胶快速色谱纯化残余物,用己烷/EtOAc (1:0至3:1)洗脱,得到S19-3 (600mg,93%):  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.24-7.50 (m, 8H), 7.02-7.07 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.12-4.17 (m, 2H), 2.82-2.89 (m, 2H), 2.34 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 3H), 2.06-2.15 (m, 2H); MS (ESI)  $m/z$  480.31 (M-H)。

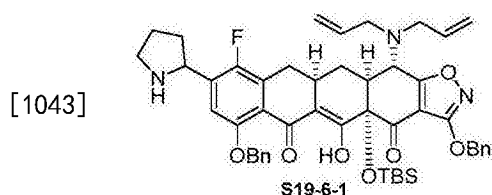


[1039] 在-50℃下,向S19-3 (500mg,1.04mmol,1eq) 在THF (20mL) 中的溶液中加入*i*-PrMgBr-LiCl (3.50mL,1.2M/THF,4.16mmol,4eq)。经1小时,使反应混合物慢慢地升温至0℃,并在0℃下搅拌2小时。向反应混合物中加入磷酸盐缓冲水溶液 (10mL, pH=7), 并用EtOAc (100mL) 萃取。将有机萃取物用盐水 (3x 20mL) 洗涤,经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,并浓缩至干,得到中间体S19-4。

[1040] 将S19-4再溶于 $\text{CH}_3\text{OH}$ 中,并加入 $\text{NaBH}_4$  (100mg,2.64mmol,2.5eq)。在室温下,搅拌该溶液40分钟。加入HCl/1,4-二噁烷 (4mL,4N)。在室温下,搅拌该混合物10分钟并浓缩。加入NaOH水溶液 (10mL,1N)。用EtOAc (3x 15mL) 萃取水层。合并有机萃取物,经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥并浓缩。通过硅胶快速色谱纯化残余物,用己烷/EtOAc (1:0至0:1) 洗脱,得到S19-5-1 (330mg,2个步骤79%):  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.05-7.45 (m, 11H), 5.13 (s, 2H), 4.41 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 3.01-3.18 (m, 2H), 2.34 (d,  $J=1.8\text{Hz}$ , 3H), 2.20-2.32 (m, 1H), 1.52-1.80 (comp, 3H); MS (ESI)  $m/z$  405.97 (M+H)。

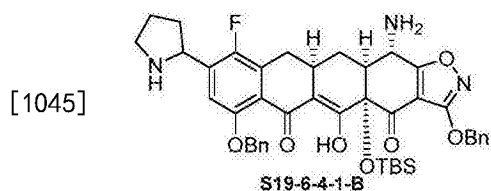


[1042] 向S19-5-1 (350mg,0.864mmol,1eq) 在二氯乙烷 (5mL) 中的溶液中加入甲醛水溶液 (37%, 322 $\mu\text{L}$ , 4.32mmol, 5eq), 接着加入乙酸 (247 $\mu\text{L}$ , 4.32mmol, 5eq)。在10分钟之后,加入三乙酰氧基硼氢化钠 (905mg, 4.27mmol, 5eq)。在110分钟之后,用碳酸氢钠水溶液 (4mL) 慢慢地稀释反应溶液,并搅拌20分钟,然后进一步用碳酸氢钠水溶液 (20mL)、水 (5mL) 稀释,并用EtOAc (2x50mL) 萃取。经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥合并的有机层,过滤并在减压下浓缩。经由快速柱色谱 (Biotage, 25g硅胶柱,在己烷中的20%至60% EtOAc梯度) 纯化得到的残余物,得到呈白色固体的期望化合物S19-5-2 (292mg,80%):  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.48-7.40 (m, 2H), 7.39-7.27 (m, 5H), 7.25-7.22 (m, 1H), 7.12-7.02 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.46 (t,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H), 3.25 (t,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H), 2.35 (s, 3H), 2.33-2.24 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.98-1.78 (m, 2H), 1.69-1.50 (m, 1H); MS (ESI)  $m/z$  418.27 (M-H)。

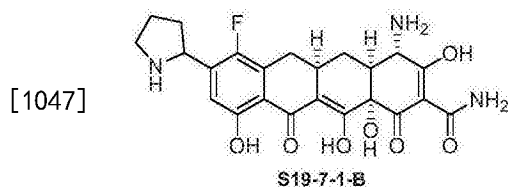


[1044] 在-40℃下,由在THF (15mL) 中的正-丁基锂 (在己烷中的1.6M溶液,1.23mL,

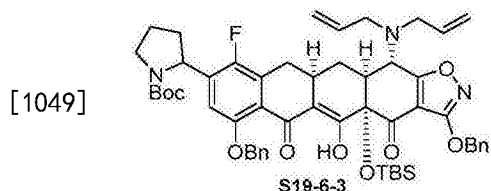
1.96mmol) 和二异丙胺 (287 $\mu$ L, 2.03mmol) 制备二异丙基氨基锂 (3.2eq)。将该溶液冷却至-78 $^{\circ}$ C, 加入TMEDA (304 $\mu$ L, 2.03mmol, 3.2eq), 接着滴加预先用500 $\mu$ L THF洗涤的在THF (2mL) 中的化合物S19-5-1 (766mg, 1.89mmol, 3.0eq), 保持内部温度低于-70 $^{\circ}$ C。溶液变成深红色。在该温度30分钟之后, 经由预先用500 $\mu$ L THF洗涤的注射器滴加二烯丙基烯酮S1-9-2 (339mg, 0.634mmol, 1eq) 在THF (2mL) 中的溶液。在加入完成之后, 经75分钟允许反应混合物升温。在-10 $^{\circ}$ C下, 通过加入饱和的NH<sub>4</sub>Cl水溶液 (6mL) 淬灭过量的碱。用pH 7磷酸盐缓冲液 (40mL) 稀释反应混合物, 并用EtOAc (2x 40mL) 萃取。经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥合并的有机萃取物, 过滤并在减压下浓缩。将该物质在Waters Autopurification系统上纯化, 所述系统装有Sunfire Prep C18 OBD柱[5 $\mu$ m, 19 $\times$ 50mm; 流速, 20mL/min; 溶剂A: 含有0.1% HCO<sub>2</sub>H的H<sub>2</sub>O; 溶剂B: 含有0.1% HCO<sub>2</sub>H的CH<sub>3</sub>CN; 梯度: 40 $\rightarrow$ 60% B; 质量-定向馏分收集], 得到89.8mg的初期洗脱非对映异构体 (S19-6-1-A: 非对映异构体A)、120mg的后期洗脱非对映异构体 (S19-6-1-B: 非对映异构体B), 和34mg的非对映异构体的混合物 (总收率45%)。S19-6-1-A: <sup>1</sup>H NMR (非对映异构体A: 400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.52-7.46 (m, 4H), 7.41-7.30 (m, 5H), 7.28-7.25 (m, 1H), 7.14 (d, J=5.5Hz, 1H), 5.87-5.72 (m, 2H), 7.36 (s, 2H), 5.25-5.12 (m, 4H), 5.10 (d, J=10.4Hz, 2H), 4.43 (t, J=7.9Hz, 1H), 4.07 (d, J=7.9Hz, 1H), 3.36-3.28 (m, 2H), 3.25-3.02 (m, 5H), 2.99-2.91 (m, 1H), 2.62-2.53 (m, 1H), 2.52-2.48 (m, 2H), 2.32-2.21 (m, 1H), 2.16-2.08 (m, 1H), 1.89-1.80 (m, 2H), 1.67-1.57 (m, 1H), 0.81 (s, 9H), 0.24 (s, 3H), 0.12 (s, 3H); MS (ESI) m/z 846.54 (M+H)。S19-6-1-B: <sup>1</sup>H NMR (非对映异构体B: 400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.57-7.47 (m, 4H), 7.40-7.22 (m, 7H), 5.84-5.73 (m, 2H), 5.37 (s, 2H), 5.36 (s, 2H), 5.16 (d, J=16.5Hz, 2H), 5.11 (d, J=9.8Hz, 2H), 4.75 (t, J=7.9Hz, 1H), 4.04 (d, J=10.3Hz, 1H), 3.43-3.34 (m, 1H), 3.42-3.08 (m, 6H), 3.03-2.91 (m, 1H), 2.66-2.53 (m, 1H), 2.52-2.30 (m, 3H), 2.14-2.07 (m, 1H), 2.02-1.82 (m, 3H), 0.82 (s, 9H), 0.24 (s, 3H), 0.12 (s, 3H); MS (ESI) m/z 846.54 (M+H)。



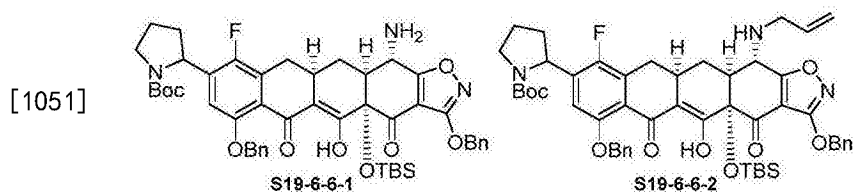
[1046] 用氮气鼓泡使S19-6-1-B (13mg, 0.016mmol, 1eq)、四(三苯基膦)-钯 (1.8mg, 0.0016mmol, 0.1eq) 和二甲基巴比妥酸 (12.3mg, 0.079mmol, 5eq) 在二氯甲烷 (750 $\mu$ L) 中的溶液脱气两分钟, 然后在环境温度下搅拌17小时。加入另外的溶剂 (1mL) 和Pd催化剂 (3mg, 0.25mmol, 0.2eq), 并如同上述使溶液脱气。在另外42小时之后, 用饱和的碳酸氢钠水溶液 (15mL) 稀释反应混合物, 并用EtOAc (2 $\times$ 20mL) 萃取。经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥有机层, 过滤并在减压下浓缩。经由快速柱色谱 (Biotage, 10g硅胶柱, 在二氯甲烷中的1%至10% MeOH梯度) 纯化得到的残余物, 得到期望化合物S19-6-4-1-B (4.8mg, 40%, 非对映异构体B): <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.60-7.41 (m, 4H), 7.40-7.23 (m, 6H), 7.18-7.12 (m, 1H), 5.43-5.32 (m, 2H), 5.28-5.14 (m, 2H), 4.42-4.36 (m, 1H), 3.91 (brs, 1H), 3.14-2.98 (m, 2H), 2.83-2.72 (m, 1H), 2.64-2.58 (m, 1H), 2.30-2.02 (m, 2H), 1.87-1.77 (m, 2H), 1.24 (brs, 1H), 0.90-0.82 (m, 1H), 0.75 (s, 9H), 0.20 (s, 3H), 0.09 (s, 3H); MS (ESI) m/z 766.47 (M+H)。



[1048] 将S19-6-1-B (4.8mg, 0.0063mmol) 在二氯甲烷 (200 $\mu$ L) 中的溶液冷却至0℃, 加入二甲基硫醚 (10 $\mu$ L), 接着滴加甲磺酸。允许反应混合物升温, 并在环境温度下搅拌21小时。在N<sub>2</sub>气流下蒸发二氯甲烷溶剂, 加入另外50 $\mu$ L的二氯甲烷和10 $\mu$ L的二甲基硫醚。在另外5天之后, 蒸发溶剂, 并在Waters Autopurification系统上纯化得到的橙红色残余物, 所述系统装有Phenomenex Polymerx 10 $\mu$  RP 100A柱 [10 $\mu$ m, 30 $\times$ 21.20mm; 流速, 20mL/min; 溶剂A: 0.05N HCl水溶液; 溶剂B: CH<sub>3</sub>CN; 梯度: 0 $\rightarrow$ 30% B; 质量-定向馏分收集]。收集具有期望MW的级分, 并冷冻干燥, 得到呈黄色固体的期望化合物S19-7-1-B (1.4mg, 42%): <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  6.97 (d, J=5.5Hz, 1H), 3.88 (s, 1H), 3.53-3.39 (m, 2H), 3.22-3.16 (m, 1H), 3.08-2.96 (m, 1H), 2.71-2.62 (m, 2H), 2.58-2.45 (m, 1H), 2.40-2.12 (m, 5H), 2.67-2.53 (m, 1H); MS (ESI) m/z 474.10 (M+H)。

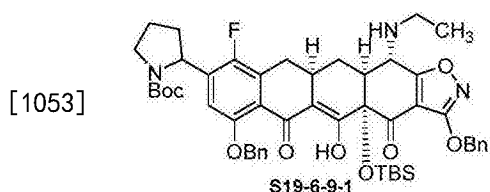


[1050] 向S19-6-1-A (非对映异构体A, 89.8mg, 0.106mmol, 1eq) 在二氯甲烷 (1mL) 中的溶液中加入二叔丁基二碳酸酯 (28.5mg, 0.130mmol, 1.2eq) 和二甲基氨基吡啶 (1.3mg, 0.011mmol, 0.1eq), 并在环境温度下搅拌反应混合物。在70分钟之后, 将混合物置于冰箱 (4℃) 中过夜, 然后用饱和的氯化铵水溶液 (10mL)、水 (2mL) 稀释, 并用EtOAc (2x 20mL) 萃取。经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥合并的有机层, 过滤并在减压下浓缩。经由快速柱色谱 (Biotage, 10g硅胶柱, 在己烷中的5%至40% EtOAc梯度) 纯化得到的残余物, 得到呈油状物的期望化合物S19-6-3-A (80.7mg, 80%)。将类似条件应用于S19-6-1-B (非对映异构体B, 120mg, 0.142mmol), 得到58mg期望的S19-6-3-B (43%)。S19-6-3-A: <sup>1</sup>H NMR (非对映异构体A, 旋转异构体: 400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  16.05 (m, 1H), 7.52-7.25 (m, 10H), 6.66-6.51 (m, 1H), 5.87-5.72 (m, 2H), 5.36 (s, 2H), 5.25-4.90 (m, 6H), 3.65-2.88 (m, 8H), 2.63-2.17 (m, 3H), 2.15-2.07 (m, 1H), 1.88-1.62 (m, 2H), 1.47, 1.19 (m, 9H), 0.81 (s, 9H), 0.24 (s, 3H), 0.12 (s, 3H); MS (ESI) m/z 946.64 (M+H)。S19-6-3-B: <sup>1</sup>H NMR (非对映异构体B, 旋转异构体: 400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.53-7.25 (m, 10H), 6.49-6.41 (m, 1H), 5.35 (s, 2H), 5.25-4.89 (m, 6H), 3.57-3.01 (m, 8H), 2.67-2.37 (m, 3H), 2.29-2.15 (m, 1H), 1.48-1.10 (m, 9H), 0.88-0.79 (m, 9H), 0.27-0.09 (m, 6H); MS (ESI) m/z 946.67 (M+H)。

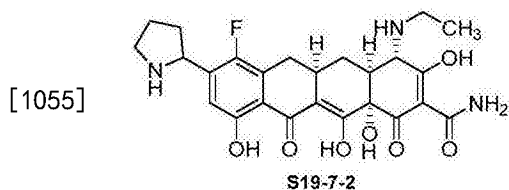


[1052] 在N<sub>2</sub>下, 经由注射器, 向S19-6-3-A (非对映异构体A, 80.7mg, 0.085mmol, 1eq) 和2-

巯基苯甲酸 (15.8mg, 0.102mmol, 1.2eq) 在 THF (1mL) 中的溶液中滴加入 100 $\mu$ L 的二 (双苯亚甲基丙酮) 钯 (0) 和 1,4-双 (二苯基膦丁烷) 在 THF (0.086M 的催化剂/配体, 1mL) 中的无水、无空气制备溶液。在 24 小时之后, 加入另一等分试样的催化剂/配体溶液。在另外 28 小时之后, 用饱和的碳酸氢钠水溶液 (10mL) 和 pH 7 磷酸盐缓冲液 (15mL) 稀释反应混合物, 并用 EtOAc (2x 20mL) 萃取。经 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥合并的有机层, 过滤并在减压下浓缩。经由快速柱色谱 (Biotage, 10g 硅胶柱, 在己烷中的 7% 至 60% EtOA 梯度) 纯化得到的残余物, 得到单烯丙基化合物 S19-6-6-2-A (25mg, 32%)、氨基化合物 S19-6-6-1-A (12.5mg, 17%) 和回收的二烯丙基起始原料 S19-6-3-A (26.5mg, 33%)。类似的条件应用于 S19-6-3-B (非对映异构体 B, 58mg, 0.061mmol), 得到单烯丙基 S19-6-6-2-B (15.3mg, 28%)、氨基 S19-6-6-1-B (10.7mg, 20%) 和回收的二烯丙基 S19-6-3-B (19.3, 33%)。单烯丙基 S19-6-6-2-A: <sup>1</sup>H NMR (非对映异构体 A, 400MHz, CDCl<sub>3</sub>, 旋转异构体)  $\delta$  16.71-16.56 (m, 1H), 7.45-7.20 (m, 10H), 6.56-6.42 (m, 1H), 5.36-5.27 (m, 2H), 5.26-4.83 (m, 4H), 3.67-3.21 (m, 4H), 2.97-2.85 (m, 1H), 3.78-3.62 (m, 1H), 3.58-2.90 (m, 4H), 2.87-2.59 (m, 2H), 2.58-1.09 (m, 11H), 0.82-0.58 (m, 9H), 0.21-0.12 (m, 3H), 0.09-0.05 (m, 3H); MS (ESI) m/z 906.59 (M+H)。氨基 S19-6-6-1-A: <sup>1</sup>H NMR (非对映异构体 A, 400MHz, CDCl<sub>3</sub>, 旋转异构体); MS (ESI) m/z 866.57 (M+H)。Monoallyl S19-6-6-2-B: <sup>1</sup>H NMR (非对映异构体 B, 400MHz, CDCl<sub>3</sub>, 旋转异构体)  $\delta$  7.48-7.23 (m, 10H), 6.37-6.29 (m, 1H), 5.91-5.74 (m, 1H), 5.36-4.81 (m, 6H), 3.77-2.62 (m, 6H), 2.31-2.03 (m, 2H), 1.70-1.07 (m, 15H), 0.83-0.62 (m, 9H), 0.26-0.15 (m, 3H), 0.04-0.23 (m, 3H); MS (ESI) m/z 906.59 (M+H)。Amino S19-6-6-1-B: <sup>1</sup>H NMR (非对映异构体 B, 400MHz, CDCl<sub>3</sub>, 旋转异构体); MS (ESI) m/z 866.57 (M+H)。

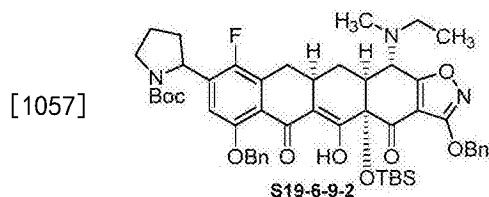


[1054] 向 S19-6-6-1-A (非对映异构体 A, 12.5mg, 0.014mmol, 1eq) 在甲醇 (750 $\mu$ L) 中的溶液中加入乙酸 (4 $\mu$ L, 0.072mmol, 3eq), 并将该混合物冷却至 0 $^{\circ}$ C。加入三乙酰氧基硼氢化钠 (12.3mg, 0.058mmol, 4eq), 接着加入乙醛在甲醇中的制备溶液 (950 $\mu$ L 中的 50 $\mu$ L; 48 $\mu$ L, 0.043mmol, 3eq)。在 0 $^{\circ}$ C 下 50 分钟之后, 用饱和的碳酸氢钠水溶液 (1mL)、pH 7 磷酸盐缓冲液 (1mL) 和 EtOAc (500 $\mu$ L) 稀释该溶液。搅拌 5 分钟, 然后用 EtOAc (10mL, 5mL) 萃取。经 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥合并的有机层, 过滤并在减压下浓缩。使用得到的粗油状物 S19-6-9-1-A 而无需进一步纯化; MS (ESI) m/z 894.40 (M+H)。用非对映异构体 B S19-6-6-1-B 和 S19-6-6-1 的非对映异构体混合物观察到类似的结果。

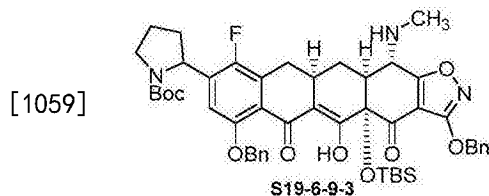


[1056] 类似于化合物 S19-7-1-B, 经由用在甲磺酸中的二甲基硫醚处理, 由 S19-6-9-1 (非对映异构体的混合物) 制备 S19-7-2 (非对映异构体的混合物): <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7.01-6.95 (m, 1H), 3.87 (s, 1H), 3.57-3.38 (m, 5H), 3.19 (dd, J=15.9, 4.3Hz, 1H), 3.08-

2.92 (m, 1H), 2.88-2.81 (m, 1H), 2.55-2.46 (m, 1H), 2.41-2.07 (5H), 1.64-1.50 (m, 1H), 1.45-1.32 (m, 3H); MS (ESI)  $m/z$  502.13 (M+H)。



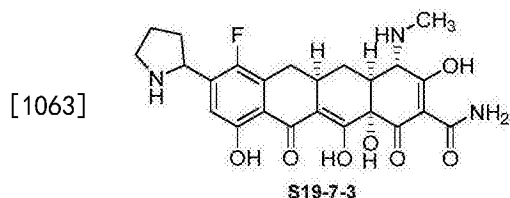
[1058] 向S19-6-9-1-A (非对映异构体A, 0.014mmol, 1eq) 在二氯乙烷 (750 $\mu$ L) 中的溶液中加入甲醛水溶液 (37%, 5.6 $\mu$ L, 0.072mmol, 5eq), 接着加入乙酸 (4 $\mu$ L, 0.072mmol, 5eq)。在15分钟之后, 加入三乙酰氧基硼氢化钠 (14.8mg, 0.072mmol, 5eq)。在70分钟之后, 用碳酸氢钠水溶液 (1mL) 稀释反应溶液, 并搅拌五分钟, 然后进一步用碳酸氢钠水溶液 (6mL) 稀释, 并用 EtOAc (2x8mL) 萃取。经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥合并的有机层, 过滤并在减压下浓缩。使用得到的粗油状物S19-6-9-2-A而无需进一步纯化。类似于S19-6-9-2-A, 经由如上还原烷基化, 由S19-6-9-1-B (非对映异构体B) 制备S19-6-9-2-B (非对映异构体B)。S19-6-9-2-A: MS (ESI)  $m/z$  908.60 (M+H)。S19-6-9-2-B: MS (ESI)  $m/z$  908.61 (M+H)。



[1060] 向S19-6-6-2-A (非对映异构体A, 15.3mg, 0.017mmol, 1eq) 在二氯乙烷 (1.5mL) 中的溶液中加入甲醛水溶液 (37%, 6.3 $\mu$ L, 0.084mmol, 5eq), 接着加入乙酸 (4.8 $\mu$ L, 0.084mmol, 5eq)。在5分钟之后, 加入三乙酰氧基硼氢化钠 (17.9mg, 0.084mmol, 5eq)。在2.5小时之后, 加入另一份三乙酰氧基硼氢化钠 (20mg, 0.094mmol, 5.5eq)。在另外1.75小时之后, 用碳酸氢钠水溶液 (2mL) 稀释反应溶液, 并搅拌15分钟, 然后进一步用碳酸氢钠水溶液 (10mL) 稀释, 并用 EtOAc (2x 25mL) 萃取。经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥合并的有机层, 过滤并在减压下浓缩。将得到的粗油状物用于下述反应而无需进一步纯化。

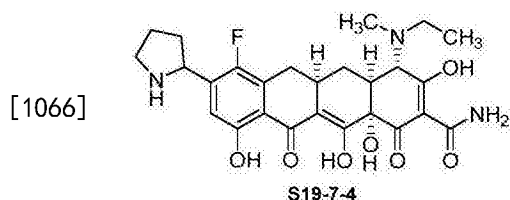
[1061] 用氮气鼓泡使上述粗油状物 (0.017mmol, 1eq)、四 (三苯基膦)-钯 (3.1mg, 0.0027mmol, 0.1eq) 和二甲基巴比妥酸 (20.0mg, 0.128mmol, 5eq) 在二氯甲烷 (1mL) 中的溶液脱气两分钟, 然后在环境温度下搅拌24小时。用饱和的碳酸氢钠水溶液 (15mL) 稀释反应混合物, 并用 EtOAc (2x 25mL) 萃取。经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥有机层, 过滤并在减压下浓缩。经由快速柱色谱 (Biotage, 10g硅胶柱, 在己烷中的17%至70% EtOAc梯度) 纯化得到的残余物, 得到期望化合物S19-6-9-3-A (11.9mg, 49%): <sup>1</sup>H NMR (非对映异构体A, 400MHz, CDCl<sub>3</sub>: 旋转异构体); MS (ESI)  $m/z$  880.47 (M+H)。

[1062] 类似于S19-6-9-3-A, 经由如上还原烷基化和脱烯丙基化, 由S19-6-6-2-B (非对映异构体B) 制备S19-6-9-3-B (非对映异构体B)。<sup>1</sup>H NMR (非对映异构体B, 400MHz, CDCl<sub>3</sub>: 旋转异构体); MS (ESI)  $m/z$  880.47 (M+H)。



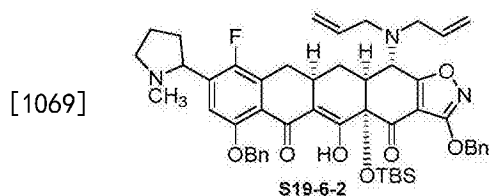
[1064] 类似于化合物S19-7-1-B,经由用在甲磺酸中的二甲基硫醚处理,由S19-6-9-3-A (非对映异构体A) 制备S19-7-3-A (非对映异构体A)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ6.98 (d, J=5.5Hz, 1H), 4.87-4.76 (m, 2H), 3.81 (s, 1H), 3.50-3.39 (m, 2H), 3.19 (dd, J=15.3, 4.3Hz, 1H), 3.09-2.96 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.81 (d, J=12.2Hz, 1H), 2.55-2.45 (m, 1H), 2.38-2.09 (m, 6H), 1.63-1.51 (m, 1H); MS (ESI) m/z 488.26 (M+H)。

[1065] 类似于S19-7-1-B,经由用在甲磺酸中的二甲基硫醚处理,由S19-6-9-3-B (非对映异构体B) 制备S19-7-3-B (非对映异构体B)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ6.99 (d, J=6.1Hz, 1H), 4.86-4.77 (m, 2H), 3.81 (s, 1H), 3.50-3.40 (m, 2H), 3.19 (dd, J=15.3, 4.3Hz, 1H), 3.09-2.97 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.81 (d, J=12.9Hz, 1H), 2.54-2.45 (m, 1H), 2.38-2.11 (m, 6H), 1.63-1.51 (m, 1H); MS (ESI) m/z 488.25 (M+H)。



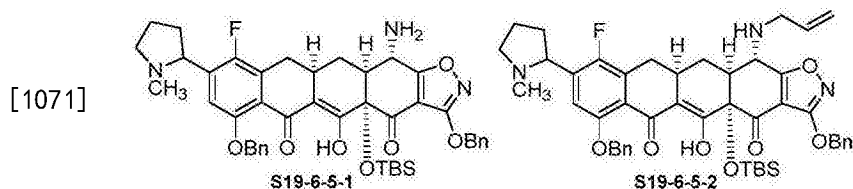
[1067] 类似于化合物S19-7-1-B,经由用在甲磺酸中的二甲基硫醚处理,由S19-6-9-2-A (非对映异构体A) 制备S19-7-4-A (非对映异构体A)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ6.99 (d, J=6.1Hz, 1H), 4.23, 4.14 (s, s, 1H), 3.55-3.42 (m, 2H), 3.39-3.31 (m, 1H), 3.25-3.16 (m, 1H), 3.14-2.90 (m, 6H), 2.56-2.47 (m, 1H), 2.39-2.10 (m, 6H), 1.72-1.58 (m, 1H), 1.45-1.34 (m, 3H); MS (ESI) m/z 516.29 (M+H)。

[1068] 类似于S19-7-1-B,经由用在甲磺酸中的二甲基硫醚处理,由S19-6-9-2-B (非对映异构体B) 制备S19-7-4-B (非对映异构体B)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ6.99 (d, J=6.1Hz, 1H), 4.21, 4.12 (s, s, 1H), 3.54-3.40 (m, 3H), 3.25-3.15 (m, 1H), 3.14-2.86 (m, 6H), 2.56-2.42 (m, 1H), 2.42-2.09 (m, 6H), 1.72-1.56 (m, 1H), 1.45-1.34 (m, 3H); MS (ESI) m/z 516.30 (M+H)。

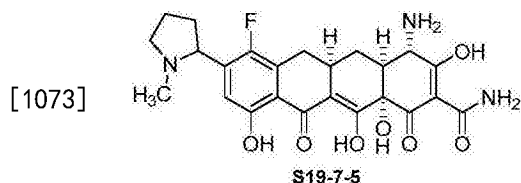


[1070] 在-40℃下,由在THF (4mL) 中正-丁基锂 (在己烷中的1.6M溶液, 324μL, 0.519mmol) 和二异丙胺 (77μL, 0.543mmol) 制备二异丙基氨基锂 (2.1eq)。将该溶液冷却至-78℃, 并加入TMEDA (81.5μL, 0.543mmol, 2.2eq), 接着滴加预先用200μL THF洗涤的在THF (900μL) 中化合物S19-5-2 (210mg, 0.500mmol, 2.0eq), 保持内部温度低于-70℃。溶液颜色变成橙红色。在该温度下30分钟之后,经由预先用200μL THF洗涤的注射器滴加二烯丙基烯酮S1-9-2 (132mg, 0.247mmol, 1eq) 在THF (900μL) 中的溶液, 保持内部温度低于-70℃。六甲基二硅氮

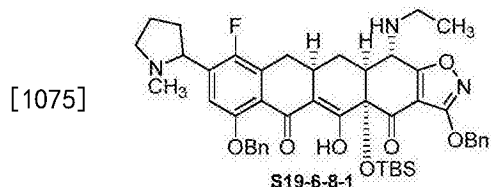
烷锂(在THF中1M, 247 $\mu$ L, 0.247mmol, 1eq)。在加入完成之后, 经1小时允许反应混合物升温至-10℃。在-10℃下, 通过加入饱和的NH<sub>4</sub>Cl水溶液(5mL)淬灭过量的碱, 并允许该混合物升温至环境温度。用饱和的NH<sub>4</sub>Cl水溶液(15mL)和水(3mL)稀释反应混合物, 并用EtOAc (2x 25mL)萃取。经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥合并的有机提取物, 过滤并在减压下浓缩。将该物质经由快速柱色谱(Biotage, 50g硅胶柱, 在己烷中的8%至80% EtOAc梯度)纯化, 得到产物S19-6-2和剩余S19-5-2的混合物。进一步在Waters Autopurification系统上纯化, 所述系统装有Sunfire Prep C180BD柱[5 $\mu$ m, 19 $\times$ 50mm; 流速, 20mL/min; 溶剂A: 含有0.1% HCO<sub>2</sub>H的H<sub>2</sub>O; 溶剂B: 含有0.1% HCO<sub>2</sub>H的CH<sub>3</sub>CN; 梯度: 10 $\rightarrow$ 100% B; 质量-定向馏分收集], 得到期望化合物S19-6-2 (103mg, 49%): <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  16.13 (s, 1H), 7.56-7.45 (4H), 7.44-7.29 (m, 5H), 7.28-7.23 (m, 1H), 7.19-7.09 (m, 1H), 5.90-5.71 (m, 2H), 5.36 (s, 2H), 5.33-5.03 (m, 8H), 3.57-3.44 (m, 1H), 3.40-3.27 (m, 2H), 3.27-3.10 (m, 4H), 3.07-2.95 (m, 1H), 2.72-2.55 (m, 1H), 2.54-2.04 (m, 8H), 2.01-1.79 (m, 1H), 1.75-1.57 (m, 1H), 1.02-0.75 (m, 9H), 0.27 (s, 3H), 0.14 (s, 3H); MS (ESI) m/z 860.59 (M+H)。



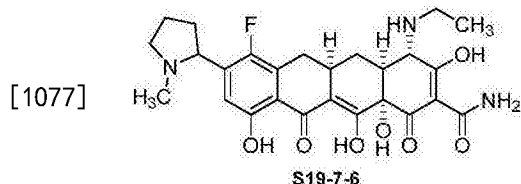
[1072] 类似于S19-6-6-1和S19-6-6-2, 在2-巯基苯甲酸的存在下经由催化的双(二亚苄基丙酮)钼(0)和1,4-双(二苄基膦丁烷)处理, 由S19-6-2 (103mg, 0.121mmol) 制备S19-6-5-1和S19-6-5-2。S19-6-5-2(单烯丙基, 非对映异构体的混合物, 34.8mg, 35%): MS (ESI) m/z 820.53 (M+H)。S19-6-5-1(氨基, 非对映异构体的混合物, 27.1mg, 29%): MS (ESI) m/z 780.47 (M+H)。还回收未反应的起始原料(S19-6-2, 21.6mg, 21%)。



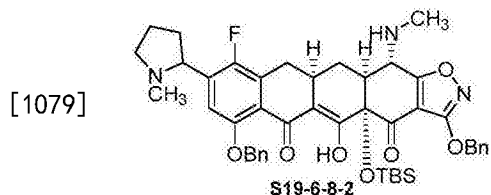
[1074] 类似于化合物S19-7-1-B, 经由用在甲磺酸中的二甲基硫醚处理, 由S19-6-5-1 (非对映异构体的混合物) 制备S19-7-5-A (非对映异构体A) 和S19-7-5-B (非对映异构体B)。纯化分离非对映异构体。S19-7-5-A (非对映异构体A): <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7.07 (d, J=5.5Hz, 1H), 4.72-4.66 (m, 1H), 3.91-3.80 (m, 2H), 3.41-3.30 (m, 1H), 3.21 (dd, J=15.9, 3.7Hz, 1H), 3.07-2.96 (m, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.65 (d, J=12.8Hz, 1H), 2.61-2.51 (m, 1H), 2.42-2.20 (m, 5H), 1.66-1.54 (m, 1H); MS (ESI) m/z 488.22 (M+H)。S19-7-5-B (非对映异构体B): <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7.07 (d, J=6.1Hz, 1H), 4.76-4.67 (m, 1H), 3.91-3.79 (m, 2H), 3.41-3.30 (m, 1H), 3.20 (dd, J=15.3, 4.9Hz, 1H), 3.07-2.96 (m, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.65 (d, J=12.8Hz, 1H), 2.61-2.51 (m, 1H), 2.42-2.20 (m, 5H), 1.66-1.54 (m, 1H); MS (ESI) m/z 488.22 (M+H)。



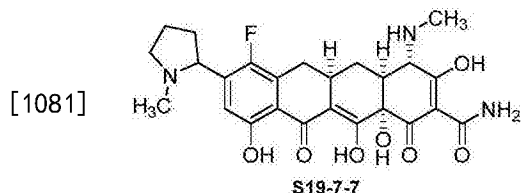
[1076] 类似于化合物S19-6-9-1,经由用乙醛和三乙酰氧基硼氢化钠处理,由S19-6-5-1 (非对映异构体的混合物) 制备S19-6-8-1 (非对映异构体的混合物)。S19-6-8-1 (非对映异构体的混合物): MS (ESI)  $m/z$  808.51 (M+H)。



[1078] 类似于化合物S18-7-1-B,经由用在甲磺酸中的二甲基硫醚处理,由S19-6-8-1 (非对映异构体的混合物) 制备S19-7-6 (非对映异构体的混合物)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.10 (d,  $J=5.5\text{Hz}$ , 1H), 4.78-4.68 (m, 1H), 3.92-3.81 (m, 2H), 3.48-3.32 (m, 3H), 3.25-3.14 (m, 1H), 3.10-2.98 (m, 1H), 2.92-2.82 (m, 4H), 2.62-2.51 (m, 1H), 2.40-2.22 (m, 5H), 1.65-1.50 (m, 1H), 1.36 (t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 3H); MS (ESI)  $m/z$  516.26 (M+H)。

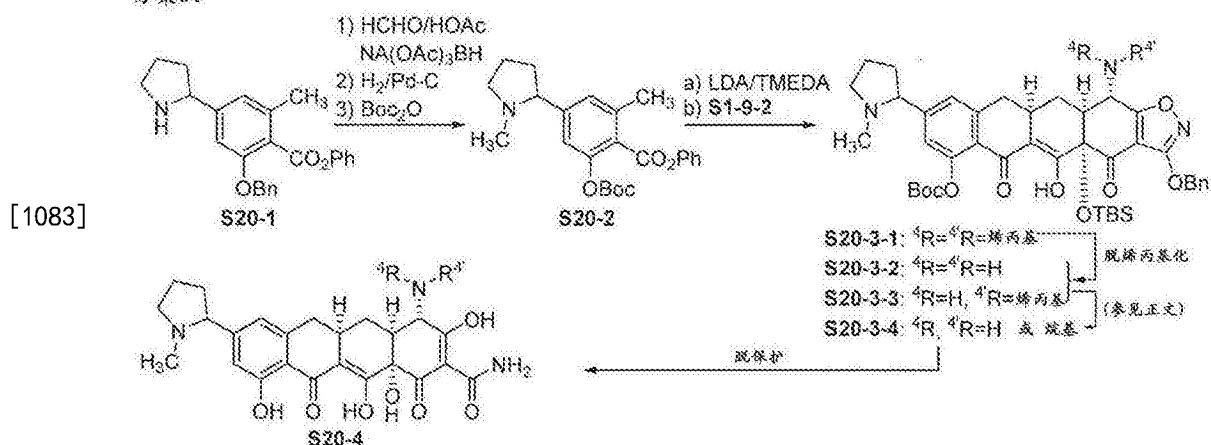


[1080] 类似于化合物S19-6-9-3,经由用甲醛水溶液和三乙酰氧基硼氢化物的还原烷基化,接着用四(三苯基膦)钯和二甲基巴比妥酸的烯丙基脱保护,由S19-6-5-2制备S19-6-8-2。S19-6-8-2 (非对映异构体的混合物): MS (ESI)  $m/z$  794.53 (M+H)。

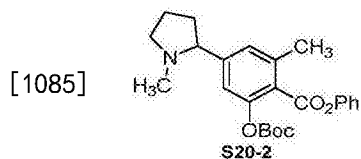


[1082] 类似于化合物S19-7-1-B,经由用在甲磺酸中的二甲基硫醚处理,由S19-6-8-2 (非对映异构体的混合物) 制备S19-7-7-A (非对映异构体A) 和S19-7-7-B (非对映异构体B)。纯化分离非对映异构体。S19-7-7-A (非对映异构体A):  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.07 (d,  $J=5.5\text{Hz}$ , 1H), 4.71 (t,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H), 3.89-3.77 (m, 2H), 3.40-3.35 (m, 1H), 3.20 (dd,  $J=15.2, 4.9\text{Hz}$ , 1H), 3.10-2.97 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 2.80 (d,  $J=12.2\text{Hz}$ , 1H), 2.62-2.50 (m, 1H), 2.42-2.16 (m, 5H), 1.64-1.51 (m, 1H); MS (ESI)  $m/z$  502.30 (M+H)。S19-7-7-B (非对映异构体B):  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.07 (d,  $J=5.5\text{Hz}$ , 1H), 4.74-4.64 (m, 1H), 3.89-3.77 (m, 2H), 3.40-3.35 (m, 1H), 3.18 (dd,  $J=15.2, 4.9\text{Hz}$ , 1H), 3.09-2.97 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.80 (d,  $J=12.2\text{Hz}$ , 1H), 2.62-2.50 (m, 1H), 2.40-2.17 (m, 5H), 1.64-1.52 (m, 1H); MS (ESI)  $m/z$  502.30 (M+H)。

方案20



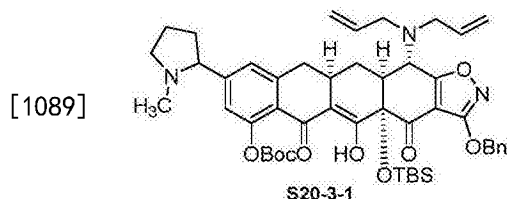
[1084] 根据方案20制备下述化合物。



[1086] 向S20-1 (单一对映异构体257mg, 0.528mmol, 1eq, 由用于制备S4-11类似的方法 (不含溴化和三氟甲基化步骤) 从S4-6制备) 在二氯乙烷 (5mL) 中的溶液中加入甲醛水溶液 (37%, 196μL, 2.64mmol, 5eq), 接着加入乙酸 (150μL, 2.64mmol, 5eq)。在25分钟之后, 加入三乙酰氧基硼氢化钠 (555mg, 2.64mmol, 5eq)。在55分钟之后, 用碳酸氢钠水溶液 (4mL) 稀释反应溶液, 并搅拌20分钟, 然后进一步用碳酸氢钠水溶液 (15mL)、水 (5mL) 稀释, 并用EtOAc (2x 30mL) 萃取。经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥合并的有机层, 过滤并在减压下浓缩, 得到粗油状物。

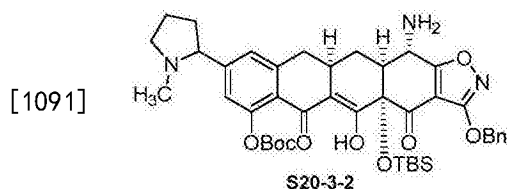
[1087] 将物质溶于二噁烷:MeOH (1:1, 2mL) 中, 并加入钯碳 (Degussa, 10wt%, 55mg)。引入氢气气氛, 并搅拌反应混合物5.5小时。加入另一份钯催化剂 (40mg), 接着再引入氢气气氛。在另一小时之后, 将反应混合物过滤通过小的硅藻土垫, 并在减压下浓缩滤液。

[1088] 向上述粗油状物在二氯甲烷 (2.6mL) 中的溶液中加入二叔丁基二碳酸酯 (166mg, 0.761mmol, 1.5eq) 和二甲基氨基吡啶 (3mg, 0.024mmol, 0.05eq), 并在环境温度下搅拌反应混合物。在90分钟之后, 用饱和的氯化铵水溶液 (20mL)、水 (1mL) 稀释该混合物, 并用EtOAc (2x 25mL) 萃取。经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥合并的有机层, 过滤并在减压下浓缩。经由快速柱色谱 (Biotage, 25g硅胶柱, 在己烷中的2%至50% EtOAc梯度) 纯化得到的残余物, 得到呈白色固体的期望化合物S20-2 (166mg, 77%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.44-7.38 (m, 2H), 7.28-7.21 (m, 3H), 7.19-7.16 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 3.29-3.21 (m, 1H), 3.13-3.04 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.36-2.28 (m, 1H), 2.23-2.04 (m, 4H), 2.02-1.88 (m, 1H), 1.86-1.68 (m, 2H), 1.42 (s, 9H); MS (ESI) m/z 410.27 (M-H)。

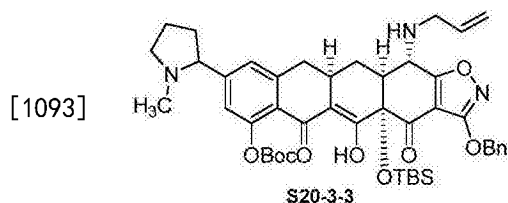


[1090] 在-40℃下, 由在THF (5mL) 中的正-丁基锂 (在己烷中的1.6M溶液, 484μL, 0.775mmol) 和二异丙胺 (114μL, 8.06mmol) 制备二异丙基氨基锂 (2.5eq)。将该溶液冷却至-

78℃, 并加入TMEDA (120μL, 0.806mmol, 2.6eq), 接着滴加预先用500μL THF洗涤的在THF (1mL) 中的化合物S20-2 (166mg, 0.403mmol, 1.3eq), 保持内部温度低于-70℃。溶液变成深红色。在该温度30分钟之后, 将溶液冷却至-100℃。经由预先用500μL THF洗涤的注射器滴加二烯丙基烯酮S1-9-2 (165mg, 0.308mmol, 1eq) 在THF (1mL) 中的溶液, 保持内部温度低于-90℃。在加入完成之后, 在水浴中使反应混合物慢慢地升温。当溶液达到-78℃时, 加入六甲基二硅氮烷锂 (在己烷中1M, 310μL, 1eq)。在70分钟之后, 在-10℃下, 通过加入饱和的NH<sub>4</sub>Cl水溶液 (3mL) 淬灭过量的碱, 并使该混合物升温至环境温度。用饱和的NH<sub>4</sub>Cl溶液 (15mL) 和水 (2mL) 稀释反应混合物, 并用EtOAc (2x 25mL) 萃取。经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥合并的有机萃取物, 过滤, 并在减压下浓缩。经由快速柱色谱 (Biotage, 25g硅胶柱, 在己烷中的7%至60% EtOAc) 纯化得到的残余物, 得到呈黄色泡沫状物的期望化合物S20-3-1 (单一非对映异构体, 203.8mg, 70%) (纯度>90%): <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 15.61 (s, 1H), 7.40-7.34 (m, 2H), 7.30-7.19 (m, 3H), 7.06-6.98 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.74-5.61 (m, 2H), 5.24 (s, 2H), 5.12 (d, J=17.1Hz, 2H), 5.00 (d, J=9.8Hz, 2H), 3.26-3.05 (m, 4H), 3.05-2.79 (m, 3H), 2.76-2.68 (m, 1H), 2.41-2.26 (m, 2H), 2.25-2.02 (m, 5H), 2.01-1.93 (m, 1H), 1.90-1.54 (m, 3H), 1.53-1.43 (m, 1H), 1.42 (s, 9H), 0.71 (s, 9H), 0.14 (s, 3H), 0.00 (s, 3H); MS (ESI) m/z 850.53 (M-H)。



[1092] 在氮气下, 将S20-3-1 (103mg, 0.121mmol, 1eq)、四(三苯基膦)-钯 (7.0mg, 0.0061mmol, 0.05eq) 和二甲基巴比妥酸 (95.5mg, 0.612mmol, 5eq) 的溶液溶于二氯甲烷 (1.5mL) 中, 并在环境温度下搅拌。在22小时之后, 加入另外的溶剂 (500μL) 和Pd催化剂 (8mg, 0.007mmol, 0.06eq)。在另外2.5小时之后, 用饱和的碳酸氢钠水溶液 (15mL) 和水 (2mL) 稀释反应混合物, 并用EtOAc (2x 35mL) 萃取。经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥有机层, 过滤并在减压下浓缩。经由快速柱色谱 (Biotage, 25g硅胶柱, 在己烷中的40%至100% EtOAc, 然后在二氯甲烷中的10% MeOH梯度) 纯化得到的残余物, 得到期望化合物S20-3-2 (单一非对映异构体, 80.6mg, 86%): <sup>1</sup>H NMR (旋转异构体, 400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 16.33 (s, 1H), 7.72-7.63 (m, 2H), 7.59-7.43 (m, 2H), 7.42-7.31 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 5.44-5.33 (m, 2H), 3.97 (brs, 1H), 3.28-3.21 (m, 1H), 3.15-3.05 (m, 1H), 3.04-2.89 (m, 1H), 2.82-2.72 (m, 1H), 2.68-2.56 (m, 2H), 2.38-2.27 (m, 1H), 2.26-2.08 (m, 6H), 2.01-1.90 (m, 1H), 1.89-1.67 (m, 2H), 1.65-1.51 (m, 9H), 0.91-0.72 (m, 9H), 0.26-0.08 (m, 6H); MS (ESI) m/z 772.47 (M+H)。



[1094] 在N<sub>2</sub>下, 经由注射器, 向S20-3-1 (100mg, 0.117mmol, 1eq) 和2-巯基苯甲酸 (23mg, 0.149mmol, 1.2eq) 在THF (1mL) 中的溶液中加入500μL的二(双苯亚甲基丙酮) 钯 (0) 和1,4-

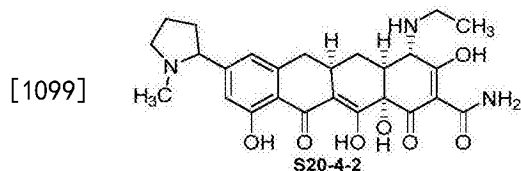
双(二苯基膦丁烷)在THF(在催化剂/配体中0.02M,1mL)中的无水、无空气制备溶液。在19小时之后,加入另一份钯催化剂(6.7mg,0.012mmol,0.1eq)、配体(6mg,0.014mmol,1.2eq)和2-巯基苯甲酸(25mg,0.16mmol,1.4eq)。在另外24小时之后,用饱和的碳酸氢钠水溶液(20mL)和水(2mL)稀释反应混合物,并用EtOAc(2x 25mL)萃取。经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥合并的有机层,过滤并在减压下浓缩。经由快速柱色谱(Biotage,25g硅胶柱,在己烷中的5%至80% EtOAc梯度)纯化得到的残余物,单烯丙基化合物S20-3-3(25mg,26%)和回收的二烯丙基S20-3-1(52.7mg,53%)。单烯丙基S20-3-3:<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>,单一非对映异构体,旋转异构体) δ16.30(s,1H),7.43-7.37(m,2H),7.33-7.23(m,3H),7.02(s,1H),6.94(s,1H),5.86-5.74(m,1H),5.33(d,J=12.2Hz,1H),5.29(d,J=12.2Hz,1H),5.21(d,J=17.7Hz,1H),5.08(d,J=9.8Hz,1H),3.68(s,1H),3.48(dd,J=13.4,6.1Hz,1H),3.35(dd,J=13.4,6.1Hz,1H),3.18-3.11(m,1H),3.03-2.95(m,1H),2.90-2.75(m,1H),2.69-2.60(m,2H),2.52-2.41(m,1H),2.30-2.05(m,5H),2.00-1.57(m,4H),1.56-1.36(m,10H),0.66(s,9H),0.10(s,3H),0.00(s,3H);MS(ESI)m/z 812.55(M+H)。



[1096] 类似于化合物S19-7-1-B,经由用在甲磺酸中的二甲基硫醚处理,由S20-3-2(单一非对映异构体)制备S20-4-1(单一非对映异构体):<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD,甲磺酸盐) δ6.98(s,1H),6.92(s,1H),4.37-4.27(m,1H),3.90-3.78(m,2H),3.07-2.97(m,1H),2.93(dd,J=15.2,4.3Hz,1H),2.80(s,3H),2.66-2.47(m,3H),2.34-2.16(m,4H),2.02(s,3H,MeSO<sub>3</sub>H),1.62-1.50(m,1H);MS(ESI)m/z 470.21(M+H)。



[1098] 类似于化合物S19-6-9-1,经由用乙醛和三乙酰氧基硼氢化钠处理,由S20-3-2(单一非对映异构体)制备S20-3-4-1(单一非对映异构体):<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>,单一非对映异构体) δ16.26(s,1H),7.41-7.34(m,3H),7.31-7.21(m,3H),6.94(s,1H),5.33-5.24(m,2H),3.66(d,J=2.4Hz,1H),3.02-2.89(m,1H),2.88-2.77(m,1H),2.73-2.58(m,2H),2.53-2.41(m,1H),2.30-2.05(m,3H),2.00-1.92(m,2H),1.56-1.37(m,11H),1.34-1.23(m,1H),1.05(t,J=7.3Hz,3H),0.67(s,9H),0.09(s,3H),0.00(s,3H);MS(ESI)m/z 800.51(M+H)。



[1100] 类似于化合物S19-7-1-B,经由用在甲磺酸中的二甲基硫醚处理,由S20-3-4-1(单一非对映异构体)制备S20-4-2(单一非对映异构体):<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD) δ6.99(s,1H),6.96(s,1H),4.36-4.29(m,1H),3.89-3.80(m,2H),3.48-3.33(m,1H),3.08-2.98(m,1H),

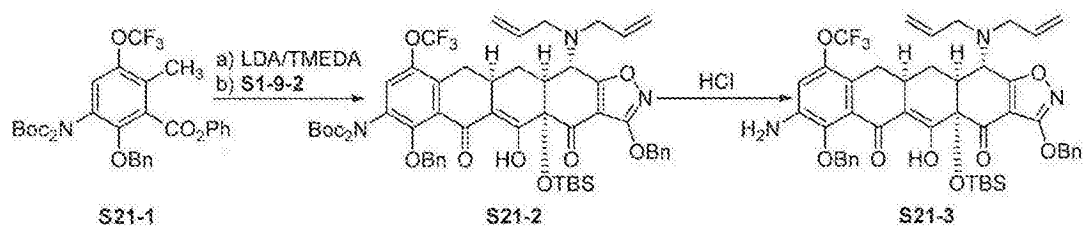
2.92 (dd,  $J=15.2, 4.3\text{Hz}$ , 1H), 2.84-2.78 (m, 5H), 2.64-2.50 (m, 2H), 2.34-2.17 (m, 5H), 1.59-1.46 (m, 1H), 1.35 (t,  $J=6.7\text{Hz}$ , 3H); MS (ESI)  $m/z$  498.27 (M+H)。

[1101] 类似于化合物S19-7-4, 经由用甲醛水溶液的还原烷基化, 接着经由用在甲磺酸中的二甲基硫醚处理进行脱保护, 由S20-3-4-1 (单一非对映异构体) 制备S20-4-3 (单一非对映异构体):  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.00 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.38-4.29 (m, 1H), 4.22, 4.12 (s, s, 1H), 3.89-3.80 (m, 1H), 3.53-3.42 (m, 1H), 3.15-3.03 (m, 1H), 3.02-2.89 (m, 4H), 2.81 (s, 3H), 2.65-2.47 (m, 2H), 2.34-2.15 (m, 4H), 1.66-1.54 (m, 1H), 1.45-1.33 (m, 3H); MS (ESI)  $m/z$  512.30 (M+H)。

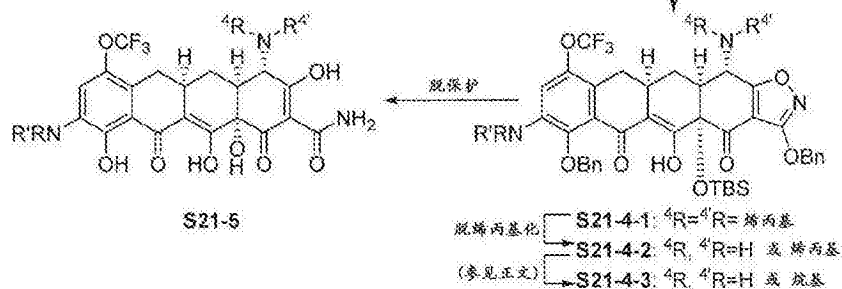


[1103] 类似于化合物S19-7-3, 经由用甲醛水溶液的还原烷基化, 接着用在甲磺酸中的二甲基硫醚处理进行烯丙基脱保护和处理, 由S20-3-3 (单一非对映异构体) 制备S20-4-4 (单一非对映异构体):  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  6.99 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.36-4.29 (m, 1H), 3.89-3.78 (m, 2H), 3.09-2.98 (m, 1H), 2.96-2.87 (m, 4H), 2.83-2.76 (m, 4H), 2.64-2.47 (m, 2H), 2.33-2.14 (m, 4H), 1.60-1.48 (m, 1H); MS (ESI)  $m/z$  484.25 (M+H)。

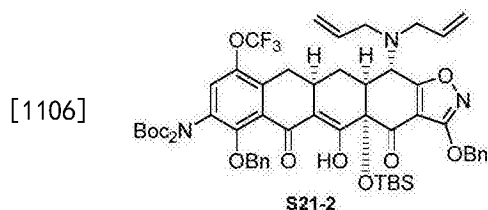
方案21



[1104]

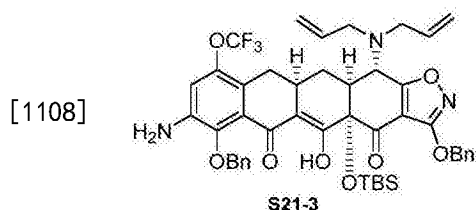


[1105] 根据方案21制备下述化合物。

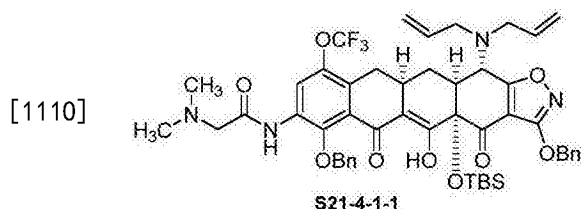


[1107] 在 $-40^\circ\text{C}$ 下, 由在THF (mL) 中的正-丁基锂 (在己烷中的1.6M溶液, 382 $\mu\text{L}$ , 0.611mmol) 和二异丙胺 (91.7 $\mu\text{L}$ , 0.649mmol) 制备二异丙基氨基锂 (1.6eq)。将该溶液冷却至 $-78^\circ\text{C}$ , 并加入TMEDA (97.3 $\mu\text{L}$ , 0.649mmol, 1.7eq), 接着滴加预先用500 $\mu\text{L}$  THF洗涤的在

THF (1mL) 中的化合物S21-1 (346.8mg, 0.561mmol, 1.5eq, 根据包括W02011025982的文献方法制备), 保持内部温度低于 $-70^{\circ}\text{C}$ 。溶液变成深红色。在该温度30分钟之后, 将溶液冷却至 $-100^{\circ}\text{C}$ 。经由预先用400 $\mu\text{L}$  THF洗涤的注射器, 滴加二烯丙基烯酮S1-9-2 (204mg, 0.382mmol, 1eq) 在THF (1mL) 中的溶液, 保持内部温度低于 $-90^{\circ}\text{C}$ 。在加入完成之后, 允许反应混合物在水浴中慢慢地升温。当溶液达到 $-78^{\circ}\text{C}$ 时, 加入六甲基二硅氮烷锂 (在己烷中1M, 382 $\mu\text{L}$ , 1eq)。在90分钟之后, 在 $-10^{\circ}\text{C}$ 下, 通过加入饱和的 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 水溶液 (3mL) 淬灭过量的碱, 并使该混合物升温至环境温度。用饱和的 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 水溶液 (20mL) 和水 (2mL) 稀释反应混合物, 并用EtOAc (2x 25mL) 萃取。经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥合并的有机萃取物, 过滤并在减压下浓缩。在Waters Autopurification系统上纯化得到的残余物, 所述系统装有Sunfire Prep C180BD柱[5 $\mu\text{m}$ , 19 $\times$ 50mm; 流速, 20mL/min; 溶剂A: 含有0.1%  $\text{HCO}_2\text{H}$ 的 $\text{H}_2\text{O}$ ; 溶剂B: 含有0.1%  $\text{HCO}_2\text{H}$ 的 $\text{CH}_3\text{CN}$ ; 梯度: 90 $\rightarrow$ 100% B; 质量-定向馏分收集], 得到期望化合物S21-2 (218mg, 54%, >85%期望值, 杂质单-Boc保护的苯胺) MS (ESI)  $m/z$  1058.03 (M+H)。

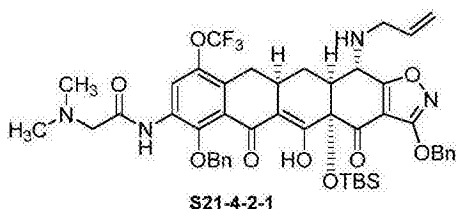


[1109] 向S21-2 (215mg, 0.204mmol, 1eq) 在二噁烷 (1.5mL) 中的溶液中加入HCl在二噁烷中的4N溶液 (1.5mL)。在3.5小时之后, 将反应冷却至 $0^{\circ}\text{C}$ , 并滴加饱和的碳酸氢钠溶液 (6mL), 接着滴加EtOAc (5mL)。在10分钟之后, 将该不均匀的溶液升温至环境温度, 进一步用饱和的碳酸氢钠溶液 (15mL) 稀释, 并用 (2x 25mL) 萃取。经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥合并的有机萃取物, 过滤并在减压下浓缩, 得到中间体S21-3, 使用其而无需进一步纯化: MS (ESI)  $m/z$  858.44 (M+H)。



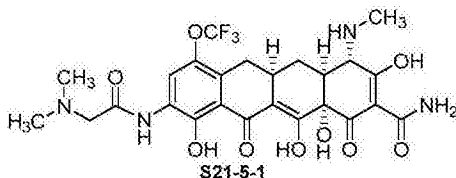
[1111] 向S21-3 (0.101mmol, 1eq) 在THF (2mL) 中的溶液中加入溴乙酰溴 (11.5 $\mu\text{L}$ , 0.132mmol, 1.3eq)。在19小时之后, 加入二甲胺在乙醇 (5.6M, 150 $\mu\text{L}$ , 0.84mmol, 8.4eq) 中的溶液。在3小时之后, 用EtOAc (20mL) 稀释反应物, 并用饱和的碳酸氢钠水溶液 (15mL) 洗涤。用EtOAc (20mL) 萃取水层, 并且经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥合并的有机萃取物, 过滤并在减压下浓缩。经由快速柱色谱 (Biotage, 25g硅胶柱, 在己烷中的5%至40% EtOAc梯度) 纯化得到的残余物, 得到期望产物S21-4-1-1 (43.6mg, 46%):  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 旋转异构体)  $\delta$  15.82, 15.72 (s, s, 1H), 9.87 (brs, 1H), 8.65 (brs, 1H), 7.54-7.45 (m, 2H), 7.44-7.28 (m, 9H), 5.87-5.69 (m, 2H), 5.38-5.34 (m, 2H), 5.22 (d,  $J=17.1\text{Hz}$ , 2H), 5.17-5.06 (m, 2H), 5.03-4.91 (m, 2H), 4.82 (d,  $J=10.3\text{Hz}$ , 1H), 4.10-4.01 (m, 1H), 3.37-3.25 (m, 1H), 3.25-3.08 (m, 4H), 3.07-2.91 (m, 3H), 2.71-2.60 (m, 1H), 2.57-2.10 (m, 10H), 0.88-0.77 (m, 9H), 0.29-0.21 (m, 3H), 0.13-0.09 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$  941.52 (M-H)。

[1112]



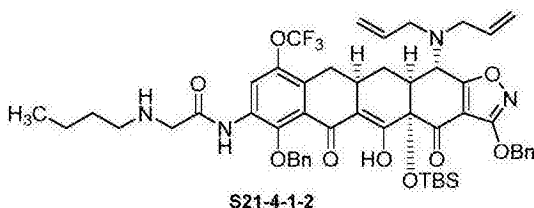
[1113] 类似于S19-6-6-2,在2-巯基苯甲酸的存在下,经由用双(二亚苄基丙酮)钯(0)和1,4-双(二苯基膦丁烷)对S21-4-1-1进行脱烯丙基化,制备S21-4-2-1:MS (ESI) m/z 903.48 (M+H)。

[1114]



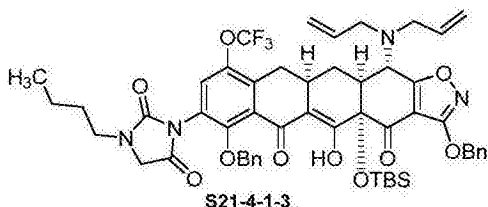
[1115] 类似于化合物S19-7-3,经由用甲醛水溶液进行还原烷基化,接着进行烯丙基脱保护和用在甲磺酸中的二甲基硫醚处理,由S21-4-2-1制备S21-5-1:<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.43 (s, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.80 (s, 1H), 3.07-2.92 (m, 8H), 2.91 (s, 3H), 2.82-2.75 (m, 1H), 2.37-2.27 (m, 1H), 2.24-2.15 (m, 1H), 1.66-1.51 (m, 1H); MS (ESI) m/z 585.28 (M+H)。

[1116]

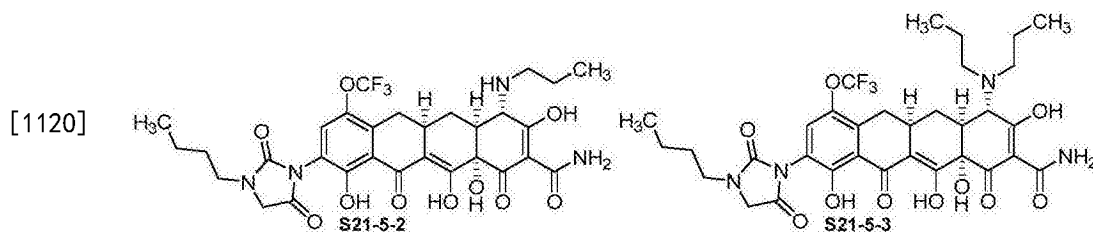


[1117] 类似于S21-4-1-1,经由用溴乙酰溴处理,接着加入正丁胺制备S21-4-1-2。通过<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) 观察到旋转异构体。MS (ESI) m/z 972.13 (M+H)。

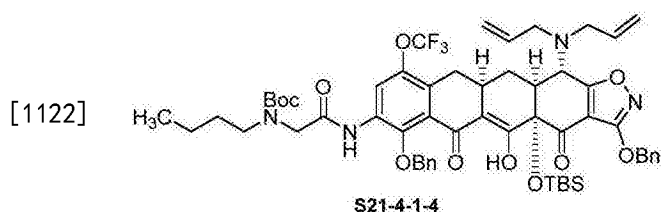
[1118]



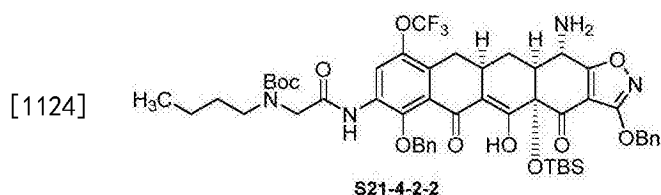
[1119] 向S21-4-1-2 (35.4mg, 0.036mmol, 1eq) 在二氯甲烷 (800μL) 中的溶液中加入二叔丁基二碳酸酯 (10mg, 0.046mmol, 1.2eq) 和二甲基氨基吡啶 (2mg, 0.016mmol, 0.4eq), 并在环境温度下搅拌反应混合物。在22小时之后,用饱和的氯化铵水溶液 (10mL)、水 (1mL) 稀释该混合物,并用EtOAc (2x 25mL) 萃取。经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥合并的有机层,过滤并在减压下浓缩。得到的残余物的粗<sup>1</sup>HNMR光谱显示反应不完全,使其重新进行上述反应条件并接着反应 (work up)。经由快速柱色谱 (Biotage, 10g硅胶柱, 在己烷中的1%至35% EtOAc梯度) 纯化得到的残余物,得到化合物S21-4-1-3 (15mg, 39%)。在<sup>1</sup>HNMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 中观察到旋转异构体。MS (ESI) m/z 997.53 (M+H)。



[1121] 将HF水溶液(48%, 150 $\mu$ L)加入到塑料小瓶中S21-4-1-3(15mg, 0.013mmol)在二噁烷(500 $\mu$ L)中的溶液中。在23小时之后,将反应混合物倾倒入K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>(1.8g)在水(10mL)中的溶液中。用EtOAc(2x 25mL)萃取该混合物。经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥合并的EtOAc萃取物,过滤并在减压下浓缩。将该物质溶于MeOH(1mL)和HCl水溶液(1M, 50 $\mu$ L)中,并加入钯碳(Degussa, 10wt%, 10mg)。引入氢气气氛,并搅拌该反应混合物2小时。将反应混合物过滤通过小的硅藻土垫,并在减压下浓缩滤液。将该物质在Waters Autopurification系统上纯化,所述系统装有Phenomenex Polymerx 10 $\mu$  RP 100A柱[10 $\mu$ m, 30 $\times$ 21.20mm;流速, 20mL/min;溶剂A: 0.05N HCl水溶液;溶剂B: CH<sub>3</sub>CN;梯度: 5 $\rightarrow$ 60% B;质量-定向馏分收集]。收集具有期望MW的级分,并冷冻干燥,得到呈黄色固体的化合物S21-5-2(单丙基氨基, 1.78mg, 18%)和化合物S21-5-3(二丙基氨基, 0.83mg, 8%)。S21-5-2: <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD, 单丙基氨基)  $\delta$  7.56 (s, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.87 (s, 1H), 3.52-3.40 (m, 2H), 3.28-3.14 (m, 4H), 3.08-2.97 (m, 1H), 2.83 (d, J=12.8Hz, 1H), 2.46-2.35 (m, 1H), 2.25-2.16 (m, 1H), 1.82-1.70 (m, 2H), 1.68-1.56 (m, 3H), 1.46-1.34 (m, 2H), 1.03 (t, J=7.32Hz, 3H), 0.98 (t, J=7.32Hz, 3H); MS (ESI) m/z 667.30 (M+H)。S21-5-3: <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD, 二丙基氨基)  $\delta$  7.57 (s, 1H), 4.23 (s, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.56-3.40 (m, 4H), 3.23-3.03 (m, 1H), 2.97-2.90 (m, 1H), 2.47-2.37 (m, 1H), 2.25-2.17 (m, 1H), 1.92-1.79 (m, 5H), 1.70-1.58 (m, 4H), 1.48 (s, 1H), 1.46-1.35 (m, 2H), 1.08-0.94 (m, 9H); MS (ESI) m/z 709.34 (M+H)。

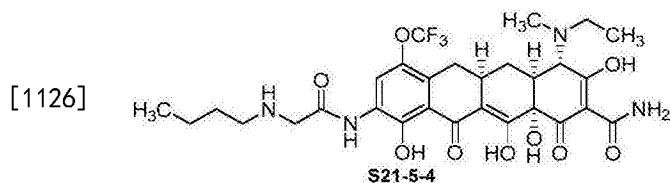


[1123] 向S21-4-1-2(32.4mg, 0.033mmol, 1eq)在二氯甲烷(1.5mL)和甲醇(600 $\mu$ L)中的溶液中加入二叔丁基二碳酸酯(8mg, 0.037mmol, 1.1eq),并在环境温度下搅拌反应混合物。在4.5小时之后,用饱和的氯化铵水溶液(10mL)、水(3mL)稀释该混合物,并用EtOAc(2x 25mL)萃取。经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥合并的有机层,过滤并在减压下浓缩。再次与反应物(0.011mmol of S21-4-1-2)混合,并经由快速柱色谱(Biotage, 10g硅胶柱,在己烷中的1%至35% EtOAc梯度)纯化,得到化合物S21-4-1-4(30.3mg, 64%)。在<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)中观察到旋转异构体。MS (ESI) m/z 1071.66 (M+H)。



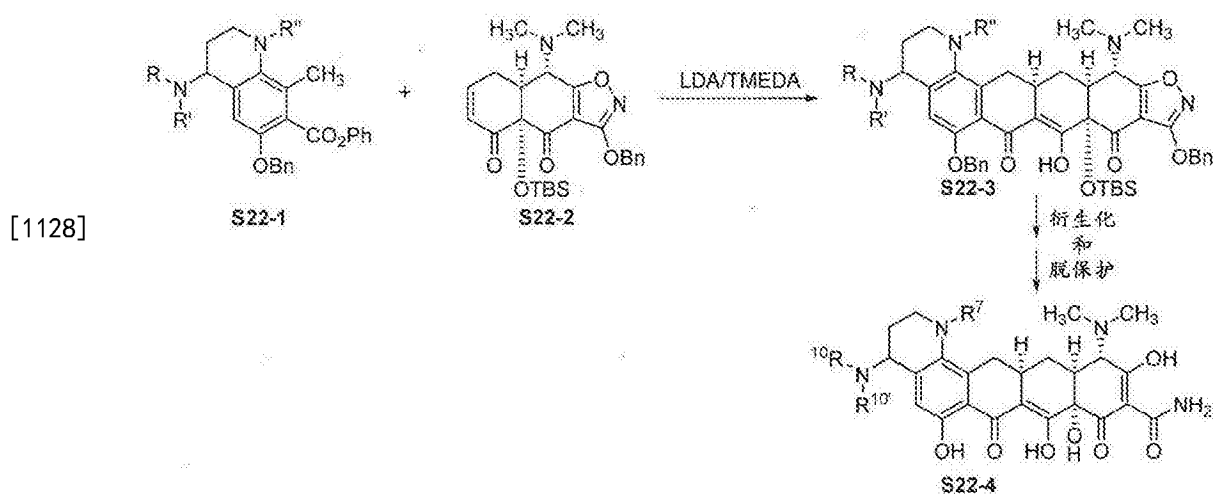
[1125] 类似于S20-3-2,经由用四(三苯基膦)钯和二甲基巴比妥酸进行脱烯丙基化,由

S21-4-1-4制备S21-4-2-2。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 表明旋转异构体。MS (ESI) m/z 991.58 (M+H)。



[1127] 类似于S19-7-4,经由用乙醛和甲醛进行连续还原烷基化,接着经由连续的HF水溶液处理和经钨碳还原进行整体脱保护,由S21-4-2-2制备S21-5-4:<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.44 (s, 1H), 4.28-4.10 (m, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.58-3.30 (m, 2H), 3.22-2.87 (m, 8H), 2.37-2.17 (m, 2H), 1.78-1.59 (m, 3H), 1.53-1.32 (m, 5H), 1.01 (t, J=7.3Hz, 3H); MS (ESI) m/z 641.34 (M+H)。

方案22



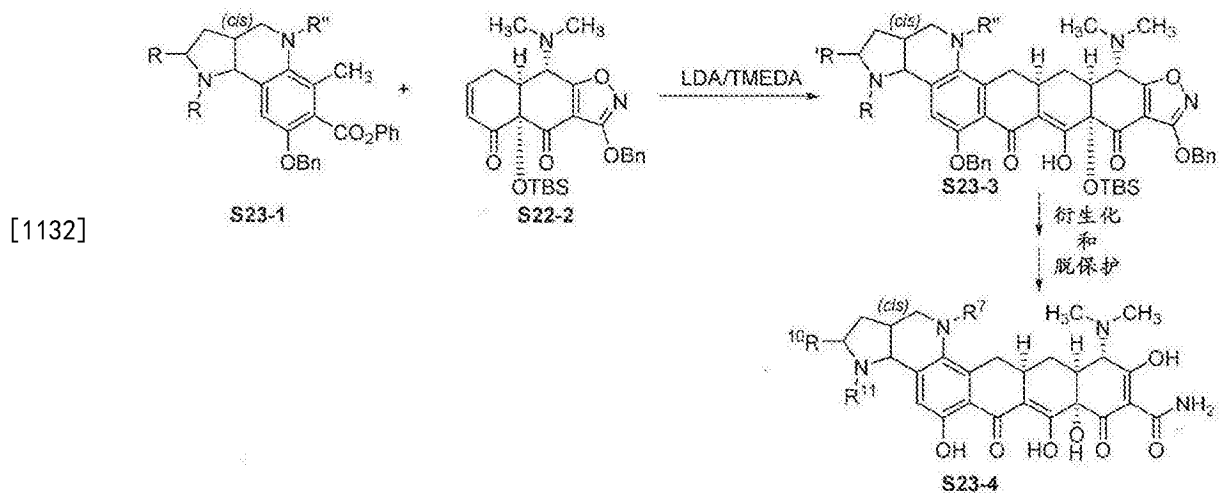
[1129] 根据方案22,由二甲基氨基烯酮S22-2和适当取代的和保护的D-环中间体S22-1合成表2A中的化合物。烯酮-2的合成描述在美国专利号7,807,842和Org. Lett., 2007, 9 (18), 3523-3525中,将其相关部分通过引用并入本文。通过类似于制备S6-4使用的方法制备S22-1。

[1130] 表2A.

[1131]

| 化合物编号                                              | 化合物结构 | MS (ESI)<br>m/z (M+H)    | 化合物编号                                              | 化合物结构 | MS (ESI)<br>m/z (M+H)    | 化合物编号                                              | 化合物结构 | MS (ESI)<br>m/z (M+H)    |
|----------------------------------------------------|-------|--------------------------|----------------------------------------------------|-------|--------------------------|----------------------------------------------------|-------|--------------------------|
| S22-4-1-A<br>(非对映异构体A)<br>S22-4-1-B<br>(非对映异构体B)   |       | 527.36 [A]<br>527.34 [B] | S22-4-2-A<br>(非对映异构体A)<br>S22-4-2-B<br>(非对映异构体B)   |       | 553.42 [A]<br>553.40 [B] | S22-4-3-A<br>(非对映异构体A)<br>S22-4-3-B<br>(非对映异构体B)   |       | 513.31 [A]<br>513.29 [B] |
| S22-4-4-A<br>(非对映异构体A)<br>S22-4-4-B<br>(非对映异构体B)   |       | 555.1                    | S22-4-5-A<br>(非对映异构体A)<br>S22-4-5-B<br>(非对映异构体B)   |       | 525.34 [A]<br>525.32 [B] | S22-4-6-A<br>(非对映异构体A)<br>S22-4-6-B<br>(非对映异构体B)   |       | 569.29                   |
| S22-4-7<br>(非对映异构体A)<br>S22-4-7-B<br>(非对映异构体B)     |       | 555.2                    | S22-4-8-A<br>(非对映异构体A)<br>S22-4-8-B<br>(非对映异构体B)   |       | 513.32 [A]<br>513.30 [B] | S22-4-9-A<br>(非对映异构体A)<br>S22-4-9-B<br>(非对映异构体B)   |       | 555.32                   |
| S22-4-10-A<br>(非对映异构体A)<br>S22-4-10-B<br>(非对映异构体B) |       | 552.2                    | S22-4-11-A<br>(非对映异构体A)<br>S22-4-11-B<br>(非对映异构体B) |       | 541.1                    | S22-4-12-A<br>(非对映异构体A)<br>S22-4-12-B<br>(非对映异构体B) |       | 562.1                    |
| S22-4-13-A<br>(非对映异构体A)<br>S22-4-13-B<br>(非对映异构体B) |       | 541.34                   | S22-4-14-A<br>(非对映异构体A)<br>S22-4-14-B<br>(非对映异构体B) |       | 569.35                   | S22-4-15-A<br>(非对映异构体A)<br>S22-4-15-B<br>(非对映异构体B) |       | 527.31                   |
| S22-4-16-A<br>(非对映异构体A)<br>S22-4-16-B<br>(非对映异构体B) |       | 553.37                   | S22-4-17-A<br>(非对映异构体A)<br>S22-4-17-B<br>(非对映异构体B) |       | 541.23                   | S22-4-18-A<br>(非对映异构体A)<br>S22-4-18-B<br>(非对映异构体B) |       | 567.36                   |
| S22-4-19-A<br>(非对映异构体A)<br>S22-4-19-B<br>(非对映异构体B) |       | 541.33                   | S22-4-20-A<br>(非对映异构体A)<br>S22-4-20-B<br>(非对映异构体B) |       | 555.35                   | S22-4-21-A<br>(非对映异构体A)<br>S22-4-21-B<br>(非对映异构体B) |       | 611.44                   |
| S22-4-22-A<br>(非对映异构体A)<br>S22-4-22-B<br>(非对映异构体B) |       | 527.38                   |                                                    |       |                          |                                                    |       |                          |

方案23



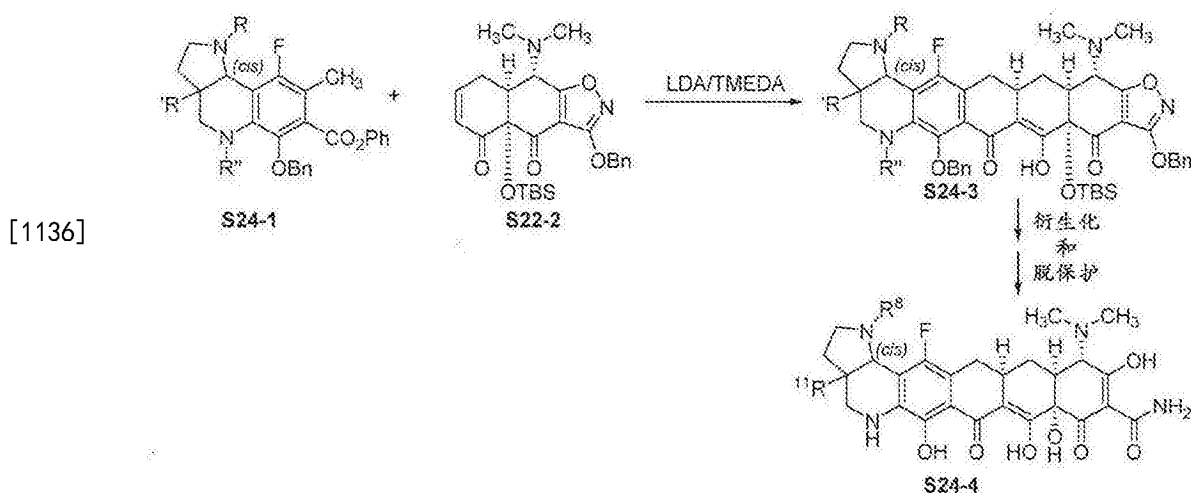
[1133] 根据方案23,由二甲基氨基烯酮S22-2和适当取代的和保护的D-环中间体S23-1合成表2B中的化合物。通过类似于制备S5-8使用的方法制备S23-1。

[1134] 表2B。

[1135]

| 化合物编号                                            | 化合物结构 | MS [ESI]<br>m/z (M+H)    | 化合物编号                                            | 化合物结构 | MS [ESI]<br>m/z (M+H) | 化合物编号                                            | 化合物结构 | MS [ESI]<br>m/z (M+H)    |
|--------------------------------------------------|-------|--------------------------|--------------------------------------------------|-------|-----------------------|--------------------------------------------------|-------|--------------------------|
| S23-4-1-A<br>(非对映异构体A)<br>S23-4-1-B<br>(非对映异构体B) |       | 525.15                   | S23-4-2-A<br>(非对映异构体A)<br>S23-4-2-B<br>(非对映异构体B) |       | 525.12                | S23-4-3-B<br>(非对映异构体B)                           |       | 523.17                   |
| S23-4-4-A<br>(非对映异构体A)<br>S23-4-4-B<br>(非对映异构体B) |       | 557.14                   | S23-4-5-B<br>(非对映异构体B)                           |       | 553.11                | S23-4-6-A<br>(非对映异构体A)<br>S23-4-6-B<br>(非对映异构体B) |       | 567.42 [A]<br>567.37 [B] |
| S23-4-7-A<br>(非对映异构体A)<br>S23-4-7-B<br>(非对映异构体B) |       | 553.42 [A]<br>553.26 [B] | S23-4-8-A<br>(非对映异构体A)<br>S23-4-8-B<br>(非对映异构体B) |       | 565.35                |                                                  |       |                          |

方案24



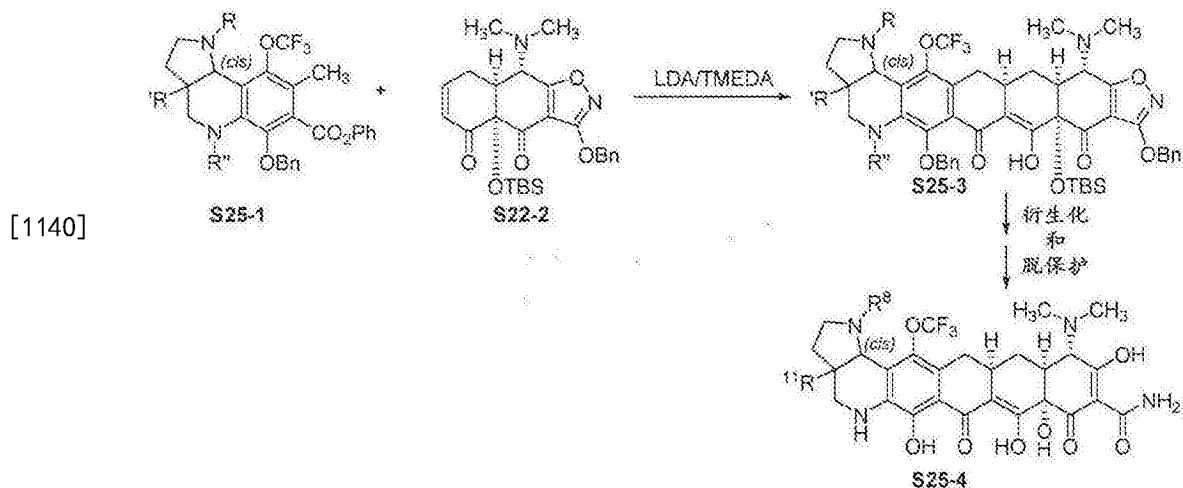
[1137] 根据方案24,由二甲基氨基烯酮S22-2和适当取代的和保护的D-环中间体S24-1合成表2C中的化合物。通过类似于制备S3-5使用的方法制备S24-1。

[1138] 表2C.

[1139]

| 化合物编号                                              | 化合物结构 | MS [ESI]<br>m/z (M+H)    | 化合物编号                                              | 化合物结构 | MS [ESI]<br>m/z (M+H) | 化合物编号                                              | 化合物结构 | MS [ESI]<br>m/z (M+H) |
|----------------------------------------------------|-------|--------------------------|----------------------------------------------------|-------|-----------------------|----------------------------------------------------|-------|-----------------------|
| S24-4-1-A<br>(非对映异构体A)<br>S24-4-1-B<br>(非对映异构体B)   |       | 543.07                   | S24-4-2-A<br>(非对映异构体A)<br>S24-4-2-B<br>(非对映异构体B)   |       | 529.07                | S24-4-3-A<br>(非对映异构体A)<br>S24-4-3-B<br>(非对映异构体B)   |       | 557.15                |
| S24-4-4-A<br>(非对映异构体A)<br>S24-4-4-B<br>(非对映异构体B)   |       | 557.13 [A]<br>557.10 [B] | S24-4-5-A<br>(非对映异构体A)<br>S24-4-5-B<br>(非对映异构体B)   |       | 543.14                | S24-4-6-A<br>(非对映异构体A)<br>S24-4-6-B<br>(非对映异构体B)   |       | 565.26                |
| S24-4-7-A<br>(非对映异构体A)<br>S24-4-7-B<br>(非对映异构体B)   |       | 571.2                    | S24-4-8-A<br>(非对映异构体A)<br>S24-4-8-B<br>(非对映异构体B)   |       | 585.18                | S24-4-9-A<br>(非对映异构体A)<br>S24-4-9-B<br>(非对映异构体B)   |       | 603.1                 |
| S24-4-10-A<br>(非对映异构体A)<br>S24-4-10-B<br>(非对映异构体B) |       | 573.1                    | S24-4-11-A<br>(非对映异构体A)<br>S24-4-11-B<br>(非对映异构体B) |       | 625.1                 | S24-4-12-A<br>(非对映异构体A)<br>S24-4-12-B<br>(非对映异构体B) |       | 650.1                 |
| S24-4-13-B<br>(非对映异构体B)                            |       | 642.2                    | S24-4-14-A<br>(非对映异构体A)<br>S24-4-14-B<br>(非对映异构体B) |       | 635.2                 | S24-4-15                                           |       | 628.1                 |

方案25



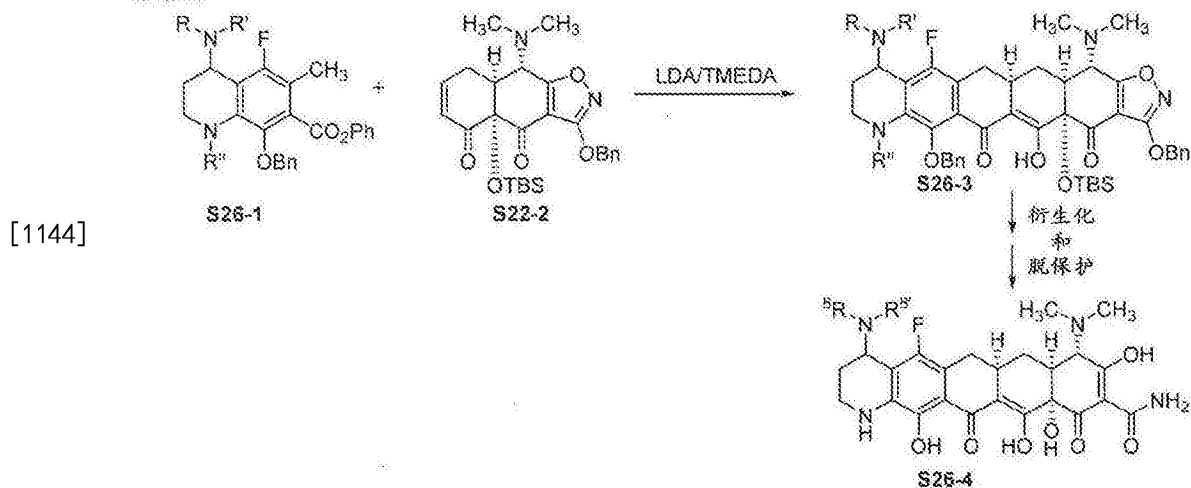
[1141] 根据方案25,由二甲基氨基烯酮S22-2和适当取代的和保护的D-环中间体S25-1合成表2D中的化合物。通过类似于制备S12-6使用的方法制备S25-1。

[1142] 表2D.

[1143]

| 化合物编号                  | 化合物结构 | MS (ESI)<br>$m/z$ (M+H) | 化合物编号                  | 化合物结构 | MS (ESI)<br>$m/z$ (M+H) | 化合物编号                  | 化合物结构 | MS (ESI)<br>$m/z$ (M+H) |
|------------------------|-------|-------------------------|------------------------|-------|-------------------------|------------------------|-------|-------------------------|
| S25-4-1-A<br>(非对映异构体A) |       | 609.3                   | S25-4-2-A<br>(非对映异构体A) |       | 625.1 (A)               | S25-4-3-A<br>(非对映异构体A) |       | 635.1                   |
| S25-4-1-B<br>(非对映异构体B) |       |                         | S25-4-2-B<br>(非对映异构体B) |       | 625.4 (B)               | S25-4-3-B<br>(非对映异构体B) |       |                         |
| S25-4-4-A<br>(非对映异构体A) |       | 609.1                   | S25-4-5-A<br>(非对映异构体A) |       | 651.1                   | S25-4-6                |       | 595.2                   |
| S25-4-4-B<br>(非对映异构体B) |       |                         | S25-4-5-B<br>(非对映异构体B) |       |                         |                        |       |                         |

方案26



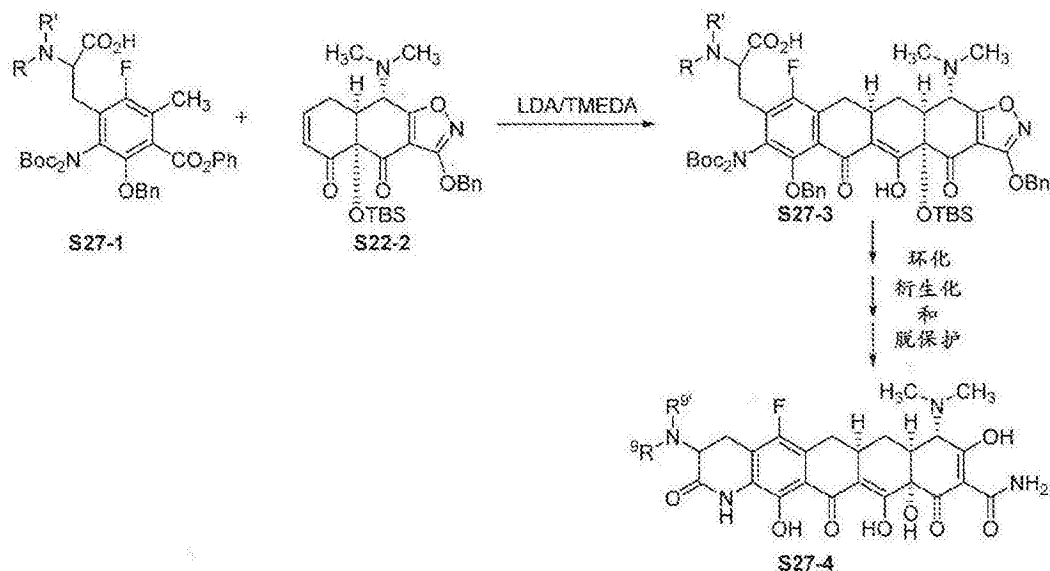
[1145] 根据方案26,由二甲基氨基烯酮S22-2和适当取代的和保护的D-环中间体S26-1合成表2E中的化合物。通过类似于制备S16-5-1使用的方法制备S26-1。

[1146] 表2E.

[1147]

| 化合物编号                                            | 化合物结构 | MS (ESI)<br>m/z (M+H) | 化合物编号                  | 化合物结构 | MS (ESI)<br>m/z (M+H) | 化合物编号                  | 化合物结构 | MS (ESI)<br>m/z (M+H) |
|--------------------------------------------------|-------|-----------------------|------------------------|-------|-----------------------|------------------------|-------|-----------------------|
| S25-4-1-A<br>(非对映异构体A)<br>S25-4-1-B<br>(非对映异构体B) |       | 533.25                | S26-4-2-A<br>(非对映异构体A) |       | 517.27                | S26-4-3-A<br>(非对映异构体A) |       | 545.30                |
| S26-4-6-A<br>(非对映异构体A)                           |       | 559.35                | S26-4-5-A<br>(非对映异构体A) |       | 557.13                |                        |       |                       |

方案27



[1148]

[1149] 根据方案27,由二甲基氨基烯酮S22-2和适当取代的和保护的D-环中间体S27-1合成表2F中的化合物。通过类似于制备S15-8使用的方法制备S27-1。

[1150] 表2F

[1151]

| 化合物编号                                              | 化合物结构 | MS (ESI)<br>m/z (M+H) | 化合物编号                   | 化合物结构 | MS (ESI)<br>m/z (M+H) | 化合物编号                   | 化合物结构 | MS (ESI)<br>m/z (M+H) |
|----------------------------------------------------|-------|-----------------------|-------------------------|-------|-----------------------|-------------------------|-------|-----------------------|
| S27-4-3-A<br>(非对映异构体A)<br>S27-4-3-B<br>(非对映异构体B)   |       | 599.2                 | S27-4-2                 |       | 501.1                 | S27-4-3                 |       | 517.1                 |
| S27-4-4                                            |       | 545.1                 | S27-4-5                 |       | 559.5                 | S27-4-6                 |       | 579.1                 |
| S27-4-7                                            |       | 555.1                 | S27-4-8-B<br>(非对映异构体B)  |       | 545.5                 | S27-4-9-B<br>(非对映异构体B)  |       | 573.3                 |
| S27-4-10-B<br>(非对映异构体B)                            |       | 573.3                 | S27-4-11-B<br>(非对映异构体B) |       | 571.3                 | S27-4-12-B<br>(非对映异构体B) |       | 559.3                 |
| S27-4-13-A<br>(非对映异构体A)<br>S27-4-13-B<br>(非对映异构体B) |       | 573.3                 | S27-4-14-B<br>(非对映异构体B) |       | 570.3                 |                         |       |                       |

[1152] 抗菌活性

[1153] 根据下述试验设计研究本发明化合物的抗菌活性。

[1154] 最低抑菌浓度(MIC)测定

[1155] 根据临床和实验室标准学会(CLSI)指南(例如,CLSI.抗微生物敏感性试验的性能标准(Performance standards for antimicrobial susceptibility testing);第19版信

息补充材料(nineteenth information supplement)。CLSI文件M100-S19,CLSI,940West Valley Road,Suite 1400,Wayne,Pennsylvania 19087-1898,USA,2009)测定MIC。简而言之,将冷冻的细菌菌株解冻,并且传代培养到在Mueller Hinton Broth (MHB)或其它合适的培养基(链球菌需要血液且嗜血杆菌属需要氯高铁血红素和NAD)上。在培养过夜后,将菌株传代培养到Mueller Hinton琼脂上并再次培养过夜。观察菌落的适当的菌落形态和污染的缺乏。选择分离的菌落制备等同于0.5McFarland标准的起始接种物。使用MHB将起始接种物以1:125稀释(此为工作接种物),供进一步使用。通过无菌水中稀释至最终浓度5.128mg/mL制备测试化合物。将抗生素(冷冻储存、解冻且在解冻3小时之内使用)和化合物进一步稀释至期望的工作浓度。

[1156] 如下进行测定。将50μL的MHB加入到96-孔板的孔2-12中。将100μL合适稀释的抗生素加入到孔1中。从孔1中移出50μL的抗生素,并加入到孔2中,并且通过上下移液5次混合孔2的内容物。移出孔2的50μL混合物,并加入到孔3中,且如同上述混合。以相同的方式继续系列稀释直至孔12为止。从孔12移出50μL,使得所有孔都包含50μL。然后,将50μL的工作接种物加入到所有测试孔中。通过将50μL的工作接种物和50μL的MHB加入至空孔中来制备生长对照孔。然后,将板在37℃下培养过夜,从培养箱中移出,并在板读数镜上对各孔进行读数。记录测试化合物抑制细菌生长的最低浓度(MIC)。

#### 实施例:

[1157]

|       | 1  | 2  | 3 | 4 | 5 | 6 | 7   | 8    | 9     | 10   | 11   | 12    |
|-------|----|----|---|---|---|---|-----|------|-------|------|------|-------|
| [Abt] | 32 | 16 | 8 | 4 | 2 | 1 | 0.5 | 0.25 | 0.125 | 0.06 | 0.03 | 0.015 |

[1158]

|    |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
|----|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 生长 | - | - | - | - | - | + | + | + | + | + | + | + |
|----|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|

[1159] [abt] = 孔中抗生素浓度(μg/ml) 生长 = 细菌生长(浊度)

[1160] 说明: MIC = 2μg/mL

[1161] 测定接种物浓度的试验设计(活菌计数)

[1162] 将50μL的接种物移液到孔1中。将90μL的无菌0.9%NaCl移液到96孔微量滴定板的孔2-6中。从孔1移出10μL,并且将其加入到孔2中,接着混合。从孔2移出10μL,并且与孔3的内容物混合,且依次类推,直到孔6形成系列稀释液。从每孔中移出10μL,并点样在合适的琼脂板上。将各板置于培养箱中过夜。对含有不同菌落的斑点中的菌落进行计数。通过菌落数乘以稀释因子计算活菌计数。

[1163]

|            |        |        |        |        |        |        |
|------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| 来自孔的<br>斑点 | 1      | 2      | 3      | 4      | 5      | 6      |
| 稀释因子       | $10^2$ | $10^3$ | $10^4$ | $10^5$ | $10^6$ | $10^7$ |

[1164] 细菌菌株

[1165] 在最低抑菌浓度(MIC)测定中检验以下所列的细菌菌株:

[1166]

| 生物体                              | 菌株名称  | 关键性能                           |
|----------------------------------|-------|--------------------------------|
| 金黄色葡萄球菌                          | SA100 | ATCC 13709, MSSA, Smith strain |
| 金黄色葡萄球菌                          | SA101 | ATCC 29213, CLSI 质量控制菌株, MSSA  |
| 金黄色葡萄球菌                          | SA191 | HA-MRSA, 四环素-抗性、肺感染模型分离株       |
| 金黄色葡萄球菌                          | SA161 | HA-MRSA, 四环素-抗性, <i>tet(M)</i> |
| 金黄色葡萄球菌<br><i>aaaureusaureus</i> | SA158 | 四环素-抗性 <i>tet(K)</i>           |
| 表皮葡萄球菌                           | SE164 | ATCC 12228, CLSI 质量控制          |

[1167]

| 生物体                                     | 菌株名称  | 关键性能                                   |
|-----------------------------------------|-------|----------------------------------------|
|                                         |       | 菌株, 四环素-抗性                             |
| 粪肠球菌                                    | EF103 | ATCC 29212, tet-I/R, 控制菌株              |
| 粪肠球菌                                    | EF159 | 四环素-抗性, tet(M)                         |
| 粪肠球菌                                    | EF327 | 伤口分离株 (US) tet(M)                      |
| 屎肠球菌( <i>Enterococcus faecium</i> )     | EF404 | 血液分离株 (US) tet(M)                      |
| 肺炎链球菌                                   | SP106 | ATCC 49619, CLSI 质量控制菌株                |
| 肺炎链球菌                                   | SP160 | 四环素-抗性, tet(M)                         |
| 化脓性链球菌                                  | SP312 | 2009 临床分离株, tet(M)                     |
| 化脓性链球菌                                  | SP193 | 用于功效模型的化脓性链球菌; tetS; 对磺酰胺敏感            |
| 流感嗜血杆菌                                  | HI262 | 四环素-抗性、氨苄西林-抗性                         |
| 粘膜炎莫拉菌                                  | MC205 | ATCC 8176, CLSI 质量控制菌株                 |
| 大肠杆菌                                    | EC107 | ATCC 25922, CLSI 质量控制菌株                |
| 大肠杆菌                                    | EC155 | 四环素-抗性, tet(A)                         |
| 阴沟肠杆菌                                   | EC108 | ATCC 13047, wt                         |
| 阴沟肠杆菌                                   | EC603 | 尿分离株(Spain)                            |
| 大肠杆菌                                    | EC878 | MG1655 <i>tolC::kan</i>                |
| 肺炎克雷白杆菌( <i>Klebsiella pneumoniae</i> ) | KP109 | ATCC 13883, wt                         |
| 肺炎克雷白杆菌                                 | KP153 | 四环素-抗性, tet(A), MDR, ESBL <sup>+</sup> |
| 肺炎克雷白杆菌                                 | KP457 | 2009 ESBL <sup>-</sup> , CTX-M, OXA    |
| 奇异变形杆菌( <i>Proteus mirabilis</i> )      | PM112 | ATCC 35659                             |
| 奇异变形杆菌                                  | PM385 | 尿 ESBL <sup>+</sup> 分离株                |
| 绿脓假单胞菌( <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ) | PA111 | ATCC 27853, wt, 控制菌株                   |
| 绿脓假单胞菌                                  | PA169 | Wt, PA170-173 的亲代                      |
| 绿脓假单胞菌                                  | PA173 | PA170 $\Delta mexX$ ; MexXY-(缺少功能性流出泵) |
| 绿脓假单胞菌                                  | PA555 | ATCC BAA-47, 野生型菌株 PAO1                |
| 绿脓假单胞菌                                  | PA556 | 多重-Mex 流出泵剔除菌株                         |
| 绿脓假单胞菌                                  | PA673 | 来自雄性导管的 2009 尿分离                       |

[1168]

| 生物体                                                  | 菌株名称   | 关键性能                              |
|------------------------------------------------------|--------|-----------------------------------|
|                                                      |        | 株, 来自 East North Central US       |
| 绿脓假单胞菌                                               | PA669  | 来自气管吸出物的 2009 临床分离株               |
| 绿脓假单胞菌                                               | PA693  | 来自雌性角膜刮片的 2009 分离株, 来自 Pacific US |
| 绿脓假单胞菌                                               | PA1145 | 鼠科动物肺炎模型中使用的菌株                    |
| 鲍氏不动杆菌<br>( <i>Acinetobacter baumannii</i> )         | AB110  | ATCC 19606, wt                    |
| 鲍氏不动杆菌                                               | AB250  | 囊性纤维化分离株, , MDR                   |
| 嗜麦芽窄食假单胞菌<br>( <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> ) | SM256  | 囊性纤维化分离株, , MDR                   |
| 洋葱伯克霍尔德菌<br>( <i>Burkholderia cenocepacia</i> )      | BC240  | 囊性纤维化分离株, , MDR                   |

[1169] \*MDR, , 多药-耐药性; MRSA, , 甲氧西林-耐药性金黄色葡萄球菌;

[1170] MSSA, , 甲氧西林-敏感性金黄色葡萄球菌; HA-MRSA, 医院-相关的MRSA; tet (K) , 主要革兰氏阳性四环素流出机制; tet (M) , 主要革兰氏阳性四环素核糖体-保护机制; ESBL<sup>+</sup>, 超广谱β-内酰胺酶

[1171] 结果

[1172] 本发明的测试化合物的最低抑菌浓度 (MIC) 值提供在表3、4、5、6、7和8中。在表3-8中, A=低于或等于三种对照化合物中的最低MIC; B=大于三种对照化合物中的最低MIC, 但低于或等于三种对照化合物中的最高MIC; C=大于所有三种对照化合物的MIC; 和ND=未测定。山环素 (sancycline)、米诺环素和替加环素的MIC值以μg/ml报告。

[1173]

表 3. 与山环素、米诺环素和替加环素相比的本发明的化合物的 MIC 值。

| 化合物<br>编号 | MIC (µg/mL) |           |           |           |           |           |           |           |           |             |           |           |            |           |           |           |           |           |           |           |
|-----------|-------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-------------|-----------|-----------|------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
|           | SA<br>101   | SA<br>161 | SA<br>158 | SA<br>327 | EF<br>404 | EF<br>160 | SP<br>107 | EC<br>155 | EC<br>878 | NP 457      | PM<br>385 | PA<br>535 | PA<br>1145 | PA<br>669 | PA<br>673 | PA<br>693 | EC<br>603 | AB<br>250 | SM<br>236 | BC<br>240 |
|           | 2921<br>3   | terM      | terK      | terM      | terM      | terM      | 2592<br>2 | terA      | terC      | CTX<br>N:15 |           | BAA<br>57 |            |           |           |           | terA      |           |           |           |
| S6-6-1    | C           | C         | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B         | A           | A         | A         | A          | A         | A         | A         | B         | C         | C         | C         |
| S6-6-2    | C           | C         | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B         | A           | A         | A         | A          | A         | A         | A         | A         | B         | C         | C         |
| S6-6-3    | B           | B         | B         | B         | B         | B         | A         | B         | A         | A           | A         | B         | A          | A         | A         | A         | A         | A         | A         | B         |
| S5-10-1-A | C           | C         | B         | C         | C         | C         | B         | C         | B         | B           | B         | C         | C          | B         | B         | A         | B         | C         | C         | C         |
| S5-10-1-B | C           | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B           | A         | A         | A          | A         | A         | A         | B         | C         | C         | C         |
| S5-10-2-A | C           | C         | B         | C         | C         | C         | B         | C         | B         | B           | B         | C         | C          | B         | B         | A         | B         | C         | C         | C         |
| S5-10-2-B | C           | B         | B         | B         | B         | B         | B         | A         | B         | A           | A         | A         | B          | A         | A         | A         | A         | B         | C         | C         |
| S5-10-3-A | C           | C         | B         | B         | C         | B         | B         | B         | B         | A           | A         | B         | B          | B         | B         | A         | B         | A         | C         | C         |
| S5-10-3-B | B           | A         | B         | B         | B         | A         | A         | A         | A         | A           | A         | A         | A          | A         | A         | A         | A         | A         | A         | B         |
| S5-10-4-A | C           | C         | B         | B         | C         | B         | B         | B         | B         | A           | A         | C         | C          | C         | C         | C         | B         | A         | C         | C         |
| S5-10-4-B | ND          | ND        | ND        | N<br>D    | N<br>D    | N<br>D    | ND        | ND        | ND        | ND          | ND        | ND        | ND         | ND        | ND        | ND        | ND        | ND        | ND        | ND        |
| S4-14-1   | C           | C         | B         | B         | C         | B         | B         | C         | B         | B           | A         | B         | A          | A         | A         | A         | B         | C         | C         | C         |
| S4-14-2   | C           | C         | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B         | A           | A         | A         | A          | A         | A         | A         | B         | A         | C         | C         |

[1174]

| 化合物<br>编号  | MIC (μg/mL) |           |           |           |           |           |           |           |           |              |           |            |           |            |           |           |           |           |           |           |           |
|------------|-------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|--------------|-----------|------------|-----------|------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
|            | SA<br>101   | SA<br>161 | SA<br>158 | EF<br>327 | EF<br>404 | SP<br>160 | EC<br>107 | EC<br>155 | EC<br>878 | KP457        | PM<br>385 | PA<br>555  | PA<br>556 | PA<br>1145 | PA<br>669 | PA<br>673 | PA<br>693 | EC<br>603 | AB<br>250 | SM<br>256 | BC<br>240 |
|            | 2921<br>3   | tetM      | tetK      | tetM      | tetM      | tetM      | 2592<br>2 | tetA      | intC      | CTX-<br>M-15 |           | BAA-<br>47 |           |            |           |           |           | tetA      |           |           |           |
| S4-14-3    | C           | C         | B         | B         | B         | B         | A         | B         | A         | A            | A         | A          | A         | A          | A         | A         | A         | A         | A         | C         | A         |
| S4-14-4    | C           | C         | B         | B         | B         | B         | A         | B         | A         | A            | A         | A          | A         | A          | A         | A         | A         | B         | A         | C         | B         |
| S4-14-5-A  | A           | B         | A         | B         | B         | A         | A         | A         | A         | A            | A         | A          | A         | A          | A         | A         | A         | A         | A         | A         | A         |
| S4-14-5-B  | B           | C         | A         | B         | B         | B         | A         | B         | A         | A            | A         | A          | A         | A          | A         | A         | A         | A         | A         | A         | A         |
| S4-14-7    | A           | B         | A         | B         | B         | A         | A         | A         | A         | A            | A         | A          | A         | A          | A         | A         | A         | A         | A         | A         | A         |
| S4-14-8    | B           | B         | B         | B         | B         | A         | A         | A         | A         | A            | A         | A          | B         | A          | A         | A         | A         | A         | A         | A         | A         |
| S4-14-9    | C           | B         | B         | B         | B         | B         | B         | A         | B         | B            | A         | A          | C         | C          | B         | B         | A         | B         | A         | C         | C         |
| S4-14-10   | B           | B         | B         | B         | B         | B         | A         | B         | A         | A            | A         | C          | B         | A          | A         | A         | A         | B         | A         | A         | A         |
| S4-14-11   | B           | B         | B         | B         | B         | B         | A         | A         | A         | A            | A         | A          | B         | A          | A         | A         | A         | A         | A         | A         | A         |
| S4-14-12   | B           | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B            | A         | C          | C         | C          | B         | B         | A         | B         | A         | A         | C         |
| S4-14-13   | C           | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B            | A         | C          | C         | C          | B         | B         | A         | B         | A         | B         | C         |
| S4-14-14-A | A           | B         | A         | B         | A         | A         | A         | A         | A         | A            | A         | A          | A         | A          | A         | A         | A         | A         | A         | A         | A         |
| S4-14-14-B | B           | C         | B         | B         | B         | B         | A         | A         | A         | A            | A         | A          | B         | A          | A         | A         | A         | A         | A         | A         | A         |
| S4-14-16   | C           | C         | C         | C         | C         | C         | C         | C         | C         | C            | C         | C          | C         | C          | B         | B         | A         | B         | C         | C         | C         |
| S4-14-17   | C           | C         | B         | B         | B         | B         | B         | B         | A         | A            | A         | A          | A         | A          | A         | A         | A         | B         | B         | C         | C         |
| S4-14-18   | C           | C         | B         | B         | B         | B         | A         | B         | A         | A            | A         | A          | A         | A          | A         | A         | A         | B         | A         | C         | B         |
| S8-4-1     | C           | C         | B         | B         | B         | B         | A         | B         | A         | A            | A         | A          | A         | A          | A         | A         | A         | B         | A         | C         | A         |
| S7-14-1-   | C           | C         | B         | C         | C         | B         | B         | C         | B         | B            | A         | B          | A         | B          | B         | A         | A         | B         | C         | C         | C         |

[1175]

| 化合物<br>编号     | MIC (μg/mL) |           |           |           |           |           |           |           |           |               |           |             |            |           |           |           |           |           |           |           |
|---------------|-------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|---------------|-----------|-------------|------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
|               | SA<br>101   | SA<br>161 | SA<br>158 | EF<br>327 | EF<br>404 | SP<br>160 | EC<br>107 | EC<br>155 | EC<br>878 | KP-457        | PM<br>385 | PA<br>555   | PA<br>1145 | PA<br>669 | PA<br>673 | PA<br>693 | EC<br>603 | AB<br>250 | SM<br>256 | BC<br>240 |
|               | 2921<br>3   | terM      | terK      | terM      | terM      | terM      | 2592<br>2 | terA      | mIC       | C13A-<br>M-15 |           | BAAA-<br>47 |            |           |           |           | terA      |           |           |           |
| A             |             |           |           |           |           |           |           |           |           |               |           |             |            |           |           |           |           |           |           |           |
| S7-14-1-<br>B | C           | C         | B         | C         | C         | C         | B         | C         | B         | B             | B         | A           | A          | A         | A         | A         | B         | C         | C         | C         |
| S21-5-1       | C           | C         | C         | B         | B         | B         | B         | C         | B         | C             | C         | C           | C          | B         | B         | A         | B         | C         | C         | C         |
| S8-4-2        | C           | C         | B         | B         | B         | B         | A         | B         | A         | A             | A         | A           | A          | A         | A         | A         | B         | A         | B         | B         |
| S7-14-2-<br>A | C           | C         | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B         | A             | A         | A           | B          | A         | A         | A         | B         | B         | C         | C         |
| S21-5-2       | C           | C         | C         | B         | C         | C         | C         | C         | C         | C             | C         | C           | C          | B         | B         | A         | B         | C         | C         | C         |
| S8-4-3        | A           | B         | A         | B         | B         | A         | A         | A         | A         | A             | A         | A           | B          | A         | A         | A         | A         | A         | A         | B         |
| S7-14-3-<br>A | A           | B         | A         | B         | B         | A         | A         | B         | A         | A             | A         | A           | A          | A         | A         | A         | A         | A         | A         | A         |
| S21-5-4       | C           | B         | B         | B         | B         | A         | B         | B         | B         | B             | B         | C           | C          | B         | B         | A         | B         | A         | B         | A         |
| S21-5-3       | C           | B         | B         | B         | C         | C         | C         | C         | C         | C             | C         | C           | C          | B         | B         | A         | B         | C         | C         | C         |
| S14-8-3-<br>A | C           | C         | C         | B         | B         | B         | B         | B         | C         | B             | B         | B           | B          | A         | B         | A         | B         | C         | C         | C         |
| S14-8-3-<br>B | C           | C         | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B             | B         | B           | A          | A         | A         | A         | B         | A         | C         | B         |
| S14-8-1       | C           | B         | B         | B         | B         | B         | C         | C         | C         | C             | C         | C           | C          | B         | B         | A         | B         | C         | C         | C         |
| S14-8-2       | C           | B         | B         | B         | B         | B         | C         | C         | C         | C             | C         | C           | C          | B         | B         | A         | B         | C         | C         | C         |
| S19-7-1-<br>B | C           | C         | C         | C         | C         | C         | C         | C         | C         | B             | A         | C           | C          | B         | A         | A         | B         | C         | C         | C         |
| S19-7-3-      | C           | C         | B         | C         | C         | C         | B         | B         | B         | B             | A         | C           | C          | B         | B         | A         | B         | C         | C         | C         |

[1176]

| 化合物<br>编号     | MIC ( $\mu\text{g/mL}$ ) |           |           |           |           |           |           |           |           |              |            |           |           |            |           |           |           |           |           |           |
|---------------|--------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|--------------|------------|-----------|-----------|------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
|               | SA<br>101                | SA<br>161 | SA<br>158 | EF<br>327 | EF<br>404 | SP<br>160 | EC<br>107 | EC<br>135 | EC<br>878 | KP-457       | PM<br>385  | PA<br>555 | PA<br>556 | PA<br>1145 | PA<br>669 | PA<br>673 | PA<br>693 | EC<br>603 | AB<br>250 | SM<br>256 |
|               | 2021<br>3                | tetM      | tetK      | tetM      | tetM      | tetM      | 2592<br>2 | tetA      | tolC      | CTX-<br>M-15 | BAA-<br>47 |           |           |            |           |           |           | tetA      |           |           |
| A             |                          |           |           |           |           |           |           |           |           |              |            |           |           |            |           |           |           |           |           |           |
| S19-7-3-<br>B | C                        | C         | C         | C         | C         | C         | B         | B         | B         | B            | A          | C         | B         | C          | B         | B         | A         | B         | C         | C         |
| S19-7-2       | C                        | C         | B         | C         | C         | B         | B         | B         | B         | A            | A          | C         | B         | C          | B         | B         | A         | B         | C         | C         |
| S19-7-4-<br>A | B                        | B         | B         | B         | B         | B         | A         | B         | B         | A            | A          | A         | A         | A          | A         | A         | A         | A         | A         | B         |
| S19-7-4-<br>B | C                        | C         | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B         | A            | A          | A         | A         | A          | A         | A         | A         | A         | C         | C         |
| S19-7-5-<br>A | C                        | C         | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B            | A          | A         | B         | A          | A         | A         | A         | B         | C         | B         |
| S19-7-5-<br>B | C                        | C         | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B         | A            | A          | A         | B         | A          | A         | A         | A         | B         | C         | B         |
| S19-7-7-<br>A | C                        | C         | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B            | A          | A         | B         | B          | A         | A         | A         | B         | C         | C         |
| S19-7-7-<br>B | C                        | C         | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B         | A            | A          | A         | B         | A          | A         | A         | A         | B         | B         | C         |
| S19-7-6       | C                        | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B         | A            | A          | B         | B         | B          | B         | A         | A         | A         | A         | C         |
| S9-5-4        | C                        | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B         | A         | A            | A          | A         | A         | A          | A         | A         | A         | B         | C         | C         |
| S9-5-5        | C                        | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B         | A         | A            | A          | B         | A         | A          | A         | A         | A         | A         | B         | C         |
| S9-5-6        | B                        | B         | B         | A         | B         | A         | A         | A         | A         | A            | A          | B         | A         | B          | A         | A         | A         | A         | A         | A         |
| S20-4-1       | C                        | C         | B         | B         | C         | B         | B         | B         | B         | B            | A          | B         | A         | A          | A         | A         | A         | B         | C         | C         |
| S20-4-4       | C                        | C         | B         | B         | C         | B         | B         | B         | B         | A            | A          | B         | A         | A          | A         | A         | A         | B         | C         | C         |

[1177]

| 化合物<br>编号 |  | MIC (μg/mL)            |                   |                   |                   |                   |                   |                        |                   |                   |                        |           |                         |           |            |           |           |           |                   |           |           |           |
|-----------|--|------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|------------------------|-------------------|-------------------|------------------------|-----------|-------------------------|-----------|------------|-----------|-----------|-----------|-------------------|-----------|-----------|-----------|
|           |  | SA<br>101<br>2921<br>3 | SA<br>161<br>tetM | SA<br>158<br>tetK | EF<br>327<br>tetM | EF<br>404<br>tetM | SP<br>160<br>tetM | EC<br>107<br>2592<br>2 | EC<br>135<br>tetA | EC<br>478<br>tolC | KP-457<br>CTX-<br>M-15 | PM<br>385 | PA<br>555<br>BAA-<br>47 | PA<br>556 | PA<br>1145 | PA<br>609 | PA<br>673 | PA<br>693 | EC<br>603<br>tetA | AB<br>250 | SM<br>256 | BC<br>240 |
| S20-4-2   |  | C                      | C                 | B                 | B                 | B                 | B                 | B                      | A                 | B                 | A                      | A         | B                       | A         | B          | B         | B         | A         | A                 | B         | C         | B         |
| S20-4-3   |  | B                      | C                 | B                 | B                 | B                 | B                 | B                      | A                 | B                 | A                      | A         | B                       | A         | B          | B         | B         | A         | A                 | A         | A         | B         |
| S10-3-1   |  | B                      | C                 | B                 | B                 | B                 | B                 | B                      | A                 | B                 | A                      | A         | A                       | A         | A          | A         | A         | A         | A                 | C         | C         | C         |
| S10-3-2   |  | B                      | C                 | B                 | C                 | B                 | B                 | B                      | A                 | B                 | A                      | A         | A                       | A         | A          | B         | B         | A         | A                 | B         | C         | C         |
| S10-3-3   |  | B                      | B                 | B                 | B                 | B                 | B                 | A                      | A                 | A                 | A                      | A         | B                       | A         | A          | A         | A         | A         | A                 | A         | A         | B         |
| S3-7-3-A  |  | C                      | C                 | B                 | C                 | C                 | B                 | B                      | B                 | B                 | A                      | C         | B                       | B         | C          | B         | A         | A         | B                 | C         | C         | C         |
| S3-7-3-B  |  | C                      | B                 | B                 | B                 | B                 | B                 | B                      | B                 | B                 | A                      | B         | B                       | B         | B          | B         | A         | A         | B                 | C         | C         | C         |
| S3-7-4-A  |  | C                      | C                 | B                 | B                 | B                 | B                 | B                      | B                 | B                 | A                      | B         | B                       | B         | B          | B         | B         | A         | B                 | C         | C         | C         |
| S3-7-4-B  |  | C                      | B                 | B                 | B                 | B                 | B                 | B                      | B                 | B                 | A                      | B         | A                       | B         | B          | B         | B         | A         | B                 | C         | C         | C         |
| S3-7-6-A  |  | C                      | C                 | B                 | B                 | B                 | B                 | B                      | B                 | B                 | A                      | B         | B                       | B         | B          | B         | B         | A         | B                 | C         | C         | C         |
| S3-7-6-B  |  | C                      | B                 | B                 | B                 | B                 | B                 | B                      | B                 | B                 | A                      | A         | A                       | A         | B          | B         | B         | A         | A                 | C         | C         | C         |
| S3-7-1-A  |  | C                      | C                 | B                 | B                 | B                 | B                 | B                      | B                 | B                 | A                      | C         | B                       | B         | C          | B         | B         | A         | B                 | C         | C         | C         |
| S3-7-1-B  |  | C                      | B                 | B                 | B                 | B                 | B                 | B                      | A                 | B                 | A                      | B         | A                       | B         | B          | B         | B         | A         | A                 | A         | C         | B         |
| S3-7-7-A  |  | C                      | C                 | B                 | B                 | B                 | B                 | B                      | B                 | B                 | A                      | C         | B                       | B         | C          | B         | B         | A         | B                 | C         | C         | C         |
| S3-7-7-B  |  | C                      | B                 | B                 | B                 | B                 | B                 | B                      | A                 | B                 | A                      | B         | A                       | B         | B          | B         | B         | A         | A                 | A         | C         | B         |
| S3-7-8-A  |  | C                      | C                 | B                 | B                 | B                 | B                 | B                      | B                 | B                 | A                      | A         | C                       | B         | C          | B         | B         | A         | B                 | C         | C         | C         |

[1178]

| 化合物<br>编号 | MIC (μg/mL) |           |           |           |           |           |           |           |           |              |           |            |           |            |           |           |           |           |           |           |           |
|-----------|-------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|--------------|-----------|------------|-----------|------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
|           | SA<br>101   | SA<br>161 | SA<br>158 | EF<br>327 | EF<br>404 | SP<br>160 | EC<br>107 | EC<br>155 | EC<br>878 | KP457        | PM<br>385 | PA<br>555  | PA<br>556 | PA<br>1145 | PA<br>669 | PA<br>673 | PA<br>693 | EC<br>603 | AB<br>250 | SM<br>256 | BC<br>240 |
|           | 2921<br>3   | tetM      | tetK      | tetM      | tetM      | tetM      | 2592<br>2 | tetA      | telC      | CTX-<br>M-15 |           | BAA-<br>47 |           |            |           |           |           | tetA      |           |           |           |
| S3-7-8-B  | C           | B         | B         | B         | B         | B         | B         | A         | C         | A            | A         | C          | B         | C          | B         | B         | A         | A         | A         | A         | C         |
| S3-7-9-A  | B           | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B         | A            | A         | B          | B         | B          | B         | B         | A         | A         | A         | C         | C         |
| S3-7-9-B  | B           | B         | A         | B         | B         | A         | B         | A         | B         | A            | A         | A          | A         | A          | A         | A         | A         | A         | A         | A         | B         |
| S3-7-5    | C           | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B            | A         | B          | B         | B          | B         | B         | A         | A         | A         | A         | C         |
| S3-7-10-A | C           | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B         | A            | A         | C          | B         | C          | B         | B         | A         | A         | A         | C         | C         |
| S3-7-10-B | B           | B         | B         | B         | B         | B         | A         | A         | B         | A            | A         | A          | B         | B          | A         | B         | A         | A         | A         | A         | B         |
| S3-7-2    | C           | C         | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B            | B         | C          | C         | C          | B         | B         | A         | B         | A         | C         | C         |
| S3-7-11   | C           | C         | C         | C         | C         | C         | C         | C         | C         | C            | C         | C          | C         | C          | B         | B         | A         | B         | C         | C         | C         |
| S3-7-12   | C           | C         | C         | C         | C         | C         | C         | C         | C         | C            | C         | C          | C         | C          | B         | B         | A         | B         | C         | C         | C         |
| S3-7-13-A | C           | C         | C         | C         | C         | C         | C         | C         | C         | C            | C         | C          | C         | C          | B         | B         | A         | B         | C         | C         | C         |
| S3-7-13-B | C           | C         | C         | B         | C         | B         | C         | C         | C         | C            | C         | C          | C         | C          | B         | B         | A         | B         | C         | C         | C         |
| S12-8-6-A | C           | C         | B         | B         | C         | B         | B         | B         | B         | C            | C         | C          | B         | C          | B         | B         | A         | B         | C         | C         | C         |
| S12-8-6-B | C           | C         | C         | C         | C         | C         | C         | C         | C         | C            | C         | C          | B         | C          | B         | B         | A         | B         | C         | C         | C         |
| S12-8-1-A | B           | B         | A         | B         | B         | A         | B         | A         | A         | A            | A         | A          | A         | A          | A         | A         | A         | B         | A         | C         | C         |

[1179]

| 化合物<br>编号     | MIC (μg/mL) |           |           |           |           |           |           |           |           |              |           |            |           |            |           |           |           |           |           |           |           |
|---------------|-------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|--------------|-----------|------------|-----------|------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
|               | SA<br>101   | SA<br>161 | SA<br>158 | EF<br>327 | EF<br>404 | SP<br>160 | EC<br>107 | EC<br>155 | EC<br>878 | KP457        | PM<br>385 | PA<br>555  | PA<br>556 | PA<br>1145 | PA<br>669 | PA<br>673 | PA<br>693 | EC<br>603 | AB<br>250 | SM<br>256 | BC<br>240 |
|               | 2921<br>3   | tetM      | tetK      | tetM      | tetM      | tetM      | 2592<br>2 | tetA      | telC      | CTX-<br>M-15 |           | BAA-<br>47 |           |            |           |           |           | tetA      |           |           |           |
| S12-8-1-<br>B | C           | C         | B         | C         | C         | C         | B         | C         | B         | B            | B         | B          | B         | B          | A         | A         | A         | B         | C         | C         | C         |
| S12-8-2-<br>A | C           | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B            | B         | B          | B         | B          | B         | B         | A         | B         | C         | C         | C         |
| S12-8-7-<br>A | C           | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B            | B         | B          | B         | B          | B         | B         | A         | B         | C         | C         | C         |
| S12-8-3-<br>A | B           | B         | A         | B         | A         | A         | A         | A         | A         | A            | A         | A          | A         | B          | A         | A         | A         | A         | A         | A         | B         |
| S12-8-3-<br>B | C           | C         | C         | C         | C         | B         | B         | C         | B         | C            | C         | C          | C         | C          | B         | B         | A         | B         | C         | C         | C         |
| S12-8-4-<br>A | C           | C         | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B         | C            | C         | C          | B         | C          | B         | B         | A         | B         | C         | C         | C         |
| S12-8-5-<br>A | A           | A         | A         | A         | A         | A         | A         | A         | A         | A            | A         | A          | B         | B          | A         | A         | A         | A         | A         | A         | B         |
| S12-8-8-<br>A | B           | B         | B         | A         | B         | A         | A         | A         | A         | A            | A         | A          | A         | A          | A         | A         | A         | A         | A         | B         | B         |
| S11-3-1       | C           | C         | C         | B         | B         | B         | B         | B         | B         | C            | B         | A          | C         | A          | A         | A         | A         | B         | C         | C         | B         |
| S11-3-2       | C           | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B            | B         | C          | C         | C          | B         | B         | A         | B         | A         | C         | B         |
| S11-3-3       | B           | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B            | C         | C          | C         | C          | B         | B         | A         | B         | A         | C         | B         |
| S16-7-1       | C           | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B            | A         | B          | B         | B          | B         | A         | A         | B         | C         | C         | C         |
| S16-7-4       | C           | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B            | A         | A          | B         | B          | B         | A         | A         | B         | C         | C         | C         |
| S16-7-6       | C           | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B            | A         | A          | A         | B          | A         | A         | A         | B         | C         | C         | C         |

[1180]

| 化合物<br>编号  | MIC (μg/mL) |           |           |           |           |           |           |           |           |              |           |            |           |            |           |           |           |           |           |           |           |
|------------|-------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|--------------|-----------|------------|-----------|------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
|            | SA<br>101   | SA<br>161 | SA<br>158 | EF<br>127 | EF<br>404 | SP<br>160 | EC<br>107 | EC<br>135 | EC<br>178 | KP-457       | PM<br>305 | PA<br>555  | PA<br>556 | PA<br>1145 | PA<br>169 | PA<br>673 | PA<br>693 | EC<br>603 | AB<br>250 | SM<br>256 | BC<br>240 |
|            | 2921<br>3   | tetM      | tetK      | tetM      | tetM      | tetM      | 2592<br>2 | tetA      | toIC      | CTX-<br>M-15 |           | BAA-<br>47 |           |            |           |           |           | tetA      |           |           |           |
| S16-7-2    | C           | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B         | A            | A         | A          | A         | A          | A         | A         | A         | B         | B         | C         | C         |
| S16-7-5    | C           | B         | B         | B         | B         | B         | B         | A         | B         | A            | A         | A          | B         | B          | B         | B         | A         | A         | A         | C         | C         |
| S16-7-3    | B           | B         | B         | B         | B         | A         | B         | A         | B         | A            | A         | A          | B         | A          | A         | A         | A         | A         | A         | A         | B         |
| S17-3-1    | C           | C         | C         | C         | C         | C         | C         | C         | C         | C            | C         | C          | C         | C          | B         | B         | A         | B         | C         | C         | C         |
| S17-3-2    | C           | C         | C         | C         | C         | C         | B         | C         | B         | C            | C         | C          | B         | C          | B         | A         | A         | B         | C         | C         | C         |
| S17-3-3    | C           | C         | C         | C         | C         | C         | B         | C         | B         | C            | B         | C          | B         | C          | B         | B         | A         | B         | C         | C         | C         |
| S17-3-10   | C           | C         | C         | C         | C         | C         | B         | C         | B         | B            | B         | C          | B         | C          | B         | B         | A         | B         | B         | C         | B         |
| S17-3-7    | C           | C         | C         | C         | C         | C         | C         | C         | C         | C            | C         | C          | B         | C          | B         | B         | A         | B         | C         | C         | C         |
| S17-3-6    | C           | C         | C         | C         | C         | C         | B         | C         | B         | C            | C         | C          | B         | C          | B         | B         | A         | B         | C         | C         | C         |
| S17-3-4    | B           | C         | B         | B         | C         | B         | B         | C         | B         | B            | B         | A          | B         | B          | B         | A         | A         | B         | B         | A         | A         |
| S17-3-5    | B           | C         | B         | B         | C         | C         | B         | B         | A         | B            | A         | B          | B         | B          | B         | A         | A         | B         | A         | A         | A         |
| S17-3-8    | B           | C         | B         | B         | C         | B         | B         | C         | B         | B            | B         | B          | B         | C          | B         | B         | A         | B         | A         | B         | B         |
| S17-3-9    | C           | C         | C         | B         | C         | C         | B         | C         | C         | C            | C         | C          | C         | C          | B         | B         | A         | B         | B         | C         | C         |
| S15-10-1   | C           | C         | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B         | C            | B         | B          | B         | B          | A         | A         | A         | B         | C         | C         | C         |
| S15-10-2   | C           | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B            | B         | C          | B         | C          | B         | B         | A         | B         | C         | C         | C         |
| S15-10-3-A | A           | A         | A         | A         | A         | A         | A         | A         | A         | A            | A         | A          | A         | A          | A         | A         | A         | A         | A         | A         | A         |
| S15-10-3-B | A           | A         | A         | A         | A         | A         | A         | A         | A         | A            | A         | A          | A         | A          | A         | A         | A         | A         | A         | A         | A         |
| 山环素        | 0.5         | 2         | 4         | 4         | 4         | 8         | 8         | 32        | 1         | 8            | 8         | 32         | 1         | 32         | 33        | 33        | 33        | 32        | 16        | 1         | 4         |
| 米诺环        | 0.0<br>6    | 8         | 0.0<br>3  | 32        | 8         | 2         | 0.5       | 8         | 0.2<br>5  | 8            | 16        | 16         | 0.1<br>3  | 32         | 33        | 33        | 33        | 33        | 8         | 0.5       | 8         |



[1182]

| 化合物编号     | MIC (µg/mL) |        |                           |        |        |        |        |        |        |        |       |       |       |       |       |
|-----------|-------------|--------|---------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|-------|-------|-------|-------|-------|
|           | SA 101      | SA 106 | SA 161                    | SA 156 | EF 103 | EF 150 | SP 106 | SP 160 | EC 107 | EC 155 | AB110 | PA111 | EC108 | KP109 | KP153 |
|           | 29213       | 13709  | NRSa <sub>1</sub><br>tetM | tetK   | 29212  | tetM   | 49619  | tetM   | 25922  | tetA   | 19606 | 27553 | 13017 | 13883 | tetA  |
| S18-5-2-2 | C           | C      | C                         | B      | B      | B      | B      | B      | B      | B      | B     | B     | B     | B     | B     |
| 山环素       | 0.5         | 1      | 2                         | 4      | 8      | 8      | 0.25   | 8      | 8      | 32     | 0.25  | 33    | 8     | 8     | 32    |
| 米诺环素      | 0.063       | 0.063  | 8                         | 0.031  | 1      | 16     | 0.015  | 2      | 0.5    | 8      | 0.063 | 16    | 2     | 1     | 8     |
| 替加环素      | 0.063       | 0.063  | 0.125                     | 0.063  | 0.031  | 0.063  | 0.016  | 0.016  | 0.031  | 0.5    | 0.25  | 8     | 0.25  | 0.125 | 1     |

表 5. 与山环素、米诺环素和替加环素相比的本发明的化合物的 MIC 值。

| 化合物编号     | MIC (µg/mL) |        |        |        |       |      |          |      |     |           |            |           |      |      |          |           |      |     |     |
|-----------|-------------|--------|--------|--------|-------|------|----------|------|-----|-----------|------------|-----------|------|------|----------|-----------|------|-----|-----|
|           | SA 101      | SA 191 | SA 161 | SA 158 | SE    | EF   | SP106    | SP1  | SP3 | HI        | MIC2       | EC1       | EC1  | KP1  | KP1      | KP1       | PA55 | AB3 | SM2 |
|           | 29213       |        | tetM   | tetK   | 12228 | tetM | 49619    | tetM |     | 3392<br>9 | 8176<br>05 | 2592<br>2 | tetA | tetA | 7E<br>05 | 3565<br>9 |      |     |     |
| S22-4-5-A | C           | C      | C      | B      | B     | C    | B        | B    | C   | C         | C          | B         | B    | B    | B        | C         | C    | A   | C   |
| S22-4-6-B | C           | B      | B      | B      | A     | B    | A        | B    | B   | C         | B          | B         | B    | B    | B        | B         | C    | A   | C   |
| S22-4-5-B | B           | B      | B      | B      | A     | B    | A        | B    | B   | C         | B          | B         | B    | B    | A        | B         | B    | A   | B   |
| 山环素       | 0.5         | 8      | 2      | 4      | 4     | 8    | 0.2<br>5 | 8    | 4   | 0.5       | 0.1<br>3   | 8         | 32   | 32   | 32       | 4         | 32   | 1   | 1   |
| 米诺环       | 0.06        | 8      | 8      | 0.0    | 0.1   | 16   | 0.0      | 2    | 16  | 1         | 0.0        | 0.5       | 8    | 8    | 32       | 8         | 16   | 8   | 0.5 |







[1186]

| 化合物<br>编号      | MIC (μg/mL) |           |           |           |           |           |           |           |           |             |           |            |           |                 |           |           |           |           |           |           |
|----------------|-------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-------------|-----------|------------|-----------|-----------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
|                | SA<br>101   | SA<br>161 | SA<br>158 | EF<br>327 | EF<br>404 | SP<br>160 | EC<br>107 | EC<br>155 | EC<br>878 | KP-457      | PM<br>385 | PA<br>555  | PA<br>556 | PA<br>1145      | PA<br>669 | PA<br>673 | PA<br>693 | EC<br>603 | AB<br>250 | SM<br>256 |
|                | 2921<br>3   | tetM      | tezK      | tetM      | tetM      | tetM      | 2592<br>2 | tetA      | tezK      | CTX-<br>M15 |           | BAA-<br>47 |           | Vivision<br>ice |           |           |           | tezA      |           |           |
| S22-4-4-<br>A  | C           | C         | B         | B         | C         | B         | B         | B         | C         | C           | C         | C          | C         | C               | B         | B         | A         | B         | B         | C         |
| S22-4-4-<br>B  | B           | B         | B         | B         | B         | A         | B         | B         | B         | A           | A         | B          | B         | B               | B         | B         | A         | A         | A         | B         |
| S22-4-7        | C           | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B           | B         | C          | B         | C               | B         | B         | A         | B         | A         | C         |
| S22-4-<br>10-A | C           | C         | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B           | B         | C          | B         | C               | B         | B         | A         | B         | A         | C         |
| S22-4-<br>10-B | B           | B         | B         | B         | B         | A         | B         | B         | B         | A           | A         | A          | B         | B               | B         | B         | A         | A         | A         | B         |
| S22-4-<br>11-A | B           | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B         | A           | A         | A          | B         | A               | A         | A         | A         | A         | A         | B         |
| S22-4-<br>11-B | C           | C         | B         | C         | C         | B         | B         | C         | B         | B           | A         | B          | B         | B               | B         | A         | A         | B         | C         | C         |
| S22-4-<br>12-A | C           | C         | B         | B         | C         | B         | B         | B         | B         | C           | C         | C          | C         | C               | B         | B         | A         | B         | A         | C         |
| S22-4-<br>12-B | A           | B         | A         | B         | B         | B         | A         | B         | B         | B           | B         | B          | B         | C               | B         | B         | A         | B         | A         | C         |
| S22-4-<br>15-A | B           | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B         | A           | A         | A          | B         | A               | A         | A         | A         | B         | B         | C         |
| S22-4-<br>17-A | B           | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B         | A           | A         | A          | B         | A               | A         | A         | A         | B         | A         | B         |
| S22-4-         | B           | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B         | A           | A         | A          | B         | A               | A         | A         | A         | B         | A         | C         |

[1187]

| 化合物<br>编号  | MIC (µg/mL) |           |           |           |           |           |           |           |           |              |           |            |           |                 |           |           |           |           |           |           |           |
|------------|-------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|--------------|-----------|------------|-----------|-----------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
|            | SA<br>101   | SA<br>161 | SA<br>158 | EF<br>327 | EF<br>404 | SP<br>160 | EC<br>107 | EC<br>155 | EC<br>878 | KP-457       | PM<br>385 | PA<br>555  | PA<br>556 | PA<br>1145      | PA<br>669 | PA<br>673 | PA<br>693 | EC<br>603 | AB<br>250 | SM<br>256 | BC<br>240 |
|            | 2921<br>3   | tetM      | tezK      | tetM      | tetM      | tetM      | 2592<br>2 | tetA      | tolC      | CTX-<br>M-15 |           | BAA-<br>47 |           | Vivision<br>ice |           |           |           | tetA      |           |           |           |
| 13-A       |             |           |           |           |           |           |           |           |           |              |           |            |           |                 |           |           |           |           |           |           |           |
| S22-4-14-A | B           | B         | B         | B         | B         | A         | B         | A         | B         | B            | A         | B          | B         | B               | B         | B         | A         | B         | A         | A         | B         |
| S22-4-20A  | B           | B         | B         | A         | A         | A         | B         | B         | B         | B            | A         | B          | B         | B               | B         | B         | A         | B         | A         | A         | A         |
| S22-4-21-A | C           | B         | B         | B         | B         | B         | C         | C         | C         | C            | C         | C          | C         | C               | B         | B         | A         | B         | C         | C         | C         |
| S22-4-16-A | B           | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B         | A            | A         | A          | A         | A               | A         | A         | A         | B         | A         | C         | B         |
| S22-4-18-A | A           | B         | B         | B         | B         | A         | B         | B         | A         | A            | A         | A          | B         | B               | A         | A         | A         | B         | A         | A         | A         |
| S22-4-22-A | C           | B         | B         | B         | B         | A         | B         | B         | B         | B            | B         | C          | C         | C               | B         | B         | A         | B         | A         | C         | C         |
| S22-4-19-A | B           | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B         | A            | A         | A          | B         | A               | A         | A         | A         | B         | A         | C         | B         |
| S23-4-3-B  | B           | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B         | A            | A         | A          | B         | B               | B         | B         | A         | A         | A         | B         | B         |
| S23-4-4-A  | C           | C         | B         | B         | C         | B         | B         | B         | B         | B            | C         | C          | C         | C               | B         | B         | A         | B         | A         | C         | C         |
| S23-4-4-B  | B           | B         | B         | B         | B         | A         | B         | A         | A         | B            | A         | A          | B         | B               | B         | B         | A         | A         | A         | A         | B         |
| S23-4-5-   | C           | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B            | B         | B          | B         | B               | B         | B         | A         | B         | B         | C         | C         |

[1188]

| 化合物<br>编号 | MIC (μg/mL) |           |           |           |           |           |           |           |           |              |           |            |           |                |           |           |           |           |           |           |           |
|-----------|-------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|--------------|-----------|------------|-----------|----------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
|           | SA<br>101   | SA<br>161 | SA<br>158 | EF<br>327 | EF<br>404 | SP<br>160 | EC<br>107 | EC<br>155 | EC<br>878 | KP-457       | PM<br>385 | PA<br>555  | PA<br>556 | PA<br>1145     | PA<br>669 | PA<br>673 | PA<br>693 | EC<br>603 | AB<br>250 | SM<br>256 | BC<br>240 |
|           | 2921<br>3   | tetM      | tezK      | tetM      | tetM      | tetM      | 2592<br>2 | tetA      | tolC      | CTX-<br>M-15 |           | BAA-<br>47 |           | Vividom<br>ice |           |           |           |           | tetA      |           |           |
| B         |             |           |           |           |           |           |           |           |           |              |           |            |           |                |           |           |           |           |           |           |           |
| S23-4-6-A | C           | C         | B         | C         | C         | B         | B         | B         | C         | C            | C         | C          | C         | C              | B         | B         | A         | B         | C         | C         | C         |
| S23-4-6-B | B           | B         | B         | A         | B         | A         | B         | B         | B         | B            | A         | B          | B         | B              | B         | B         | A         | B         | A         | B         | B         |
| S23-4-7-A | C           | C         | B         | B         | C         | B         | B         | B         | C         | B            | C         | C          | C         | C              | B         | B         | A         | B         | C         | C         | C         |
| S23-4-7-B | C           | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B            | B         | B          | B         | B              | B         | B         | A         | B         | C         | C         | C         |
| S23-4-8-A | C           | C         | B         | C         | C         | C         | B         | C         | C         | B            | C         | C          | B         | C              | B         | B         | A         | B         | C         | C         | C         |
| S23-4-8-B | C           | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B         | C         | C            | C         | C          | C         | C              | B         | B         | A         | B         | C         | C         | C         |
| S24-4-2-A | C           | C         | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B            | A         | B          | B         | B              | B         | B         | A         | B         | C         | C         | C         |
| S24-4-2-B | C           | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B            | A         | B          | B         | B              | B         | B         | A         | B         | C         | C         | C         |
| S24-4-1-A | B           | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B         | A            | A         | A          | A         | A              | A         | A         | A         | A         | A         | C         | C         |
| S24-4-1-B | B           | B         | B         | B         | B         | A         | B         | A         | B         | A            | A         | A          | A         | A              | A         | A         | A         | A         | A         | B         | B         |
| S24-4-3-  | C           | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B            | A         | B          | B         | B              | B         | B         | A         | A         | B         | C         | C         |

[1189]

| 化合物<br>编号      | MIC (μg/mL) |           |           |           |           |           |           |           |           |             |           |            |           |                |           |           |           |           |           |           |           |
|----------------|-------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-------------|-----------|------------|-----------|----------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
|                | SA<br>101   | SA<br>161 | SA<br>158 | EF<br>327 | EF<br>404 | SP<br>160 | EC<br>107 | EC<br>155 | EC<br>878 | KP-457      | PM<br>385 | PA<br>555  | PA<br>556 | PA<br>1145     | PA<br>669 | PA<br>673 | PA<br>693 | EC<br>603 | AB<br>250 | SM<br>256 | BC<br>240 |
|                | 2921<br>3   | tetM      | tezK      | tetM      | tetM      | tetM      | 2592<br>2 | tetA      | tolC      | CTX-<br>M15 |           | BAA-<br>47 |           | Vivison<br>100 |           |           |           | tetA      |           |           |           |
| A              |             |           |           |           |           |           |           |           |           |             |           |            |           |                |           |           |           |           |           |           |           |
| S24-4-3-<br>B  | B           | B         | B         | B         | B         | A         | B         | A         | B         | A           | A         | A          | A         | A              | A         | A         | A         | A         | A         | B         | B         |
| S24-4-9-<br>A  | C           | C         | C         | B         | C         | B         | C         | C         | C         | C           | C         | C          | C         | C              | B         | B         | A         | B         | C         | C         | C         |
| S24-4-9-<br>B  | C           | C         | B         | B         | B         | B         | C         | C         | C         | C           | C         | C          | B         | C              | B         | B         | A         | B         | C         | C         | C         |
| S24-4-9-<br>C  | C           | C         | C         | C         | C         | C         | C         | C         | C         | C           | C         | C          | C         | C              | B         | B         | A         | B         | C         | C         | C         |
| S24-4-9-<br>D  | C           | C         | B         | C         | C         | B         | C         | B         | C         | C           | C         | C          | B         | C              | B         | B         | A         | B         | C         | C         | C         |
| S24-4-<br>11-A | C           | B         | B         | B         | B         | B         | C         | C         | C         | C           | C         | C          | C         | C              | B         | B         | A         | B         | C         | C         | C         |
| S24-4-<br>11-B | C           | C         | B         | B         | C         | C         | C         | C         | C         | C           | C         | C          | C         | C              | B         | B         | A         | B         | C         | C         | C         |
| S24-4-<br>10-A | C           | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B           | B         | B          | B         | B              | B         | B         | A         | B         | C         | C         | C         |
| S24-4-<br>10-B | C           | C         | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B           | B         | B          | B         | C              | B         | B         | A         | B         | C         | C         | C         |
| S24-4-<br>12-A | C           | C         | B         | C         | C         | C         | C         | C         | C         | C           | C         | C          | C         | C              | B         | B         | A         | B         | C         | C         | C         |
| S24-4-         | C           | C         | B         | B         | B         | B         | B         | C         | C         | C           | C         | C          | B         | C              | B         | B         | A         | B         | C         | C         | C         |

[1190]

| 化合物<br>编号  | MIC (µg/mL) |           |           |           |           |           |           |           |           |              |           |            |           |                 |           |           |           |           |           |           |           |
|------------|-------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|--------------|-----------|------------|-----------|-----------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
|            | SA<br>101   | SA<br>161 | SA<br>158 | EF<br>327 | EF<br>404 | SP<br>160 | EC<br>107 | EC<br>155 | EC<br>878 | KP-457       | PM<br>385 | PA<br>555  | PA<br>556 | PA<br>1145      | PA<br>669 | PA<br>673 | PA<br>693 | EC<br>603 | AB<br>250 | SM<br>256 | BC<br>240 |
|            | 2921<br>3   | tetM      | tezK      | tetM      | tetM      | tetM      | 2592<br>2 | tetA      | tolC      | CTX-<br>M-15 |           | BAA-<br>47 |           | Vivision<br>ice |           |           |           | tetA      |           |           |           |
| 12-B       |             |           |           |           |           |           |           |           |           |              |           |            |           |                 |           |           |           |           |           |           |           |
| S24-5-13-B | C           | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B         | C            | C         | C          | C         | C               | B         | B         | A         | B         | C         | C         | C         |
| S24-4-14-A | B           | B         | B         | B         | B         | A         | B         | B         | B         | B            | B         | C          | B         | C               | B         | B         | A         | B         | A         | C         | C         |
| S24-4-14-B | C           | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B            | C         | C          | B         | C               | B         | B         | A         | B         | C         | C         | C         |
| S24-4-15   | C           | C         | B         | C         | C         | B         | B         | B         | C         | C            | C         | C          | C         | C               | B         | B         | A         | B         | C         | C         | C         |
| S24-4-5-A  | C           | C         | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B            | A         | B          | B         | B               | B         | B         | A         | B         | C         | C         | C         |
| S24-4-5-B  | C           | C         | B         | B         | B         | B         | B         | B         | C         | C            | B         | C          | B         | C               | B         | B         | A         | B         | C         | C         | C         |
| S24-4-4-A  | B           | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B            | B         | B          | B         | B               | B         | B         | A         | B         | A         | C         | C         |
| S24-4-4-B  | C           | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B         | C         | B            | C         | C          | B         | C               | B         | B         | A         | B         | C         | C         | C         |
| S24-4-7-A  | B           | C         | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B            | B         | B          | B         | C               | B         | B         | A         | B         | A         | C         | C         |
| S24-4-7-B  | C           | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B         | C            | C         | C          | B         | C               | B         | B         | A         | B         | C         | C         | C         |
| S24-4-6-A  | B           | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B         | C            | C         | C          | C         | C               | B         | B         | A         | B         | B         | C         | C         |

[1191]

| 化合物<br>编号     | MIC (μg/mL) |           |           |           |           |           |           |           |           |              |           |            |           |                 |           |           |           |           |           |           |           |
|---------------|-------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|--------------|-----------|------------|-----------|-----------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
|               | SA<br>101   | SA<br>161 | SA<br>158 | EF<br>327 | EF<br>404 | SP<br>160 | EC<br>107 | EC<br>155 | EC<br>878 | KP-457       | PM<br>385 | PA<br>555  | PA<br>556 | PA<br>1145      | PA<br>669 | PA<br>673 | PA<br>693 | EC<br>603 | AB<br>250 | SM<br>256 | BC<br>240 |
|               | 2921<br>3   | tetM      | tezK      | tetM      | tetM      | tetM      | 2592<br>2 | tetA      | tolC      | CTX-<br>M-15 |           | BAA-<br>47 |           | Vivision<br>ice |           |           |           |           | tetA      |           |           |
| A             |             |           |           |           |           |           |           |           |           |              |           |            |           |                 |           |           |           |           |           |           |           |
| S24-4-6-<br>B | C           | B         | B         | B         | B         | A         | B         | B         | C         | C            | C         | C          | C         | C               | B         | B         | A         | B         | C         | C         | C         |
| S24-4-8-<br>A | C           | C         | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B            | B         | C          | C         | C               | B         | B         | A         | B         | B         | C         | C         |
| S24-4-8-<br>B | C           | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B         | C            | C         | C          | C         | C               | B         | B         | A         | B         | C         | C         | C         |
| S25-4-3-<br>A | C           | C         | B         | B         | C         | B         | B         | B         | B         | C            | C         | C          | B         | C               | B         | B         | A         | B         | C         | C         | C         |
| S25-4-3-<br>B | B           | B         | B         | B         | B         | A         | B         | A         | A         | B            | A         | A          | B         | A               | A         | A         | A         | B         | B         | C         | C         |
| S25-4-4-<br>A | C           | C         | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B         | C            | C         | C          | C         | C               | B         | B         | A         | B         | B         | C         | C         |
| S25-4-4-<br>B | A           | B         | A         | A         | A         | A         | A         | A         | A         | B            | A         | A          | B         | A               | A         | A         | A         | B         | A         | B         | B         |
| S25-4-5-<br>A | C           | C         | B         | B         | B         | B         | B         | B         | C         | C            | C         | C          | C         | C               | B         | B         | A         | B         | B         | C         | C         |
| S25-4-5-<br>B | C           | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B         | C            | C         | C          | C         | C               | B         | B         | A         | B         | B         | C         | C         |
| S25-4-2-<br>A | A           | A         | A         | A         | A         | A         | A         | A         | A         | A            | A         | A          | B         | A               | A         | A         | A         | A         | A         | A         | B         |
| S25-4-2-<br>B | A           | A         | A         | A         | A         | A         | A         | A         | A         | A            | A         | A          | B         | A               | A         | A         | A         | A         | A         | A         | B         |
| S25-4-2-<br>A | A           | A         | A         | A         | A         | A         | A         | A         | A         | B            | A         | A          | B         | A               | A         | A         | A         | A         | A         | A         | B         |

[1192]

| 化合物<br>编号 |  | MIC (µg/mL) |           |           |           |           |           |           |           |           |             |           |            |           |                 |           |           |           |           |           |           |           |
|-----------|--|-------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-------------|-----------|------------|-----------|-----------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
|           |  | SA<br>101   | SA<br>161 | SA<br>158 | EF<br>327 | EF<br>404 | SP<br>160 | EC<br>107 | EC<br>155 | EC<br>878 | KP-457      | PM<br>385 | PA<br>555  | PA<br>556 | PA<br>1145      | PA<br>609 | PA<br>673 | PA<br>693 | EC<br>603 | AB<br>250 | SM<br>256 | BC<br>240 |
|           |  | 2921<br>3   | terM      | terK      | terM      | terM      | terM      | 2592<br>2 | terA      | holC      | CTX-<br>M15 |           | BAA-<br>47 |           | Vivision<br>ice |           |           |           | terA      |           |           |           |
| B         |  |             |           |           |           |           |           |           |           |           |             |           |            |           |                 |           |           |           |           |           |           |           |
| S25-4-1-A |  | A           | A         | A         | A         | A         | A         | A         | A         | A         | A           | A         | A          | A         | A               | A         | A         | A         | A         | A         | A         | B         |
| S25-4-1-B |  | B           | C         | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B           | B         | B          | B         | C               | B         | B         | A         | B         | A         | C         | C         |
| S25-4-6   |  | B           | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B           | A         | B          | B         | A               | B         | B         | A         | B         | C         | C         | C         |
| S26-4-1-A |  | B           | B         | B         | B         | B         | A         | B         | B         | B         | A           | A         | A          | A         | A               | A         | A         | A         | A         | A         | B         | B         |
| S26-4-1-B |  | C           | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B           | A         | A          | B         | A               | A         | A         | A         | B         | A         | C         | C         |
| S26-4-2-A |  | C           | C         | B         | B         | B         | B         | B         | C         | C         | B           | A         | C          | C         | C               | B         | B         | A         | B         | C         | C         | C         |
| S26-4-3-A |  | B           | B         | B         | B         | B         | A         | B         | B         | B         | A           | A         | A          | A         | A               | A         | A         | A         | A         | A         | B         | B         |
| S26-4-4-A |  | B           | B         | A         | B         | B         | A         | B         | A         | B         | A           | A         | A          | B         | B               | B         | B         | A         | A         | A         | A         | B         |
| S26-4-5-A |  | B           | B         | B         | B         | B         | A         | B         | A         | B         | A           | A         | A          | B         | A               | A         | A         | A         | A         | A         | A         | B         |
| S27-4-3   |  | C           | B         | B         | B         | B         | B         | B         | C         | B         | B           | C         | B          | B         | B               | B         | B         | A         | B         | C         | C         | C         |
| S27-4-7   |  | C           | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B           | B         | B          | B         | B               | B         | B         | A         | B         | C         | C         | C         |
| S27-4-8-B |  | A           | B         | B         | A         | B         | A         | B         | B         | A         | A           | A         | A          | A         | A               | A         | A         | A         | B         | B         | C         | C         |

[1193]

| 化合物<br>编号      | MIC ( $\mu\text{g/mL}$ ) |           |           |           |           |           |           |           |           |              |           |            |           |                |           |           |           |           |           |           |           |
|----------------|--------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|--------------|-----------|------------|-----------|----------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
|                | SA<br>101                | SA<br>161 | SA<br>158 | EF<br>327 | EF<br>404 | SP<br>160 | EC<br>107 | EC<br>155 | EC<br>878 | KP-457       | PM<br>385 | PA<br>555  | PA<br>556 | PA<br>1145     | PA<br>609 | PA<br>673 | PA<br>693 | EC<br>603 | AB<br>250 | SM<br>256 | BC<br>240 |
|                | 2921<br>3                | tetM      | terK      | terM      | terM      | terM      | 2892<br>2 | terA      | terC      | CTX-<br>M-15 |           | BAA-<br>47 |           | Vivison<br>ice |           |           |           | terA      |           |           |           |
| S27-4-1-<br>A  | A                        | A         | A         | A         | A         | A         | A         | B         | A         | A            | A         | A          | A         | A              | A         | A         | A         | B         | A         | C         | A         |
| S27-4-1-<br>B  | A                        | A         | A         | A         | A         | A         | A         | B         | A         | A            | A         | A          | A         | A              | A         | A         | A         | B         | A         | C         | B         |
| S27-4-9-<br>B  | A                        | A         | A         | A         | A         | A         | A         | A         | A         | A            | A         | A          | A         | A              | A         | A         | A         | B         | A         | B         | A         |
| S27-4-<br>10-B | A                        | A         | A         | A         | A         | A         | A         | A         | A         | A            | A         | A          | A         | A              | A         | A         | A         | B         | A         | B         | A         |
| S27-4-<br>11-B | A                        | A         | A         | A         | A         | A         | A         | B         | A         | A            | A         | A          | A         | A              | A         | A         | A         | B         | A         | C         | B         |
| S27-4-5        | B                        | B         | A         | A         | A         | A         | B         | B         | A         | B            | A         | A          | B         | A              | A         | A         | A         | B         | A         | C         | C         |
| S27-4-4        | B                        | B         | B         | A         | A         | A         | B         | B         | B         | B            | B         | A          | B         | A              | A         | A         | A         | B         | B         | C         | C         |
| S27-4-<br>12-B | A                        | A         | A         | A         | A         | A         | B         | B         | A         | A            | A         | A          | A         | A              | A         | A         | A         | B         | A         | C         | C         |
| S27-4-6        | B                        | B         | A         | A         | A         | A         | B         | B         | B         | B            | C         | B          | B         | B              | B         | B         | A         | B         | A         | C         | C         |
| S27-4-<br>13-A | B                        | A         | A         | A         | A         | A         | A         | A         | A         | A            | A         | A          | B         | A              | A         | A         | A         | B         | A         | C         | B         |
| S27-4-<br>13-B | B                        | A         | B         | A         | A         | A         | A         | A         | A         | A            | A         | A          | B         | A              | A         | A         | A         | B         | A         | C         | B         |
| S27-4-2        | C                        | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B         | B         | C            | B         | C          | C         | C              | B         | B         | A         | B         | A         | C         | C         |
| S27-4-<br>14-B | A                        | A         | A         | A         | A         | A         | B         | B         | A         | A            | A         | A          | B         | A              | A         | A         | A         | B         | A         | C         | B         |

[1194]

| 化合物<br>编号 | MIC (μg/mL) |           |           |           |           |           |           |           |           |              |           |            |           |                 |           |           |           |
|-----------|-------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|--------------|-----------|------------|-----------|-----------------|-----------|-----------|-----------|
|           | SA<br>101   | SA<br>161 | SA<br>158 | EF<br>337 | EF<br>404 | SP<br>160 | EC<br>107 | EC<br>155 | EC<br>878 | KP457        | PM<br>385 | PA<br>555  | PA<br>556 | PA<br>1145      | PA<br>660 | PA<br>673 | PA<br>693 |
|           | 2921<br>3   | terM      | terK      | terM      | terM      | terM      | 2892<br>2 | terA      | terC      | CTX-<br>M-15 |           | BAA-<br>47 |           | Vivision<br>186 |           |           | terA      |
| 山环素       | 0.5         | 2         | 4         | 4         | 4         | 8         | 8         | 32        | 1         | 8            | 8         | 32         | 1         | 32              | 33        | 33        | 32        |
| 米诺环素      | 0.0<br>6    | 8         | 0.0<br>3  | 32        | 8         | 2         | 0.5       | 8         | 0.2<br>5  | 8            | 16        | 16         | 0.1<br>3  | 32              | 33        | 33        | 33        |
| 替加环素      | 0.0<br>6    | 0.1<br>3  | 0.0<br>6  | 0.0<br>6  | 0.0<br>3  | 0.0<br>2  | 0.0<br>3  | 0.5       | 0.0<br>3  | 1            | 4         |            | 0.2<br>5  | 16              | 32        | 33        | 2         |
|           |             |           |           |           |           |           |           |           |           |              |           | 16         |           |                 |           | 8         | 1         |
|           |             |           |           |           |           |           |           |           |           |              |           |            |           |                 |           |           | 16        |

[1195] 小鼠肺炎研究。生物体：肺炎克雷白杆菌 (K.pneumoniae) UNT023-1 (KPC产生菌株)

[1196] 动物：雌性CD-1小鼠 (22±2g) (Harlan实验室)

[1197] 预处理:对于部分嗜中性白血球减少(基于上述毒性研究),在第4天环磷酰胺 150mg/kg IP。

[1198] 感染过程:通过IP注射0.15mL的氯胺酮HCl (40mg/kg b.w.)+甲苯噻嗪 (6mg/kg b.w.) 混合物将小鼠麻醉。用指定接种物鼻内 (IN) 接种麻醉的小鼠 (最终感染剂量约6-7log<sub>10</sub>CFU/小鼠)。对于IN接种,将滴剂置于外鼻孔,等待吸入。在接种之后,将每只小鼠放回其笼中,监测其恢复。

[1199] 处理:对于每个剂量组,在感染后2小时开始给药,并且在感染后12小时施用第二次剂量。

[1200] 终点:对24小时肺CFU计数。经由吸入CO<sub>2</sub>将动物处以安乐死,无菌取出它们的肺,均质化,稀释并铺板进行CFU测定。

[1201] 结果:将结果概述在表9中。

[1202] 表9

[1203]

| 组  | 测试制品         | MIC (μg/mL) | mg/kg/<br>dose | 途径/<br>给药方案<br>(感染后小时) | 平均<br>log <sub>10</sub><br>CFU/对肺 | 标准偏差 | 由24小时<br>对照的<br>Log <sub>10</sub> 变化 | 由2小时<br>对照的<br>Log <sub>10</sub> 变化 |
|----|--------------|-------------|----------------|------------------------|-----------------------------------|------|--------------------------------------|-------------------------------------|
| 1  | S4-14-14-A   | 0.0625      | 40             | IV, BID 2 和<br>12 小时   | 6.32                              | 0.19 | -3.18                                | -1.22                               |
| 2  |              |             | 15             |                        | 6.71                              | 0.61 | -2.79                                | -0.83                               |
| 3  |              |             | 5              |                        | 9.16                              | 0.29 | -0.33                                | 1.63                                |
| 4  | S4-14-5-A    | 0.0625      | 40             |                        | 6.69                              | 0.45 | -2.81                                | -0.85                               |
| 5  |              |             | 15             |                        | 7.51                              | 0.32 | -1.99                                | -0.03                               |
| 6  |              |             | 5              |                        | 9.11                              | 0.14 | -0.38                                | 1.58                                |
| 7  | S5-10-3-B    | 0.125       | 40             |                        | 6.28                              | 0.18 | -3.21                                | -1.26                               |
| 8  |              |             | 15             |                        | 6.92                              | 0.20 | -2.58                                | -0.62                               |
| 9  |              |             | 5              |                        | 7.82                              | 0.28 | -1.88                                | 0.08                                |
| 10 | 替加环素         | 1           | 80             |                        | 8.27                              | 0.22 | -1.23                                | 0.73                                |
| 11 | 介质, 24小时, 对照 |             |                |                        | 9.50                              | 0.21 |                                      | 1.96                                |
| 12 | 2小时, 感染对照    |             |                |                        | 7.54                              | 0.19 | -1.96                                |                                     |